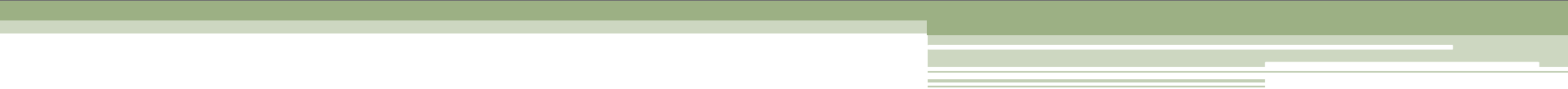
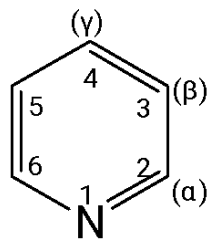


**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,  
ОТНОСЯЩИЕСЯ К  
ПРОИЗВОДНЫМ ПИРИДИНА :  
производные никотиновой и  
изоникотиновой кислоты**

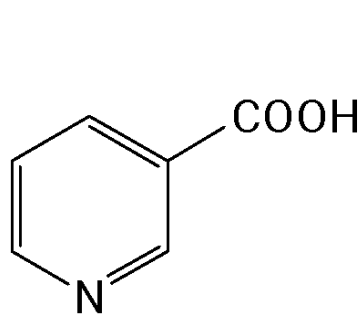


# ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

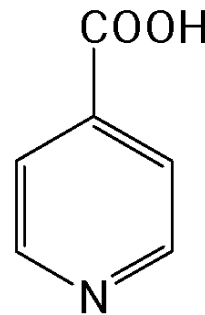
В медицинской практике применяют синтетические производные никотиновой ( $\beta$ -пиридинкарбоновой), изоникотиновой ( $\gamma$ -пиридинкарбоновой) кислот, 2,6-диметилпиридина (2,6-лутидина). Основу их химической структуры составляет *пиридин*:



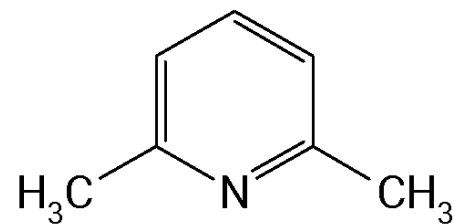
пиридин



НИКОТИНОВАЯ  
КИСЛОТА



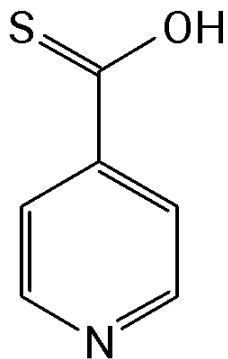
ИЗОНИКОТИНОВАЯ  
КИСЛОТА



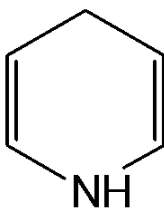
2,6-ДИМЕТИЛПИРИДИН

# ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

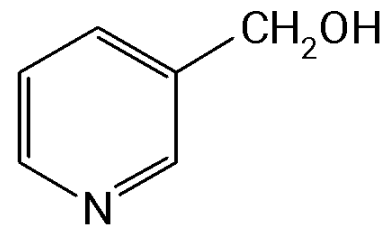
*Пиридин* является структурной основой изотионикотиновой кислоты, 5-оксиметил-пиридиновых витаминов и 1,4-дигидропиридина:



изотиони-  
котиновая  
кислота



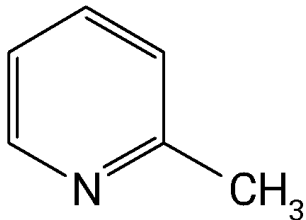
1,4-дигидро-  
пиридин



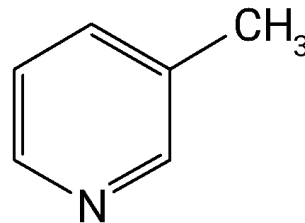
5-оксиметил-  
пиридин

# Получение производных пиридина

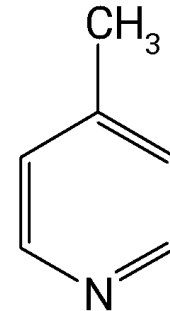
Исходными продуктами для получения пиридинкарбоновых кислот являются содержащиеся в каменноугольной смоле жидкие вещества – *пиколины*. Пиколиновую фракцию подвергают фракционному разделению на  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -пиколины:



$\alpha$ -пиколин



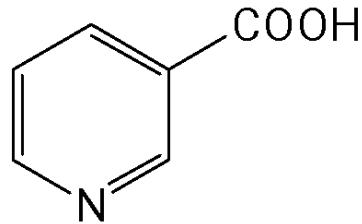
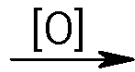
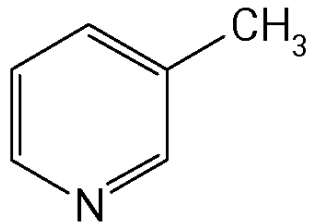
$\beta$ -пиколин



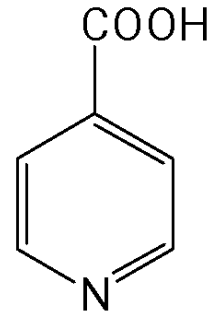
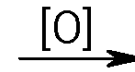
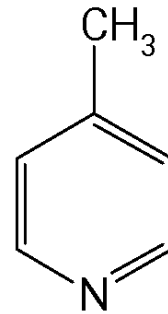
$\gamma$ -пиколин

# Получение производных пиридина

Окислением  $\beta$ -пиколина получают никотиновую,  $\gamma$ -пиколина — изоникотиновую кислоту:



никотиновая  
кислота



изоникотиновая  
кислота

$\beta$ -пиколин

$\gamma$ -пиколин

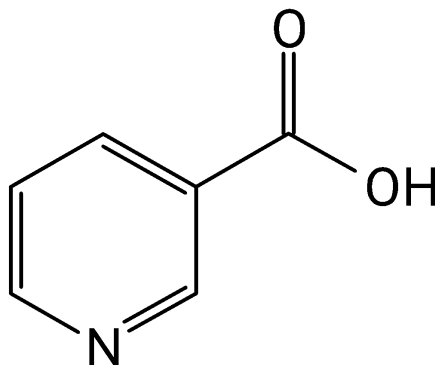
## ПРОИЗВОДНЫЕ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

В медицинской практике применяют *никотиновую кислоту* (витамин РР) и ее производные: *никотинамид*, *никетамид* (диэтиламид никотиновой кислоты), *никамилон*, сочетающий в молекуле ГАМК и кислоту никотиновую.

Кислота никотиновая имеет амфотерный характер ввиду наличия атома азота в пиридиновом цикле (основные свойства) и подвижного атома водорода в карбоксильной группе (кислотные свойства). У ее производных преобладают основные свойства, так как водород в карбоксильной группе замещен азотсодержащими радикалами.

# Nicotinic acid

## КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ



### ОПИСАНИЕ

Белый кристаллический порошок, без запаха, слабокислого вкуса.

### РАСТВОРИМОСТЬ

Умеренно растворим в воде, растворим в горячей воде, мало растворим в этаноле, очень мало растворим в эфире и хлороформе.

# Nicotinic acid

## КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

### Подлинность

1. Т.пл. 234 – 238°C.

2. ИК- и УФ-спектрофотометрия.

3. Реакция на третичные амины:

при добавлении к раствору препарата реактива Драгендорфа образуется осадок *кирпично-красного* цвета.

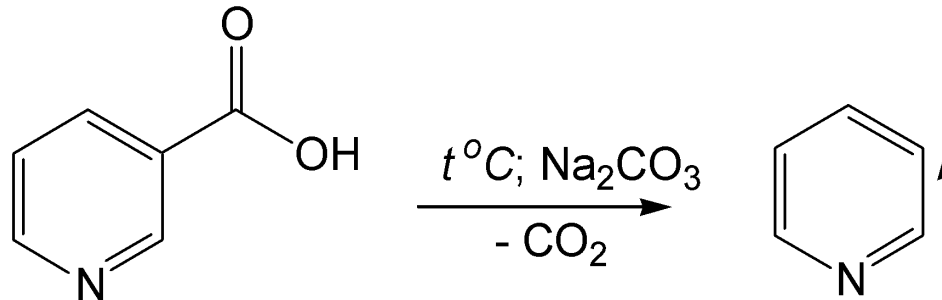


# Nicotinic acid

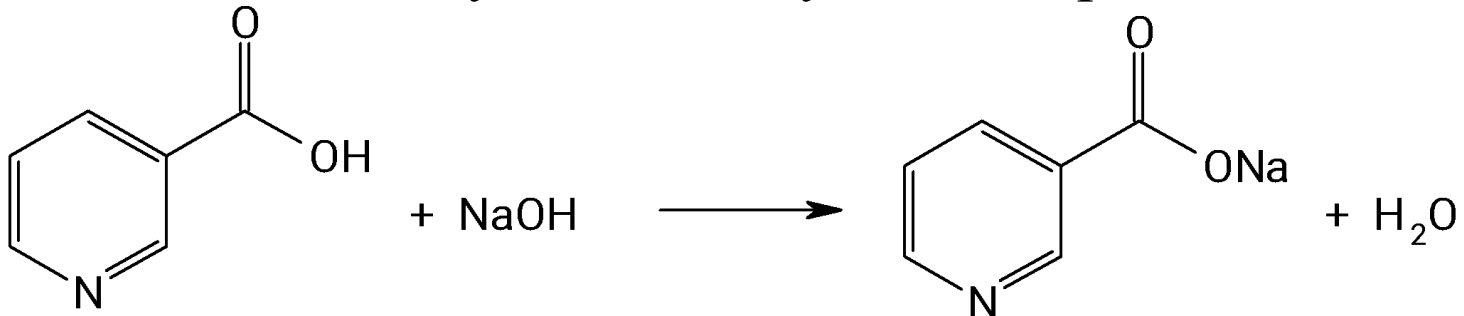
## КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

### 4. Реакции разложения:

- При нагревании с кристалликом карбонатом натрия, образуется пиридин, который легко обнаружить по *характерному запаху*:



- По продуктам разложения в сильнощелочной среде можно отличить кислоту никотиновую от ее производных:

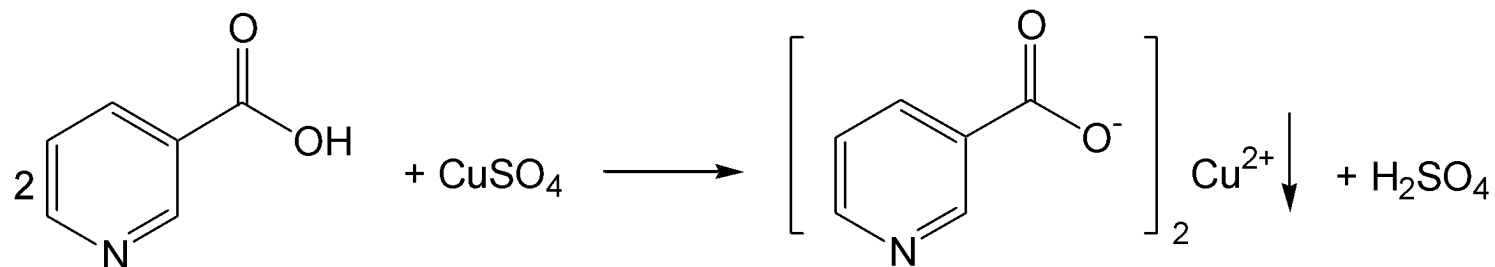
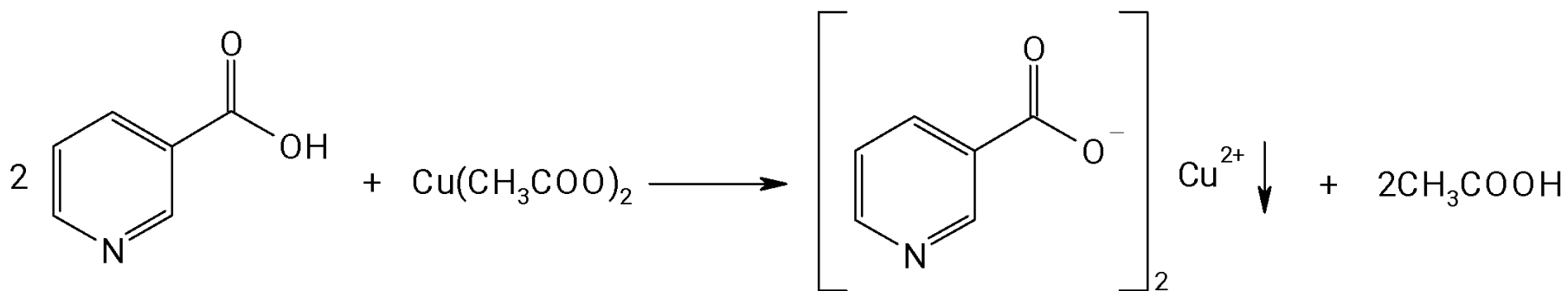


# Nicotinic acid

## КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

### 5. Реакции комплексообразования:

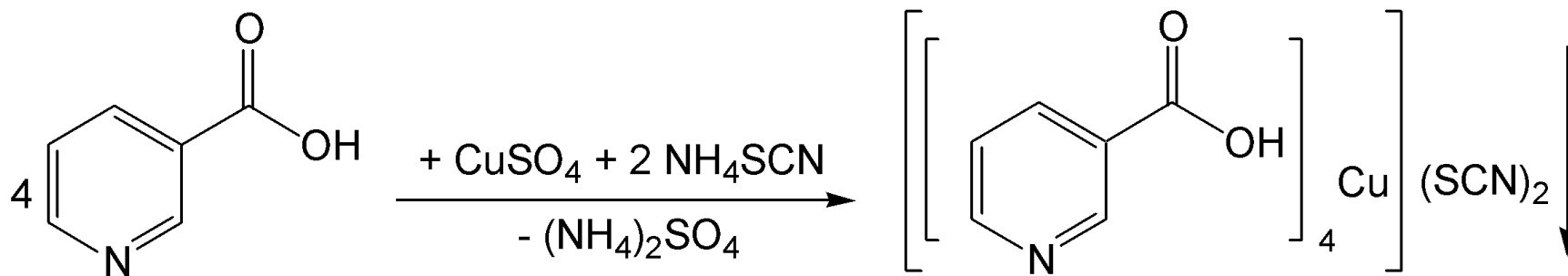
Ввиду кислотных свойств образует окрашенные нерастворимые соли с ионами меди (II) образует осадок *синего* цвета:



# Nicotinic acid

## КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

Если реакцию выполнять в присутствии тиоцианата аммония, получается комплексное соединение, окрашенное в *зеленый* цвет:



# Nicotinic acid

## КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

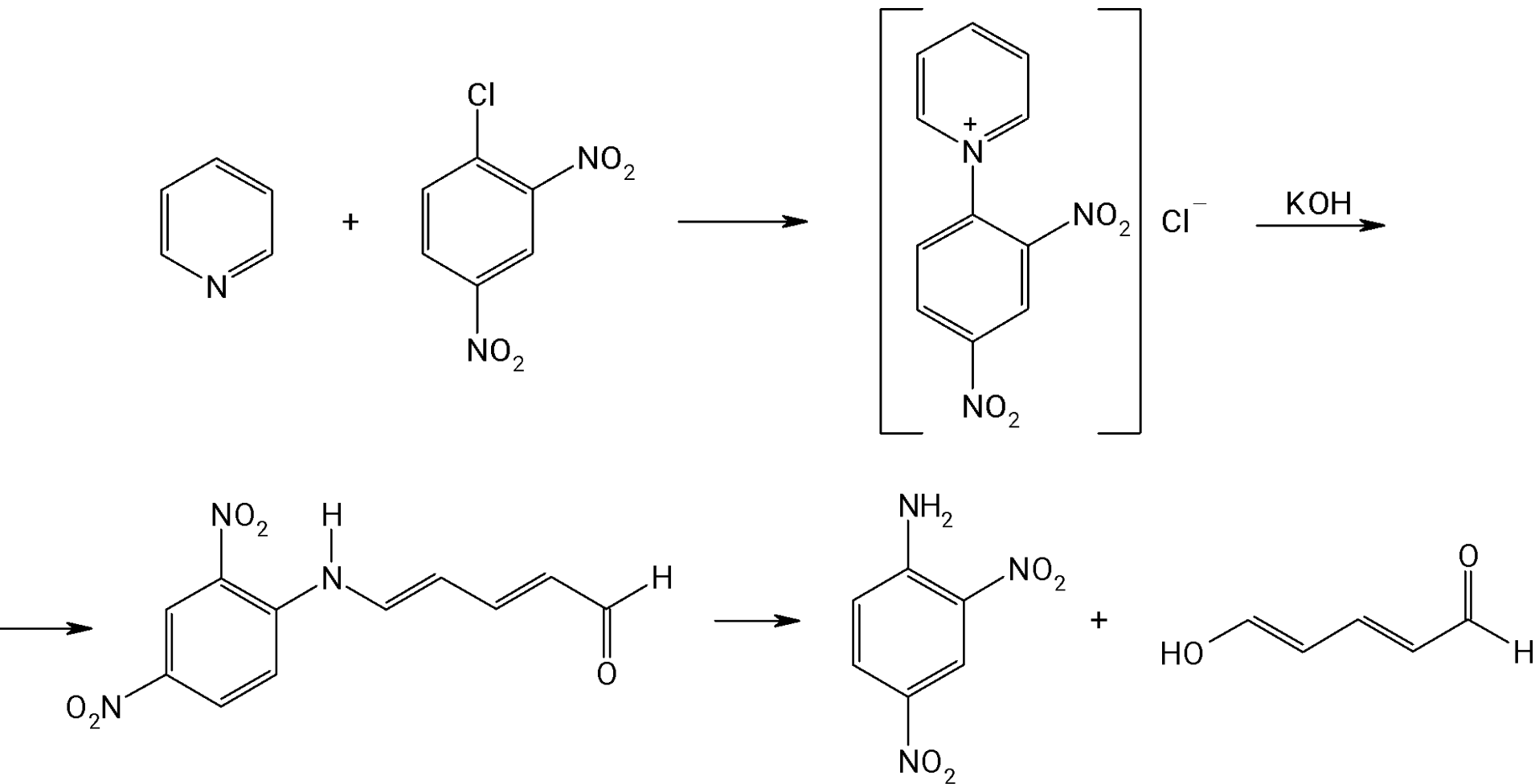
### 6. Реакции на пиридиновый цикл:

□ При нагревании смеси раствора препарата, лимонной кислоты и уксусного ангидрида, появляется *красно-фиолетовое* окрашивание.

□ Реакция образования полиметинового соединения: с 2,4-динитрохлорбензолом в спиртовой среде после добавления щелочи происходит образование неустойчивой соли пиридиния *желтого* цвета, которая после размыкания цикла превращается в полиметиновое соединение *бурого* или *красного* цвета. Затем в результате гидролиза образуются 2,4-динитроанилин и глутаконовый альдегид (*желтого* цвета):

# Nicotinic acid

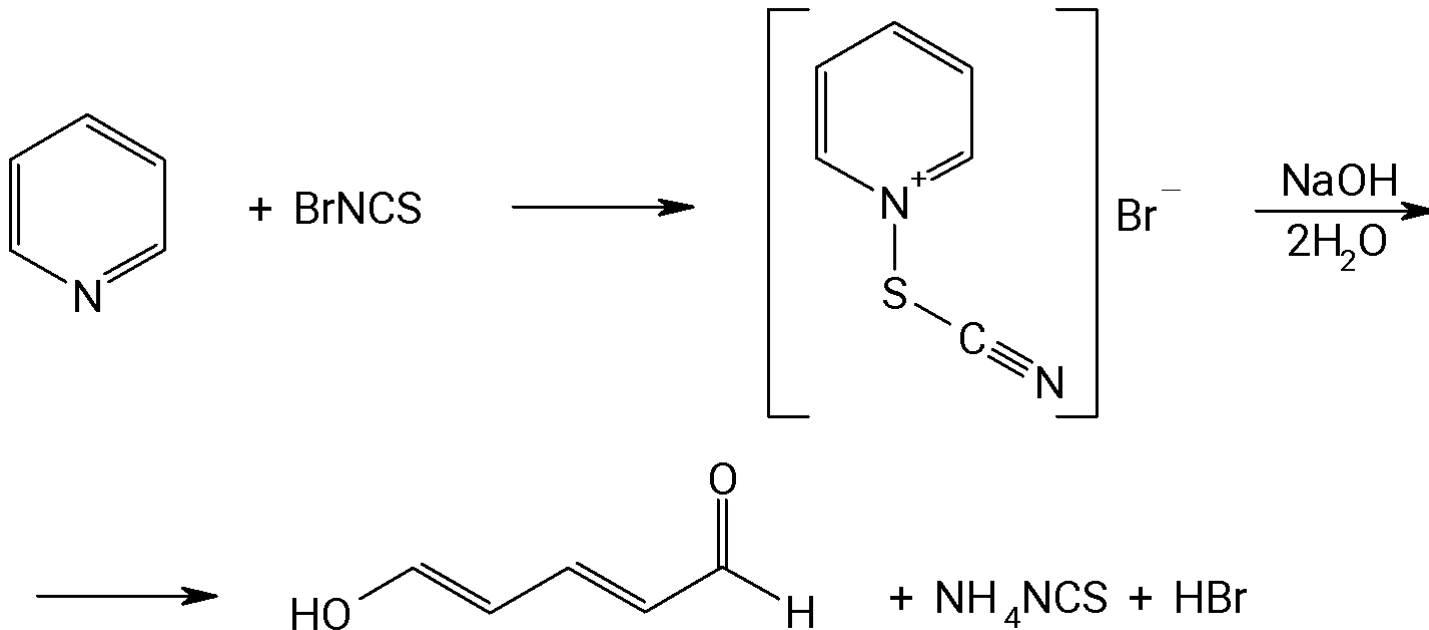
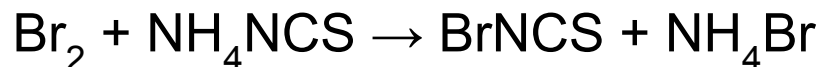
## Кислота НИКОТИНОВАЯ



# Nicotinic acid

## КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

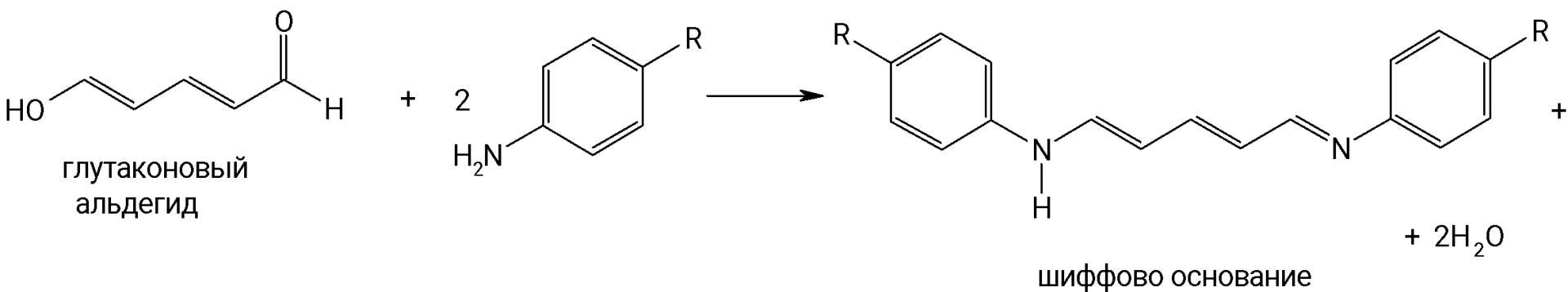
Полиметиновые основания образуются при использовании тиоцианата брома. При нагревании в щелочной среде происходит размыкание пиридиниевого цикла:



# Nicotinic acid

## Кислота никотиновая

При последующем добавлении первичных ароматических аминов происходит их конденсация с глутаконовым альдегидом и образуются шиффовы основания *желтого, оранжевого или красного* цвета:



# Nicotinic acid

## КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

### ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

- Устанавливают прозрачность, цветность.
- Содержание примесей (хлоридов, сульфатов, нитратов, 2,6- и 2,5-пиридин-дикарбоновых кислот).
- Потеря в весе при высушивании.
- Содержание сульфатной золы.



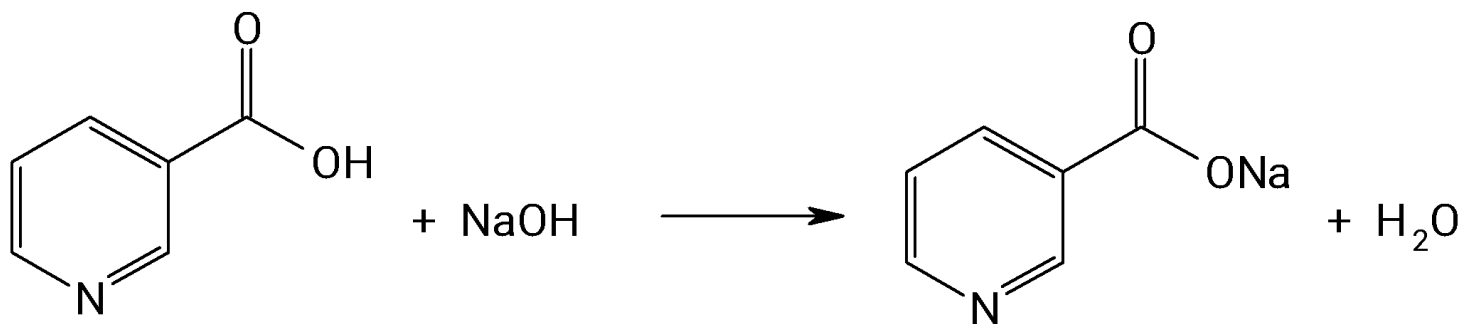
# Nicotinic acid

## КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

#### 1. Метод алкалиметрии:

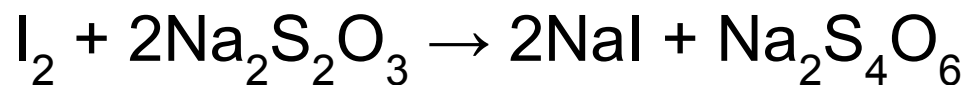
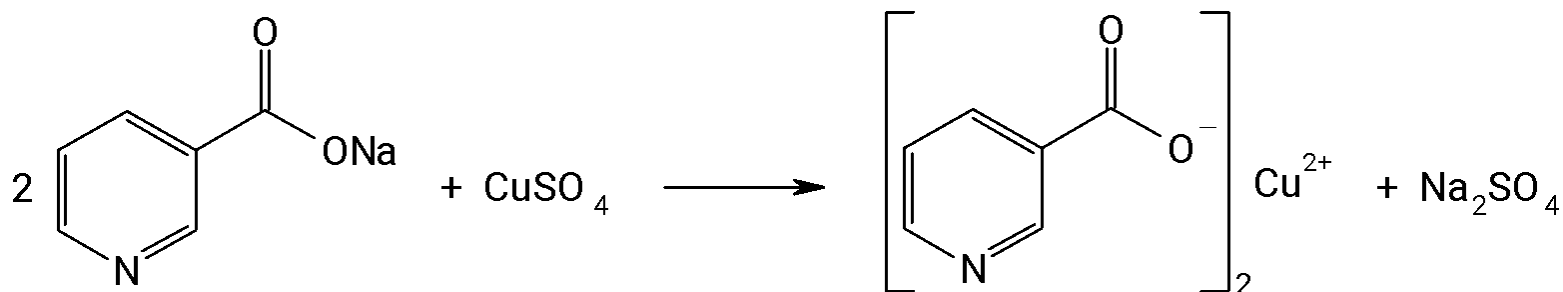
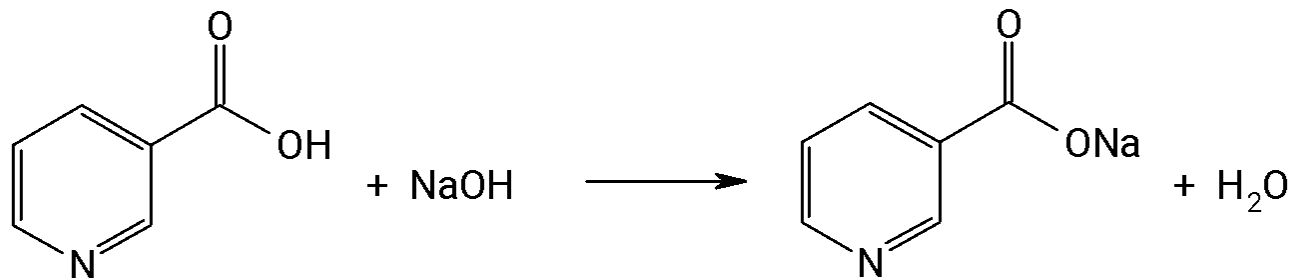
навеску кислоты никотиновой растворяют в горячей воде и после охлаждения титруют раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин):



# Nicotinic acid

## КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

### 2. Метод заместительной йодометрии (индикатор крахмал):



# Nicotinic acid

## КИСЛОТА НИКОТИНОВАЯ

### **ХРАНЕНИЕ**

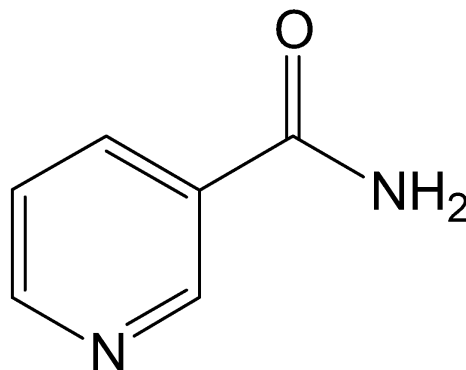
Список Б, в хорошо укупореженной таре, предохраняющей от действия света.

### **ПРИМЕНЕНИЕ**

Витаминный препарат, специфическое противопеллагрическое средство, также обладает сосудорасширяющим действием.

# Nicotinamide

## НИКОТИНАМИД



### ОПИСАНИЕ

Белый мелкокристаллический порошок, с очень слабым запахом, горьковатого вкуса.

### РАСТВОРИМОСТЬ

Легко растворим в воде и этаноле, растворим в глицерине, очень мало растворим в эфире и хлороформе.

# Nicotinamide

## НИКОТИНАМИД

### Подлинность

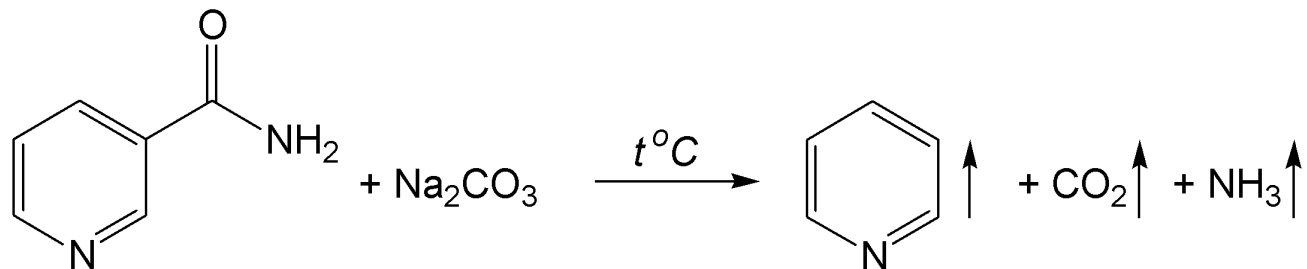
1. Т.пл. 128–131°C.
2. ИК- и УФ-спектрофотометрия.
3. Реакция на третичные амины:
4. Реакции на пиридиновый цикл.

# Nicotinamide

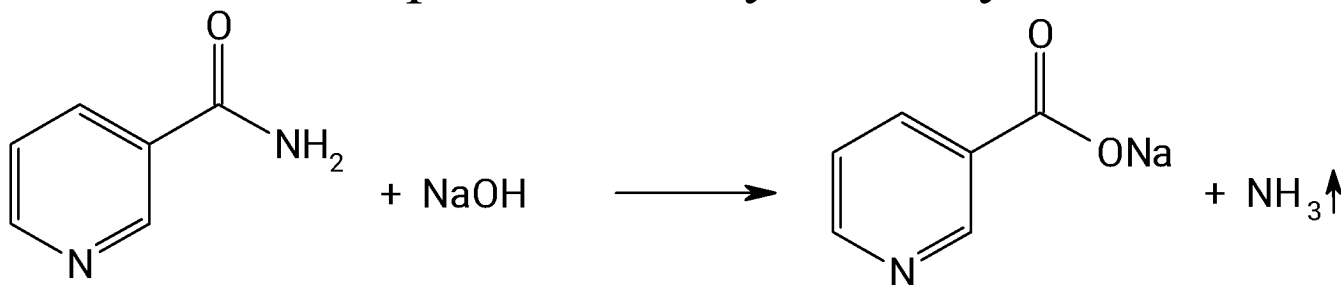
## НИКОТИНАМИД

### 5. Реакции разложения:

- При нагревании с кристалликом карбонатом натрия, образуется пиридин, который легко обнаружить по *характерному запаху*:



- При нагревании с растворами щелочей разлагается с образованием аммиака, который можно обнаружить по *запаху* или по *посинению влажной красной лакмусовой бумаги*:



# Nicotinamide

## НИКОТИНАМИД

### ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

- ❑ Устанавливают прозрачность, цветность, рН раствора.
  - ❑ Органические примеси.
  - ❑ Потеря в весе при высушивании.
- ❑ Содержание сульфатной золы и тяжелых металлов.

# Nicotinamide

## НИКОТИНАМИД

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

#### 1. Определение азота в органических соединениях:

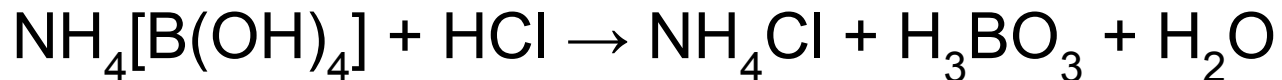
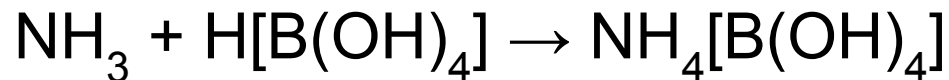
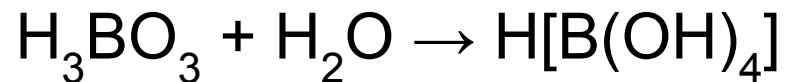
- ❑ Определение по методу Кьельдаля. После разложения кипячением в 50% растворе серной кислоты, на образовавшийся сульфат аммония действуют гидроксидом натрия и отгоняют выделившийся аммиак в приемник, содержащий раствор борной кислоты.
- ❑ Определение, основанное на реакциях разложения. Образующийся при разложении аммиак количественно отгоняют в приемник, содержащий раствор борной кислоты.



# Nicotinamide

## НИКОТИНАМИД

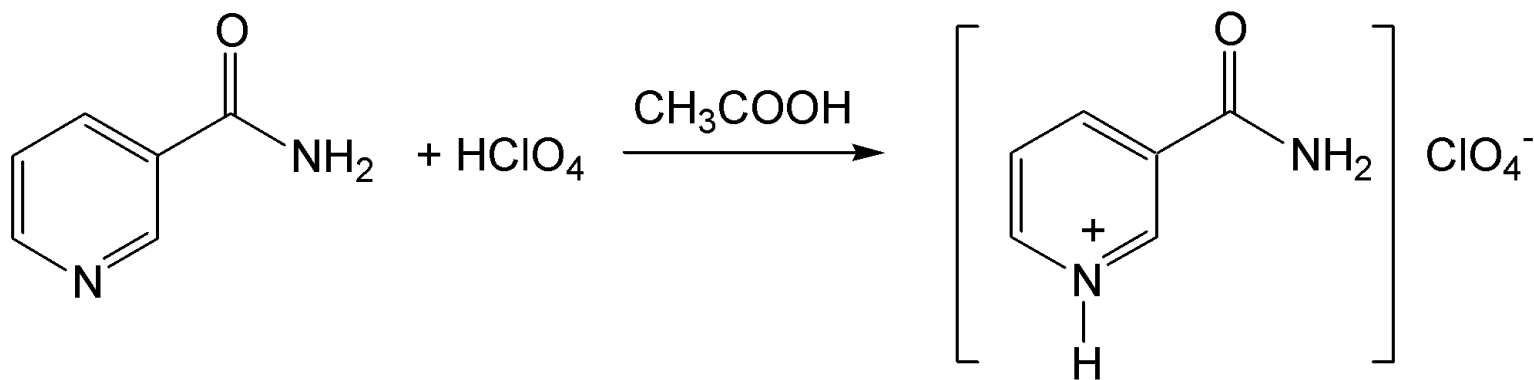
В приемнике образуется тетрагидроксидборат аммония, который оттитровывают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты:



# Nicotinamide

## НИКОТИНАМИД

**2. Метод неводного титрования** в ледяной уксусной кислоте, титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



# Nicotinamide

## НИКОТИНАМИД

### **ХРАНЕНИЕ**

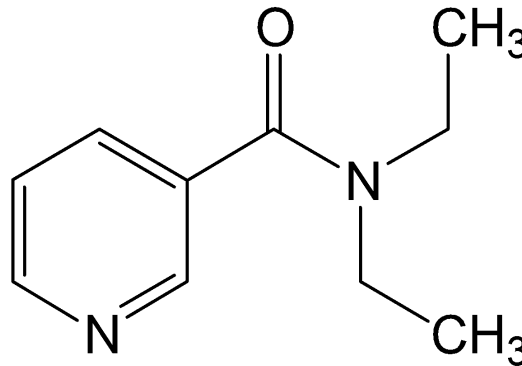
В плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

### **ПРИМЕНЕНИЕ**

Витаминный препарат. Является специфическим противопеллагрическим средством, также обладает сосудорасширяющим действием.

# Nikethamide

НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)



## ОПИСАНИЕ

Бесцветная или слабо-желтая маслянистая жидкость со слабым своеобразным запахом.

## РАСТВОРИМОСТЬ

Смешивается во всех соотношениях с водой, этанолом, эфиром, хлороформом.

# Nikethamide

## НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

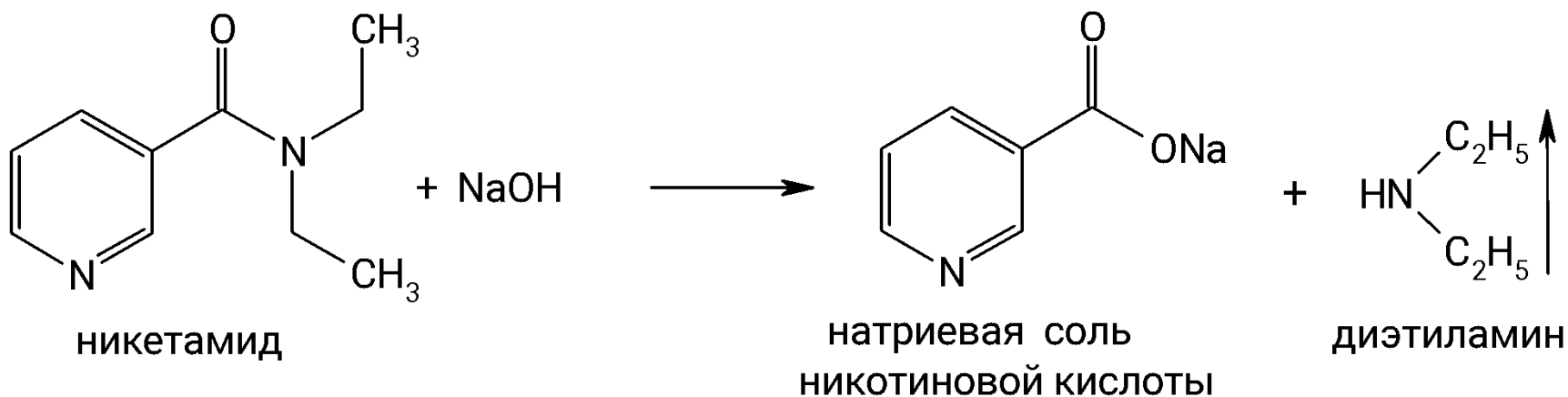
### Подлинность

1. Т. затвердевания 20 – 25°C.
2. Плотность 1,058 – 1,066 г/см<sup>3</sup>.
3. Показатель преломления 1,524 – 1,526.
4. ИК- и УФ-спектрофотометрия.
5. Реакции на пиридиновый цикл.
6. Реакции на третичные амины.

# Nikethamide

## НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

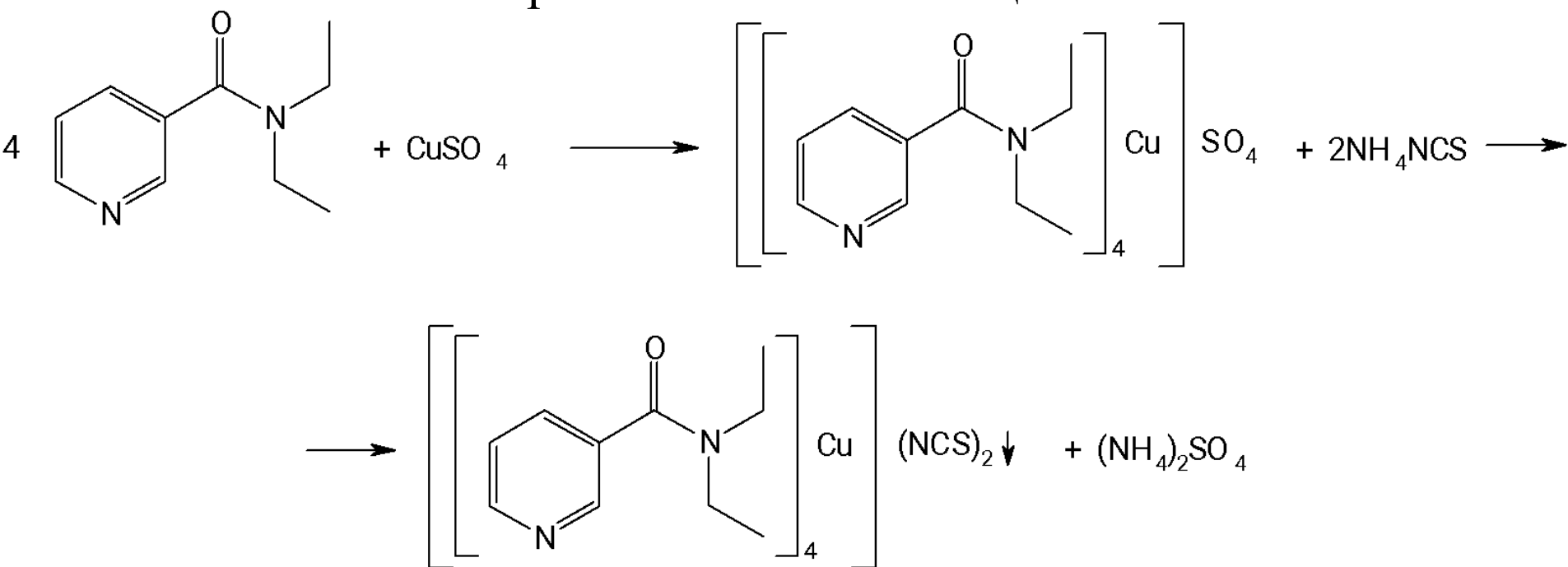
7. Реакции разложения: при нагревании в растворах гидроксидов щелочных металлов никетамид разлагается с образованием диэтиламина, который имеет *характерный* запах:



# Nikethamide

## НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

8. Реакции комплексообразования: с раствором сульфата меди (II) появляется *синее* окрашивание, при последующем добавлении раствора тиоцианата аммония образуется комплексное соединение, окрашенное в *зеленый* цвет:



# Nikethamide

## НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

### ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

Устанавливают прозрачность, цветность, кислотность или щелочность раствора.

Содержание восстанавливающих веществ и органических примесей.

Содержание сульфатной золы.



# Nikethamide

## НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

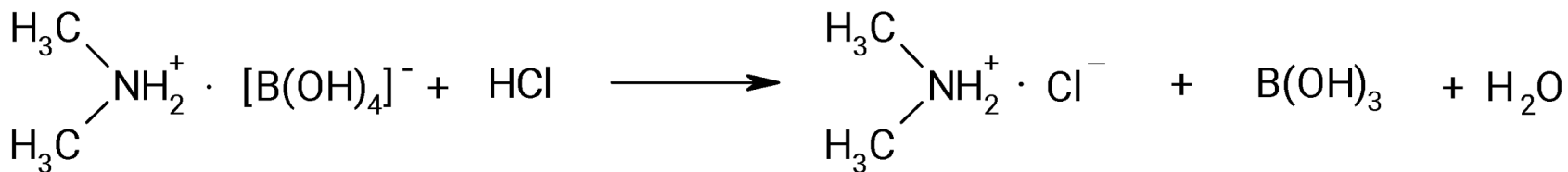
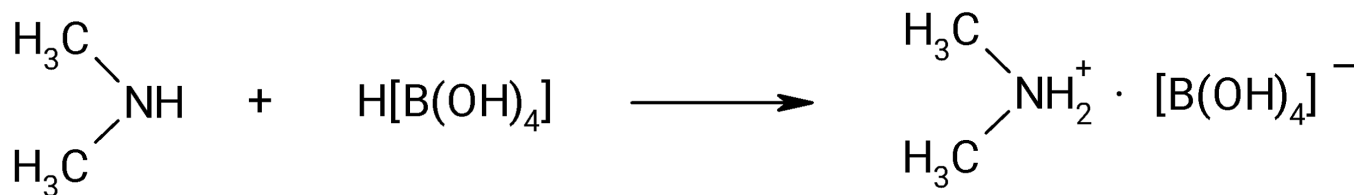
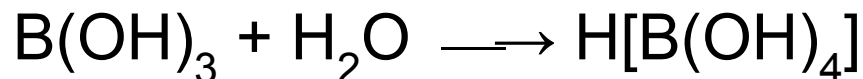
#### 1. Определение азота в органических соединениях:

- Определение по методу Кьельдаля. После разложения кипячением в 50% растворе серной кислоты, на образовавшийся сульфат аммония действуют гидроксидом натрия и отгоняют выделившийся аммиак в приемник, содержащий раствор борной кислоты.
- Определение, основанное на реакциях разложения. Образующийся при разложении аммиак количественно отгоняют в приемник, содержащий раствор борной кислоты.

# Nikethamide

## НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

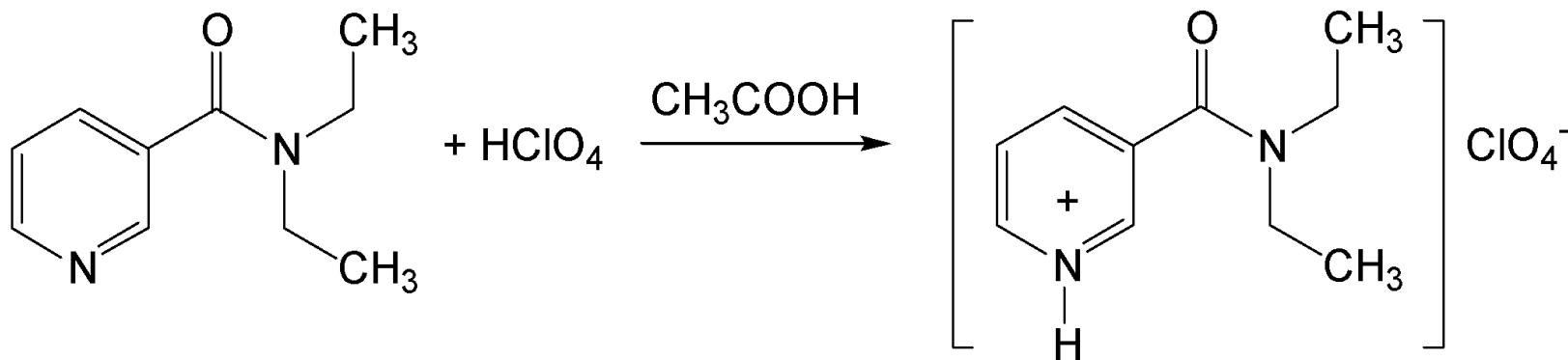
В приемнике образуется тетрагидроксидборат диэтиламина, который оттитровывают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты:



# Nikethamide

## НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

**2. Метод неводного титрования** в ледяной уксусной кислоте, титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



# **Nikethamide**

**НИКЕТАМИД (ДИЭТИЛАМИД НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ)**

## **ХРАНЕНИЕ**

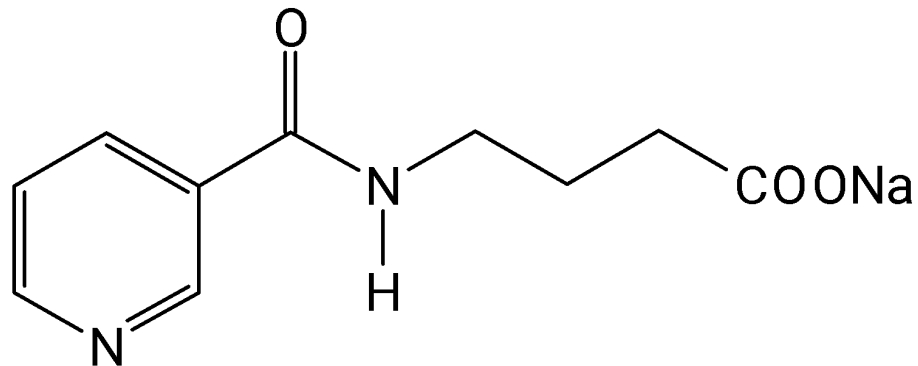
В плотно закупоренной таре, предохраняющей от действия света.

## **ПРИМЕНЕНИЕ**

Никетамид в виде 25% водного раствора применяют в медицинской практике под названием Cordiaminum – кордиамин в качестве стимулятора ЦНС и analeptического средства.

# Рісамілон

## ПИКАМИЛОН



### ОПИСАНИЕ

Белый кристаллический порошок без запаха. Гигроскопичен.

### РАСТВОРИМОСТЬ

Легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле.

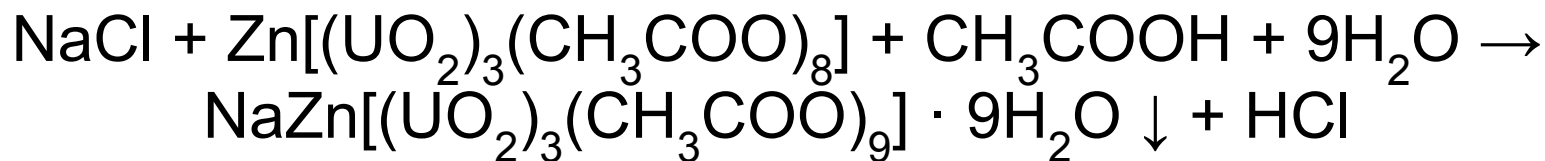
# Рисамилон

## ПИКАМИЛОН

### Подлинность

1. ИК- и УФ-спектрофотометрия.
2. Реакции на пиридиновый цикл.
3. Реакции на третичные амины.
4. Реакция на ион натрия:

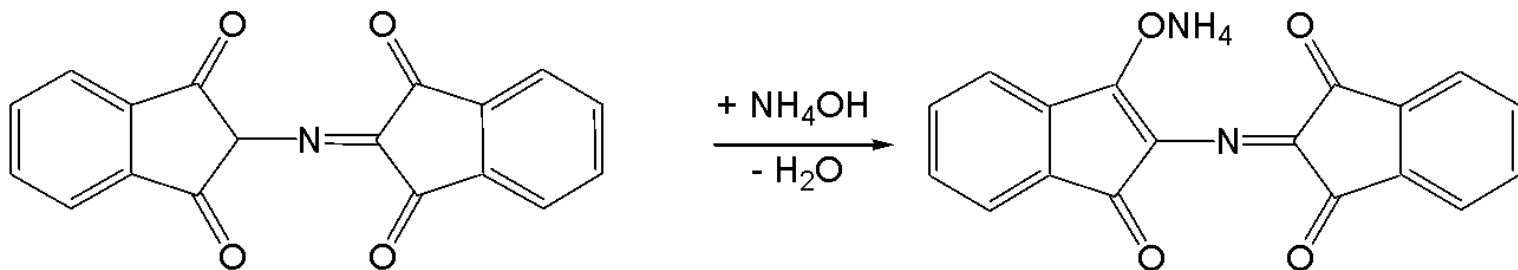
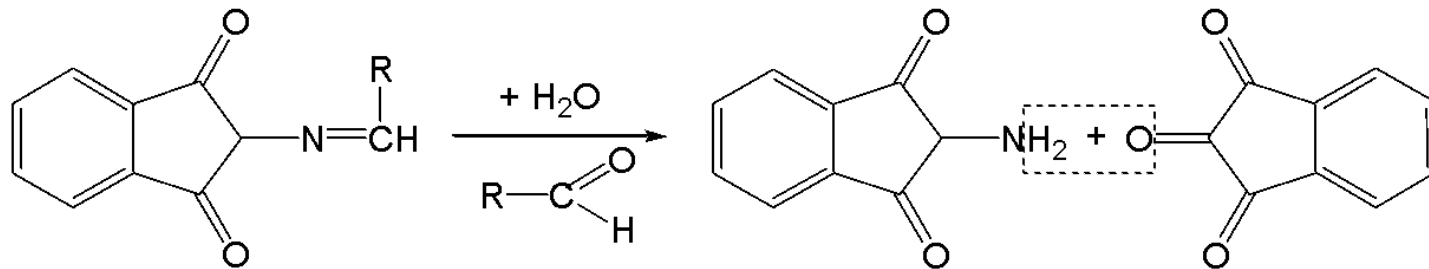
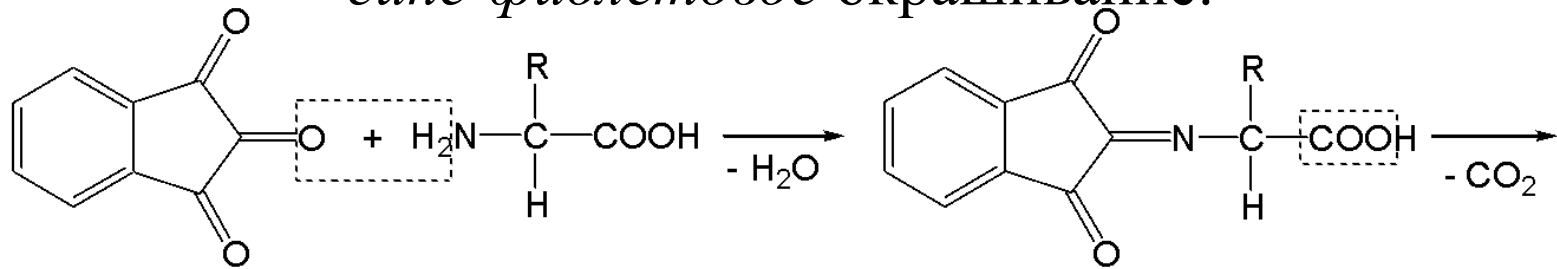
- Окрашивание бесцветного пламени в *желтый* цвет.
- С цинкуранилацетатом образует осадок желтого цвета:



# Рисамилон

## ПИКАМИЛОН

5. Реакция на аминокислоты: после щелочного гидролиза пикамилаона при нагревании до кипения с нингидрином появляется *сине-фиолетовое* окрашивание:



# Picamilon

## ПИКАМИЛОН

### ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

- Прозрачность, цветность, кислотность или щелочность раствора.
- Содержание примесей (хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов).
  - Содержание сульфатной золы.

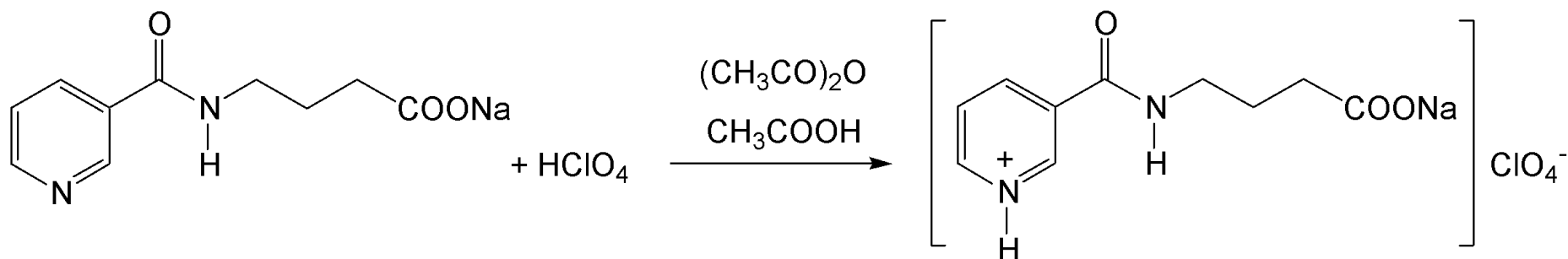


# Picamilon

## ПИКАМИЛОН

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Метод неводного титрования** в ледяной уксусной кислоте, титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):



# **Picamilon**

## **ПИКАМИЛОН**

### **ХРАНЕНИЕ**

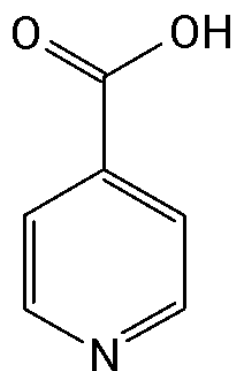
Список Б, в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте.

### **ПРИМЕНЕНИЕ**

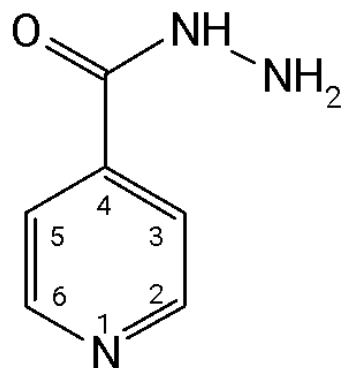
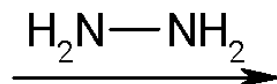
Вазоактивное и ноотропное средство. Назначают при острых нарушениях или хронической недостаточности мозгового кровообращения, вегетососудистой дистонии, а также для повышения устойчивости к физическим нагрузкам.

# Производные изоникотиновой кислоты

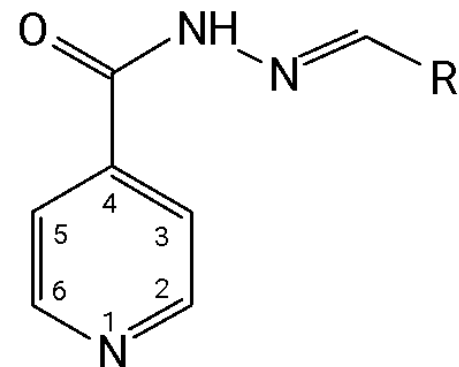
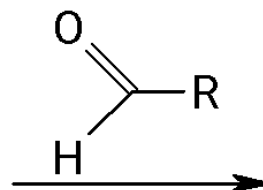
У гидразида изоникотиновой кислоты и его производных (гидразонов) была обнаружена высокая противотуберкулезная активность. Гидразиды представляют собой продукты взаимодействия гидразинов с кислотами, а гидразоны – продукты взаимодействия гидразинов (гидразидов) с альдегидами (кетонами):



изоникотиновая  
кислота



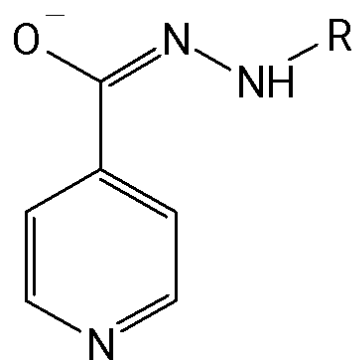
гидразид изоникотиновой  
кислоты  
(изоникотиноилгидразид)



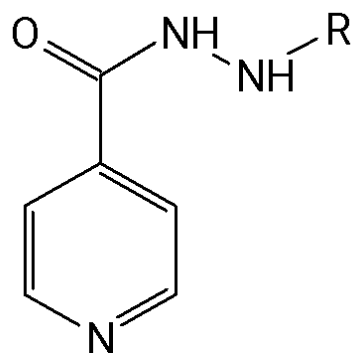
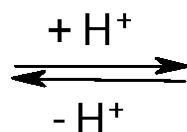
гидразоны, производные  
изоникотиновой  
кислоты (изоникотиноилгидразоны)

# Производные изоникотиновой кислоты

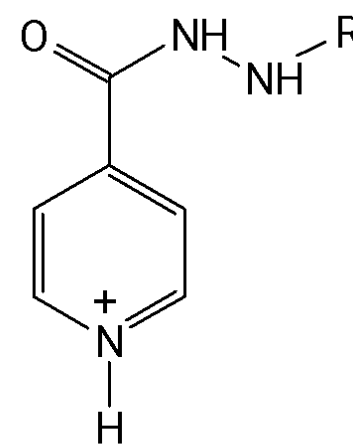
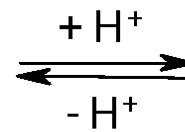
Лекарственные вещества, производные изоникотиновой кислоты могут существовать в нескольких таутомерных формах:



основание



неионизированная форма



кислота

# Производные изоникотиновой кислоты

При этом они могут проявлять в растворах как кислотные, так и основные свойства.

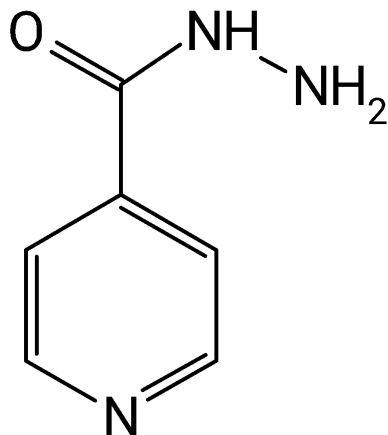
Так, например, изониазид:

- При  $\text{pH} < 1,6$  проявляет себя в растворе как основание.
- При  $\text{pH} \geq 13,15$  проявляет себя в растворе как кислота.
- При  $\text{pH}$  от 6,6 до 8,1 на 99% изониазид будет находиться в неионизированной форме.

Исходя из этого, подбирают индикаторы для кислотно-основного титрования, условия определения производных изоникотиновой кислоты.

# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД



### ОПИСАНИЕ

Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

### РАСТВОРИМОСТЬ

Легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, очень мало растворим в хлороформе и практически нерастворим в эфире.

# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

### Подлинность

- Т. пл. 170–174 °С.
- ИК-спектроскопия (ИК-спектры, снятые в вазелиновом масле в области 3700-400 см<sup>-1</sup> должны полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемого к ФС спектра по положениям и интенсивностям полос).
- УФ-спектроскопия (раствор изониазида в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты в области 220-350 нм имеет максимум поглощения при 266 нм и минимум поглощения при 234 нм).

# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

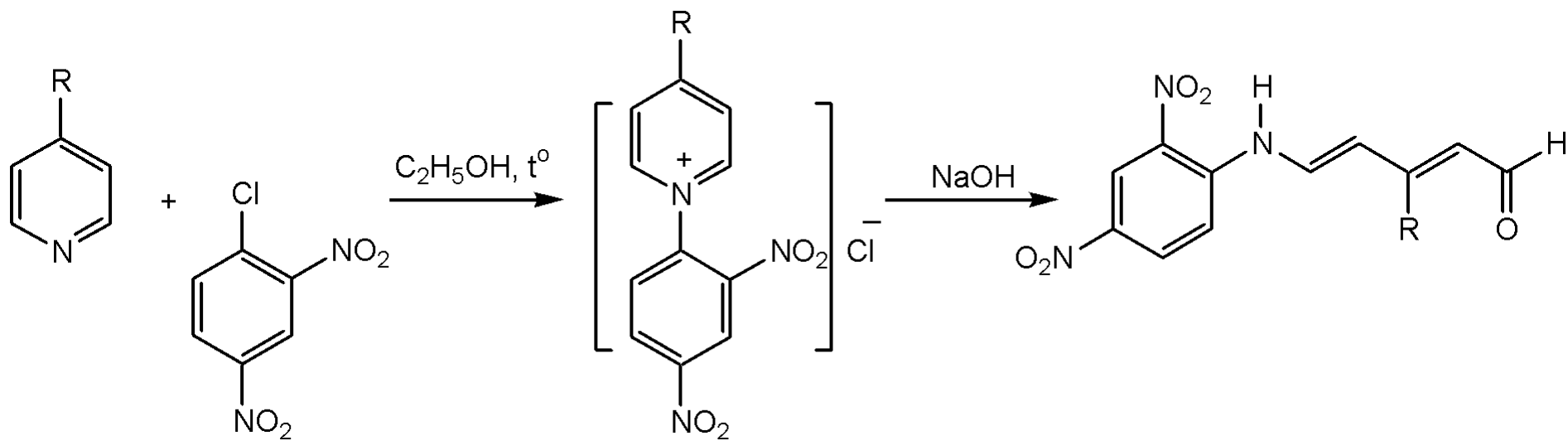
- Реакции на третичный атом азота:
- С реактивом Зоненштейна (фосфорномолибденовая кислота) выпадает *желтый* осадок, который через некоторое время приобретает сине-зеленое окрашивание вследствие восстановления молибденовой кислоты;
- С реактивом Шейблера (фосфорновольфрамная кислота) выпадает *белый* осадок.
- Реакции на пиридиновый цикл:
- При нагревании смеси раствора препарата, лимонной кислоты и уксусного ангидрида, появляется *красно-фиолетовое* окрашивание.



# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

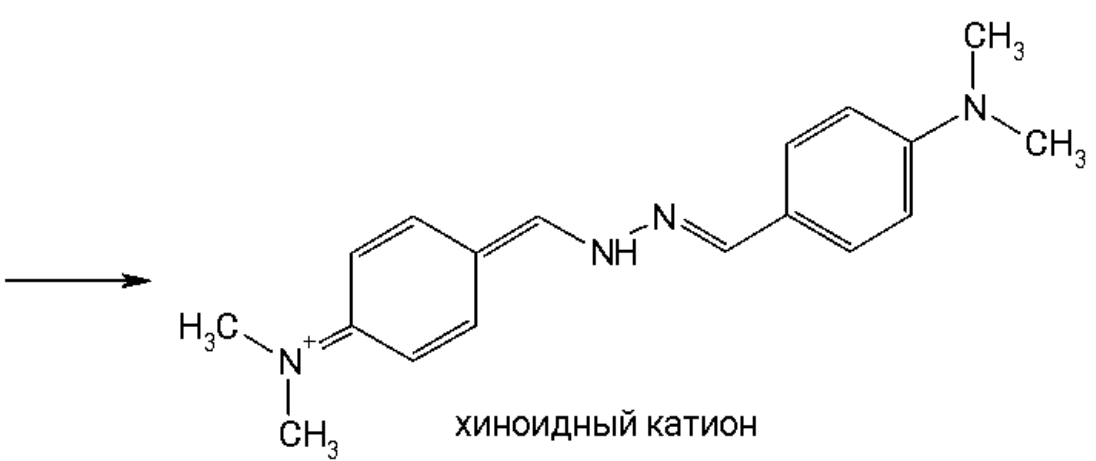
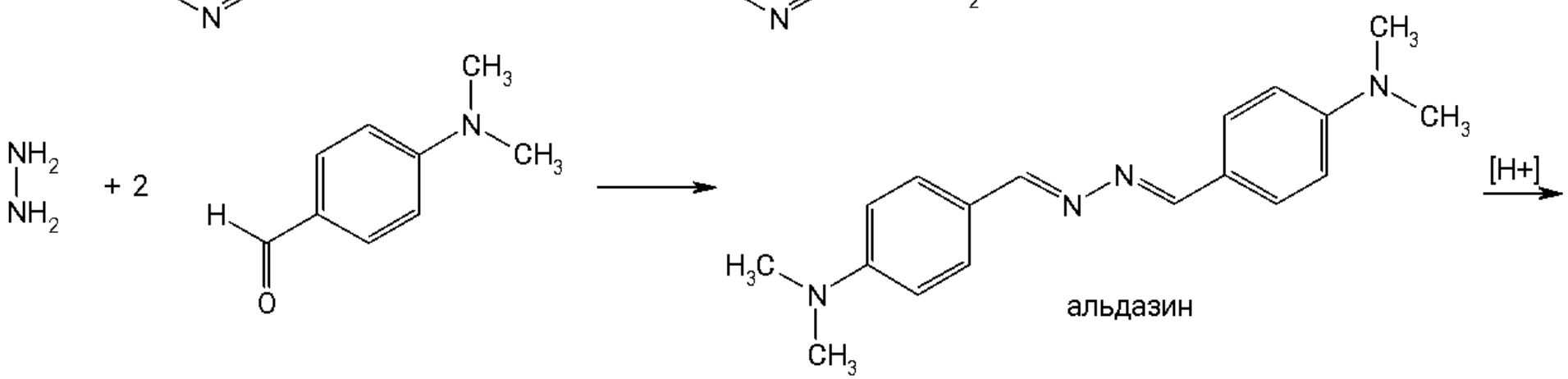
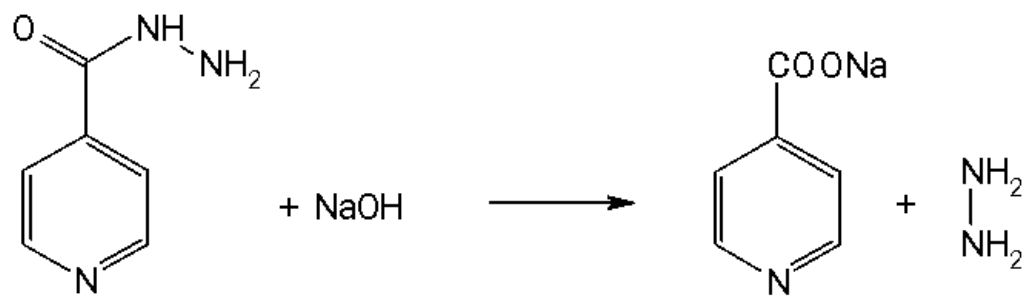
- После кипячения с 2,4-динитрохлорбензолом в этаноле, охлаждения и добавления гидроксида натрия образуется полиметиновое основание *буро-красного* цвета:



# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

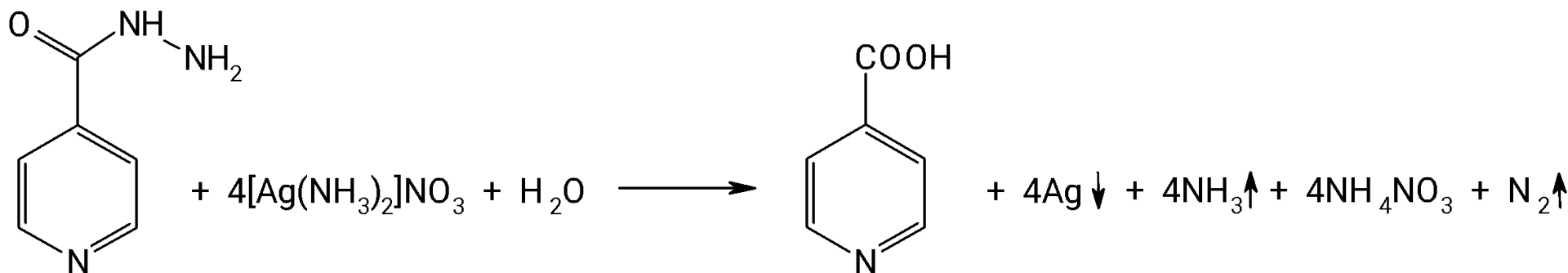
- Реакция щелочного гидролиза: при нагревании с раствором щелочи образуется гидразин, который конденсируют с *n*-диметиламинобензальдегидом в кислой среде. В результате возникает *желто-оранжевое* окрашивание, обусловленное образованием хиноидного катиона:



# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

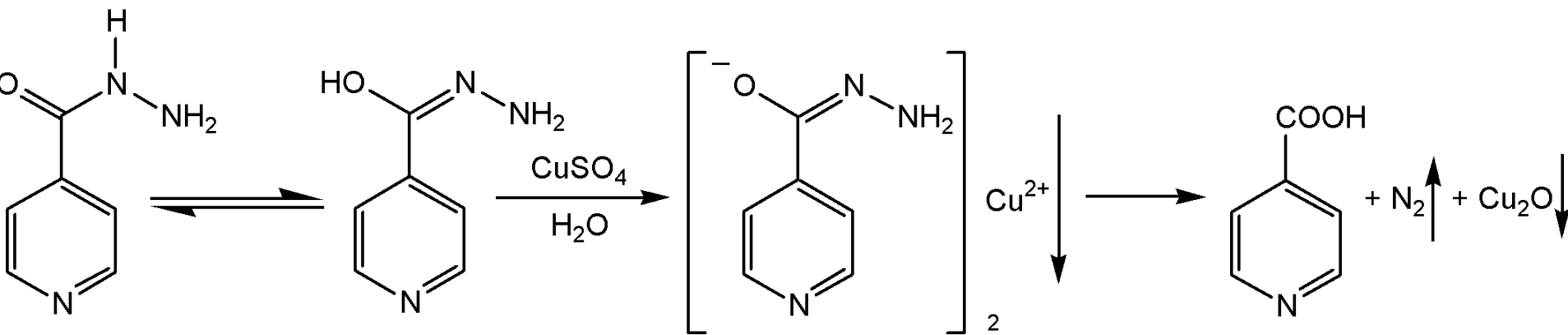
- Реакция «серебряного зеркала»: с аммиачным раствором нитрата серебра выделяется серебро в виде осадка серого цвета или серебряного зеркала:



# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

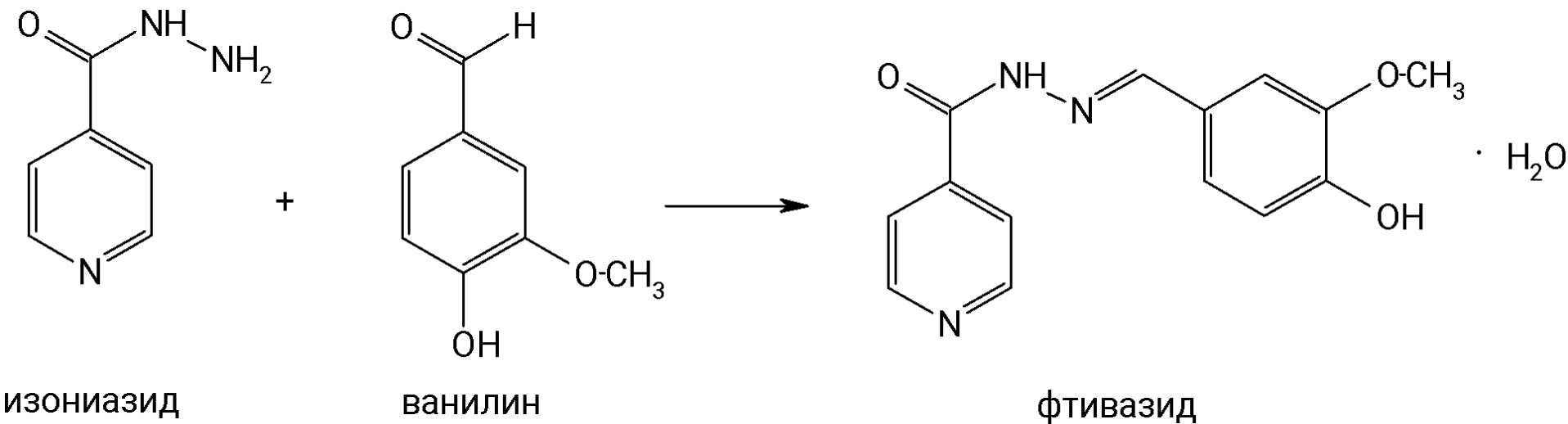
- Реакция комплексообразования: с раствором сульфата меди (II) вначале образуется медная комплексная соль изониазида, затем происходит гидролиз и окисление гидразида солью меди (II). Окраска раствора изменяется от *голубой* до *изумрудно-зеленой* и *грязно-желтой*, наблюдается выделение пузырьков газа (азота), а ион меди (II) восстанавливается до оксида меди (I):



# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

- Реакция образования фтивазида: при добавлении горячего раствора ванилина выпадает *желтый* осадок (Т.пл.=227°C):



- Реакция со щелочным раствором нитропруссид натрия ( $\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO} \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$ ): появляется *оранжевое* окрашивание, которое после добавления хлороводородной кислоты переходит в *вишневое*.

# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

### ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

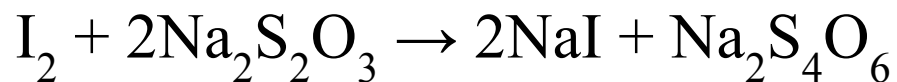
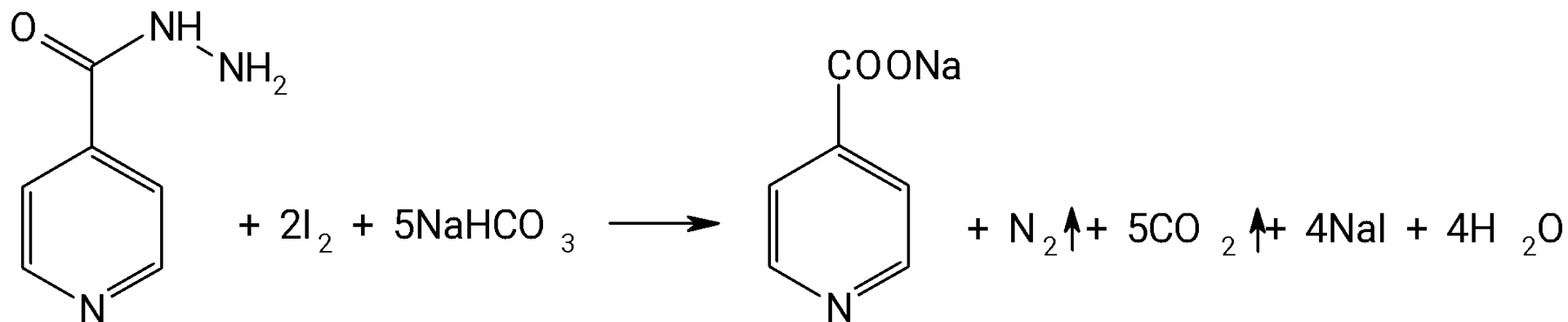
- Кислотность и щелочность, прозрачность и цветность раствора.
- Предельно допустимые количества примесей (хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов).
- Примесь свободного гидразина (не более 0,02%) обнаруживают методом ТСХ.
- Содержание сульфатной золы.

# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Метод обратной йодометрии:** основан на окислении продуктов гидролиза препарата йодом в слабощелочной среде:

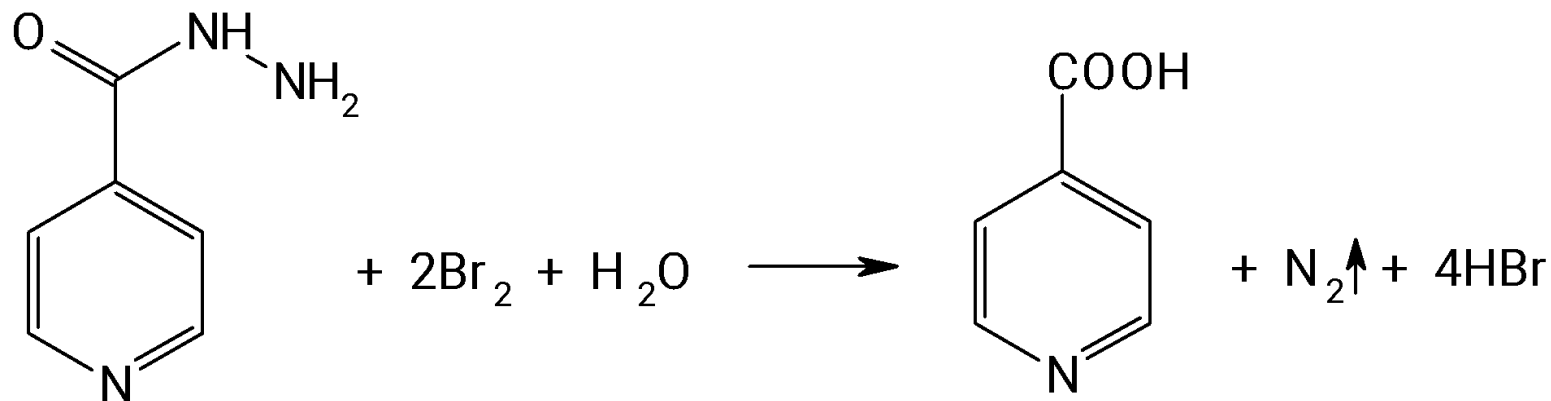
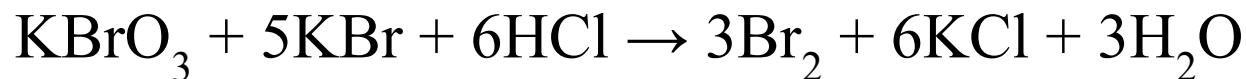




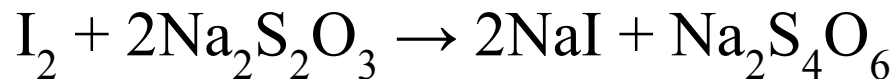
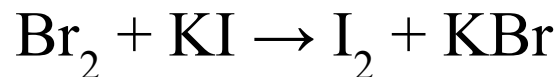
# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

**Метод обратной броматометрии:**



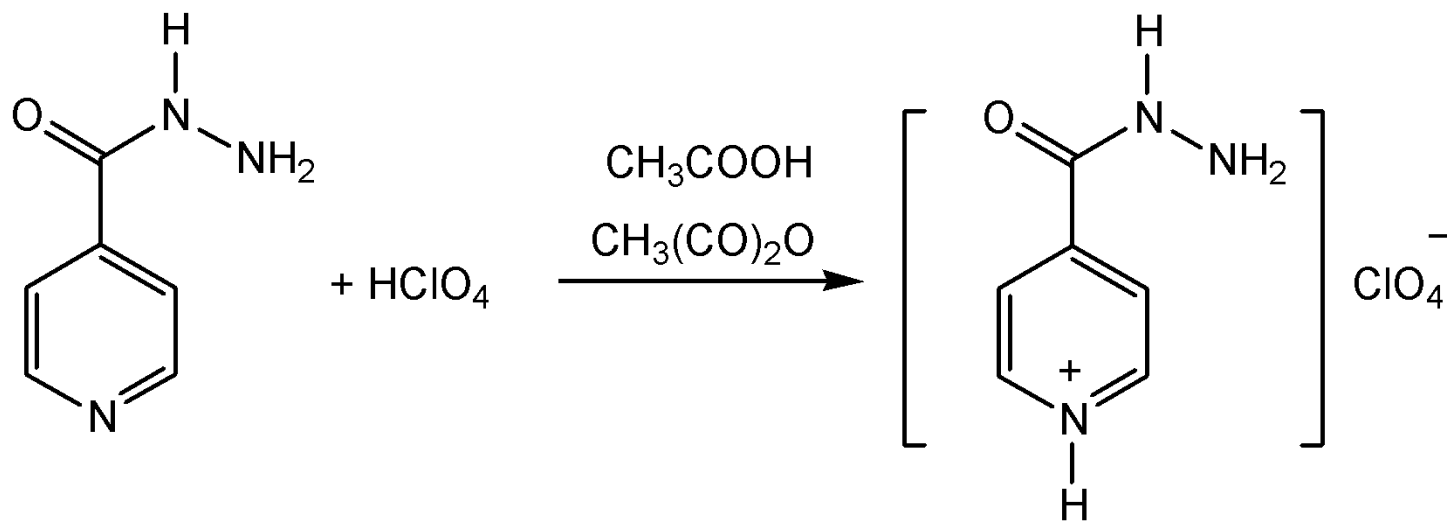
Избыток брома устанавливают иодометрическим методом.



# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

**Метод неводного титрования** в среде ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида, титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты (кристаллический фиолетовый):

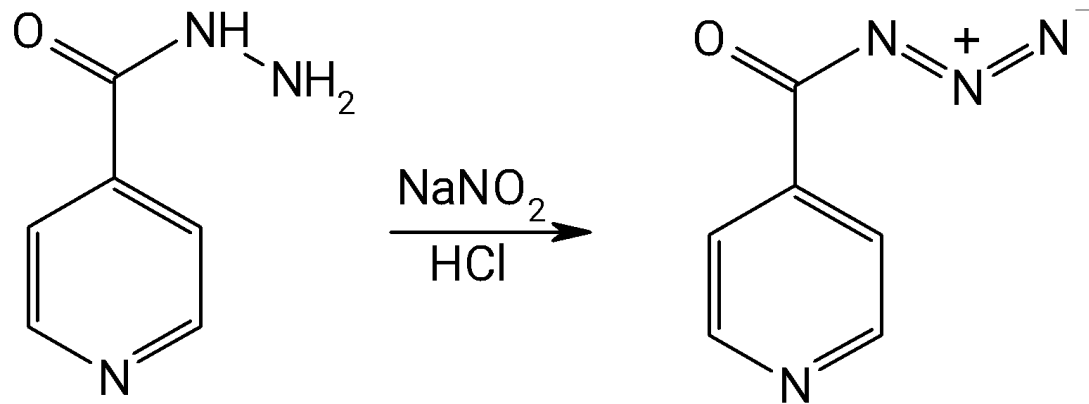


# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

**Нитритометрия с использованием внутренних индикаторов.**

При воздействии на изониазид нитритом натрия происходит образование азида изоникотиновой кислоты:



# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

**Фотометрический метод** основан на образовании изониазида окрашенных продуктов с различными реактивами (*n*-диметиламинобензальдегидом).

**Спектрофотометрическое определение** можно выполнить по собственному поглощению в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты при 267 нм.

# Isoniazid

## ИЗОНИАЗИД

### **ХРАНЕНИЕ**

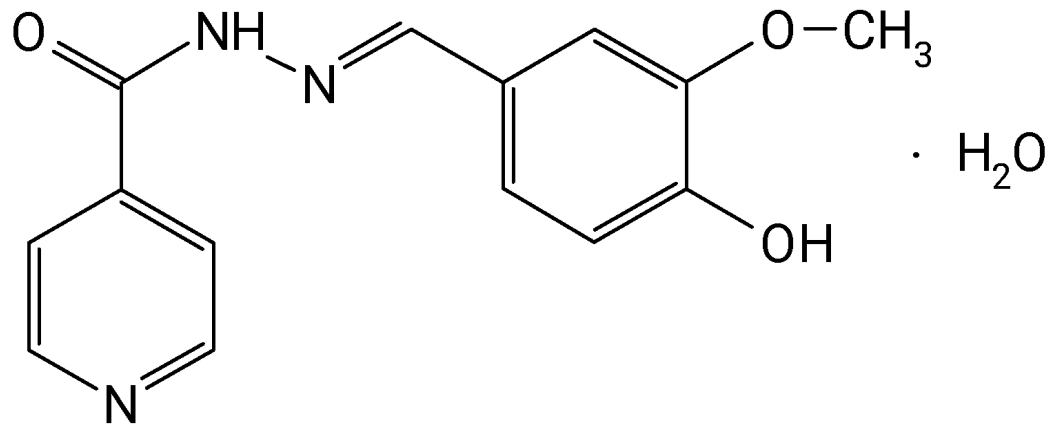
Список Б, в хорошо укупоренной таре, в прохладном, защищенном от света сухом месте.

### **ПРИМЕНЕНИЕ**

Применяют в качестве противотуберкулезного средства внутрь по 0,3 г 2–3 раза в день.

# Фтивазиде

## ФТИВАЗИД



# Ftivazide

## ФТИВАЗИД

### ОПИСАНИЕ

Светло-желтый мелкокристаллический порошок со слабым запахом ванилина, без вкуса.

### РАСТВОРИМОСТЬ

Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в этаноле, легко растворим в минеральных кислотах (слабоосновные свойства, за счет третичного азота), растворим в растворах едких щелочей (слабокислотные свойства, за счет фенольного гидроксила).

# Ftivazide

## ФТИВАЗИД

### Подлинность

- ИК-спектроскопия (ИК-спектры, снятые в вазелиновом масле в области  $3700-400 \text{ см}^{-1}$  должны полностью совпадать с полосами поглощения прилагаемого к ФС спектра по положениям и интенсивностям полос).
- УФ-спектроскопия (УФ-спектр раствора фтивазида в хлороводородной кислоте в области 215-400 нм имеет максимумы поглощения при 229, 274, 309 нм и минимумы поглощения при 247 и 298 нм).



# Ftivazide

## ФТИВАЗИД

- Реакции на третичный атом азота: с реактивом Зоненштейна (фосфорномолибденовая кислота) выпадает осадок, который при растворении в растворе гидроксида натрия дает интенсивное зеленое окрашивание;
- Реакции на пиридиновый цикл:
- При нагревании смеси раствора препарата, лимонной кислоты и уксусного ангидрида, появляется *красно-фиолетовое* окрашивание.
- После кипячения с 2,4-динитрохлорбензолом в этаноле, охлаждения и добавления раствора гидроксида натрия образуется полиметиновое основание *желто-бурого* цвета.

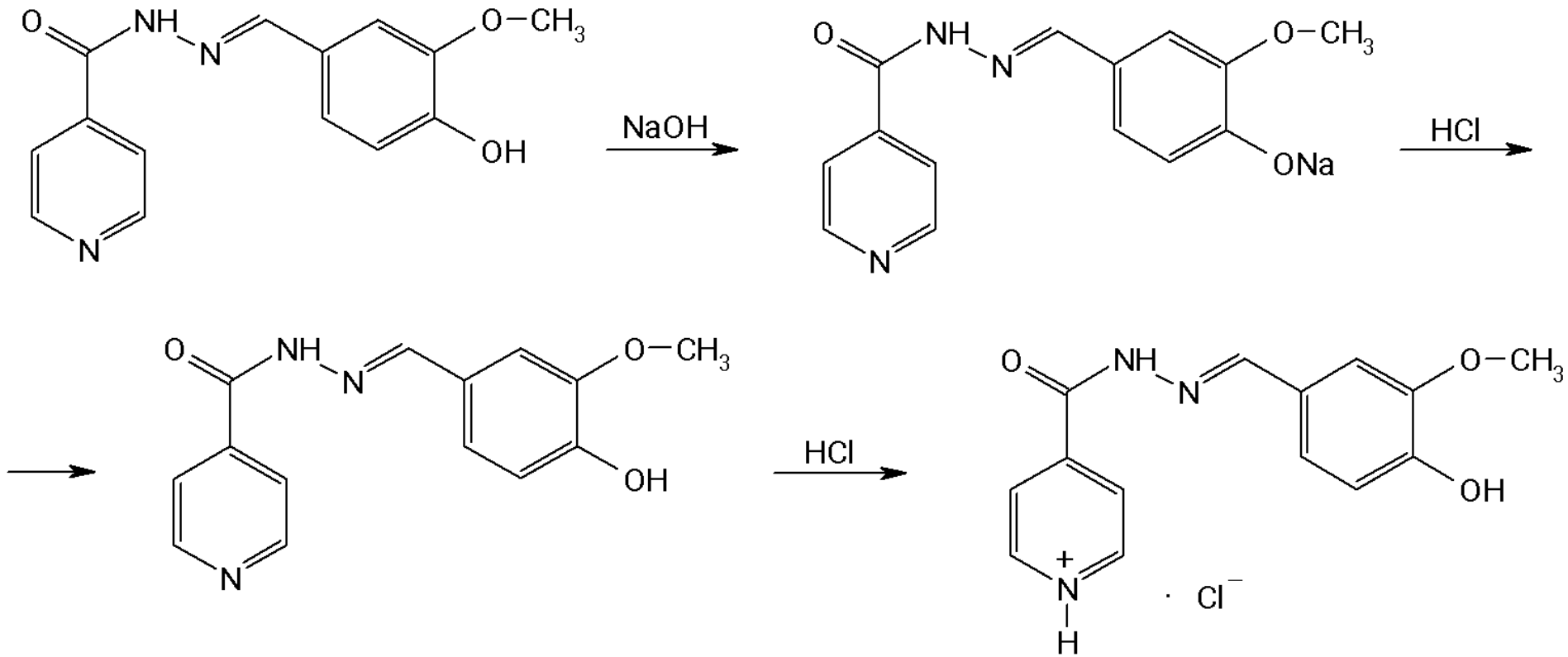
# Ftivazide

## ФТИВАЗИД

- Реакция с камфорой: при добавлении к раствору препарата концентрированной серной кислоты и камфоры появляется *фиолетовое* окрашивание.
- Реакции образования солей фтивазида: спиртовой раствор фтивазида от добавления раствора щелочи приобретает *оранжево-желтое* окрашивание. Последующее постепенное прибавление раствора хлороводородной кислоты приводит вначале к ослаблению, а затем к усилению окраски (за счет образования четвертичной соли с атомом азота в пиридиновом цикле):

# Фтивазиде

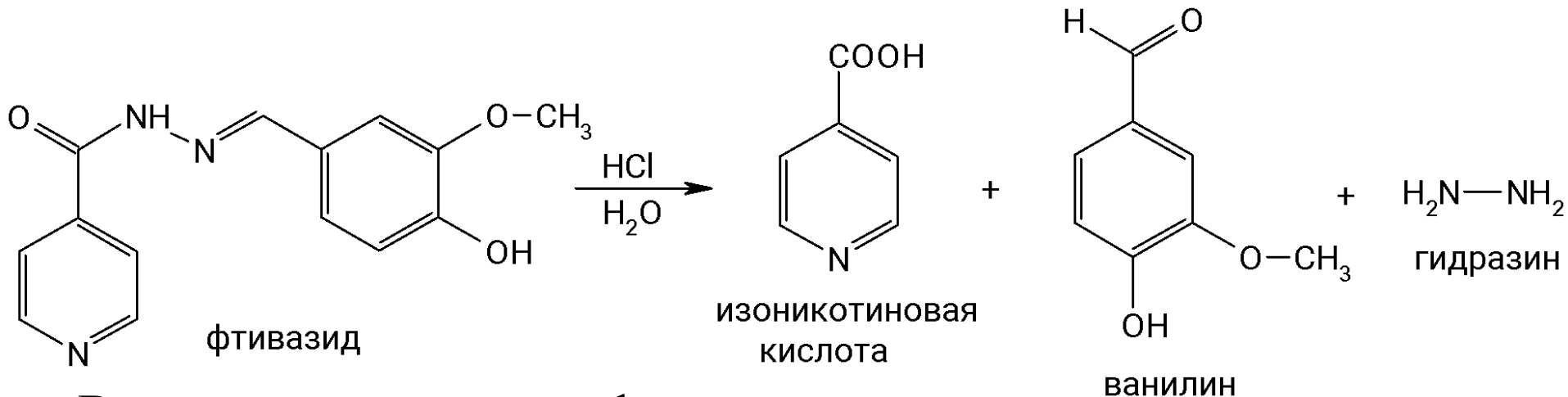
## ФТИВАЗИД



# Ftivazide

## ФТИВАЗИД

- Реакция обнаружения ванилина: при нагревании раствора фтивазида в разведенной хлороводородной кислоте происходит его гидролиз с образованием гидразина, изоникотиновой кислоты и ванилина, который можно обнаружить по характерному запаху:



- Ванилин можно идентифицировать с помощью химических реакций на альдегиды с использованием в качестве реактивов первичных ароматических аминов.

# Ftivazide

## ФТИВАЗИД

### ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

- ПДК примесей (хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов).
- Примесь гидразида изоникотиновой кислоты обнаруживают нитритометрическим методом, примесь ванилина – нейтрализацией 0,05 М раствором гидроксида натрия водного извлечения по фенолфталеину.
- Содержание сульфатной золы.
- Потеря в массе при высушивании.

# Ftivazide

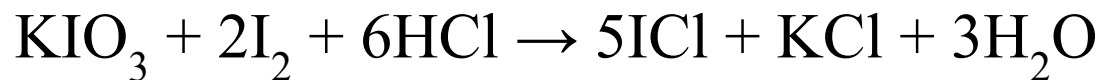
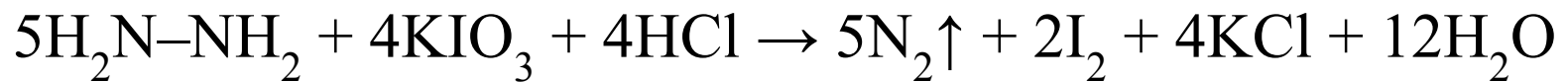
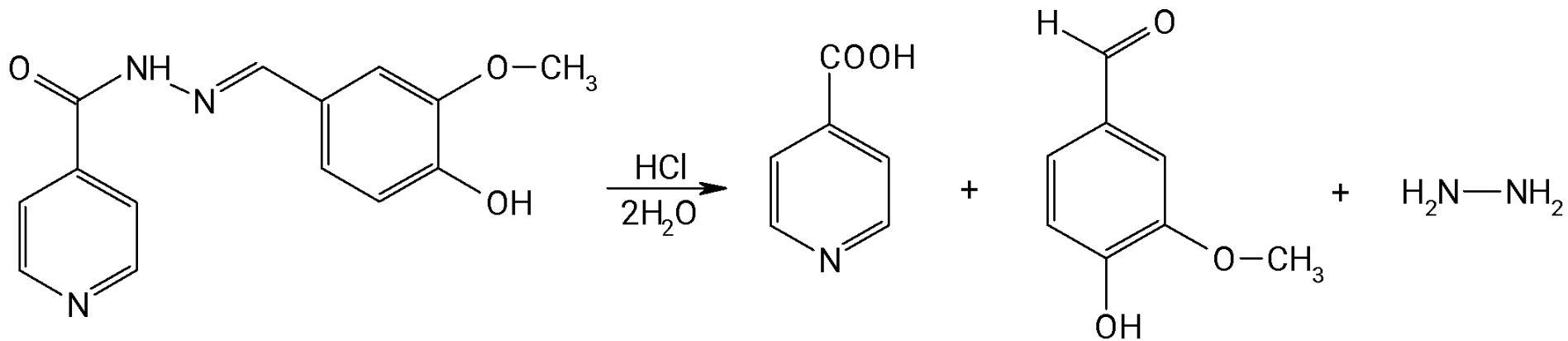
## ФТИВАЗИД

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Йодатометрический метод:** после предварительного гидролиза в солянокислой среде. Выделяющийся при гидролизе гидразин окисляют йодатом калия в присутствии хлороформа. Образующийся йод извлекают хлороформом. При последующем титровании йод превращается в бесцветный йода хлорид (слой хлороформа обесцвечивается):

# Ftivazide

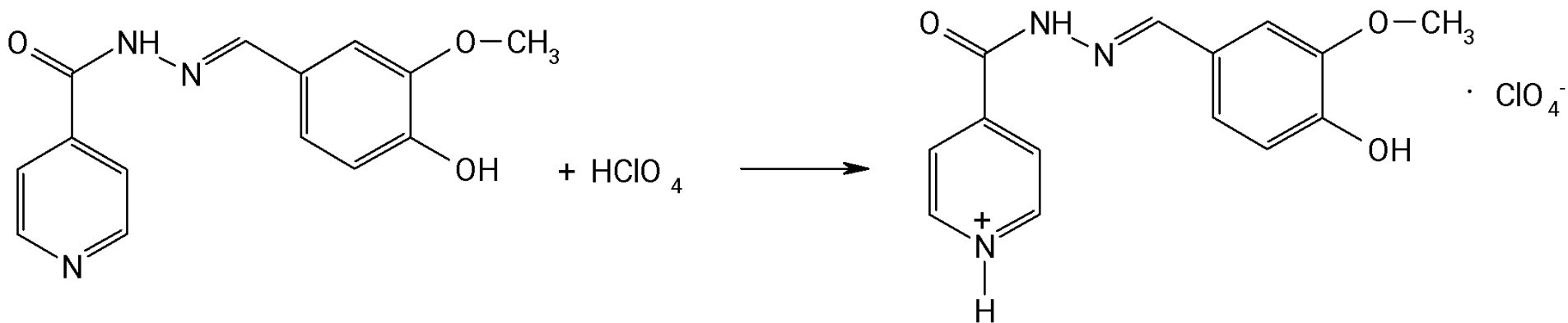
## ФТИВАЗИД



# Фтивазиде

## ФТИВАЗИД

**Метод неводного титрования** в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (2:30), титрант 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый):





# Ftivazide

## ФТИВАЗИД

**Фотометрический метод** основан на образовании фтивазида окрашенных продуктов с различными реактивами.

**Спектрофотометрическое определение** можно выполнить по собственному поглощению в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты при 274 нм.

# **Ftivazide**

## **ФТИВАЗИД**

### **ХРАНЕНИЕ**

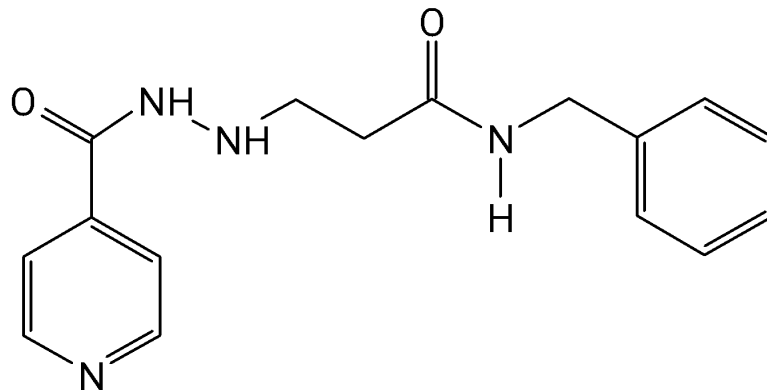
Список Б, в хорошо укупоренной таре, в прохладном, защищенном от света сухом месте.

### **ПРИМЕНЕНИЕ**

Применяют в качестве противотуберкулезного средства внутрь по 0,3 г 2–3 раза в день.

# Nialamide

## НИАЛАМИД



### ОПИСАНИЕ

Белый или белый со слабым желтоватым оттенком мелкокристаллический порошок, горького вкуса, без запаха.

### РАСТВОРИМОСТЬ

Мало растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, мало растворим в хлороформе, легко растворим в минеральных кислотах.

# Nialamide

## НИАЛАМИД

### Подлинность

- Т.пл. 151–153 °С
- УФ-спектроскопия (раствор ниаламида в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения при 267 нм и минимум поглощения при 236 нм. Удельный показатель поглощения 0,002% раствора ниаламида в хлороводородной кислоте равен 185-195).
- Реакция на пиридиновый цикл: при нагревании на кипящей водяной бане с уксусным ангидридом в присутствии лимонной кислоты; смесь приобретает *вишневое* окрашивание.

# Nialamide

## НИАЛАМИД

### ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

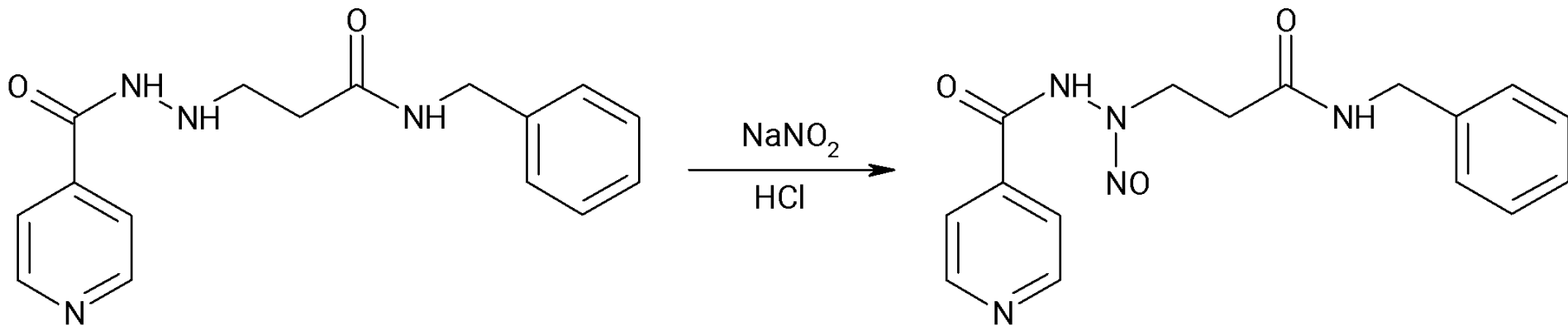
- ПДК примесей (хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов).
- Посторонние примеси (не более 1%) обнаруживают методом ТСХ.
- Содержание сульфатной золы.

# Nialamide

## НИАЛАМИД

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- **Нитритометрический метод:** основан на образовании нитрозопроизводного ниаламида (индикаторная смесь: тропеолина 00 и метиленового синего).



# Nialamide

## НИАЛАМИД

- **Фотометрический метод** основан на образовании фтивазида окрашенных продуктов с различными реактивами.
- **Спектрофотометрическое определение** можно выполнить по собственному поглощению в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты при 267 нм.

**Nialamide**

**НИАЛАМИД**

### **ХРАНЕНИЕ**

Список Б, в хорошо укупоренной таре, в прохладном, защищенном от света сухом месте.

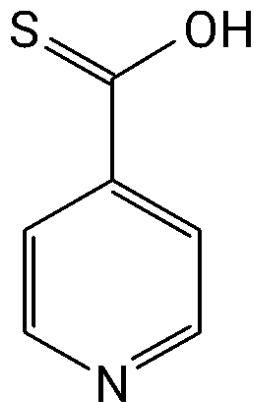
### **ПРИМЕНЕНИЕ**

Ниаламид применяют в психиатрической практике при депрессивных состояниях различных форм в виде таблеток (драже) по 0,025 г.

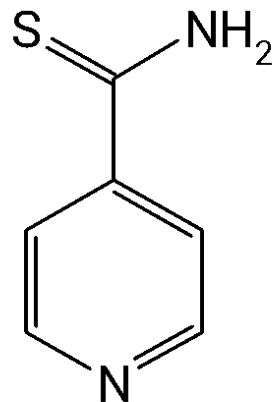


# ПРОИЗВОДНЫЕ ТИОАМИДА ИЗОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

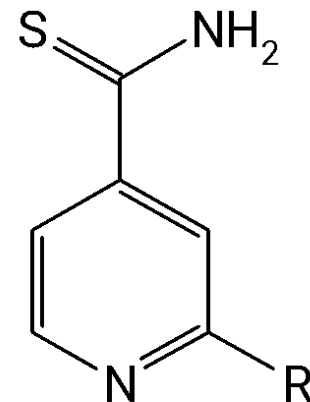
Противотуберкулезную активность проявляют производные тиюзоникотиновой кислоты, а именно тиюамида изоникотиновой кислоты – этионамид и протионамид.



ТИОИЗОНИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА



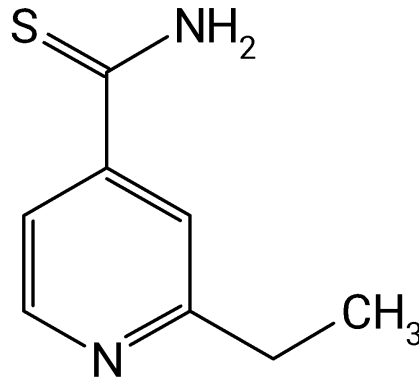
ТИОИЗОНИКОТИНАМИД  
(тиоамид изоникотиновой кислоты)



общая формула

# Ethionamide

## ЭТИОНАМИД



### ОПИСАНИЕ

Желтый кристаллический порошок с легким запахом сульфидов.

### РАСТВОРИМОСТЬ

Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и метаноле, мало растворим в эфире и хлороформе.

# Ethionamide

## ЭТИОНАМИД

### Подлинность

- Т. пл. 158–164 °С.
- ИК-спектроскопия: ИК-спектры, снятые в области 4000-625 см<sup>-1</sup> должны полностью совпадать с полосами поглощения спектра сравнения или спектра стандартного образца по положениям и интенсивностям полос.
- УФ-спектроскопия: УФ-спектры растворов с концентрацией 10 мкг/мл в этаноле в области 230-360 нм имеют максимумы поглощения при 290 нм. Оптическая плотность при длине волны около 290 нм приблизительно равна 0,42. В 0,1 М растворе хлороводородной кислоты два максимума – при 230 и 278 нм.

# Ethionamide

## ЭТИОНАМИД

- Реакции на третичный атом азота:
- С реактивом Зоненштейна (фосфорномолибденовая кислота) выпадает *желтый* осадок, который через некоторое время приобретает сине-зеленое окрашивание вследствие восстановления молибденовой кислоты;
- С реактивом Шейблера (фосфорновольфрамная кислота) выпадает *белый* осадок.

# Ethionamide

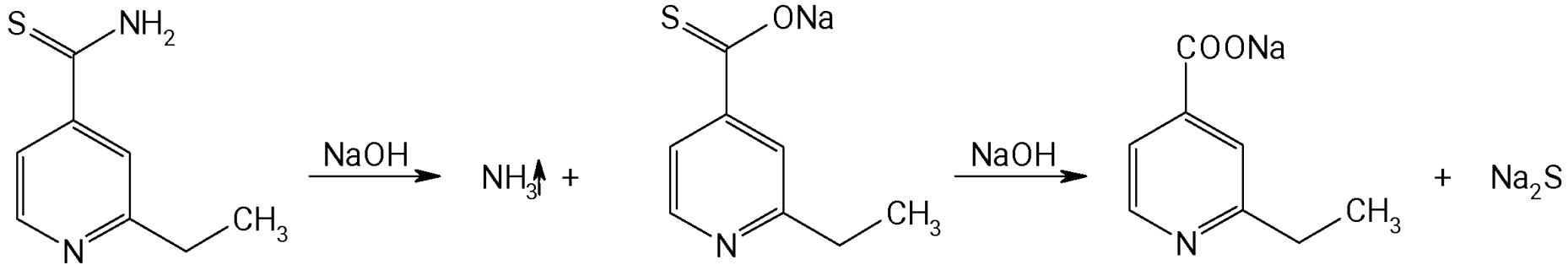
## ЭТИОНАМИД

- Реакции на пиридиновый цикл:
- При нагревании на кипящей водяной бане с уксусным ангидридом в присутствии лимонной кислоты; смесь приобретает *вишневое* окрашивание.
- После нагревания до плавления в пробирке сухой смеси этионамида (0,05 г) и 2,4-динитрохлорбензола (0,1 г), последующего охлаждения и добавления спиртового раствора гидроксида калия появляется *красное* или *оранжево-красное* окрашивание.

# Ethionamide

## ЭТИОНАМИД

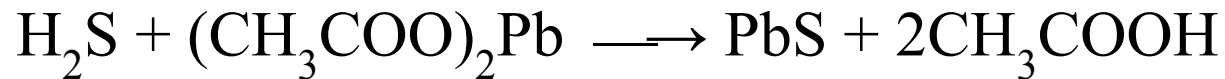
- Реакция с раствором гидроксида натрия: при нагревании выделяется аммиак.



# Ethionamide

## ЭТИОНАМИД

- Реакция на органически связанную серу: при нагревании смеси этионамида с хлороводородной кислотой выделяющиеся пары сероводорода окрашивают в *черный* цвет бумагу, пропитанную раствором ацетата свинца:



- Образующийся при последующем нагревании сульфид-ион обнаруживают с помощью раствора нитропруссид натрия (*красно-фиолетовое* окрашивание).

# Ethionamide

## ЭТИОНАМИД

### ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

- Посторонние примеси (не более 0,5%) определяют методом ТСХ, используя в качестве сорбента силикагель, подвижной фазы – смесь хлороформа и метанола (90:10). Детектируют пятна на хроматограмме УФ-светом (254 нм).
- ПДК примесей (хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов).
- Содержание сульфатной золы.
- Потеря в массе при высушивании.

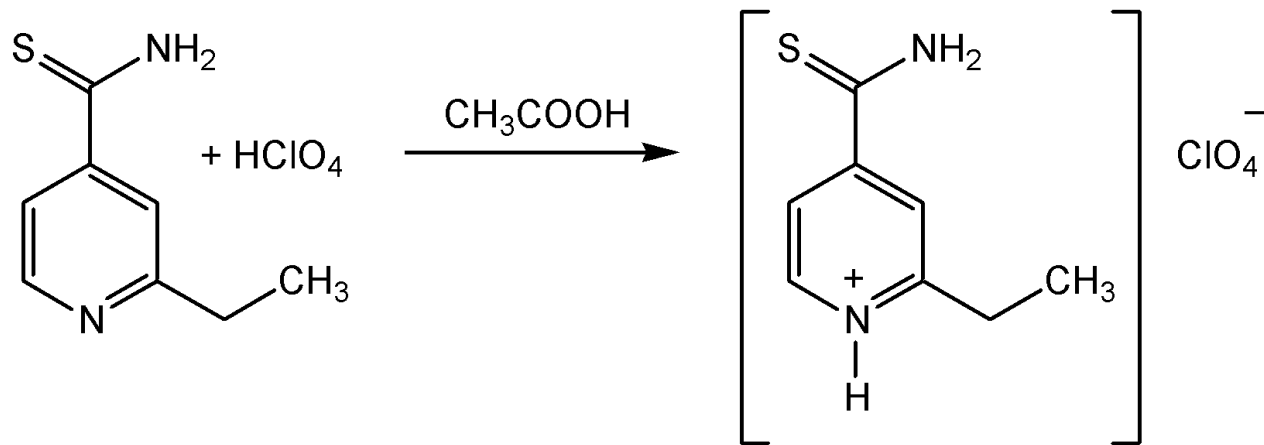


# Ethionamide

## ЭТИОНАМИД

### КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Метод неводного титрования:** в среде ледяной уксусной кислоты, титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).



**Спектрофотометрический метод** при длине волны 290 нм (растворитель метанол), сравнивая со стандартным образцом.

# Ethionamide

## ЭТИОНАМИД

### ХРАНЕНИЕ

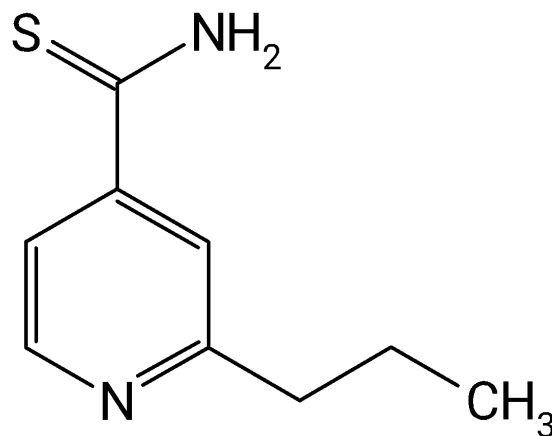
Список Б, в плотно укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги, при температуре не выше 30°C. Под действием света этионамид темнеет. Его растворы устойчивы при рН 3-6, в более кислой или щелочной среде он гидролизуеться.

### ПРИМЕНЕНИЕ

Противотуберкулезное средство. Назначают для лечения различных форм туберкулеза внутрь в виде таблеток и драже по 0,25 г.

# Protionamide

## ПРОТИОНАМИД



### ОПИСАНИЕ

Желтый кристаллический порошок без запаха или почти без запаха.

### РАСТВОРИМОСТЬ

Практически нерастворим в воде, растворим в этаноле и метаноле, мало растворим в эфире и хлороформе.

# Protionamide

## ПРОТИОНАМИД

### Подлинность

- Т. пл. 140–143 °С.
- ИК-спектроскопия: ИК-спектры, снятые в области 4000-625 см<sup>-1</sup> должны полностью совпадать с полосами поглощения спектра сравнения или спектра стандартного образца по положениям и интенсивностям полос.
- УФ-спектроскопия: УФ-спектры растворов с концентрацией 10 мкг/мл в этаноле в области 230-360 нм имеют максимумы поглощения при 291 нм. Оптическая плотность при длине волны около 290 нм приблизительно равна около 0,78.

# Protonamide

## ПРОТИОНАМИД

- Реакции на третичный атом азота.
- Реакция на пиридиновый цикл.
- Реакция с раствором гидроксида натрия: при нагревании выделяется аммиак.
- Реакция на органически связанную серу.

# Protionamide

## ПРОТИОНАМИД

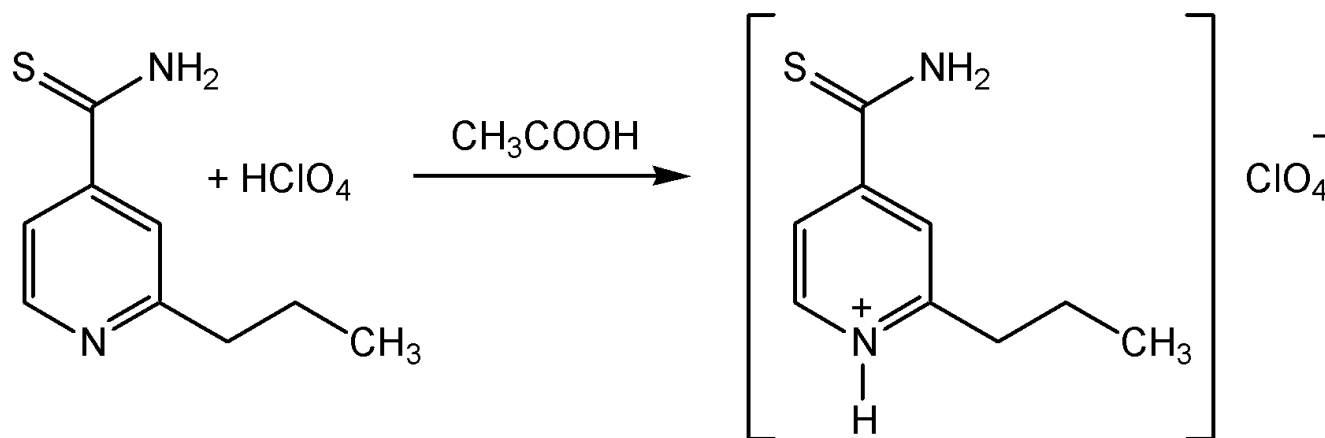
### ИСПЫТАНИЯ НА ЧИСТОТУ

- Посторонние примеси (не более 0,5%) определяют методом ТСХ, используя в качестве сорбента силикагель, подвижной фазы – смесь хлороформа и метанола (90:10). Детектируют пятна на хроматограмме УФ-светом (254 нм).
- ПДК примесей (хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов).
- Содержание сульфатной золы.
- Потеря в массе при высушивании.

# Protonamide ПРОТИОНАМИД

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Метод неводного титрования:** в среде ледяной уксусной кислоты, титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый).



# Protionamide

## ПРОТИОНАМИД

### **ХРАНЕНИЕ**

Список Б, в плотно укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

### **ПРИМЕНЕНИЕ**

Противотуберкулезное средство. Назначают для лечения различных форм туберкулеза внутрь в виде таблеток и драже по 0,25 г.