

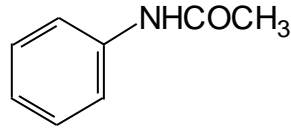
Лікарські речовини – похідні ароматичних амінів.

План

- 1. Загальна характеристика амінів ароматичного ряду та пошук в їх ряду сполук з жарознижувальною дією.**
- 2. Лікарські речовини – похідні ароматичних амінів: парацетамол, ксикаїн, тримекаїн.**

Найпростішим аміном ароматичного ряду є анілін, який має здатність знижувати температуру тіла, але внаслідок своєї токсичності в медичній практиці не застосовується.

Як жарознижуючий засіб застосовувався ацетанлід (антифебрін). Він менш токсичний, але при тривалому застосуванні також спричиняє отруєння.

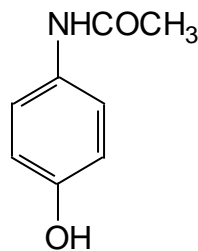


ацетанлід

Установлено, що анілін, який утворюється в результаті гідролізу ацетанліду, окиснюється в організмі до *p*-амінофенолу. Таке окиснення можна розглядати як захисну реакцію, оскільки *p*-амінофенол менш токсичний і порівняно легко виводиться з організму. У результаті вивчення фармакологічної дії похідних *p*-амінофенолу було синтезовано малотоксичні лікарські засоби парацетамол і фенацетин. Створення нових лікарських засобів на основі дослідження продуктів перетворення аніліну в організмі відомо під назвою «принцип фенацетину».

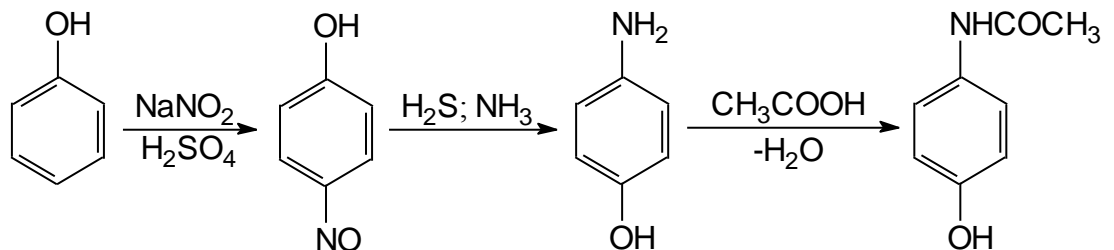
Парацетамол (Paracetamol) (ДФУ)

Paracetamol*



N-(4-Гідроксифеніл)ацетамід

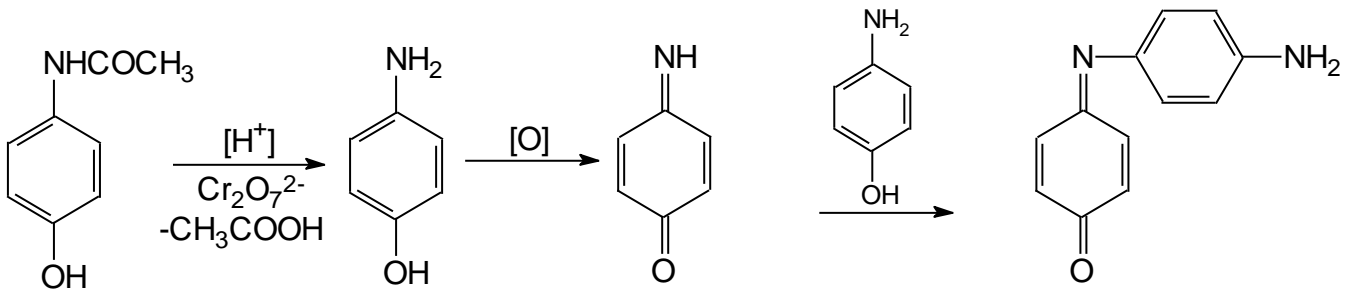
Здобування. Фенол нітروزують натрію нітритом у кислому середовищі. Утворений *p*-нітрозфенол відновлюють сірководнем в аміачному середовищі до *p*-амінофенолу, який ацетилюють:



Властивості. Кристалічний порошок білого кольору. Помірно розчинний у воді, легко розчинний у 96%-вому спирті, дуже мало розчинний у метиленхлориді. Завдяки фенольному гідроксилу розчиняється в лугах.

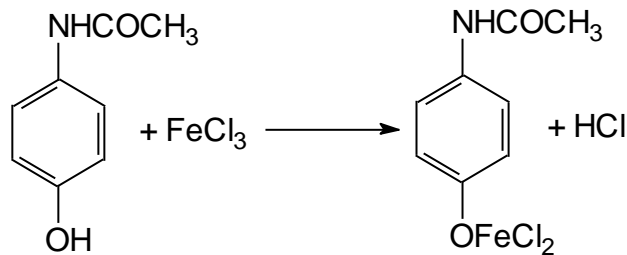
Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними константами: температурою плавлення, УФ- та ІЧ-спектроскопія.

2. При нагріванні з калію дихроматом у присутності кислоти утворюється індофенол фіолетового кольору, який не переходить у червоний:

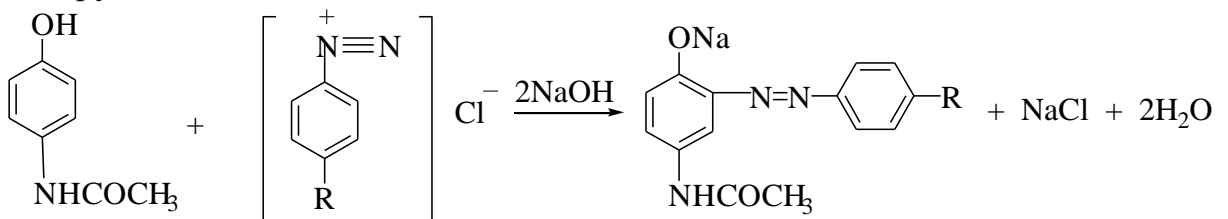


3. Субстанція дає реакцію на ацетил після нагрівання на відкритому полум'ї.

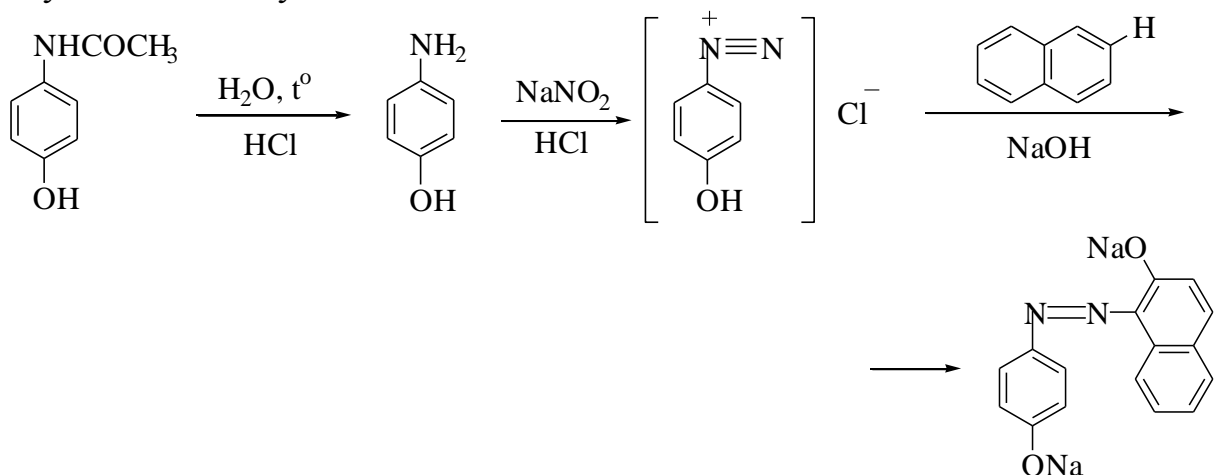
4. Нефармакопейні реакції: а) з розчином феруму (III) хлориду утворюється синьо-фіолетове забарвлення:



б) наявність у молекулі фенольного гідроксилу зумовлює реакцію парацетамолу із солями діазонію – утворюється азобарвник червоного кольору:

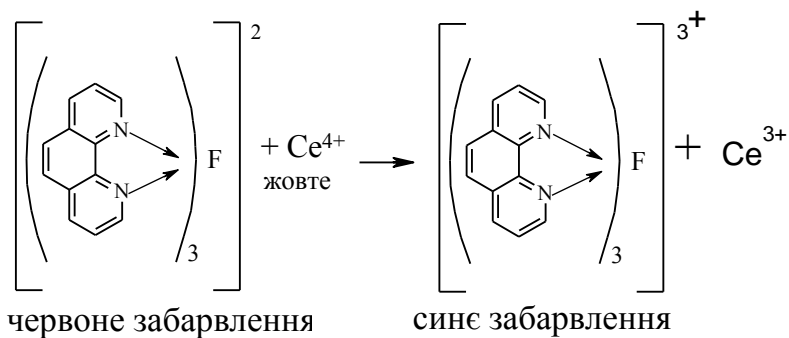
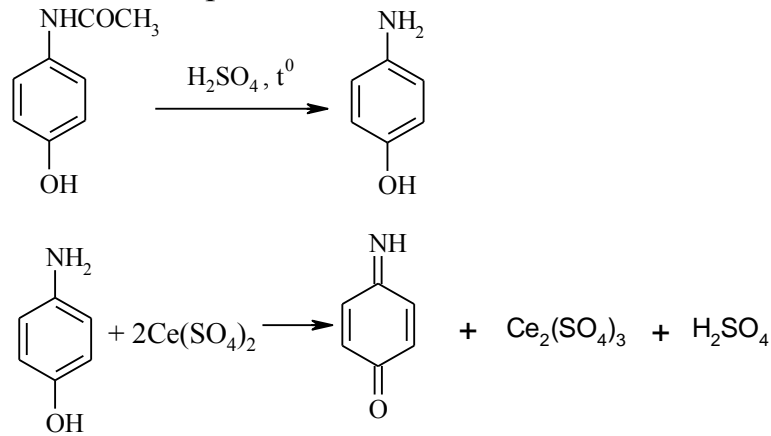


в) після кислотного гідролізу, під час якого утворюється первинна ароматична аміногрупа, лікарська речовина дає реакцію діазотування з наступним азосполученням:

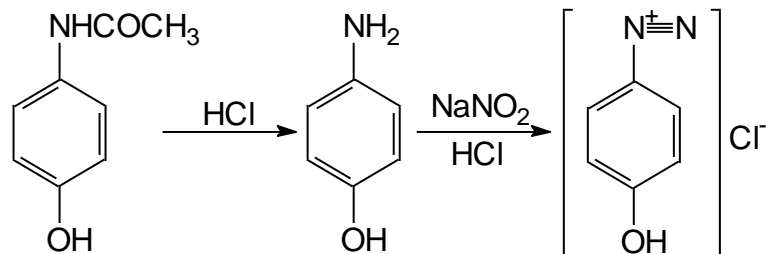


1. Кількісне визначення. 1. Цериметрія (ДФУ) після попереднього гідролізу субстанції кислотою сульфатною розведеною і подальшим

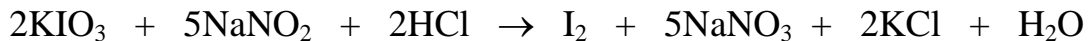
титруванням розчином церію (IV) сульфатом, індикатор – фероїн.
Паралельно проводять контрольний дослід, $s=1/2$:



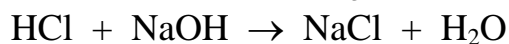
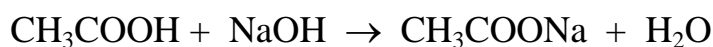
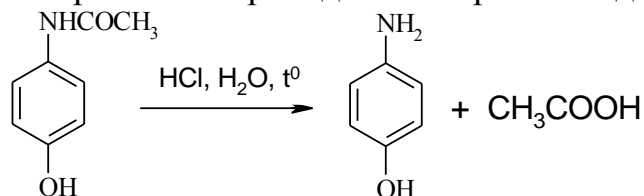
2. Нітритометрія після гідролізу лікарської речовини, пряме титрування, індикатор – йодид крохмальний папір, $s = 1$:



Точку еквівалентності визначають за посинінням йодкрохмального паперу від надлишкової краплі титранту:



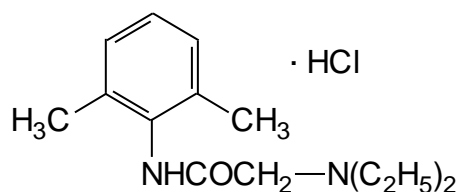
3. Алкаліметрія після кислотного гідролізу, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s = 1$. Паралельно проводять контрольний дослід:



Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

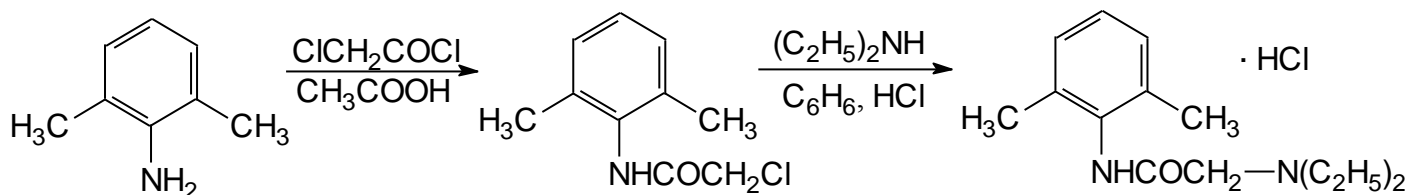
Застосування. Жарознижуючий і болезаспокійливий засіб.

Ксикаїн (Xucainum)
Лідокаїн (Lidocainum)



Діетиламіно-2,6-диметилацетаніліду гідрохлорид

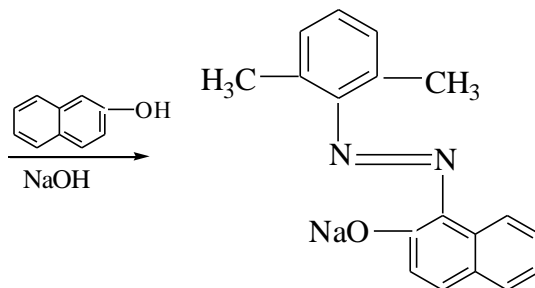
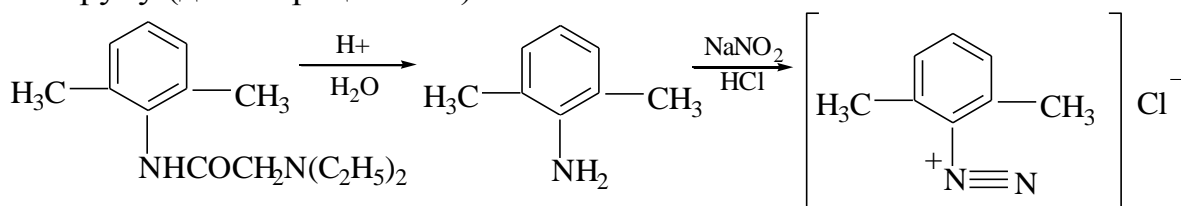
Здобування. 2,6-Диметиланілін ацетилюють хлорангідридом хлороцтової кислоти в оцтовокислому середовищі, каталізатор – натрію ацетат. Потім отриманий 2,6-диметилхлорацетанілід кип'яють в бензолі з діетиламіном:



Властивості. Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок гіркого смаку. Легко розчинний у воді, спирті і хлороформі, не розчинний в ефірі.

Ідентифікація. 1. Субстанція дає реакції на хлориди.

2. При нагріванні лікарського засобу з розчинами лугів або кислот утворюється 2,6-диметиланілін, який дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу (див. парацетамол):



Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності ртуті (II) ацетату, $s = 1$.

2. Аргентометрія, зворотне титрування, $s = 1$.

3. Алкаліметрія в присутності хлороформу, $s = 1$.

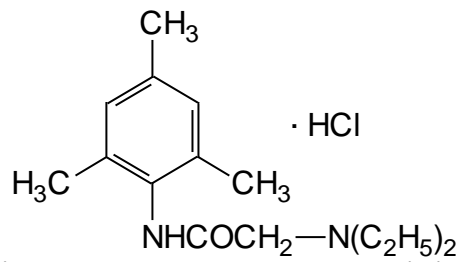
4. Нітритометрія після кислотного гідролізу, $s = 1$.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Місцевий анестетик. На відміну від прокаїну гідрохлориду, не є антагоністом сульфаніламідних лікарських засобів. Має антиаритмічну дію. Входить до складу мазі «Ауробін», яку застосовують при геморої.

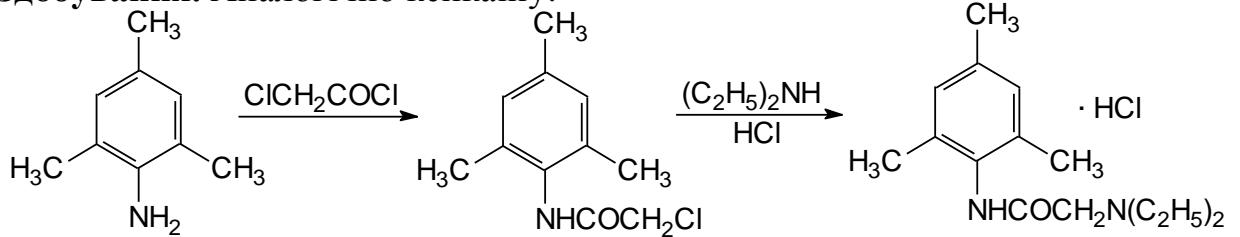
Тримекаїн (Trimesainum)

Trimecaine hydrochloride*



Діетиламіно-2,4,6-триметилацетаніліду гідрохлорид

Здобування. Аналогічно ксикаїну:



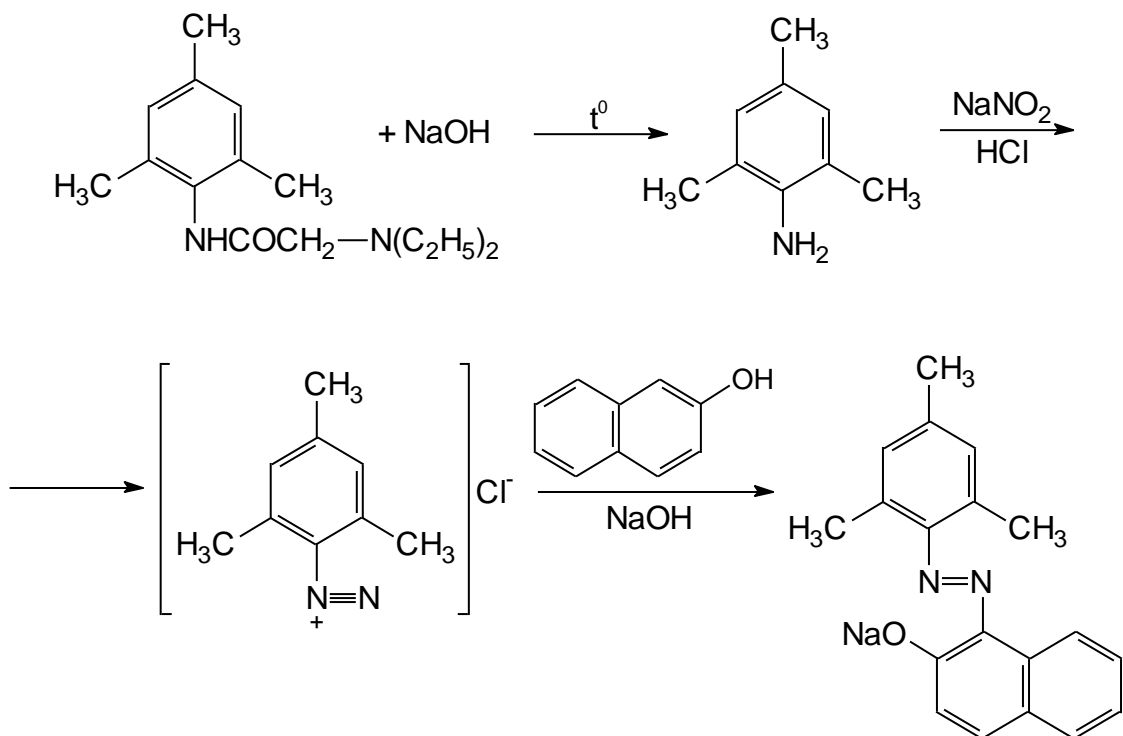
2,4,6-триметиланілін

2,4,6-триметилхлорацетанілід

Властивості. Білий або ледь жовтуватий кристалічний порошок. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у спирті та хлороформі, практично не розчинний в ефірі.

Ідентифікація. 1. Субстанція дає реакції на хлориди.

2. При гідролізі лікарської речовини (кислотному або лужному) утворюється мезидин, який дає реакцію на первинну ароматичну аміногрупу:



- Кількісне визначення.** 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, пряме титрування з контрольним дослідом у присутності ртуті (II) ацетату, $s = 1$.
2. Аргентометрія, зворотне титрування $s = 1$.
3. Алкаліметрія в присутності хлороформу, $s = 1$.
4. Нітритометрія після гідролізу лікарської речовини, $s = 1$.

Зберігання. У щільно закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Місцевий анестетик. За силою та тривалістю дії перевершує прокаїну гідрохлорид.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. –Х.: PIPER, 2001. – 531 с.
2. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 1–Х.: PIPER, 2004. – 494 с.
3. Державна Фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 2–Харків: Державне підприємство „Науково-експертний фармакопейний центр”, 2008. – 620 с.
4. Фармацевтична хімія. Підручник для вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III- IV рівнів акредитації /За загальною редакцією П.О. Безуглого. – Вінниця, Нова книга, 2008. -560 с.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – В 2 ч. Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. ин-тов и фак. мед. ин-тов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.