**Производные пиперазина и пиримидина.**

 **«Структурна-активность» в ряду пиперазина и пиримидина.**

 **Производные пиперазина..Пиперазина адипинат, циннаризин.**

 **Производные урацила. Метилурацил, фторурацил, тегафур.**

 **Цитостатические (фторафур) и антивирусные (идоксирудин,**

 **зидовудин, ставудин) препараты нуклеозиды пиримидина.**

 **Производные пиперазина**

Некоторые из препаратов этой группы являются производными пиперазина, а другие – производные дифенилметилпиперазина, синнамилпиперазина и бензилпиперазина. Они отличаются из-за их различий в структуре.



Пиразин пиперазин синнамилпиперазин

Производные пиперазина получают по реакции аминов с 1,2-диброметаном по методу Хофмана:



В медицинской практике из этой группы используются пиперазин, циннаризин (стугерон), флунаризин и триметазид (предуктал)

**Пиперазин - Piperazinum**

 **(Piperazine Adipate)**

N

H

N

H

C

H

2

C

H

2

.

C

O

O

H

C

H

2

C

H

2

C

O

O

H

v

ə

y

a

C

4

H

1

0

N

2

C

6

H

1

0

O

4

.

M.k. 232,28

Белый кристаллический порошок без запаха. В воде растворим, в горячей воде легко растворим, растворим в минеральных кислотах и ​​ практически нарастворим в 95% спирте и эфире.

 **Подлинность**

1) Раствор препарата разбавляют соляной кислотой и оставляют на 10 минут. Полученный кристаллический осадок отделяют фильтрованием и сушат при температуре 100–105° С. Температура плавления этого осадка, который состоит из адипиновой кислоты, должна составлять 151-1530 С.

2) Пиперазин легко кристаллизуется со многими анионами ($I^{-}, CN^{-}, Br^{-}, NO\_{2}^{-}, NO\_{3}^{-}$ и др.). К водному раствору препарата добавляют соляную кислоту и 30% раствор нитрита натрия и нагревают его до полного растворения оксидов азота. После охлаждения образуется белый налет (динитропиперазин). Раствор фильтруют, фильтрат высушивают в эксикаторе при участии серной кислоты. Температура плавления осадка должна составлять 158-159°С:

Preparat + 2NaNO2 + 2HCl⟶2NaCl + 2H2O + adipin turşusu +

N

N

O

N

N

O

+

 Динитропиперазин

**Количиственное определение**

Весовым (гравиметрическим) методом.

Раствор препарата растворяют бихроматной кислотой, фильтруя отделяют осадок (пиперазин-бихромат), затем промывают водой, спиртом и эфиром и сушат при 75-80° С. Рассчитывают количество пиперазин-адипината, уменьшив вес до 0,7636. Этот коэффициент рассчитывается исходя из молекулярной массы препарата и осадка:

$$\frac{M.k.C\_{4}H\_{10}N\_{2}∙C\_{6}H\_{10}O\_{4}}{M.k.C\_{4}H\_{10}N\_{2}∙Cr\_{2}O\_{7}}=0,7636$$

N

H

N

H

C

H

2

C

O

O

H

C

H

2

)

2

C

H

2

C

O

O

H

(

.

+

H

2

C

r

2

O

7

C

H

2

C

H

2

)

2

C

H

2

C

O

O

H

(

C

O

O

H

NH

O

 7

N

H

+

2

-

+

2

H

+

Противоглистный (антигельминтный) препарат. Оказывает противоглистное действие на различные виды нематод, особенно вызывающие аскаридоз и энтеробиоз.

Форма выпуска: таблетки по 0,2 и 0,5 г, 5%-ный раствор для приема внутрь во флаконах темного стекла по 100 мл.

Препарат хранят в плотно закрытых посудах, в защищенном от света месте.

**Циннаризин – Cinnarizine (Стугерон)**

**Флунаризин – Flunarizinе**

**Триметазидин – Trimetazidine (Предуктал)**

Общая формула циннаризина и флунаризина:

C

H

R

1

R

2

N

N

2

H

C

H

C

C

H

1

2

4

3

1

2

3

**Циннаризин:**

R1;R2 = H– (E) –1- (дифенилметил) 4- (3-фенилпроп-2-енил) пиперазин

 или транс-1-циннамид-4-дифенилметилпиперазин.

**Флунаризин:**

R1; R2 = F- (E) -1- (4,4-дифторбензгидрил) -4- (3-фенилпроп-2-енил) пиперазин дигидрохлорид

 или транс-1-циннамил-4-(4,4-дифторбезгидрил) пиперазин дигидрохлорид.

 **Триметазидин по химическому строению** 1-(2,3,4-Триметоксибензил) пиперазин дигидрохлорид:

C

H

2

O

C

H

3

O

C

3

H

O

3

H

C

N

N

H

2

H

C

l

.

Циннаризин – белое или с кремовым оттенком кристаллическое вещество, практически нерастворимое в воде, мало растворимое в этаноле, умеренно- в эфире, легко – в хлороформе.

**Подлинность**

1) УФ-спектрофотометрия: Раствор циннаризина 0,001% в этаноле дает максимальное поглощение при длинах волн 229 и 253 нм, при минимальной длине волны 223 и 236 нм. 0,01% раствор в этаноле имеет максимальную длину волны 283 и 293 нм, 281; На длине волны 290 нм производит минимальное поглощение.

2)Раствор циннаризина в 0,1 М хлористой кислоте дает желто-оранжевый осадок под воздействием хромовой кислоты.

Определение на подлинность **флунаризина** проводят по следующим реакциям:

1) Определение пиперазинового ядра. Кристаллы препарата помещают в пробирку и сверху накрывают фильтровальной бумагой, пропитанную 10% -ным раствором п-диметилацетатной кислоты, и нагревают в течение 1-2 минут, пока препарат не потемнеет; красно-пурпурный цвет получается на фильтровальной бумаге под воздействием паров пиррола.

2) Дает положительную реакцию на фтор-ион.

3) Дает положительную реакцию на хлорид-ион.

Допустимое содержание посторонних примесей устанавливают методом ТСХ(не более 0,3%). В качестве свидетелей используют различные конценорации хлороформного раствора циннаризина.

**Количественное определение**

Количественное определение циннаризина выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (1:20), титранта – 0,1 М раствор хлорной кислоты и индикатор кристаллический фиолетовый.

Количественное определение флунариза выполняют аргентометрическим методом.

Эти препараты применяют при нарушениях мозгового и перифирического кровобращения, атеросклерозе, после инсульта, а также оказывают противогистаминное действие.

Триметазидин назначают как антиангинальное средство при ишемиях и стенокардиях.

Формы выпуска:

Циннаризин –таблетки и капсулы по 0,025 г; таблетки и капсулы форте по 0,075 г; 7,5% суспензия для приема внутрь во флаконах по 20 мл.

Флунаризин – капсулы по 0,005 г.

Триметазидин- таблетки по 0,02 г и таблетки ретард по 0,035 г.

Хранят в сухом, защищенном от света месте.

 **Производные пиримидина**

Лекарственные вещества данного класса являются производными ге-тероцикла пиримидина − 1,3-диазина:



|  |
| --- |
| Пиримидин − слабое основание, растворим в |
| воде; t0 пл. 22,50 С, t0 кип. 1240 С. В медицине |
| самостоятельного применения не имеет. |

Фрагмент пиримидина является составной частью некоторых жизненно необходимых биологически активных веществ, например, нуклеотидов, витаминов группы В1. К веществам класса пиримидина относятся и многие синтетические лекарства, не являющиеся копиями природных соединений, а производных барбитуровой кислоты в природе вообще нет.

Из синтетических производных пиримидина в качестве лекарственных средств широко применяют производные барбитуровой кислоты и урацила. Для этих соединений характерно наличие имино-имидной таутомерии вслед-ствие перехода протонов от атомов кислорода к атомам азота и обратно.



 **Классификация**

Большинство синтетических лекарственных средств производных пи-римидина можно разделить на следующие подгруппы:

1. производные **(1Н,3Н,5Н)пиримидин-2,4,6-триона** , или барбитураты;
2. производные **пиримидин-4,6-диона** (гексамидин);
3. производные **пиримидин-2,4-диона,** или урацила (метилурацил, фторурацил, фторафур, азидотимидин);
4. производные **пиримидин-2-она,** или цитозина (цитарабин).
5. **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИН-2,4-ДИОНА (УРАЦИЛА)**

Урацил и его гомолог тимин являются нуклеиновыми основаниями, входящими в состав нуклеиновых кислот в виде нуклеозидов и нуклеотидов. На основе урацила и тимина путем модификации их структуры синтезирован ряд лекарственных веществ, являющихся метаболитами (метилурацил) и антиметаболитами (фторурацил, фторафур, цитарабин) нуклеиновых оснований. Препараты-антиметаболиты ингибируют синтез ДНК и применяются как противоопухолевые средства.

**Физико-химические свойства**

Метилурацил, фторафур, цитарабин и азидотимидин − белые порошки; для фторурацила допускается желтоватый оттенок.

лактамной (кислотной) форме препараты мало растворимы в воде, а виде натриевых солей − легко растворимы.

Все указанные препараты имеют четкие интервалы температуры плавления (в лактамной форме), харктерные ИК- и УФ- спектры поглощения.







***Получение***

**Фторурацил** —5-фторурацил получают конденсацией этилового эфирафторуксусной кислоты с этилформиатом в присутствии этилата калия с по-лучением гидроксиметиленфторуксусного эфира и дальнейшей его циклиза-цией взаимодействием с S-метил-изотиомочевиной в 2-метилтио-4-гидрокси-5-фторпиримидин и последующим гидролизом соляной кислотой во фтору-рацил

******

**Фторафур** (**тегафур**)–N’-(2-фуранидил-5-фторурацил).Его синтез на-чинается с О-силилирования фторурацила гексаметилдисилазаном. Полученный пиримидин региоселективно алкилируют 2-хлортетрагидрофураном. Затем снимают силильную защиту кристаллизацией эфира из пропанола.

******

***Кислотно-основные свойства***

Как и другие имиды, лекарственные вещества группы пиримидин-2,4-диона являются NH- кислотами. В кислотной форме указанные препараты применяют в пероральных лекарственных формах, а в солевой − в растворах для инъекций и инфузиях.

Подобно другим NH- кислотам (например, барбитуратам) лекарст-венные вещества группы урацила взаимодействуют с солями Cu2+ и Co2+ с образованием окрашенных осадков, а с солями Ag+ − белые.

Однако, по силе кислотных свойств препараты группы урацила ус-тупают угольной. Поэтому соприкосновение растворов натриевых солей препаратов группы урацила с оксидом углерода (IV) может привести к об-разованию нерастворимых кислотных форм и, следовательно, к нарушению прозрачности растворов.

***Реакции гидролитического расщепления***

Как и барбитураты, препараты группы урацила подвержены разло-жению с разрывом амидных связей. Процесс ускоряется при повышении температуры и в присутствии щелочей. Нагревание препаратов с концет-рированным раствором натрия гидроксида, в результате чего образуется аммиак, обнаруживаемый по посинению влажной лакмусовой бумаги, можно использовать для определения подлинности и количественного определения указанной группы препаратов методом Кьельдаля.

***Реакции электрофильного замещения***

Препараты группы урацила взаимодействуют с бромом с образова-нием соответсвующих бромпроизводных. Реакцию применяют для опре-деления подлинности индивидуального метилурацила в порошке и в мази.



Данную реакцию можно использовать и для количественного брома-тометрического количественного определения метилурацила и других препраратов группы урацила.

1. SE реакциям отностится и образование азокрасителей с солями диазония:



Данной реакцией определяют подлинность метилурацила в мази.

***Частные реакции***

фторурацила и фторафура подтверждают наличие связанного фтора после минерализации. При сухой минерализации навеску препарата прока- ливают со смесью для спекания, содержащую карбонат натрия и нитрат калия (1:1), остаток растворяют в воде и добавляют раствор хлорида кальция. Выпадает белый осадок кальция фторида:

Ca2+ + 2 F − = CaF2 ↓

После сжигания в атмосфере кислорода фторид- ионы, поглощенные раствором пероксида водорода, обесцвечивают красного цвета раствор же-леза (III) тиоцианата:

Fe(SCN)3 + 6 F − = [FeF6] 3− + 3 SCN −

Часто фторид- ионы доказывают с помощью цирконий - ализаринового реактива*.* При этом красный цвет цирконий - ализаринового комплекса переходит в желтый (ализарин).

***Чистота***

Примесь урацила и близких по строению веществ определяют с по-мощью ВЭЖХ и ТСХ.

Примесь свободных фторидов обнаруживают на ион - селективных электродах.

Контролируют также прозрачность и цветность растворов препаратов группы урацила.

***Физико-химические методы.***

Характеристические полосы фторурацила в УФ-спектре: водная кислота – 266 нм нм.

Характеристические полосы в ИК-спектре: 1718, 1653, 1495, 1242, 1220, 816 см-1.

* + химическом отношении фторурацил и фторафур характеризуются свойствами слабых кислот, способностью к лактам-лактимной таутометрии, окислению, гидролизу, реакциям электрофильного замещения, поглощению электромагнитного излучения. Ряд указанных свойств присущ и другим про-изводным урацила (калия оротат, метилурацил). Они лежат в основе их ис-пытаний на подлинность и количественного определения. Объективными константами, подтверждающими подлинность препаратов, являются макси-мумы светоноглощения и значения удельных показателей поглощения в рас-творах кислот и щелочей при длине волны 266 нм (фторурацил), 270 нм (фторафур), 275 нм (метилурацил).
	+ Зидовудин является сложным объектом фармацевтического анализа, т.к. при его синтезе и в результате разложения при хранении образуются примеси, сходные по химической структуре с основным веществом. Поэтому для испытаний зидовудина рекомендован комплекс методов, включающих ИК- и УФ-спектрометрию, ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ, ЯМР-спектроскопию, дериватографию, рентгеновскую дифрактографию.

***Количественное определение***

Общими методами количественного определения препаратов группы урацила являются:

1. Кислотно - основное титрование в неводных средах
2. Косвенный метод нейтрализации
3. Аргентометрия
4. Броматометрия
5. Физико-химические методы (спектрофотометрия, фотоэлектроко-лориметрия, ВЭЖХ и др.).

Содержание фторурацила можно косвенно установить титриметрическим методом, действуя на растворенную в свежепрокипяченной и охлажденной воде навеску препарата 20 мл 0,1 М раствора нитрата серебра. Затем титруют 0,1 раствором гидроксида натрия (индикатор феноловый красный) выделившееся эквивалентное количество азотной кислоты:

1. 
2. Количественное определение фторафура выполняют бромид-броматометрическим методом, основанным на способности производных урацила вступать в реакции галогенирования. Избыток титранта определяют иодометрически.



Действие фторурацила основано на принципе антиметаболитов. Согласно этому принципу, создается синтетическое лекарственное вещество, струк-турно близкое к какому-то естественному (эндогенному) метаболиту орга-низма человека. Задача такого синтетического вещества, называемого *анти-метаболитом*,состоит в подмене метаболита в естественных биореакциях.Являясь химическими имитаторами метаболитов, лекарственные вещества такого рода «обманывают» контролирующие ферментные системы, встраиваются в метаболическую схему и заменяют собой настоящий метаболит, например, в растущей цепочке ДНК или РНК. Фторурацил является антагонистом метаболитов нуклеинового обмена, он действует путем ингибирования синтеза пиримидинов и, соответственно, образования ДНК. Применение фторурацила показано при лечении карциномы головы и шеи, ободочной и прямой кишок, груди, желудка, мочевого пузыря, поджелудочной железы, при актиничных и солнечных кератитах.

Фторурацил обладает высокой токсичностью. При его применении могут возникнуть угнетение кроветворения, диарея, язвенный стоматит, уменьшение аппетита, рвота, реже — дерматиты, алопеция. Модификацией структуры фторурацила в середине 1970-х годов был создан широко используемый сейчас другой антиметаболический противоопухолевый агент фторафур.

Фторафур является пролекарством, т.к. в организме превращается во фторурацил. Попадая в раковые клетки, эти соединения превращаются в 5-фтордезоксиуридинмонофосфаты и в качестве таковых ингибируют тимиди-латсинтетазу. При этом тормозится биосинтез одного из оснований ДНК - тимидина - и тем самым подавляется синтез ДНК раковой клетки. Вследствие высокой токсичности фторурацила и фторафура и для здоровых клеток, оста-ется необходимость создания новых лекарственных веществ на основе пло-дотворной идеи антиметаболитов.

**Метилурацил -** 2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4–тетрагидропиримидин.

**Пентоксил** –4-метил-5-оксиметилурацил.

******

Соединения этого ряда обладают анаболической и антикатаболической активностью. Ускоряют процессы клеточной регенерации; ускоряют заживле-ние ран; стимулируют клеточные и гуморальные факторы защиты. Оказыва-ют также противовоспалительное действие. Характерной особенностью этих соединений является стимуляция эритро- и особенно лейкопоэза, в связи с чем их обычно относят к группе стимуляторов лейкопоэза. Как стимулятор лейкопоэза метилурацил назначают при агранулоцитарной ангине, алимен-тарно-токсической алейкии, хроническом бензольном отравлении, при лей-копении, в результате химиотерапии злокачественных новообразований, при рентгено- и радиотерапии и при других состояниях, сопровождающихся лей-копенией. Применяют также метилурацил при вяло заживающих ранах, ожо-гах, переломах костей.

На основе производных урацила создан ряд антивирусных препаратов, в т.ч. против вируса СПИДа (ВИЧ), например, зидовудин, ламивудин.

**Зидовудин** (**азидотимидин, AZT**) - 1-(3’-азидо-2’-дезоксирибозил)ти-мидин.

**Ламивудин** –[1-(2-гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]цитозин.Этилекарственные вещества имеют нуклеозидную природу и считаются антиме-таболитами, могущими "спутать карты" вирусной НК. Установлено, что эти препараты в организме фосфорилируются клеточными ферментами до 5'-трифосфатов и в этой форме являются конкурентными ингибиторами обрат-ной транскриптазы ВИЧ, которая катализирует транскрипцию одноцепочеч-ной вирусной РНК в двухцепочечную ДНК.



Являясь пролекарствами, нуклеозидные антиСПИДные препараты воздействуют на ферментную биомишень и оказываются терминаторами роста цепи вирусной ДНК, что приводит, таким образом, к остановке размножения ВИЧ. Замечено также, что указанные 5'-трифосфаты могут ингибировать ДНК-полимеразы клетки-хозяина и давать значительные токсические эффекты.

 **Производные хиназолина**

Адреноблокатором, действующим избирательно на постсинаптические α1-адренорецепторы, является лекарственное вещество *празозин.* Его химическая структура включает гетероциклическую систему *хиназолин* и два гетероцикла: *пиперазин и фуран.*

   фуран

Синтезируют производные хиназолина по общей схеме:



 **Свойства празозина**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Лекарственное вещество | Химическая структура | Описание |
| **Prazosin — празозин** | Картинки по запросу "Prazosin — празозин"2-(4-фуроилпиперазил)-4-амино-6,7-диметоксихиназолина гидрохлорид | От белого до белого с кремо­ватым оттенком цвета крис­таллический порошок |

Празозин - кристаллическое вещество белого или с кремоватым оттенком цвета, практически нераствори­мое в воде, ацетоне и хлороформе, очень мало растворимое в этаноле, метаноле и диметилформамиде.

Подлинность празозина подтверждают с помощью ИК- и УФ-спектров, которые измеряют после обработки метано­лом, удаления растворителя и высушивания под вакуумом при 130°С. ИК-спектр полученного остатка снимают в области 3700-600 см"1 после прессования в таблетках с бромидом калия. Он должен иметь полное совпадение полос поглощения со спектром, прилагаемым к ФС. УФ-спектры метанольных растворов празозина различной концентрации (после добав­ления I М раствора хлороводородной кислоты) снимают в области 300-360 нм и в области 230-300 нм. Они должны иметь максимум светопоглощения при длинах волн 328, 342 и при 247 нм соответственно.

После отделения основания празозина действием раствора гидроксида натрия в фильтрате обнаруживают хлорид-ионы.

Посторонние примеси определяют методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254. Хроматографируют, используя сис­тему растворителей этилацетат-диэтиламин (95:5), затем сравнивают с хроматограммой свидетеля.

Количественное определение выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту, в присутствии ацетата ртути (И). Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты с индикатором кристалли­ческим фиолетовым. По фармакопее США для количественного определения используют метод ВЭЖХ (раствор празози­на в метаноле). Подвижной фазой служит система растворителей метанол-вода-ледяная уксусная кислота-диэтиламин (70:30:1:0,02). Детектируют при длине волны 254 нм.

Хранят празозин по списку Б в защищенном от света месте.

Празозин оказывает гипотензивный эффект, а также артерио- и венорасширяющее действие. Назначают его при различ­ных формах артериальной гипертонии и застойной сердечной недостаточности внутрь в виде таблеток по 0,0005-0,001-0,002 г.