Лекция 12

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

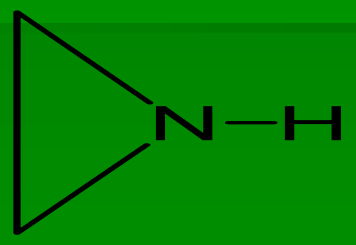
3. Производные 5-нитрофурана как противомикробные средства: нитрофурал (фурацилин), нитрофурантоин (фурадонин), фуразолидон.

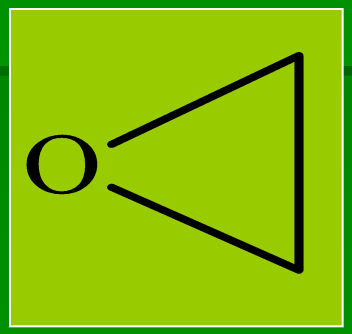
4. Антикоагулянты, производные кумарина (неодикумарин, фепромарон).

Понятие о гетероциклических соединениях

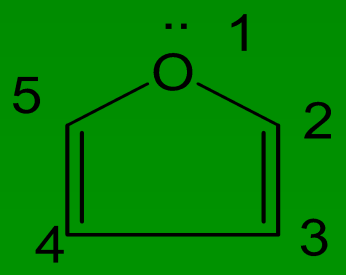
Гетероциклические соединения – это соединения, в молекулах которых содержатся циклы, в состав которых кроме атомов Карбона входят атомы других элементов – гетероатомы (от греч. “гетерос” – разный) (чаще всего Оксиген, Нитроген, Сульфур). Такие соединения широко распространены в природе (витамины, антибиотики, ферменты, алкалоиды) и легко могут быть получены синтетически. Гетероциклические соединения могут содержать циклы от трех до шести и более атомов и содержать од одного до четырех гетероатомов, но наибольшее практическое значение имеют пяти- и шестичленные гетероциклы.

Трехчленные гетероциклы:
этиленимин (азиридин), этиленоксид

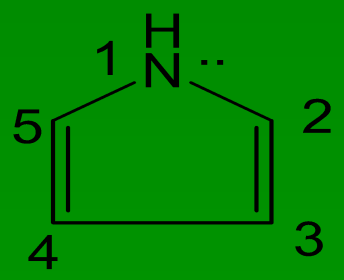




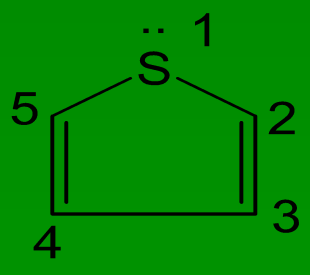
Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом



Фуран

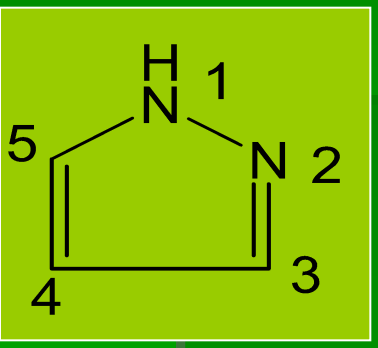


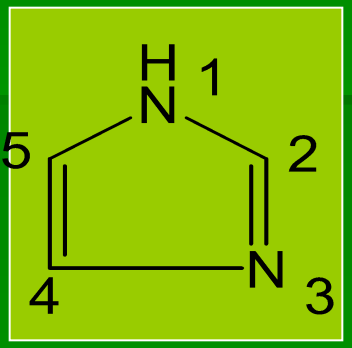
Пиррол

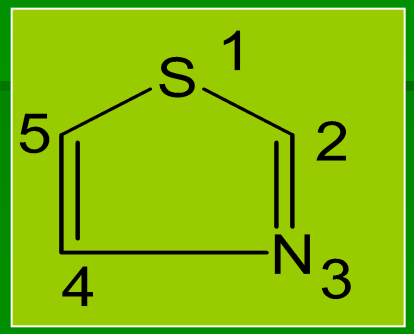


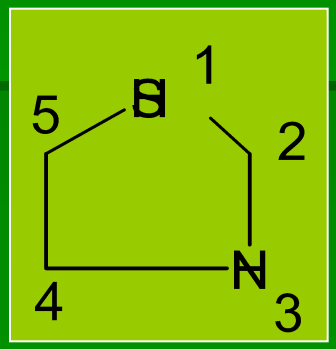
Тиофен

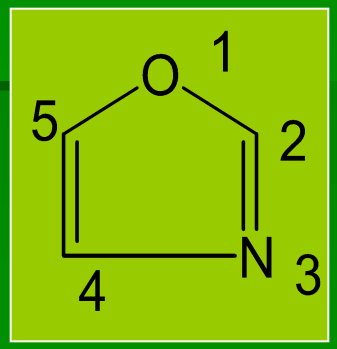
Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами











Пиразол

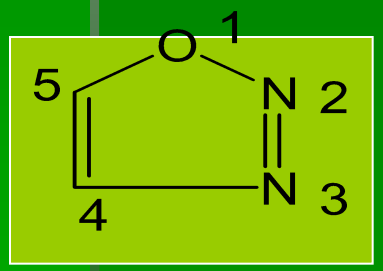
Имидазол

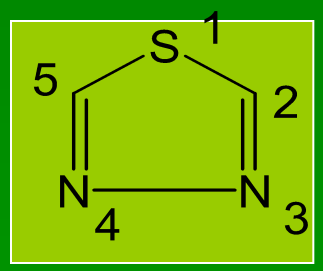
1,3-Тиазол

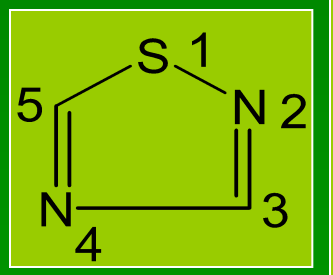
1,3-Тиазолидин

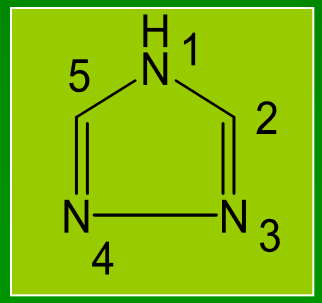
1,3-Оксазол

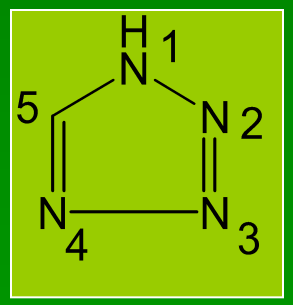
Пятичленные гетероциклы с тремя и четырьмя гетероатомами











1,2,3-Оксадиазол

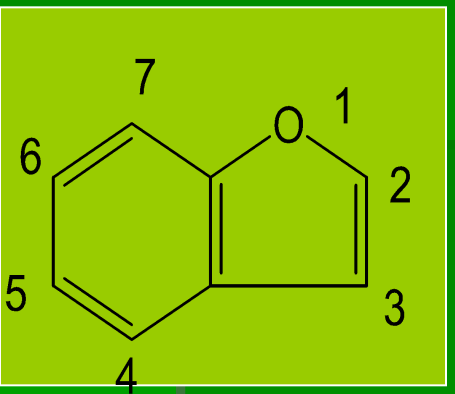
1,3,4-Тиадиазол

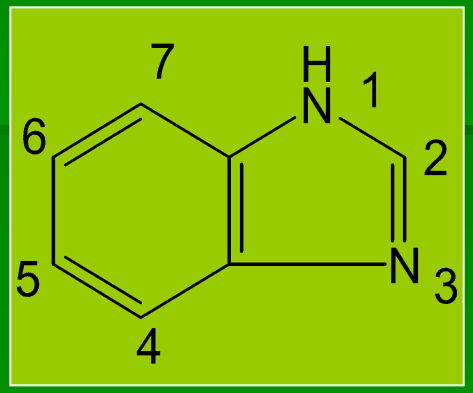
1,2,4-Тиадиазол

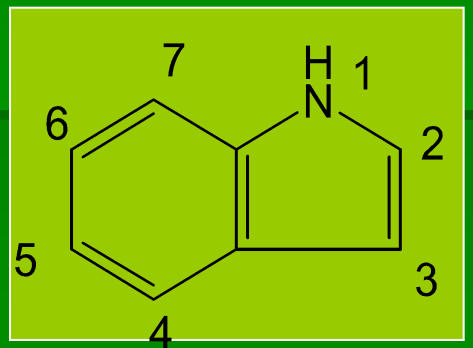
1,3,4-Триазол

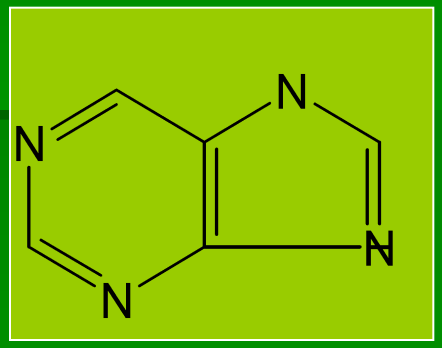
1,2,3,4-Тетразол

Конденсированные производные с пятичленными циклами









Бензофуран

Бензимидазол

Индол
(бензопиррол)

Пурин

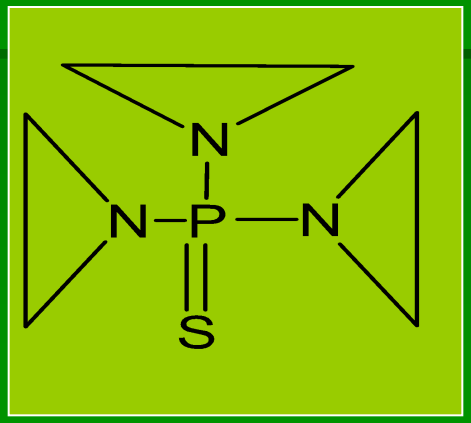
Производные этиленимина как противоопухолевые средства (Беликов)

Этиленимин (азиридин) –

Производные этиленимина 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 тиофосфамід, 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

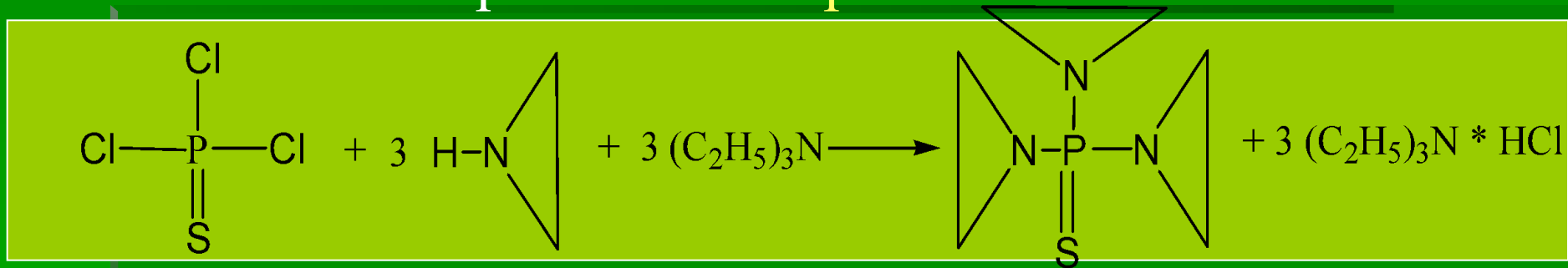
Thiophosphamidum
Тиотэф
Thiotepa



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 гидролизируют 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 $(NH_4)_2MoO_4$; образуется желтый осадок аммоний фосфата-молибдата:

$$H_3PO_4 + 12(NH_4)_2MoO_4 + 21HNO_3 \rightarrow$$
$$(NH_4)_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O\downarrow + 21NH_4NO_3 + 10H_2O$$

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 бумагт, смоченной раствором плюмбум ацетата $(CH_3COO)_2Pb$, или по запаху (тухлых яиц):

$$H_2S + (CH_3COO)_2Pb \rightarrow PbS\downarrow + 2CH_3COOH$$

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 нитропруссида ($Na_2[Fe(CN)_5NO]$) 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 $Na_2S_2O_3$ происходит раскрытие этилениминных циклов и образуется эквивалентное количество NaOH, который оттитровывают 0,1 М р-ром HCl

$$R\text{-}N(CH_2)_2 + Na_2S_2O_3 + H_2O \rightarrow R{-}NH{-}CH_2{-}CH_2{-}S_2O_3Na + NaOH$$

$$NaOH + HCl = NaCl + H_2O$$

$$Em = M.\ м/3$$

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 – триэтилениминофосфаміиа (ТЭРА).

Применяют для лечения хронического лейкоза, лимфогранулематоза, 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.

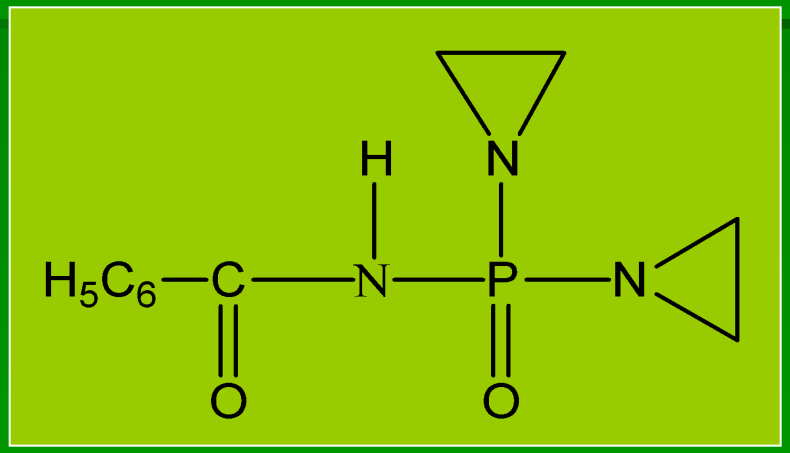
Выпускают в герметически закрытых флаконах по 10мг и 20 мг препарата в виде порошка или таблеток. Срок пригодности - от 6 мес до 1 года.

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

Бензотэф

Benzotephum

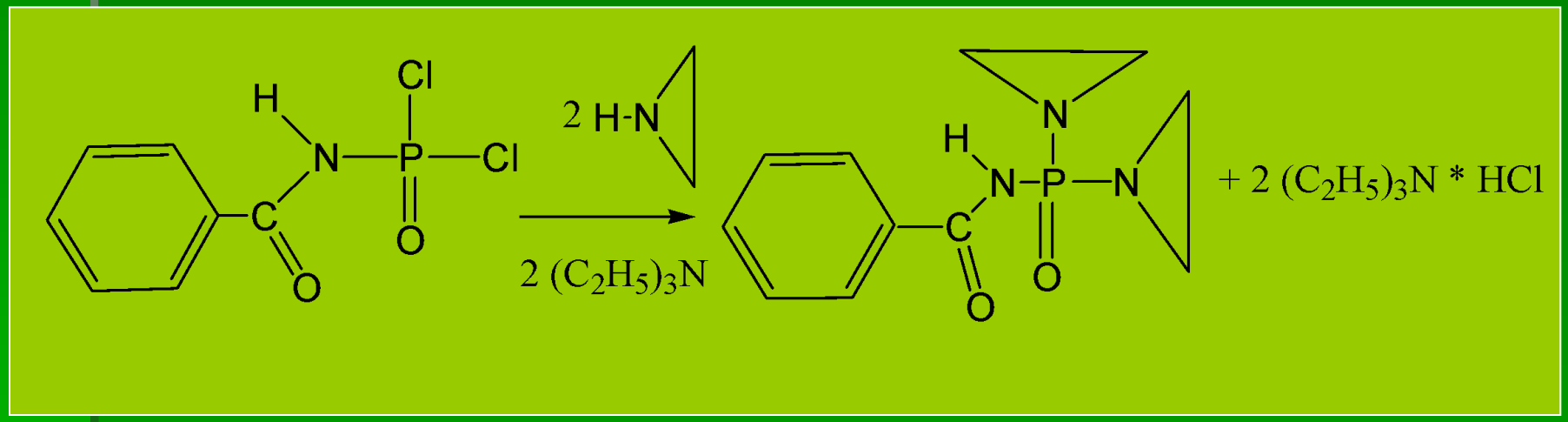
Benzotef



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 гидролизируют.

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 $(NH_4)_2MoO_4$; образуется желтый осадок аммоний фосфата-молибдата:**

$$H_3PO_4 + 12(NH_4)_2MoO_4 + 21HNO_3 \rightarrow$$
$$(NH_4)_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O\downarrow + 21NH_4NO_3 + 10H_2O$$

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* NH3; 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 нитропруссида ($Na_2[Fe(CN)_5NO]$) 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. м/2**

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

Применение. Противоопухолевое средство

Бензотэф по противоопухолевой активности и механизму действия близок к тиофосфамиду.

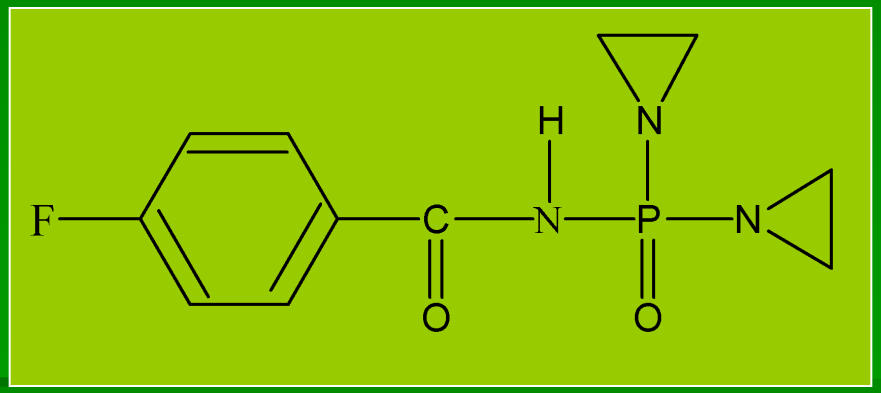
Применяют при раке яичников, в частности при асцитах, метастазах в брюшной полости, лимфатических узлах и сальнике, при раке молочной железы с метастазами в легкие и плевральную полость, а также при других карциноматозных плевритах и асцитах.

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 тромбоцтопению. При этом назначают стимуляторы лейкопоэза, переливают стимулирующие количества крови или лейкоцитарной и тромбоцитарной массы.

Фторбензотэф
Phthorbenzotephum

Fluorbenzotef
Ftorbenzotef



Химическое название: N’,N’’-диэтиленимид N-(*n*-флюоробензоил)-амидофосфорной кислоты.

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

Получение

Синтезирован впервые 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 гидролизирует. 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 °С.**

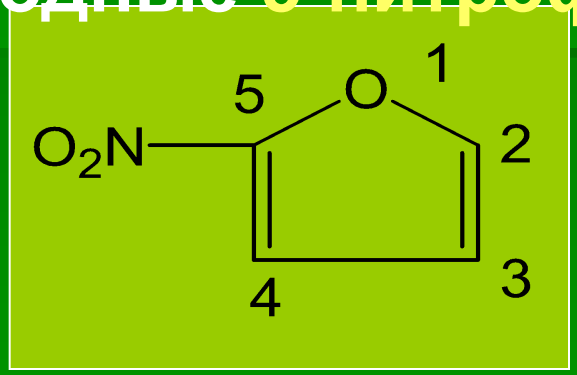
Применение. Противоопухолевое средство

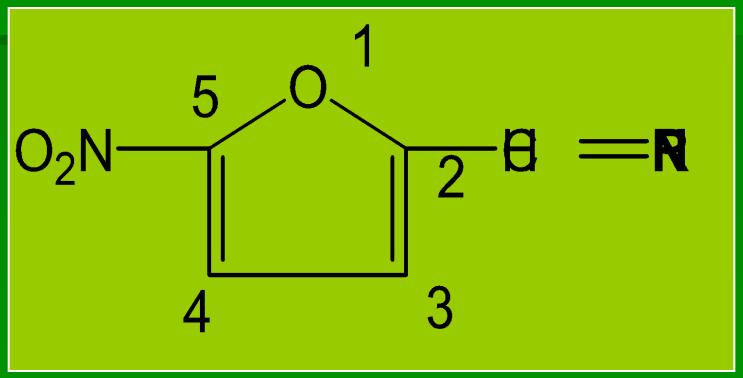
По строению и механизму действия близок к бензотэфу. Применяют при гипернефроидном раке почек с метастазами, при плоскоклеточном раке гортани, ротовой полости.

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 элекрофорез. 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: нитрофурал (фурацилин), нитрофурантоин (фурадонин), фуразолидон.

Нитрофураны похожи по химическому строению, физическими и химическими свойствами и фармакологическому действию. Они активны относительно граммположительных и граммотрицательных 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 Гудриниеце (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.

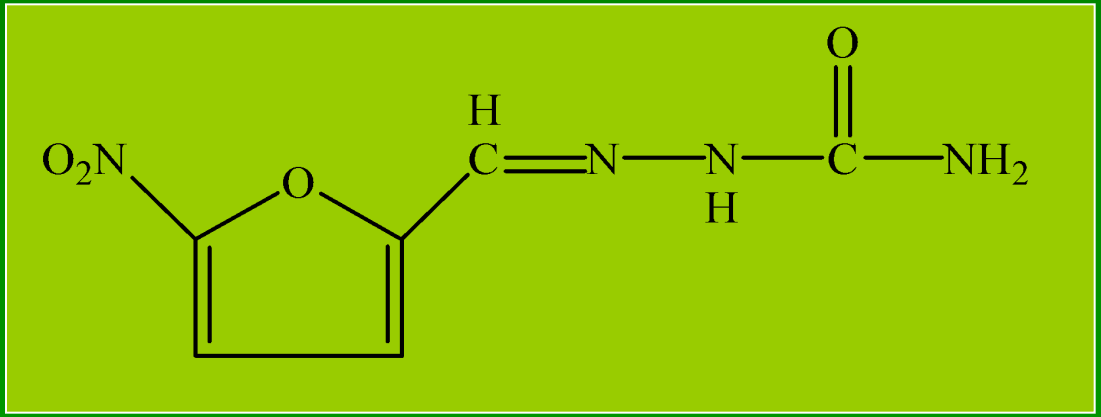
Нитрофурал*

ГФУ

Nitrofuralum

Фурацилин (*N*)

Furacilinum



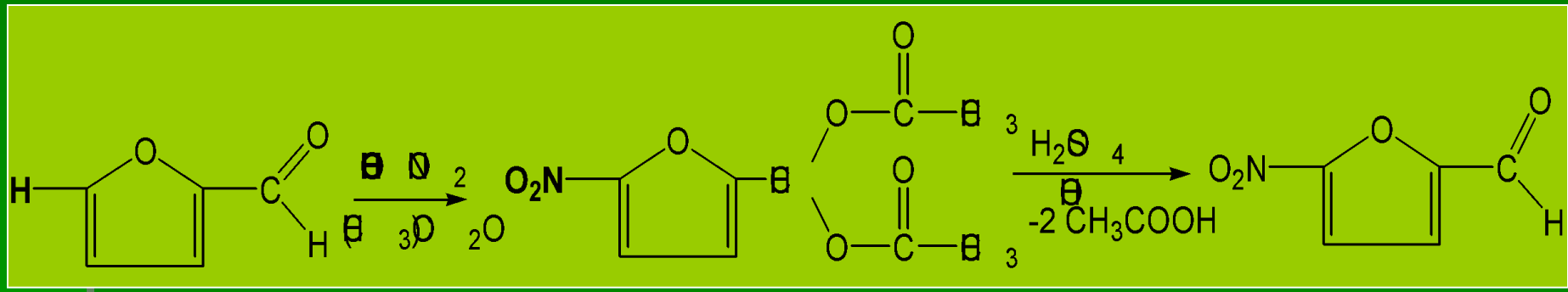
Химическое название: 5-нитро-2-фуральдегида семикарбазон или семикарбазон 5-нитрофурфурола.

Получение

Синтез из фурфурола

1. Нитрование фурфурола (фуран-2-карбальдегид)

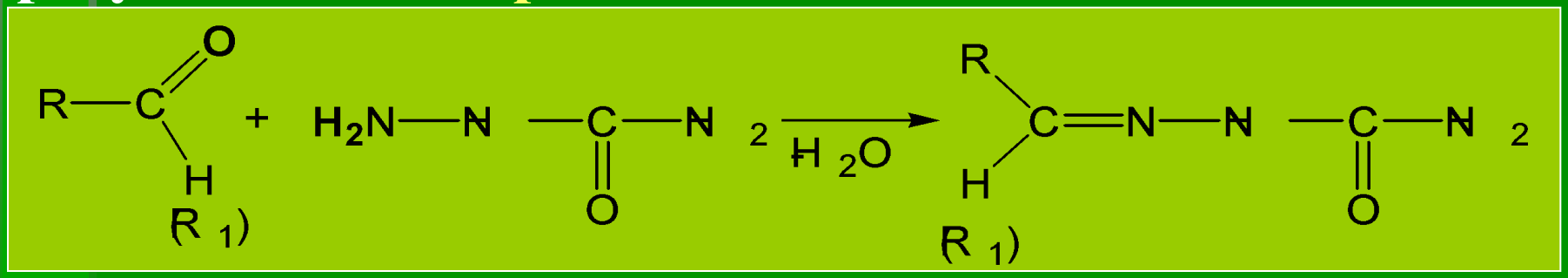
Производные фурана – ацидофобные вещества (неустойчивы в кислой среде), поэтому для нитрования фурана используют не чистую HNO_3, а ацетилнитрат CH_3COONO_2* или смесь HNO_3 и пиридина C_5H_5N. Сперва защищают альдегидную группу от окисления с помощью реакции ацилирования ацетангидридом $(CH_3CO)_2O$ с образованием ацетатного эстера гидратной формы фурфурола (фурфуролдиацетата) с последующим нитрованием продукта и *гидролизом* 5-нитрофурфуролдиацетата разбавленной H_2SO_4 до 5-нитрофурфурола:



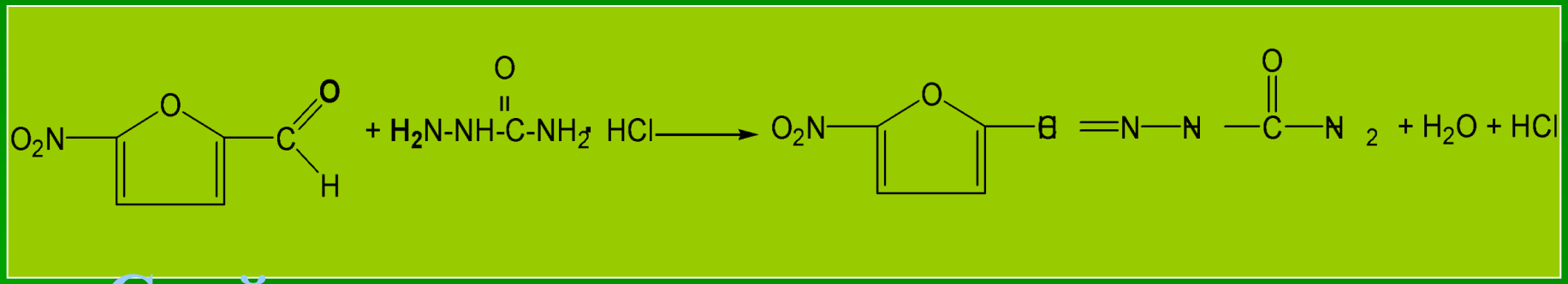
Фурфурол 5-нитрофурфуролдиацетат 5-нитрофурфурол

2. Конденсация 5-нитрофурфуролу с семикарбазида гидрохлоридом

При взаимодействии альдегидов RCHO (или кетонов $RCOR_1$) с семикарбазидом $H_2N–NH–CO–NH_2$ образуются семикарбазоны по схеме:



Полэтому при конденсации 5-нитрофурфурола с семикарбазида гидрохлоридом образуется семикарбазон 5-нитрофурфурола (нитрофурал):



Свойства

Описание. ГФУ. Кристаллический порошок желтого или коричневато-желтого цвета. Температура плавления 230–236 °С (с разложением).

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

Идентификация

***Первая идентификация*: B.**

***Вторая идентификация*: A, C, D.**

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

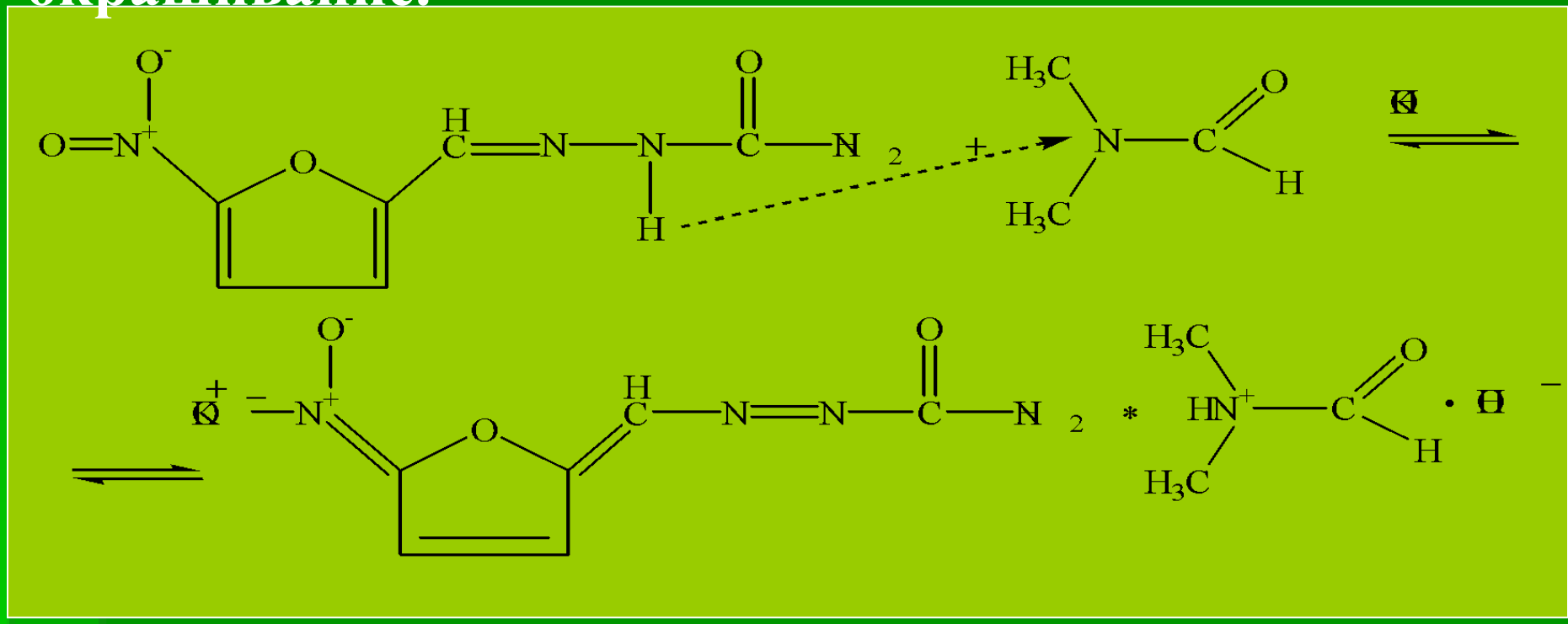
B. ИК-спектроскопия. ИК-спектр поглощения субстанции, полученный в дисках, должен соответствовать спектру *ФСО нитрофурала*.

C. 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

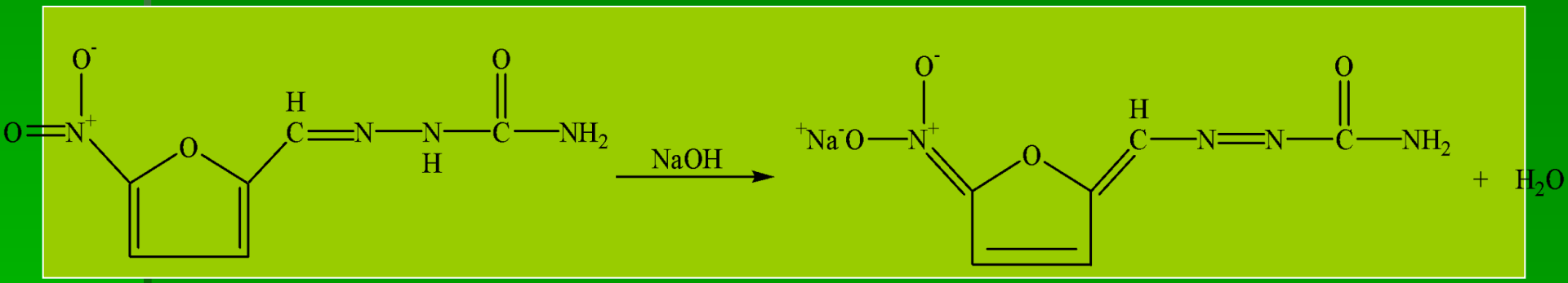
Несколько кристаллов субстанции растворяют в 1 мл диметилформамида *Р* (протофильный растворитель) и прибавляют 0,1 мл р-ра КОН спиртового *Р*; появляется *фиолетово-красное* окрашивание.



Нефармакопейные реакции

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

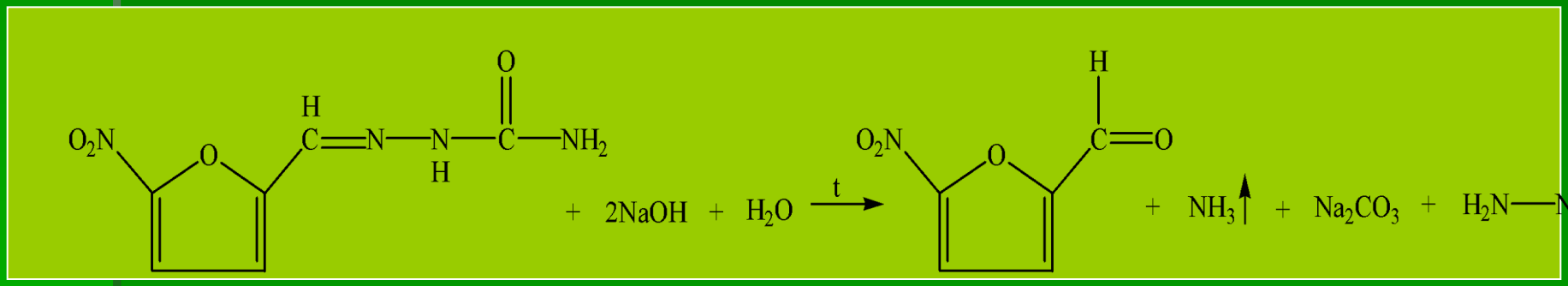
Несколько кристаллов субстанции вносят в коническую колбу емкостью 50 мл, растворяют в смеси 5 мл *воды Р* и 5 мл р-ра NaOH 10 %; появляется *оранжево-красное* окрашивание:



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 pH. 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:

$$H_2N–NH–CO–NH_2 + 2CuSO_4 + 2NaOH \rightarrow Cu_2O\downarrow + N_2\uparrow + NH_3\uparrow + Na_2CO_3$$

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**

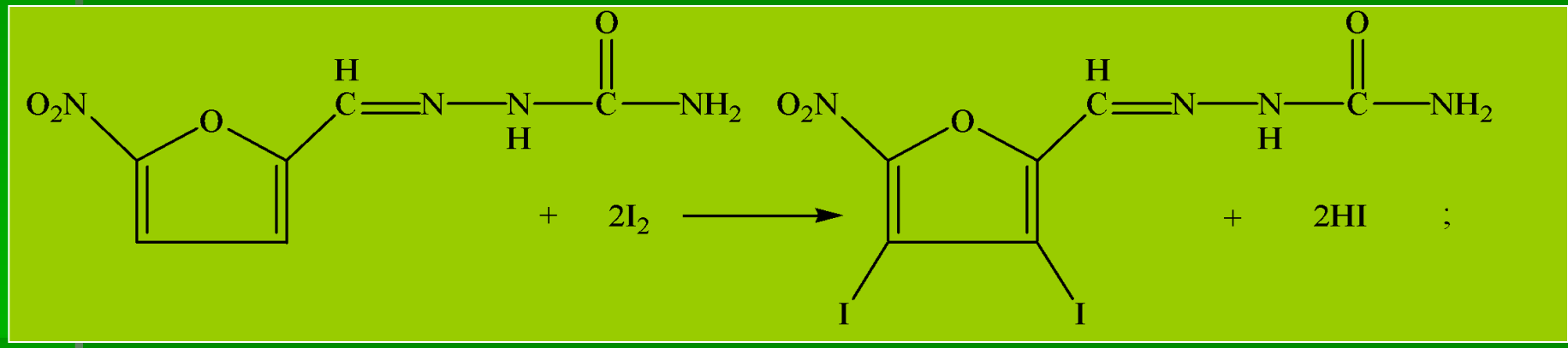
Измеряют *оптическую плотность* р-ра субстанции в *диметилформамиде Р* (ДМФА) и *ФСЗ нитрофурала* в максимуме при длине волны 375 нм.

2. ГФ Х. Йодометрия, обратное титрование

Точную навеску субстанции вносят в мерную колбу емкостью 500 мл, прибавляют 4 г натрий хлорида Р (для повышения растворимости нитрофурала), 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 $Na_2S_2O_3$, в присутствии индикатора 1 мл р-ра крахмала *Р*. Параллельно проводят *контрольный опыт*.



$$I_2 + 2NaOH \rightarrow NaI + NaIO + H_2O;$$

$$NaIO + NaI + H_2SO_4 \rightarrow I_2 + Na_2SO_4 + H_2O$$

$$I_2 + 2Na_2S_2O_3 \rightarrow 2NaI + Na_2S_4O_6$$

$$E_m = \text{М. м.}/4$$

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 укупор. 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.

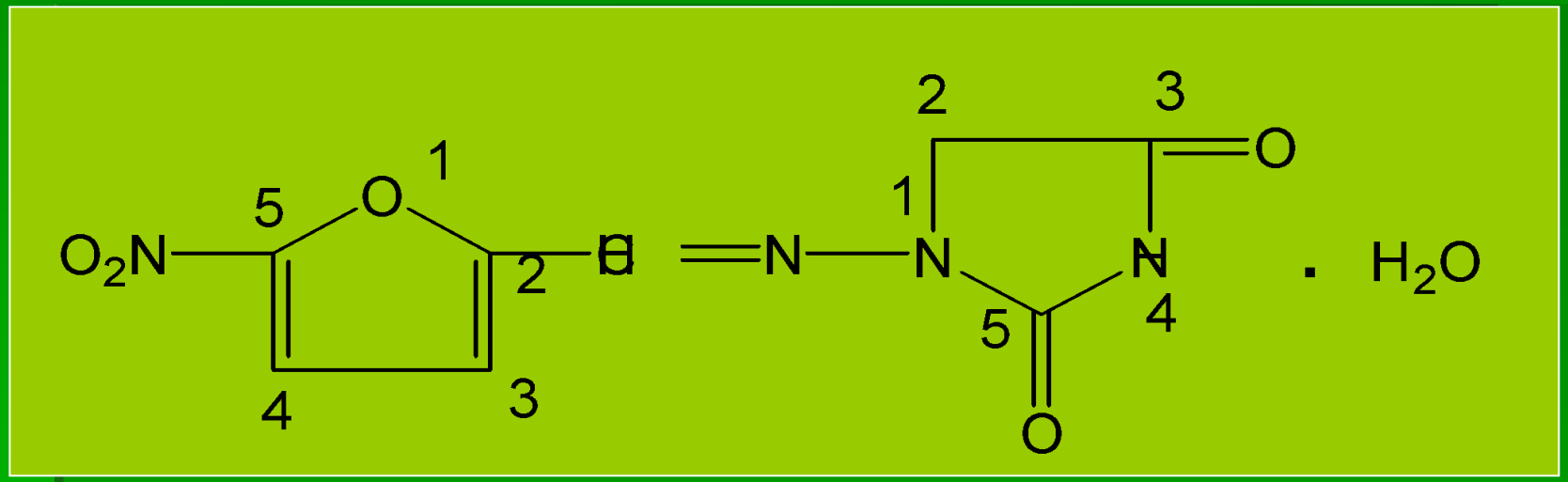
Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,1 г (Tabulettae Furacilini 0,1) *для приема внутрь* или по 0,02 г (Tabulettae Furacilini 0,02 ad usum externum, таблетка содержит еще 0,8 г NaCl, который определяют аргенометрически) для приготовления раствора *для наружного применения*; 0,2 % мазь.

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

Нитрофурантоин

Фурадонин

Furadoninum

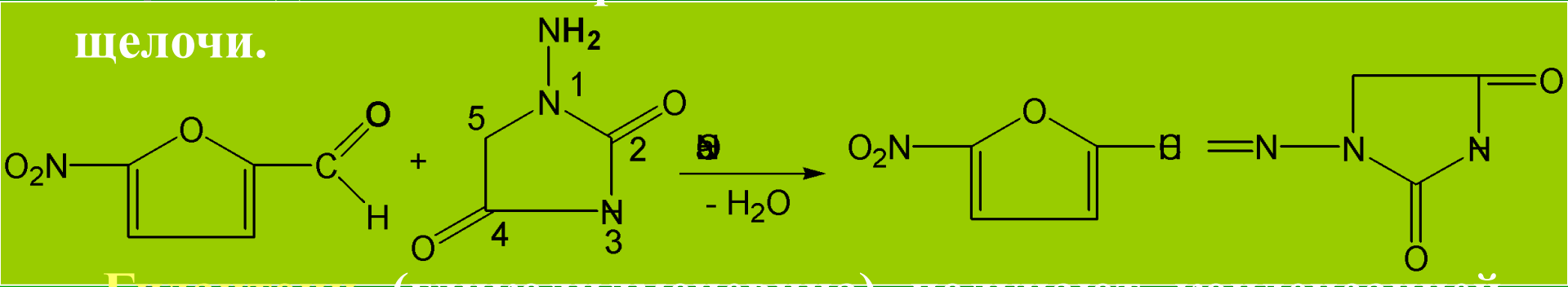


Химическое название: N-(5-нитро-2-фурфурилиден)-1-аминогидантоина* гидрат.

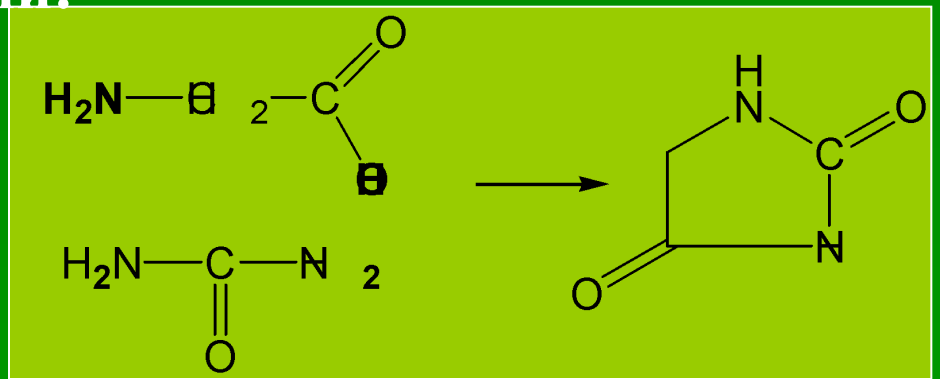
Получение

Синтез фурадонина с 5-нитрофурфурола

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



Гидантоин (гликолилмочевина) получают конденсацией аминоуксусной кислоты (глицина) $H_2N–CH_2COOH$ с мочевиной $H_2N–CO–NH_2$ путем дезаминирования и дегидратации:



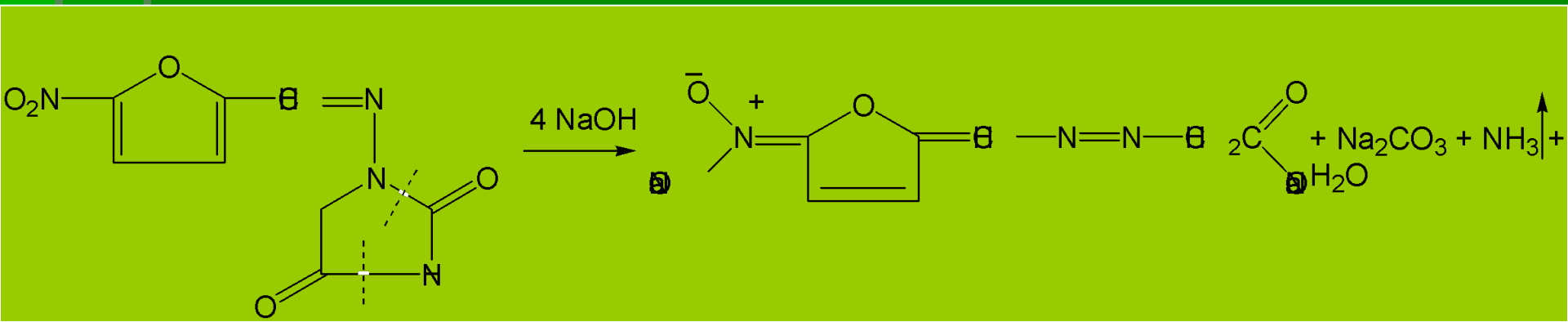
Свойства

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 X. Взаимодействие с водным раствором щелочи; появляется *темно-красное* окрашивание:



2. ГФ X. 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 X. 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 ºС. 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.

$$Em = M.\ м$$

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 укупоренном 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 *внутрь* 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 фурадонина по 0,03 г, растворимые в кишечнике (для детей, Tabulettae Furadonini 0,03 enterosolubiles pro infantibus) и 0,1 г

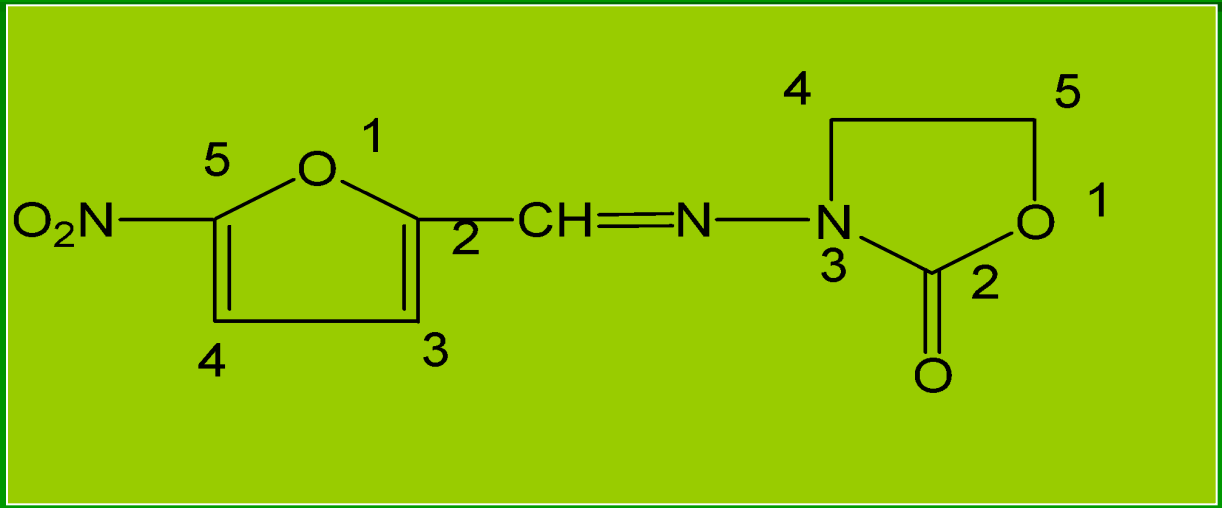
(Tabulettae Furadonini 0,1 enterosolubiles).

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

Фуразолидон*

Fura

Furazolidone*

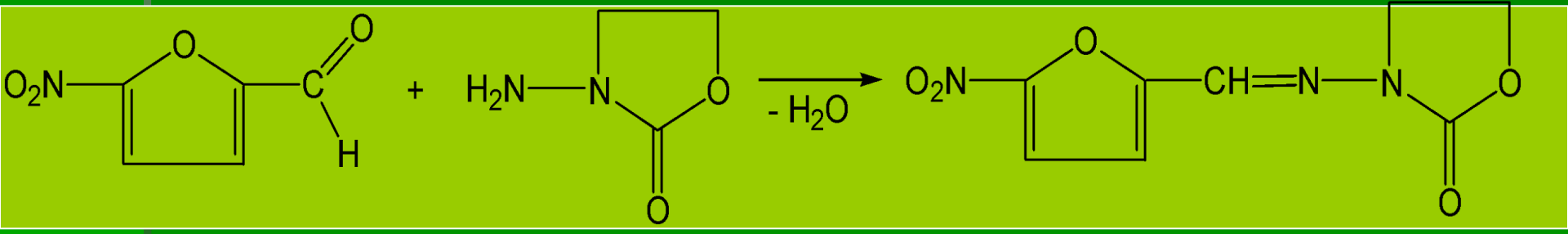


Химическое название: N-(5-нитро-2-фурфурилиден)-3-аминооксазолидон-2.

Получение

Синтез фуразолидона с 5-нитрофурфурола

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



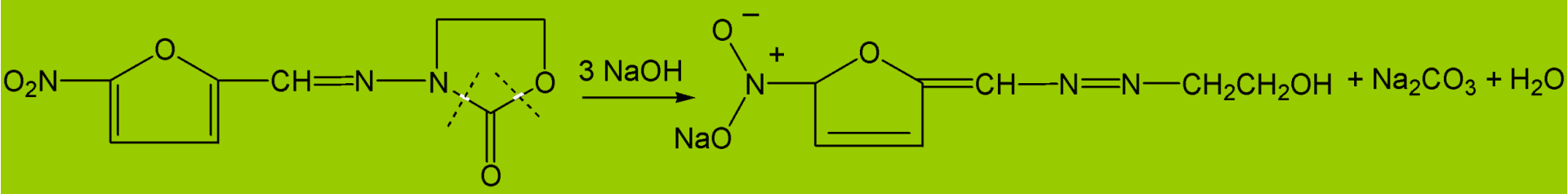
Свойства

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 X. 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 X. 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 КОН 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 КОН в 50 % спирте цвет раствора не изменяется.

Количественное определение

1. ГФ X. 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 ºС. 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 %**. Оределение проводят с **0,5 г** субстанции.

Хранение

Список сильнодействующих веществ. В плотно укупоренном 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 фурадонином, фуразолидон менее токсичен и более активен относительно грамотрица-тельных бактерий. Относительно слабо действует на возбудителей гнойной и анаэробной инфекции.

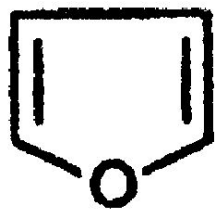
Положительным является то, что к фуразолидону устойчивость микроорганизмов развивается медленно, а также он эффективен относительно ряда бактерий, которые резистентны к антибиотикам и сульфаниламидам.

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

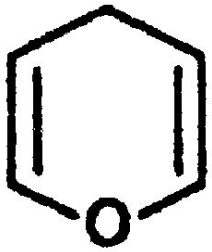
Раствор фуразолидона (1:25000) применяют для лечения ожогов и инфицированных ран местно в виде орошений и повязок.

При трихомонадных кольпитах используют препарат *внутрь* по 0,1 г 3–4 рази 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.

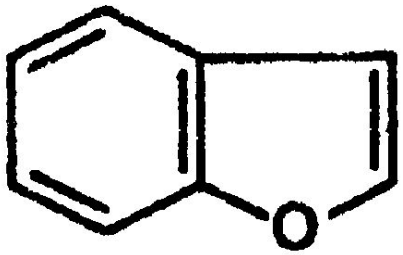
Производные бензофурана и бензопирана



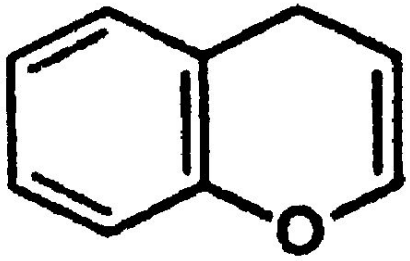
фуран



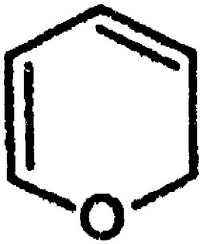
γ–пиран



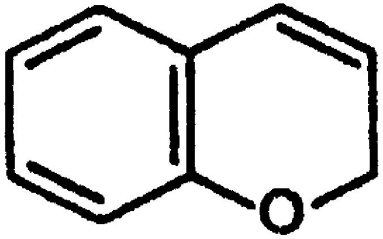
бензофуран (кумарон)



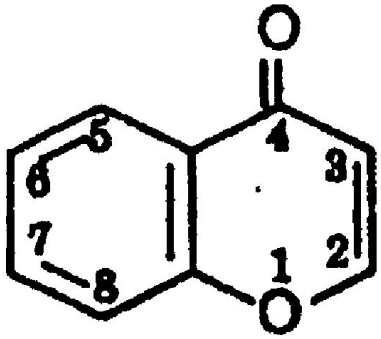
1,4-бензопиран



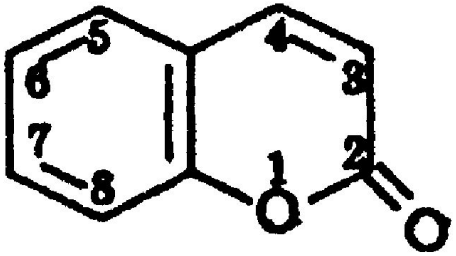
α–пиран



1,2-бензопиран

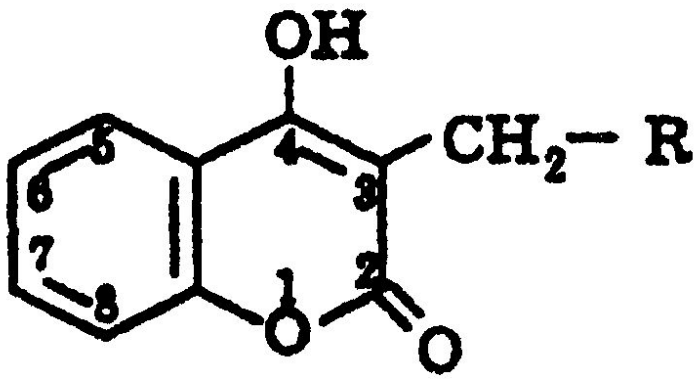


γ–хромон

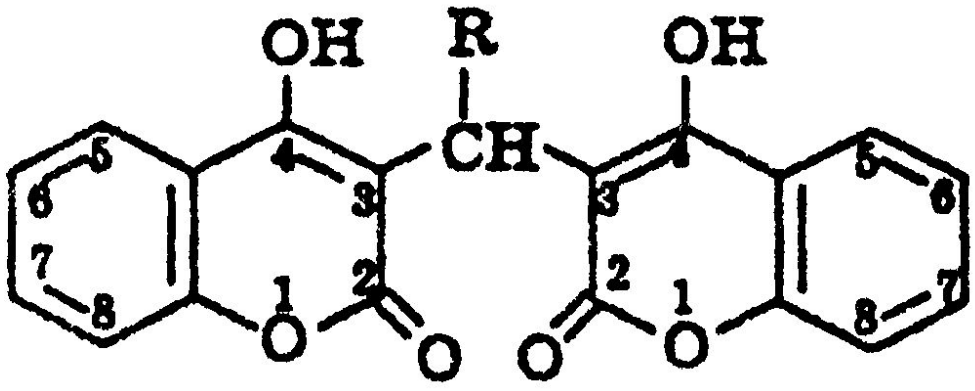


кумарин

Производные 4-оксикумарина

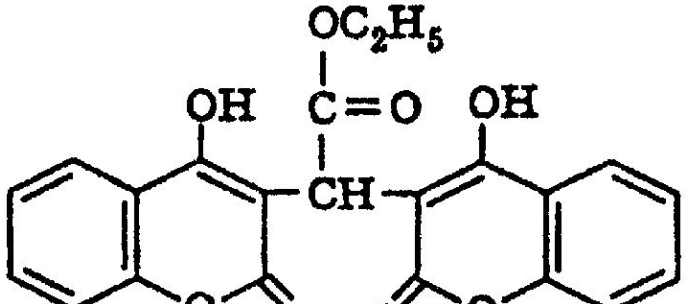
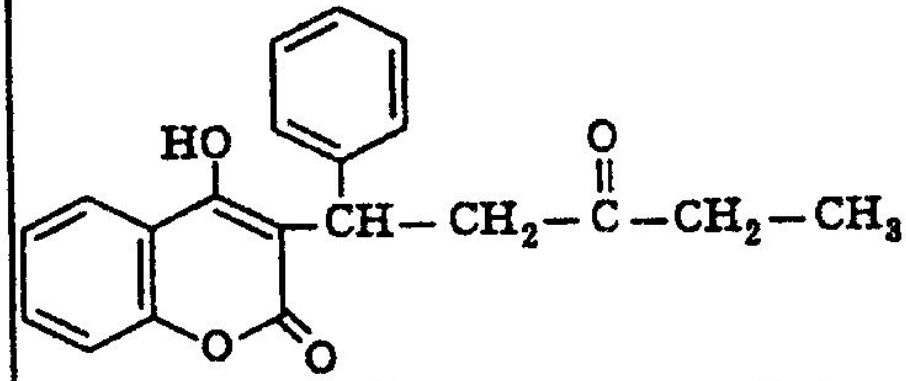


(I)



(II)

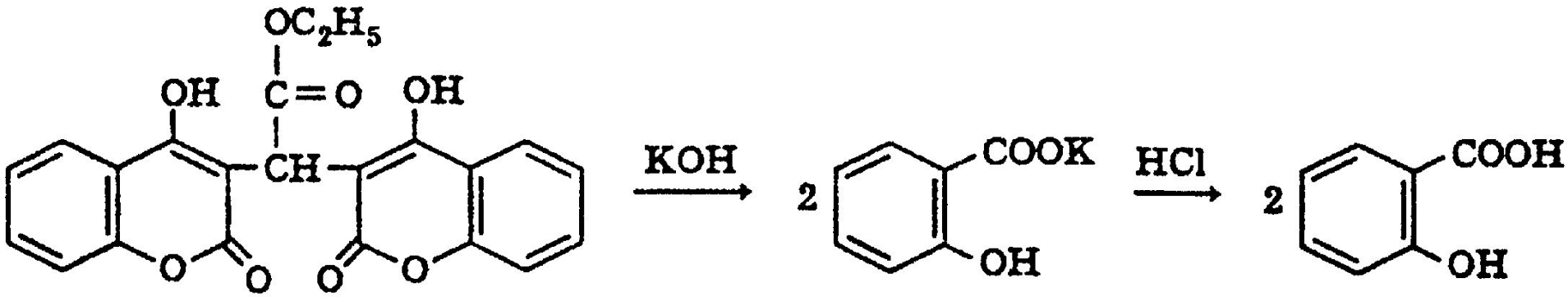
К производным (I) относится препарат ф е н р о м а р о н , а ко (II) — н е о д и к у м а р и н .

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

Идентификация

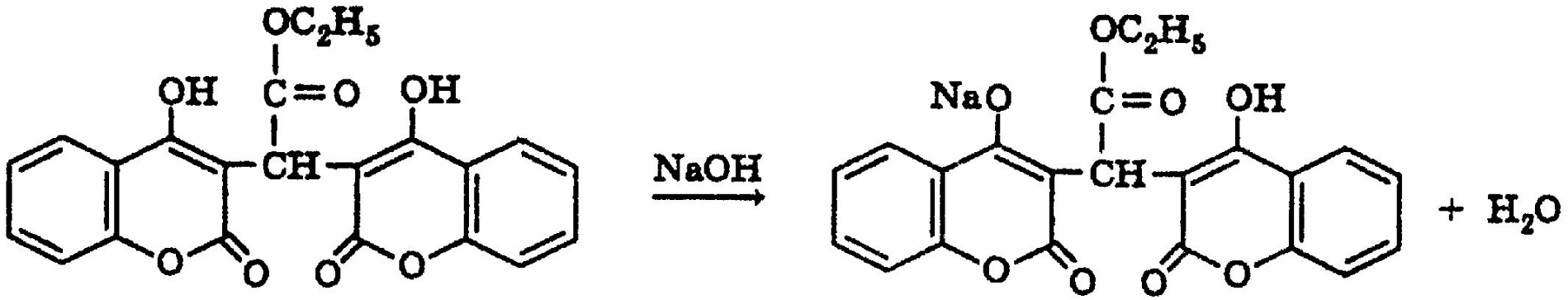
Испытание на подлинность и количественное определение неодикумарина и фепромарона основано на использовании химических свойств, обусловленных наличием в их молекулах тех или иных функциональных групп (фенольного гидроксила, лактонного цикла, этоксильной, кетонной групп), а также деструкцией молекул препаратов.

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 окрашивание):



Количественное определение

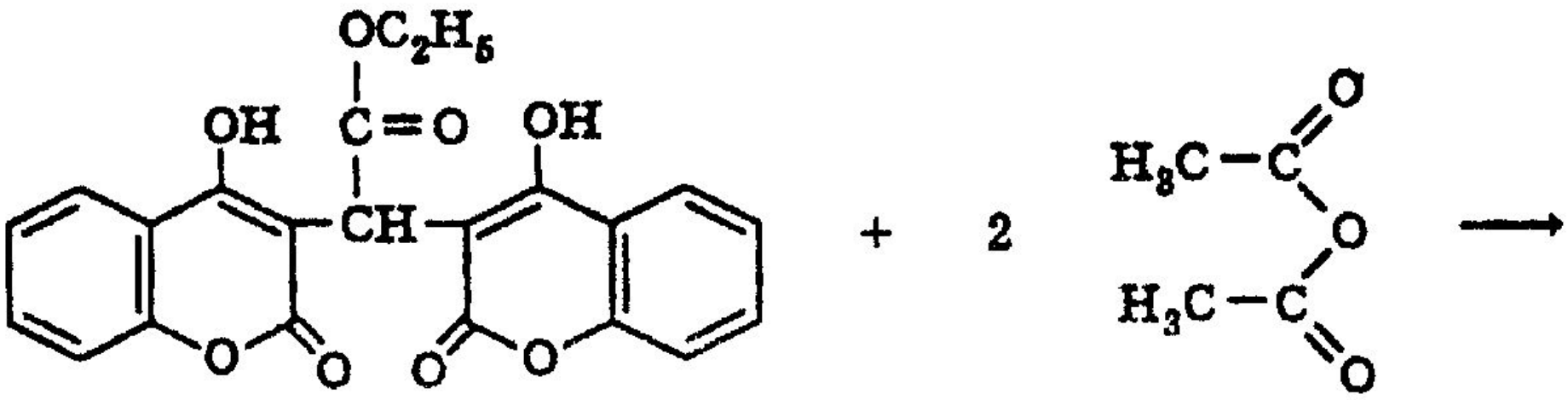
1. Алкалиметрия, прямое титрование. Ем = М.м.



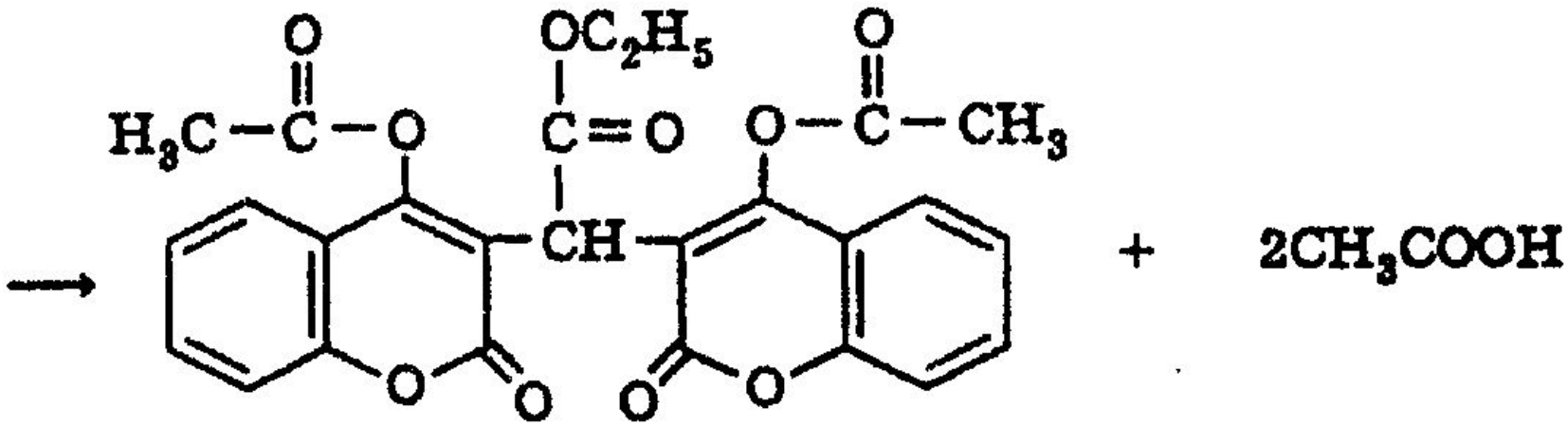
2. Алкалиметрия, неводное титрование. Ем = 1/2М.м.

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

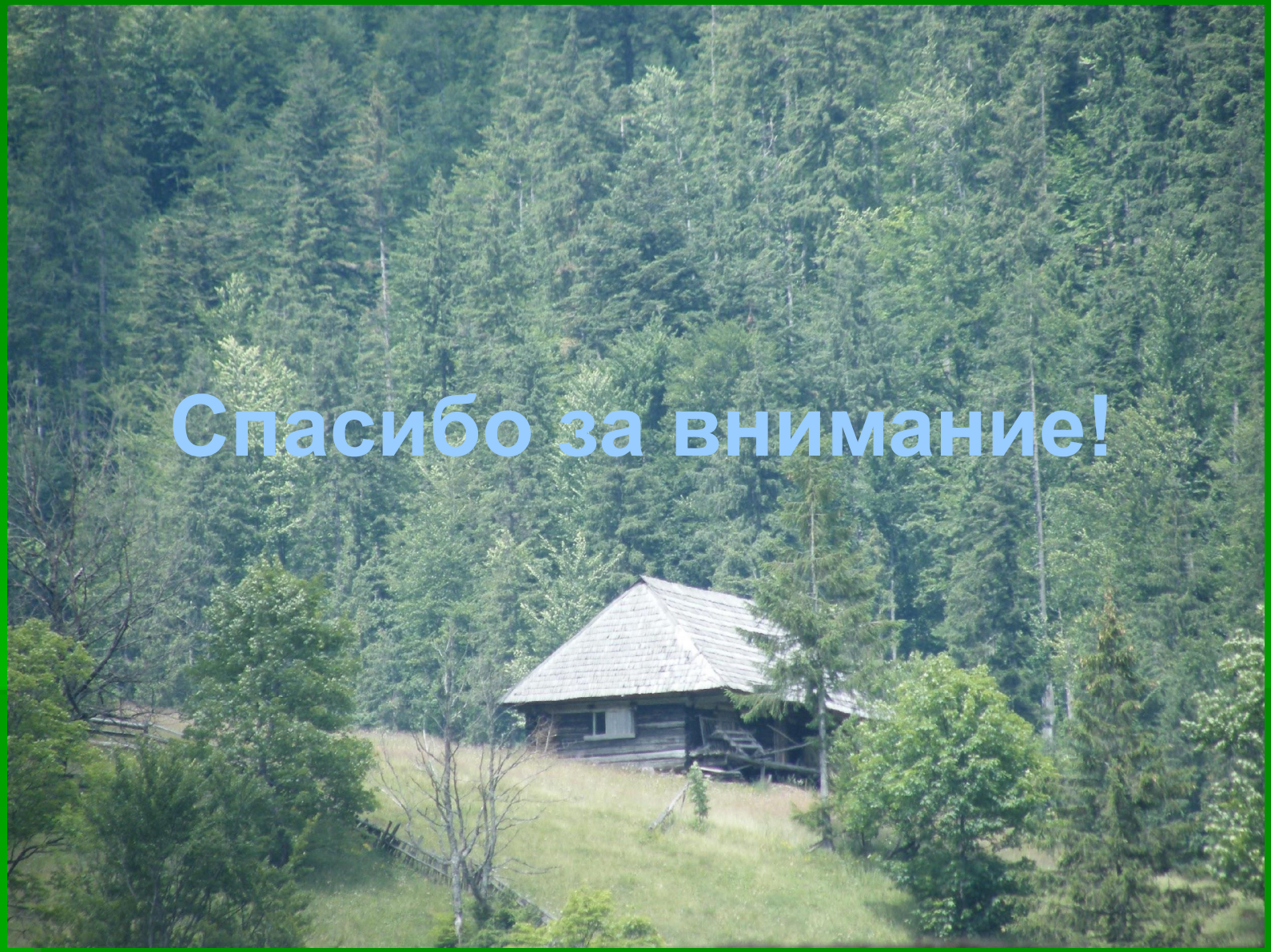


диацетат неодикумарина

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!