

Лекция 12

Классификация гетероциклических соединений на основе их химического строения. Противоопухолевые средства, производные этиленimina.

Производные 5-нитрофурана как противомикробные средства.

Антикоагулянты, производные кумарина.

К.фарм.н. Поляк О.Б.

План

1. Понятие о гетероциклических соединениях и их классификация.

2. Производные этиленимина как противоопухолевые средства: тиофосфамид, бензотэф, фторбензотэф.

3. Производные 5-нитрофурана как противомикробные средства: нитрофурал (фурацилин), нитрофурантоин (фурадонин), фуразолидон.

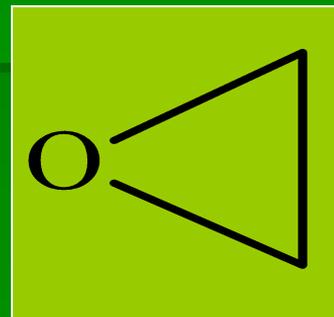
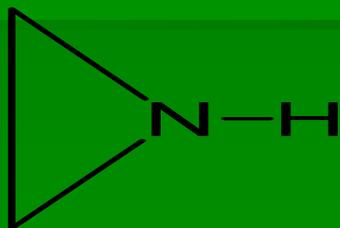
4. Антикоагулянты, производные кумарина (неодикумарин, фепромарон).

Понятие о гетероциклических соединениях

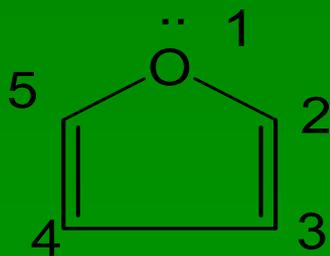
Гетероциклические соединения – это соединения, в молекулах которых содержатся циклы, в состав которых кроме атомов Карбона входят атомы других элементов – гетероатомы (от греч. “гетерос” – разный) (чаще всего **Оксиген, Нитроген, Сульфур**). Такие соединения широко распространены в природе (витамины, антибиотики, ферменты, алкалоиды) и легко могут быть получены синтетически.

Гетероциклические соединения могут содержать циклы **от трех до шести и более атомов** и содержать от одного до четырех гетероатомов, но наибольшее практическое значение имеют **пяти- и шестичленные гетероциклы**.

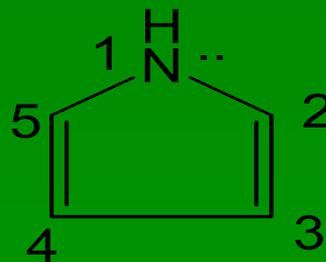
Трехчленные гетероциклы: этиленимин (азиридин), этиленоксид



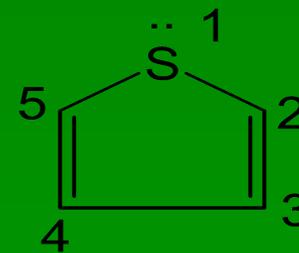
Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом



Фуран

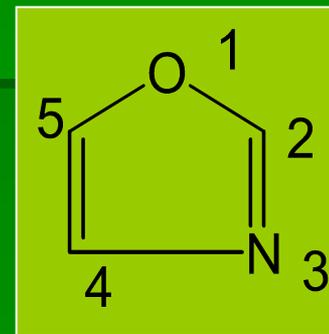
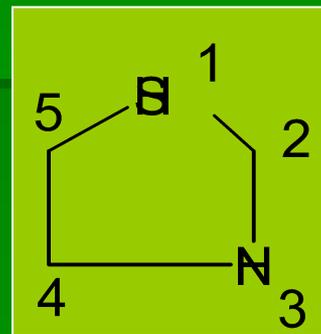
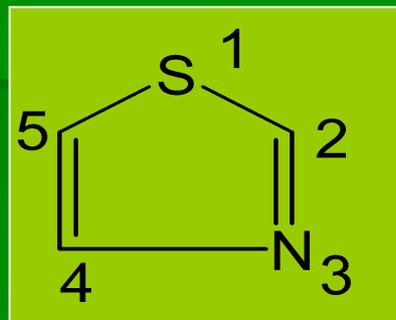
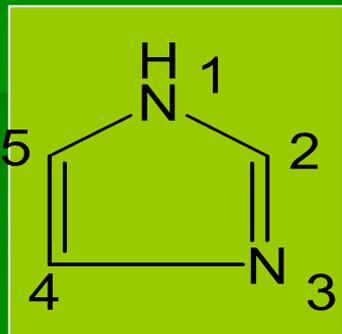
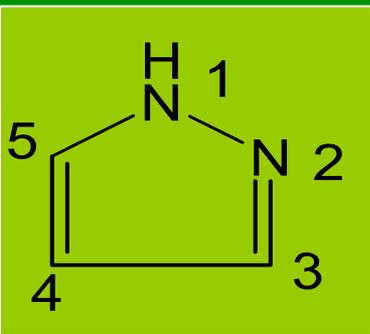


Пиррол



Тиофен

Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами



Пирозол

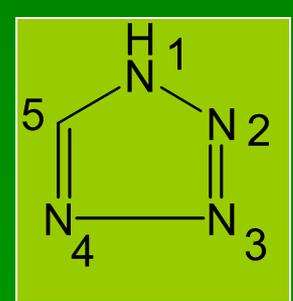
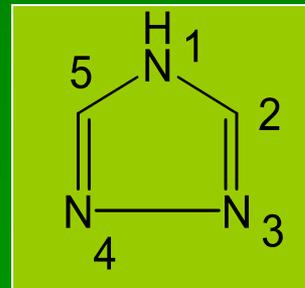
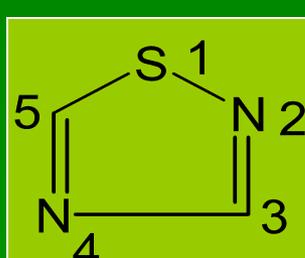
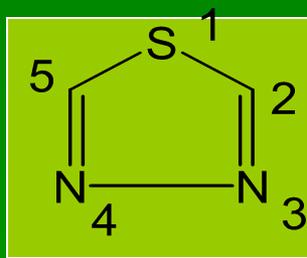
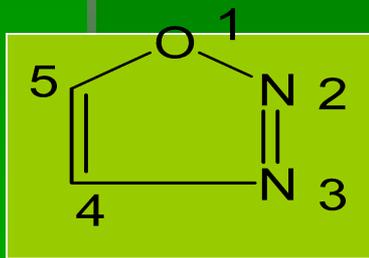
Имидазол

1,3-Тиазол

1,3-Тиазолидин

1,3-Оксазол

Пятичленные гетероциклы с тремя и четырьмя гетероатомами



1,2,3-Оксадиазол

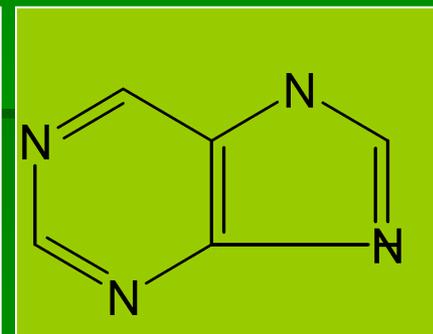
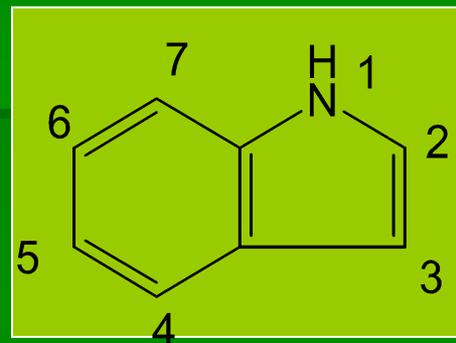
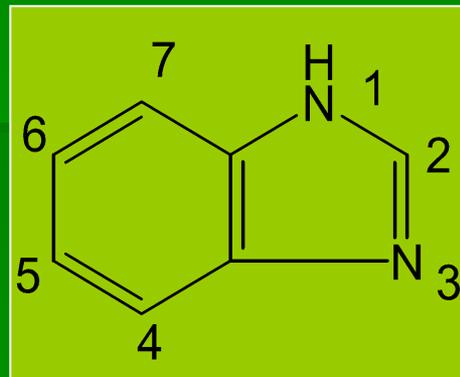
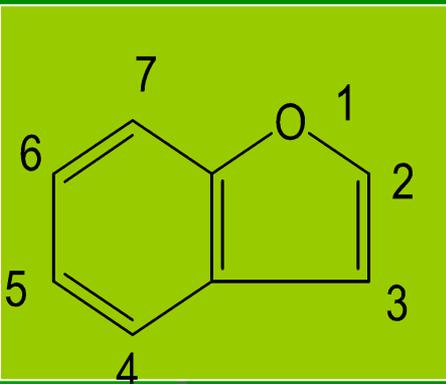
1,3,4-Тиадиазол

1,2,4-Тиадиазол

1,3,4-Триазол

1,2,3,4-Тетразол

Конденсированные производные с пятичленными циклами



Бензофуран

Бензимидазол

Индол
(бензопиррол)

Пурин

Производные этиленимины как противоопухолевые средства (Беликов)

Этиленимин (азиридин) –

Производные этиленимины являются цитостатическими средствами. Они способны легко реагировать с нуклеофильными соединениями, нуклеиновыми кислотами, белками, ферментами – и по механизму действия близки к производным бис-(β -хлорэтил)-амина. Они способны образовывать комплексные соединения с ДНК и блокировать митотическое деление злокачественных опухолей. Как противоопухолевые средства применяются этиленимиды фосфорной и тиофосфорной кислот, в частности тиофосфамид, бензотэф, фторбензотэф, дипин и др. При работе с этими препаратами необходимо придерживаться правил безопасности, поскольку они имеют раздражающее действие. При попадании на кожу или слизистые оболочки необходимо немедленно их промыть водой.

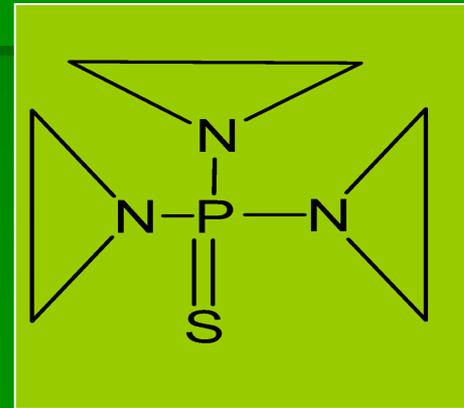


Тиофосфамид

Thiophosphamidum

Тиотэф

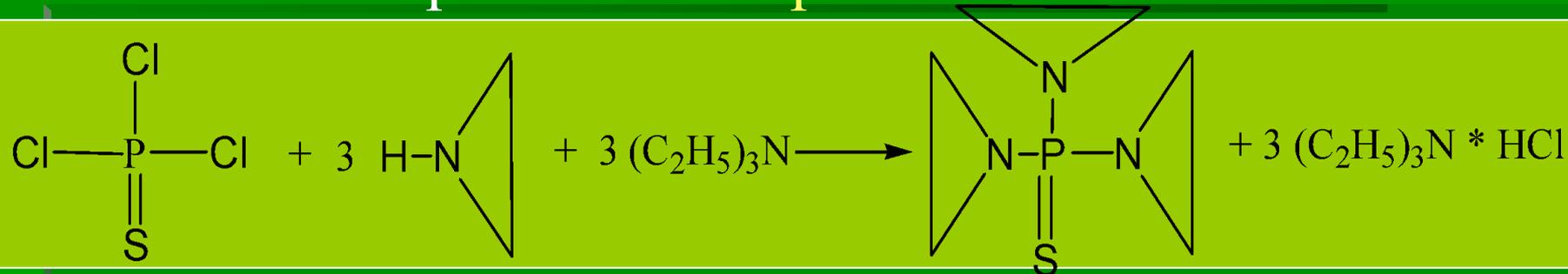
Thiotera



Химическое название: N,N',N''-триэтилен)-
триамид тиофосфорной кислоты, или N,N',N''-
триэтиленимид тиофосфорной кислоты.

Получение

Для синтеза тиофосфамида используют тиофосфорохлорид, который вводят в реакцию с этиленимином при наличии триэтиламина по схеме:



Свойства

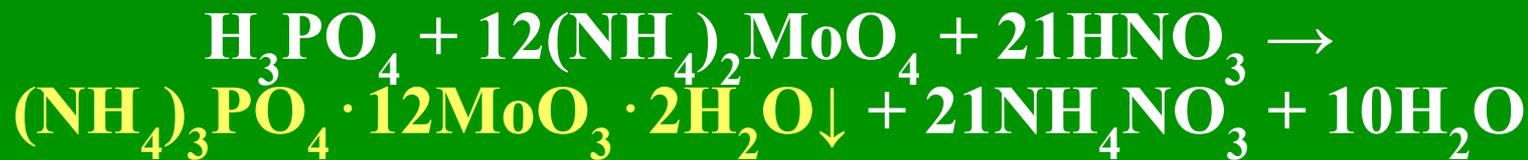
Описание. Белый кристаллический (лиофилизированный) порошок либо пластинки с температурой плавления **52–54 °С**.

Растворимость. Легко растворим в воде. Водные растворы неустойчивые, легко гидролизуют и поэтому их нельзя стерилизовать.

Идентификация

1. Выявление Фосфора после минерализации препарата

Тиофосфамид кипятят с конц. HNO_3 или смесью конц. H_2SO_4 и HNO_3 . Происходит разрушение молекулы тиофосфамида с образованием фосфат-анионов PO_4^{3-} . После нейтрализации проводят реакцию с молибдатом аммония $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$; образуется **желтый** осадок аммоний фосфата-молибдата:



2. Выявление Сульфура

Поскольку атом Сульфура в молекуле тиофосфамида связан непрочно, то субстанцию нагревают с *разб.* H_2SO_4 ; выделяется *сероводород* H_2S , который идентифицируют по почернению бумага, смоченной раствором п्लомбум ацетата $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Pb}$, или по запаху (тухлых яиц):



3. Идентификация имидных групп

а) Молекулу тиофосфамида разрушают, нагревая с **р-ром калий дихромата $K_2Cr_2O_7$** в пробирке, отверстие которой накрывают фильтровальной бумагой, смоченной **р-ром натрий нитропруссиды ($Na_2[Fe(CN)_5NO]$)** и пиперидином. Фильтровальная бумага окрашивается в *синий цвет*.

б) Нагревают тиофосфамид с **р-ром $NaOH$** ; выделяется **аммиак NH_3** , который идентифицируют по *запаху* или по *посинению* влажной красной лакмусовой бумаги.

Количественное определение

Ацидиметрия, по заместителю (обратный тиосульфатный метод)

При взаимодействии субстанции с р-ром натрий тиосульфата $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ происходит раскрытие этилениминных циклов и образуется эквивалентное количество NaOH , который оттитровывают 0,1 М р-ром HCl



$$Em = M \cdot m/3$$

Хранение. **Список ядовитых и наркотических веществ.** В плотно укупор. контейнерах, при температуре не выше **+10 °С**. Под влиянием CO_2 препараты разлагаются.

Применение. **Противоопухолевое средство**

Тиофосфамид оказывает **цитостатическое действие** и угнетает развитие злокачественной ткани. При введении в организм быстро метаболизирует с образованием активного и устойчивого метаболита — **триэтилениминофосфамиа (ТЭРА)**.

Применяют для лечения хронического лейкоза, лимфогрануломатоза, рака яичников, молочной железы, мочевого пузыря, ретинобластомы и др.

Обычно вводят **3 раза в неделю** под систематическим гематологическим контролем. Может угнетать кроветворную функцию костного мозга, вызывать лейкопению и тромбоцитопению. При этом назначают стимуляторы лейкопоэза, переливают стимулирующие количества крови либо лейкоцитарной и тромбоцитарной массы.

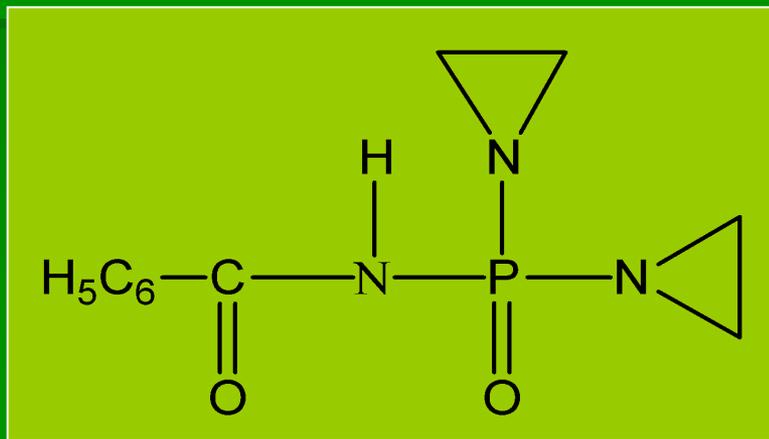
Выпускают в герметически закрытых флаконах по **10 мг** и **20 мг** препарата в виде **порошка** или **таблеток**.
Срок годности - от 6 мес до 1 года.

Растворы готовят на стерильной воде для инъекций непосредственно перед **внутривенном** или **внутримышечном** введении. Можно также вводить **внутриартериально**, **внутриплеврально** или **внутрибрюшно**.

Бензотэф

Benzotephum

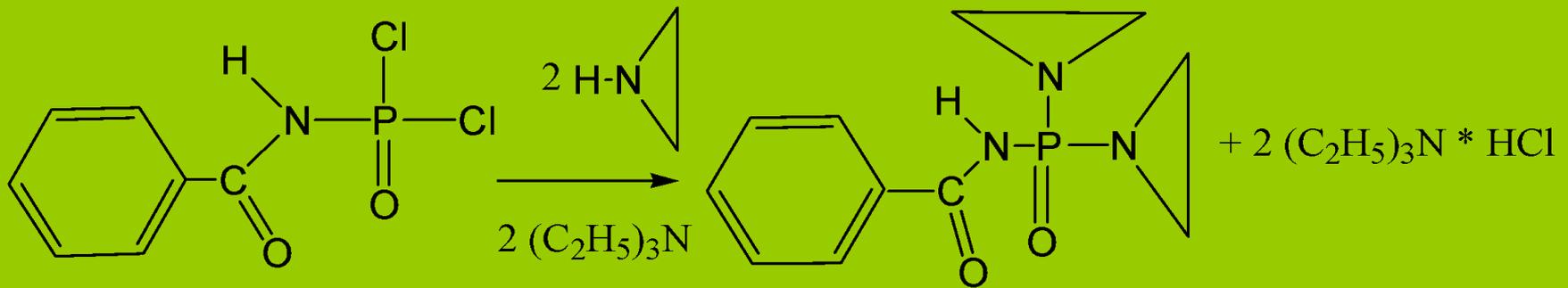
Benzotef



Химическое название: N-бензоил-N',N''-ди(этилен)-триамид фосфорной кислоты, или N',N''-диэтиленимид N-бензоиламидофосфорной кислоты

Получение

Синтезуют бензотэф с дихлорангидрида бензоиламидофосфорной кислоты по схеме:



Свойства

Описание. Белый кристаллический порошок без запаха.

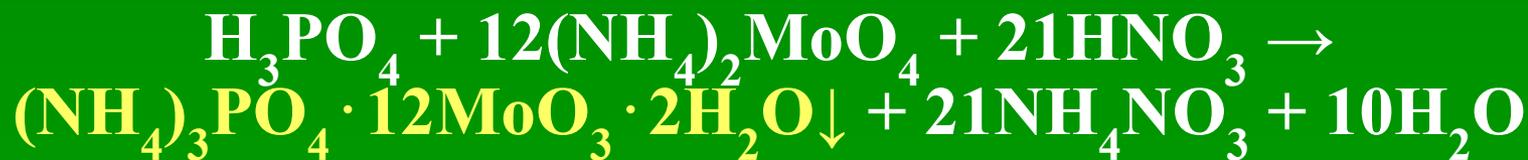
Растворимость. Растворим в воде, спирте, хлороформе. Водные растворы легко гидролизуют.

Идентификация

(проводят аналогично тиофосфамиду)

1. Выявление Фосфора после минерализации препарата конц. HNO_3 или смесью конц. H_2SO_4 и HNO_3 .

Образуются фосфат-анионы PO_4^{3-} , которые идентифицируют реакцией с молибдатом аммония $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$; образуется **желтый** осадок аммоний фосфата-молибдата:



2. Идентификация бензоиламидофосфорной кислоты после минерализации препарата

Бензотэф кипятят со *смесью концентрированных* H_2SO_4 и HNO_3 . Происходит разрушение молекулы бензотэфа с образованием **бензоиламидофосфорной кислоты**, которую идентифицируют с *концентрированным раствором аммиака* NH_3 ; возникает **оранжево-красное окрашивание**.

3. Идентификация имидных групп

а) Молекулу бензотэфа разрушают, нагревая с **р-ром калий дихромата $K_2Cr_2O_7$** в пробирке, отверстие которой накрывают фильтровальной бумагой, смоченной **р-ром натрий нитропруссид ($Na_2[Fe(CN)_5NO]$)** и пиперидином. Фильтровальная бумага окрашивается в *синий цвет*.

б) Нагревают бензотэф с **р-ром NaOH**; выделяется **аммиак NH_3** , который идентифицируют по *запаху* или по *посинению* влажной красной лакмусовой бумаги.

в) При взаимодействии с реактивом Драгендорфа образуется *ярко-коричневый осадок*.

Количественное определение

Ацидиметрия, по заместителю(см. тиофосфамид).

$$E_m = M. \text{ м/2}$$

Хранение. Список ядовитых и наркотических веществ. В плотно укупор. контейнерах, в защ. от света месте, при температуре не выше +5 °С.

Применение. Противоопухоловое средство

Бензотэф по противоопухоловой активности и механизму действия близок к тиофосфамиду.

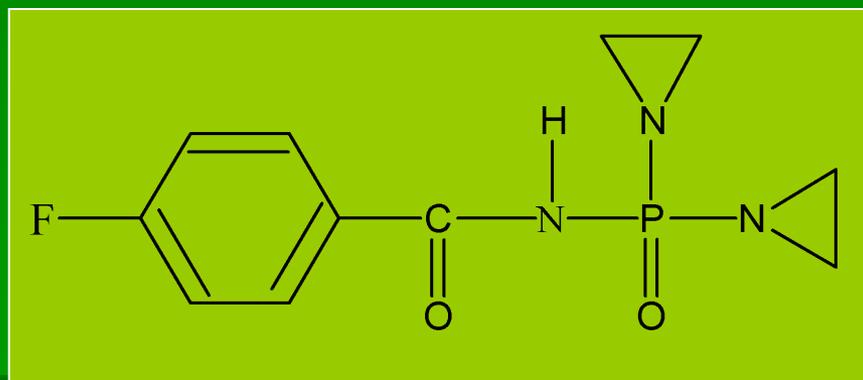
Применяют при раке яичников, в частности при асцитах, метастазах в брюшной полости, лимфатических узлах и сальнике, при раке молочной железы с метастазами в легкие и плевральную полость, а также при других карциноматозных плевритах и асцитах.

Выпускают в запаянных ампулах или герметически закрытых флаконах по 25 мг препарата у виде порошка.

Растворы в дозе 24 мг в 20 мл *стерильного изотонич. р-ра NaCl* готовят в асептических условиях непосредственно перед в/в введением. Обычно вводят 3 раза в неделю под систематическим гематологическим контролем. Лучше переносится больными, чем тиофосфамид, однако также может вызывать лейкопению и тромбоцитопению. При этом назначают стимуляторы лейкопоэза, переливают стимулирующие количества крови или лейкоцитарной и тромбоцитарной массы.

Фторбензотэф Phthorbenzotephum

Fluorbenzotef
Ftorbenzotef



Химическое название: N',N''-диэтиленимид N-(*p*-флюоробензоил)-амидофосфорной кислоты.

(1:15), в изотонич. р-ре NaCl, спирте. Водные и водно-спиртовые р-ры быстро гидролизует. Поэтому р-ры готовят в асептических условиях непосредственно перед употреблением. Система разработана фирмой «Укроблефарм» в Киевском институте фармакологии и токсикологии под руководством проф. Л. Проценко.

Свойства

Описание. Белый мелкокристаллический порошок без запаха. При нагревании препарат разрушается.

Растворимость. Медленно растворим в воде (1:15), в изотонич. р-ре NaCl, спирте. Водные и водно-спиртовые р-ры быстро гидролизует. Поэтому р-ры готовят в асептических условиях непосредственно перед употреблением.

Идентификация

1. Выявление Фосфора после минерализации препарата (см. тиофосфамид и бензотэф)

2. Идентификация имидных групп (см. тиофосфамид и бензотэф)

Количественное определение

Ацидиметрия, по заместителю (см. тиофосфамид).

Хранение

Список ядовитых и наркотических веществ.

В плотно укупор. контейнерах, при темп. не выше **+10 °C**.

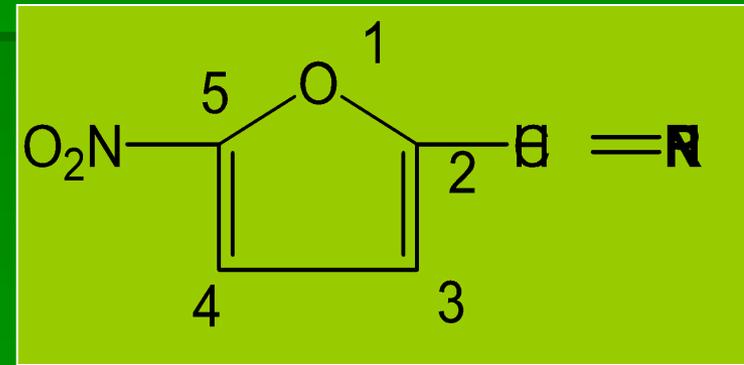
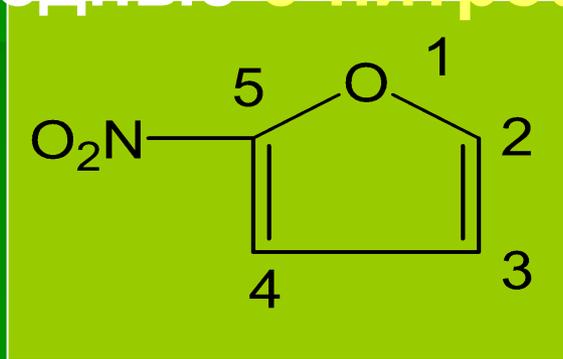
Применение. Противоопухолевое средство

По строению и механизму действия близок к бензотэффу. Применяют при гипернефроидном раке почек с метастазами, при плоскоклеточном раке гортани, ротовой полости.

Выпуск. В герметически закрытых флаконах по 40 мг препарата в виде порошка. Перед применением содержимое флакона раствор. в 1 мл 96 % спирта и прибавляют 19 мл стерильн. изотонич. р-ра NaCl. Вводят в/в через день, непосредственно в опухоль, а также можно использовать электрофорез. Как и для других препаратов этой группы, возможны побочные явления.

Лекарственные средства – производные фурана

В медицинской практике применяют производные **5-нитрофурана**



среди которых имеется группа синтетических производных **5-нитрофурфурола**, имеющие заместители в положении **2**.

Это общая формула 5-нитропроизводных фуранового ряда, проявляющих **бактерицидное действие**. К ним принадлежат: **нитрофурацилин** (фурацилин), **нитрофурантоин** (фурадониин), **фуразолидон**.

Нитрофураны похожи по химическому строению, физическими и химическими свойствами и фармакологическому действию. Они активны относительно грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также некоторых больших вирусов, трихомонад, лямблий. В ряде случаев они задерживают рост микроорганизмов, устойчивых к сульфаниламидам и антибиотикам.

Изучение нитрофуранов и их синтез начался в СССР в 1947 г., когда акад. С. Гиллер и его сотрудник Гудринице (г. Рига, АН Латв. ССР) синтезировали фурацилин на основе исследований с переработки фурфурола — отхода деревообрабатывающей промышленности, производства бумаги, с коробочек хлопчатника, соломы, отходов подсолнуха и др.

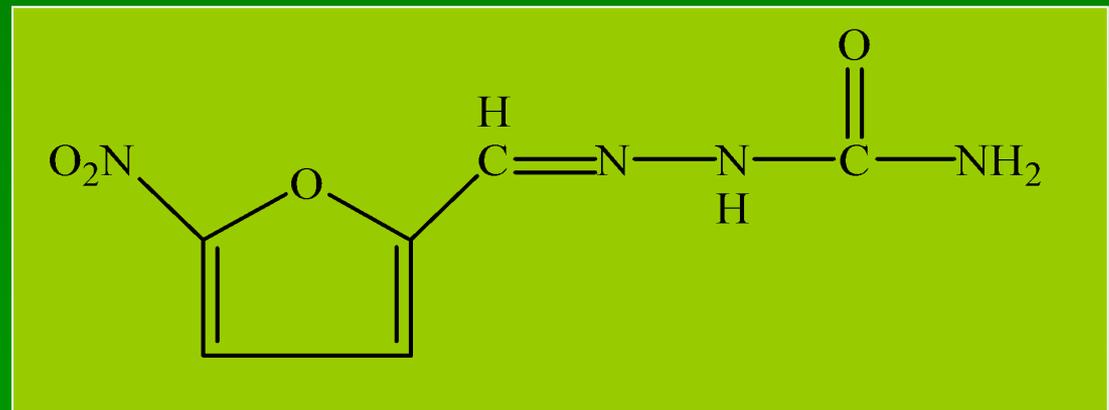
Нитрофурал*

Nitrofuralum

ГФУ

Фурацилин (N)

Furacilinum



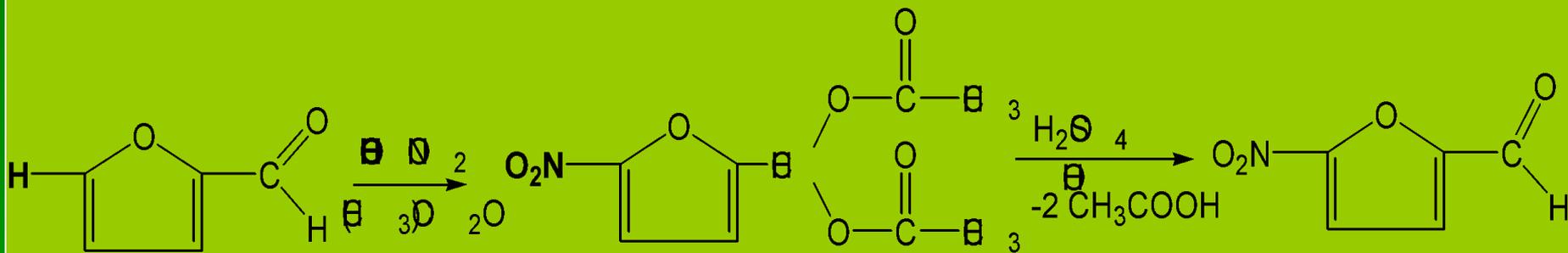
Химическое название: 5-нитро-2-фуральдегида
семикарбазон или семикарбазон 5-
нитрофурфуурола.

Получение

Синтез из фурфурола

1. Нитрование фурфурола (фуран-2-карбальдегид)

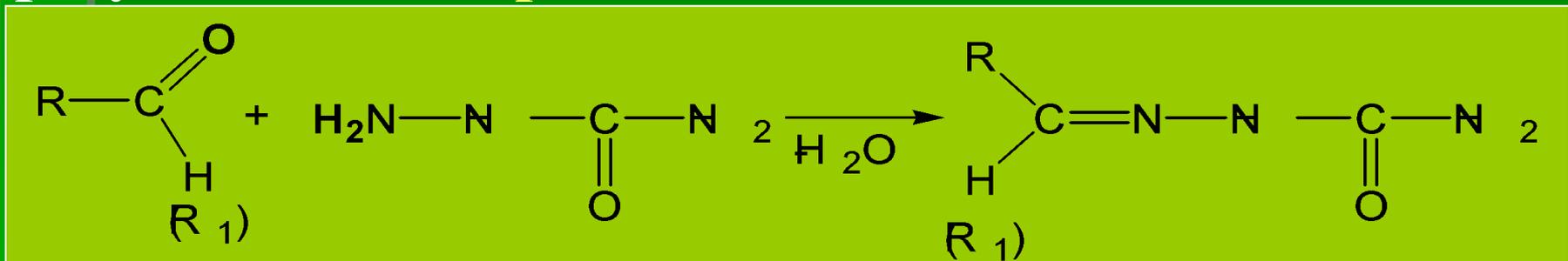
Производные фурана – **ацидофобные вещества** (неустойчивы в кислой среде), поэтому для нитрования фурана используют не чистую HNO_3 , а ацетилнитрат $\text{CH}_3\text{COONO}_2^*$ или смесь HNO_3 и пиридина $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$. Сперва защищают альдегидную группу от окисления с помощью **реакции ацилирования** ацетангидридом $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ с образованием ацетатного эстера гидратной формы фурфурола (фурфуролдиацетата) с последующим **нитрованием** продукта и *гидролизом* 5-нитрофурфуролдиацетата разбавленной H_2SO_4 до **5-нитрофурфурола**:



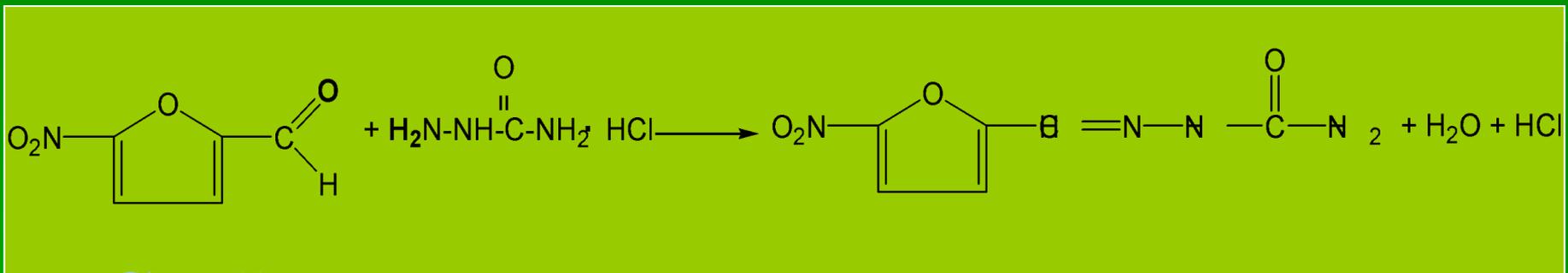
Фурфурол 5-нитрофурфуролдиацетат 5-нитрофурфурол

2. Конденсация 5-нитрофурфуролу с семикарбазида гидрохлоридом

При взаимодействии альдегидов RCHO (или кетонов RCOR_1) с семикарбазидом $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}_2$ образуются **семикарбазоны** по схеме:



Поэтому при конденсации 5-нитрофурфура с семикарбазида гидрохлоридом образуется семикарбазон 5-нитрофурфура (нитрофурал):



Свойства

Описание. ГФУ. Кристаллический порошок желтого или коричневатого-желтого цвета.

Температура плавления 230–236 °С (с разложением).

Растворимость. ГФУ. Очень мало растворим в воде *R*, мало растворим в 96 % спирте *R*, практически нерастворим в эфире *R*. Растворим в ДМФА (ГФ СССР X).

Идентификация

Первая идентификация: В.

Вторая идентификация: А, С, D.

А. УФ-спектроскопия. Испытание проводят в защищенном от яркого света месте.

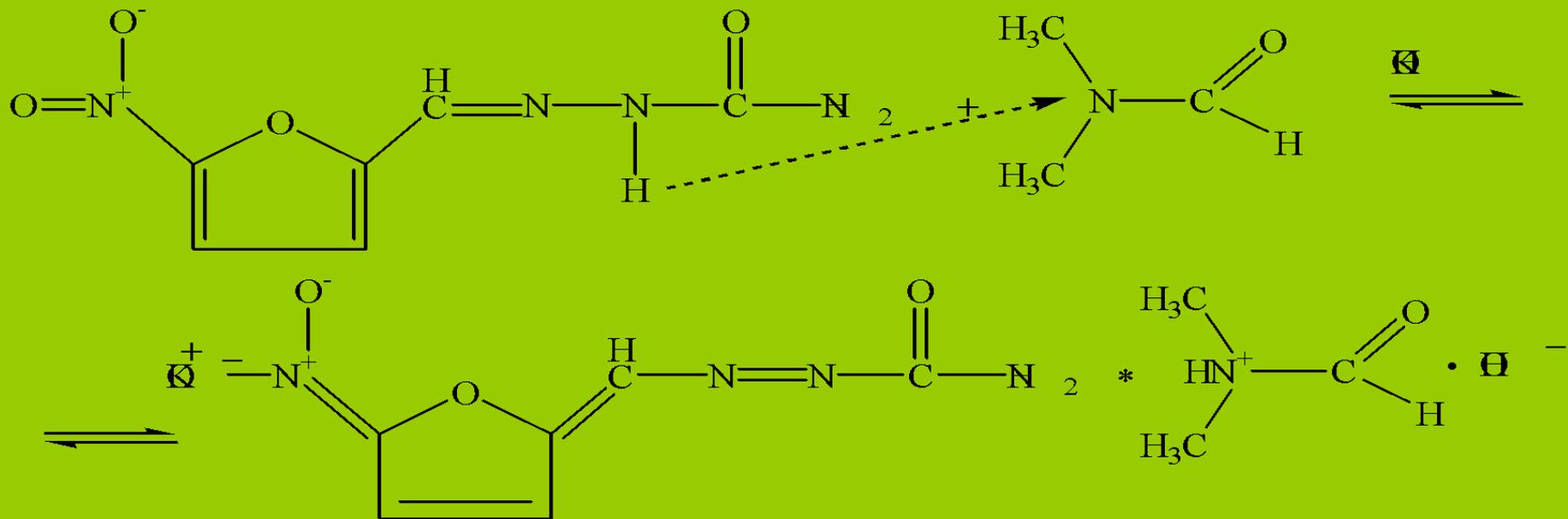
В. ИК-спектроскопия. ИК-спектр поглощения субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру *ФСО нитрофурала*.

С. Тонкослойная хроматография на силикагеле

На хроматограмме испытуемого раствора должно проявиться основное пятно на уровне основного пятна на хроматограмме раствора сравнения, соответствующее ему по размеру и окрашиванию.

D. Взаимодействие раствора субстанции в ДМФА со спиртовым раствором щелочи

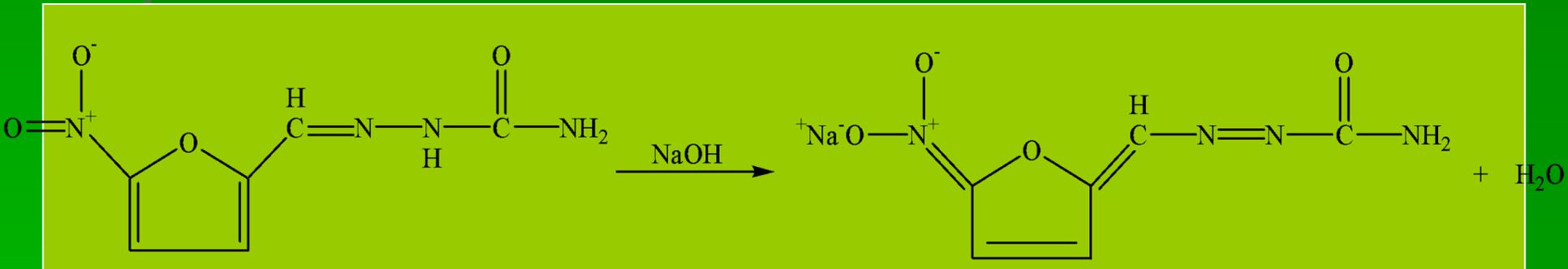
Несколько кристаллов субстанции растворяют в 1 мл диметилформада *P* (протофильный растворитель) и прибавляют 0,1 мл р-ра КОН спиртового *P*; появляется *фиолетово-красное* окрашивание.



Нефармакопейные реакции

1. ГФ Х. Взаимодействие с водным р-ром щелочи

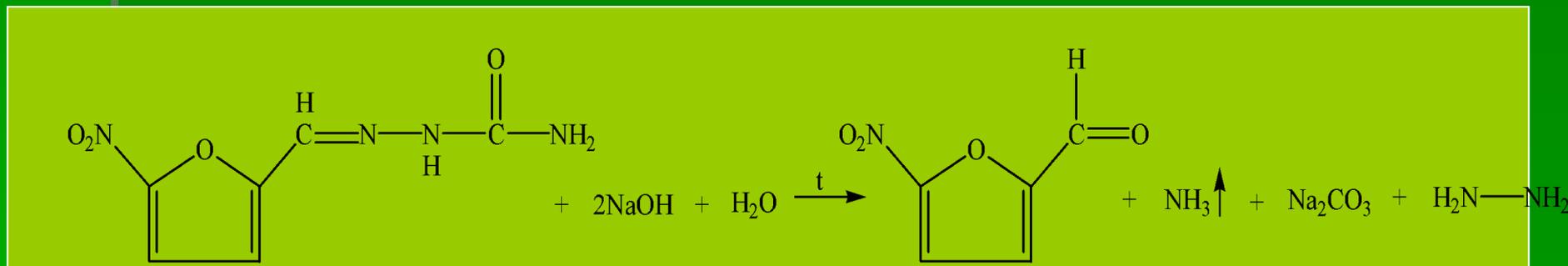
Несколько кристаллов субстанции вносят в коническую колбу емкостью 50 мл, растворяют в смеси 5 мл воды *P* и 5 мл р-ра NaOH 10 %; появляется *оранжево-красное* окрашивание:



соль ацинитроформы

Окрашенные продукты при взаимодействии со щелочами дают и другие нитрофураны, т. е. *эта реакция является групповой.*

При нагревании полученного раствора выделяется аммиак NH_3 , который выявляют по *запаху* или по *посинению* влажной *красной* лакмусовой бумаги, внесенной к пару кипящей жидкости (к отверстию колбы):



2. Определение температуры плавления.

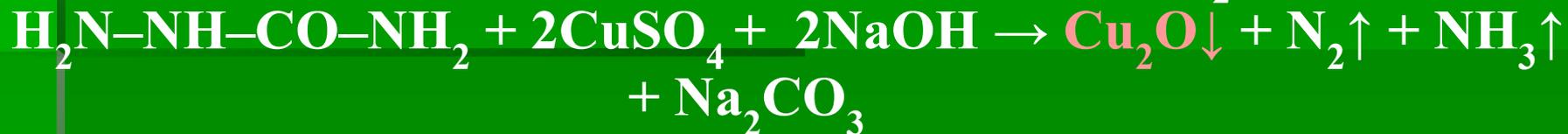
Температура плавления от 230 °С до 236 °С (с разложением).

Испытания на чистоту

1. Измерение рН. От 5,0 до 7,0.

2. Сопутствующие примеси полупродуктов синтеза определяют методом жидкостной хроматографии. На хроматограмме испыт. р-ра площадь какого-либо пика, кроме основного, не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме р-ра сравнения.

3. Семикарбазид (недопустимая специфическая примесь). Его выявляют при помощи *реактива Фелинга* (щелочн. р-р CuSO_4), который восстанавливается при наличии примеси с образованием **красного осадка купрум(I) оксида** Cu_2O по схеме:



Для этого испытуемую субстанцию взбалтывают с водой и полученную суспензию фильтруют. При прибавлении к фильтрату реактива Фелинга в течение **1 часа не должен выпадать красный осадок** (Cu_2O), а раствор должен иметь темно-зеленое окрашивание.

Количественное определение

Испытания проводят в защищ. от яркого света месте.

1. ГФУ. УФ-спектрофотометрия

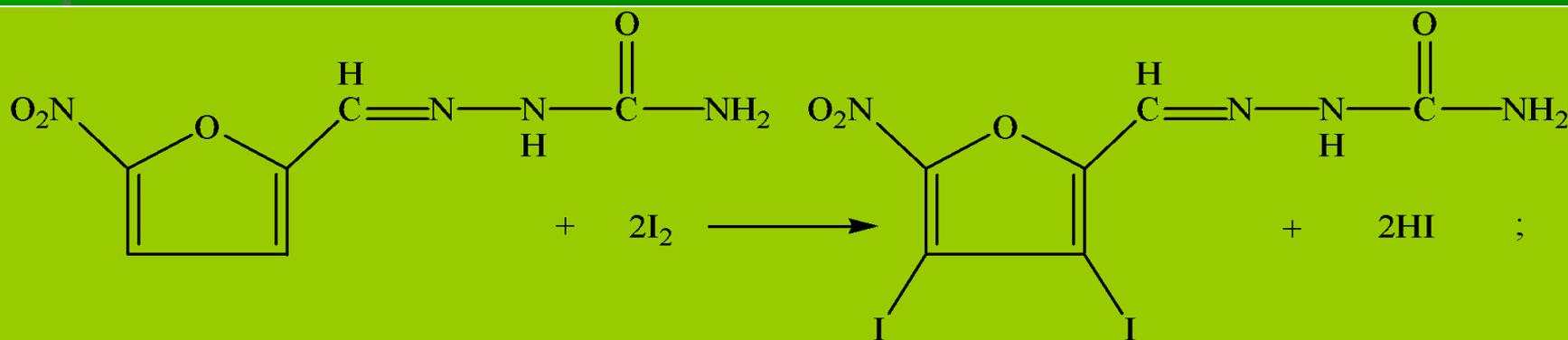
Измеряют *оптическую плотность* р-ра субстанции в *диметилформамиде Р* (ДМФА) и *ФСЗ нитрофура* в *максимуме* при длине волны 375 нм.

2. ГФ Х. Йодометрия, обратное титрование

Точную навеску субстанции вносят в мерную колбу емкостью 500 мл, прибавляют 4 г натрия хлорида Р (*для повышения растворимости нитрофура*), 300 мл *воды Р* и растворяют при нагревании до 70–80 °С на водяном нагревателе. Охлажденный раствор доводят водой до метки и перемешивают.

В коническую колбу емкостью 50 мл вносят 5 мл 0,005 М *раствора йода*, прибавляют 0,1 мл р-ру NaOH 10 % и 5 мл испытуемого раствора.

Через 1–2 мин к полученному р-ру прибавляют 2 мл *разб.* H_2SO_4 и выделившийся йод титруют с *микробюретки* **0,01 М** р-ром $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, в присутствии индикатора 1 мл р-ра крахмала *P*. Параллельно проводят *контрольный опыт*.



$$E_m = M. m./4$$

3. Фотоколориметрия

Сущность метода состоит в измерении *оптической плотности* окрашенного в *оранжево-красный* цвет щелочного раствора нитрофурала.

4. УФ-спектрофотометрия

Снимают УФ-спектр поглощения раствора нитрофурала в 50 % растворе сульфатной кислоты.

Хранение. Список сильнодействующих веществ. В плотно закупор. контейнере, в склянках с темного стекла, в прохладн., защищ. от света месте. Таблетки хранят в защищ. от света месте. Порошок и р-ры нитрофурала при хранении *буреют*, однако активность препарата при этом не уменьшается.

В. р. д. внутрь – 0,1 г

В. с. д. внутрь – 0,5 г

Применение. Антибактериальное средство.

Для фурацилина характерно влияние на грамотрицательные и грамположительные бактерии (стафилококки, стрептококки, дизентерийная палочка, кишечная палочка, сальмонелла паратифа, возбудитель газовой гангрены и др.).

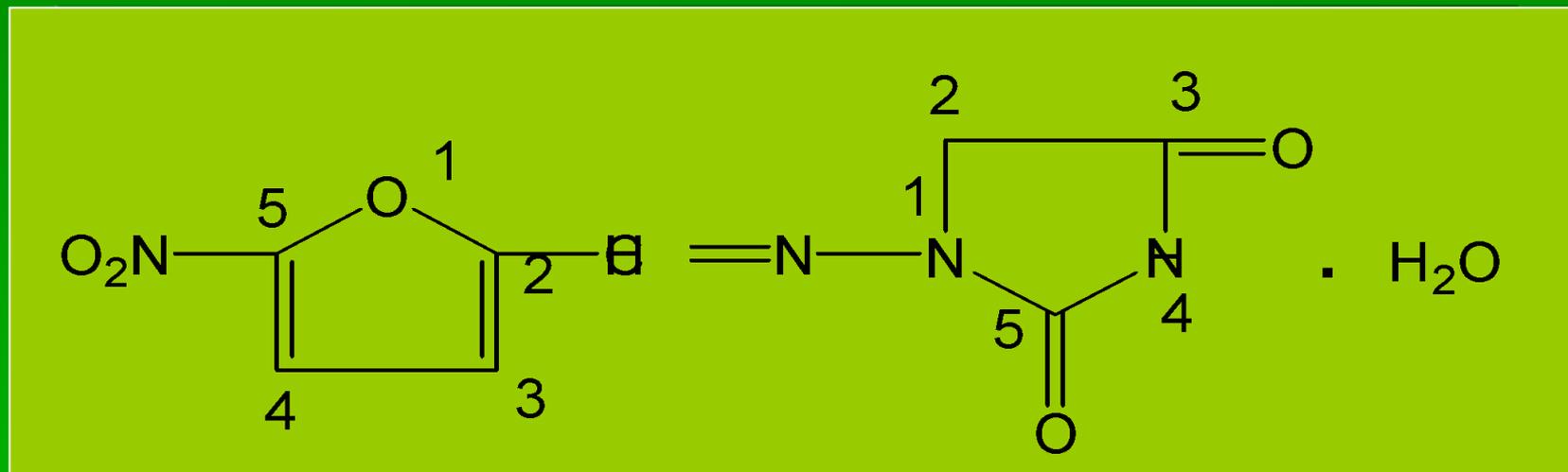
Назначают *наружно* для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов (гнойные раны, пролежни, ожоги, язвы, фурункулы и др.) в виде **0,02 %** водных растворов (1:5000, растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида или кипящей (горячей) воде), **0,066 % спиртовых растворов** (1:1500, на 70 % спирте), **0,2 % мази** (1:500) и *внутрь* (по **0,1 г**) для лечения бактериальной дизентерии.

Формы выпуска: порошок, таблетки по **0,1 г** (Tabulettae Furacilini 0,1) *для приема внутрь* или по **0,02 г** (Tabulettae Furacilini 0,02 ad usum externum, таблетка содержит еще **0,8 г NaCl**, который определяют аргенометрически) для приготовления раствора *для наружного применения*; **0,2 % мазь**.

Химическое название: N-(5-нитро-2-фурфурилиден)нитрофурантоина* гидрат.

Фурадонин

Furadoninum



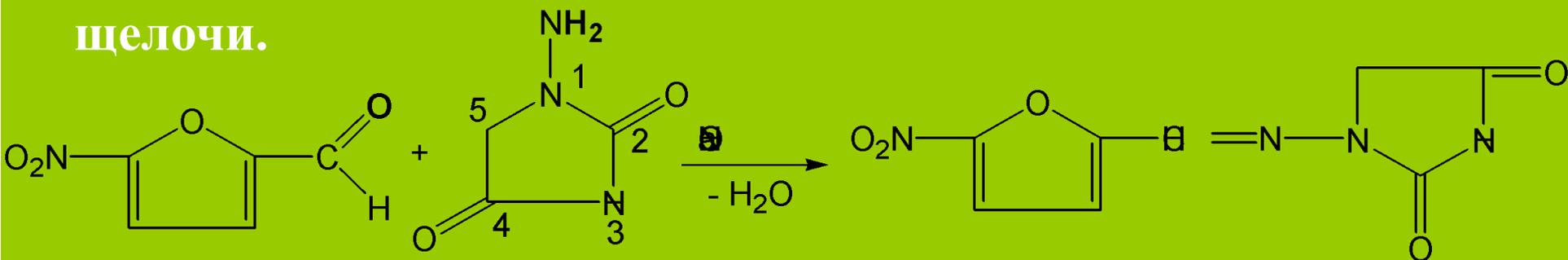
Химическое название: N-(5-нитро-2-фурфурилиден)-1-аминогидантоина* гидрат.

Получение

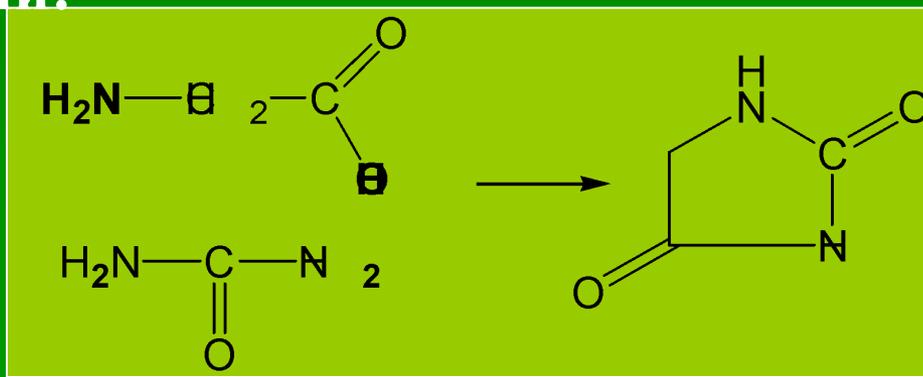
Синтез фурадонина с 5-нитрофурфуrolа

Фурадонин синтезировали С. Гиллер и Р. Калнберг в 1953 г. (г. Рига, Латвия) взаимодействием 5-нитрофурфуrolа с 1-аминогидантоином при наличии небольшого количества

щелочи.



Гидантоин (гликолилмочевина) получают конденсацией аминокислоты (глицина) H₂N-CH₂-COOH с мочевиной H₂N-CO-NH₂ путем дезаминирования и дегидратации:



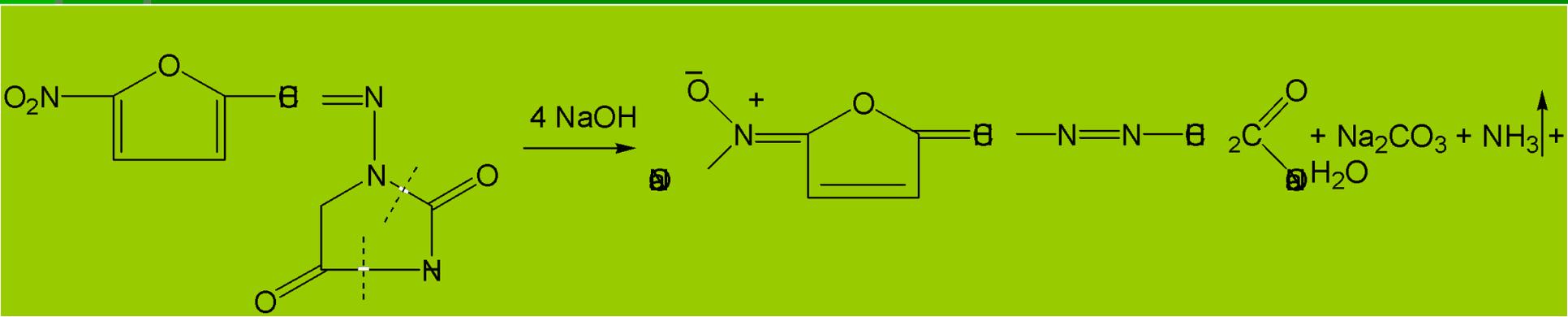
Свойства

Описание. Желтый или оранжево-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Температура плавления **258–263 °С** (с разложением).

Растворимость. Очень мало растворим в воде (**1:8000**) и 95 % спирте (**1:2000**), мало растворим в ацетоне.

Идентификация

1. ГФ Х. Взаимодействие с водным раствором щелочи;
появляется *темно-красное* окрашивание:



2. ГФ Х. Взаимодействие раствора субстанции в ДМФА со спиртовым раствором щелочи

Несколько кристаллов субстанции раствор. в 3 мл предварительно перегнанного диметилформамида (имеет плотность не более 0,945); появляется *желтое окрашивание*, которое после прибавления 2 капель 1 М р-ра КОН в 50 % спирте переходит в *коричнево-желтое*.

Количественное определение

1. ГФ Х. Фотоколориметрия

Метод основан на измерении **оптической плотности** окрашенного в *темно-красный* цвет щелочного р-ра фурадонину на ФЕК при фиолетовом светофильтре с длиной волны **360 нм**. Во время проведения опытов температура раствора должна быть **20 ± 1 °С**. Место приготовления р-ров не должно быть ярко освещено.

2. Алкалиметрия, неводное титрование

Навеску субстанции раствор. в протофильном растворителе (ДМФА, пиридин, бутиламин) и титруют станд. р-ром натрий метилата CH_3ONa (Na-метоксид, Li-метоксид – Международная Фармакопея) в смеси ДМФА и диоксану с использованием индикатора тимолового синего.

$$E_m = M \cdot m$$

3. УФ-спектрофотометрия

Измеряют оптическую плотность испытуемого р-ра фурадонина в органическом растворителе и раствора сравнения с использованием ФСЗ фурадонина в максимуме при длине волны 306 нм.

Хранение

Список сильнодействующих веществ. В плотно закупоренном контейнере, в склянках с темного стекла, в прохладном, защищенном от света и влаги месте.

В. р. д. внутрь – 0,3 г

В. с. д. внутрь – 0,6 г

Применение. Антибактериальное средство.

Действует на грамположительные и грамотрицательные бактерии (стафилококки, стрептококки, дизентерийная палочка, кишечная палочка, возбудители брюшного тифа и др.). Препарат эффективен для лечения *инфекционных заболеваний мочевых путей* (пиелит, пиелонефрит, цистит, уретрит) для предупреждения инфекций при урологических обследованиях и операциях.

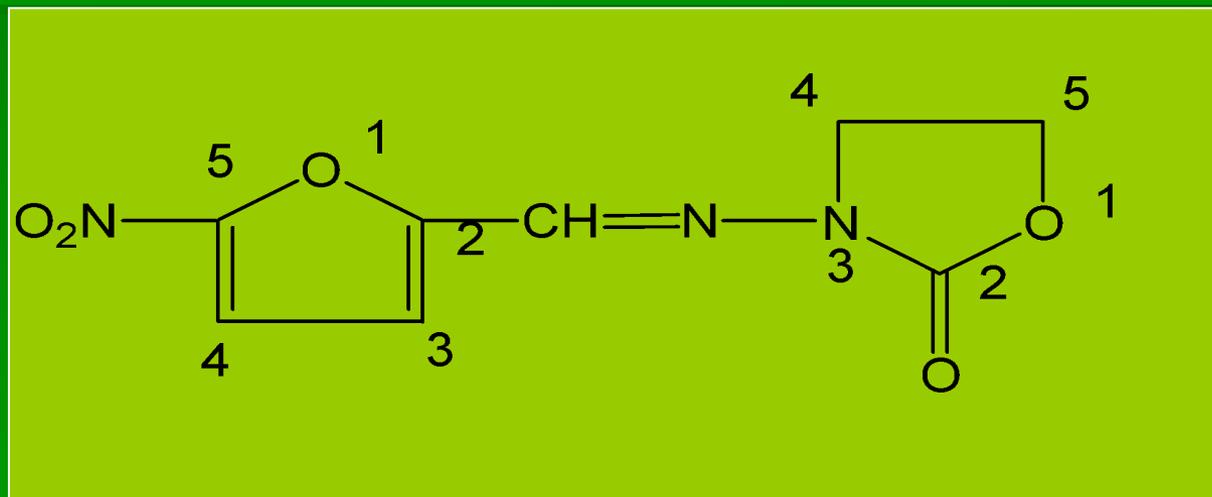
Назначают *внутри* взрослым по 0,1–0,15 г 3–4 раза в день, запивая большим количеством жидкости. Не следует назначать фурадонин (и другие нитрофураны) одновременно с кислотой налидиксовой (неграмон), так как при этом уменьшается антибактериальный эффект.

Формы выпуска: таблетки по 0,05 г; таблетки фурадоина по 0,03 г, растворимые в кишечнике (для детей, *Tabulettae Furadonini 0,03 enterosolubiles pro infantibus*) и 0,1 г (*Tabulettae Furadonini 0,1 enterosolubiles*).

**Химическое название: N-(5-нитро-2-
фурфурилиден)фуразолидон-2.**

Fura

Furazolidone*

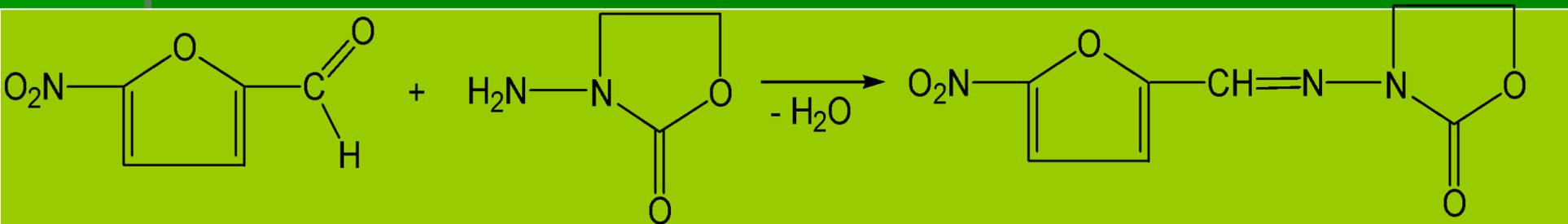


**Химическое название: N-(5-нитро-2-
фурфурилиден)-3-аминооксазолидон-2.**

Получение

Синтез фуразолидона с 5-нитрофурфуурола

Фуразолидон синтезирован С. Гиллером и сотрудниками в 1953 г. (г. Рига, Латвия) путем конденсации 5-нитрофурфуурола с 3-аминооксазолидоном-2 по схеме:



Свойства

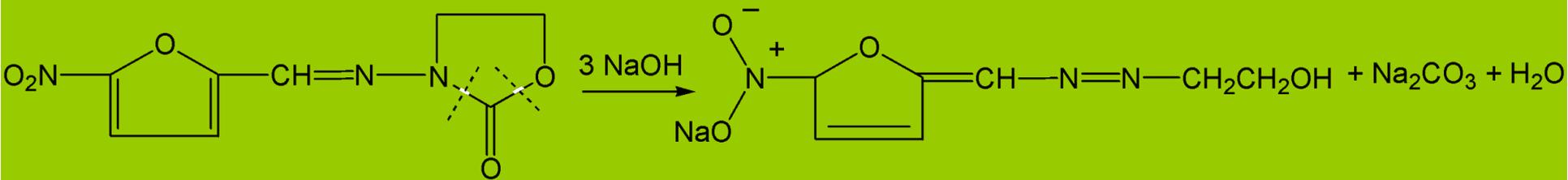
Описание. Желтый или зеленовато-желтый порошок без запаха, слабогорького вкуса. Температура плавления 253–258 °С (с разложением).

Растворимость. Практически нерастворим в воде (1:25000) и эфире, очень мало растворим в 95 % спирте, нерастворим в эфире.

Идентификация

1. ГФ Х. Взаимодействие с водным раствором щелочи.

Несколько кристаллов субстанции смешивают с 20 мл *воды Р* и 5 мл *р-ра NaOH 30 %* и нагревают; появляется *бурое* окрашивание:



2. ГФ Х. Взаимодействие р-ра субстанции в ДМФА со спиртовым р-ром щелочи

Несколько кристаллов субстанции раствор. в 3 мл предварительно перегнанного ДМФА (имеет плотность не более 0,945); появляется *желтое* окрашивание, которое после прибавления 2 капель 1 М *р-ра KOH в 50 %* спирте переходит у *фиолетовое* окрашивание, а на стенках пробирки – *синее*. 1 мл фиолетового раствора разводят водой до 10 мл; появляется *желтое* окрашивание. После прибавления нескольких капель 1 М раствора *KOH в 50 %* спирте цвет раствора не изменяется.

Количественное определение

1. ГФ Х. Фотоколориметрия

Метод основан на измерении поглощения света у видимой области спектра (оптической плотности) окрашенного у фиолетовый цвет продукта — взаимодействия — р-ра фуразолидона в ДМФА со спиртовым р-ром КОН на ФЕК при фиолетовом светофильтре при длине волны **360 нм**.

Во время проведения опытов температура раствора должна быть **20 ± 1 °С**. Место приготовления растворов не должно быть ярко освещено.

2. УФ-спектрофотометрия

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора фуразолидона в органическом растворителе (напр., ДМФА) и раствора сравнения с использованием ФСЗ фурадонина в максимуме при длине волны **306 нм**.

Содержание фуразолидона вычисляют, исходя из значений оптической плотности и концентрации растворов.

Испытания на чистоту

1. Посторонние вещества. 0,2 г препарата смешивают с 1 мл воды и 0,5 мл разбавленной сульфатной кислоты. Смесь нагревают до кипения и осторожно проверяют запах выделяющихся паров; *не должно появляться* ни запаха бензальдегида, ни запаха ацетатной кислоты.

2. Общие примеси хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов, Арсена – в пределах эталонов.

3. Сульфатная зола. Не более 0,1 %. Определение проводят с 0,5 г субстанции.

Хранение

Список сильнодействующих веществ. В плотно закупоренном контейнере, в защищ. от света месте.

В. р. д. внутрь – 0,2 г

В. с. д. внутрь – 0,8 г

Применение. Антибактериальное и антипротозойное средство

Действует на грамположительные и грамотрицательные бактерии, обладает противотрихомонадной активностью и эффективен при лямблиозе. Из возбудителей кишечных инфекций наиболее чувствительны к фуразолидону возбудители дизентерии, брюшного тифа и паратифов.

По сравнению с нитрофуралом и фурадонинем, фуразолидон **менее токсичен и более активен** относительно грамотрицательных бактерий. Относительно слабо действует на возбудителей гнойной и анаэробной инфекции.

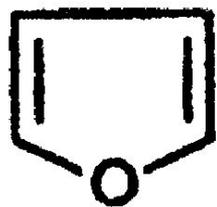
Положительным является то, что к фуразолидону устойчивость микроорганизмов развивается медленно, а также он эффективен относительно ряда бактерий, которые резистентны к антибиотикам и сульфаниламидам.

Назначают *внутрь взрослым* по **0,1–0,15 г 4 раза в сутки (после еды)** в течение **5–10 дней**, запивая большим количеством жидкости.

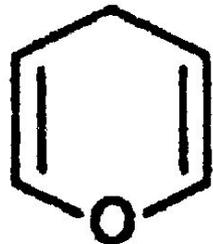
Раствор фуразолидона (**1:25000**) применяют для лечения **ожогов и инфицированных ран** местно в виде орошений и повязок.

При трихомонадных кольпитах используют препарат *внутрь* по **0,1 г 3–4 раза** на день; введение препарата во влагалище (**1:400, 1:500** с молочным сахаром), а в прямую кишку – **свечи** по **0,004–0,005 г** препарата. **Формы выпуска:** таблетки по **0,05 г**.

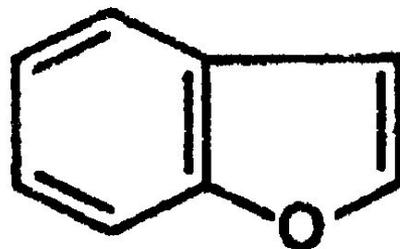
Производные бензофурана и бензопирана



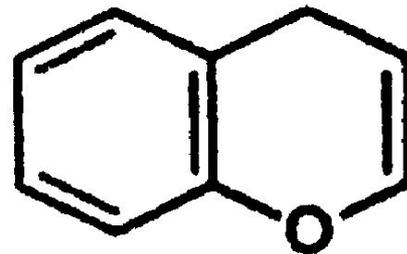
фуран



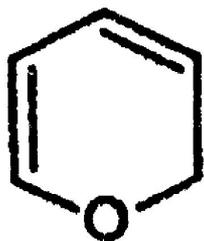
γ -пиран



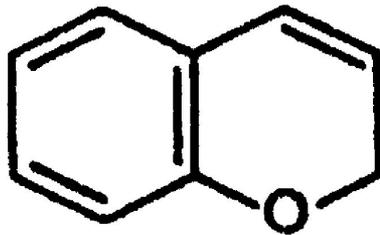
бензофуран
(кумарон)



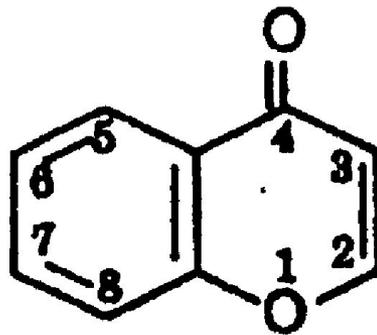
1,4-бензопиран



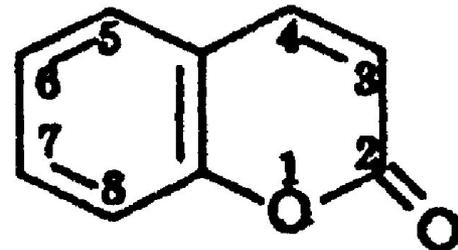
α -пиран



1,2-бензопиран

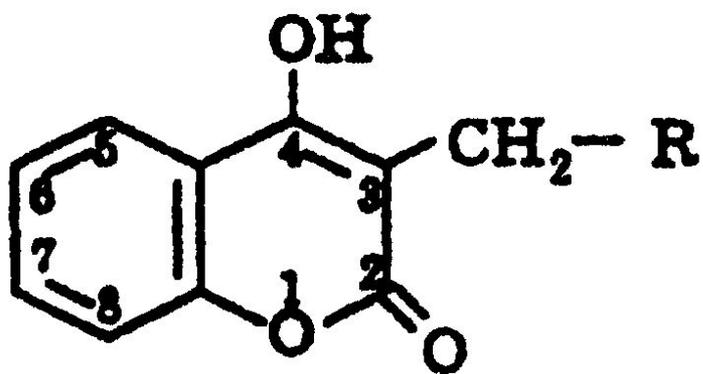


γ -хромон

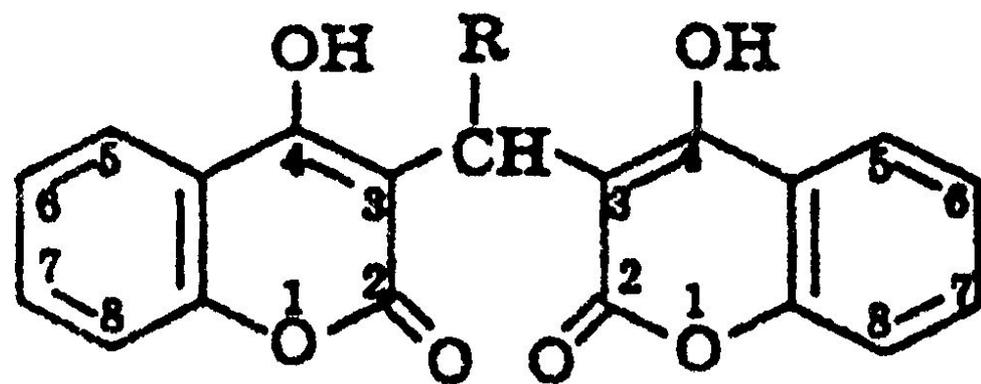


кумарин

Производные 4-оксикумарина

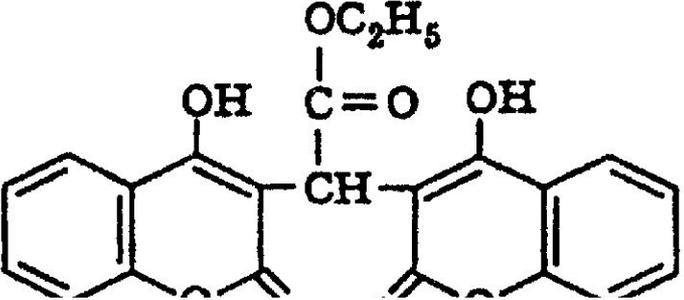
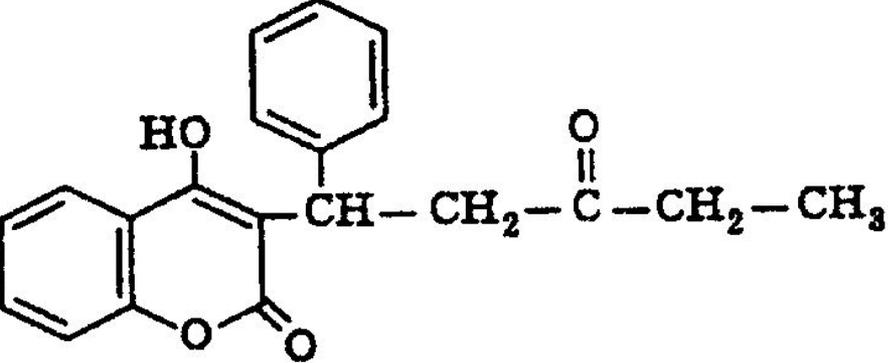


(I)



(II)

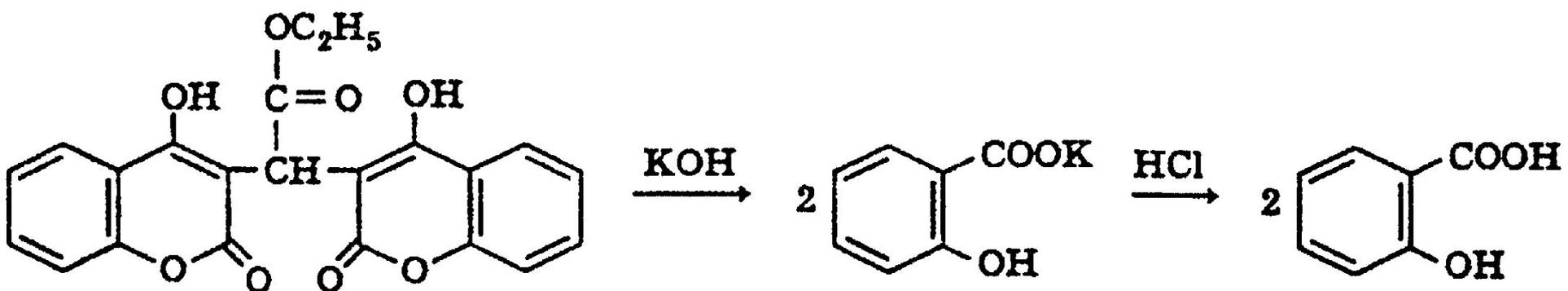
К производным (I) относится препарат ф е п р о м а р о н , а ко (II) — н е о д и к у м а р и н .

Препарат	Химическая структура	Описание
<p>Neodicumarinum - неодикумарин</p>	 <p>этиловый эфир ди-(4-оксикумарил-3)-уксусной кислоты</p>	<p>Белый или белый со слегка кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха.</p> <p>или 151-154°C</p>
<p>Rhegumarinum - фепромарон</p>	 <p>3-(α-фенил-β-пропионилэтил)-4-оксикумарин</p>	<p>Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Т.пл. 149-151°C</p>

Идентификация

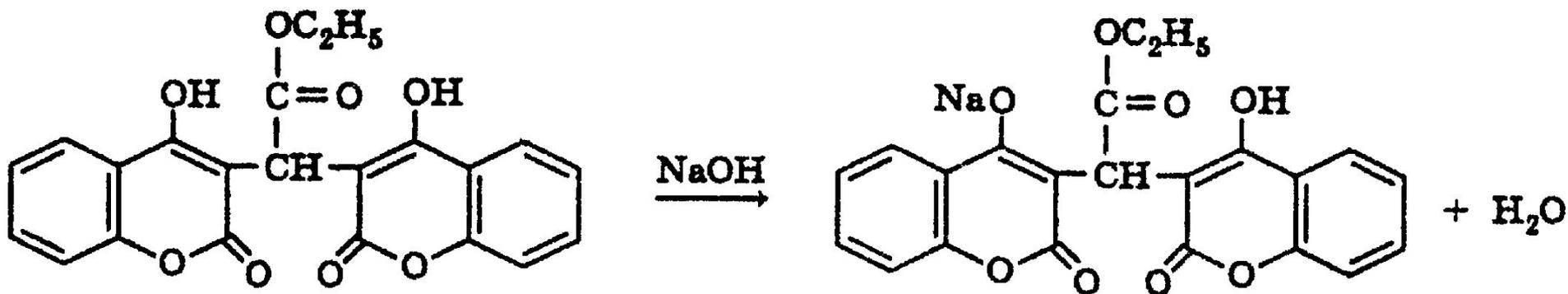
Испытание на подлинность и количественное определение неодикумарина и фепромарона основано на использовании химических свойств, обусловленных наличием в их молекулах тех или иных функциональных групп (фенольного гидроксила, лактонного цикла, этоксильной, кетонной групп), а также де-струкцией молекул препаратов.

При сплавлении неодикумарина или фепромарона со щелочью происходит разрыв лактонного цикла с образованием салицилат-иона. Его можно обнаружить по выпадению осадка салициловой кислоты после подкисления фильтрата соляной кислотой или цветной реакцией с хлоридом железа (III) (сине-фиолетовое ок-рашивание):



Количественное определение

1. Алкалиметрия, прямое титрование. $E_m = M.m.$

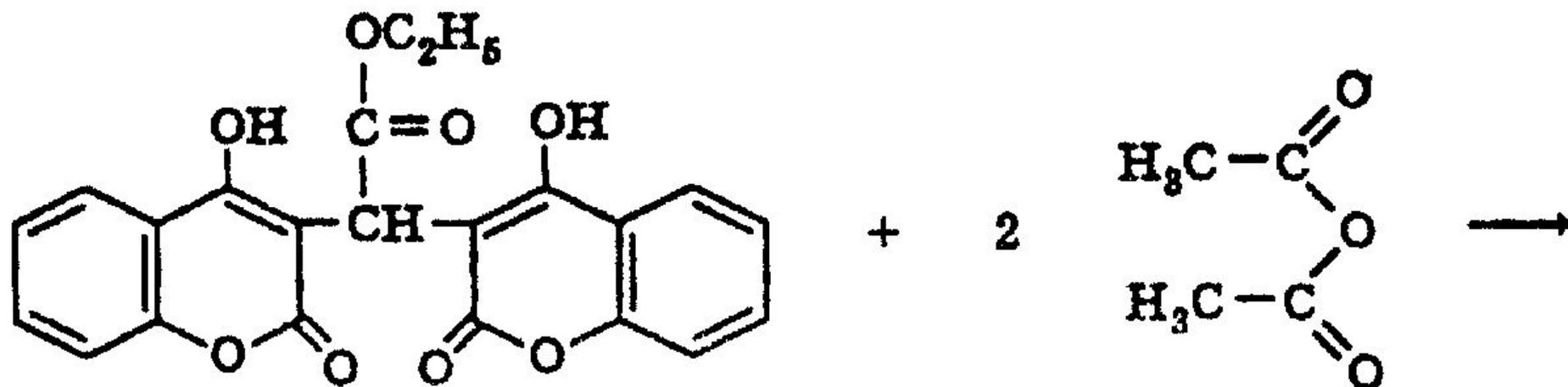


2. Алкалиметрия, неводное титрование. $E_m = 1/2M.$

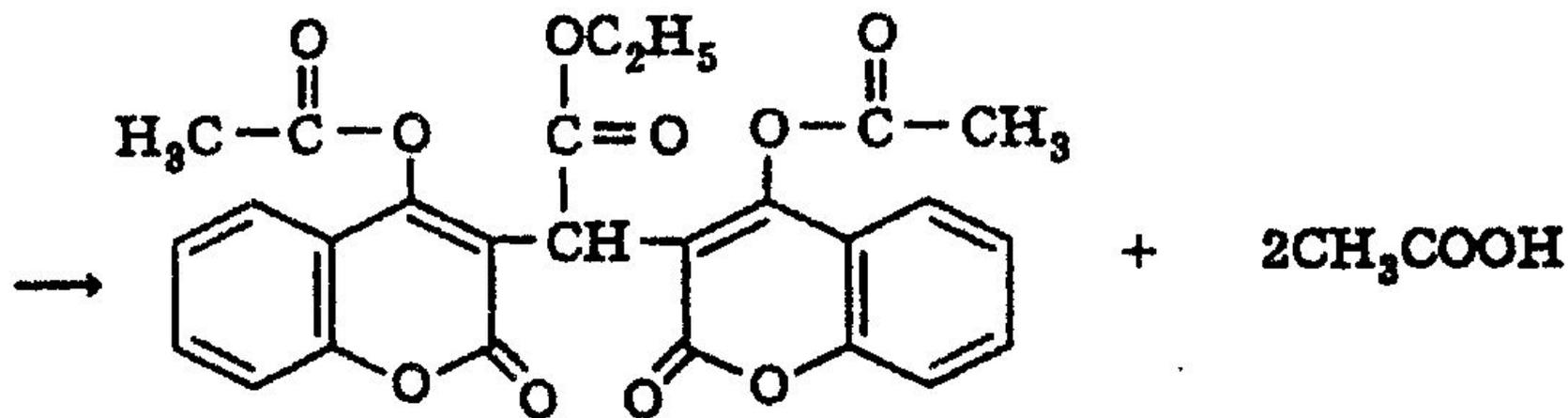
M.

3. Ацетилирование.

Подлинность неодикумарина подтверждают по температуре плавления перекристаллизованного и высушенного диацетата. Количественное определение можно выполнить гравиметрическим методом или титруя избыток несвязавшегося при ацетилировании уксусного ангидрида.



неодикумарин



диацетат неодикумарина

Хранение, применение

Неодикумарин и фепромарон хранят по списку А в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света и влаги.

Применяют в качестве антикоагулянтов непрямого действия (антивитаминов группы К). Назначают неодикумарин по 0,2 г в первый день, по 0,15 г 3 раза во второй день, затем по 0,2-0,1 г в сутки.

Фепромарон оказывает более длительное действие.

Назначают его вначале по 0,03-0,05 г, затем поддерживающие дозы 0,01-0,05 г. Передозировки могут вызвать кровотечение.

Спасибо за внимание!

