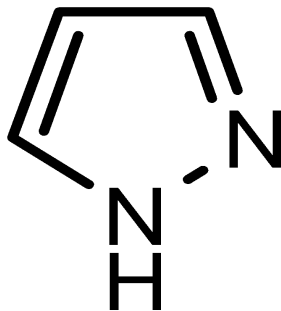
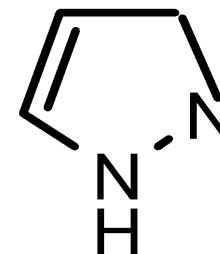


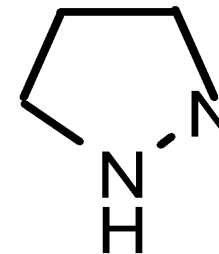
ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА



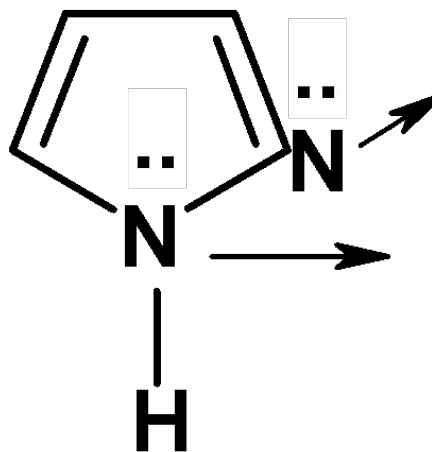
- 1. Производные пиразолина**
антипирин, анальгин, пропифеназон



- 2. Производные пиразолидина**
Бутадион



Антипиретиками являются лишь те бензольные соединения, которые могут переходить в организме в п-аминофенол. Ацетанилид (антифебрин), фенилгидразин – распад до анилина. Это приводит к разрушению красных кровяных телец. Введение кислотных остатков и радикалов снижает токсичность анилина; замена свободного водорода при азоте на алкильную группу у ацетанилида и т.д.

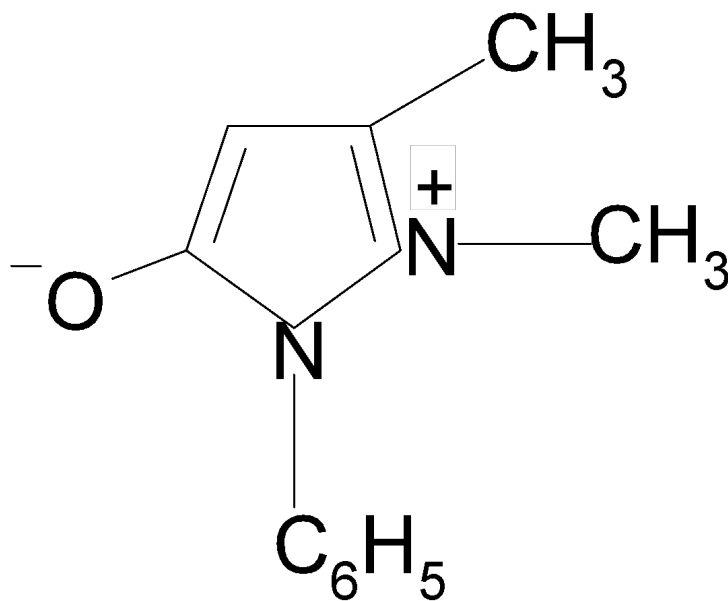
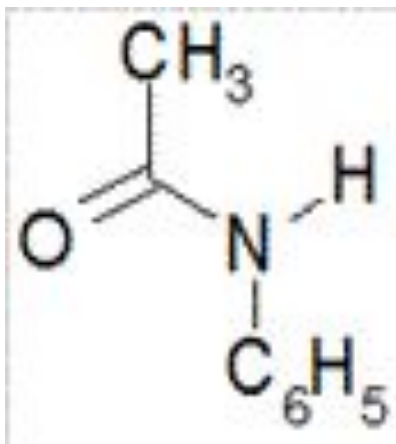


**азот пиридинового типа(акцептор)
- основные свойства**

**азот пиррольного типа (донор)
- кислотные свойства (NH - кислота)**

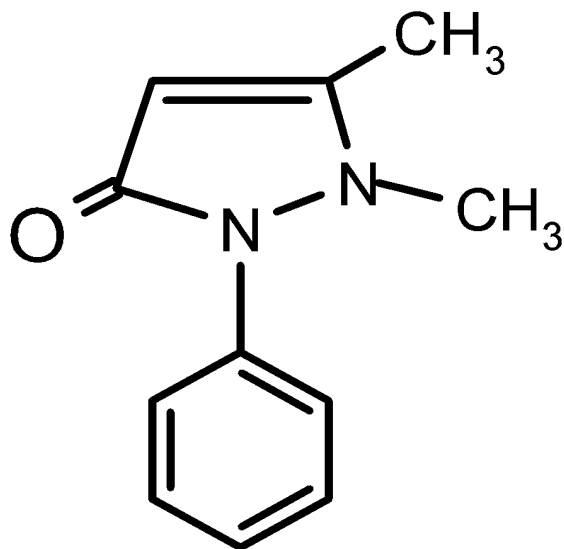
1,2 - азол (JUPAC)

Атом азота в 1 пол. Не проявляет основных свойств из-за влияния атома кислорода (C=O) карбонильной группы и фенильного радикала (-OH). Поэтому антипирин – слабое однокислотное основание . pH водных растворов 6,0-7.5



Феназон (МНН) Антипирин

Блокирование
свободной
аминогруппы у
фенилгидразина
конденсацией с
ацетоуксусным
эфиром-снизило
токсичность!
 $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COO}$
 C_2H_5



**1-фенил-2,3-
диметилпиразолон-5**

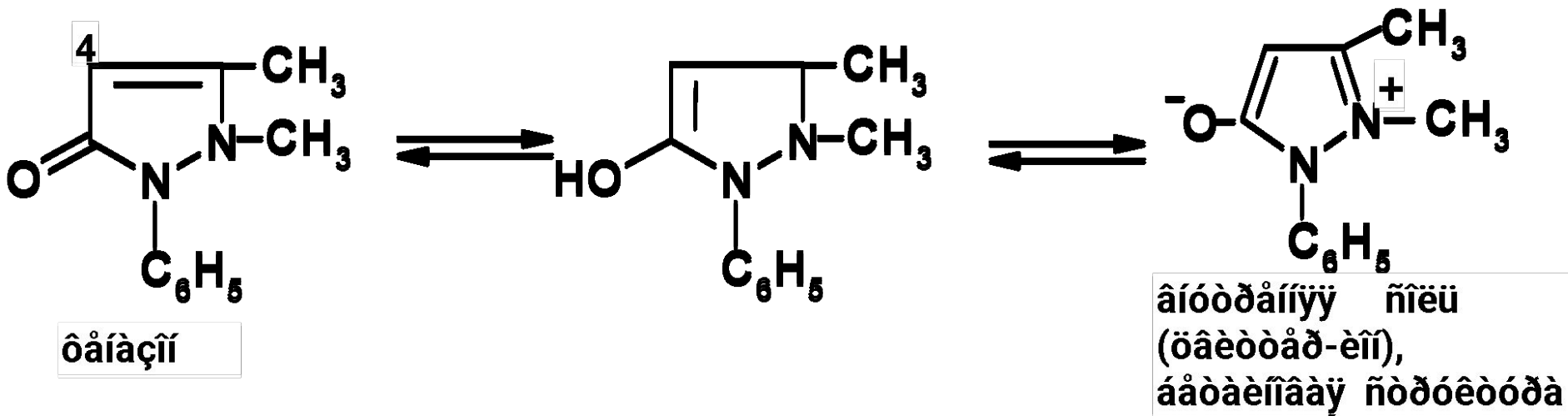
**Людвиг Кнорр
1883 г.
Германия.**



Свойства. Бесцветные кристаллы или белый кристал. порошок, слабогорького вкуса, очень легко растворим в воде и спирте, растворим в хлф. и эфире.

Растворимость антипирина обусловлена образованием в воде **цвиттер-иона**, который хорошо сольватируется водой
(высокополярные соединения легко растворяются в полярных растворителях)
Цвиттер –(нем.) -гермафродит

Химические св-ва: Кислотно-основные



Кето-форма и енольная форма (гидроксильная группа связана с атомом углерода, участвующим в двойной связи).

Физико-химические характеристики
УФ-спектр – мах 230 нм в 0,1М Н₂SO₄
ИК-спектр

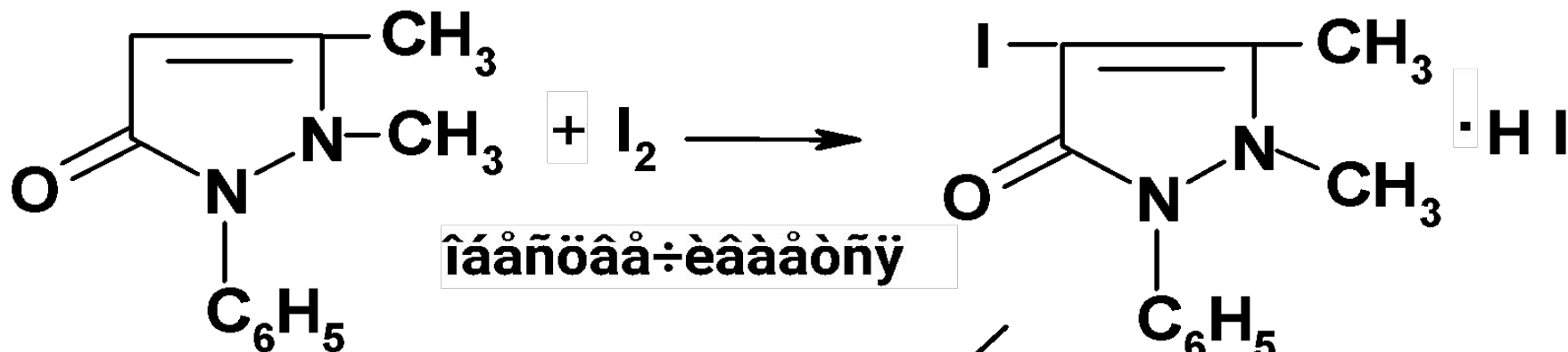
T_{пл} 110-113 °С

Химические свойства

1. Слабоосновные свойства

**1.1– осадки с общеалкалоидными реактивами,
с танином – белый осадок**

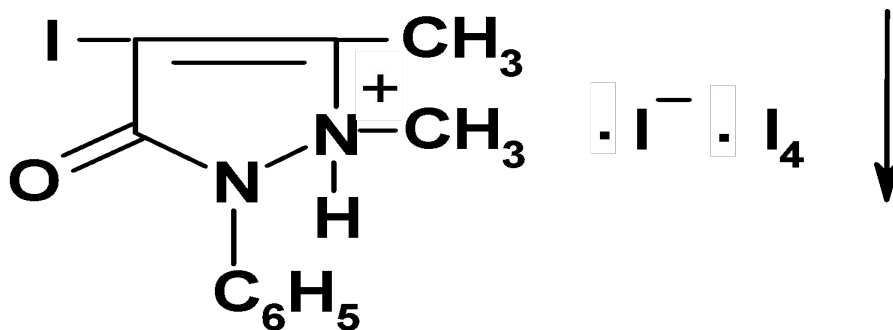
Б. С реактивом Люголя



îáãñöâã÷èâàòñÿ

éîãñèèè

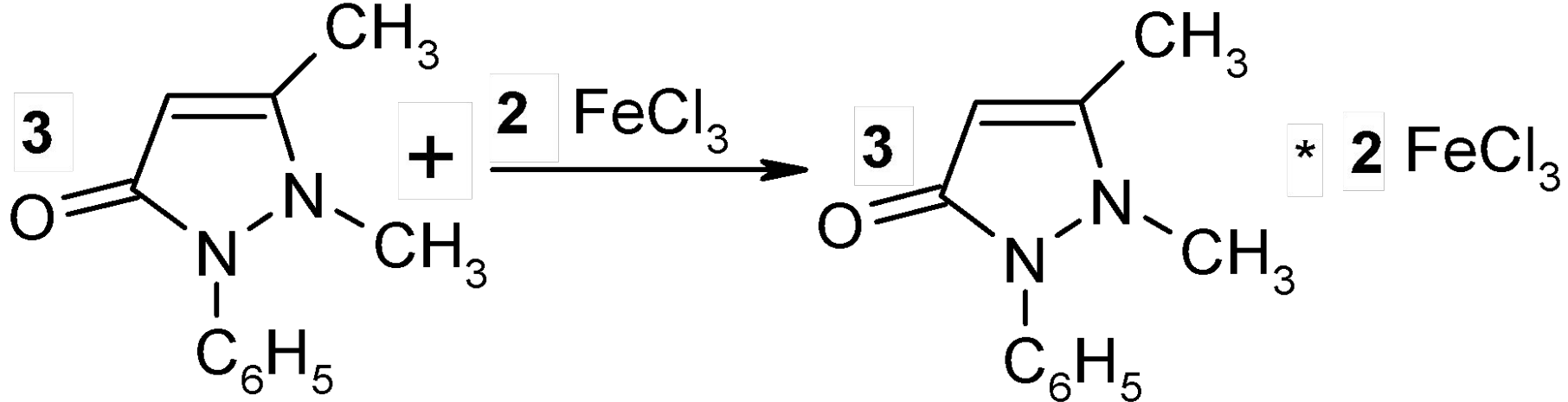
+ 2I₂



ïãèíãèè (áóèúé)

электрофильного замещения

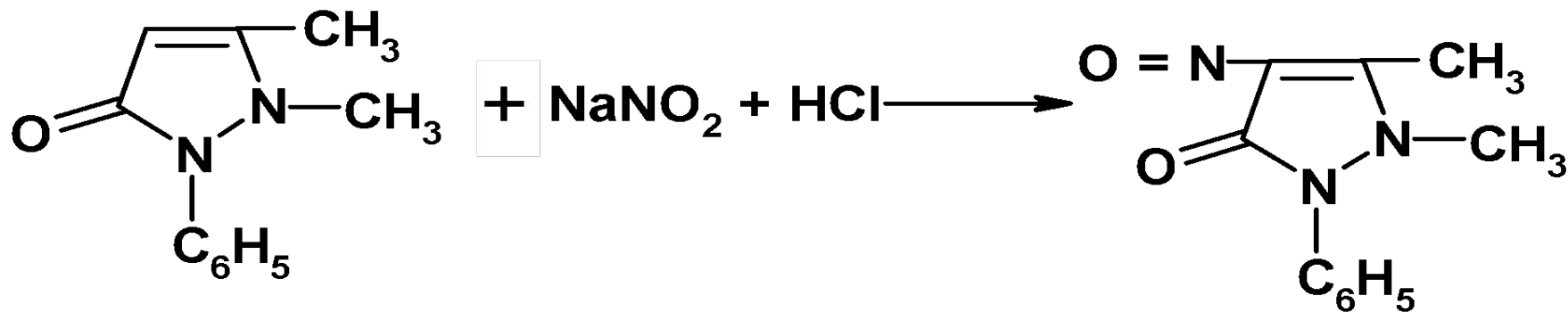
- Вследствии ароматической структуры, а. вступает в S_E -реакции. **Электрофилы - нитрозопроизводные и галогены, т.е. положительно заряженные частицы. Электронная плотность аром. кольца способствует притяжению положительно заряженных частиц.**
- Поэтому антипирин не окисляется нитритом натрия в кислой среде и иодом, а образует продукты замещения (отличие от анальгина)!



феррипирин, буро-красного цвета

2. реакции замещения

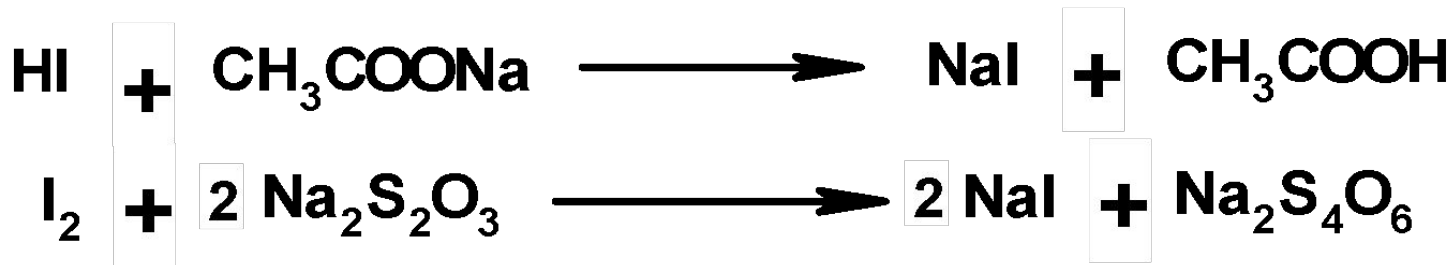
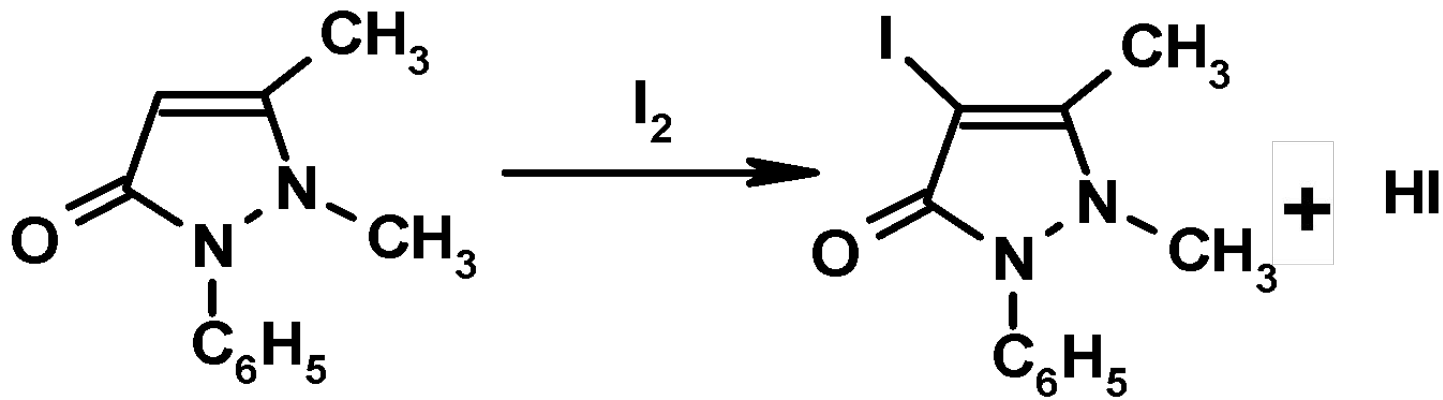
A с р-ром NaNO₂



í èòðî çî àí òèï èðèí
(èçòí ðóáí î -çäë.)

Колич.

1. Йодометрия (обратная)



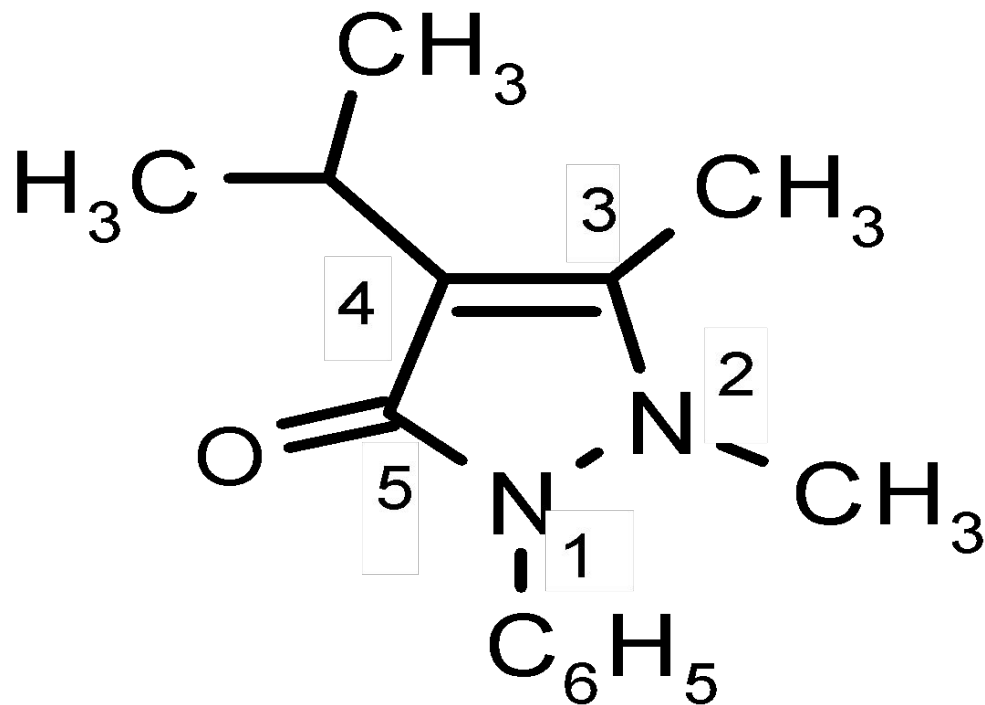
• УФ-спектрофотометрия; фотометрия; ВЭЖХ (в ЛФ)

Примен.

Жаропонижающее, менее выражен болеутол. и противовоспалит. эффекты. табл. 0,25 г Не имеет широкого применения

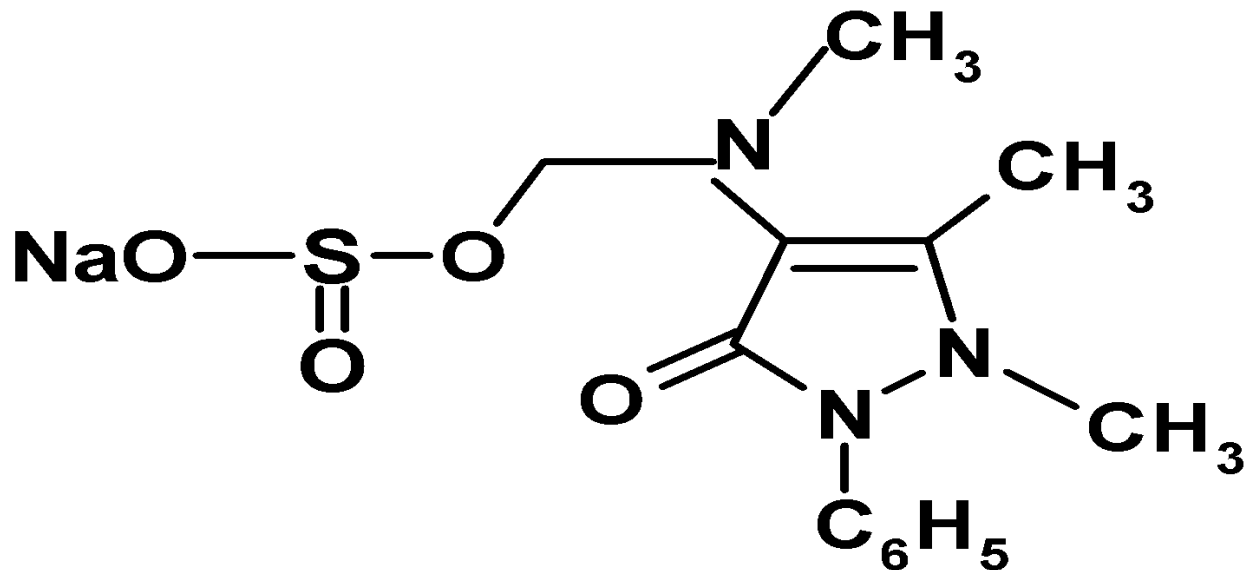
При действии избытка иода, образуется иодопирин и выделяется кислота иодоводородная, которую связывают натрия ацетатом, чтобы предотвратить обратную реакцию. Поскольку иодопирин может адсорбировать иод, для его извлечения добавляют хлороформ или спирт. Избыток иода титруют тиосульфатом натрия до обесцвечивания хлороформного слоя. Параллельно проводят контрольный опыт.

Процифеназон (МНН)



**1-фенил-2.3-диметил,4-
изопропилпиразолон-5**

Метамизол-натрий (МНН), Анальгин



1-фенил-2,3-диметил-4-метиламинопиразолон-5-
-N-метансульфонат натрия

Физико-химические характеристики

Пропифеназон, анальгин:

1. t_{пл}

2. ТСХ

3. ИК, УФ-спектры

4. ВЭЖХ (сравнивают время удерж. со станд. образцом)

Химические с-ва

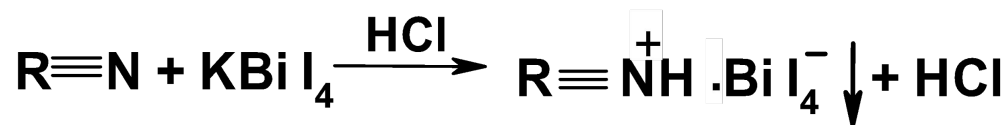
1. Р-и окисления: с хлоридом железа

---анальгин - синее окрашивание,

---пропифеназон – красно-коричневое, переход. в желтое
при добав. HCl развед.

2. основные с-ва:

A. осадки с осадительными реактивами



1. Р-ии окисления. Восстановительные свойства – R при С4.

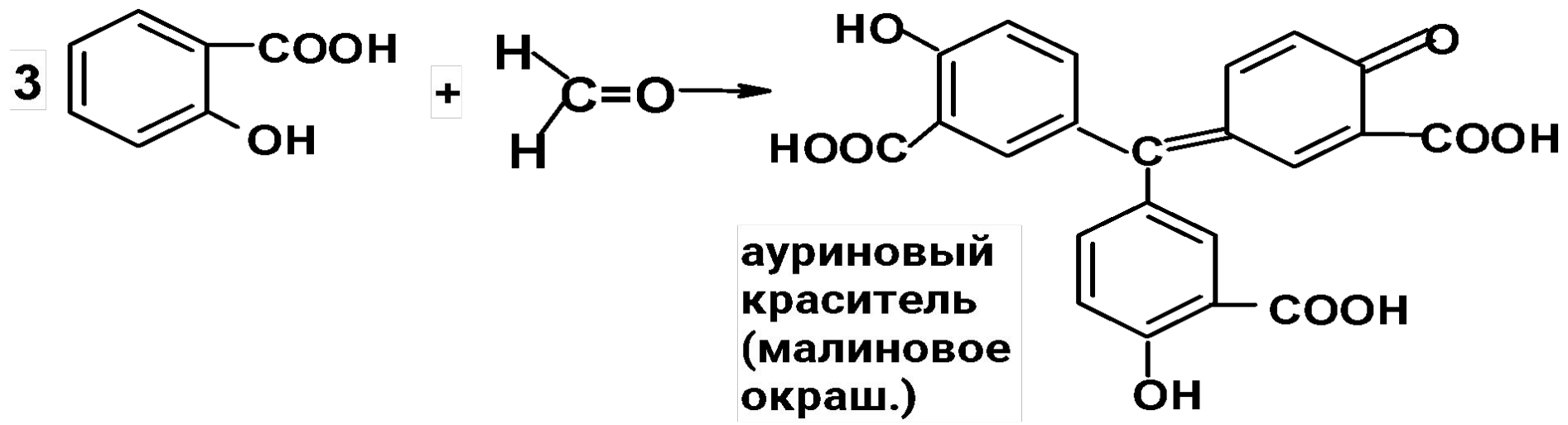
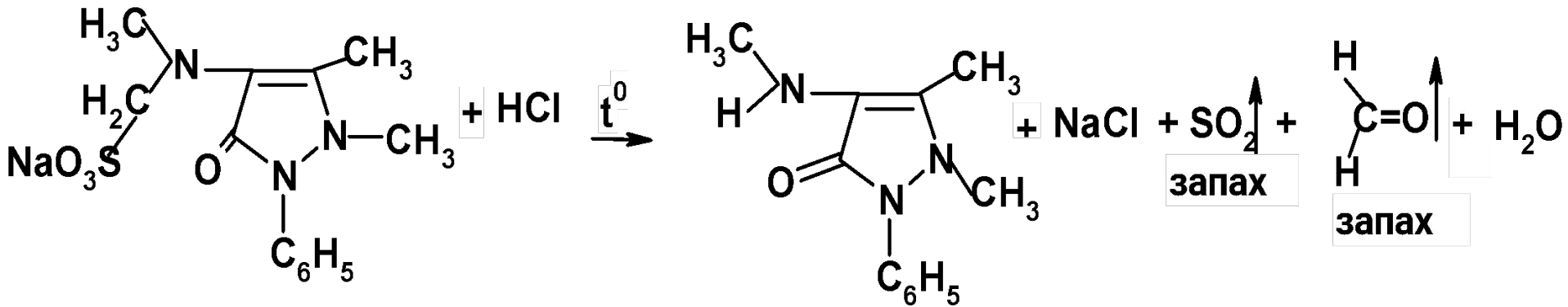
**В качестве окислителей можно использовать:
хлорная известь, FeCl₃, NaNO₂, I₂, AgNO₃**

Раствор хлорной извести используется в последнем ФСП на аналгин.

Под действие света и кислорода происходит окисление. Поэтому ФС нормирует прозрачность, кислотность и щелочность (гидролиз)!

2. Р-ии гидролитического расщепления в кислой нейтральной и щелочной средах, особенно при нагревании.

3. гидролиз метамизол-натрия в кислой среде

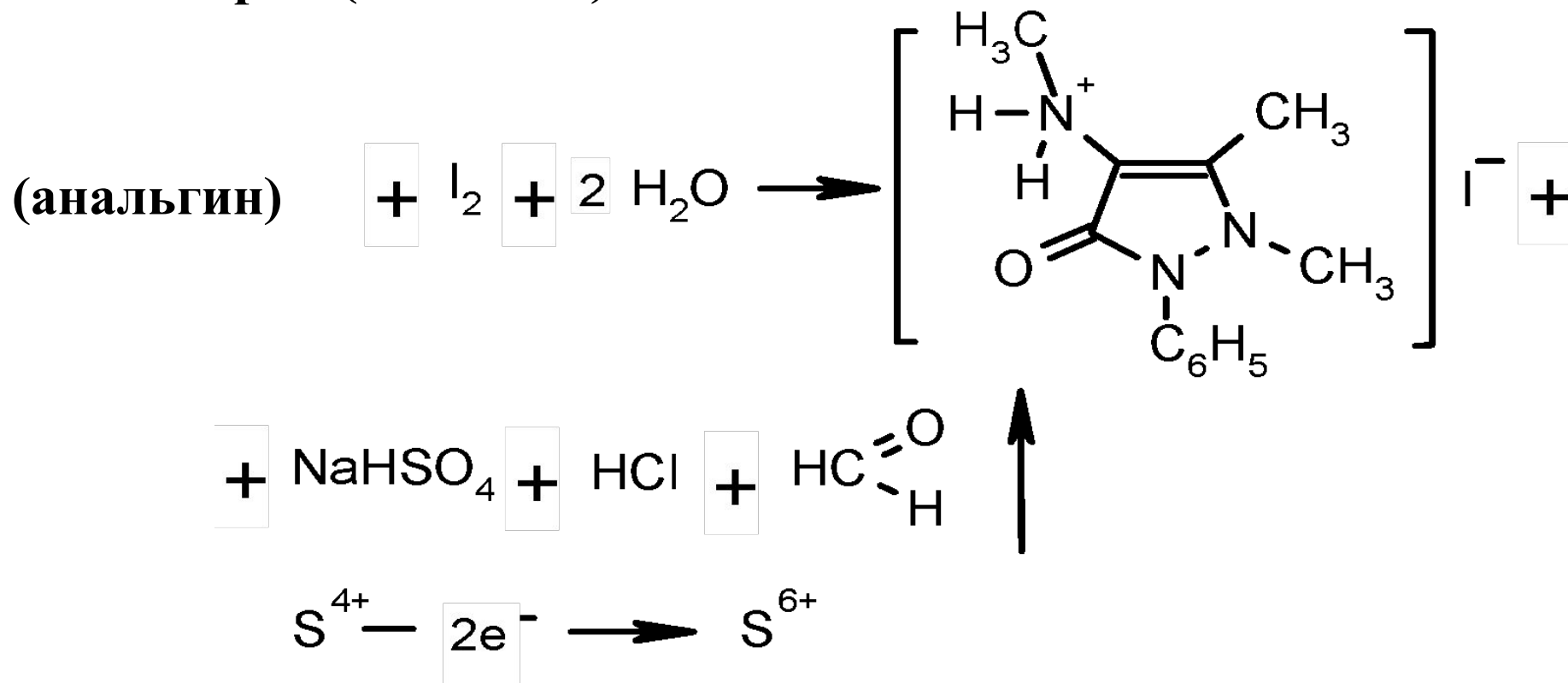


Колич.

1. неводное титрование (пропифеназон)

в диоксане, титрант - HClO_4 , индик - крист. фиол.

2. йодиметрия (анальгин)



Титруют до желтого окрашив. от избыточной капли йода.

Окисление сульфитной серы до сульфатной. Навеску растворяют в спирте (колба сухая), прибавляют р-р HCl для разложения анальгина. Кислота нужна для гидролиза остатка натрия метилсульфоната и предотвращения окисления формальдегида (альдегиды окисляются в щелочной среде).

3. ВЭЖХ лек. формы пропифеназона

Хранение. Т.к. легко окисляются - в хорошо укупорен. склянках, в прохладном, защищен. от света месте.

Применяют – болеутоляющ., противовоспалит., жаропониж.

пропифеназон (саридон-таблетки, содержащие парацетамол, пропифеназон и кофеин)

анальгин табл. 0,5 г; 50% р-р д/ин

входит в состав различных болеутоляющих средств:

баралгин

пентальгин

андипал

темпалгин

Ненаркотические анальгетики – синтетические вещества, обладающие обезболивающими свойствами, противовоспалительным и жаропонижающим действием.

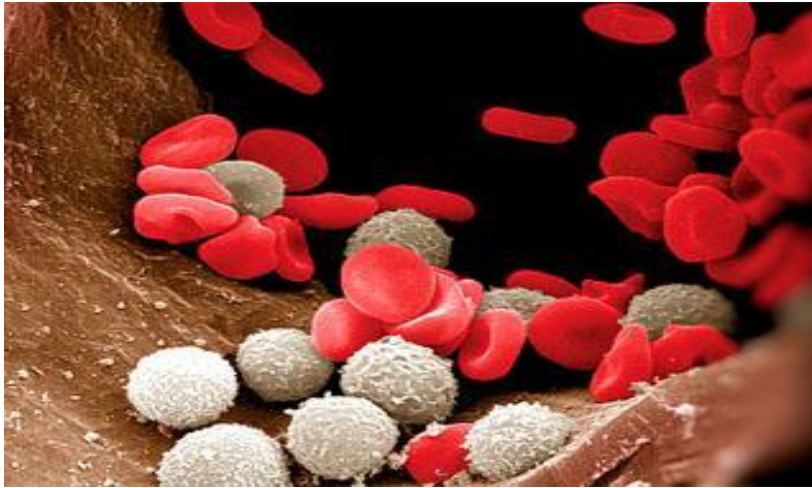
Механизм их действия связан с подавлением синтеза простагландинов, взаимодействующих с болевыми рецепторами. Поэтому понижают только повышенную температуры.

В 1970 году ВОЗ рекомендовала всем странам отказаться от анальгина.

Сейчас его не купишь в аптеках развитых стран. Например, в США, Канаде, Британии, Германии, Норвегии, Дании, Швеции, Австралии, Японии.

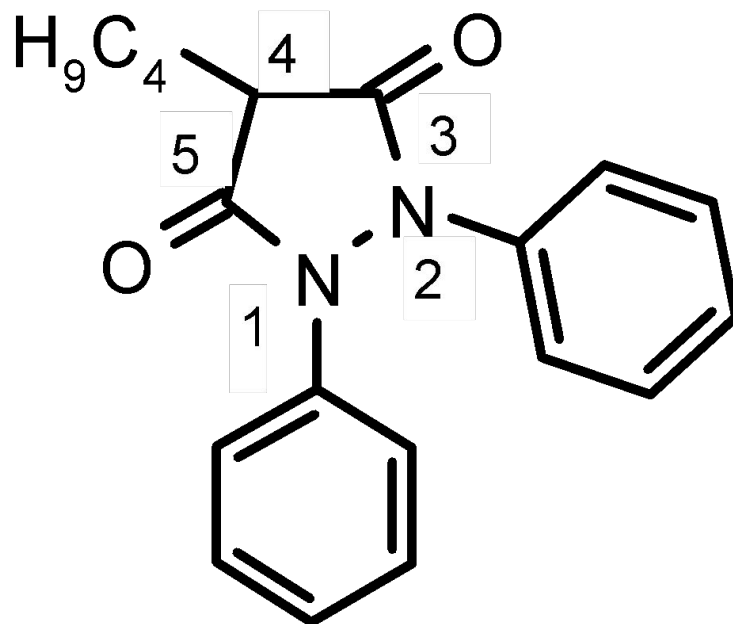
«Слишком высокий риск для здоровья» - так еще в 1977 году обосновало свой запрет анальгина американское Управление по контролю за пищей и лекарствами.

У каждого человека в крови есть пять видов лейкоцитов: гранулоциты (нейтрофилы), (70% от белых кровяных телец), эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты. Риск развития агранулоцитоза. 7% смертности.
Принимать не более 3 дней. Не более 2 таблеток в день!



Производные пиразолидина

Фенилбутазон (МНН) (Бутадион)



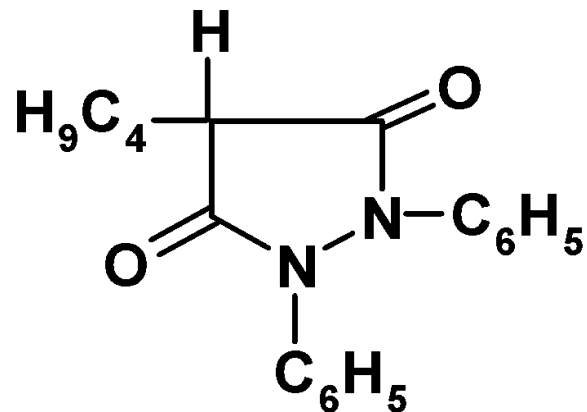
1,2-дифенил,4-бутил-
пиразолидиндион-3,5

Физические св-ва: бел . или со слегка желтоватым оттен.
пор., не р-рим в воде, р-рим в щелочах, хлороформе.

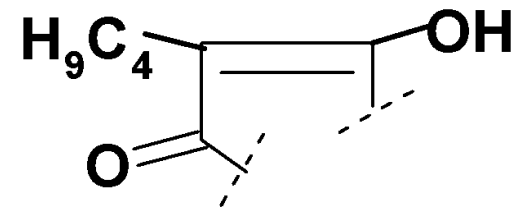
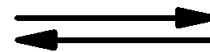
Физ. –хим. характеристики: $t_{пл}$; ИК-, УФ-спектры

Химические свойства

А. Кислотно-основные свойства ЛС

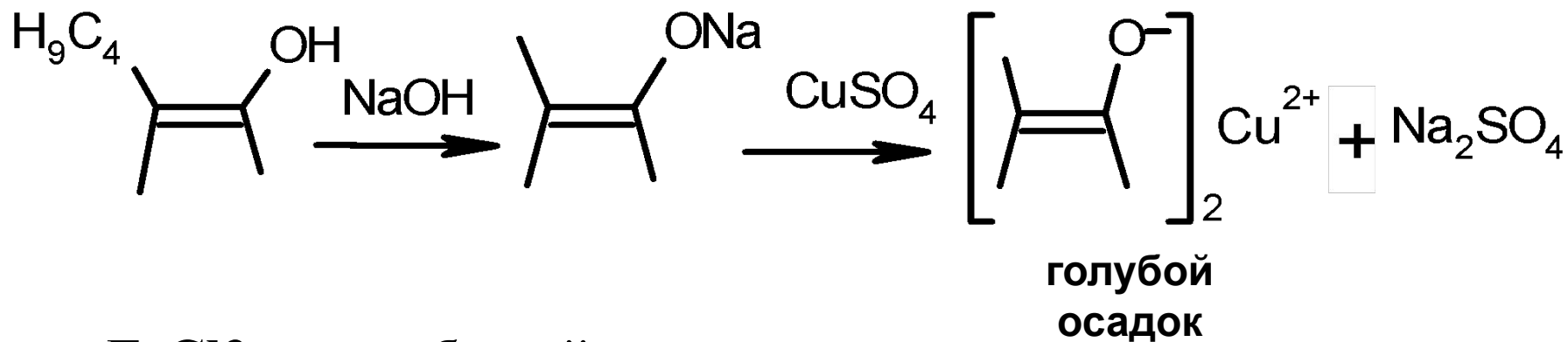


дикетоформа



кето-енольная форма

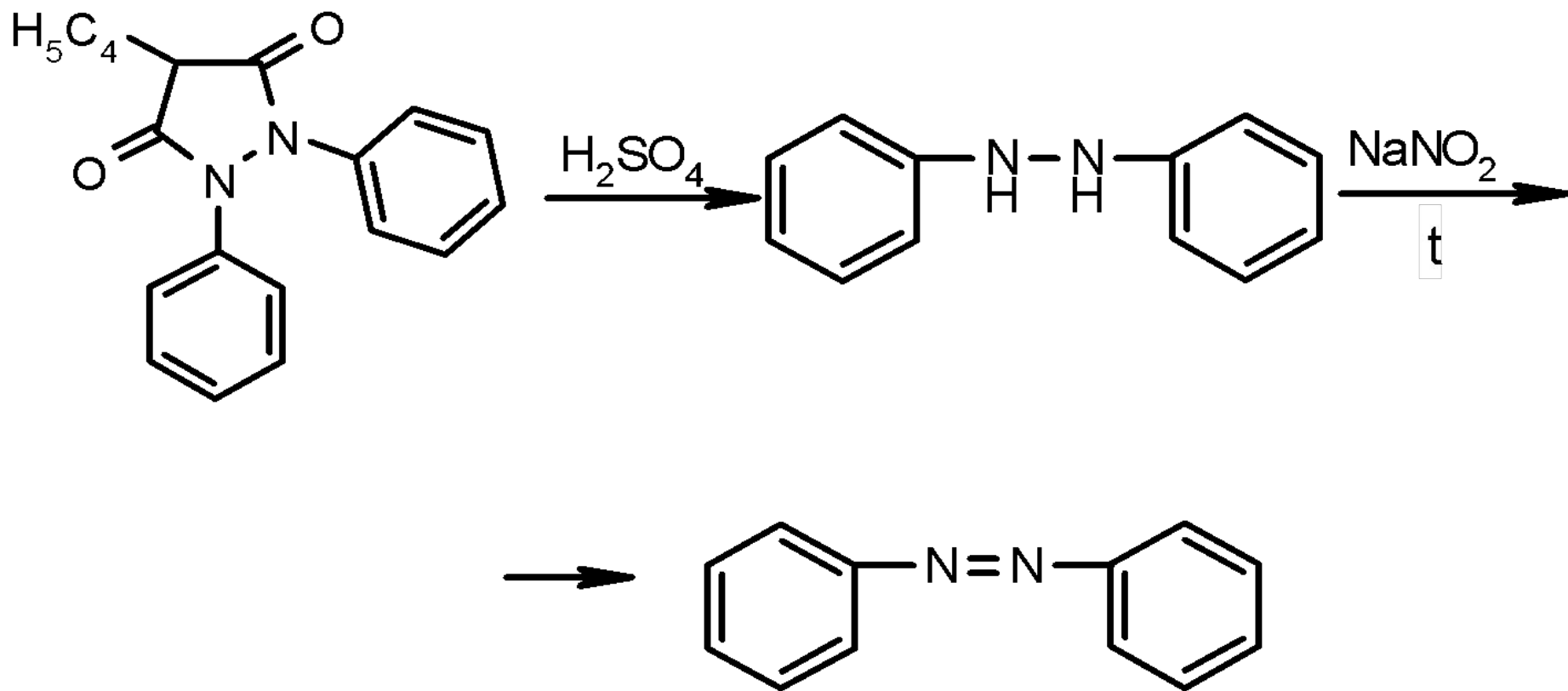
Р-и замещения с р-ми окрашен. солей металлов



с $\text{FeCl}_3 \rightarrow$ бурый осадок

с $\text{AgNO}_3 \rightarrow$ белый осадок

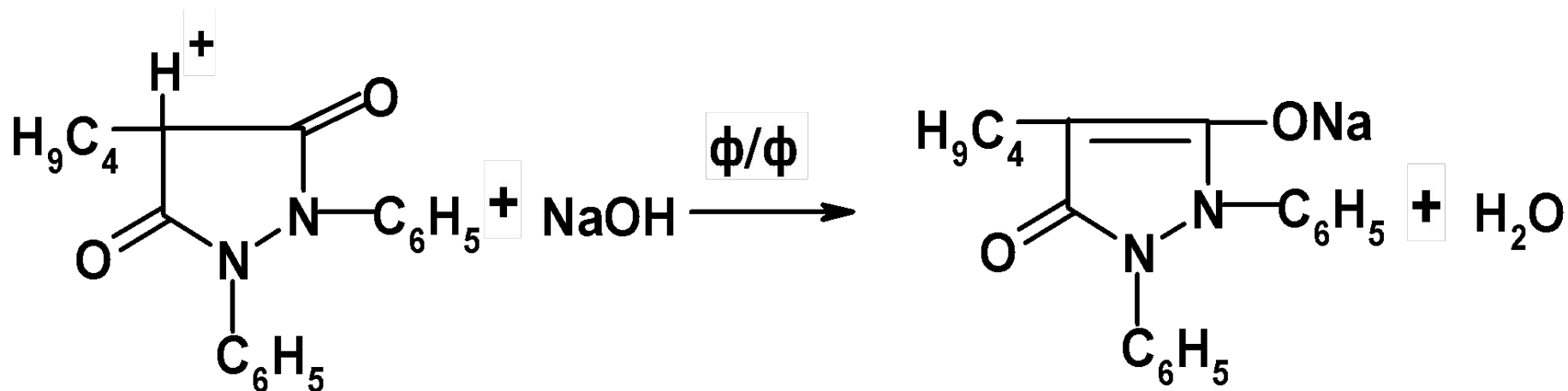
• Реакции окисления



азобензол

Количественный анализ

• Нейтрализация (ацетон, Ф/Ф)



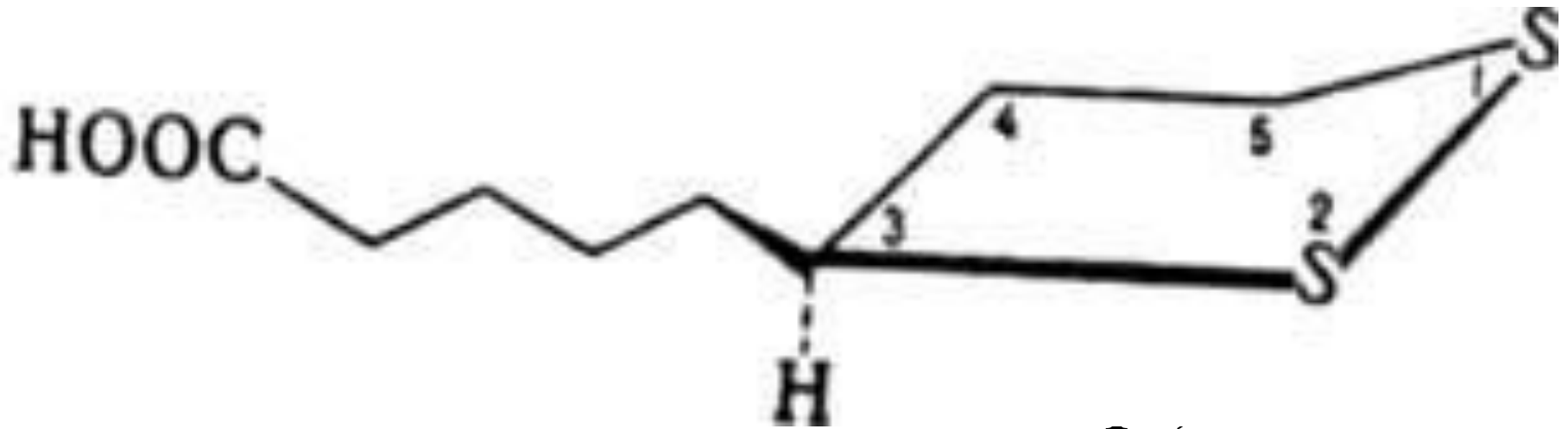
• УФ-спектрофотометрия

• ВЭЖХ

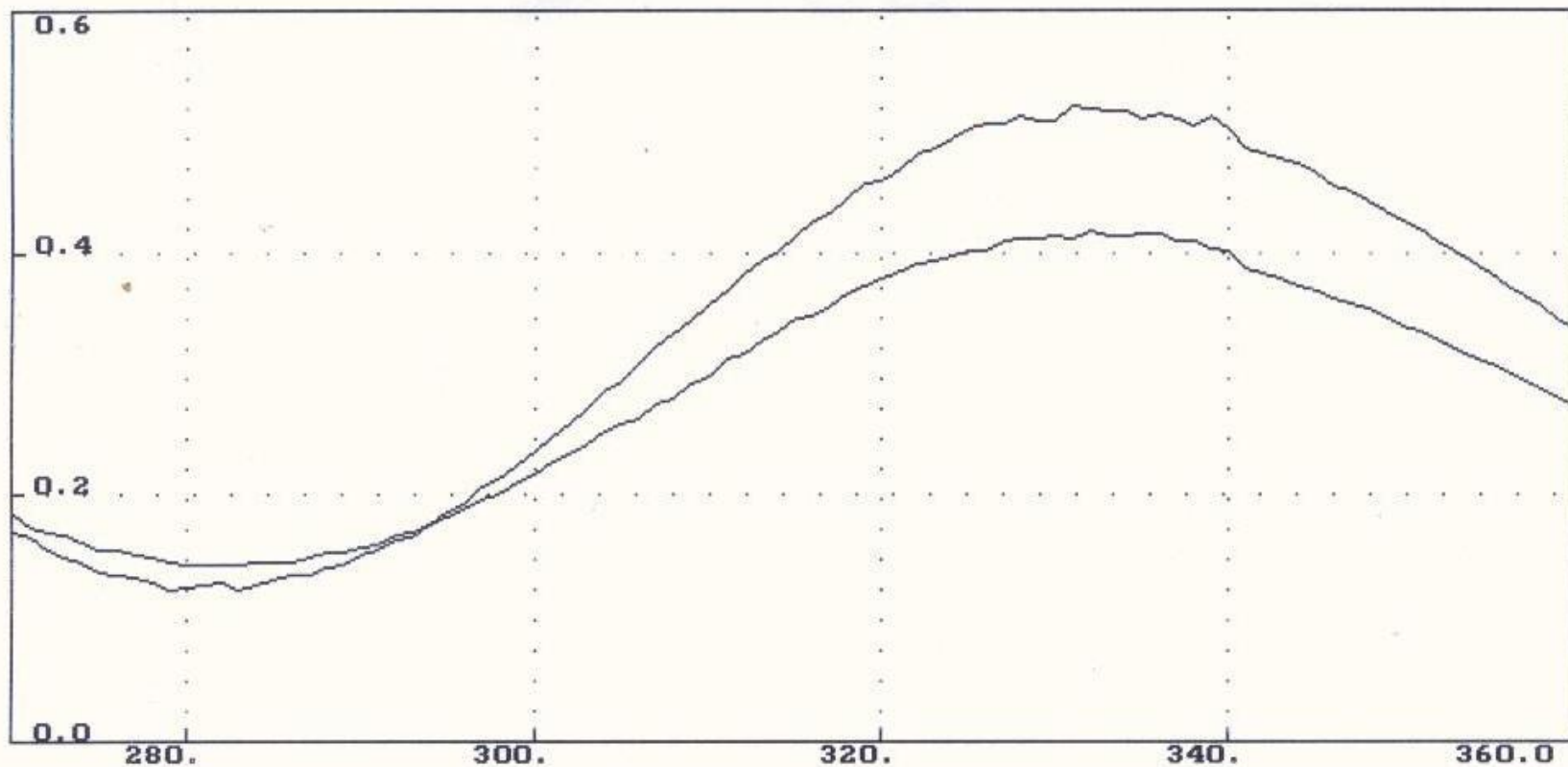
• Примен. болеутоляющ., противовоспалит. При
неинфекционных артритах, заболеваниях позвоночника

• (Реопирин – таб., р-р д/ин).

Альфа-ЛИПОЕВАЯ КИСЛОТА (АЛК)



[3-(4-карбоксибутил)-1,2-дитиолан, тиоктовая кислота]



УФ-спектр раствора липоевой кислоты:

- 1 - в 95% спирте
- 2 - в 0,1 М растворе натрия гидроксида

Химическая идентификация липоевой кислоты

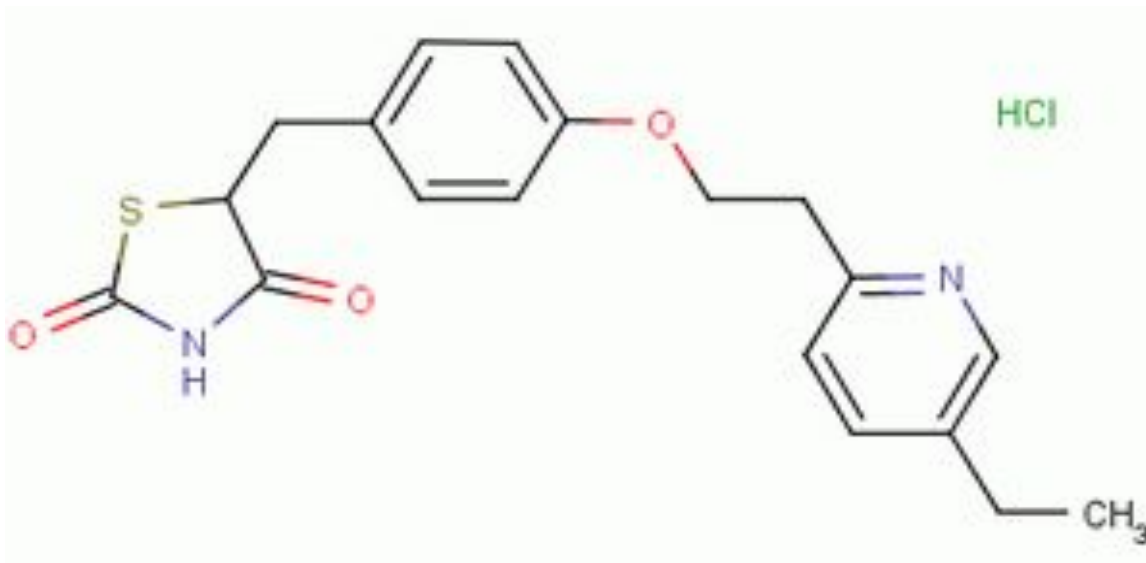
- После минерализации с раствором натрия гидроксидом, цинковой пылью и добавлении растворов калия феррицианида и хлорида железа (III) - синее окрашивание (дисульфидная группа)
- после минерализации с раствором натрия гидроксидом, цинковой пылью и добавлении раствора раствора серебра нитрата - выпадение серого осадка металлического серебра (дисульфидная группа)
- с раствором кобальта нитрата - выпадение осадка серовато-розового цвета (карбоксильная группа)

Применение в медицинской практике

- Опыт использования препаратов АЛК в ведущих клиниках позволил сделать вывод об их высокой эффективности при ряде широко распространенных заболеваний в эндокринологии, урологии, токсикологии, сексопатологии, гастроэнтерологии, хирургии и гепатологии. Проведенные многочисленные клинические исследования доказали их высокую эффективность при лечении диабетических поражений нервной системы — диабетической дистальной полинейропатии, энцефалопатии, синдроме диабетической стопы, диабетической автономной нейропатии сердца и желудочно-кишечного тракта, а также эректильной дисфункции. Терапевтический успех препаратов АЛК при диабетических поражениях нервной системы обусловлен прежде всего патогенетической направленностью их действия и способностью активно накапливаться в периферической нервной ткани. Помимо метаболической нейропатии, выраженный эффект АЛК отмечен при различных токсических (алкогольной, экзогенной, эндогенной) и травматических полинейропатиях, а также при ряде других заболеваний. В основе нейропротективного действия лежит тот факт, что АЛК способствует нормализации нарушенного обмена в нервных клетках и положительно влияет на аксональный транспорт.
- В медицинской практике с лечебной целью используется ряд препаратов АЛК, которые представлены ее тремя основными солями: этилендиаминовой (препараты Берлитион и Эспа-липон), трометамоловой (препарат Тиоктацид) и меглюминовой (препараты Диалипон и Тиогамма).

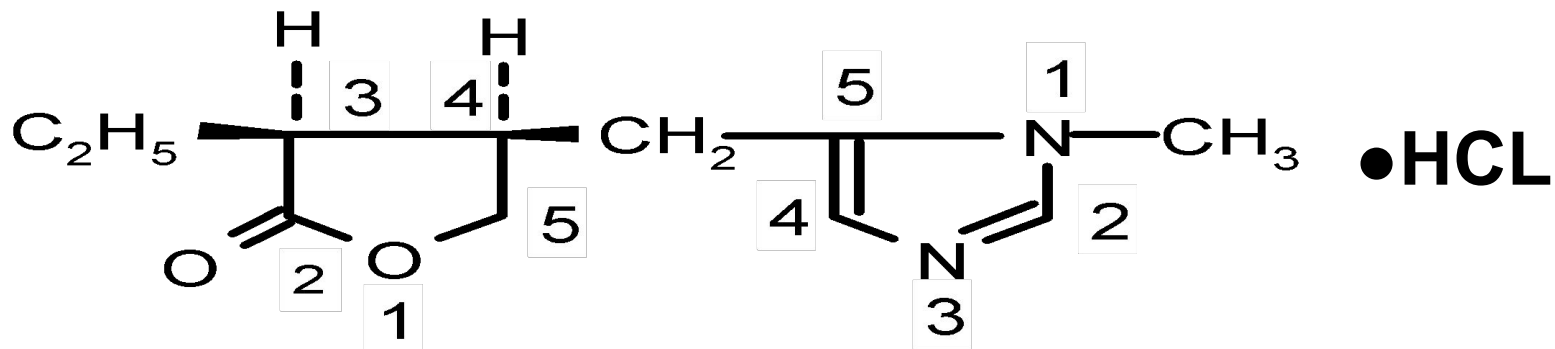
Препарат группы тиазолидиндионов

Пиоглитазон (Актос) повышает чувствительность тканей-мишеней к инсулину и уменьшает выход глюкозы из печени.

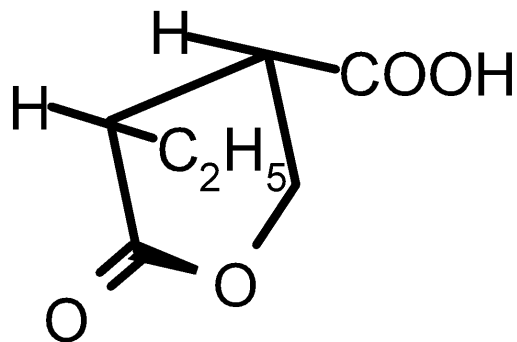


Пиоглитазона гидрохлорид — белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в диметилформамиде, мало растворим в безводном этаноле, очень мало растворим в ацетоне практически нерастворим в воде

Пилокарпина гидрохлорид



1N-метил-5-гомопилопилимидазола гидрохлорид



**ГОМОПИЛОПОВАЯ
КИСЛОТА, ЦИС-ФОРМА**

Pilocarpus Jaborandi.

**французский химик Харди в 1875 г. в
листьях содержится до 0,9% алкалоидов,
главным из которых является пилокарпин.**

1933 г. Н.А.Преображенский

1 получение пилоповой кислоты (d-цис-изомер)

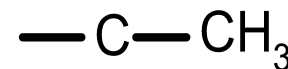
2 получение гомопилоповой кислоты

3. получение пилокарпина

Подлинность 1590 – 1900 cm^{-1} ; 1585 – 1680 cm^{-1}



1435 – 1470 cm^{-1}



2. tпл 199 – 205 °C

3. [α] +88,5 -91,5 °C (основание)

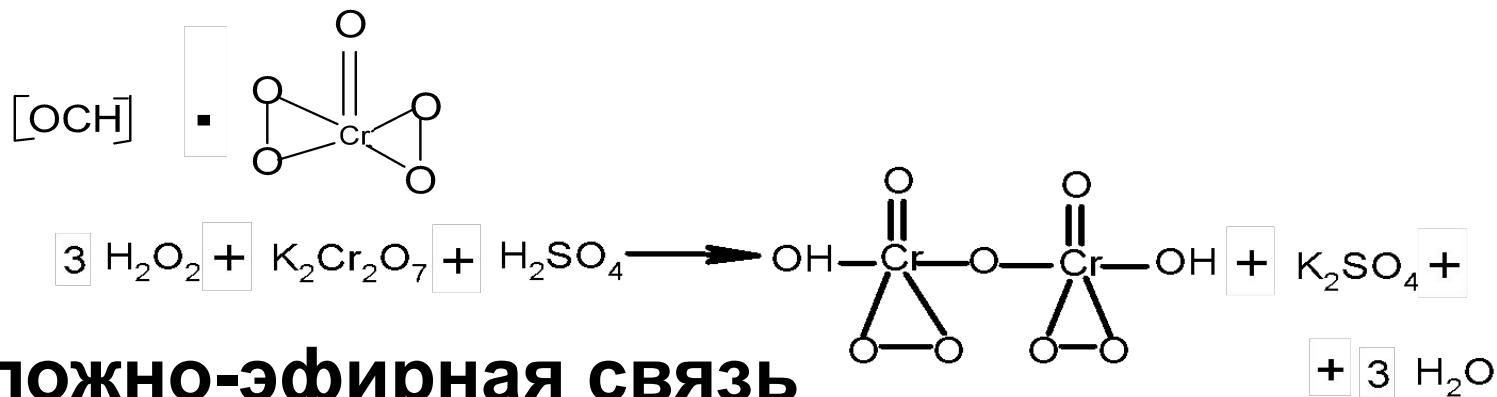
4. ТСХ; проявитель – K₂Cr₂O₇

Химические свойства

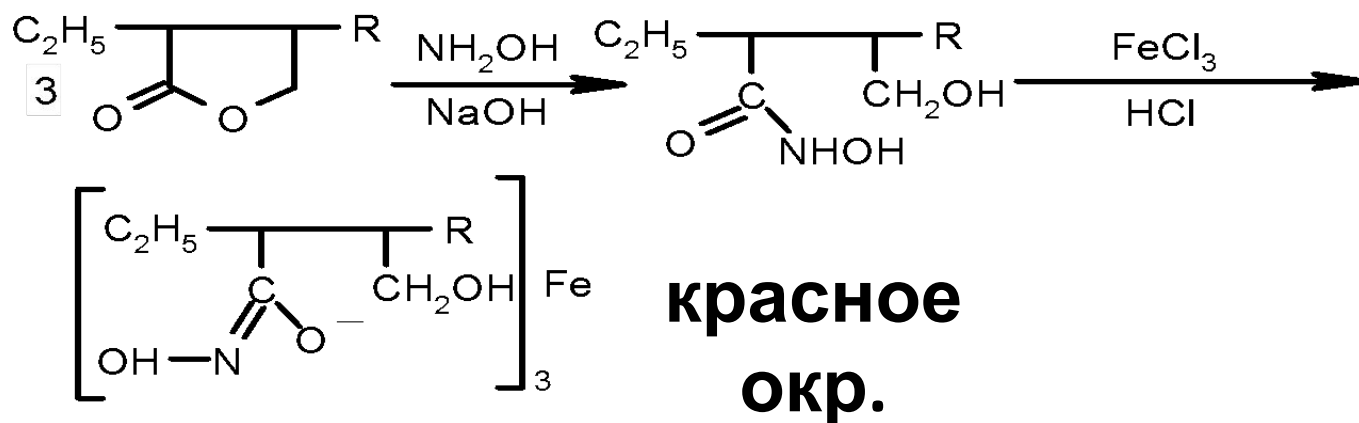
1. Ядро имидазола с нитропруссидом натрия -

- вишнево – красное окрашивание;

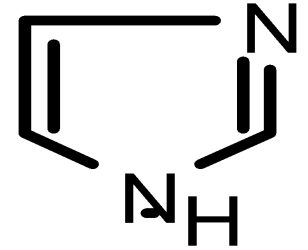
2. Комплексообразование



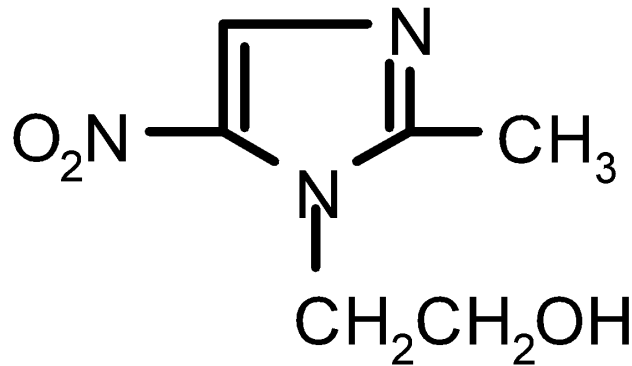
3. сложно-эфирная связь



Производные имидазола



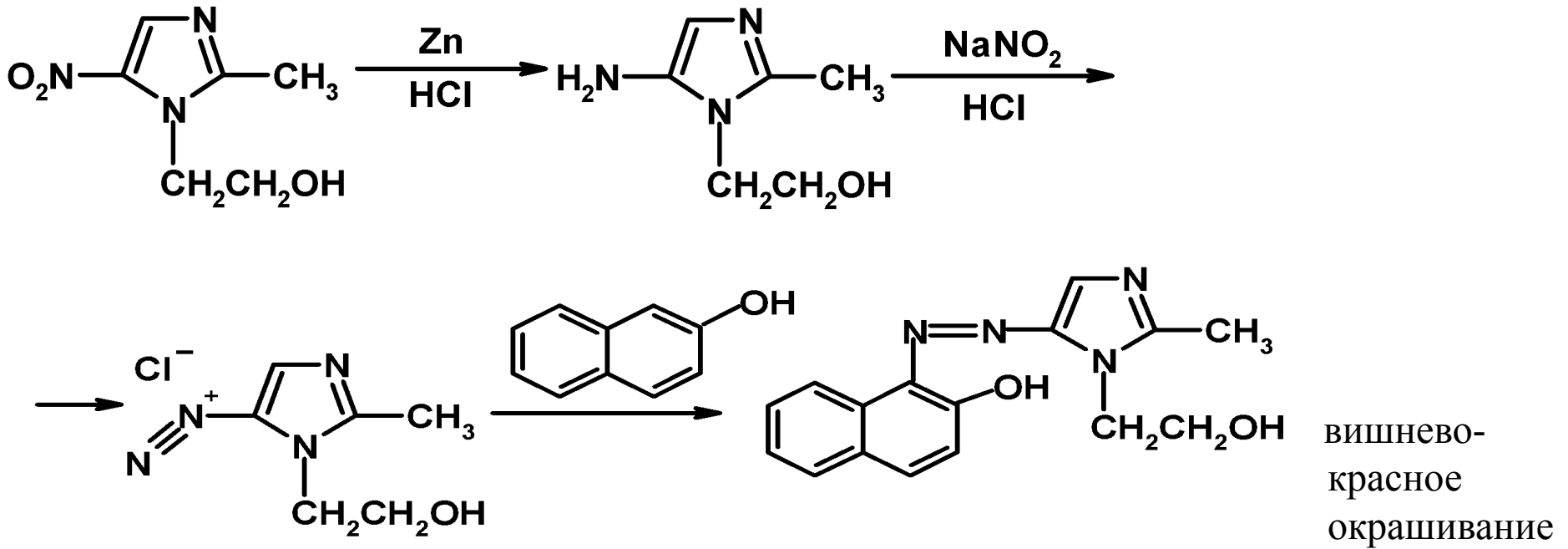
Метронидазол, Metronidazolum, Metronidazol



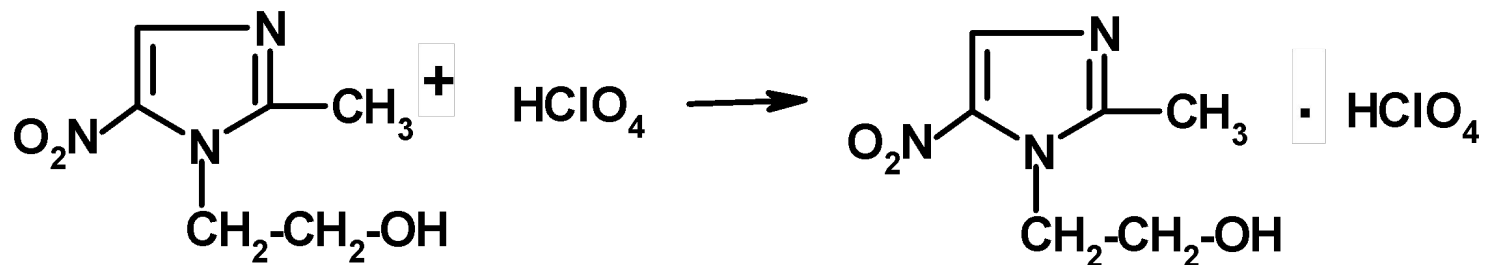
Метронидазол - бел порошок с желтоват оттенком, мало растворим в воде, спирте.

Подлин. –ИК, УФ- спектроскопию.

Нитрогруппа- после восстановления, диазотирования , образов.азокрасителя



Кол - неводное титров. к-той хлорной в безводной к-те уксусной (индик — кристаллич. фиолет.).

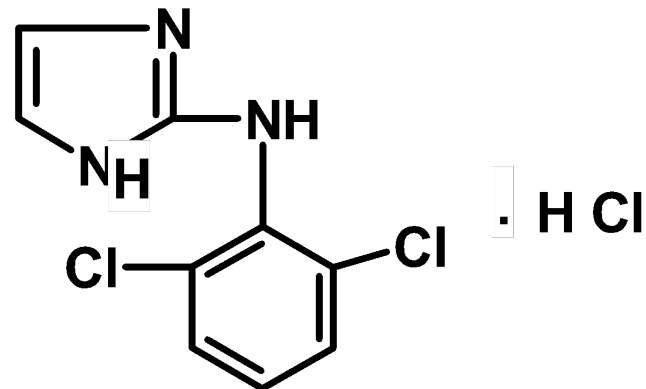


Метронидазол облад. Широким спектром д-вия в отношении простейших и *Helicobacter pylori*.

Примен.- для лечен. острого и хронич. трихомоноза, гастродуоденальных язв, при лямблиозе. табл по 0,25г

Клонидина г/хлорид, Clonidini hydrochloride

Клофелин

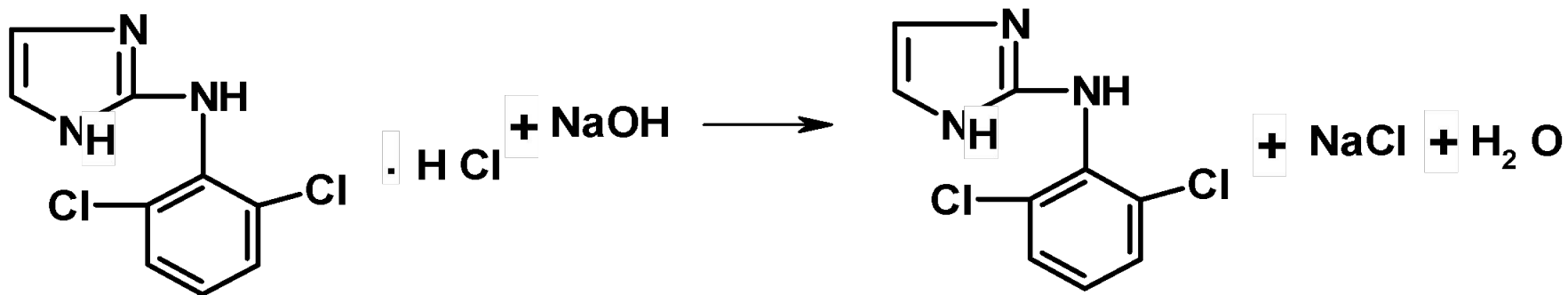


2-(2',6'-дихлорфениламино)-2-имидазолина гидрохлорид

Клонидина г/хл - бел крист. пор., р-римый в воде и спирте.

Подлин. - на хлорид-ионы; ИК-,УФ-спектры, ТСХ.

Колич. - нейтрализация в спиртовом растворе



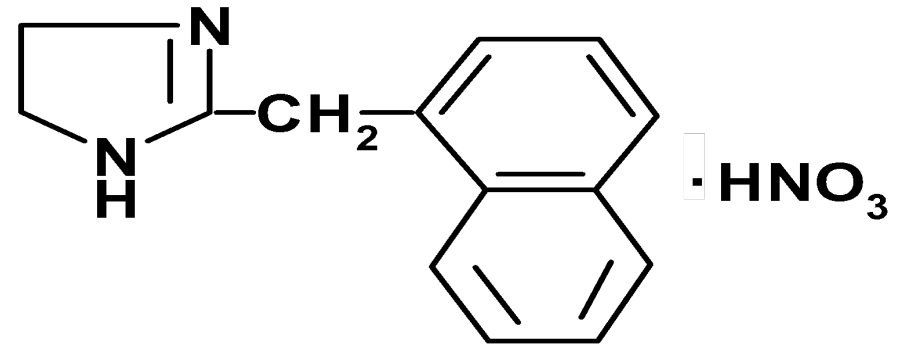
Примен. гипотензивное ср-во: для купирования гипертонич. кризов.

В офтальмологии - снижен внутриглазного давлен. при глаукоме.

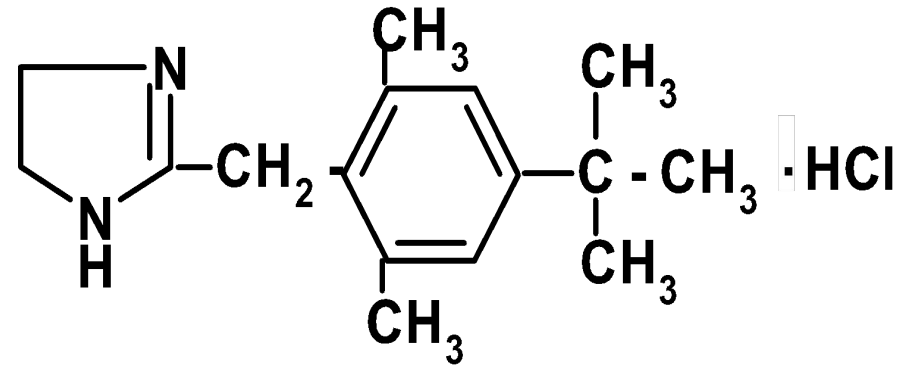
Выпуск - в табл. по 0,075 мг, 0,15 мг и 0,3 мг,

и 0,125%, 0,25% и 0,5% р-ов - глазные капли.

**Нафазолина нитрат, Naphazoline
Naphazoline Nitrate, Нафтизин**



**Ксилометазолина гидрохлорид,
Xylometazolini hydrochloridum,
Галазолин**



Количественное определение

1. Неводное титрование:

среда: ЛУК + $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Hg}$

титрант: HClO_4

индикатор – кристаллический фиолетовый;

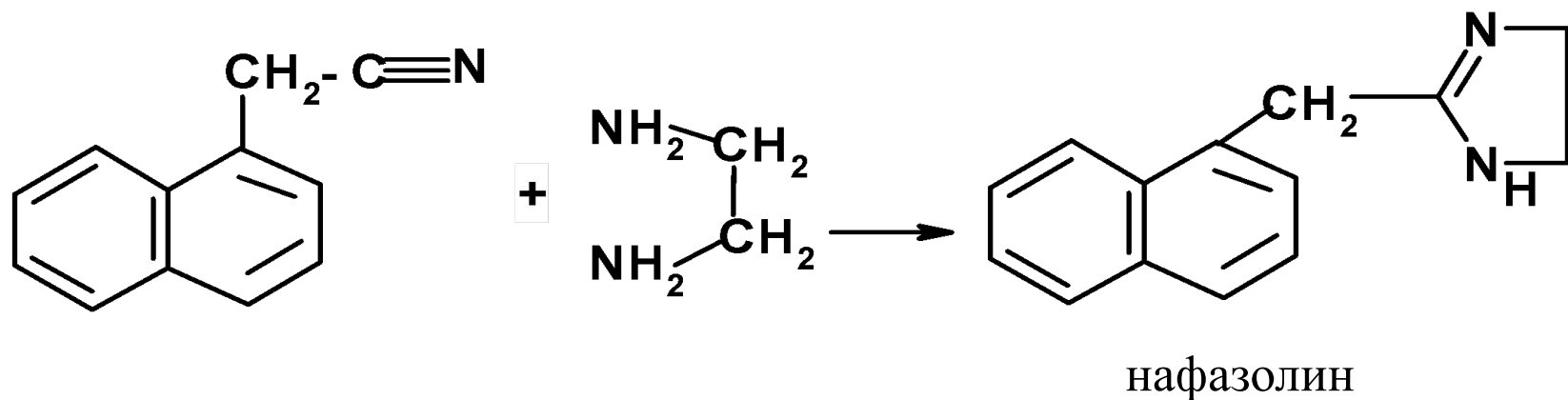
2. По HCl (среда – спирт)

а) с NaOH потенциометрически

б) с NaOH по ф/ф

3. Иодиметрия (обратная): $[\text{OCH}_3]^* \text{I}_2^* \text{HI}$

Получ.- по реакции нитрила нафтилукусусной к-ты с этилендиамином



Ксилометазолин --- аналогично получают

Оба ЛС – бел. крист. пор., легко р-римы в воде и спирте

Идентиф. – нафазолин - нитрат-ионы с дифениламино в конц. H_2SO_4

Ксилометазолин - хлорид-ионы с $AgNO_3$.

Оба ЛС с р-ром натрия нитропруссиде $[Na_2Fe(CN)_6NO_2]$ в щелоч. среде образ фиолетовое окраш.

-- ИК-, УФ-спектры

Колич. - Кислотно-основное титрование 0,1 М $HClO_4$ в среде уксусного ангидрида

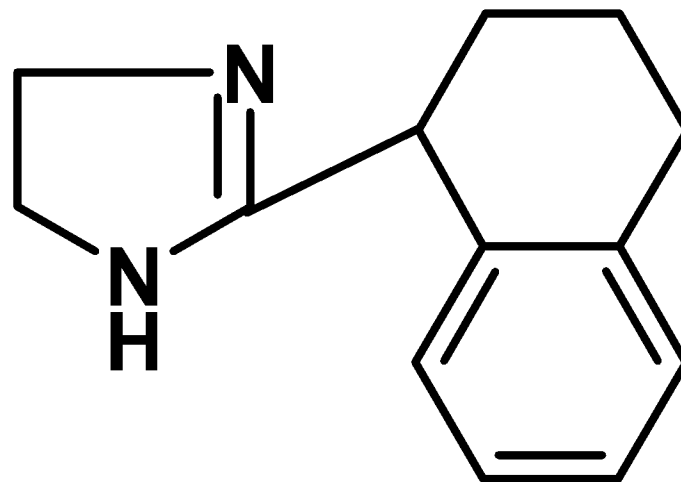
Фармакол. д-е --- α -адреномиметики, сужив. периферич. сосуды.

При острых ринитах, для остановки носовых кровотечений.

Выпускают: *нафазолин*- 0,05% и 0,1% р-ры во флак. по 5, 10 и 20 мл
в тубик-капельницах по 1,5 мл.

ксилометазолин - 0,1% спрей или 0,05% и 0,1% гель в тубах

**Тетризолин, Tetryzoline,
Визин, Тизин**



Подлин. – ИК-, УФ-спектры

Колич. – неводное титров. (HClO_4)

Тетризолин - альфа-адреностимулятор, симпатомиметик.

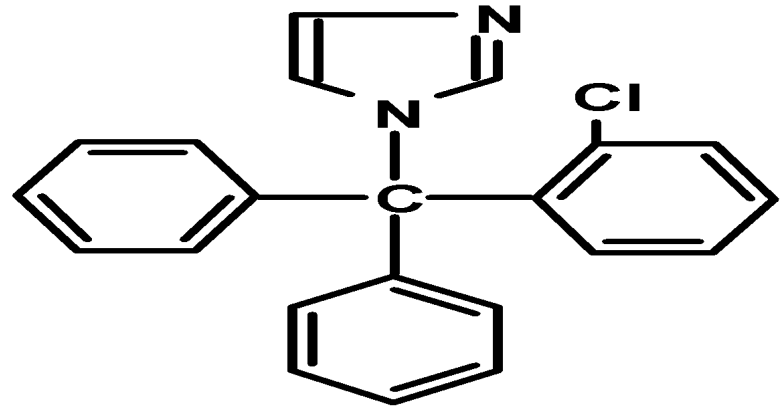
При местном применен. оказывает сосудосуживающий эффект, уменьшает отек и гиперемию, чувство жжения, раздражения, зуда, болезненности слизистой оболочки, слезотечение и насморк.

Применяется конъюнктивально и интраназально - Глазные капли.

Капли в нос.

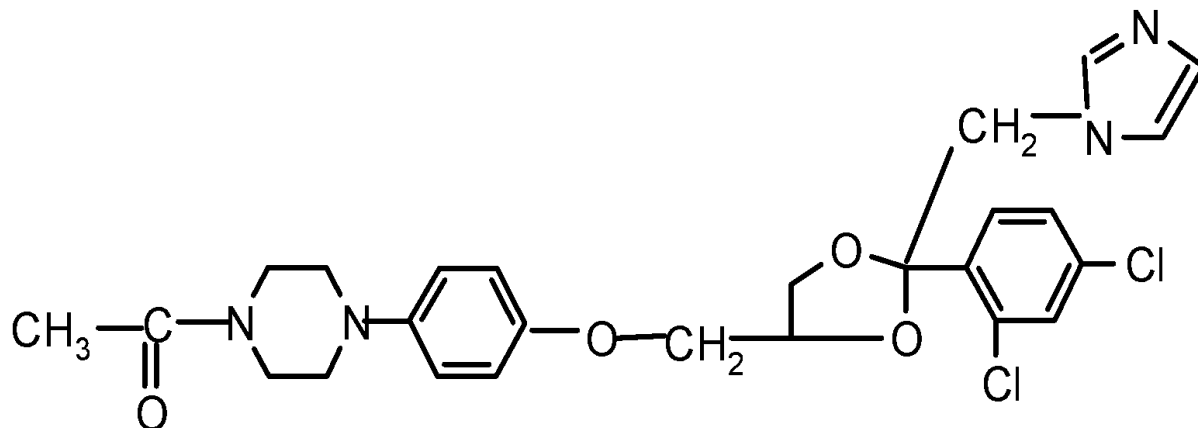
Противогрибковые ЛС

**Клотримазол ,
Clotrimazolum ,
Clotrimazole**



дифенил-(2-хлорфенил) – имидазолилметан

**Кетоконазол,
Ketokonazole,
Низорал**



Подлин.: клотримазол - с конц. H_2SO_4 – жёлтое окрашивание.
При добавлен к этому р-ру HgO и NaNO_2 - вначале жёлтое окраш.,
а при стоянии оранжево-коричневое.

кетоконазол - с раствором п-диметиламинобензальдегида в
0,1 М HCl – фиолетовое окраш.,

---на хлорид-ионы после нагревания с р-ром NaOH .

Оба ЛС - ИК-, УФ-спектры

Колич. – неводное титрование HClO_4

Применен. - при поражениях кожи, трихомонозе, вульвовагините.

Клотримазол -вагинальные табл. 0,1, 0,2 и 0,5 г,
вагинальный крем 1% и 2% (тубы) по 15,20 и 30г.

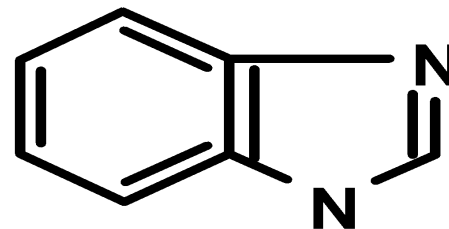
Кетоконазол – табл. по 0,2 г, крем, мазь 2% тубы,
суппозитории по 0,4г.

1. УФ – спектрофотометрия λ – 215 нм
2. Фотометрия λ – 453 нм, по гидроксамату железа

Глазные капли 0,1% в шприц-тюбиках

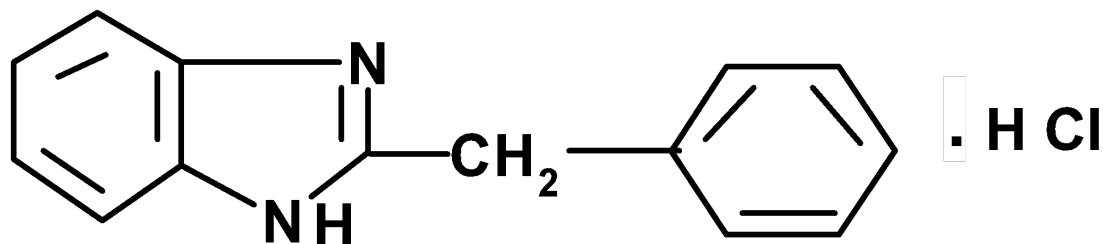
Антагонист атропина, при глаукоме

Производные бензимидазола



Бендазола гидрохлорид*

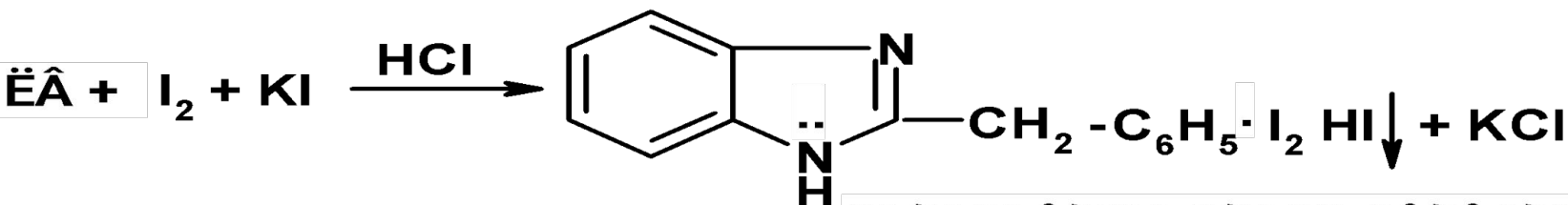
Dibazolium



Подлинность: $t_{\text{плавл.}}$ (182-186⁰C), ИК-, УФ – спектры

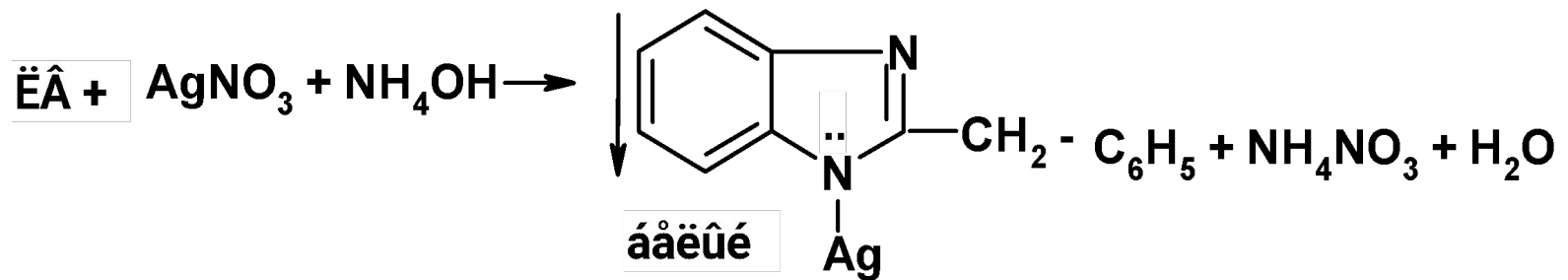
Химические методы

Образование полийодида дибазола



о̀а̀д̀а̀ѐо̀а̀д̀ѝу̀ѐ ѐд̀а̀ñ̀ѝ-ñ̀а̀д̀а̀а̀д̀ѐñ̀о̀у̀ѐ

2. Образ. серебряной соли



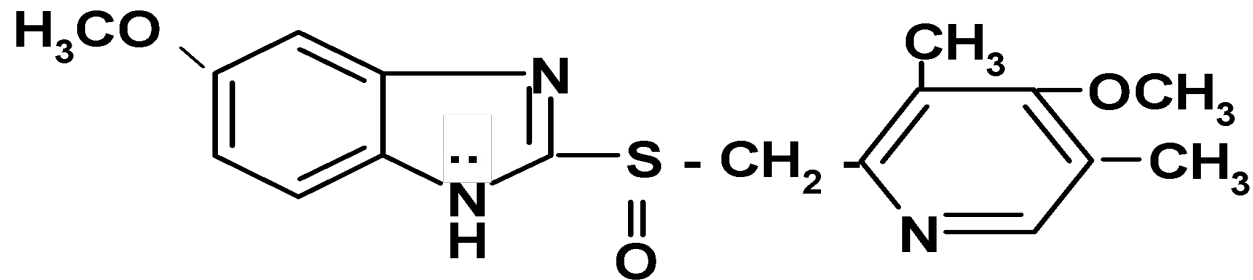
3. осадок отфильтровывают, добавляют р-р AgNO₃ и азотную к-ту (HNO₃) - выпадает осадок белого цвета --- *хлорид-ионы (Cl)*

Колич.:

Кислотно-основное титрование
в среде CH₃COOH + Hg(CH₃COO)₂

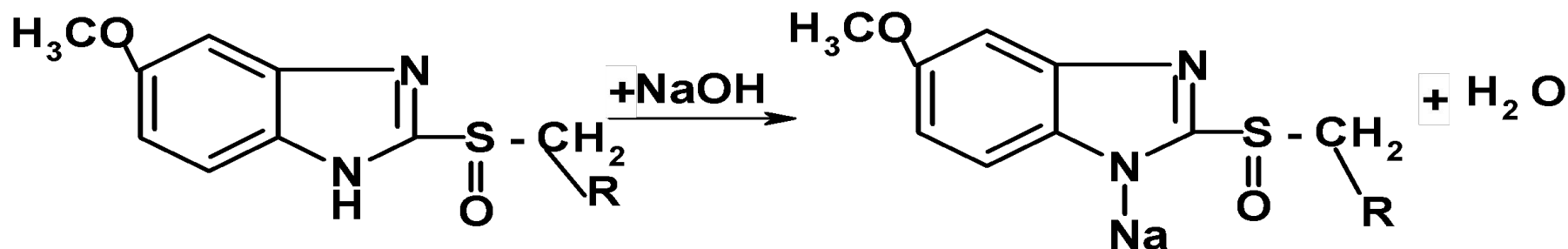
антигиперзивное средство – при кризах - инъекции

Omeprazole*,
Омепразол, **Омес**



Идентификация: ТСХ, УФ- и ИК-спектроскопия.

Кол - нейтрализация в спирто-водной среде 0,1 М NaOH



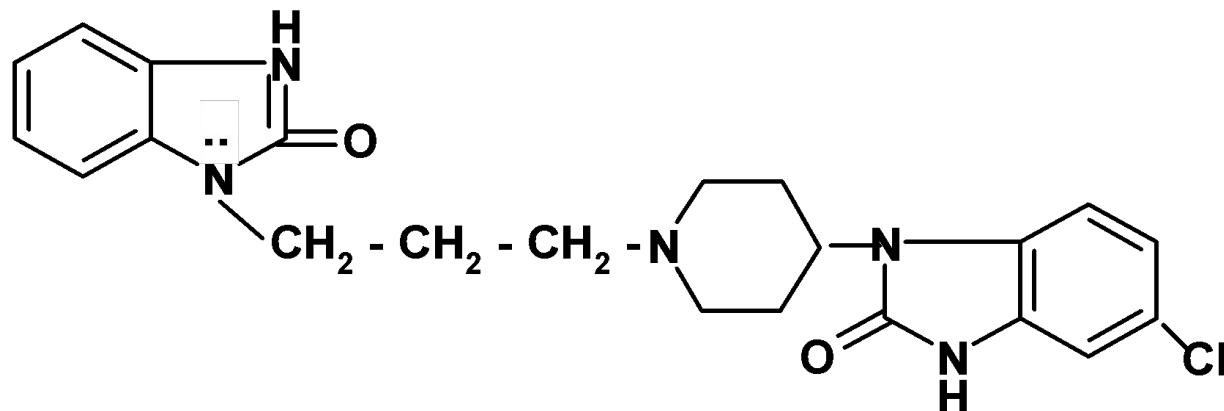
Противоязвенное ср-во

в капсулах в виде гранулированного порошка.

Левовращающий изомер омепразола – **изомерпразол**.
Отличается лучшей биодоступностью.

Противоязвенное ср-во.

**Domperidone ,
Домперидон,
Мотилиум**



Подлинность:

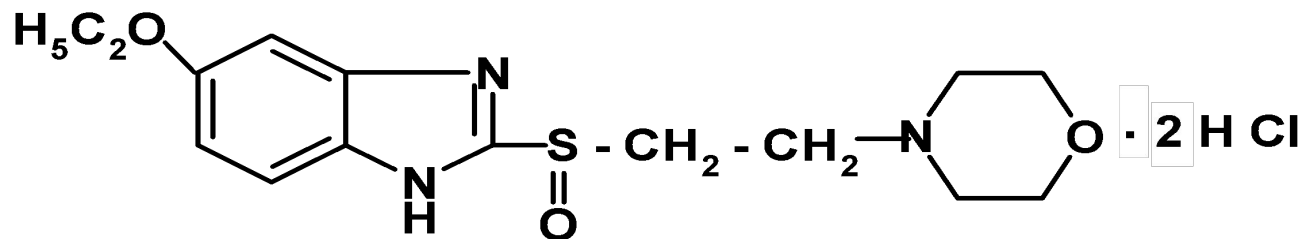
•ИК – , УФ – спектр, ВЭЖХ

Количественное определение:ВЭЖХ

Применяют при функциональном расстройстве
желудочно- дуоденальной области, гипотонии
желудка, метеоризме.

ЛС смягчает диспептические симптомы, назначают
при рвоте. Таб.0,01 г и 0,1% суспензии

**Афобазол,
Afobazolum**



Подлин. - ИК-, УФ-спектры

Кол. - 0,1 М НСlО₄

Противотревожное ср-во, не обладающее гипноседативными эффектами, миорелаксантами свойствами и негативным влиянием на показатели памяти и внимания.

Назначают взрослым при тревожных состояниях: неврастении, расстройства адаптации, у больных с различными соматическими заболеваниями (бронхиальная астма, синдром раздраженного кишечника, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, аритмии), дерматологических, онкологических и др. заболев. При лечении нарушений сна, связанных с тревогой, предменструального синдрома, алкогольного абстинентного синдрома, для облегчения синдрома отмены при отказе от курения.

Производные пиразола	Производные имидазола
Феназон	пилокарпин
Метамизол-натрий	гистамин
Фенилбутазон	метронидазол
Пропифеназон	клотримазол

3.Производные имидазолина	4.Производные бензимидазола
клофелин	дибазол
нафтизин	омепразол
галазолин	домперидон
	нексиум
	афабозол

Подлинность: $t_{\text{плавл.}} = 110-113 \text{ } ^\circ\text{C}$; ИК-, УФ – спектры (λ - max)

Химические методы

1.1. Реакции комплексообразования:

А. осадки с осадительными реактивами:

Драгендорфа – оранжевый, с танином – белый

