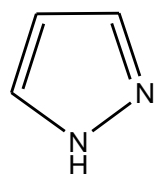


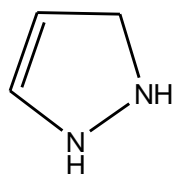
**Жаропонижающие и анальгезирующие вещества группы фенилгидразина.
Ненаркотические анальгетики ряда пиразола.**

Производные пиразола первоначально были введены в практику, благодаря их способности понижать температуру тела при лихорадке, однако современное значение этих средств обусловлены в еще большей степени их влиянием на нервную систему, которое заключается в утолении чувства боли (анальгезирующее действие).

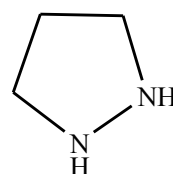
Большое значение для медицинской практики имеют производные ряда пиразола.



пиразол

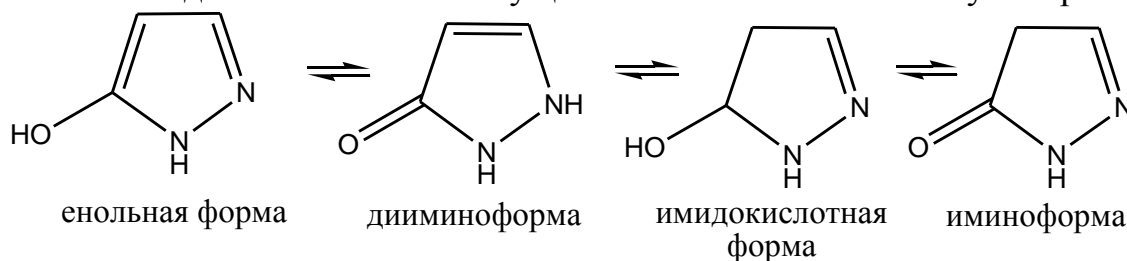


пиразолин



пиразолидин

В Государственную фармакопею включены препараты антипирин, амидопирин и анальгин, структура которых содержит молекулу пиразолона-5. Для этого соединения возможно существование нескольких таутомерных форм:

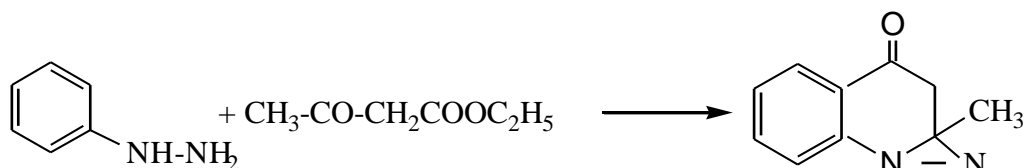


Пиразол имеет ароматический характер, а потому способен вступать в реакции замещения. Водород у азота имеет “кислый” характер, двойные связи в кольце могут полностью или частично гидрироваться. Лекарственные препараты, являющиеся производными пиразола, относятся к двум основным группам: производным пиразолина (пиразолона-5) и производным пиразолидина

Для многих лекарственных веществ этого ряда характерно наличие фенильного заместителя у азота в положении 1. Лекарственные вещества группы пиразола оказывают на организм жаропонижающее и болеутоляющее действие.

В 1875 году Фишер открыл фенилгидразин и применил его для синтеза индола. Что могло быть более естественным, чем попытка Кнорра, ассистента Фишера, провести реакцию фенилгидразина с ацетоуксусным эфиром в надежде получить производное хинолина.

Он сформулировал свою реакцию следующим образом:



Метильное производное соединения Кнорра, синтезированное с целью получить вещество, напоминающее хинин - жаропонижающее средство, явилось неожиданным и большим успехом. Однако позднее Кнорр показал, что это соединение по своей структуре ближе к пиразолу. В действительности оно является фенилдиметилпиразолоном

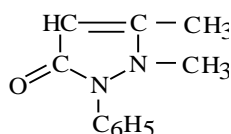
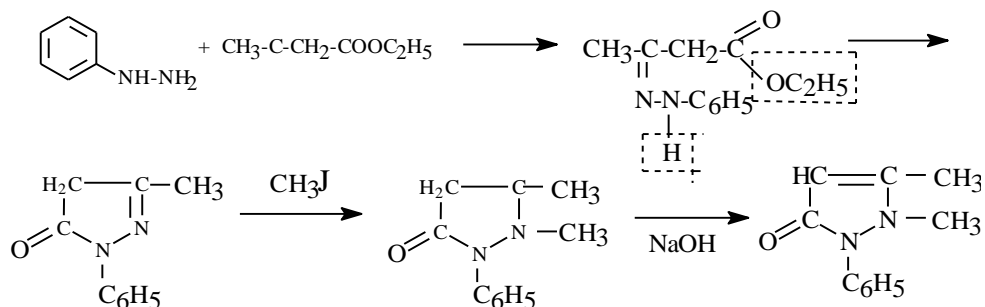
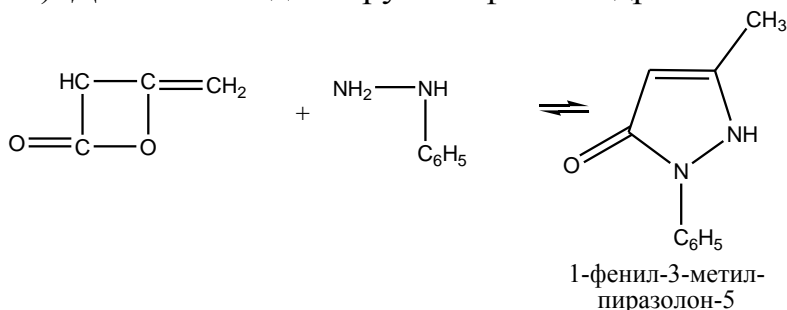


Схема синтеза антипирина по Кнорру:



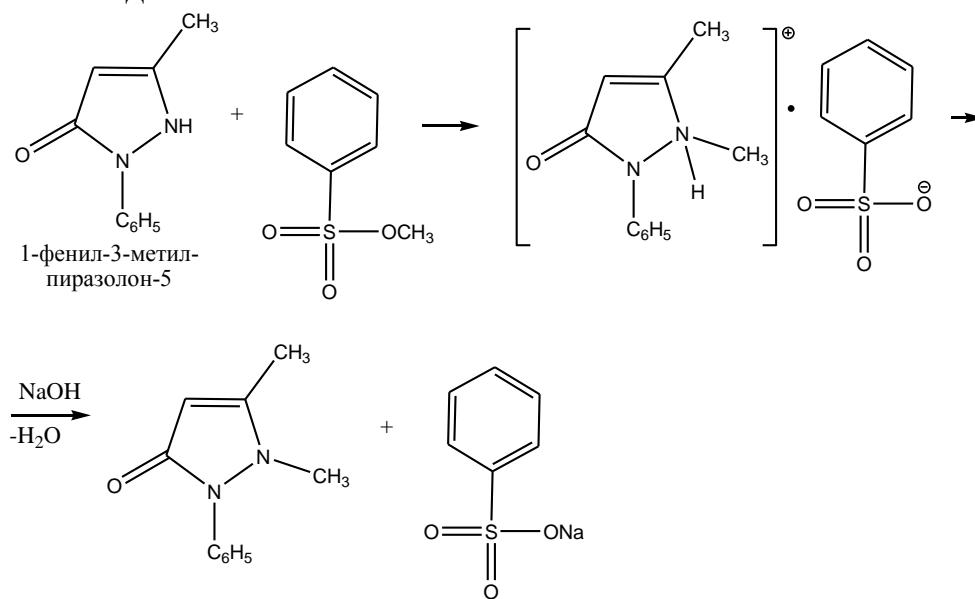
Это соединение получил широкое применение в медицине под названием антипирин (синоним: феназон). Антипирин не оказывает вредного воздействия на эритроциты и не обладает антималярийным действием.

Современное промышленное производство антипирина осуществляют из дикетена, который является продуктом пиролиза ацетона (при 500-600⁰С над оксидом алюминия). Дикетен конденсируют с фенилгидразином:



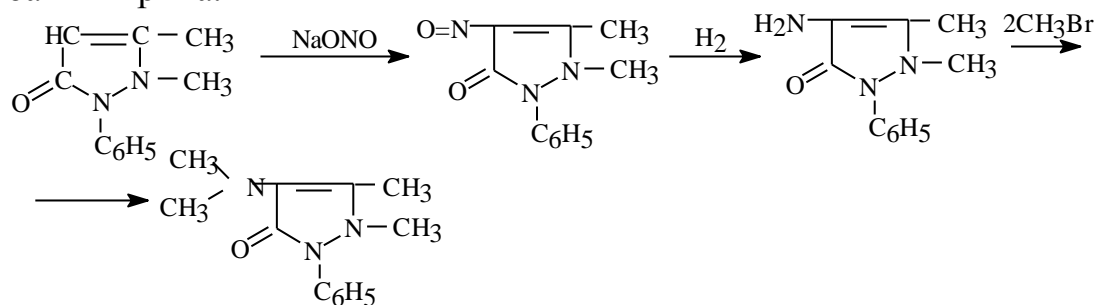
Образовавшийся 1-фенил-3-метилпиразолон-5 метилируют, используя в качестве метилирующего агента метиловый эфир бензолсульфокислоты,

который дает возможность увеличить выход антипирина до 90%, не применяя при этом высокое давление.



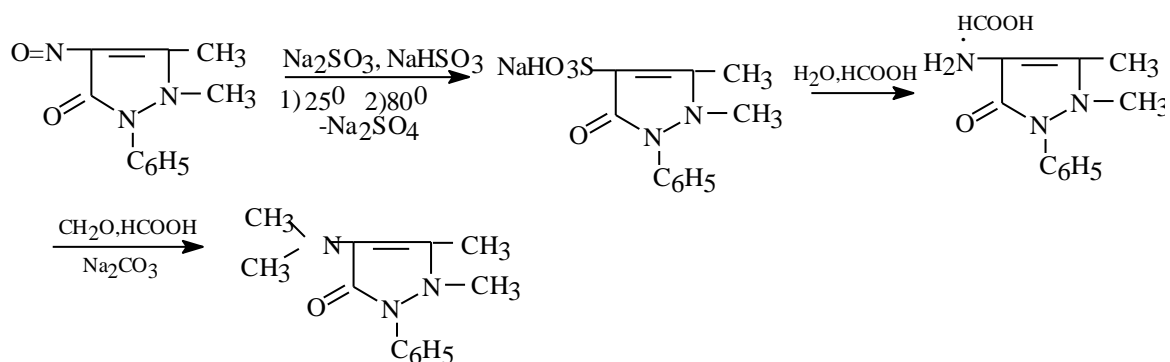
Антипирин - бесцветные прозрачные мелкие кристаллы слабо горького вкуса. Т. пл. 110-113⁰С, очень хорошо растворимые в воде и трудно - в эфире.

Антипирин служит исходным продуктом в синтезе амидопирина, который отличается наличием в молекуле диметиламинной группировки. Амидопирин получают, последовательно выполняя нитрозирование антипирина, восстановление 4-нитроантипирина до 4-аминоантипирина и метилирование 4-аминоантипирина.



Восстановление нитрозоантипирина можно проводить смесью сульфита и бисульфита натрия. Метилирование аминоантипирина проводят также смесью формальдегида и муравьиной кислоты при температуре кипения реакционной массы (100-105⁰С)

/

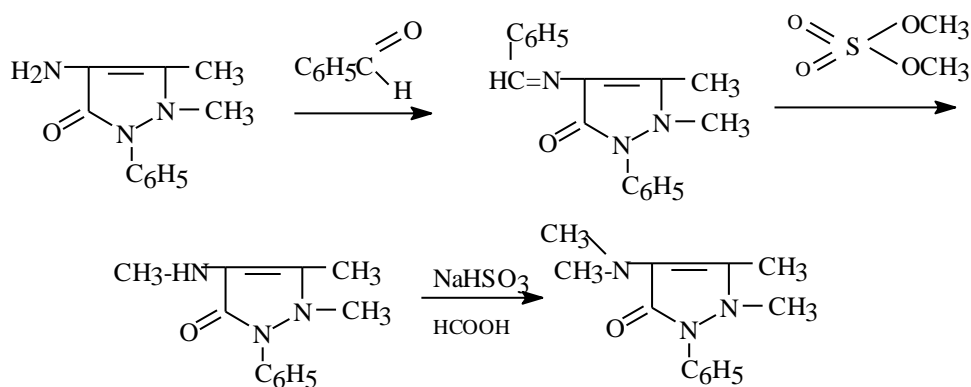


Амидопирин оказывает жаропонижающее, болеутоляющее и противовоспалительное действие. Он активнее антипирина. Применяют при головной боли, невралгии, артритах, ревматизме. Препарат выпускают в виде порошков и таблеток. Амидопирин входит в состав многих комбинированных лекарственных средств (апикодин, пентальгин, пираминал, веродон и т. д.)

В схеме синтеза амидопирина и аналгина много общего. Исходным продуктом синтеза аналгина служит 4-аминоантипирин – промежуточный продукт в синтезе амидопирина

Анальгин получают из аминоантипирина по следующей схеме

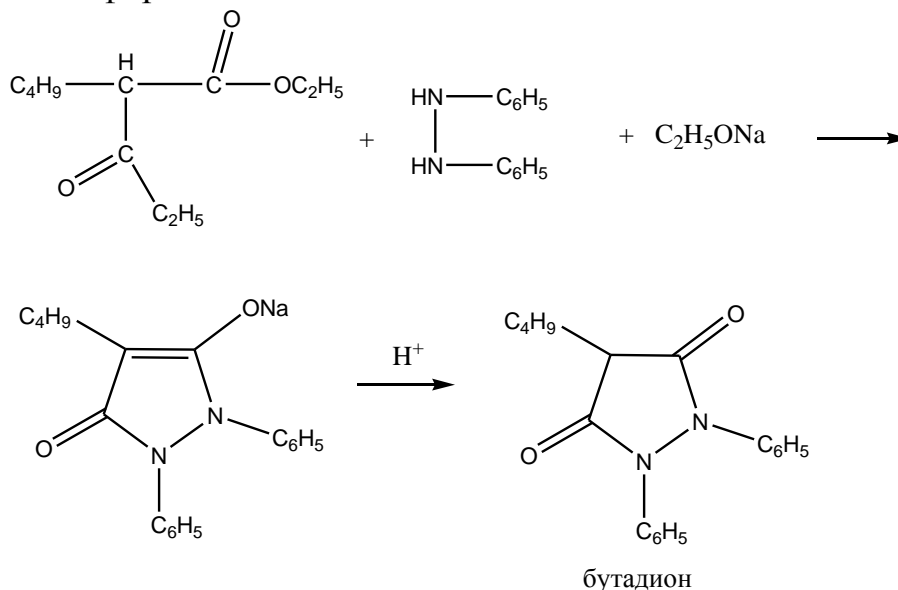
Схема синтеза аналгина



По активности и скорости действия аналгин превосходит антипирин и амидопирин. Хорошая растворимость дает возможность широко использовать аналгин для внутривенных инъекций. Одновременное назначение аналгина и амидопирина дает возможность получать быстрый (за счет быстрого поступления в кровь аналгина) и длительный (за счет медленного всасывания амидопирина) лечебный эффект. Применяют при болях различного происхождения, лихорадочных состояниях, ревматизме. Анальгин входит в состав многих комбинированных препаратов (адофен, кофадин, кофальгин, фенальгин).

Производным пиразола является также препарат бутадиол.

Синтез бутадиона основан на конденсации гидразобензола с н-бутилмалоновым эфиром:



Препарат Бутадион показан при травматических повреждениях мягких тканей, гематомах, растяжений мышц и сухожилий, при появлении местных отеков, фантомных болей после ампутации конечности.

Применяется при поражениях кожи, спровоцированных химическими ожогами или механическими травмами.

Солнечные ожоги, ожоги I и II степени на небольшом участке поверхности кожи.

Воспаление геморроидального узла, воспаление кожи в месте введения внутримышечных/внутривенных инъекций, укусы насекомых. Местная терапия поверхностного тромбофлебита в виде дополнения к антикоагулянтной терапии. Препарат Бутадион принимается как дополнительная терапия для лечения остеоартрита, ревматоидного артрита, тендинита, синовита, тендовагинит.