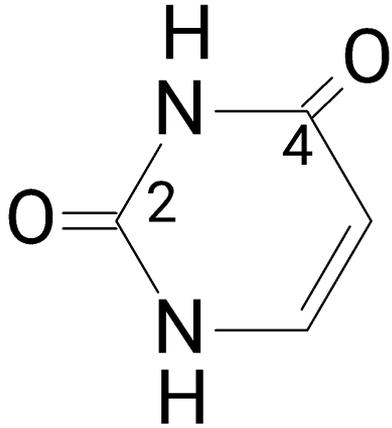


Лекарственные средства – производные пиримидина

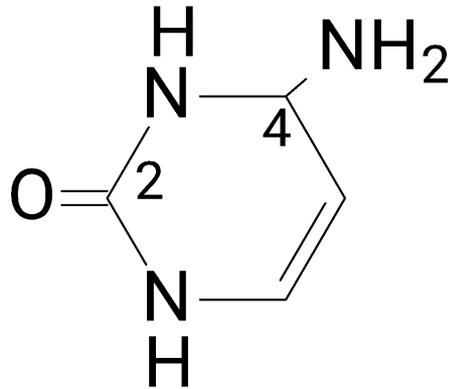
- Пиримидин – шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота в положении 1,3
- Пиримидин не обладает основными свойствами т.к. электронная пара атомов азота участвует в сопряжении с образованием ароматической системы.
- ЛВ – производные пиримидина обладают слабыми кислотными свойствами за счет лактам-лактимной таутомерии.

Производные пириимидина

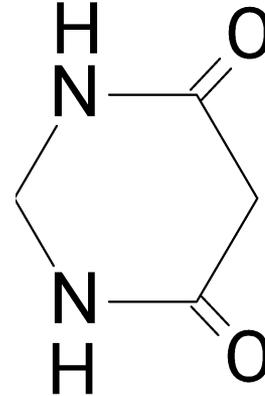
Классификация



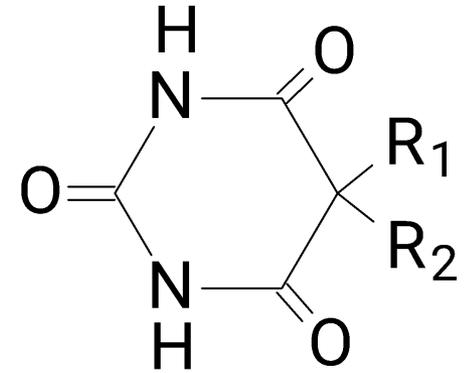
пириимидин-
2,4-диона
(урацил)
метилурацил
фторурацил
фторафур
ставудин



пириимидин-
-4амино-
2-она (цитозин)
ламивудин

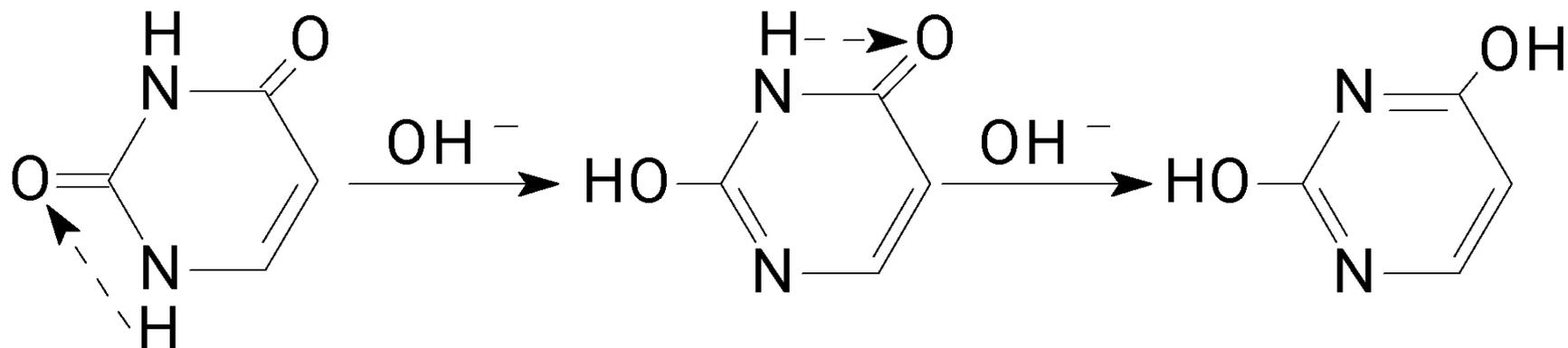


пириимидин-
-4,6-диона
гексамидин



пириимидин-
2,4,6-триона
барбитал
фенобарбитал
бензонал
этаминал

Лактам-лактимная таутомерия производных пириимидина в щелочной среде

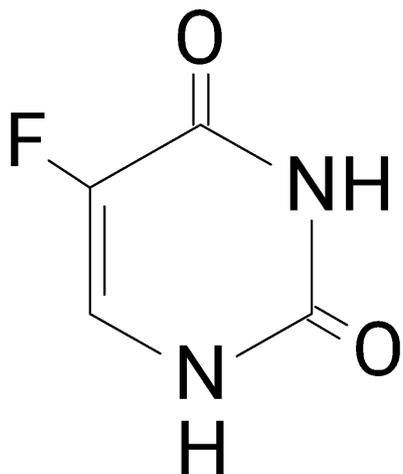


лактамная
форма

лактимная
форма
моноимидольная

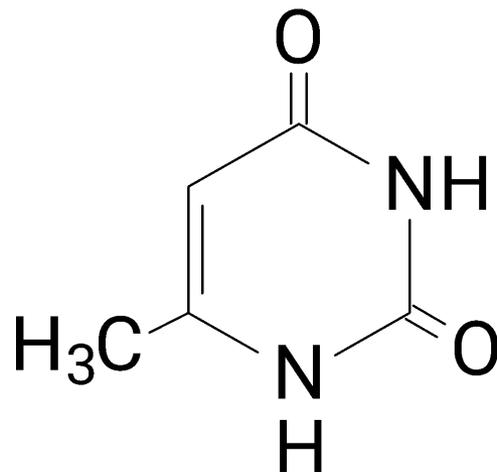
лактимная
форма
диимидольная

Fluorouracil
фторурацил



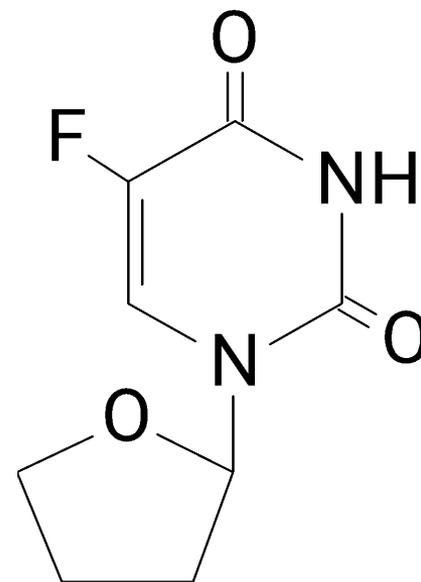
5-фторурацил

Methyluracil



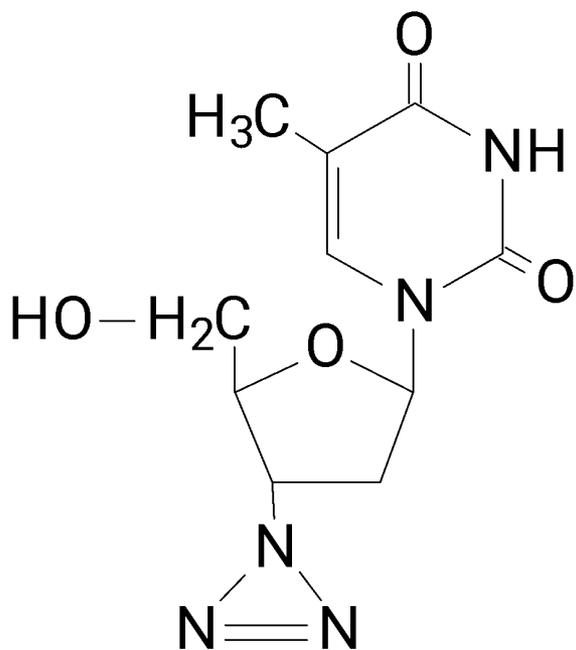
6-метилурацил

Tegafur
тегафур



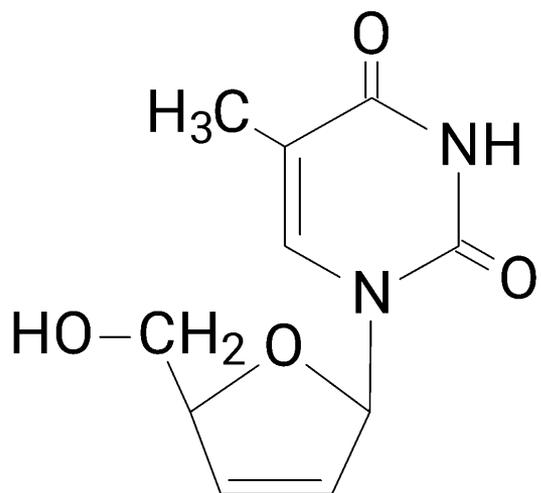
N-(2-фурадинил)-
-5-фторурацил

Zidovudine
азидотимидин



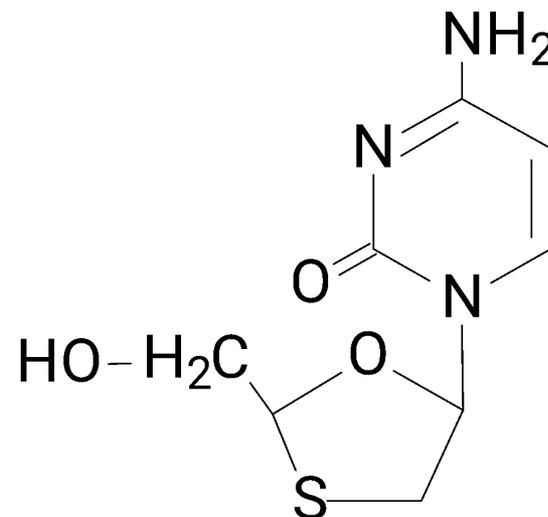
1(3-азидо-2-дезоксирибозил)тимидин

Stavudine



3-дезокситимидин

Lamivudine



[1-(2-оксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]
ЦИТОЗИН

Получение – ЛВ данной группы получают синтетически.

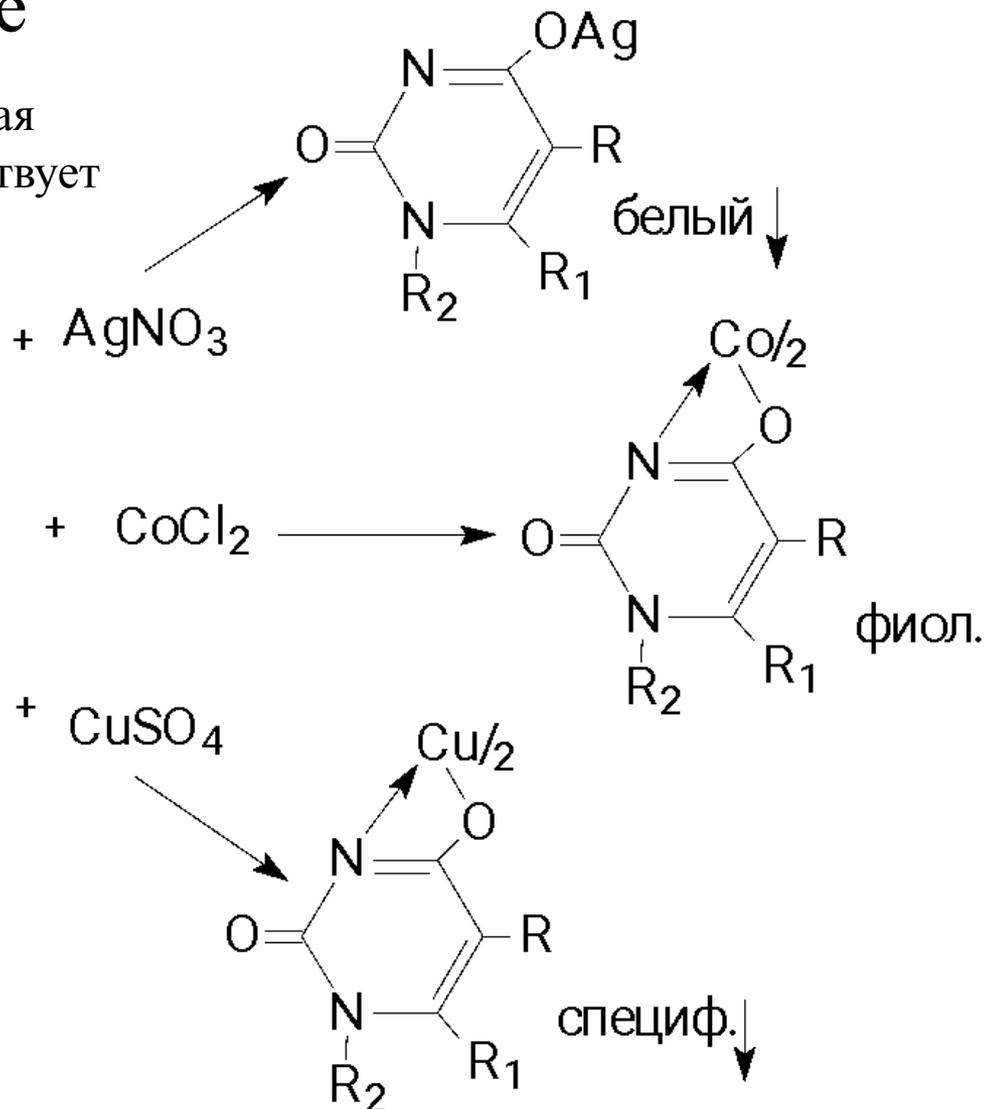
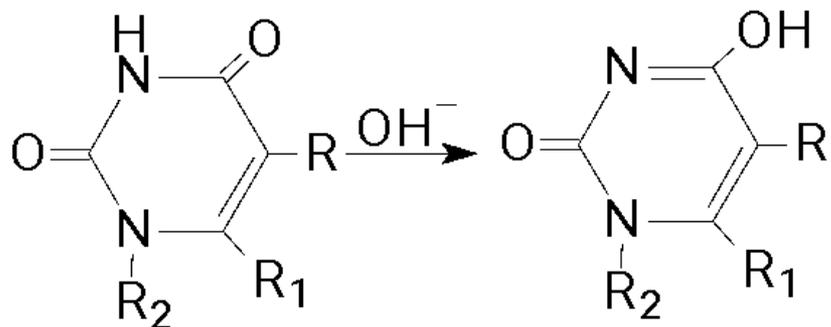
- **Физико-химические свойства.**
- Белые (иногда с желтоватым или бледно-розовым оттенком) кристаллические вещества без запаха. Азидотимидин может существовать в нескольких полиморфных модификациях. Мало растворимы в воде и органических растворителях. Растворимы в щелочах с образованием лактимной (кислотной) формы и при этом проявляют свойства фенолов (реакции Se).

- В химическом отношении ЛВ данной группы вступают в реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов с образованием окрашенных осадков. Реакции протекают в щелочной среде.
- Наличие ароматической системы в щелочной среде позволяет вступать в реакции азосочетания, окисления, замещения и конденсации с альдегидами.

Подлинность

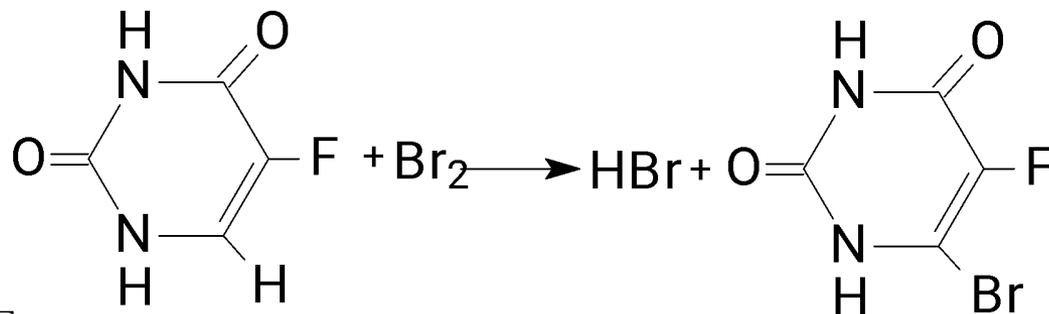
Комплексообразование

В щелочной среде образуется кислотная лактимная форма, которая взаимодействует с солью тяжелого металла

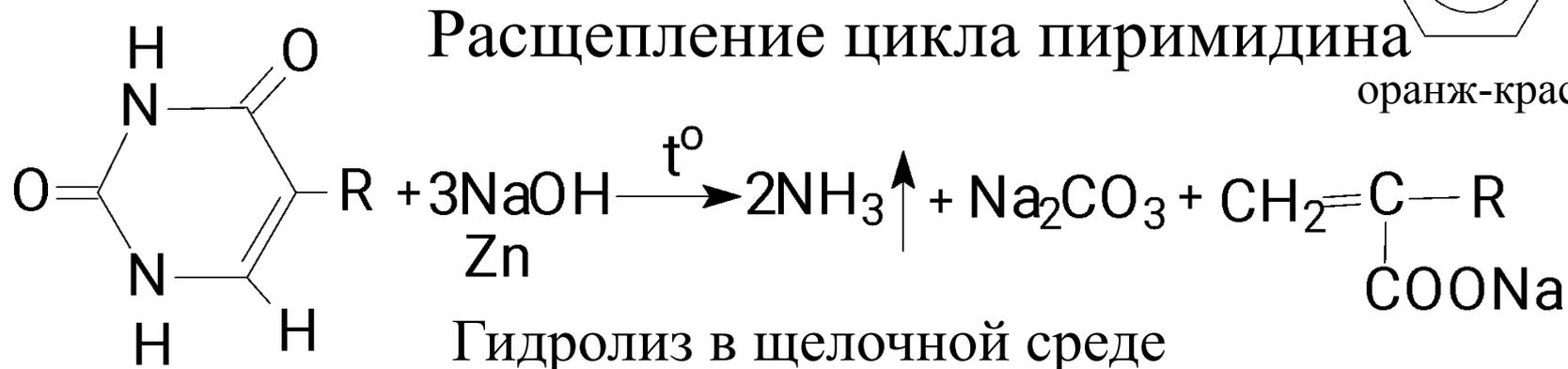


Ароматичность

А. Обесцвечивание бромной воды (для цикла урацила)



Б. Реакция SE

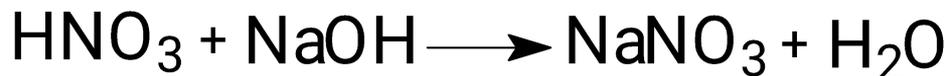
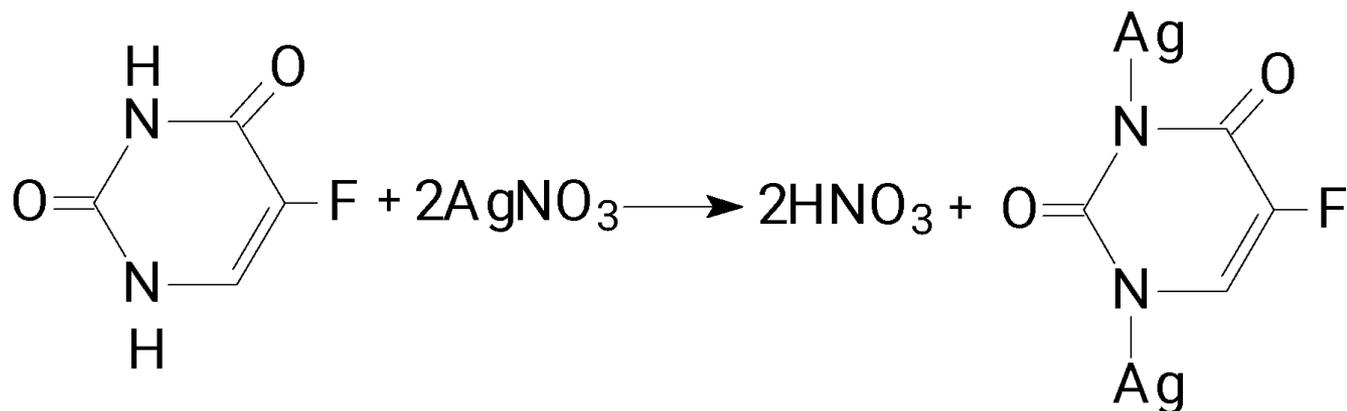


- Фторид-ионы во фторурациле и тегафуре обнаруживают после дегалогенирования металлическим натрием.
- $2F^- + CaCl_2 = CaF_2 + 2Cl^-$
- белый осадок
- $Fe(SCN)_3 + 6F^- = \{FeF_6\}^{3-} + 3SCN^-$
- Красный бесцветный
- Физико-химические методы.
- УФ- и ИК- спектроскопия. ВЭЖХ. Для азидотимидина применяется ЯМРН-спектроскопия (для точности определения).

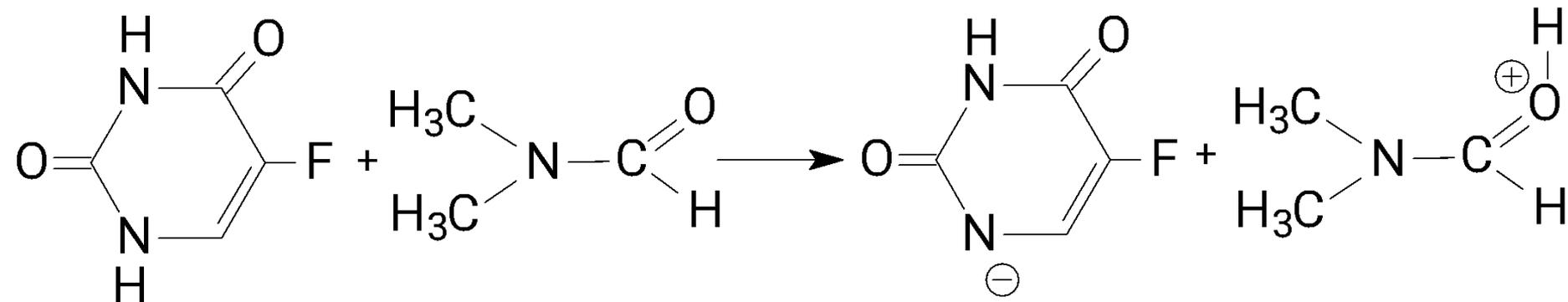
- **Определение примесей.**
- Степень чистоты ЛП данной группы определяют методом ТСХ (отсутствие промежуточных продуктов синтеза и посторонних примесей).
- Методом ВЭЖХ определяют специфические примеси во фторурациле, зидовудине и др.
- Метод ГЖХ – наличие остаточных органических растворителей.

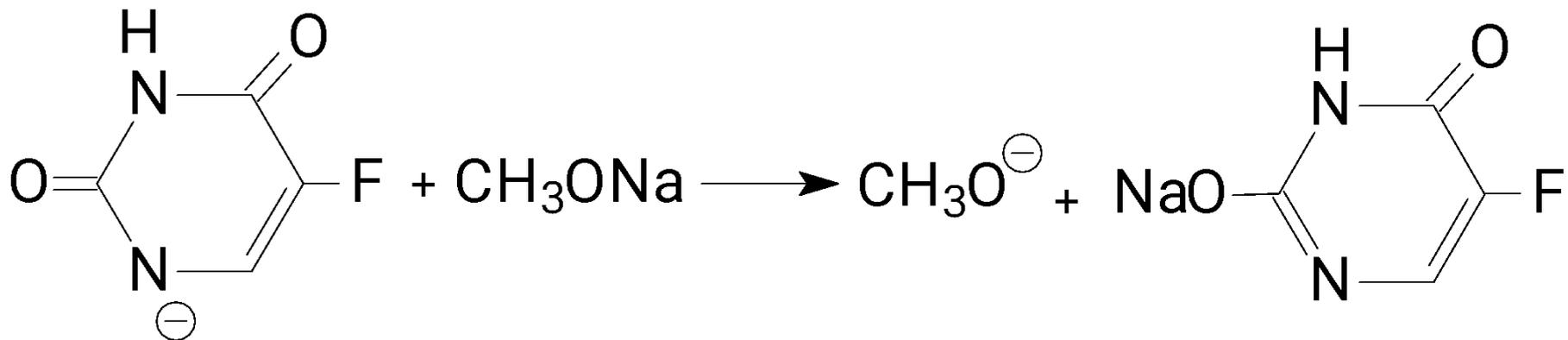
- **Методы количественного определения.**
- 1. Кислотно-основное титрование в водной среде – косвенный вариант после реакции взаимодействия с серебра нитратом.
- 2. Кислотно-основное титрование в среде диметилформамида (для усиления кислотных свойств). Титруют 0,1н раствором натрия метилата. Индикатор тимоловый синий.
- 3. Окислительно-восстановительные методы-броматометрия и иодхлорметрия. Вариант обратного титрования.

1. Косвенное КОТ по реакции с нитратом серебра

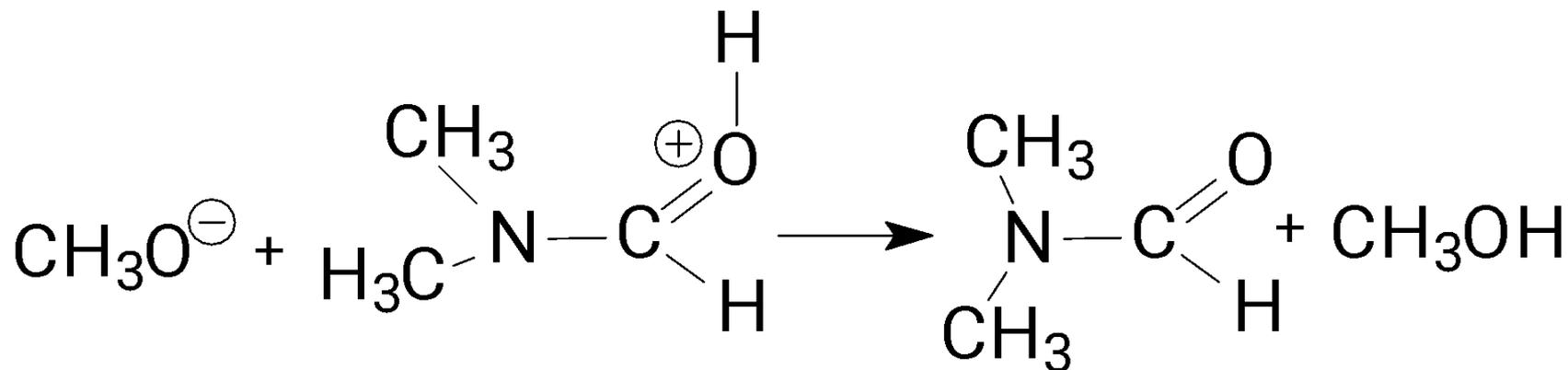


2. КОТ в среде ДМФА – усиление кислотных свойств NH- группы

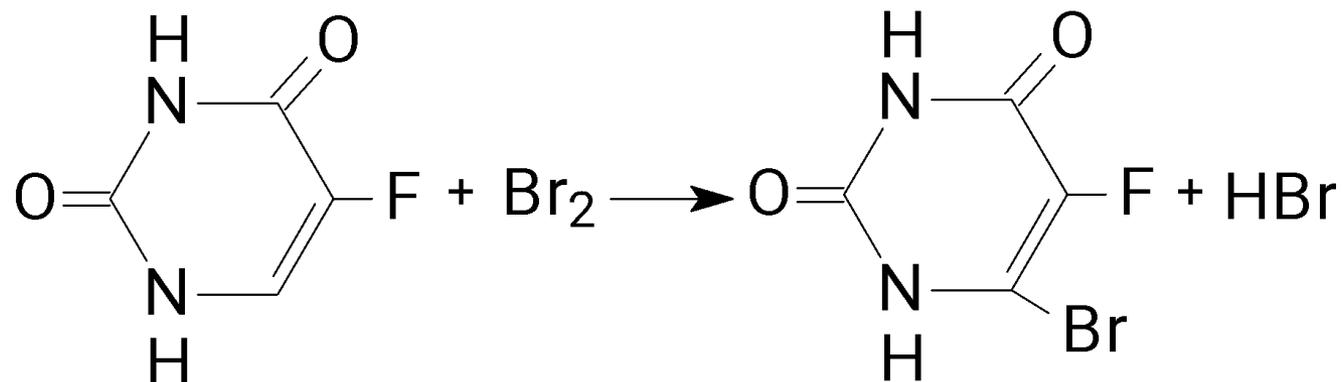
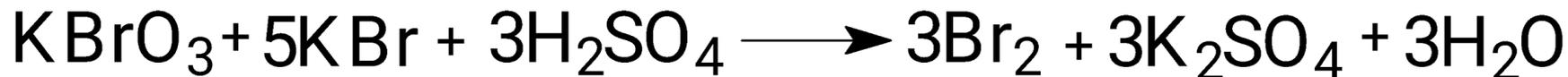




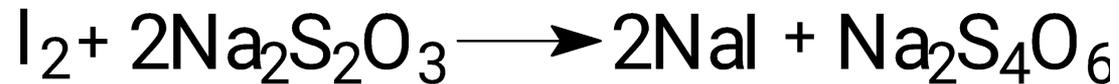
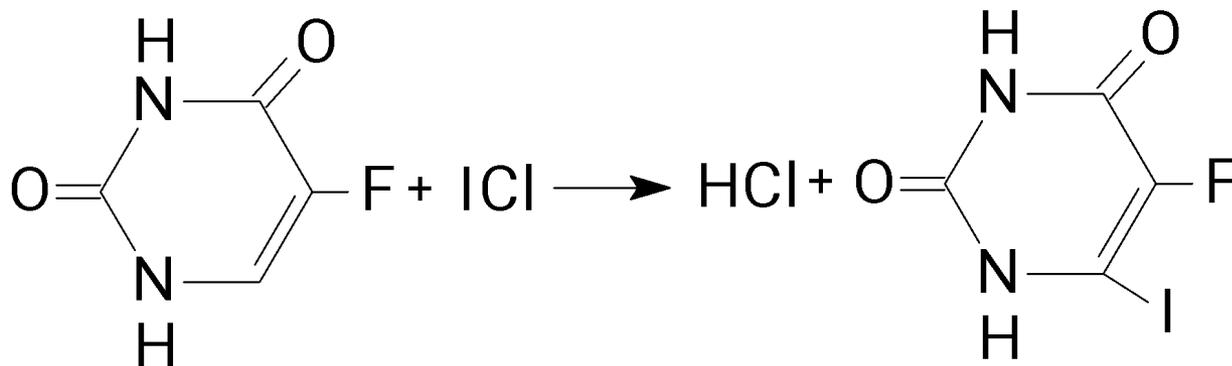
В соответствии с теорией Пирсона, жесткие кислоты (Na^+ , K^+ , Mg^{2+}), являющиеся акцепторами пары электронов, соединяются с жесткими основаниями (OH^- , RO^-)



3. Броматометрия (Э=М.м./2)



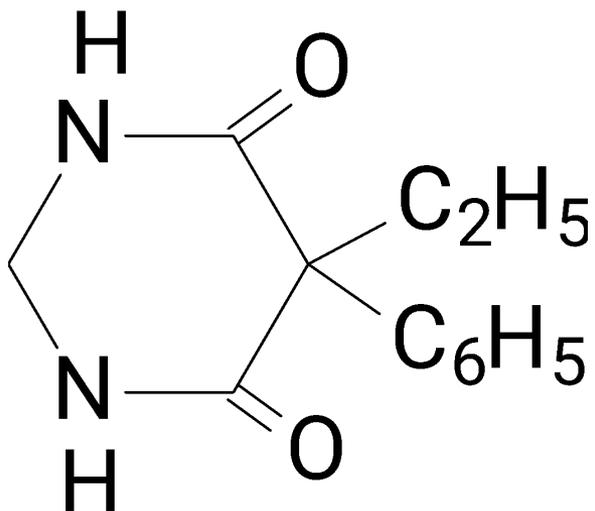
4. Иодохлорметрия ($\mathcal{E} = M.m./2$)



- *Применение.*
- Список А. Фторурацил и тегафур-противоопухолевые средства.
- Список Б. Азидотимидин, ставудин, ламивудин – в терапии ВИЧ-инфекции.
- Список Б. Метилурацил – стимулятор лейкопоэза.
- *Хранение.*
- В хорошо закупоренной таре и защищенном от света месте.

Производные пиримидин-4,6-диона

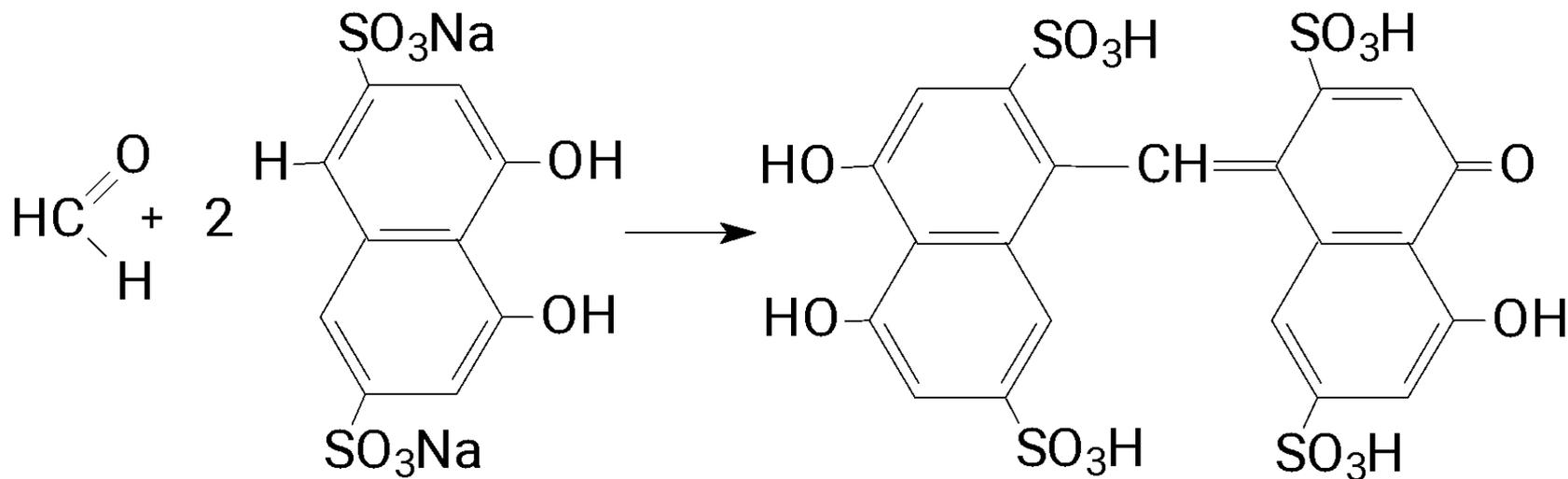
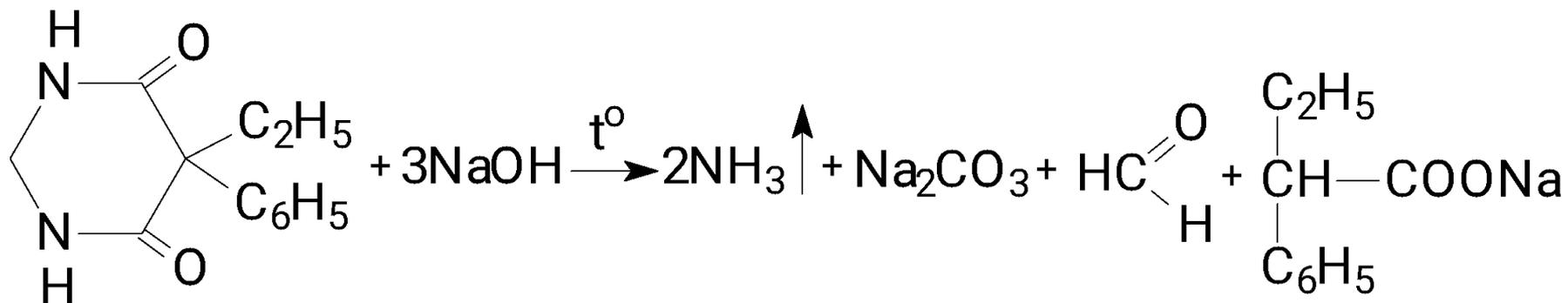
Primidone - Гексамидин



5-этил-5-фенил гексагидропиримидиндион-4,6

- Примидон получают синтетически.
- Примидон – представляет собой белый кристаллический порошок без запаха. Нерастворим в воде, мало растворим в спирте.
- Примидон обладает очень слабыми кислотными свойствами, поэтому вступает в реакции комплексообразования только с сульфатом меди при определенных условиях.
- При гидролизе в щелочной среде образует аммиак, натрия карбонат, натриевую соль фенилэтилуксусной кислоты и формальдегид, который обнаруживают с хромотроповой кислотой.

1. Гидролиз в NaOH среде

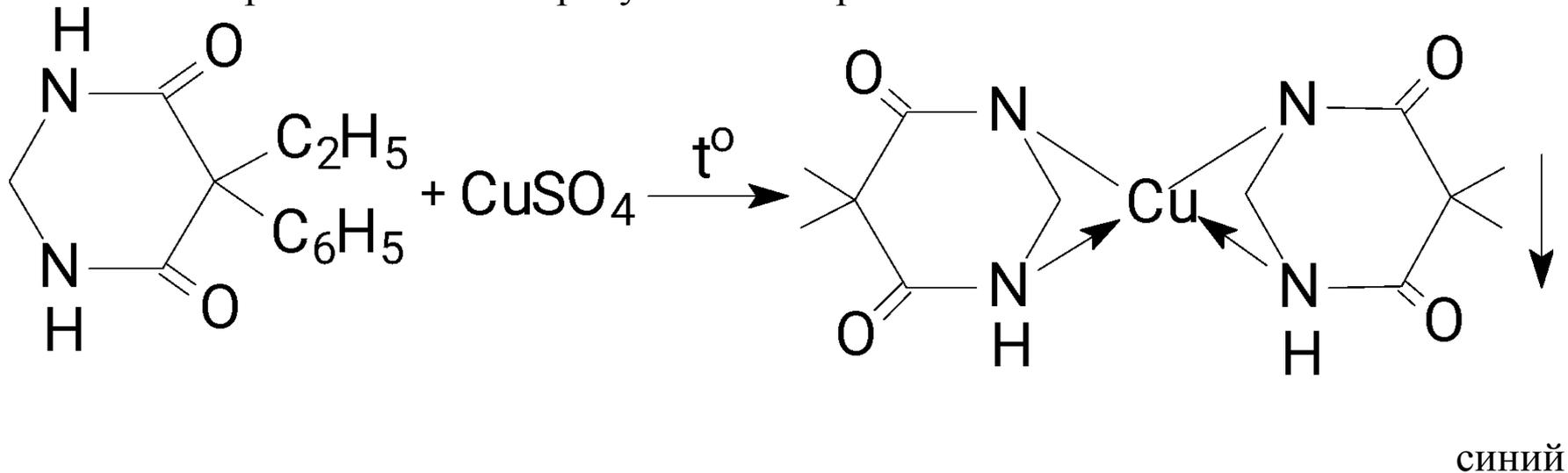


Выделение формальдегида при гидролизе отличительная реакция от барбитуратов

сиреневое

2. Комплексообразование

Примидон обладает очень слабыми кислотными свойствами, поэтому вступает в реакцию комплексообразования только с меди сульфатом при кипячении в присутствии хлорамина Б.



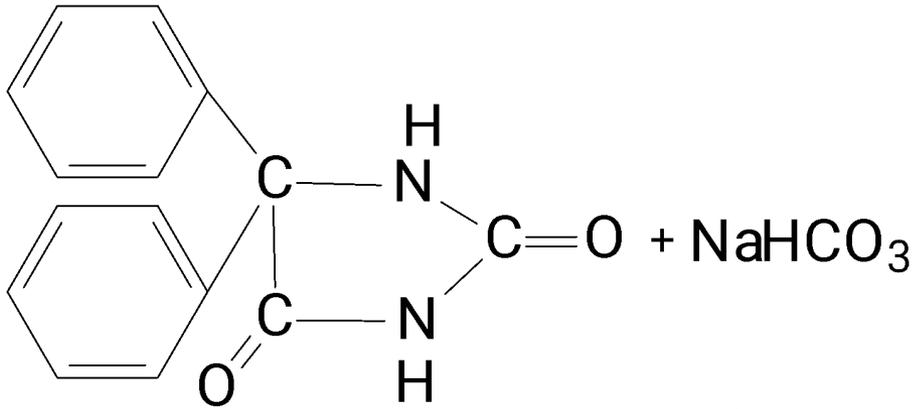
3. УФ-спектр раствора примидона в этаноле (растворяют при нагревании) имеет три максимума и три минимума в области 240-280 нм.

**Примеси: методом ТСХ – посторонние примеси не более 2%.
остаточные растворители методом ГЖХ.**

Количественное определение: СФМ и метод Кьельдаля.

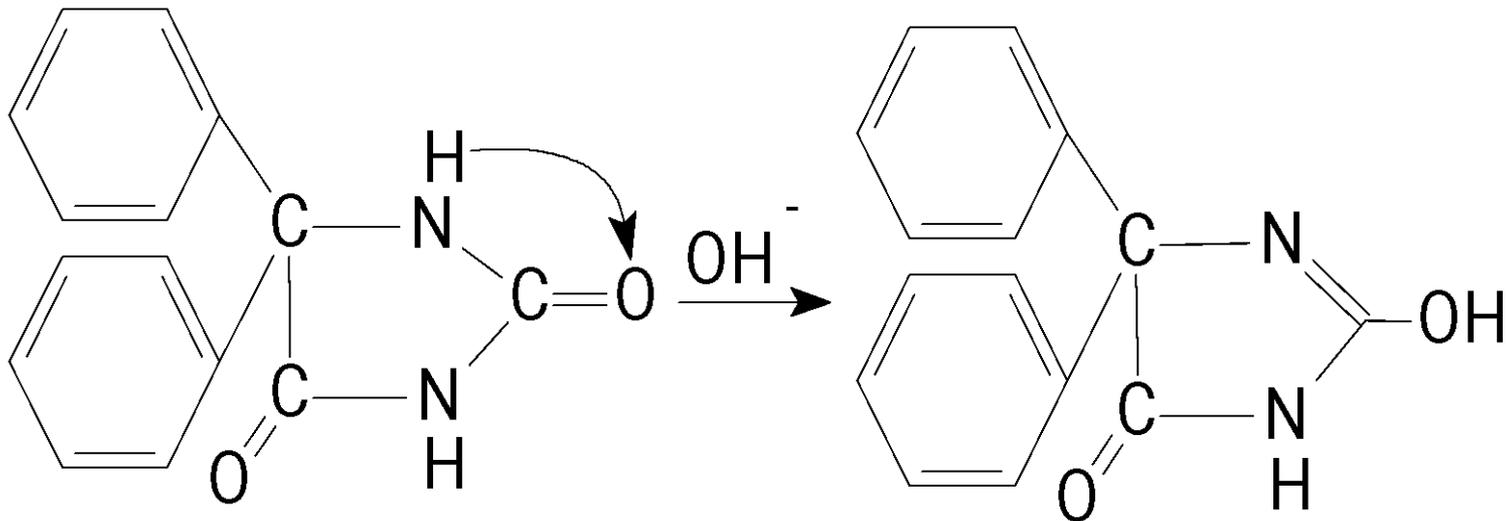
- **Применение.**
- Примидон обладает противосудорожным действием. Снотворное действие отсутствует.
- **Хранение.**
- Список Б. В хорошо закупоренной таре, в сухом месте, при комнатной температуре.

Dipheninum



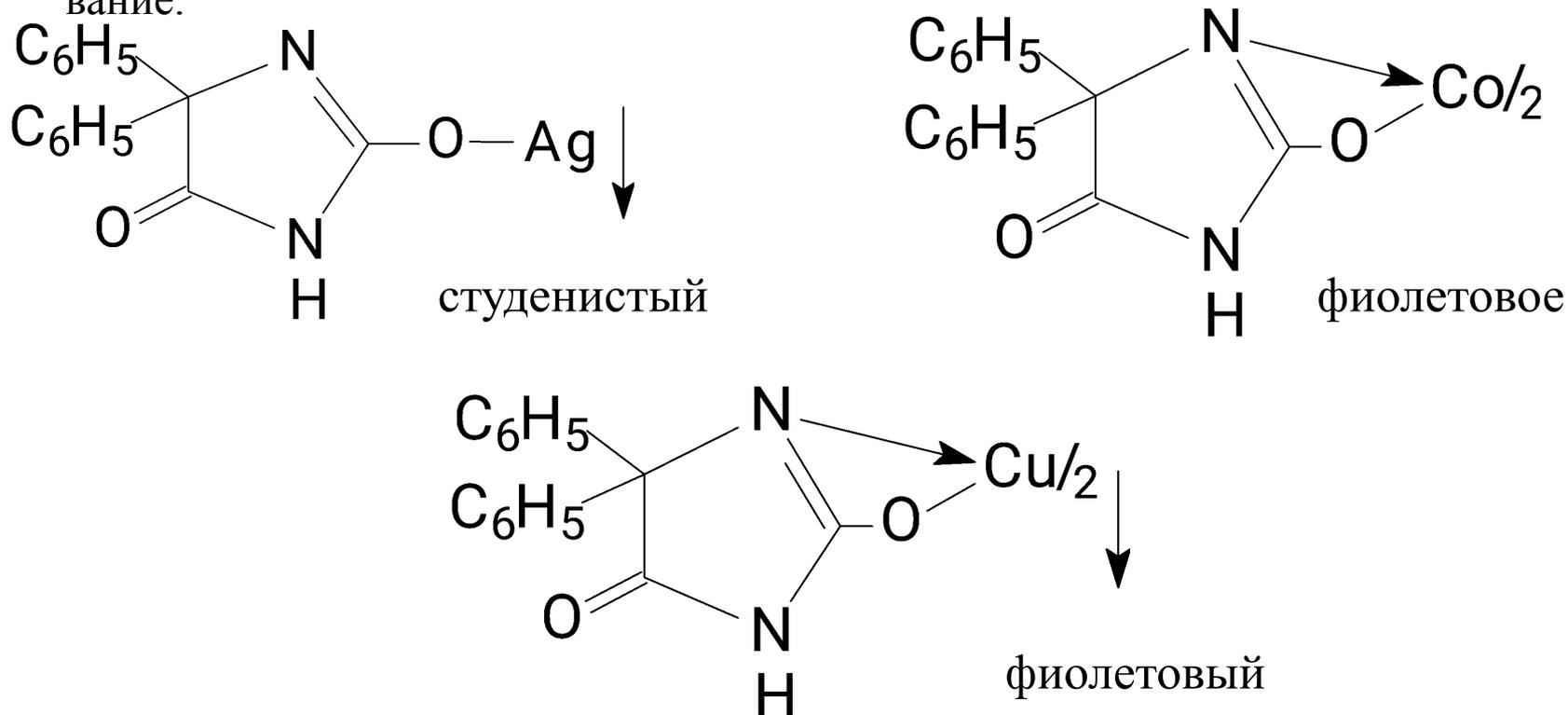
5,5-дифенилгидантоин и NaHCO_3 (85:15)

Таутомерия



Комплексообразование – остаток 5,5-дифенилгидантоина

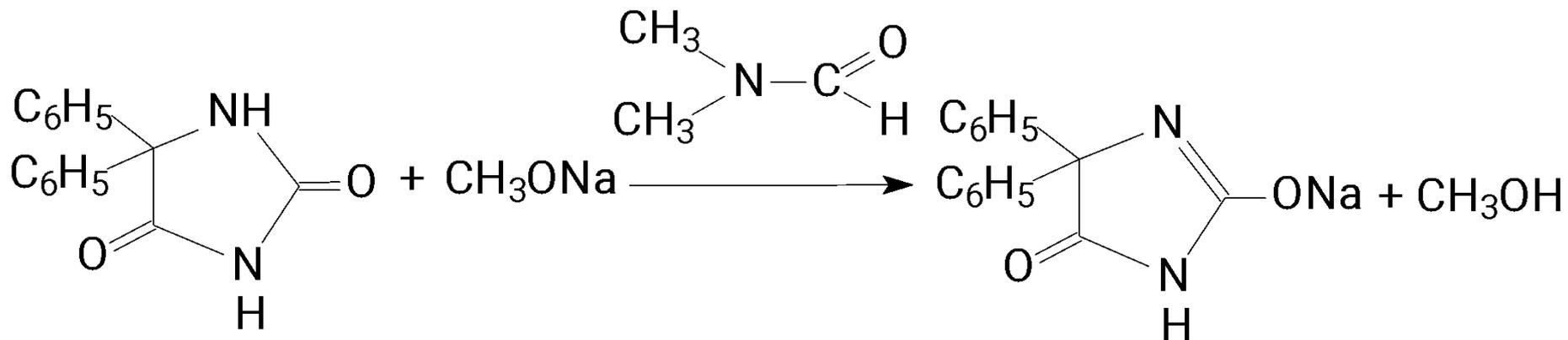
В щелочной среде образует кислотную лактимную форму, затем комплексообразование.



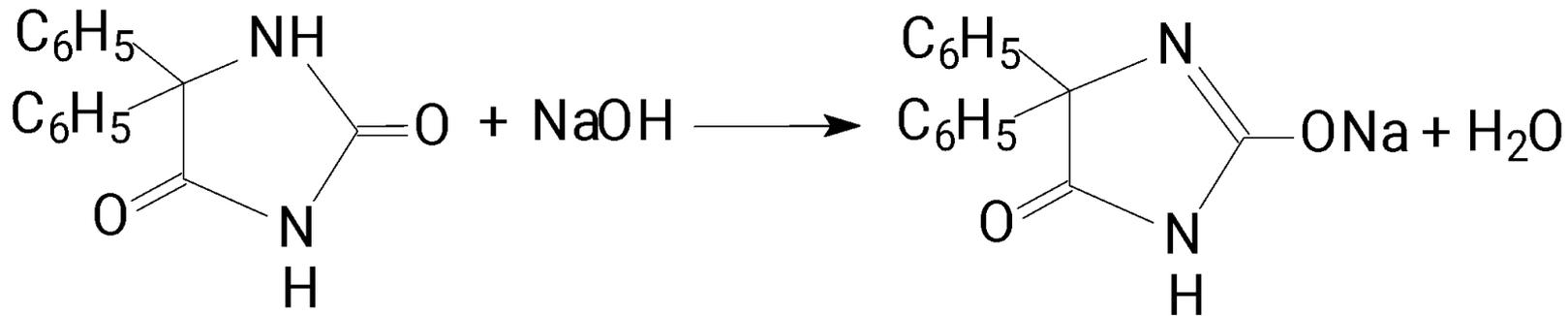
2. ФХМА: СФМ, ИК-спектроскопия, ВЭЖХ

Количественное определение:

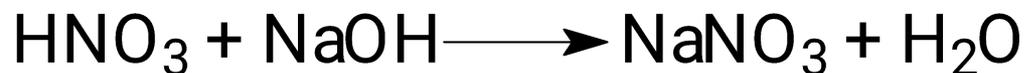
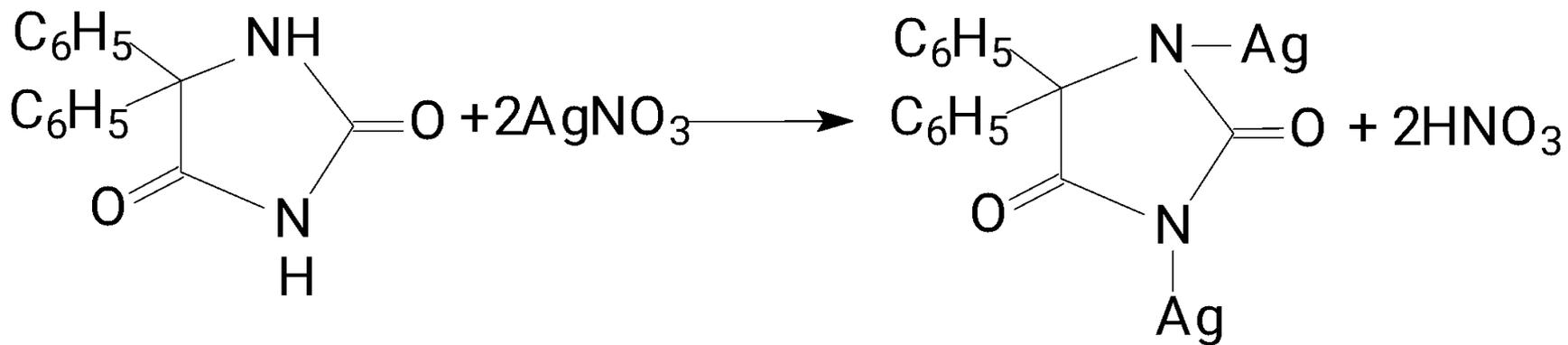
1. КОТ в неводной среде ДМФА, титрант 0,1н CH_3ONa 85%



2. Алкалиметрия в среде ацетона



3. Косвенное КОТ после реакции с нитратом серебра



4. Ацидиметрия по остатку NaHCO_3

15%



- **Хранят** дифенин (фенитоин) по списку Б, в хорошо укупоренной таре и защищенном от света месте (возможно взаимодействие с углекислотой воздуха).
- **Применение.**
- Дифенин оказывает противосудорожное и антиаритмическое действие.