Лікарські засоби на основі оксигеновмісних гетероциклічних сполук

План

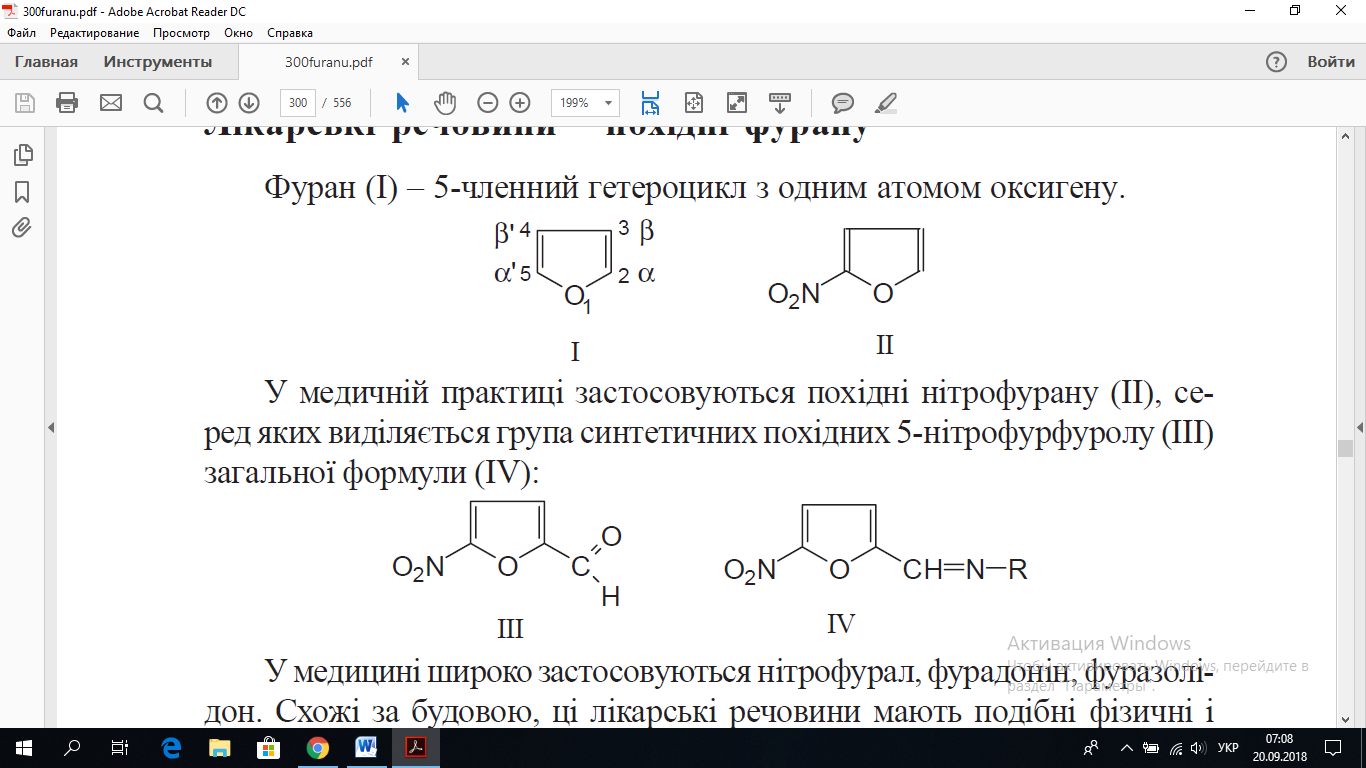
Вступ

1. Загальна характеристика гетероциклічних сполук
2. Препарати нітрофурану. Фурацилін. Фурадонін. Фуразолідон. Хімічна будова та властивості. Якісне визначення. Використання зберігання.
3. Висновки
4. Список літератури

ВСТУП

Гетероциклічними сполуками називають органічні речовини, що містять цикли, до складу яких, окрім атомів карбону, входять один або декілька атомів інших елементів гетероатомів.

Найчастіше гетероатомами є нітроген, оксиген та сульфур.

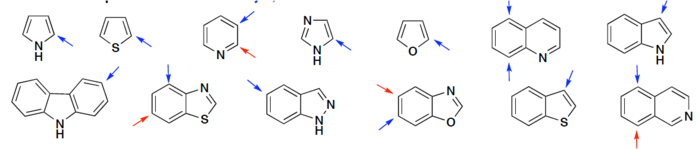


Гетероциклічні сполуки — органічні [молекули](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%83%D0%BB%D0%B8), що містять одне або більше кілець з принаймні одним невуглецевим атомом у ньому (так званим циклічним [гетероатомом](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%B5%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%B0%D1%82%D0%BE%D0%BC)). Така циклічна система атомів може бути насичена, ненасичена або [ароматична](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%BD%D1%96%D1%81%D1%82%D1%8C). Характерним для неї є те, що циклічні гетероатоми надають відповідним зв'язкам або циклові полярних (чи основних) властивостей. Гетероатоми циклу можуть також брати участь в утворенні ароматичної системи, якщо в побудову π-оболонки циклу залучається вільна електронна пара гетероатома (р-електрони, як у [піролах](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%96%D1%80%D0%BE%D0%BB)) або ж його заповнена p-орбіталь (як у [піридині](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%9F%D1%96%D1%80%D0%B8%D0%B4%D0%B8%D0%BD)).

Гетероциклічні сполуки поділяють за розміром циклу, за гетероатомом, а також за кількістю гетероатомів. Найсвоєріднішими гетероциклічними сполуками є [ароматичні](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%87%D0%BD%D1%96%D1%81%D1%82%D1%8C). В ароматичних гетероциклах гетероатом віддає один валентний електрон (в шестичленних циклах) або неподілену електронну пару (в п'ятичленних).

1. Загальна характеристика гетероциклічних сполук

Хімічні властивості



Електрофільне заміщення в гетероциклах. Синя стрілка — основна позиція, червона — наступна по активності

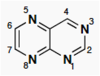
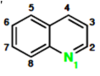
Гетероциклічні сполуки проявляють різноманітну реакційну здатність. Ароматичні здатні вступати в реакції типові для звичайних ароматичних вуглеводів. При цьому їхня реакційна здатність сильно варіює з типом гетероциклу. Скажімо, піридин вступає в реакції електрофільного заміщення набагато важче, ніж бензол. Атом азоту (нітрогену) відтягує електронну густину з кільця приблизно так само, як і нітрогрупа. П'ятичленні гетероцикли мають зазвичай доволі високу реакційну здатність.

Насичені гетероцикли реагують переважно по гетероатому. Скажімо, морфолін вступає в типові реакції вторинних амінів. А тетрагідротіофен може бути окисленим в [сульфолан](https://uk.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%A1%D1%83%D0%BB%D1%8C%D1%84%D0%BE%D0%BB%D0%B0%D0%BD&action=edit&redlink=1).

Номенклатура

Нумерація атомів починається з точки спряження циклів і ведеться проти годинникової стрілки. Атоми вуглецю без воднів пропускають, а гетероатоми нумеруються завжди. Здебільшого молекулу малюють так, щоб гетероатом мав мінімальний номер. Скажімо

Нумерація атомів в [хіноліні](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A5%D1%96%D0%BD%D0%BE%D0%BB%D1%96%D0%BD)



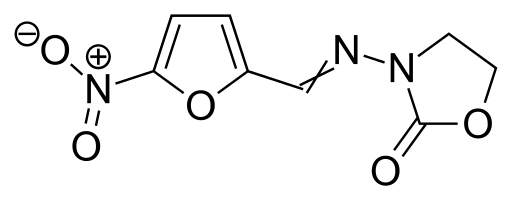
Багато лікарських засобів — заміщені гетероциклічні сполуки. Серед них: [Діазепам](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%94%D1%96%D0%B0%D0%B7%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D0%BC), [Оксикодон](https://uk.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9E%D0%BA%D1%81%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%B4%D0%BE%D0%BD&action=edit&redlink=1) та ін. Таке використання пов'язано з тим, що багато [алкалоїдів](https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BB%D0%BA%D0%B0%D0%BB%D0%BE%D1%97%D0%B4) є азотвмісними гетероциклами.

1. Препарати нітрофурану. Фурацилін. Фурадонін. Фуразолідон. Хімічна будова та властивості. Якісне визначення. Використання зберігання.

**Нітрофурани** — синтетичні антибіотики, антипротозойні та протигрибкові препарати. Препарати мають широкий спектр дії, але застосування нітрофуранів обмежене у зв'язку з особливостями метаболізму. До препаратів групи відносяться нітрофурал, нітрофурантоїн, ніфурател, ніфуроксазид, фуразидин та фуразолідон.

Нітрофурани застосовують при інфекціях, які спричинюють чутливі до препаратів групи мікроорганізми. До нітрофуранів чутливі як грампозитивні, так і грамнегативні мікроорганізми: стафілококи, стрептококи, Escherichia coli, сальмонели, шигели, Proteus spp., Enterobacter spp., клебсієли, Vibrio cholerae, Serratia spp. та інші ентеропатогенні бактерії. До ніфурателу та фуразолідону чутливі також найпростіші — трихомонади, амеби та лямблії. До нітрофуранів чутливі також грибки роду Candida spp. Найчастіше препарати групи застосовуються при деяких гострих кишкових інфекціях (фуразолідон, ніфурател, ніфуроксазид), інфекціях сечовидільних шляхів та профілактиці інфекційних ускладнень при урологічних маніпуляціях (нітрофурантоїн, фуразидин).

**Нітрофура́л**



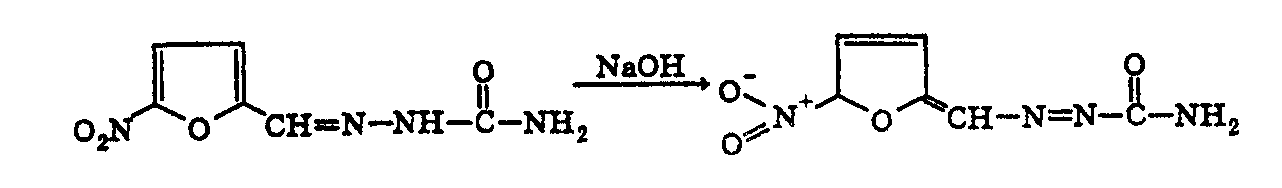
Нітрофуран , семикарбазон 5-нітрофурфурола

Нітрофура́л (лат. nitrofural, поширений синонім — фурацилі́н, лат. furacilínum) — антисептичний засіб місцевої дії. Має протимікробну дію. Застосовується як рідина для промивання і очищення ран, завдяки своїм антимікробним властивостям уповільняє або зупиняє зростання мікробної флори.

Являє собою дрібнокристалічний порошок жовтого або жовто-зеленого кольору з гірким смаком. Дуже мало розчиняється в воді (при нагріванні розчинність підвищується), мало розчиняється в спирті, розчиняється в лугах, практично не розчиняється в ефірах.

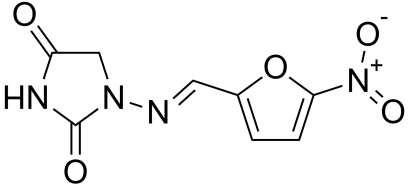
Отримується конденсацією 5-нітрофурфурола з солянокислим семикарбазадом. Нітрофуранові сполуки чутливі до світла, тому розведені розчини слід оберігати від денного світла, особливо значний вплив робить ультрафіолетове випромінювання, що призводить до значного і необоротного руйнування молекули.

Фурацилін при використанні розбавлених розчинів радикалів утворює солі, окрашені в оранжево - червоне забарвлення:



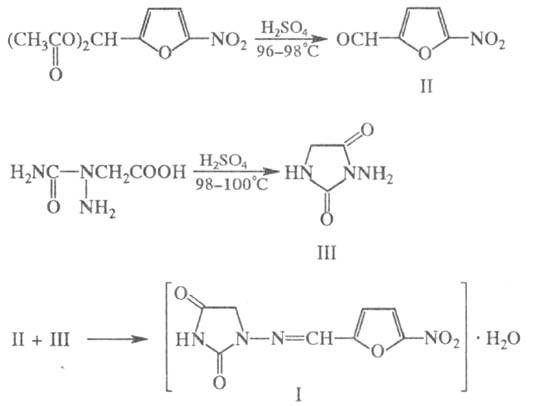
**Нітрофурантоїн**

Нітрофурантоїн — синтетичний антибіотик з групи нітрофуранів для перорального застосування. Нітрофурантоїн застосовується у клінічній практиці для лікування інфекцій сечових шляхів з 1953 року.

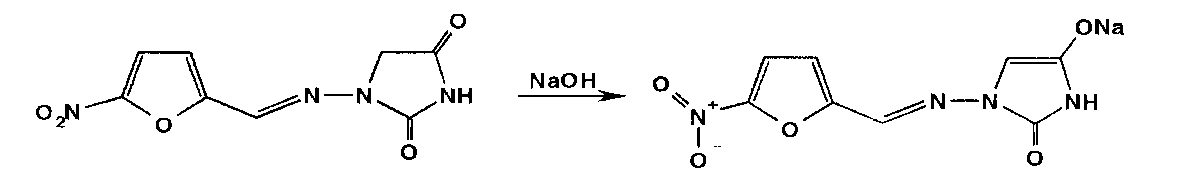


Нітрофурантоїн(*E*)-1-((5-нітро-2-фураніл)метилен)амино-2,4імідазолідиндіон

При зберіганні на світ розкладається з зміною кольору. При одержанні фурадонина спочатку синтезували 5-нітрофурфурол (II) та 1-аміногіддантоїн (III).Нестійкі сполуки II та III (без виділення із реакційних сумішей) конденсуются при 80 0С:



Нітрофурантоїн у розбавлених розчинах солей при кімнатній температурі утворює в результаті таутомерних перетворень гідантоїна аци сіль, окрашену в темно-коричневий колір:



Нітрофурантоїн при пероральному прийомі швидко всмоктується з шлунково-кишкового тракту, біодоступність препарату не вивчена. Максимальна концентрація в крові нітрофурантоїну досягається на протязі 30 хвилин. Високі концентрації препарат створює лише в нирках. Нітрофурантоїн проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Нітрофурантоїн проникає через плацентарний бар'єр та виділяється в грудне молоко. Метаболізується препарат в печінці та скелетних м'язах. Виводиться нітрофурантоїн з організму переважно нирками, частково — в незміненому вигляді. Період напіввиведення препарату становить 1 година, цей час може збільшуватися при нирковій недостатності.

Кількісне визначення – УФ-спектрофотометрія.

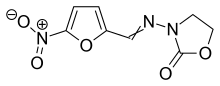
Фотоколориметрія за реакцією з водним розчином лугу. Алкаліметрія в неводному середовищі, титрант розчин натрію метилату в суміші диметилформаміду і діоксану, індикатор тимоловий синій, s = 1.

Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла та вологи.

Застосування. Антибактерійний засіб.

**Фуразолідон**

Фуразолідон — синтетичний антибіотик та антипротозойний препарат з групи нітрофуранів широкого спектру дії. Препарат має як бактерицидну, так і бактеріостатичну дію, що залежить від концентрації препарату та виду збудника.



Фуразолідон, 3-[[(5-нітро-2-фураніл)метилен]аміно]-2-оксазолідинон

Механізм дії фуразолідону полягає у гальмуванні активності дегідрогеназ і пригніченні дихальних циклів мікробних клітин та порушенні синтезу білків у клітинах патогенних бактерій. До фуразолідону чутливі також найпростіші — трихомонади та лямблії.

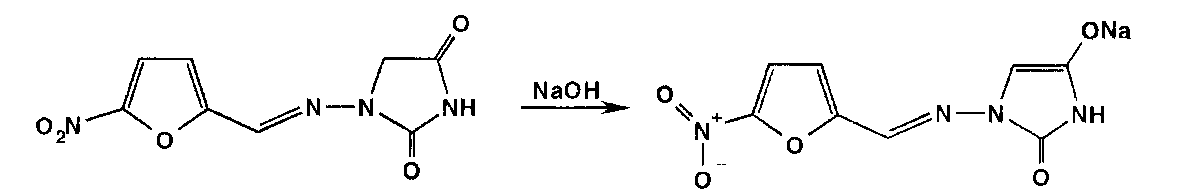
Фуразолідон застосовують у ветеринарії для лікування бактеріальних та протозойних інфекцій у телят, ягнят, поросят та домашньої птиці. Для ветеринарного застосування фуразолідон випускається у пакетах або пластикових банках по 50, 100, 200, 500 та 1000 г.

Кількісне визначення: Фотоколориметрія за реакцією зі спиртовим розчином калію гідроксиду або УФ-спектрофотометрія.

Зберігання. У закупореній тарі, яка оберігає від дії світла.

Застосування. Антибактерійний та антипротозойний засіб.

*Фуразолідон і нітрофурантоїн* можна відрізнити один від одного по різному фарбуванню продуктів взаємодії з харчовими лужними речовинами в середовищі неводних розчинників основного характеру, наприклад, диметилформаміда. В якості реактиву використовують водно-спиртовий розчин гідроксиду калію. Нітрофурантоїн при цьому послідовно окрашується в жовтий, а потім в коричнево-жовтий і світло-коричневий колір. Фуразолідон набуває червоно-фіолетового фарбування, переходить у темно-синє, а потім у фіолетовий або червоно-фіолетовий.



ВИСНОВКИ

Оксигеновмісні гетероциклічні сполуки, що відносяться до трупи C6-С3, структура яких базується на конденсованій системі бензольного кільця з а-піроном, утворює велику групу природних речовин, 5 6-бензо-піронів, які називаються кумаринами . Похідні бензоїл-а-пірону широко поширені у світі рослин, і тепер кількість ізольованих природних кумаринів значно перевищує 200 сполук. Киснево-гетероциклічні сполуки мають атом кисню у кільці.

Хімія кисневмісних гетероциклічних сполук надзвичайно швидко розвивається в світі і представлена великими науковими школами.

До якості лікарських засобів висуваються особливі вимоги, оскільки вони покликані гарантувати ефективність та безпеку препарату, аотже, й здоров’я кожного окремого пацієнта та суспільства в цілому.

Важливою складовою забезпечення якості лікарських засобів є фармацевтичний аналіз – сукупність методів, які дозволяють оцінити параметри якості біологічно активних речовин на всіх етапах існування ліків –від розробки та виробництва до реалізації. Тому необхідно не тільки правильно синтезувати нові лікарські препарати а й вміти їх досліджувати.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України. – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. 2. Державна фармакопея України. – 1-е вид. Доповнення 1. – Х.:РІРЕГ,2014. – 494 с.
3. Фармацевтичний аналіз: Навч посіб. для студ. вищ. фармац. навч.

закл. ІІІ–IV рівнів акредитації / П. О. Безуглий, В. О. Грудько, С. Г.Леонова та ін.; За ред. П. О. Безуглого. – Х.: Вид-во НФаУ; Золотісторінки, 2001. – 240 с.

1. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. А.П. Арза­масцева. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2015. - 640 с.
2. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия в 2ч. Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. Для вузов. – Пятигорск, 1996. – 608 с.
3. European Pharmacopoeia. Third Edition. Supplement, 2004. Council ofEurope Strasbourg.
4. http://www.nioch.nsc.ru/cafedra/2k\_xim\_m/hetero/synth\_5.htm