

Лікарські речовини - похідні п'ятичленних гетероциклів.

ПЛАН:

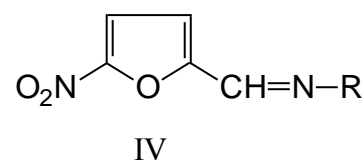
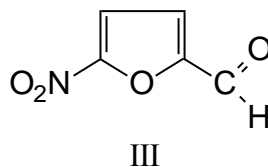
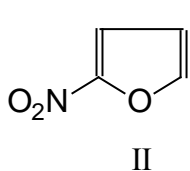
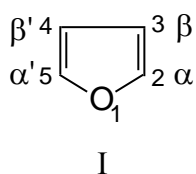
1. Лікарські речовини – похідні фурану.
2. Лікарські речовини – похідні піролу.
3. Лікарські речовини – похідні піразолу.
4. Лікарські речовини – похідні імідазолу.
5. Лікарські речовини – похідні триазолу.
6. Лікарські речовини – похідні імідазоліну.

Гетероциклічні сполуки – це органічні речовини, що містять цикли, до складу яких, окрім атомів карбону, входять один або декілька атомів інших елементів – гетероатомів.

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ - ПОХІДНІ ФУРАНУ

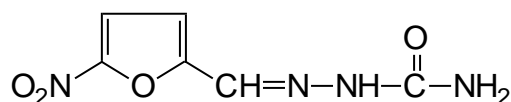
Фуран (I) – 5-членний гетероцикл з одним атомом кисню.

У медичній практиці застосовуються похідні нітрофурану (II), серед яких виділяється група синтетичних похідних 5-нітрофурфуролу (III) загальної формули (IV):



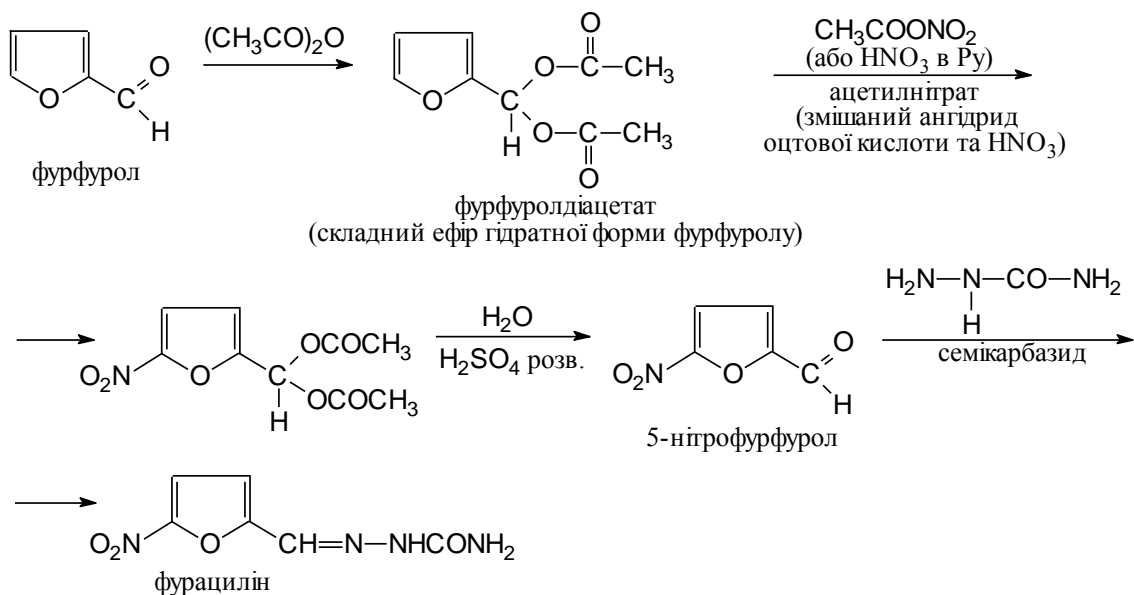
У медицині застосовуються фурацилін, фурадонін, фуразолідон.

Нітрофурал (Nitrofuralum) (ДФУ) Фурацилін (Furacilinum)



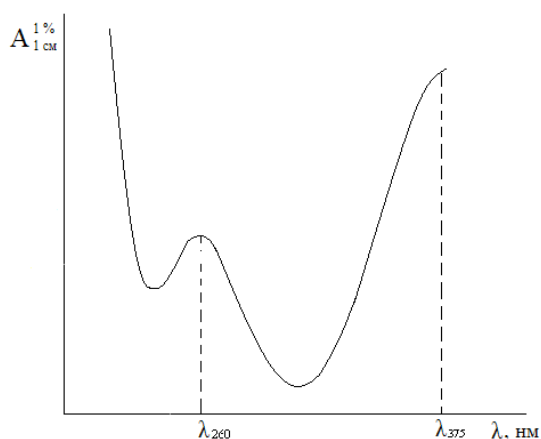
5-Нітро-2-фуральдегіду семікарбазон

Здобування. Вихідною речовиною для синтезу фурациліну та інших лікарських засобів групи 5-нітрофурфуролу є фурфурол:



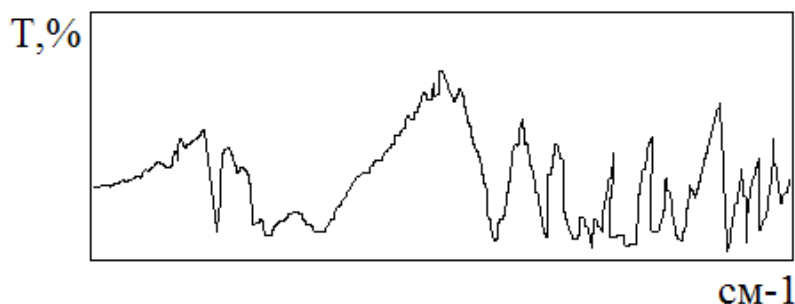
Властивості. Нітрофурал являє собою кристалічний порошок жовтого кольору. Дуже мало розчинний у воді, мало розчинний у 96%-вому спирті, практично не розчинний в ефірі. Розчинність у воді покращується в присутності натрію хлориду.

Ідентифікація. А. УФ-спектроскопія в водному ДМФА (в захищеному від яскравого світла місці).

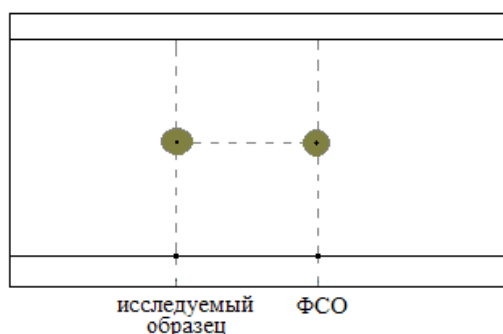


$$\frac{A_{375}}{A_{260}} = \text{від } 1,15 \text{ до } 1,30$$

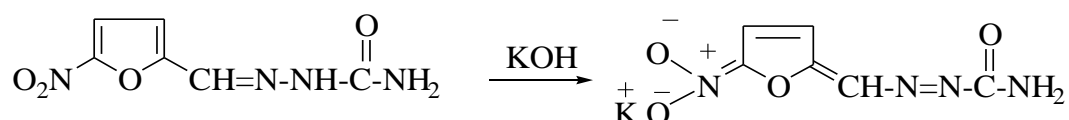
В. ІЧ-спектроскопія



С. Тонкошарова хроматографія

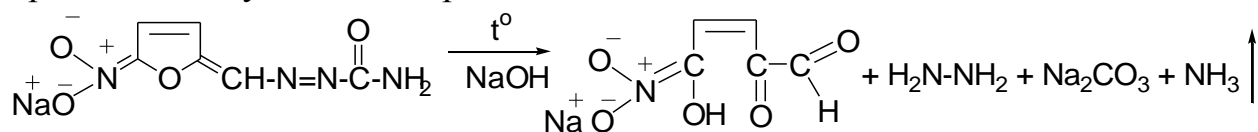


D. При розчиненні субстанції в диметилформаміді і подольшому додаванні розчину калію гідроксиду спиртового з'являється фіолетово-червоне забарвлення:



Нефармакопейні реакції: 1. При розчиненні субстанції в суміші рівних об'ємів води і розчину лугу з'являється оранжево-червоне забарвлення, що можна пояснити утворенням солі ацинітроформи (див. вище).

При подальшому нагріванні одержаного лужного розчину нітрофуралу виділяється амоніак, який виявляють за запахом або за посинінням вологого червоного лакмусового папіра:



Фурадонін та фуразолідон також утворюють у лужному середовищі забарвлені продукти, тому ця реакція є для них груповою.

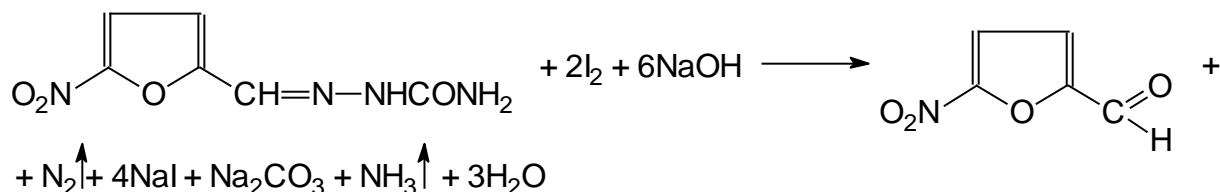
2. У літературі описані також інші реакції тотожності похідних 5-нітрофурану, які супроводжуються утворенням забарвлених продуктів. Нітрофуралу у цих реакціях утворює такі забарвлення:

Реактив	Спостереження
95%-вий етанол, 10%-вий розчин CuSO_4 , 10%-вий розчин NaOH	Темно-червоне забарвлення та осад
Пергідроль, 30%-вий розчин NaOH	Блідо-жовте забарвлення
95%-вий етанол, 5%-вий розчин нітропрусиду натрію	Червоне забарвлення та осад
Реактив Несслера	Червонувато-коричневе забарвлення

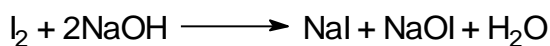
3. При нагріванні у кислому середовищі з цинковим пилом нітрофуралу повільно розчиняється і розчин знебарвлюється внаслідок відновлення нітрогрупи до аміногрупи і утворення семікарбазону 5-амінофуруролу.

Кількісне визначення. 1. УФ-спектрофотометрія (проводять в водному ДМФА, в захищеному від яскравого світла місці, метод стандарта при $\lambda = 375$ нм) (ДФУ).

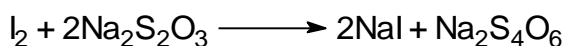
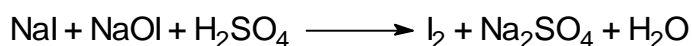
2. Йодометрія в лужному середовищі, зворотне титрування, індикатор – крохмаль, $s=1/2$. Наважку лікарської речовини розчиняють у присутності натрію хлориду у воді в мірній колбі при нагріванні на водяному нагрівнику. До певної кількості розчину додають надлишок титрованого розчину йоду та розчин лугу. Відбувається окисно-відновна реакція, яку в загальному вигляді можна подати схемою:



У лужному середовищі йод знаходиться у вигляді йодиду та гіпойодиду:



Після підкислення йод, що виділився, відтитровують розчином натрію тіосульфату з мікробюретки:



Паралельно проводять контрольний дослід.

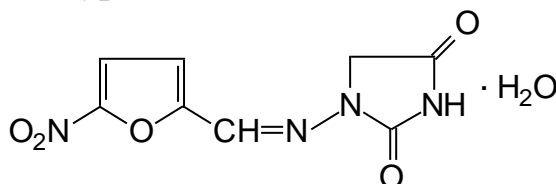
3. Фотоколориметрія, яка полягає у визначенні оптичної густини забарвленого лужного розчину фурациліну.

Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у прохолодному захищеному від світла місці.

Застосування. Антибактеріальний засіб, активний по відношенню до грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Зовнішньо у вигляді розчинів (1:5000) для лікування та попередження гнійно-запальних процесів та внутрішньо для лікування бактерійної дизентерії.

Нітрофурантоїн (Nitrofurantoinum)

Фурадонін (Furadoninum)



1-[[Нітрофуран-2-іл)метилена]аміно]імідазол-2,4-діон

Властивості. Жовтий кристалічний порошок без запаху або із слабким запахом, гіркий на смак. Дуже мало розчинний у воді і 95 %-ному спирті, мало розчинний в ацетоні, розчинний у диметилформаміді.

Ідентифікація. 1. Розчин фурадоніну в диметилформааміді, забарвлений у жовтий колір, при додаванні декількох крапель спиртового розчину калію гідроксиду забарвлюється в коричнево-жовтий колір

2. При взаємодії водного розчину речовини з розчином натрію гідроксиду з'являється темно-червоне забарвлення.

Кількісне визначення. 1. УФ-спектрофотометрія

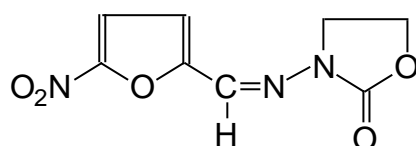
2. Фотоколориметрія за реакцією з водним розчином луку.

3. Алкаліметрія в неводному середовищі, титрант – розчин натрію метилату в суміші диметилформааміду і діоксану, індикатор – тимоловий синій, $s=1$.

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

Застосування. Антибактеріальний засіб.

Фуразолідон (Furasolidonum)



N-(5-Нітро-2-фурфуриліден)-3-амінооксазолідон-2

Властивості. Жовтий або зеленкувато-жовтий порошок без запаху, гіркуватий на смак. Практично не розчинний у воді та ефірі, дуже мало розчинний у 95%-вому спирті.

Ідентифікація. 1. При нагріванні водного розчину речовини з розчином натрію гідроксиду з'являється буре забарвлення.

2. Розчин фуразолідону в диметилформамаміду, забарвлений у жовтий колір, при додаванні декількох крапель спиртового розчину калію гідроксиду забарвлюється у фіолетовий колір, на стінках пробірки – синій.

3. ІЧ-спектроскопія

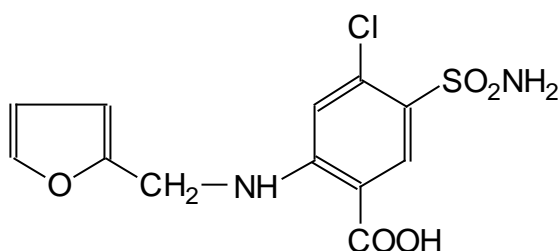
Кількісне визначення. 1. Фотоколориметрія за реакцією зі спиртовим розчином калію гідроксиду.

2. УФ-спектрофотометрія ($\lambda=367$ нм, $A_{1\text{см}}^{1\%}=750$).

Зберігання. У добре закупореній тарі, яка вберігає від дії світла.

Застосування. Антибактерійний та антипротозойний засіб.

Фуросемід (Furosemidum)

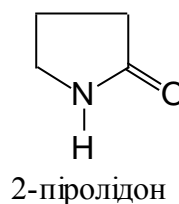
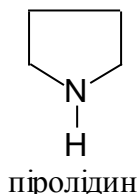
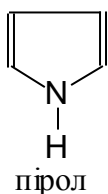


4-Хлор-2-(фурфуриламіно)-5-сульфамойлбензойна кислота

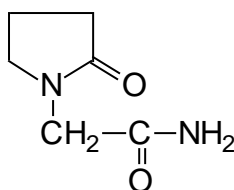
Застосування. Діуретичний (салуретичний) засіб.

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ - ПОХІДНІ ПІРОЛУ

Похідні піролу, які застосовуються в медицині, найчастіше є похідними 2-оксопіролідину:



Пірацетам (Piracetam) (ДФУ)
Ноотропіл



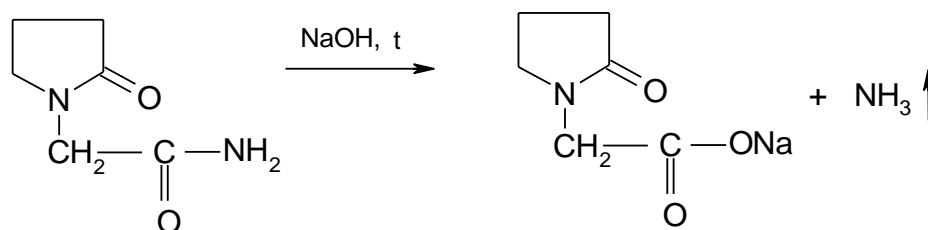
2-(2-Оксопіролідин-1-іл)ацетамід

Властивості. Білий кристалічний порошок, легко розчинний у воді й етанолі, мало розчинний у хлороформі.

Ідентифікація. А. ІЧ-спектроскопія.

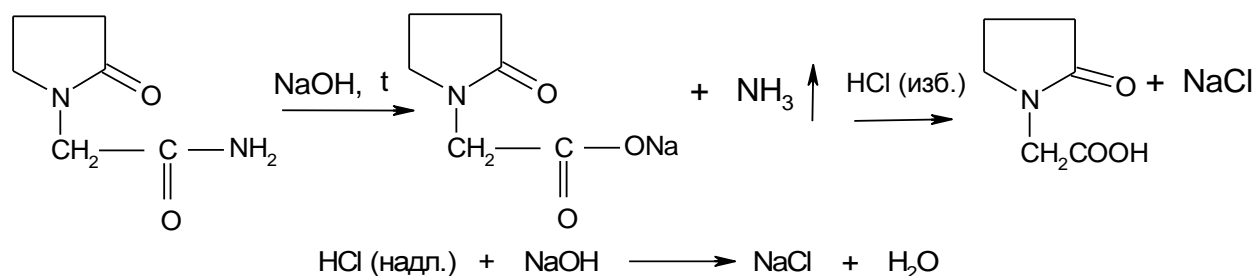
Нефармакопейні реакції: 1. Відсутність виражених максимумів поглинання в УФ-спектрі 1%-вого водного розчину в інтервалі 230-350 нм.

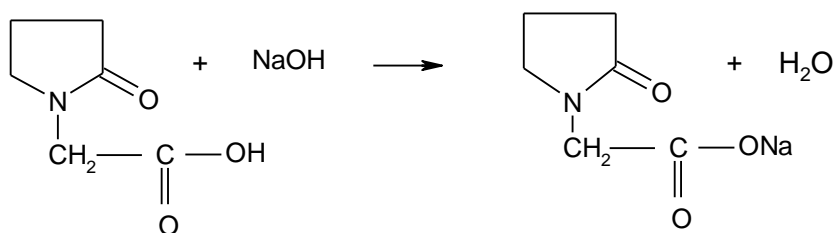
2. Виділення аміаку при нагріванні з розчином натрію гідроксиду:



Кількісне визначення. 1. Рідинна хроматографія (ДФУ)

2. Згідно Ph.Eur. попередньо проводять лужний гідроліз субстанції, після чого додають надлишок титрованого розчину кислоти хлористоводневої із послідовним титруванням реакційної суміші розчином натрію гідроксиду, індикатор – фенолфталеїн, s = 1:





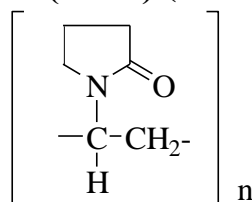
2. Визначення азоту в органічних сполуках.

Зберігання. У сухому, захищеному від світла місці.

Застосування. Психотропний (ноотропний) засіб.

Повідон (Povidonum) (ДФУ)

Полівінілпіролідон (ПВП) (Polivinylpyrrolidonum)



α -Гідро- ω -гідрополі[1-(2-оксо-піролідин-1-іл)етилен] (складається з лінійних полімерів 1-етенілпіролідин-2-ону)

Здатність низькомолекулярних ПВП утворювати комплекси з токсичними речовинами, які швидко виводяться з організму, використовувалась для дезінтоксикації, але зараз використання цих препаратів заборонено.

3-5%-ні розчини ПВП з молекулярною масою 30000-40000 застосовують як замітник плазми крові.

Повідон-йод (Povidonum iodinatum) (ДФУ)

Комплекс йоду та повідону.

Властивості. Аморфний порошок жовтувато-коричневого або червонувато-коричневого кольору. Розчинний у воді і 96%-ному спирті, практично не розчинний в ацетоні.

Ідентифікація. А. ІЧ-спектроскопія.

В. З розчином крохмалю утворює темно-синє забарвлення (реакція на йод).

С. Після знебарвлення субстанції дією натрію сульфідом субстанція дає реакцію з розчином калію дихромату у кислому середовищі – утворюється світло-коричневий осад.

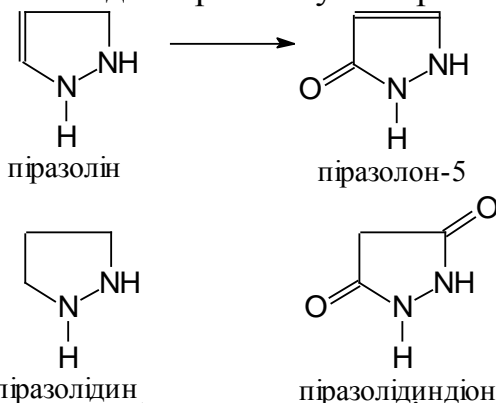
Кількісне визначення. Титрують натрію тіосульфатом за зв'язаним йодом в оцтовому середовищі, індикатор – крохмаль. Розрахунок проводять за активним йодом.

Зберігання. У захищеному від світла місці.

Застосування. Повідон-йод відноситься до йодофорів. При контакті зі шкірою та слизовими оболонками йод поступово і рівномірно вивільняється не визиваючи опіків.

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ - ПОХІДНІ ПІРАЗОЛУ

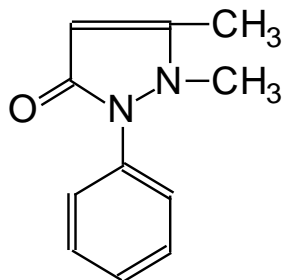
У медицині застосовуються як анальгетики, протизапальні та жарознижувальні засоби похідні піразоліну та піразолідину:



До похідних піразолону-5 належать антипірин та анальгін, а до похідних піразолідиндіону – бутадіон.

Феназон (Phenazone) (ДФУ)

Антипірин (Antipyrinum)



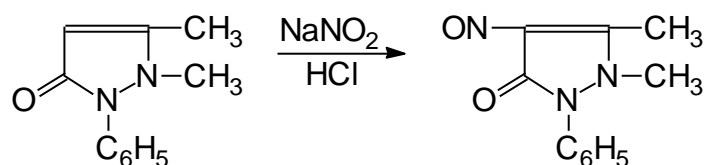
1,5-Диметил-2-феніл-1,2-дигідро-3H-піразол-3-он

Властивості. Безбарвні кристали або білий кристалічний порошок без запаху, гіркуватий на смак. Дуже легко розчинний у воді, легко розчинний у спирті, хлороформі, важко розчинний в ефірі.

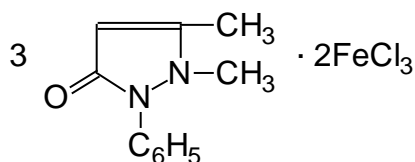
Ідентифікація. А. Визначення температури плавлення (109-113°C)

В. ІЧ-спектроскопія в порівнянні з ФСЗ феназону.

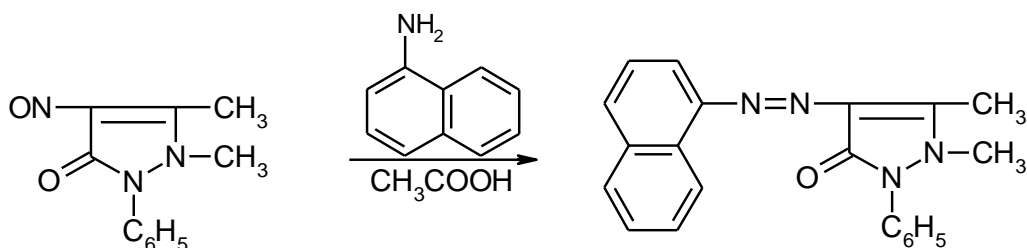
С. З розчином натрію нітриту в кислому середовищі утворюється нітритоантипірин смарагдово-зеленого кольору:



Д. Розчин антипірину від додавання феруму (III) хлориду забарвлюється в інтенсивний червоний колір внаслідок утворення комплексу ферипірину:



Нефармакопейні реакції: 1. Утворення піразолонового барвника. Спочатку отримують нітрузоантипірин, який з розчином α -нафтиламіну дає фіолетово-червоне забарвлення:

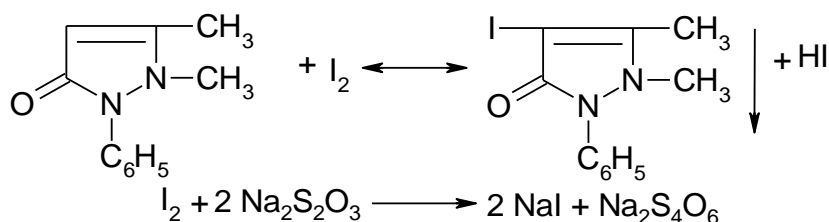


Серед похідних піразолу цю реакцію дає тільки антипірин.

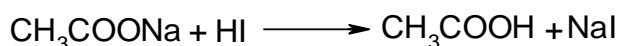
Випробування на чистоту. Специфічною домішкою в антипірині є натрію бензолсульфонат, який виявляють за розчиненням речовини в дихлоретані - розчин має бути безбарвним і прозорим.

Кількісне визначення. Йодометрія, зворотне титрування з контрольним дослідом, індикатор – крохмаль, $s=1$.

До розчиненої наважки лікарської речовини додають титрований розчин йоду, натрію ацетат і хлороформ. Надлишок йоду відтитровують розчином натрію тіосульфату:



Натрію ацетат у реакційну суміш додають для зв'язування кислоти йодоводневої, яка може окиснюватися киснем повітря до вільного йоду, а також для попередження зворотності процесу йодування:

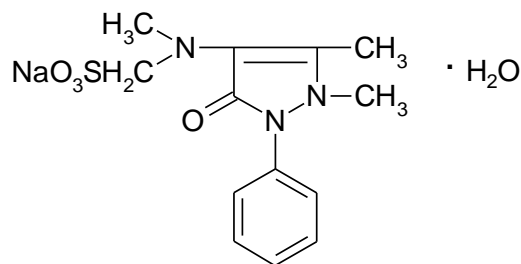


Йодопірин, що утворюється, нерозчинний у воді і може адсорбувати на своїй поверхні деяку кількість вільного йоду, у зв'язку з чим для розчинення осаду додають хлороформ.

Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Болезаспокійливий, жарознижувальний і протизапальний засіб. При місцевому застосуванні (10-20%-ві розчини) виявляє деяку кровоспинну дію (носова, паренхіматозна кровотечі).

**Метамізолу натрієва сіль (Metamizolum natricum) (ДФУ)
Анальгін (Analginum)**

Metamizole Sodium *

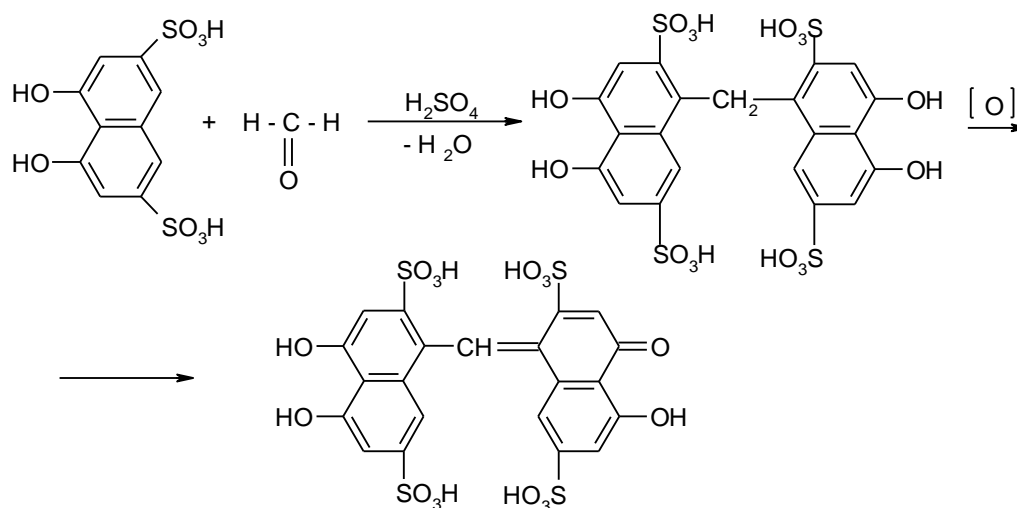
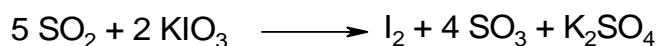
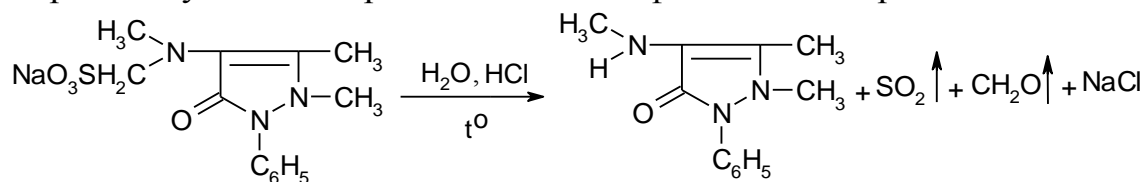
[(1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1*H*-піразол-4-іл)-*N*-метиламіно]метансульфонат

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. У присутності вологи розкладається. Водні розчини при стоянні жовтіють. Дуже легко розчинний у воді, розчинний у 96%-вому спирті.

Ідентифікація. А. ІЧ-спектроскопія.

В. Субстанція з розчином водню пероксиду концентрованого дає синє забарвлення, яке швидко зникає і через декілька хвилин переходить в інтенсивне-червоне.

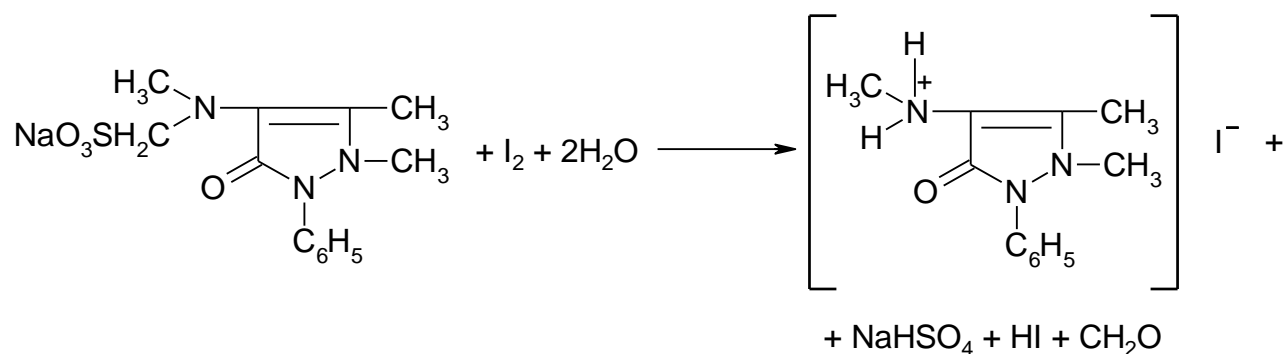
С. Пробірку з підкисленим розчином субстанції нагрівають і потім накривають фільтрувальним папером, змоченим розчином калію йодату та розчином крохмалю. Пари сірки (IV) оксиду, що виділяються, забарвлюють папір у синій колір. Формальдегід, що виділяється, з розчином натрієвої солі кислоти хромотропової у кислоті сірчаній дає синьо-фіолетове забарвлення:



Д. Субстанція дає реакції на натрій.

Нефармакопейна реакція: Підкислений спиртовий розчин субстанції при додаванні розчину калію йодату забарвлюється в малиновий колір (проміжні продукти окиснення), а при подальшому додаванні реактиву забарвлення посилюється і виділяється бурий осад йоду.

Кількісне визначення. Йодометрія (ДФУ), пряме титрування, індикатор - крохмаль, $s=1$:

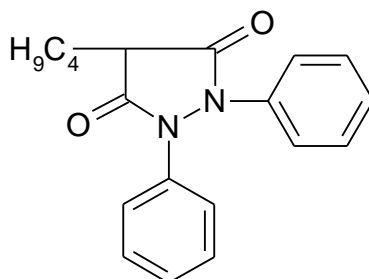


Зберігання. У добре закупорених склянках із темного скла, у захищеному від світла місці.

Застосування. Анальгетичний, протизапальний та жарознижуючий засіб. В зв'язку з побічними ефектами, прийнятий наказ про обмеження його застосування.

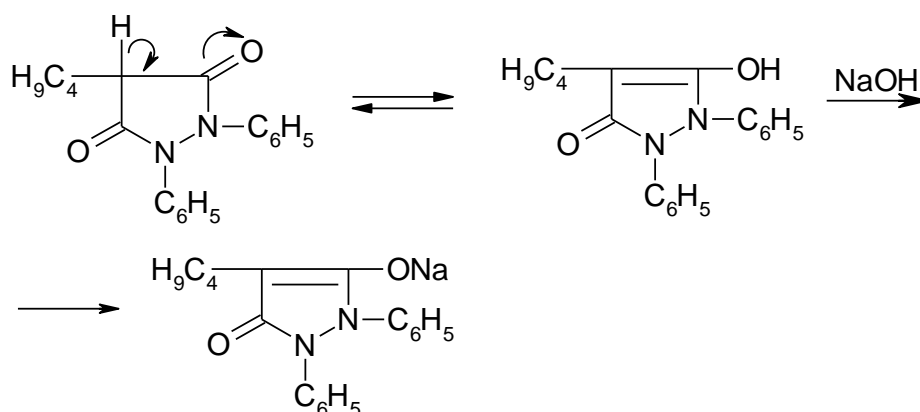
Бутадіон (Butadionum)

Phenylbutazone *



1,2-Дифеніл-4-бутилпіразолідиндіон-3,5

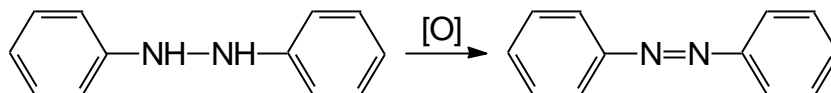
Властивості. Білий, іноді з ледь жовтуватим відтінком порошок. Практично не розчинний у воді, важко розчинний у спирті, легко розчинний у розчині натрію гідроксиду, хлороформі, ефірі й ацетоні, практично не розчинний у кислотах розведених. Розчинність бутадіону в лугах пояснюється його кислотними властивостями, обумовленими наявністю рухомого водню при атомі вуглецю в положенні 4. В результаті кето-єнольної таутомерії утворюється кисла єнольна форма, яка з лугом утворює розчинну в воді сіль:



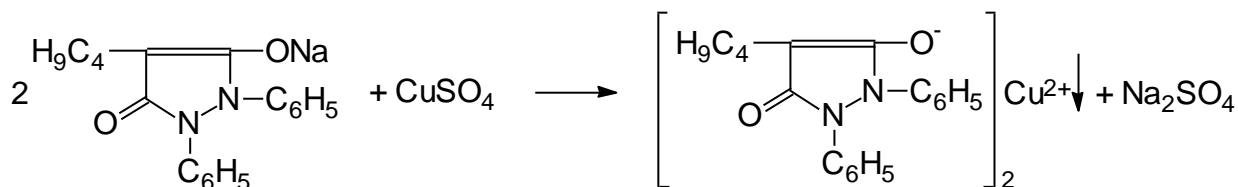
Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними показниками: визначення температури плавлення, ІЧ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

2. Після нагрівання субстанції із сумішшю кислот оцтової і хлористоводневої концентрованих додають натрію нітрит – з'являється жовте забарвлення. До одержаного розчину додають лужний розчин β-нафтолу; спостерігається випадіння коричнево-червоного осаду.

3. При окисненні розчином натрію нітриту в кислоті сірчаній концентрованій з'являється оранжеве забарвлення, яке переходить у вишневе. Одночасно спостерігається виділення бульбашок газу. В жорстких умовах бутадіон як похідна гідразобензолу окислюється до похідних азобензолу:



4. З розчинами солей важких металів субстанція утворює нерозчинні забарвлені солі. Після нейтралізації лугом бутадіон з розчином купруму (II) сульфату дає осад сіруватого кольору, який переходить в блідо-голубий:



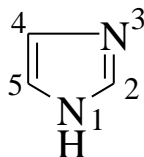
Кількісне визначення. Алкаліметрія в середовищі ацетону, пряме титрування, індикатор – фенолфталеїн, $s=1$.

Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла.

Застосування. Болезаспокійливий, протизапальний і жарознижувальний засіб. В зв'язку з побічними ефектами використання обмежене.

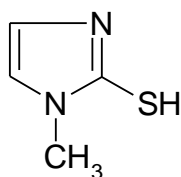
ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ - ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ

Імідазол – п'ятичленний гетероцикл з двома атомами нітрогену, розташованими в положеннях 1,3:



Серед лікарських засобів, похідних імідазолу, в медичній практиці застосовують мерказоліл, метронідазол.

Тіамазол (Tiamazolum)
Мерказоліл (Mercazolylum)

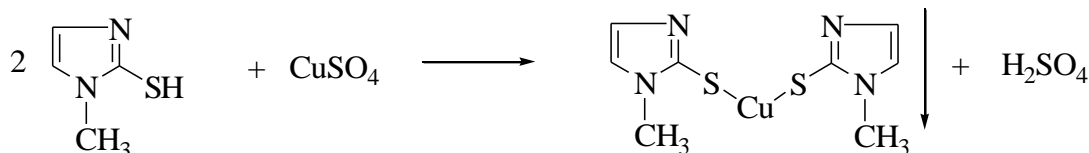


1-Метил-1,3-дигідро-2*H*-імідазол-2-тіон

Властивості. Білий або жовтуватий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом, гіркий на смак. Легко розчинний у воді, етанолі, хлороформі, мало розчинний в ефірі.

Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними показниками: визначення температури плавлення, ІЧ- та УФ-спектроскопія, тонкошарова хроматографія.

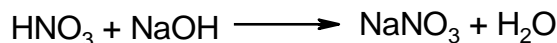
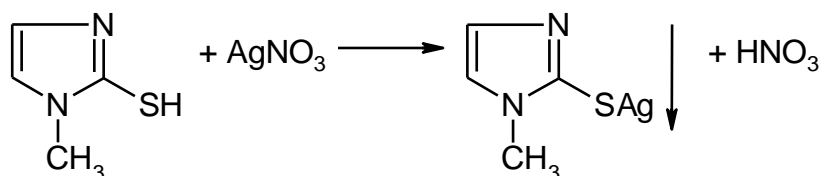
2. Утворення меркаптидів із солями важких металів: з аргентуму нітратом – білий осад; з купруму (II) сульфатом – сіро-синій; зі свінцю ацетатом – жовтий:



3. При взаємодії лужного розчину мерказолілу з натрію нітропрусидом з'являється жовте забарвлення, яке переходить у зелене, а після додавання оцтової кислоти – у блакитне.

4. З амонію ванадатом – синьо-зелене забарвлення.

Кількісне визначення. Алкаліметрія за замісником, пряме титрування, індикатор – бромтимоловий синій, $s=1$. Метод полягає в утворенні срібної солі при взаємодії з аргентуму нітратом і титруванні кислоти нітратної, яка звільнилася, розчином натрію гідроксиду:

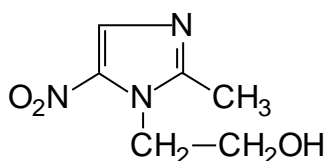


Зберігання. У добре закупореній тарі, що вберігає від дії світла, в сухому місці.

Застосування. Антитиреоїдний засіб.

Метронідазол (Metronidazolum)

Flagyl *



2-(2-Метил-5-нітро-1*H*-імідазол-1-іл)етанол

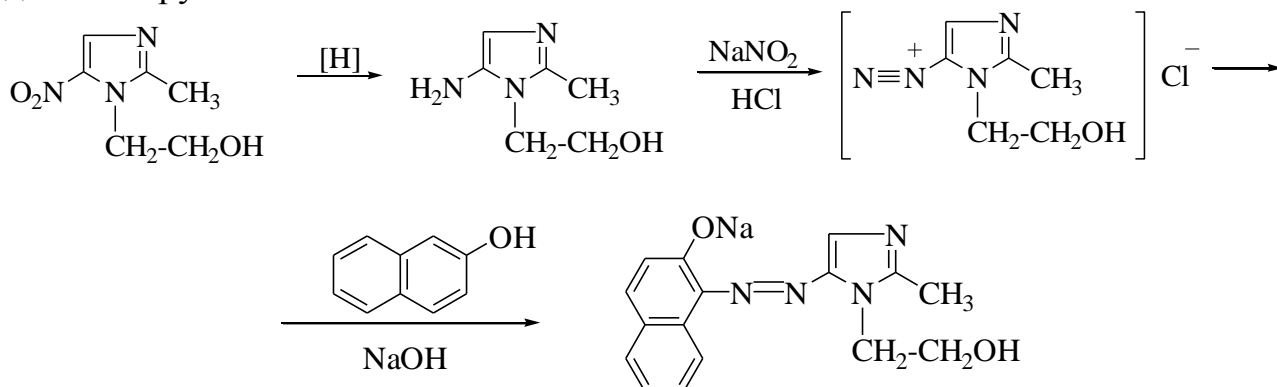
Властивості. Білий або ледь зеленкувато-жовтуватого кольору кристалічний порошок без запаху. Мало розчинний у воді, важко розчинний в етанолі.

Ідентифікація. 1. За фізико-хімічними показниками: визначення температури плавлення, ІЧ- та УФ-спектроскопія.

2. При нагріванні з 4%-вим розчином натрію гідроксиду з'являється червоно-фіолетове забарвлення, що переходить у жовте при додаванні кислоти хлористоводневої, а при підлученні виникає знову.

3. За температурою плавлення пікрату (148-153°C).

4. Реакція утворення азобарвника після попереднього відновлення нітрогрупи до аміногрупи:



Кількісне визначення. 1. Ацидиметрія в неводному середовищі, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s=1$.

2. УФ-спектрофотометрія.

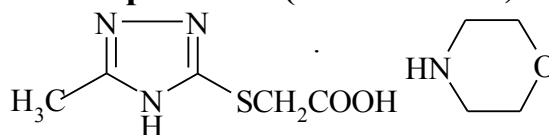
3. Фотоколориметрія.

Зберігання. У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Антипротозойний засіб широкого спектру дії. Антибактерійний засіб для лікування анаеробних інфекцій. Застосовують також для лікування виразки шлунка і для сенсibiliзації до спиртних напоїв при алкоголізмі.

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ – ПОХІДНІ ТРІАЗОЛУ

Тіотриазолін (Thiotriazolin)

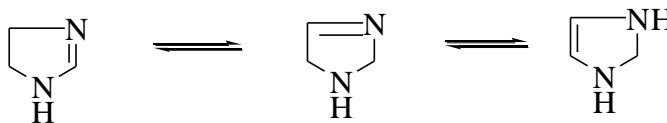


Морфолінію 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат

Застосування. Гепато- та кардіопротектор. Має антиоксидантну, протизапальну, противірусну та імуномодулюючу дію.

ЛІКАРСЬКІ РЕЧОВИНИ - ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛІНУ

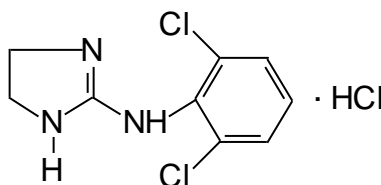
Імідазолін – частково гідрований імідазол, може існувати в декількох таутомерних формах:



До лікарських засобів, похідних імідазоліну, належить клофелін.

Клонідину гідрохлорид (*Clonidini hydrochloridum*) (ДФУ) Клофелін (*Clophelinum*)

Catapresan *



2-[(2,6-Дихлорфеніл)аміно]-2-імідазоліну гідрохлорид

Властивості. Кристалічний порошок білого або майже білого кольору. Розчинний у воді і 96%-вому етанолі.

Ідентифікація. А. УФ-спектроскопія.

В. ІЧ- спектроскопія

С. Тонкошарова хроматографія.

Д. Субстанція дає реакцію (а) на хлориди.

Кількісне визначення. 1. Алкаліметрія у спиртовому середовищі, використовують в якості титранту розчин натрію гідроксиду етанольний. Кінець титрування встановлюють потенціометрично, $s=1$ (ДФУ).

2. Ацидиметрія в неводному середовищі (суміш оцтового ангідриду і кислоти мурашиної) в присутності меркурію (II) ацетату, індикатор – кристалічний фіолетовий, $s=1$.

Зберігання. У добре закупореній тарі, у захищеному від світла місці.

Застосування. Гіпотензивний засіб.

ЛІТЕРАТУРА

1. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. Доповнення 1. – Харків: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
3. Державна фармакопея України / Державне підприємство “Науково-експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид. Доповнення 2. – Харків: РІРЕГ, 2008. – 620 с.
4. Фармацевтична хімія. Навч. посіб. для студ. вищ. фарм. навч.закл. III-IV рівнів акредитації. / За заг. ред. П.О. Безуглого. – Вінниця, НОВА КНИГА, 2008. – 560 с.