***Одержання та аналіз лікарських засобів, що містять гетероциклічні сполуки***

Класифікація гетероциклічних сполук. Похідні фурану: 5-нітрофуран, фурадонин, фурацилін, фуразолідон, фурасімід. Похідні піролу: пірацетам, повідон. Похідні піразолу: антипірин, амідопірин, анальгін, бутадіон. Похідні імідазолу: тімазол, метронідазол. Похідні триазолу: тіотриазолін. Похідні імідазолу: клоні дину гідро хлорид. Похідні піридину: нікотинова кислота, амід нікотинової кислоти, кордіамін, фтивазид. Похідні 1,4-дигідропіридину. Залежність біологічної активності 1,4-ДГП від їх будови. Похідні піперидину: промедол. Похідні хінуклідину: ацеклідин. Похідні барбітурової кислоти. Похідні гексагідропіримідинону. Похідні індолу: індометацин. Похідні хіноліну: хінозол, хінгамін.

1. Лікарські засоби – похідні п’ятичленних гетероциклів.

Загальна характеристика, способи одержання, фізичні та хімічні властивості, реакції та методи ідентифікації, випробування на чистоту, методи кількісного аналізу, особливості умов зберігання, фармакологічна дія та застосування в медичній практиці.

2. Лікарські засоби – похідні шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом.

Загальна характеристика, способи одержання, фізичні та хімічні властивості, реакції та методи ідентифікації, випробування на чистоту, методи кількісного аналізу, особливості умов зберігання, фармакологічна дія та застосування в медичній практиці.

3. Лікарські засоби – похідні шестичленних гетероциклів з двома гетероатомами.

Загальна характеристика, способи одержання, фізичні та хімічні властивості, реакції та методи ідентифікації, випробування на чистоту, методи кількісного аналізу, особливості умов зберігання, фармакологічна дія та застосування в медичній практиці.

4. Лікарські засоби – похідні конденсованих гетероциклів.

Загальна характеристика, способи одержання, фізичні та хімічні властивості, реакції та методи ідентифікації, випробування на чистоту, методи кількісного аналізу, особливості умов зберігання, фармакологічна дія та застосування в медичній практиці.

**Література**

1. Фармацевтична хімія: підручник / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.К. Гриценко та ін. – Вінниця: Нова Книга, 2017. – С. 252-328.

2. Фармацевтична хімія: підручник / П.О. Безуглий, В.А. Георгіянц, І.К. Гриценко та ін.– Вінниця: Нова Книга, 2008. – С. 299-396.

3. Ніжник Г.П. Фармацевтична хімія: підручник / Г.П. Ніжник. – Київ: Медицина, 2010. – С. 153-185.

4. Біологічна і біоорганічна хімія: підручник / Б.С. Зіменковський, В.А. Музиченко, І.В. Ніженковська та ін. – К.: Медицина, 2017. – С. 124-158.

5. Речицький О.Н. Органічна хімія: навч. посібник у 3 ч. / О.Н. Речицький, С.Ф. Решнова. – Херсон: ХДУ, 2013. – С. 814-879.

6. Аналіз лікарських препаратів: лабораторний практикум / О.Н. Речицький, С.Ф. Решнова, В.А. Філіпова та ін. – Херсон: ХДУ, 2017. – С. 10-14.

***Залежність від стереохімічної будови***

***Залежність від хімічної будови***

***Механізм біодії***



*Наявність 1,4-дигідропіридинового ядра*

*Замісники в положенні 1*

Для максимальної активності в положенні 1, тобто у атома нітрогену, не повинно бути замісників

*Замісники в положенні 2 і 6*

Замісники повинні бути низько молекулярними алкілами, але допускається й заміна алкільної групи на NH2-, CN- або CHO-групу

*Замісники в положенні 3 і 5*

Оптимальними замісниками є естерні групи, але можуть бути й інші електроноакцептоні замісники: NO2-, CN-, CH3C(O)-

*Замісники в положенні 4*

Для оптимальної активності повинний знаходитися арильний замісник. При цьому велике значення має положення замісника в ароматичному кільці. *Пара*-замісники знижують активність, а *орто*- та *мета*-замісники підвищують активність



*Конформація 1,4-дігідропіридинового кільця*

1,4-Дігідропіридини мають конформацію вани

*Замісники в положенні 3 і 5*

Якщо в положеннях 3 та 5 різні замісники – положення 4 стає хіральним, і енантіомери володіють різним, а іноді й протилежною біологічною дією

*Замісник в положенні 4*

Арильний замісник знаходиться в аксіальному положенні та ортоганальний по відношенню до площини дигідропіридинового кільця

*Положення замісника Х*

Замісник Х повинний знаходитися по той же бік зв’язку C(4)–Ar, щ о й атом Гідрогену біля атома С(4), тобто переважає синперепланарний ротомер

Орто-замісники в бензеновому кільці сприяють синперипланарному та ортогональному розташуванню арильного залишку, а також *цис/цис*-конформації естерних груп в положення 3 та 5

*Замісники в положенні 3 і 5*

Естерні групи знаходяться в екваторіальному положенні. Для максимальної активності необхідно, щоб карбоніли естерних груп знаходилися в *цис*-конформації по відношенню до замісників в положеннях 2 та 6 дигідропіридинового кільця.

Якщо замісники в положеннях 3 та 5 різні, для біологічної активності необхідно, щоб в *цис*-конформації була ліва по відношенню до дигідропіридинового кільця естерна група

***Механізм дії***

Механізм біодії ДГП ґрунтується на перекриванні каналів клітинної мембрани, через які з середовища, що оточує клітину (де концентрація йонів Са2+ 3·10-3 моль) у середину клітини (де концентрація йонів Са2+ 1·10-7 моль) поступають йони кальцію, які викликають різні біореакції, у тому числі скорочення гладеньких м’язів ссудин. Нормальний зворотний стік (відтік) відпрацьованих йонів кальцію проти градієнта концентрацій забезпечується ферментом кальцій-АТФазой (кальцієвим насосом, який використовує енергію АТФ, що одержується за реакцією Enz + АТФ → Enz·Ф + АДФ + Е) при порушеннях їхнього зворотнього траспорта з клітини або при дуже інтенсивному їх потраплянні у середину її виникає гіпертонія, збільшується навантаження на серцевий м’яз, що може привести до інфаркта міокарда. ДГП взаємодіють зі своїми рецепторами (ДГП-рецептори), які розташовані біля кальцієвих каналів і блокують останні. Це приводить до різкого зменшення потрапляння йонів Са2+ у клітину, и таким чином, до розслаблення м’яза кровеносної судини, зниження тиску та полегшенню роботи серця при ішемічної хвороби та інфарктах



***Милсидомін (сиднофарм)***



***Механізм біодії***

Милсидомін виявляє антиангінальний ефект, механізм якого подібний до механізму дії нітрогліцерину, але до миосидоліну не розвивається толерантність, оскільки для реалізації антиангінального ефекту не потрібна взаємодія з SH-групами білків. В організмі він поступово перетворюється на NJ, що і зумовлює антаангінальний ефект. Зменшує навантаження на серце периферичного венозного та артеріального опору судин, діастолічного тиску у лівомушлуночку, навантаження на стінки міокарда. Внаслідок цього знижується потреба у кисні. Паралельно милсидолін підвищує вінцевий колатеральний кровообіг, чинить антиангінальний вплив, зменшує агрегацію тромбоцитів і підвищує толерантність до фізичних навантажень

***β-Адреноблокатори***

Антиангінальна дія *β*-адреноблокаторів досягається усуненню симпато-андреналових впливів на міокард, що зумовлює зменшення роботи серця (зниження сили й частоти скорочень). *β*-Адреноблокатори завдяки негативній інотропній дії сприяють зменшенню потреби міокарда в кисні. Позитивне значення має брадикардія, яку викликають деякі препарати цієї групи



***Вінцево розширюючи засоби міотропної дії***

 

*Папаверину гідрохлорид (спазмолітик)*

Викликає помірне розширення вінцевих судин, пригнічує фосфодіестеразу, підвищує рівень цАМФ, знижує вміст кальцію у кардіоміоцитах. Незначною мірою пригнічує зворотне захоплення аденозину. Розширення вінцевих судин супроводжується несприятливим ефектом – підвищенням потреби міокарда в кисні, знижує тонус великих судин та артеріол, у тому числі судин мозку

*Но-шпа (дротаверин)*

Розширювальна дія відносно вінцевих судин вираженіша і триваліша

***Засоби рефлекторної дії, що усувають спазм вінцевих артерій***



Валідол (25-30 % розчин ментолу в метиловому етері ізовалеріанової кислоти)

Діє заспокійливо на ЦНС. Подразнюючи холодові рецептори слизової оболонки порожнини рота, рефлекторно викликає розширення вінцевих судин