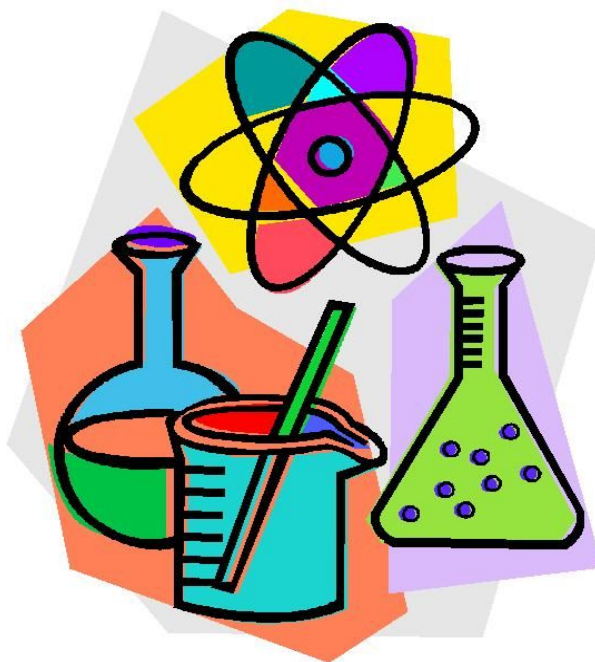


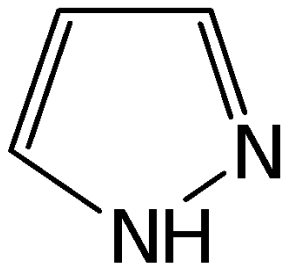
Лекция для студентов 4 курса

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА

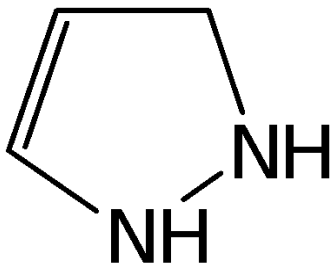


К производным пиразола относятся широко известные препараты, в основном анальгетического действия: антипирин, амидопирин, анальгин, бутадион.

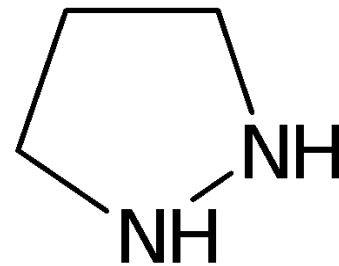
Пиразол имеет ароматический характер и поэтому способен к реакциям замещения. Двойные связи его могут гидрироваться частично (пиразолин) или полностью (пиразолидин).



пиразол

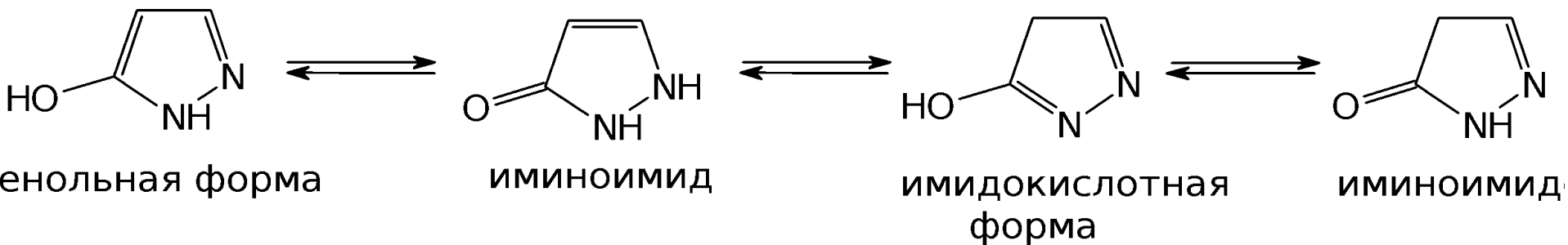


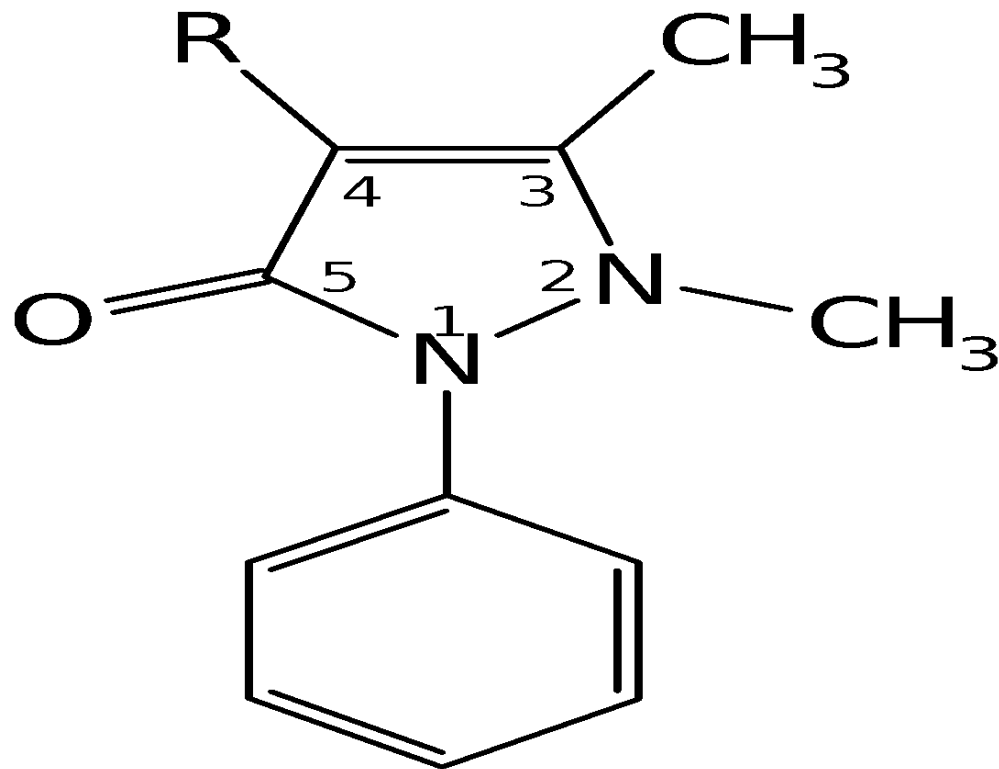
пиразолин



пиразолиді

возможно существование нескольких таутомерных форм:



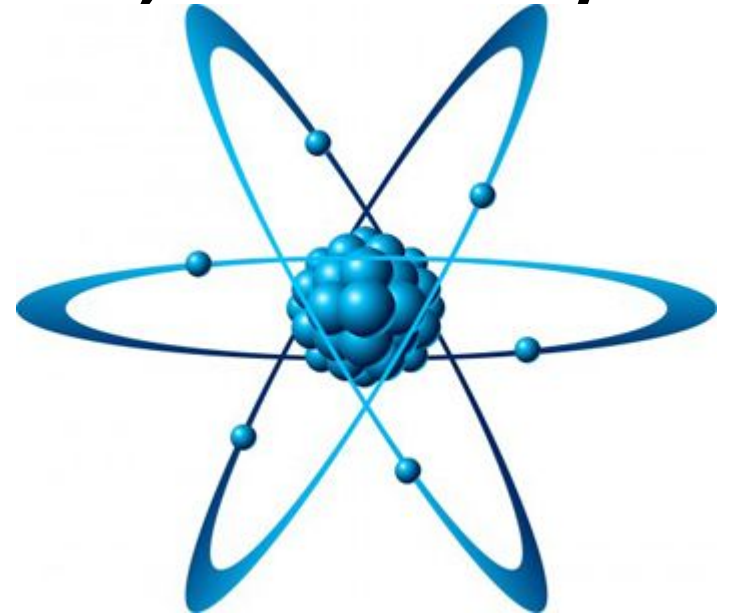


Общая формула

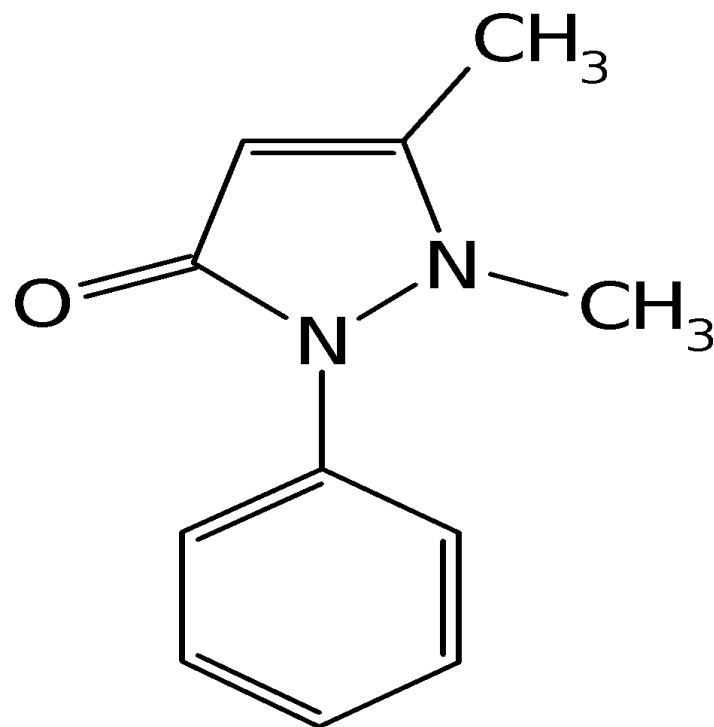
производных пиразолона-5

- **феназон (антипирин),
метамизол-натрий (анальгин)
и пропифеназон**

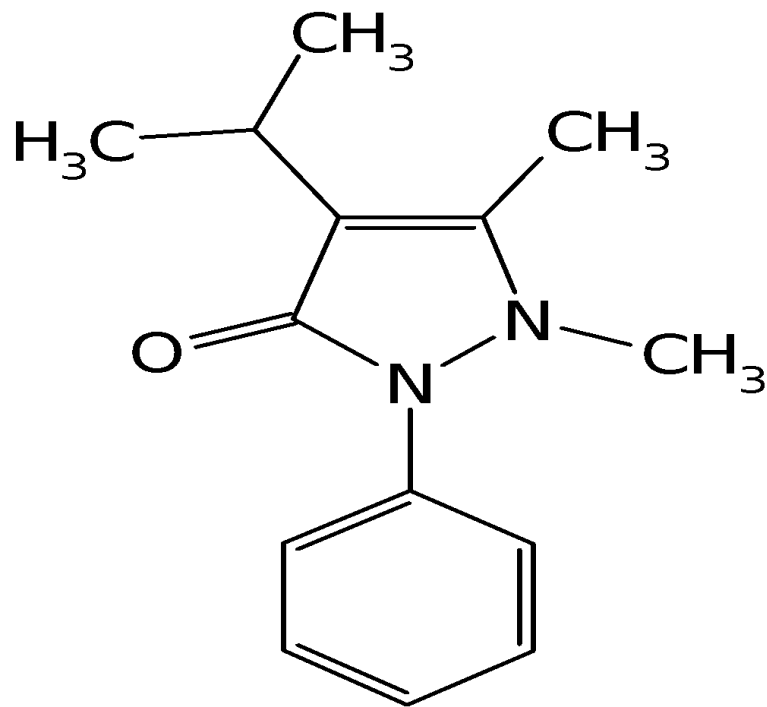
У азота в положении 2 могут быть различные заместители, например фенильный радикал в молекуле 1-фенил-пиразолидин-диона-3,5 (бутадион); металльный радикал в молекуле 1-фенил-ириазолона-5 (антипирин, амидопирин, анальгин).



Заместители у углеродного атома в положении 4 обуславливают своеобразие химических свойств и фармакологического действия производных пиразола. У антипирина, например, в положении 4 имеется водород, который под влиянием близлежащей карбонильной группы обладает подвижностью и обеспечивает ряд реакций, свойственных только антипирину. У амидопирин, аналгин, бутадione при углероде в положении 4 имеются различные заместители, которые также обуславливают своеобразие



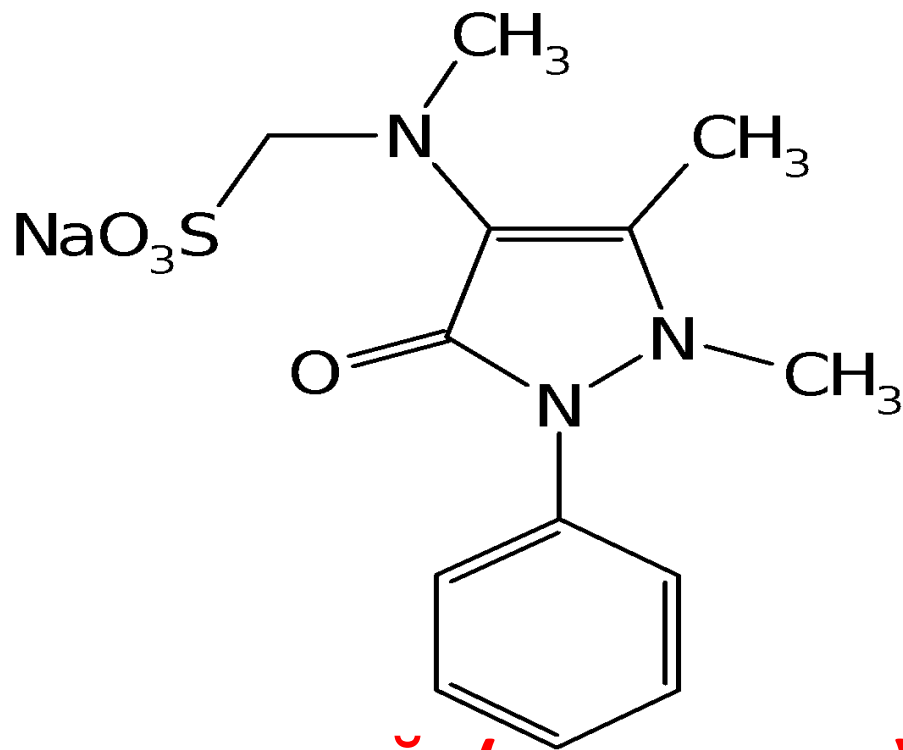
- **Феназон (антипирин)**
- 1-фенил-2,3-диметил-пиразолон-5



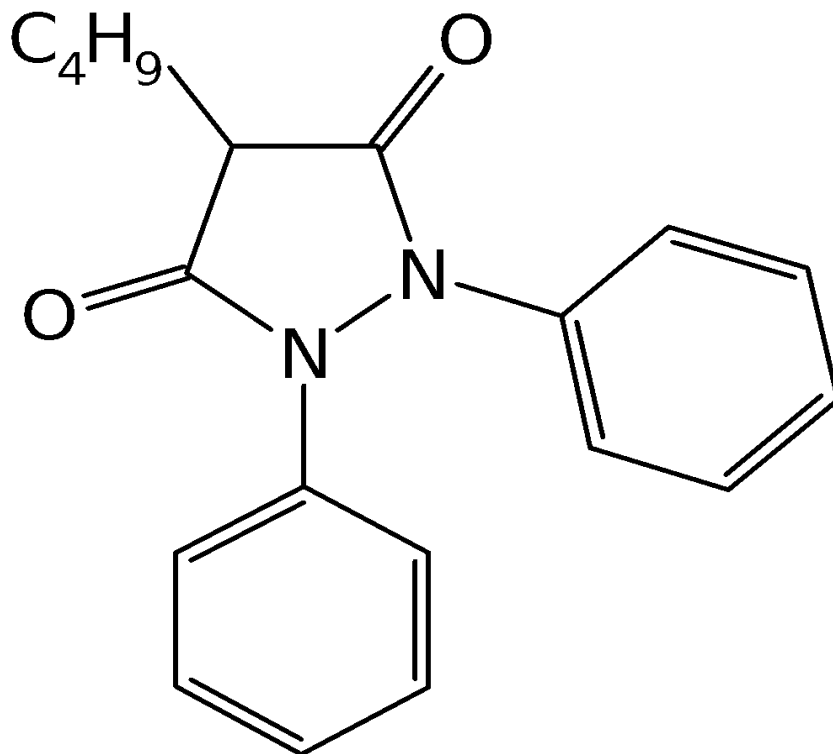
- Пропифеназон

- 1-фенил-2,3-
диметил-4-

ИЗОПРОПИЛПИРИДИНОЗОН



- **Метамизол-натрий (анальгин)**
- **1-фенил-2,3-диметил-4-метиламино-
пирозолон-5-*N*-метансульфонат
натрия**



- Фенилбутазон (бутадион)
- 1,2-дифенил-4-
- Бутил-пиразолидиндион-3,5

По физическим свойствам производные пиразола представляют собой белые или бесцветные кристаллические вещества (метамизол-натрий и фенилбутазон могут иметь желтоватый оттенок), без запаха, горького вкуса. Феназон очень легко, метамизол-натрий легко растворимы в воде, а фенилбутазон нерастворим в воде. В этаноле феназон легко растворимы, а метамизол-натрий и фенилбутазон трудно или мало растворимы.

ПОДЛИННОСТЬ

производных пиразола
ИК- и УФ-спектрофотометрия.
НД рекомендует подтверждать
подлинность по ИК-спектрам в
области $4000-400 \text{ см}^{-1}$, которые
должны полностью совпадать
с прилагаемыми к ФС
рисунками спектров.

ПРЕПАРАТ	РАСТВОРИТЕЛЬ	МАКСИМУМЫ ПОГЛОЩЕНИЯ
ФЕНАЗОН	0,1 м СЕРНАЯ КИСЛОТА	230 НМ
МЕТАМИЗОЛ-НАТРИЙ	ВОДА	237 И 270 НМ
ПРОПИФЕНАЗОН	ВОДА	240 НМ
ФЕНИЛБУТАЗОН	0,01 м РАСТВОР НАТРИЯ ГИДРОКСИДА	263-265 НМ

Несмотря на сходство химической структуры, производные пиразола отличаются друг от друга по химическим свойствам. Пропифеназон и метамизол-натрий проявляют **восстановительные** свойства, которые используют для выполнения ряда цветных реакций с окислителями и количественного определения окислительно-восстановительными методами



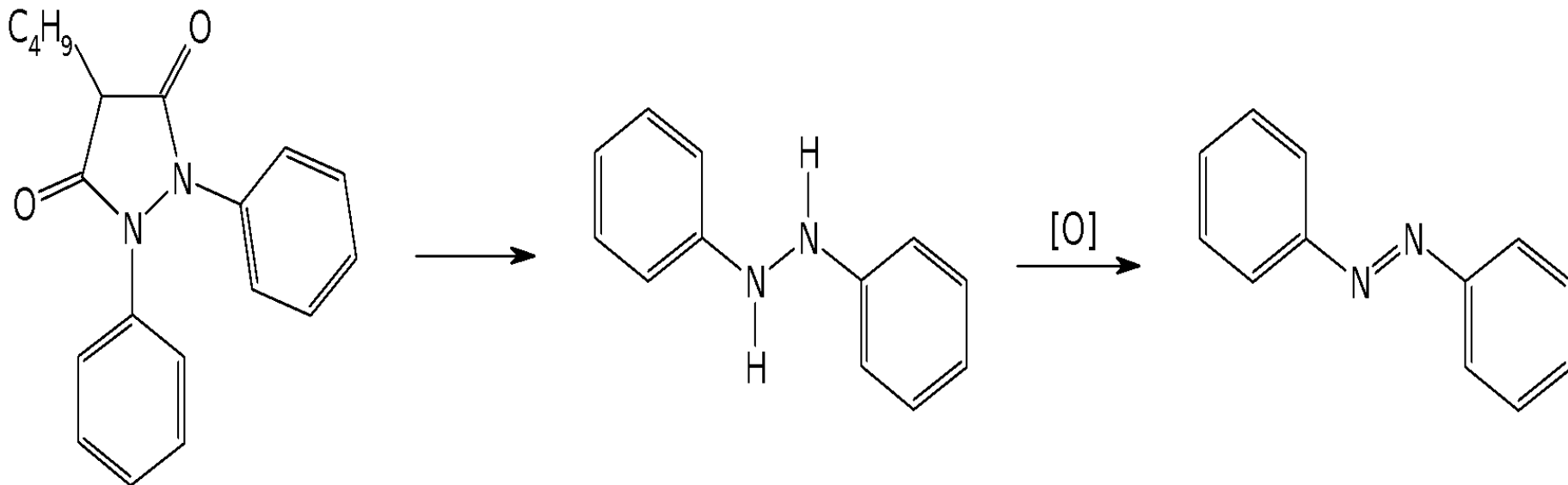
Химические реакции

1. С раствором хлорида железа (III) метамизол-натрий образует продукты окисления, окрашенные в **синий** цвет.

2. При добавлении 0,1 М раствора иода раствор метамизола-натрия приобретает **фиолетовую** окраску, переходящую от избытка реактива в бурую.

Пропифеназон под действием раствора нитрата серебра приобретает вначале фиолетовое окрашивание, затем выпадает серовато-коричневый осадок серебра.

Фенилбутазон при
нагревании с
концентрированной серной
кислотой в присутствии
нитрита натрия образует
оранжевое окрашивание,
а **метамизол-натрий** — буро-
желтое окрашивание.



- **Фенилбутазон** содержит остаток гидразобензола, который окисляется до окрашенных производных азобензола.

феназон:

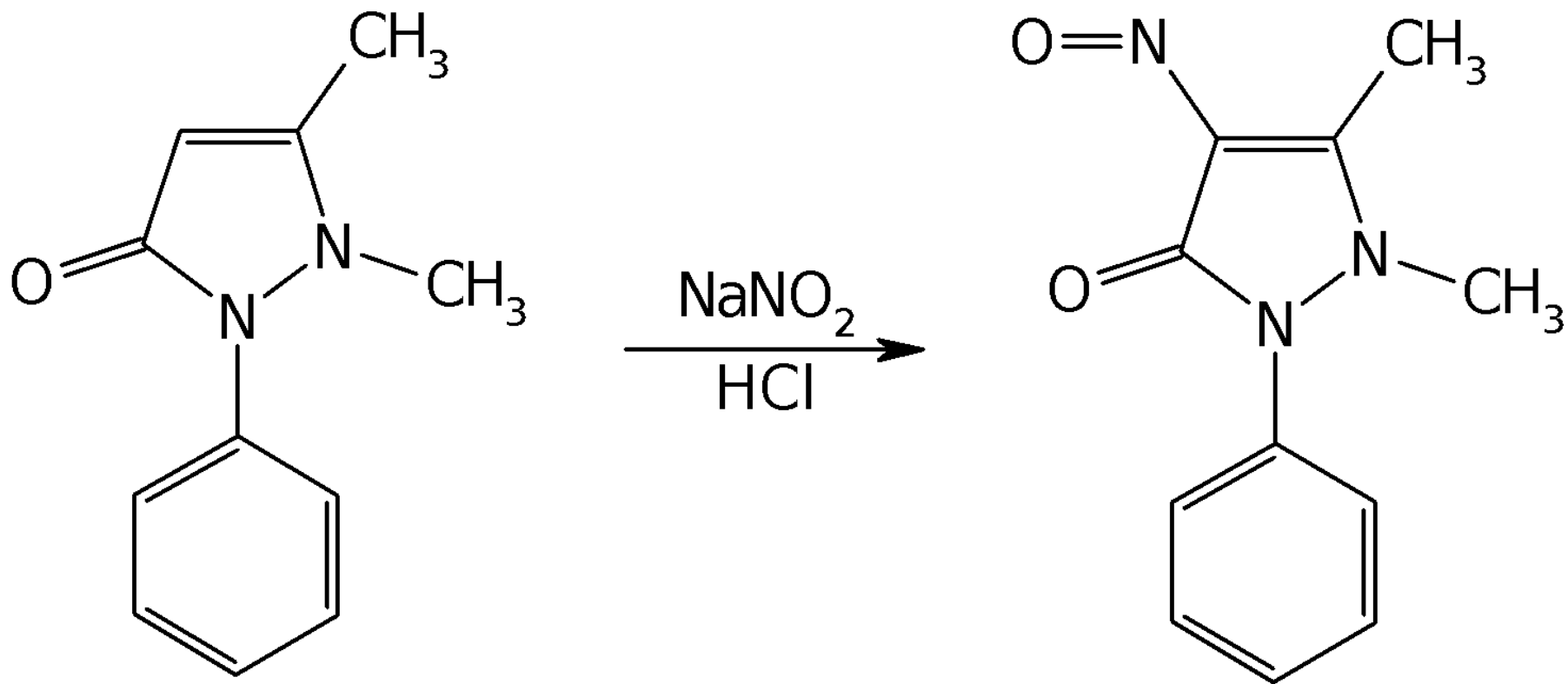
с раствором иода образует
окрашенную в красный цвет

комплексную соль —

феррифеназона

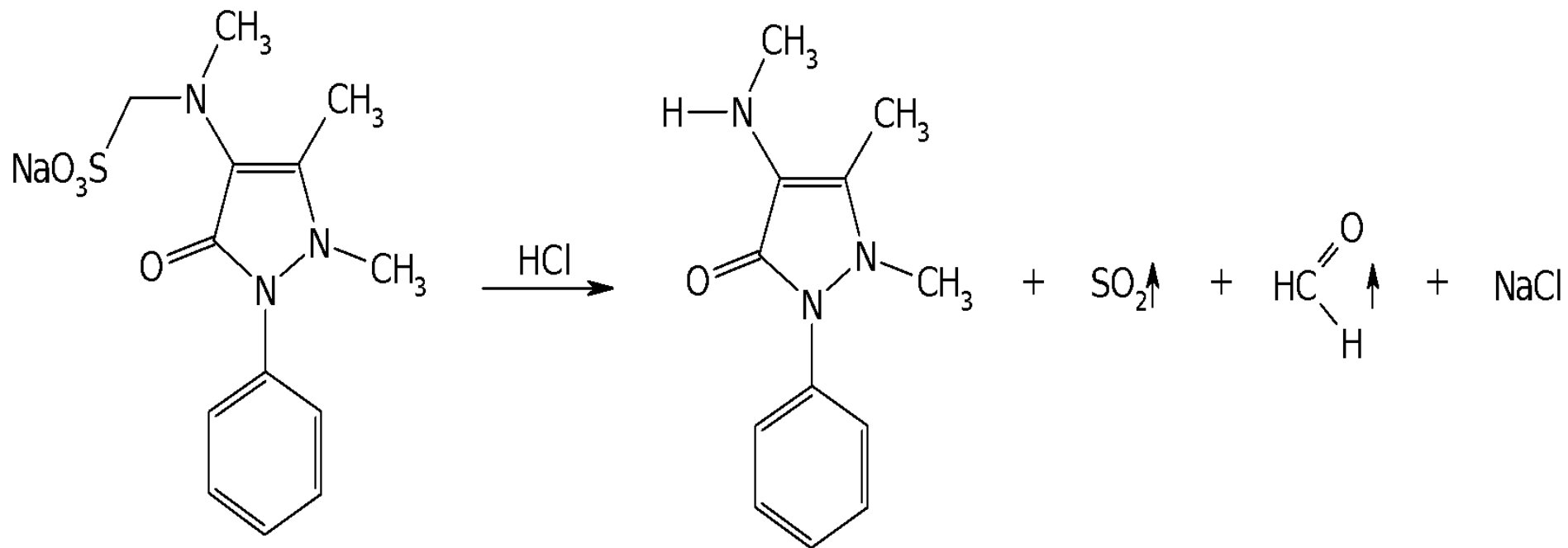


Реакция отличия феназона:
с нитритом натрия образуется
изумрудно-зеленого цвета
нитрозофеназон (нитрозоантипирин).



Реакция отличия Метамизол-натрия

- обнаружение иона натрия,
- при нагревании на водяной бане с минеральными кислотами выделяет диоксид серы и формальдегид:



**Образующийся
формальдегид можно
обнаружить по реакции
образования ауринового
красителя с салициловой
кислотой (красное
окрашивание).**

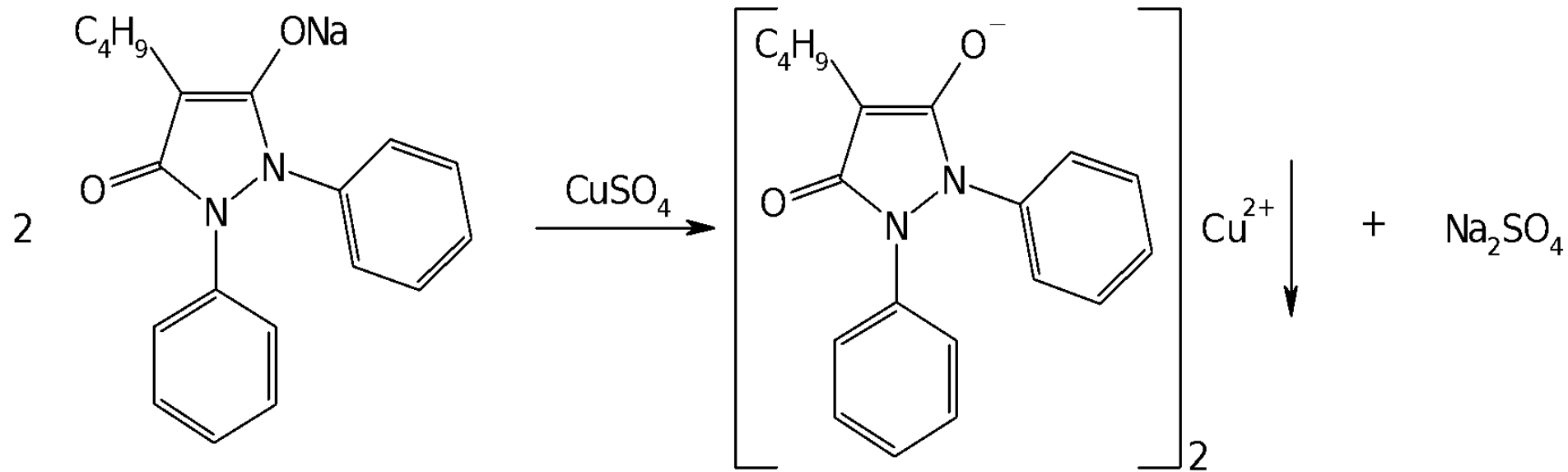
Обнаружение серы в

метамизоле-натрия:

путем прокаливания в смеси карбонатов натрия и калия.

Плав растворяют в азотной кислоте. Образовавшиеся сульфат-ионы обнаруживают с помощью раствора хлорида бария.

Фенилтоугазон с солями меди в щелочной среде образует осадок **бледно-голубого** цвета); с солями серебра (белого цвета).

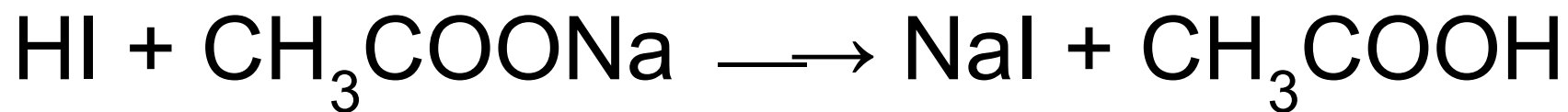
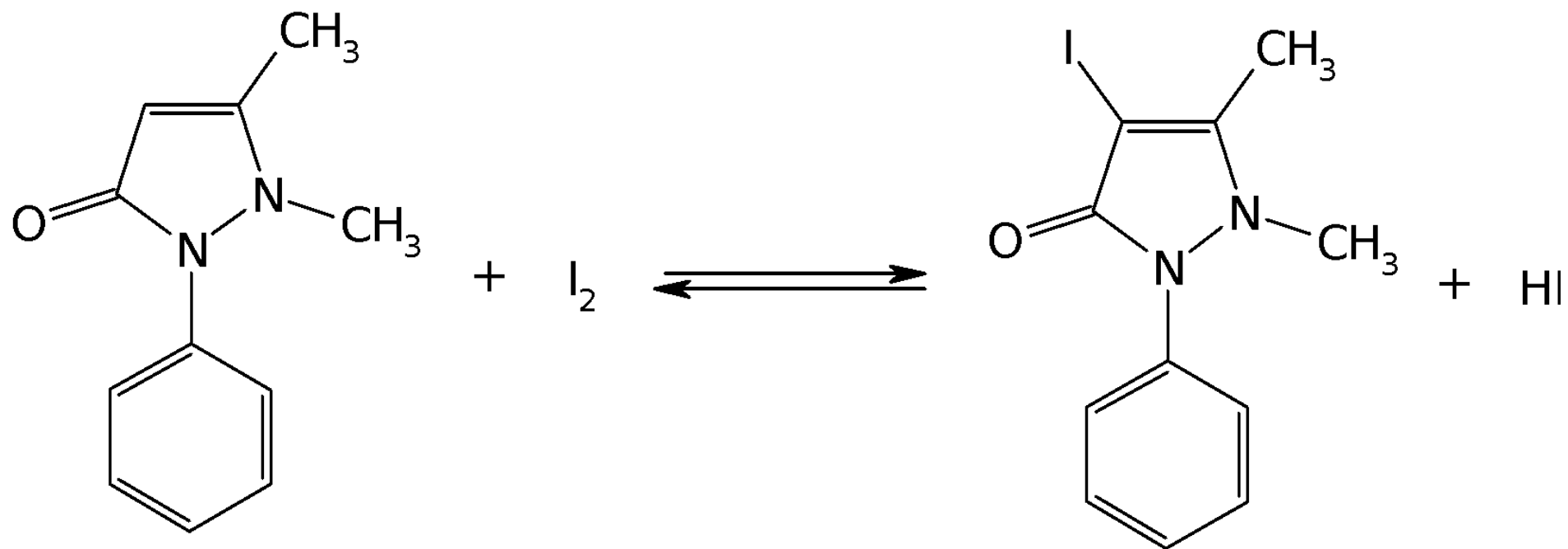


КОЛИТЕСТОВАНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

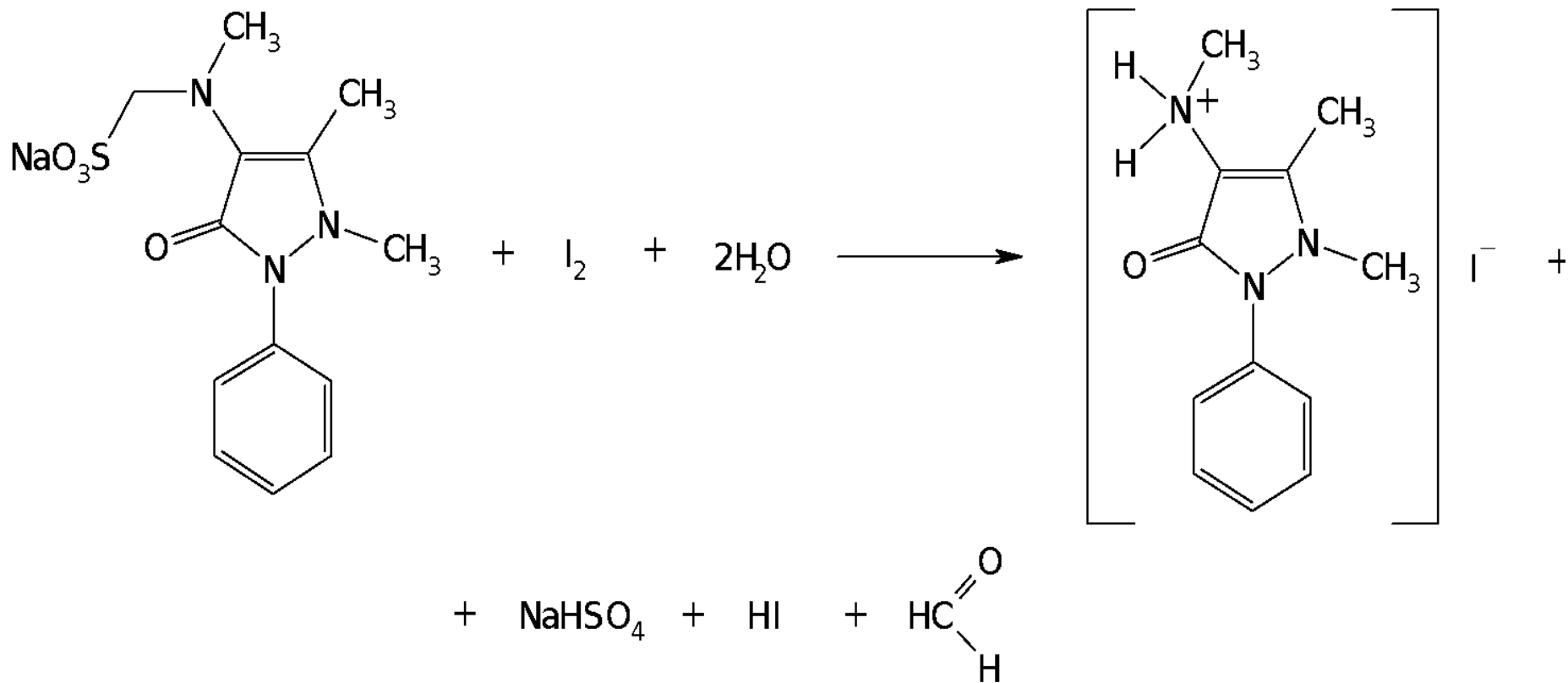
1. феназон (обратное иодометрическое титрование).
С иодом образуется осадок 4-иодофеназона.

Добавляют ацетат натрия, чтобы предотвратить обратную реакцию. Избыток иода оттитровывают раствором тиосульфата натрия:



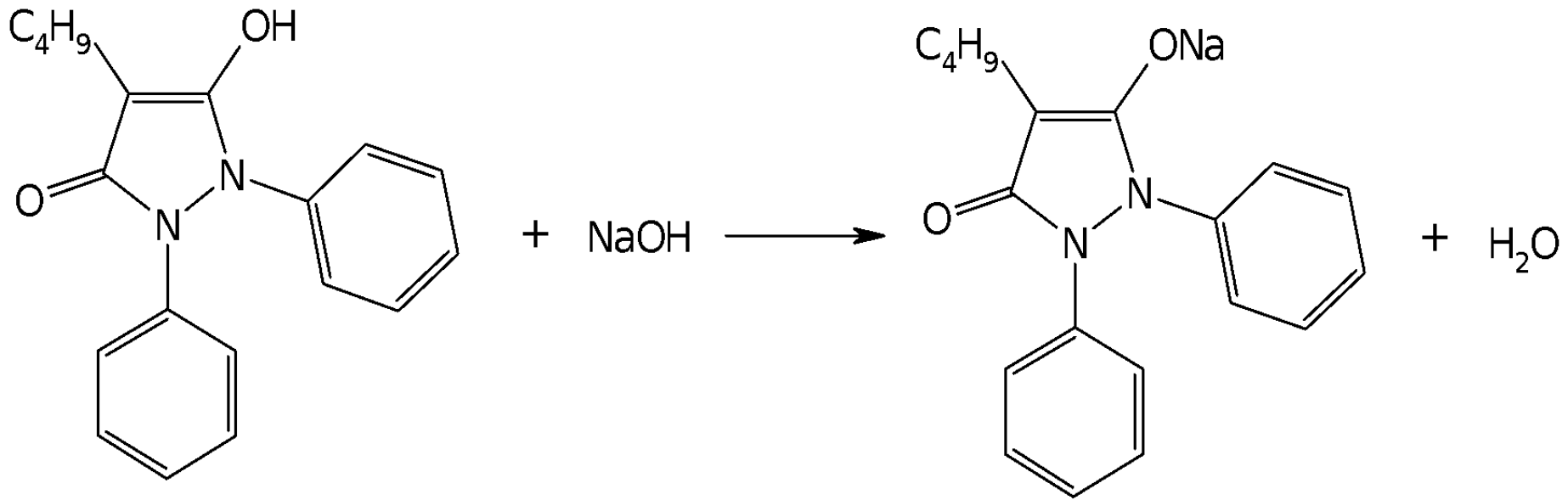
Метамизол-натрий -

иодиметрия в водно-спиртовой среде.



Количественное определение
пропифеназона **выполняют**
методом неводного титрования
(растворитель - диоксан).
Титрант - 0,1 М раствор хлорной
кислоты в ледяной уксусной
кислоте (индикатор -
кристаллический фиолетовый).

Фенилбутазон – алкалиметрия в ацетоновой среде (инд. – фенолфталеин).



Физико-химические методы:

1. ВЭЖХ

2. УФ-спектрофотометрия

Хранение

**в хорошо укупоренной таре,
предохраняющей от
действия света.**

Применяют в качестве болеутоляющих, жаропонижающих и противовоспалительных средств при головных болях, невралгиях, артритах и других заболеваниях по 0,25–0,5 г на прием.

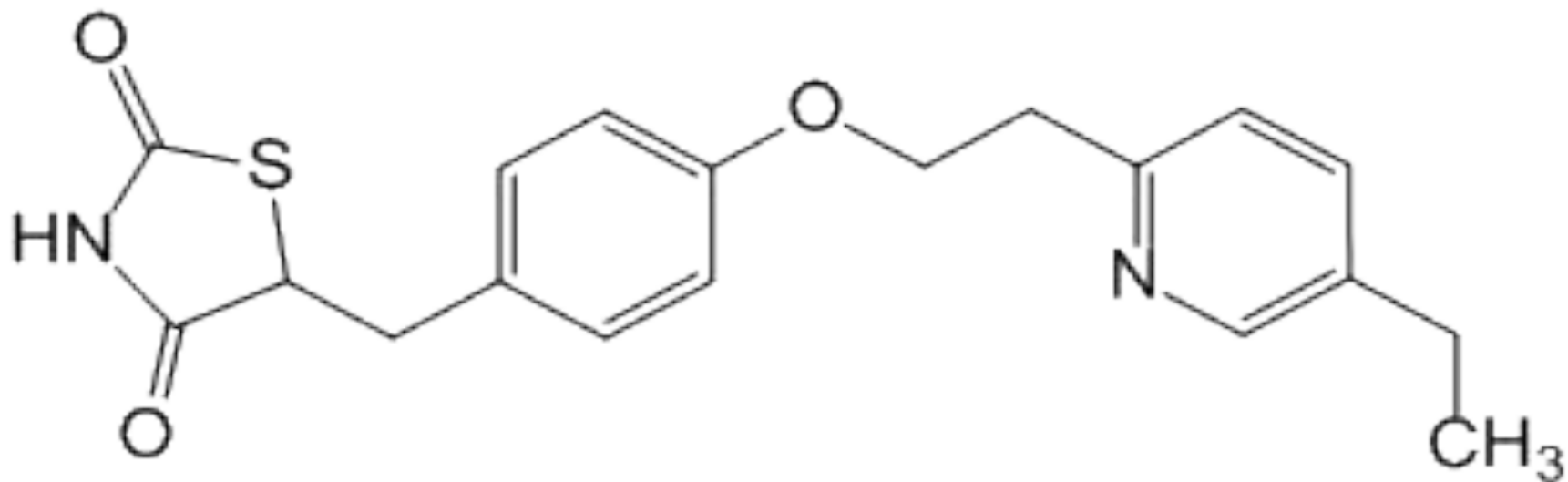


Фенилбутазон назначают главным образом при острых формах ревматизма и полиартритов по 0,1–0,15 г.

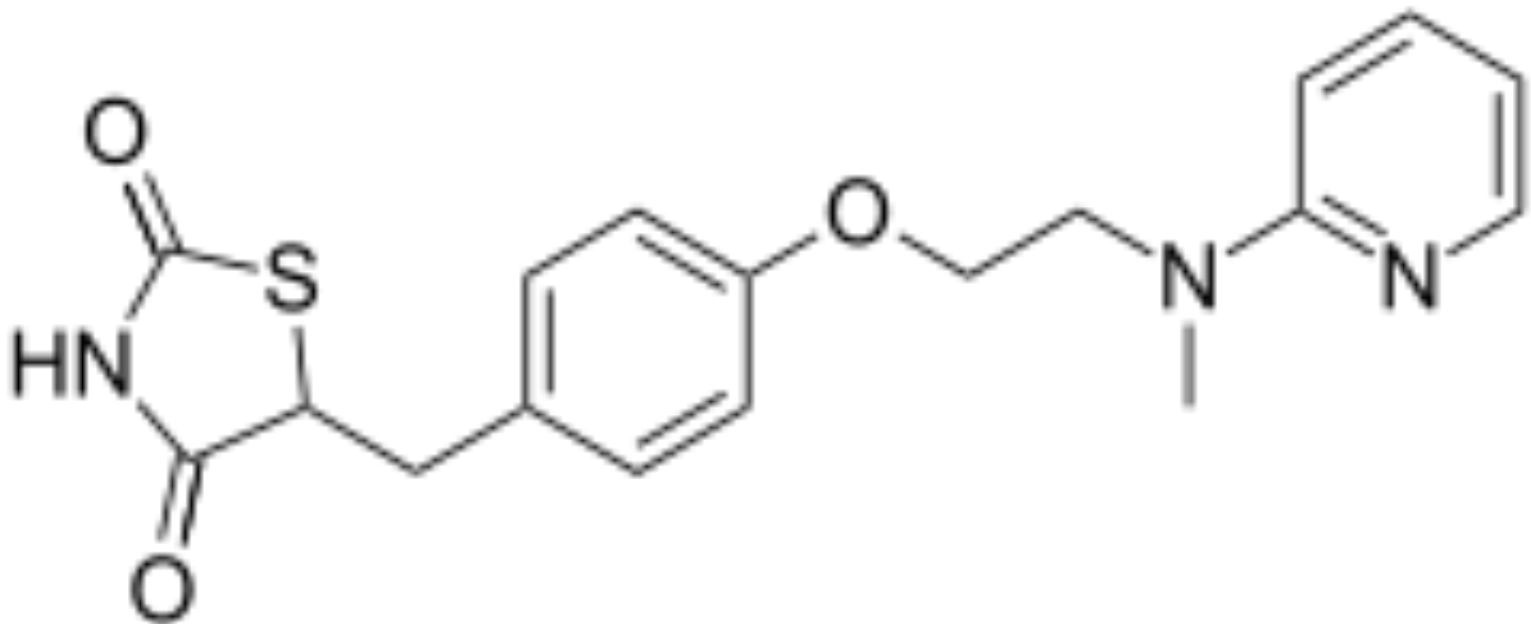
Пропифеназон проявляет анальгезирующее действие в несколько раз более сильное, чем феназон. Он входит в состав анальгетических лекарственных форм (саридон) по 0,15 г.

Производные тиазолидиндиона

Пиоглитазон



Росиглитазон



**Пиоглитазон и
росиглитазон —
лекарственные средства из
класса тиазолидиндионов,
приводящие к снижению
уровня сахара в крови.**

Физ. Свойства

Белые кристаллические порошки без запаха, практически нерастворимы в воде.

Подлинность:

-ВЭЖХ,

-УФ-спектры,

-после минерализации и окисления серы до сульфат-иона реакция с бария хлоридом.

Количественное определение

- ВЭЖХ.

Применение:

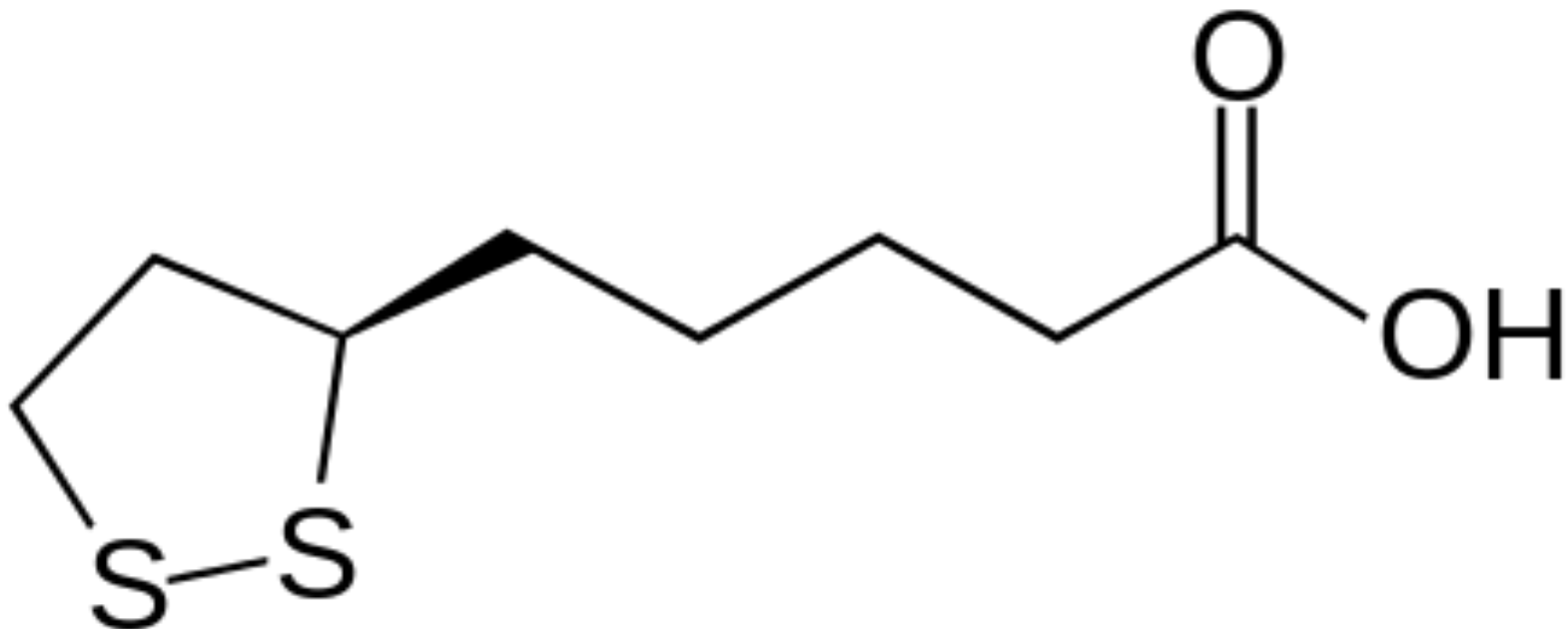
используются в терапии диабета как средство монотерапии и в сочетании с другими средствами.

Пиоглизатон - в таблетках в дозе 15-30 мг один раз в сутки.

Росиглитазона малеат – 4 мг
1 или 2 раза в сутки.

Производные тиолана

Тиоктовая (липоевая) кислота



**Тио́ктовая кислота́ -
синонимы: липоевая
кислота, альфа-липоевая
кислота, тиоктацид) —
лекарственное средство из
группы витаминоподобных
веществ. Обладает
антиоксидантными
свойствами.**

**Светло-жёлтый
кристаллический порошок
горьковатого
Нерастворим в воде
(натриевая соль
растворима).**

**Тиоктовая кислота -
эндогенный антиоксидант
(связывает свободные
радикалы).**

**Оказывает
гепатопротекторное,
гиполипидемическое,
гипохолестеринемическое,
гипогликемическое
действие.**

**Применяется при диабетической и
алкогольной полинейропатия в
таблетках, растворе для инфузий.
Внутри 12 и 25 мг при циррозе
печени, хроническом гепатите.
Входит в состав препарата
«Компливит».**

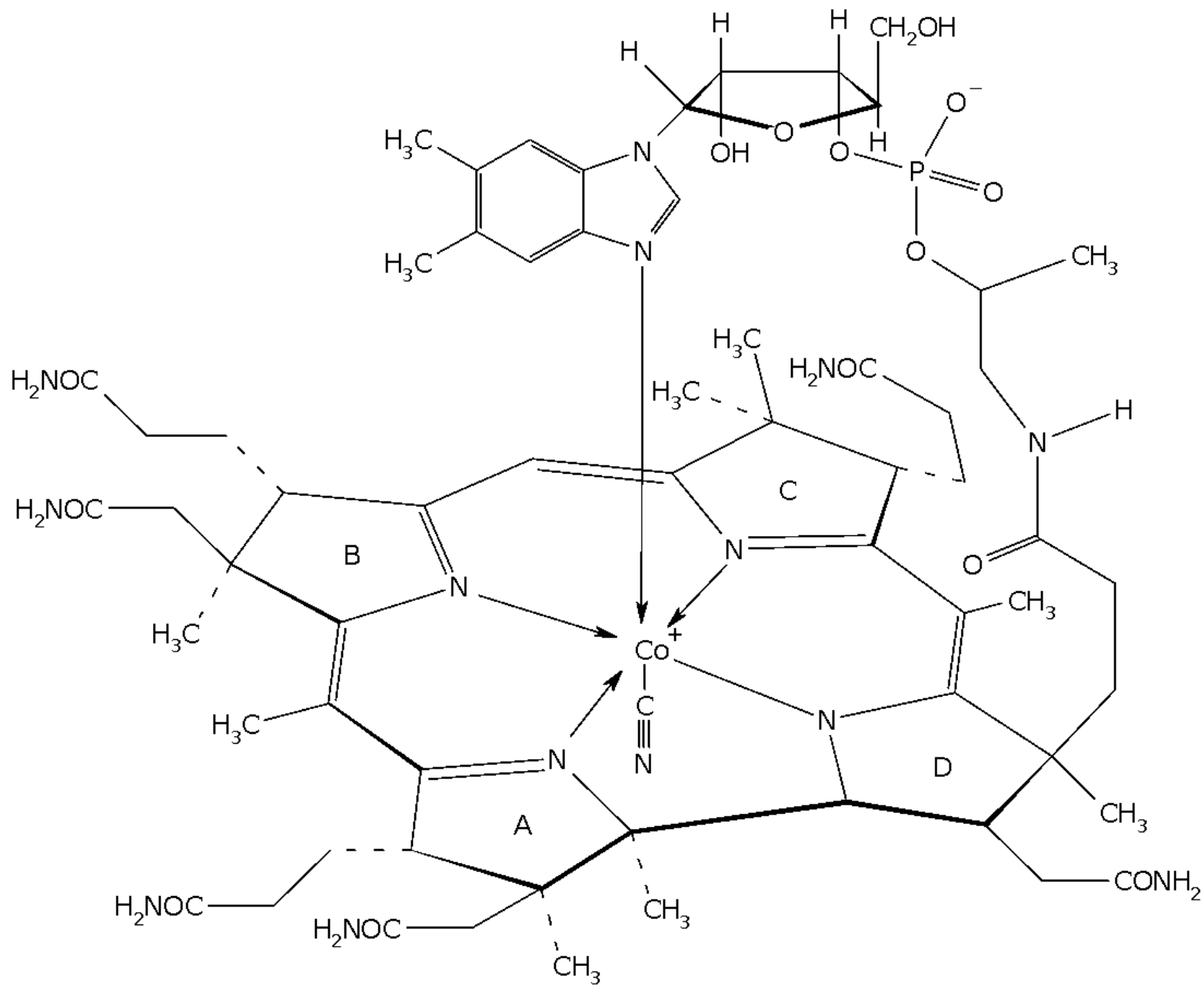


Цианокобаламин.

Структура цианокобаламина была установлена в 1955 г., а затем подтверждена синтезом в 1972 г. Р. Вудвордом в США .

Молекула цианокобаламина состоит из двух связанных между собой частей:

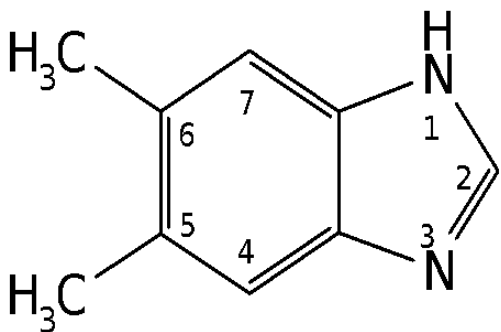
- кобальтового комплекса нуклеотида бензимидазола
- и макроциклической корриновой системы.



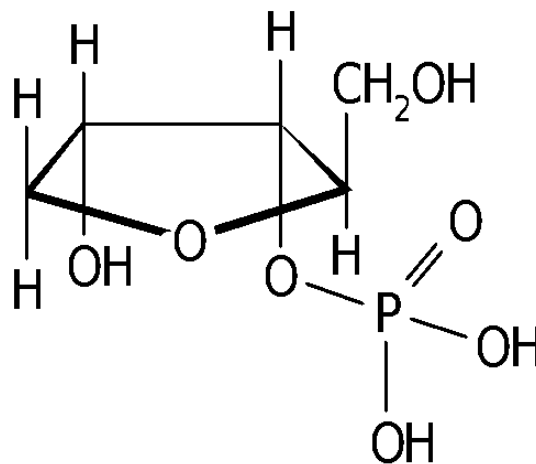
Макроциклическая корриновая система включает четыре частично или полностью гидрированных пиррольных цикла. Они соединены между собой.

Корриновая система имеет шесть сопряженных двойных связей .

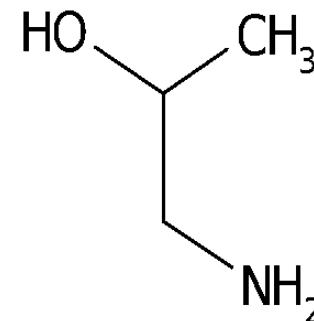
Нуклеотид включает следующие связанные между собой структурные элементы:



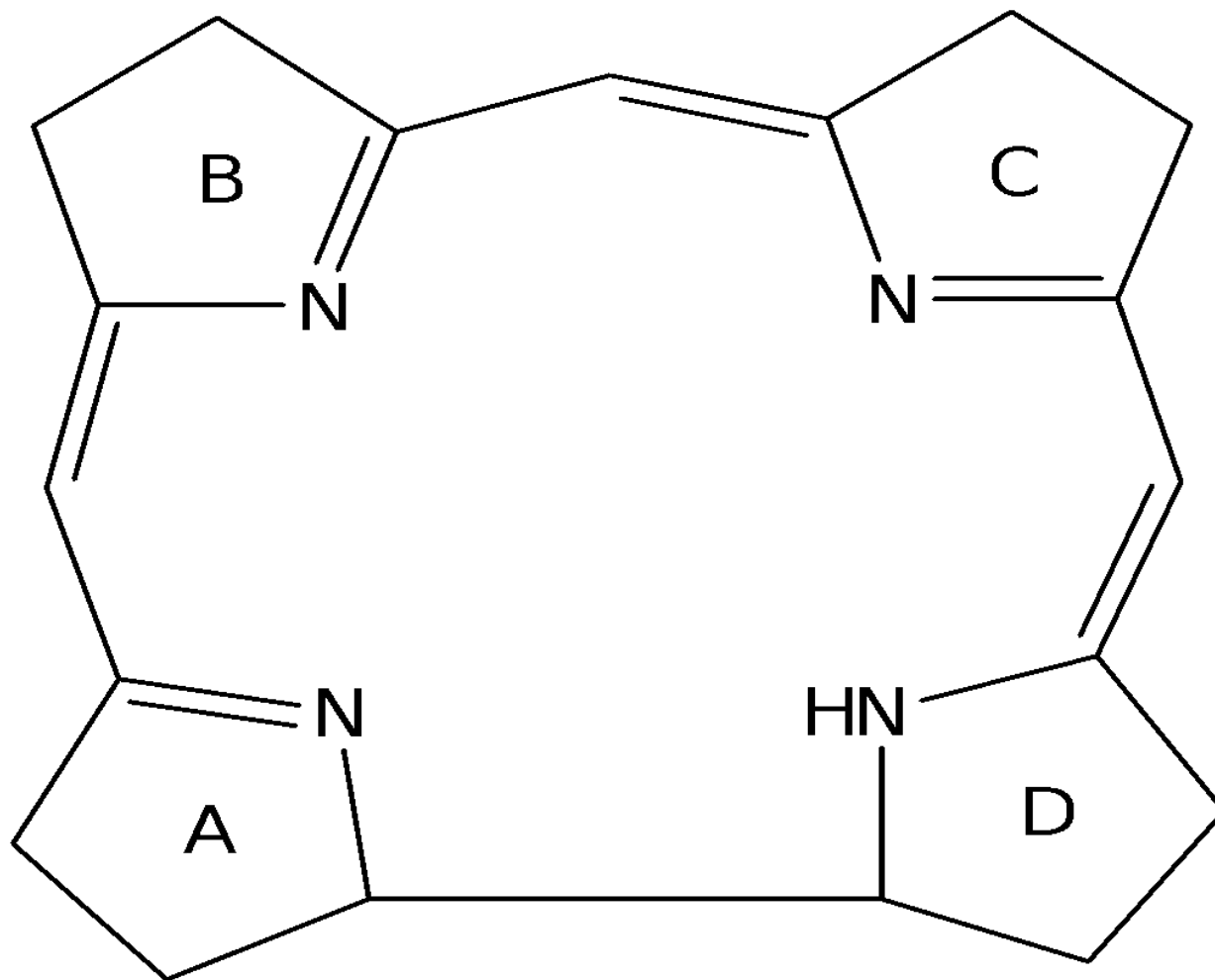
5,6-диметилбенз-
имидазол



б-D-рибофуранозы
фосфат



D-1-аминопропанол-



коррин

корриновой системой
пептидной СВЯЗЬЮ.
Атом азота 5,6-
диметилбензимидазола В
положении 3 СВЯЗАН
координационной СВЯЗЬЮ С
атомом кобальта (III). Кобальт
образует хелатное
(внутрикомплексное)
соединение с цианогруппой и с
атомами азота пиррольных

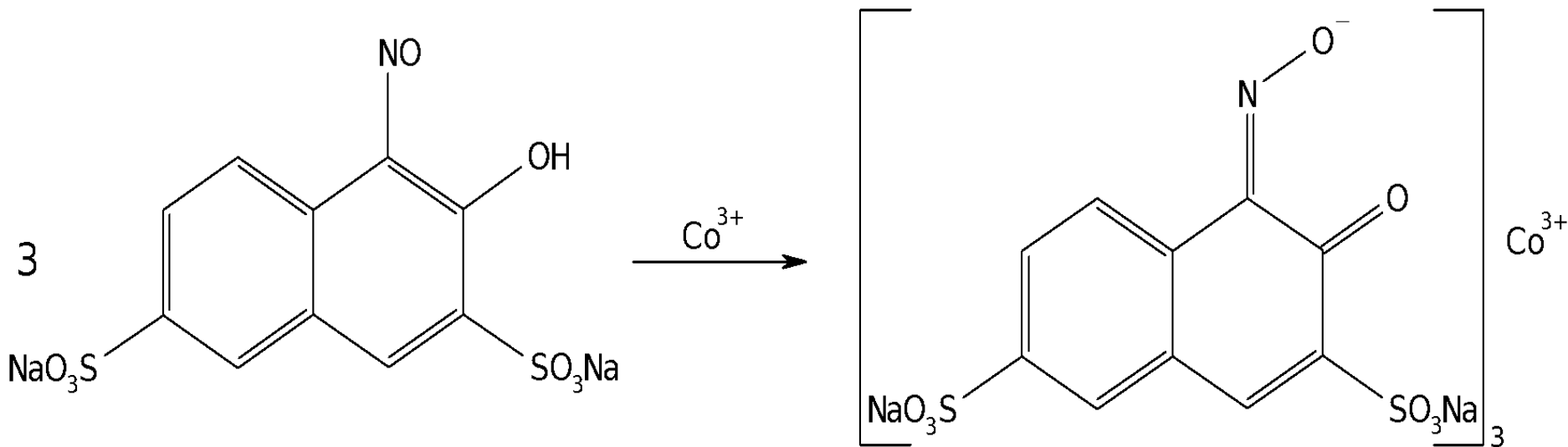
Описание

Кристаллы или кристаллический порошок темно-красного цвета, без запаха. Г



чен.

Обнаружить **кобальт** (по ФС) можно после сплавления цианокобаламина с гидросульфатом калия и реакцией с нитрозо-R-солью (красное окрашивание).



УФ-спектр имеет максимумы поглощения 0,002%-ного водного раствора цианокобаламина при 278, 361 и 550 нм.

Отношение величин оптической плотности при 361 нм и 278 нм должно быть (1,7–1,88), а при 361 нм и 550 нм (3,15–3,40).

Количественно определяют
цианокобаламин в водных
растворах при длине волны
361 нм, параллельно
измеряя оптическую
плотность СО
цианокобаламина в тех же
условиях.

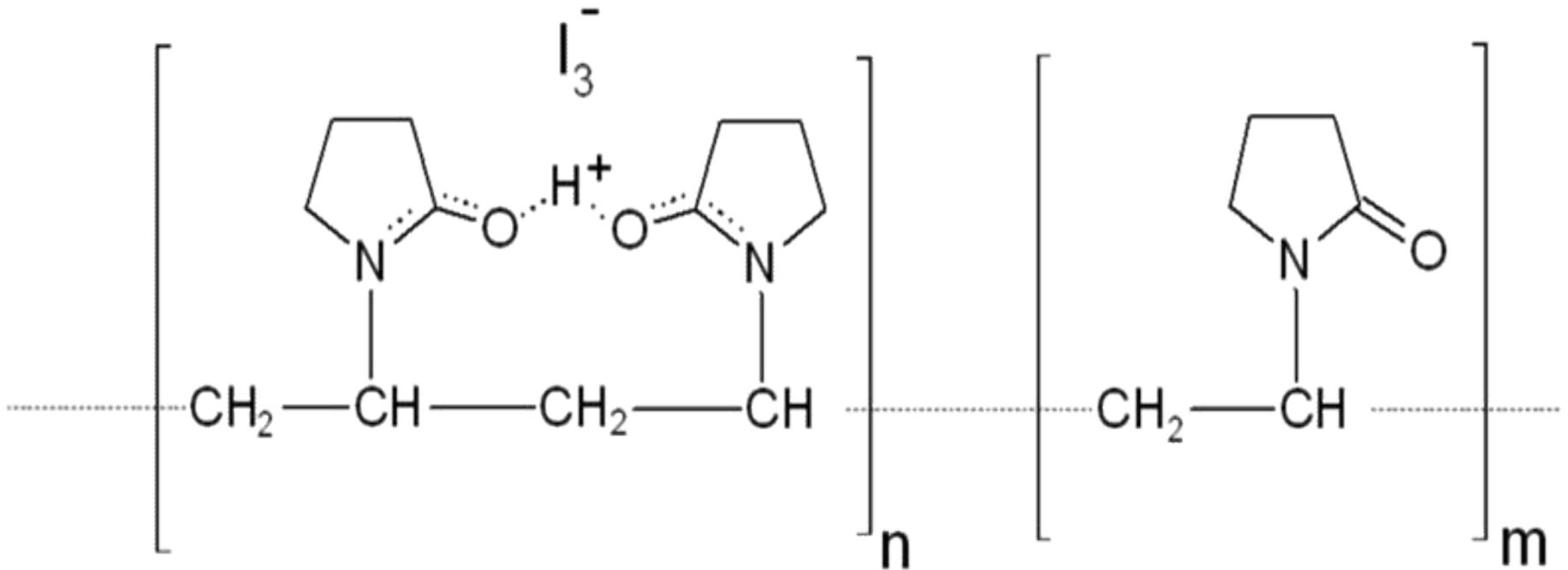
Применение.

Оказывает антианемическое действие. Цианокобаламин назначают для лечения злокачественного малокровия, различных видов анемии, при лучевой болезни, заболеваниях печени, нервной системы, кожных и других заболеваниях.

**Вводят внутримышечно,
подкожно, внутривенно по 100, 200,**



Повидон-йод (лат. *Povidonum-iodum*)



**Жёлто-коричневый
аморфный порошок без
запаха или со слабым
специфическим запахом,
гигроскопичен, изменяется
под действием света. Легко
растворим в воде.**

Препарат для местного применения, представляет собой йод в виде комплекса со связывающим поливинилпирролидоном (ПВП).



**Концентрация активного йода
0,1—1 %. Оказывает
антисептическое,
дезинфицирующее,
бактерицидное, противогрибковое
и противовирусное действие.**

Для лечения и профилактики раневых инфекций в хирургии, травматологии, стоматологии; лечения инфекций кожи, обработки пролежней, трофических язв, дезинфекции кожи и слизистых оболочек пациентов при подготовке к оперативным вмешательствам.

