КУРСОВАЯ РАБОТА

По теме:

Значение исследования соединений группы пиразола для получения лекарственных веществ

**Содержание**

Введение

1. Общая характеристика

2. Синтез производных пиразола

3. Свойства производных пиразола

4. Испытание на подлинность и доброкачественность

5. Количественное определение

6. Хранение и применение

7. Антипирин

8. Амидопирин

9. Анальгин

10. Бутадион

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. **Общая характеристика**

Производные пиразола получают только синтетическим путем, в природе соединения этого ряда не встречаются. Широкое применение в медицине нашли анальгезирующие средства, являющиеся производными пиразолина и пиразолидина (частично и полностью гидрированного пиразола).

**NH**

**N**

**NH**

**NH**

**NH**

**NH**

Пиразол пиразолин пиразолидин

Препараты антипирин, амидопирин и анальгин - их структура содержит молекулу пиразолона-5. Для этого соединения возможно существование нескольких таутомерных форм.

**O**

**NH**

**N**

**HO**

**N**

**N**

**O**

**NH**

**NH**

**HO**

**NH**

**N**

Антипирин, амидопирин и анальгин можно рассматривать как производные пиразолина или пиразолона-5, находящегося в дииминоформе (для простоты изложения в последующем они будут именоваться просто производными пиразолона). Общая формула этой группы препаратов:

**N**

**N**

**CH3**

**C6H5**

**R**

**O**

**CH3**

Производные пиразолидиндиона (пиразолидин с двумя кето-группами) подобно пиразолону могут существовать в виде нескольких таутомерных форм, в частности:

**N**

**N**

 **R**

**R1**

**O**

**OH**

**N**

**N**

 **R**

**R1**

**O**

**O**

 Дикетоформа кетоенольная форма

Фармакопейный препарат бутадион — производное дикетоформы пиразолидиндиона. Идея создания анальгезирующих средств исходит от антифебрина (ацетанилида). Несмотря на различие в химическом строении и принадлежности к различным классам соединений, производные пиразолона как бы «включают» в свою структуру молекулу антифебрина:

**С6Н6**

**О**

 **СН3**

**Н**

**N**

**N**

**CH3**

**C6H5**

**O**

**CH3**

**С**

**N**

 Антипирин антифебрин

Учитывая меньшую токсичность гетероциклических соединений по сравнению с ароматическими, синтезом производных пиразолона было осуществлено «облагораживание» весьма токсичного антифебрина.

1. **Синтез производных пиразола**

Антипирин впервые был синтезирован в 1883 г. Кнорром из ацетоуксусного эфира и фенилгидразина. Образующийся 1-фенил-3-метилпиразолон-5 подвергают затем метилированию:

**N**

**NН**

**СН3**

**C6H5**

**O**

**CH3**

**N**

**NН**

**C6H5**

**O**

**CH3**

 СН3

1-фенил-3-метилпиразолон-5 1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5

Современное промышленное производство антипирина осуществляется из более дешевого сырья — дикетена, который является продуктом пиролиза ацетона (при 500—600 °С над окисью алюминия). Дикетен конденсируют с фенилгидразином. Образовавшийся 1-фенил-3-метилпиразолон-5 метилируют, используя в качестве метилирующего агента метиловый эфир бензолсульфокислоты, который дает возможность увеличить выход антипирина до 90%, не используя при этом высокое давление. Антипирин не только сам является лекарственным препаратом, но и служит исходным продуктом для получения амидопирина и анальгина. Амидопирин отличается от антипирина наличием диметиламинной группировки. Получают его путем введения нитрозогруппы в молекулу антипирина, восстановления 4-нитрозоантипирина до 4-аминоантипирина и метилирования. В качестве метилирующего агента используют обычно смесь формальдегида и муравьиной кислоты. Исходным продуктом синтеза анальгина служит 4-аминоантипирин (промежуточный продукт синтеза амидопирина), который при взаимодействии с бензальдегидом образует 4-бензилиденаминоантипирин. При метилировании его диметилсульфатом получают 4-метиламиноантипирин, который в результате действия смесью водных растворов формальдегида и бисульфита натрия образует анальгин. Наиболее экономичным способом синтеза бутадиона является конденсация гидразобензола с н-бутилмалоновым эфиром (в присутствии этилата натрия).

**3. Свойства производных пиразола**

По физическим свойствам производные пиразола представляют собой белые кристаллические вещества (анальгин и бутадион могут иметь желтоватый оттенок) без запаха, горького вкуса. Антипирин, амидопирин и бутадион имеют близкую по величине температуру плавления в интервале 104—1 13 °С. Антипирин и анальгин легко растворимы в воде, амидопирин растворим (но медленно), а бутадион практически нерастворим в воде. В спирте антипирин и амидопирин легко растворимы, а анальгин и бутадион трудно растворимы. В других органических растворителях анальгин практически нерастворим (ввиду наличия лиофильной группы в молекуле). Остальные производные пиразола легко растворимы в хлороформе и имеют различную растворимость в эфире. Различие в растворимости препаратов в воде и в спирте позволяет ориентировочно отличать их друг от друга. Более надежно идентифицировать препараты можно на основе других физических и химических свойств. По химическим свойствам антипирин и амидопирин представляют собой однокислотные основания, поэтому их водные растворы имеют щелочную реакцию. Анальгин ввиду наличия в молекуле остатка сульфита натрия образует водные растворы нейтральной реакции (на лакмус). Бутадион обладает в растворах кислотными свойствами ввиду наличия подвижного атома водорода в положении 4. Подвижность обусловлена присутствием двух кетонных групп в молекуле. Антипирин, амидопирин и анальгин проявляют восстановительные свойства, особенно активен в этом отношении амидопирин. Производные пиразола, в особенности антипирин, амидопирин и бутадион, обладают способностью образовывать комплексные соединения с различными тяжелыми и редкоземельными элементами.

**4. Испытание на подлинность и доброкачественность**

Химические свойства препаратов производных пиразолона обусловливают способы их испытаний. Антипирин и амидопирин ввиду наличия основных свойств дают характерные реакции со всеми алкалоидными реактивами. Восстановительные свойства, используются для испытания на подлинность антипирина, амидопирина и анальгина. Так, например, с раствором хлорида окисного железа амидопирин образует продукты окисления, окрашенные в сине-фиолетовый, а анальгин — в синий цвет. Окраска этих продуктов быстро изменяется под влиянием различных факторов (температура, рН среды и т. д.). Окрашенные продукты образуются и под действием других окислителей. Реакции окисления: амидопирина — раствором нитрата серебра, хлорида окисного железа и феррицианида калия (в присутствии хлорида окисного железа), анальгина—раствором йодата калия для испытания подлинности этих препаратов. Бутадион может быть окислен только в более жестких условиях (действием концентрированной серной кислоты в присутствии нитрита натрия). При нагревании появляется стойкое вишневое окрашивание. Реакции комплексообразования и образования солей используют для обнаружения антипирина, амидопирина и бутадиона. Для испытания подлинности антипирина реакцию образования окрашенной в красный цвет комплексной соли — феррипирина:

3С11Н12ON2\*2FeCl3

Бутадион можно идентифицировать реакциями осаждения солей: медной — осадок бледно-голубого цвета, серебряной — белого цвета и т. д. Для выполнения реакции вначале получают натриевую соль бутадиона, действуя раствором едкого натра (происходит образование фенольной формы):

**C6H5**

**C6H5**

**O**

**ОNa**

**N**

**N**

**Н**

**Н9С4**

**C6H5**

**C6H5**

**O**

**О**

**N**

**N**

**C6H5**

**C6H5**

**O**

**О**

**N**

**N**

 Н9С4 NaOH Н9С4

Для отличия антипирина от других препаратов рекомендуют реакцию образования окрашенного в изумрудно-зеленый цвет нитрозоантипирина. Для этого можно использовать специфичную для антипирина цветную реакцию, основанную на образовании окрашенного соединения с раствором 2-нитроиндандиона, а также реакцию образования пиразолонового азокрасителя антипирина с α-нафтиламином. Анальгин в отличие от других препаратов производных пиразолона-5 дает положительную реакцию на ион натрия, а при нагревании с минеральными кислотами выделяет сернистый ангидрид и формальдегид, которые обнаруживают по запаху. При испытании доброкачественности препаратов, помимо обнаружения неорганических ионов, проверяют наличие таких примесей исходных и промежуточных продуктов синтеза, как аминоантипирин (амидопирин, анальгин) и гидразобензол (бутадион).

**5. Количественные определения**

Для объемного анализа используют обычно либо восстановительные, либо кислые или щелочные свойства растворов производных пиразолона.

Количественное определение антипирина и анальгина проводят йодометрическим методом, а амидопирина и бутадиона методом нейтрализации. Определение антипирина основано на его способности вступать с йодом в реакцию замещения за счет подвижного атома водорода в положении 4. Образующийся осадок 4-йодопирина может адсорбировать некоторое количество йода. Поэтому осадок растворяют в хлороформе, добавляют также ацетат натрия, чтобы предотвратить обратную реакцию. Избыток йода оттитровывают раствором тиосульфата натрия. Йодометрическое определение анальгина основано на окислении препарата йодом в слабокислой водно-спиртовой среде (до окисления четырехвалентной серы в шестивалентную). Конец титрования можно установить по избытку титрованного раствора йода (желтое окрашивание). Амидопирин определяют методом нейтрализации, используя основные свойства его водных растворов. Образуется гидрохлорид амидопирина: Титрование амидопирина в водных растворах возможно в присутствии смешанного индикатора (смесь растворов метилового оранжевого и метиленового синего). Амидопирин определяют методом неводного титрования. Основные свойства амидопирина усиливают растворением навески препаратов смеси безводной уксусной кислоты и дихлорэтана и титруют 0,1 н. раствором хлорной кислоты (индикатор тропеолин 00). Количественное определение бутадиона основано на нейтрализации раствора препарата в ацетоне (во избежании гидролиза) 0,1 н. раствором едкого натра (индикатор фенолфталеин). В данном случае использованы кислые свойства енольной формы бутадиона. Известны также объемные, весовые, фотоколориметрические методики анализа препаратов, производных пиразолона. Особенно перспективным является применение для этого спектрофотометрии в ультрафиолетовой области.

**6. Хранение и применение**

Хранят препараты, производные пиразолона в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия по списку Б. Особенно лабильным к действию света является анальгин, который следует поэтому хранить в банках оранжевого стекла. Анальгин быстро разлагается в присутствии влаги. Водные растворы его при стоянии желтеют. Применяют антипирин, амидопирин, анальгин и бутадион в качестве болеутоляющих, жаропонижающих и противовоспалительных средств. Антипирин, амидопирин и анальгин назначают при головных болях, невралгиях, артритах и других заболеваниях внутрь по 0,25—0,5 г на прием. Анальгин ввиду хорошей растворимости в воде и наименьшей токсичности можно вводить подкожно, внутримышечно и внутривенно в виде 50% раствора. Бутадион назначают главным образом при острых формах ревматизма и полиартритов по 0,1—0,15 г. Высшие дозы: антипирина и анальгина (внутрь) — разовая 1 г, суточная З г; анальгина (парентерально) — разовая 0,5 г, суточная 1,5 г, амидопирина (внутрь) разовая 0,5 г, суточная 2 г, бутадиона (внутрь)— разовая 0,2 г, суточная 0,6 г. Препараты в виде различных сочетаний входят в состав многочисленных лекарственных форм, главным образом таблеток.

**7. Антипирин**

Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабогорького вкуса. Очень легко растворим в воде (1: 1), легко— в спирте. Растворы (рН 6,0—7,5) стерилизуют при 120° в течение 20 минут. Антипирин является одним ин производных пиразолона. Препараты этой группы оказывают болеутоляющее, жаропонижающее и противовоспалительное действие. По анальгезирующей и жаропонижающей активности они близки к производным салициловой кислоты. – Производные пиразолона уменьшают проницаемость капилляров и препятствуют развитию воспалительной реакции. Механизм этого действия полностью не выяснен. Влияния на систему гипофиз — надпочечники эти соединения в отличие от салицилатов не оказывают. Антипирин обладает умеренным противовоспалительным действием; более активны амидопирин, анальгин и особенно бутадион. При местном применении антипирин оказывает также некоторое кровоостанавливающее действие. Применяют антипирин внутрь при невралгиях, ревматизме, хорее, простудных заболеваниях: Назначают взрослым по 0,25—0,5 г; детям старше 6 месяцев — по 0,03—0,25 т на прием в зависимости от возраста. Принимают 2—3 раза в день. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 1 с, суточная 3 г. Как кровоостанавливающее средство антипирин иногда применяют (10—20% раствор) для смачивания тампонов и салфеток при носовых и паренхиматозных кровотечениях. При назначении антипирина следует учитывать возможность повышенной чувствительности больных к препарату с появлением крапивницы и фиксированной сыпи.

Формы выпуска: порошок и таблетки по 0,25 г. Хранение: список Б. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

**8. Амидопирин**

Белые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабогорького вкуса. Растворим в воде (1 :20), легко растворим в спирте (1 :2). Растворы (рН 7,0—7,8) стерилизуют при 100° в течение 30 минут. Оказывает жаропонижающее, болеутоляющее и противовоспалительное действие. По фармакологическим свойствам амидопирин близок к антипирину, но активнее его. Применяют при головной боли, невралгиях, артритах, миозитах, хорее. Часто применяют при остром суставном ревматизме. Назначают внутрь в порошках и таблетках, реже в растворах — по 0,25—0,3 г 3—4 раза в день. При острых приступах ревматизма назначают до 2—3 г в сутки. Детям в зависимости от возраста назначают по 0,025—0,15 г на прием. При лечении ревматизма допускается увеличение суточной дозы до 0,15—0,2 г на 1 год жизни (в 4 приема). Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0,5 г, суточная 1,5 –г.

При длительном лечении амидопирином необходимо периодически производить исследование крови, так как в отдельных случаях может наблюдаться угнетение кроветворения (гранулоцитопения и агранулоцитоз). Иногда развиваются кожные сыпи. Описаны отдельные случаи анафилактических реакций.

Амидопирин выделяется из организма преимущественно с мочой. Продукты, его распада (рубазоновая кислота в др.) могут придавать моче темно-желтую или красную окраску. Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,25 г; гранулы (лекарственная форма для детей, служит для изготовления сиропа). Часто амидопирин назначают вместе- с анальгином, фенацетином, фенобарбиталом, барбиталом, кофеином и другими средствами. Амидопирин и содержащие его комбинированные препараты сохраняют по списку Б в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света. Апикодин, новомигрофен, пенталгин, пираминал, пирамеин, пирафен, пиркофен и др. – таблетки, содержащие амидопирин. Все они применяются при головной боли, невралгии, лихорадочных состояниях.

**9. Анальгин**

Белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком кристаллический порошок. В присутствии влаги быстро разлагается. Легко растворим в воде (1:1,5), трудно — в спирте.

Водный раствор (рН 6,0—7,5) стерилизуют при 100° в течение 30 минут. Анальгин обладает весьма выраженным анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим действием. По характеру действия близок к амидопирину; как хорошо растворимый препарат, легко всасывающийся, он особенно удобен для применения в тех случаях, когда необходимо быстро создать в крови высокую концентрацию препарата. Хорошая растворимость дает возможность широко пользоваться анальгином для парентерального введения. Одновременное назначение анальгина и амидопирина позволяет получить быстрый (за счет быстрого поступления в кровь анальгина) и длительный (за счет более медленного всасывания и выделения амидопирина) лечебный эффект. Применяют анальгин при болях различного происхождения (головная боль, невралгия, радикулиты, миозиты), лихорадочных состояниях, гриппе, ревматизме, хорее. Назначают внутрь: взрослым по 0,25—0,5 г 2—З раза в день; при суставном и мышечном ревматизме — но 0,5—1 г З раза в день. В мышцы или в вену обычно вводят (при сильных болях) по 1—2 ил 50% раствора 2—З раза в день. Высшие дозы для взрослых внутрь разовая 1 г, суточная З г; внутримышечно и в вену: разовая 1 г, суточная 2 г. Детям назначают по 0,025—0,25 г анальгина на прием в зависимости от возраста.

Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,5 г и ампулы по 1 и 2 ил 50% раствора. Часто назначают анальгин вместе с амидопирином, фенобарбиталом, кофеином и другими средствами. Сохраняют анальгин и содержащие его комбинированные препараты по списку Б в хорошо укупоренных банках оранжевого стекла в защищенном от света месте.

**10. Бутадион**

Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. Очень мало растворим в воде, растворим в растворе едкого натра. Бутадион оказывает анальгезирующее, жаропонижающее и противовоспалительное действие; по противовоспалительной активности значительно превосходит амидопирин и производные салициловой кислоты. Препарат быстро всасывается и относительно долго находится в крови. Применяют для лечения ревматизма в острой форме, острых, подострых и хронических ревматоидных полиартритов, инфекционных неспецифических полиартритов, болезни Бехтерева, подагры, псориатических артритов, узловатой эритемы, малой хореи. При артритах различной этиологии бутадион быстро уменьшает боль и воспалительную реакцию; он купирует также приступы подагры, уменьшает содержание в крови мочевой кислоты. Назначают бутадион внутрь во время или после еды. Разовая доза для взрослых 0,1—0,15 г; в течение дня препарат принимают 4—6 раз; суточная доза 0,45—0,6 г. После наступления заметного улучшения дозу можно постепенно снизить до 0,3—0,2 г. Детям (в возрасте от 6 месяцев) назначают 3—4 раза в день по 0,01—0,1 г в зависимости от возраста. Курс лечения продолжается 2—5 недель. Высшие дозы для взрослых внутрь: разовая 0+2 г, суточная 0,6 г. При лечении бутадионом могут возникать побочные явления: тошнота, рвота, боли в области желудка, учащение стула, кожные сыпи, зуд, крапивница, лейкопения (до агранулоцитоза) и анемия, геморрагия (гематурия), невриты и др. У лиц с повышенной чувствительностью к бутадиону целесообразно после 2-3 дней лечения обычными дозами постепенно уменьшить дозу до 0,25—0,3 г в сутки. Лечение должно проводиться под тщательным врачебным наблюдением. Не реже одного раза в 5—7 дней необходимо производить исследование крови. Форма выпуска: таблетки по 0,03; 0,05 и 0,15 г, покрытые оболочкой. Хранение: список Б. В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

**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.