КУРСОВАЯ РАБОТА

**По теме:** Производные пурина, как лекарственные вещества различных фармацевтических групп. Значение антиметаболитов в создании новых лекарственных средств

Содержание

Введение

1. Пурин и его производные

2. Психостимулирующие средства

2.1 Кофеин

2.2 Кофеин - бензоат натрия

3. Спазмолитические, сосудорасширяющие и гипотензивные средства

3.1 Теобромин

3.2 Темисал

3.3 Эуфиллин

3.4 Теофиллин

Заключение

Список использованной литературы

## Введение

СПИД, сахарный диабет, бронхиальная астма, рак - это неполный перечень заболеваний для которых так и не найдены альтернативные препараты, помогающие полностью излечить их. Задачей здравоохранения является найти лекарственные препараты для излечения этих болезней.

Фармацевтическая химия - наука, изучающая способы получения, физические и химические свойства, методы контроля качества лекарственных веществ, влияние отдельных особенностей строения молекул лекарственных веществ на характер действия их на организм, изменения, происходящие при их хранении.

Решение задач, стоящих перед фармацевтической химией поможет выявить новые свойства уже имеющихся лекарственных препаратов и открыть новые.

## 1. Пурин и его производные

Пурином называется гетероциклическая система, состоящая из аннелированных пиримидинового и имидазольного колец. Значение производных пурина заключается в том, что соответствующие им, а также пиримидиновым азотистым основаниям - урацилу, тимину и цитозину, фрагменты входят в состав молекул нуклеиновых кислот.

Кроме того, некоторые производные пурина являются алкалоидами. Мочевая кислота - одно из ключевых соединений в синтезе производных пурина - выполняет в организме птиц и рептилий ту же роль, что и мочевина у млекопитающих - в виде этого соединения удаляется избыток азота. Мочевая кислота вырабатывается также и в организме человека, а ее соли (ураты) откладываются в виде камней в суставах (подагра) и в почках (мочекаменная болезнь) при нарушениях в обмене веществ.

Мочевая кислота может быть синтезирована из барбитуровой кислоты (синтез Фишера). Первая стадия синтеза - нитрозирование - происходит в положение 5 с образованием нитрозопроизводного, которое изомеризуется в оксим. Оксимную группу восстанавливают в аминогруппу, и полученный амин вводят во взаимодействие с изоциановой кислотой. В результате этой реакции формируется фрагмент мочевины. Завершающая стадия процесса - дегидратация с замыканием имидазольного цикла.

В синтезе мочевой кислоты по Траубе также вначале строится пиримидиновый цикл, к которому затем пристраивается имидазольный цикл. Главное отличие синтеза Траубе от синтеза Фишера заключается в том, что уже на стадии построения гетероцикла пиримидина в положение 4 вводится аминогруппа, которая далее используется для формирования имидазольного цикла. Итак, первая стадия синтеза - взаимодействие циануксусного эфира с мочевиной - типичный способ замыкания гетероцикла пиримидина. Далее осуществляют нитрозирование и восстановление нитрозогруппы или изомерной ей оксимной группы, что приводит к диаминопроизводному пиримидина (диаминоурацилу). Завершающая стадия синтеза - взаимодействие с мочевиной - является примером реакции переаминирования, типичной для производных мочевины и представляющей собой нуклеофильное замещение аминогруппы в молекуле мочевины на другую аминогруппу.

Взаимодействие диаминоурацила, полученного по методу Траубе, со сложными эфирами, приводит к 8-замещенным производным ксантина.

При взаимодействии мочевой кислоты с пятихлористым фосфором образуется трихлорпурин. Нуклеофильная подвижность атомов хлора в этом соединении изменяется в ряду 6 > 2 > 8, то есть при действии нуклеофилов атомы хлора в пиримидиновом кольце замещаются легче, чем в имидазольном, что не удивительно, учитывая электроноакцепторное влияние двух гетероциклических атомов азота. Поэтому при взаимодействии трихлорпурина со щелочью или с аммиаком в первую очередь происходит замещение атома хлора в положении 6. При взаимодействии продуктов замещения с иодистоводородной кислотой происходит гидродехлорирование атомов хлора, сохранившихся в молекуле после реакции с нуклеофилом, что приводит к образованию двух важных производных пурина - 6-оксипурина (гипоксантина) и 6-аминопурина (аденина).

После замещения атома хлора в положении 6 можно провести замещение атома хлора в положении 2. Различие в реакционной способности этих положений достаточно для того, чтобы проводить реакции замещения ступенчато. При взаимодействии 6-окси-2,8-дихлорпурина с аммиаком в несколько более жестких условиях происходит замещение атома хлора в положении 2 и образуется 6-окси-2-амино-8-хлорпурин, который восстанавливается йодистым водородом с образованием гуанина. Аналогичным образом из того же 6-окси-2,8-дихлорпурина взаимодействием с метилатом натрия и последующим восстановлением получают ксантин.

Фрагменты аденина и гуанина наряду с остатками пиримидиновых азотистых оснований - урацила, тимина и цитозина - входят в состав нуклеиновых кислот.

К пуриновым алкалоидам относятся метилированные производные ксантина - теобромин (содержится в какао), кофеин (кофе и чай) и теофиллин (чай).

Больше всего кофеина содержится в чайном листе (до 5% от веса сухого вещества). Теобромин выделяют из какао-бобов. Все эти алкалоиды оказывают возбуждающее влияние на центральную нервную систему, наиболее выраженным действием обладает кофеин, в наименьшей степени - теобромин. Теофиллин сильнее стимулирует сердечную деятельность.

Наряду с выделением кофеина из чайного листа, его синтезируют в промышленном масштабе из мочевой кислоты, которую, в свою очередь, выделяют из птичьего помета. Первая стадия процесса - взаимодействие мочевой кислоты с уксусным ангидридом. В результате сложной реакции чего происходит замещение гидроксильной группы в составе имидазольного цикла на метильную группу. Схема этой реакции включает размыкание имидазольного цикла и замену фрагмента муравьиной кислоты на фрагмент уксусной кислоты.

Полученный таким образом 8-метилксантин алкилируют диметилсульфатом по обоим атомам азота в составе пиримидинового гетероцикла и одному из атомов азота имидазольного фрагмента с образованием тетраметилксантина. Для того, чтобы убрать "лишнюю" метильную группу, тетраметилксантин хлорируют, причем реакция протекает селективно по метильной группе в положении 8. Образующееся трихлорметильное производное гидролизуют в карбоновую кислоту, которая при декарбоксилировании дает кофеин.

## 2. Психостимулирующие средства

## 2.1 Кофеин

Алкалоид, содержащийся в листьях чая (около 2%), семенах кофе (1-2%), орехах кола. Получается также синтетическим путем.

Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок горьковатого вкуса, без запаха. Медленно растворим в воде - (1: 70), легко - в горячей (1: 2), трудно растворим в спирте (1: 50). Растворы имеют нейтральную реакцию; стерилизуют при 100° в течение 30 минут.

Основной фармакологической особенностью кофеина является возбуждающее влияние па центральную нервную систему.

Исследования, проведенные М.П. Павловым и его сотрудниками, показали, что кофеин усиливает и регулирует процессы возбуждения в коре головного мозга; в соответствующих дозах он усиливает положительные условные рефлексы и повышает двигательную активность. Стимулирующее действие приводит к повышению умственной и физической работоспособности, уменьшению усталости и сонливости. Большие дозы могут привести к истощению нервных клеток. Действие кофеина в значительной степени зависит от типа высшей нервной деятельности; дозирование кофеина должно поэтому производиться с учетом индивидуальных особенностей нервной деятельности. Кофеин ослабляет действие снотворных и наркотических средств, повышает рефлекторную возбудимость спинного мозга, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центры. Сердёчная деятельность под влиянием кофеина усиливается; сокращения - миокарда становятся более интенсивными, сердечные сокращения учащаются. При коллаптоидных и шоковых состояниях артериальное давление под влиянием кофеина повышается; при нормальном артериальном давлении существенных изменений не наблюдается, так как одновременно с возбуждением сосудодвигательного центра и сердца под влиянием кофеина расширяются кровеносные сосуды скелетных мышц и других областей тела (сосуды головного мозга, сердца, почек), сосуды органов брюшной полости (кроме почек) суживаются. Диурез под влиянием кофеина - несколько усиливается, главным образом в связи с уменьшением реабсорбции электролитов - в почечных канальцах.

Применяют кофеин при угнетении центральной нервной системы (для - улучшения психической и физической работоспособности), при отравлениях наркотическими средствами, при недостаточности сердечно-сосудистой системы, спазмах сосудов мозга (мигрени).

Назначают внутрь в порошках и таблетках. Средние дозы для взрослых 0,05-0,1 г на прием 2-3 раза в день.

Кофеин, как и другие стимуляторы центральной нервной системы, противопоказан при повышенной возбудимости, бессоннице, выраженной гипертонии и атеросклерозе, при органических заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в старческом возрасте, при глаукоме.

Детям старше 2 лет назначают по 0,03-0,075 г на прием в зависимости от возраста (до 2 лет не назначают).

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,3 г, суточная 1 г. Формы выпуска: порошок и таблетки. Входит также в состав комбинированных таблеток - аскафен, новомигрофен, новоцефальгин, пирамеин, цитрамон и другие Хранение: список Б. В хорошо укупоренной таре.

## 2.2 Кофеин - бензоат натрия

Белый порошок слабогорького вкуса, без запаха. Легко растворим в воде (1;2), трудно - в спирте - (1: 40). Содержит 38-40% кофеина. Растворы (рН - 6,8-8,5) стерилизуют при 100° в течение 30 минут.

По фармакологическим свойствам, показаниям и противопоказаниям к применению аналогичны кофеину; лучше растворяется в воде и быстрее выделяется из организма, чем кофеин.

Назначают внутрь в порошках и таблетках 3 раза в день; взрослым обычно по 0,1-0,2 г на прием; под кожу по 1 мл 10 или 20% раствора; детям внутрь по 0,025-0,1 г на прием, под кожу по 0,25-1 мл 1% раствор в зависимости от возраста.

Дозы должны подбираться индивидуально.

Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,5 г, суточная 1,5 с; под кожу: разовая 0,4 г, суточная 1 г.

Формы выпуска: порошок и таблетки по 0,1 и 0,2 г, а также в сочетании с другими препаратами*,* а также в ампулах по 1 и 2 мл 10% и20% раствора.

Хранение: список В. В хорошо укупоренной таре и в запаянных ампулах.

## 3. Спазмолитические, сосудорасширяющие и гипотензивные средства

## 3.1 Теобромин

Теобромин - белый кристаллический порошок горького вкуса, мало растворим в воде, еще меньше в органических растворителях. Как амфотерное вещество растворим в щелочах и кислотах. Дает мурексидную пробу. Отличается от кофеина и теофиллина характером серебряной соли (желатинообразный осадок, разжижающийся при нагревании и снова застывающий при охлаждении) и цветом осадка, полученного после взаимодействия с хлоридом кобальта (серовато-голубой осадок).

Количественное содержание препарата определяется, подобно теофиллину, косвенно методом нейтрализации.

Применяется как диуретическое средство, а также как стимулятор сердечной деятельности при спазмах сосудов сердца и отеках.

Выпускается в порошке и таблетках по 0,25 г. Список Б.

## 3.2 Темисал

Темисал представляет собой двойную соль теобромина-натрия с салицилатом натрия. Это белый порошок, очень легко растворимый в воде, нерастворим в эфире и хлороформе. Водный раствор имеет щелочную реакцию на фенолфталеин. Гигроскопичен.

Для подтверждения подлинности препарата, кроме реакций, характерных для теобромина (мурексидная проба и др.), проводятся реакции на салицилат натрия:

а) с раствором хлорида железа (III) после подкисления препарата уксусной кислотой образуется фиолетовое окрашивание;

б) с раствором сульфата меди; наблюдается изумрудно-зеленое окрашивание раствора.

Количественное содержание препарата складывается из определения:

1) натрия, не связанного с салицилатом натрия, которого должно быть в препарате не менее 6%;

2) теобромина (не менее 45%);

З) салицилата натрия (не менее 41%).

Количественное определение натрия, не связанного с салицилатом натрия, проводят методом нейтрализации. Навеску препарата растворяют в горячей воде, добавляют определенное количество титрованного раствора кислоты (в избытке) и после кипячения оттитровывают этот избыток кислоты щелочью по феноловому красному. Салицилат натрия в этих условиях (без эфира) не титруется.

К раствору после оттитровывания избытка серной кислоты добавляют титрованный раствор нитрата серебра и выделившуюся азотную кислоту оттитровывают щелочью по феноловому красному (определение теобромина).

После определения теобромина жидкость упаривают до определенного объема и подкисляют разведенной серной кислотой. Выделившуюся салициловую кислоту извлекают эфиром, последний отгоняют. Остаток растворяют в смеси спирта и водытитруют раствором гидроксида натра по феноловому красному (определение салицилата натрия).

Темисал действует, подобно теобромину, как диуретическое в сосудорасширяющее средство. Выпускается в виде порошка. Назначают главным образом в микстурах.

Так как препарат гигроскопичен, хранить его следует в хорошо укупоренных банках в сухом месте. При увлажнении препарат распадается на теобромин-натрий и салицилат натрия.

## 3.3 Эуфиллин

Эуфиллин был получен при поисках растворимых препаратов теофиллина. Он представляет собой соль теофиллина с органическим основанием - этилендиамином, полученную за счет кислых свойств теофиллина.

Эуфиллин - белый или с желтоватым оттенком кристаллический порошок со слабым запахом аммиака. Растворим в воде. Водные растворы имеют щелочную реакцию и слабый запах аммиака.

На воздухе поглощает углекислоту; при этом растворимость его уменьшается.

Подлинность препарата определяется:

а) реакцией образования мурексида (пуриновый цикл);

б) реакцией образования окрашенного в ярко-фиолетовый цвет комплекса при взаимодействии препарата с раствором сульфата меди (этилендиамин);

в) по температуре плавления теофиллина, выделенного после нейтрализации этилендиамина хлороводородной кислотой, температура плавления осажденного теофиллина - основания должна быть 269-2740С.

В соответствии с требованиями в препарате эуфиллин определяют: количество теофиллина косвенно методом нейтрализации после высушивания и кипячения препарата для удаления этилендиамина. Содержание безводного теофиллина в препарате должно быть 80-85%. В другой навеске определяют количество этилендиамина методом нейтрализации.

Этилендиамина в препарате должно быть 14-18%.

Эуфиллин, как и теофиллин, оказывает сосудорасширяющее и диуретическое действие. Применяется при бронхиальной астме, стенокардии.

Применяют внутрь по 0,1-0,2 г, внутривенно (2,4% на глюкозе), внутримышечно (12% раствор).

Выпускается в виде порошка, таблеток и в ампулах.

Так как эуфиллин на воздухе быстро поглощает углекислоту, хранить его следует в хорошо закупоренных банках в защищенном от света месте. Список Б.

## 3.4 Теофиллин

Теофиллин содержится в листьях чая и зернах кофе. В настоящее время его получают синтетически.

Теофиллин - белый кристаллический порошок горького вкуса, трудно растворим в холодной воде, легко - в горячей, раствор им в кислотах и щелочах (амфотерное соединение). В отличие от кофеина и теобромина теофиллин растворяется в растворе аммиака, так как кислотные свойства его сильнее выражены, чем у теобромина.

Теофиллин, подобно другим алкалоидам пуринового ряда, дает мурексидную пробу. За счет кислых свойств водорода имидной группы в положении 7 теофиллин дает соли с металлами. Наиболее характерные из них серебряные и кобальтовые соли.

С солями кобальта теофиллин образует белый с розоватым оттенком осадок комплексной соли (отличие от теобромина, который образует соль иного цвета).

Теофиллин в отличие от других алкалоидов пуринового ряда дает устойчивое интенсивно зеленое окрашивание с щелочным раствором нитропруссида натрия.

Количественное содержание теофиллина в препарате определяют косвенно методом нейтрализации по азотной кислоте, выделенной после образования серебряной соли.

Теофиллин оказывает спазмолитическое, сосудорасширяющее, мочегонное действие, снимает бронхоспазм.

Выпускается в виде порошка, свечей по 0,1 и 0,2 г. Хранить следует в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

Список Б.

## Заключение

Здоровье людей - один из основных факторов прочности государства и семьи, ускорения научно технического процесса, бесценный дар природы. Не последнюю роль в здоровье человека играет наука "Фармацевтическая химия". Изучение всех свойств лекарственных препаратов и характера действия их на организм поможет нам избавиться от многих заболеваний.

## Список использованной литературы

***6***

1. Г.А. Мелентьева, Л.А. Антонова "Фармацевтическая химия". - Москва - 1985 г.
2. В.Г. Жиряков "Органическая химия". - Москва - 1986 г.
3. В.Г. Белихов "Фармацевтическая химия". - Москва: Медпресс Инфо, 2007 г.
4. В.В. Закусов. Фармакология,2 изд., М., 1966;
5. М.Д. Машковский. Лекарственные средства, 7 изд., ч.1, М., 1972.