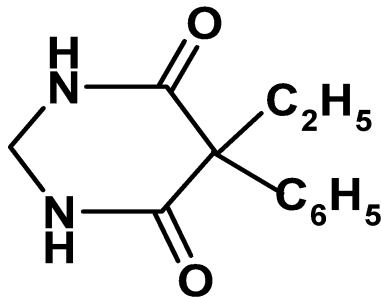


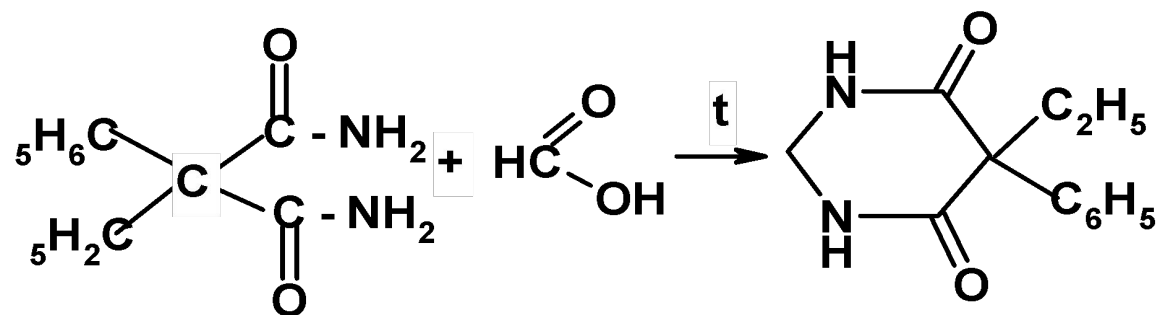
Гексамидин
Hexamidinum
Примидон
Primidone



5-этил-5-фенилгексагидропиримидин-4,6-дион

- Гексамидин – это белый кристаллический порошок, нерастворимый в воде, мало растворим в спирте.

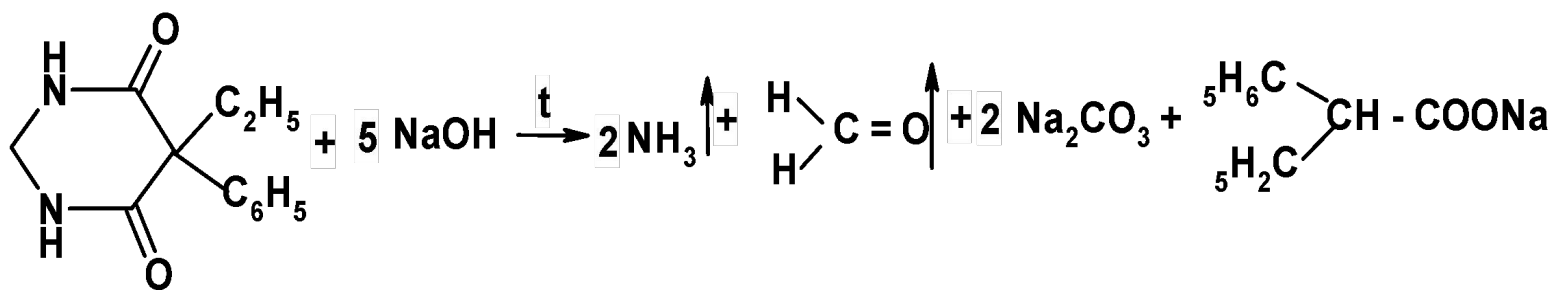
Синтез:



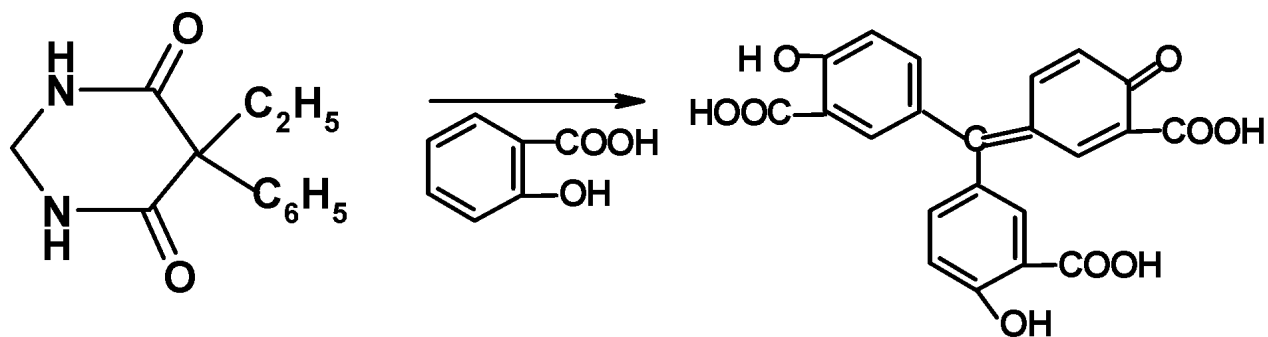
Диамид
фенилэтилмалоновой кислоты

Гексамидин

- Для **идентификации** гексамидина используют УФ- и ИК-спектроскопию.
- УФ-спектр гексамидина в этанольном растворе имеет три полосы поглощения с максимумами при 252, 258 и 264 нм.
- ИК-спектр гексамидина должен соответствовать спектру поглощения, прилагаемому к НД.
- При нагревании гексамидина с кристаллическим натрия гидроксидом образуется натрия гидрокарбонат, аммиак, фенилэтилуксусная кислота и формальдегид



- Для обнаружения остатка формальдегида можно использовать реакцию с хромотроповой или салициловой кислотой в присутствии кислоты серной концентрированной

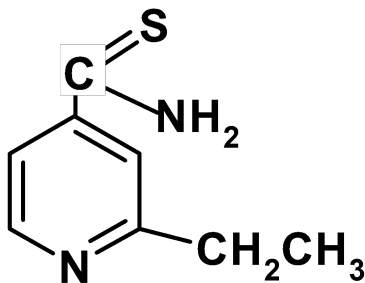


красное окрашивание

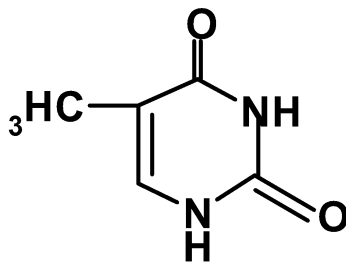
- **Количественное определение** гексамидина проводят методом Кьельдаля по содержанию азота.
- В лекарственных формах гексамидин определяют спектрофотометрическим методом.
- Гексамидин практически не обладает снотворным действием. Его используют в качестве противоэпилептического средства.
- Применяется в дозах по 0,125 г в сутки

Производные урацила (пиримидин-2,4-диона)

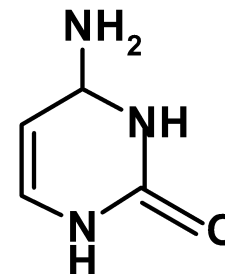
- Пиримидиндионы входят в состав нуклеиновых кислот, нуклеотидов, коферментов и др.
- К природным пиримидиндионам относятся цитозин, тимин и урацил



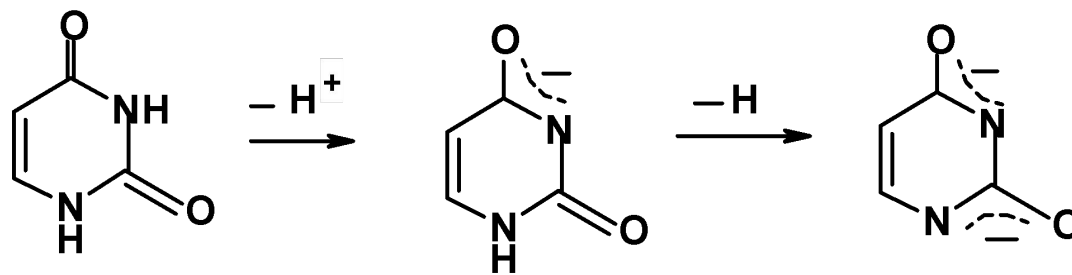
урацил
цитозин



ТИМИН



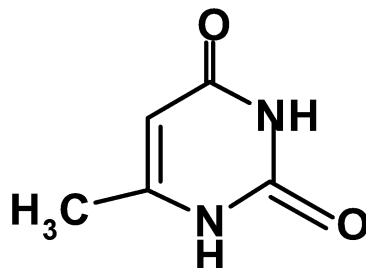
- Производные пиримидиндиона способны к депротонированию в зависимости от pH среды.
Например:



- Производные пиримидиндиона способны к реакциям присоединения с нуклеофильными заместителями по связи $C=C$ и с электрофильными заместителями преимущественно по атомам азота.

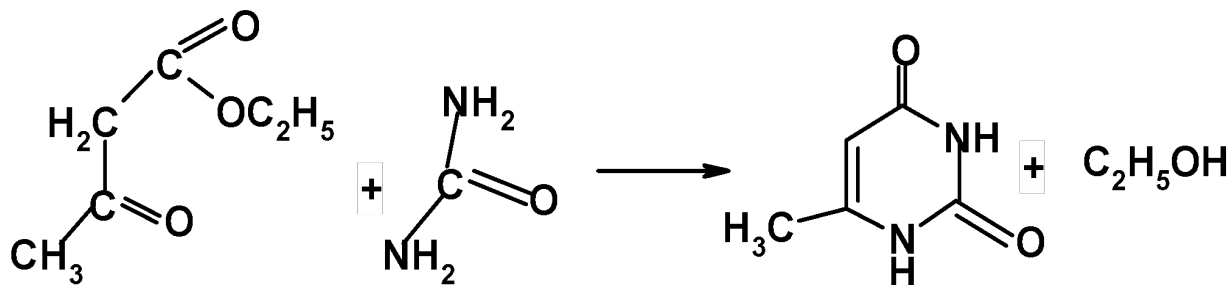
Метилурацил

Methyluracilum

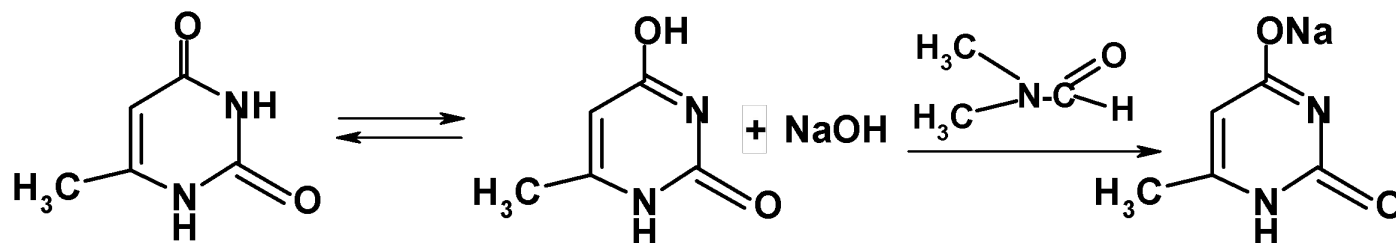


6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидиндион-2,4 или 6-метилурацил

- Метилурацил – это белый кристаллический порошок, малорастворимый в воде и спирте
- Метилурацил получают путём конденсации мочевины с ацетоуксусным эфиром

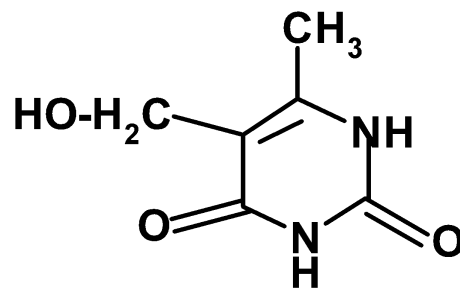


- **Идентификацию** метилурацила проводят с помощью УФ- и ИК –спектроскопии.
- УФ-спектр метилурацила в растворе 0,1 М кислоте хлористоводородной имеет полосу поглощения с максимумом при 266 нм.
- ИК-спектр метилурацила должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца.
- Метилурацил образует осадки с солями серебра нитрата, ртути дихлорида,
- И комплексную соль фиолетового цвета с кобальта хлоридом. Реакции проводятся также, как с барбитуратами.
- **Количественное определение** метилурацила проводят методом алкаиметрии в среде диметилформамида



- Метилурацил обладает способностью стимулировать процессы лейкопоэза, клеточных и гуморальных факторов иммунитета. Он способствует заживлению ран, оказывает противовоспалительное действие.
- Назначают метилурацил при лейкопении различной этиологии, в том числе при химиотерапии, при бензольном отравлении. Его применяют при вялозаживающих ранах, при заболеваниях ЖКТ. Обычные дозы внутрь в пределах 0,25-0,5 г. Местно применяют метилурацил в виде 10% мази.
- Выпускают метилурацил в таблетках по 0,5г и мази 10% в тубах или банках по 25, 40 и 80 г.

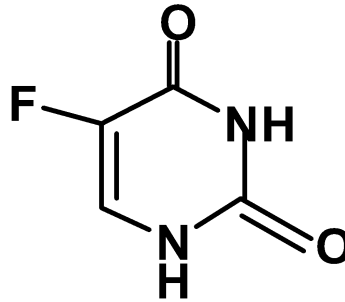
- Близким к метилурацилу по структуре и фармакологическому действию является **пентоксил**



- Пентоксил применяется как стимулятор лейкопоэза. Он иногда показывает хороший эффект при язвенной болезни желудка.

Фторурацил

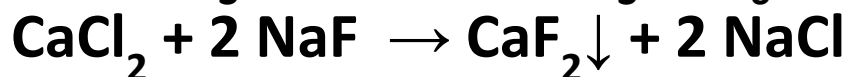
Fluouracil



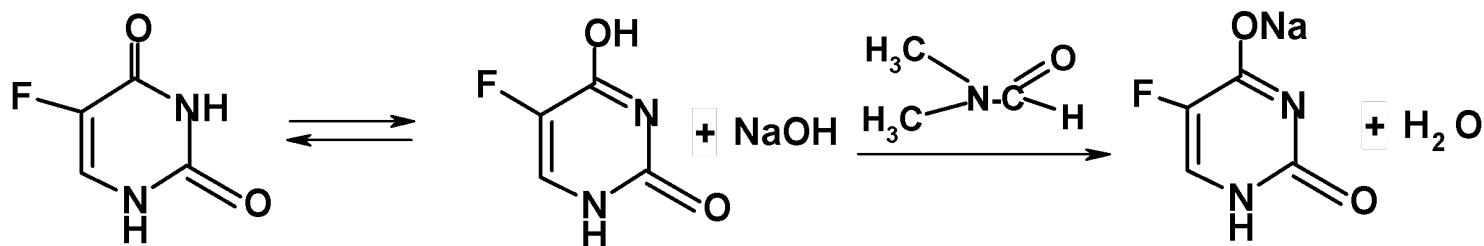
5-фтор-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион

- Фторурацил - это белый (с желтоватым оттенком) кристаллический порошок, мало растворим в воде и спирте, умеренно растворим в растворе натрия гидроксида.

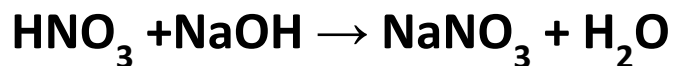
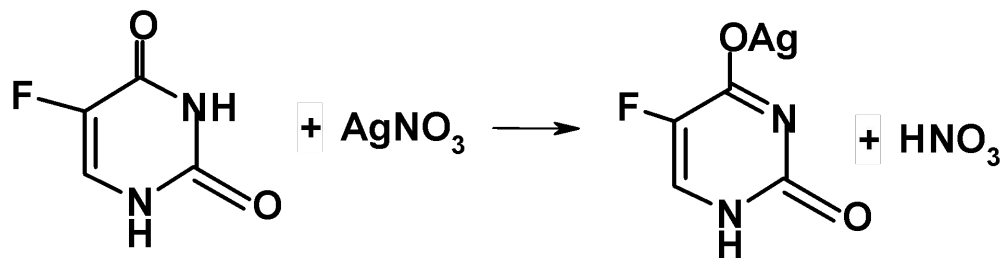
- Идентификацию фторурацила проводят с помощью УФ- и ИК –спектроскопии.
- УФ-спектр фторурацила в 0,1 М растворе натрия гидроксида имеет полосу поглощения с максимумом при 265 нм.
- ИК-спектр фторурацила должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца.
- Наличие фтора в структуре фторурацилов определяют после минерализации путём сплавления со смесью натрия карбоната и натрия нитрата. Фторид-ионы определяют по обесцвечиванию красного комплекса железа с тиоцианатом или по появлению белого осадка с кальция хлоридом



- Количественное определение фторурацила проводят методом алкаиметрии в среде диметилформамида



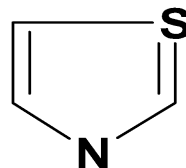
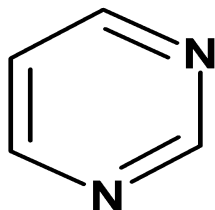
- Определение фторурацила можно проводить также методом косвенной нейтрализации.



Производные пиримидино-тиазола

- В этом разделе будут рассмотрены лекарственные вещества, содержащие в своей структуре два гетероцикла: пиримидин и тиазол.
- Изучение производных пиримидино-тиазолового ряда связано с изучением витамина B₁.
- Само понятие «витамин» было введено в медицинскую литературу в 1912 г польским учёным Функом, который выделил из рисовых отрубей фракцию, с выраженными основными свойствами и обладающую способностью оказывать лечебное действие при полиневрите (vita amine— амин жизни).

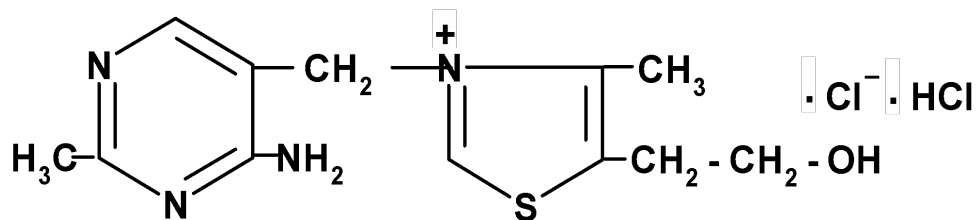
- Изучение структуры витамина B_1 , которое подтверждено встречным синтезом продуктов показало наличие двух гетероциклов: пиримидина и тиазола



- В настоящее время витамин B_1 выпускается и применяется как тиамин. Тиамин содержится в отрубях (оболочке) семян злаковых растений, дрожжах. Выпускается в виде гидробромида или гидрохлорида.

Тиамин хлорид

Thiamine chloride

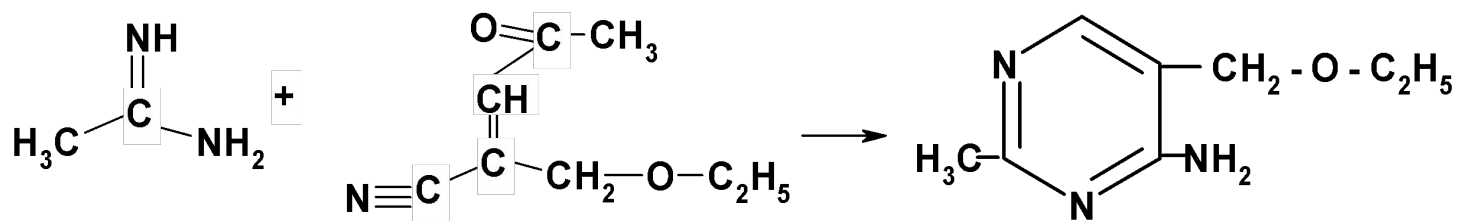


4-метил-5-(2-гидроксиэтил)-3-(2-метил-4-амино-5-пиримидил)-метилтиазолий хлорида гидрохлорид

- Тиамин хлорид представляет собой белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы со слабым характерным запахом, легко растворимый в воде, растворим в глицерине, мало растворим в спирте.

- Синтез тиамина состоит из двух частей: синтеза пиримидинового фрагмента и синтеза тиазолидинового фрагмента.

Для получения пиримидинового фрагмента чаще всего используют ацетамидин и ацетоксиметилен-β-этоксипропионитрил.

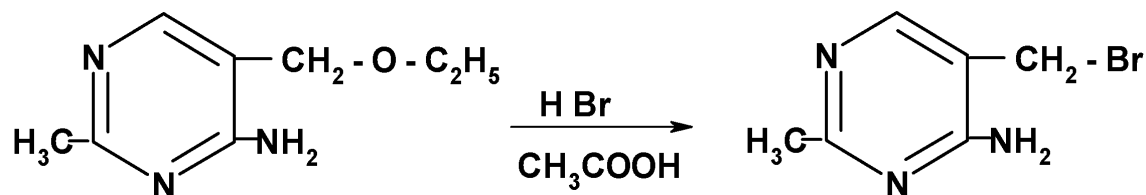


ацетамидин

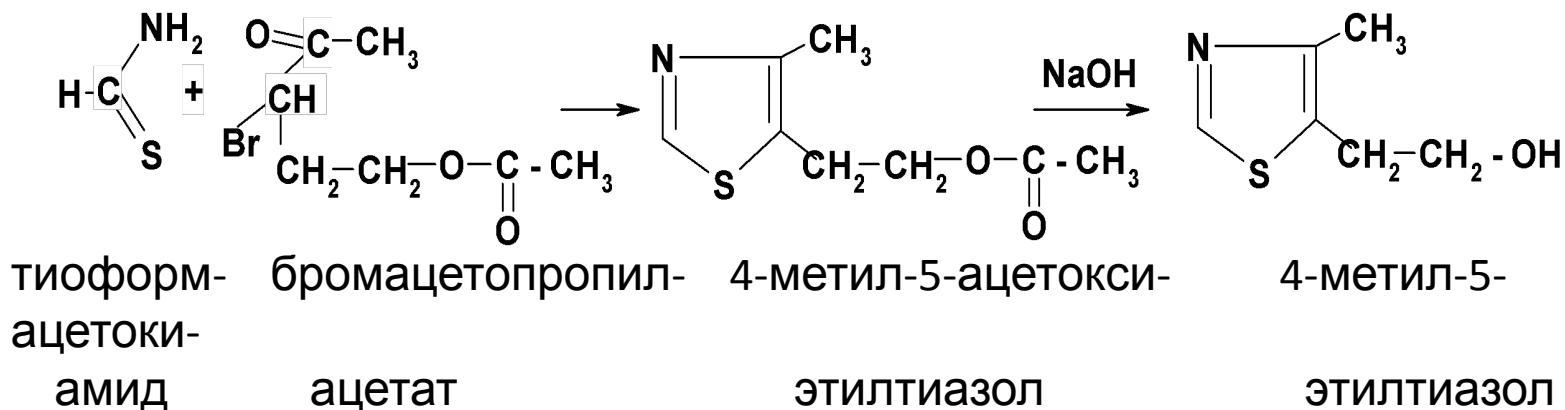
ацетоксиметилен-
-β-этоксипропионитрил

2-метил-4-амино-
-5-этоксиметилпиримидин

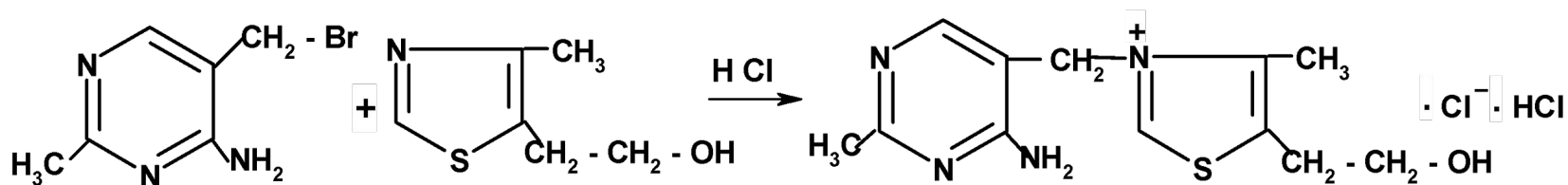
При действии на полученный продукт бромистоводорода превращают его в бромпроизводное, пригодное для дальнейшего синтеза



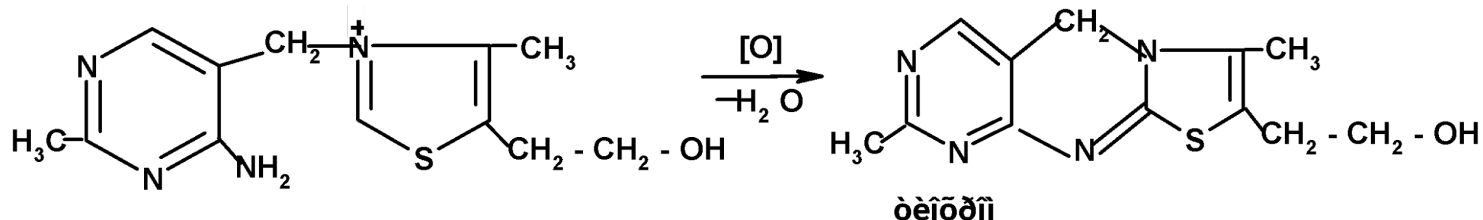
Тиазолидиновый фрагмент получают при взаимодействии тиоформамида с бромацетопропилацетатом и последующим гидролизом



Путём сплавления пиримидинового и тиазолового фрагментов при 100-120 °С получают тиамин.

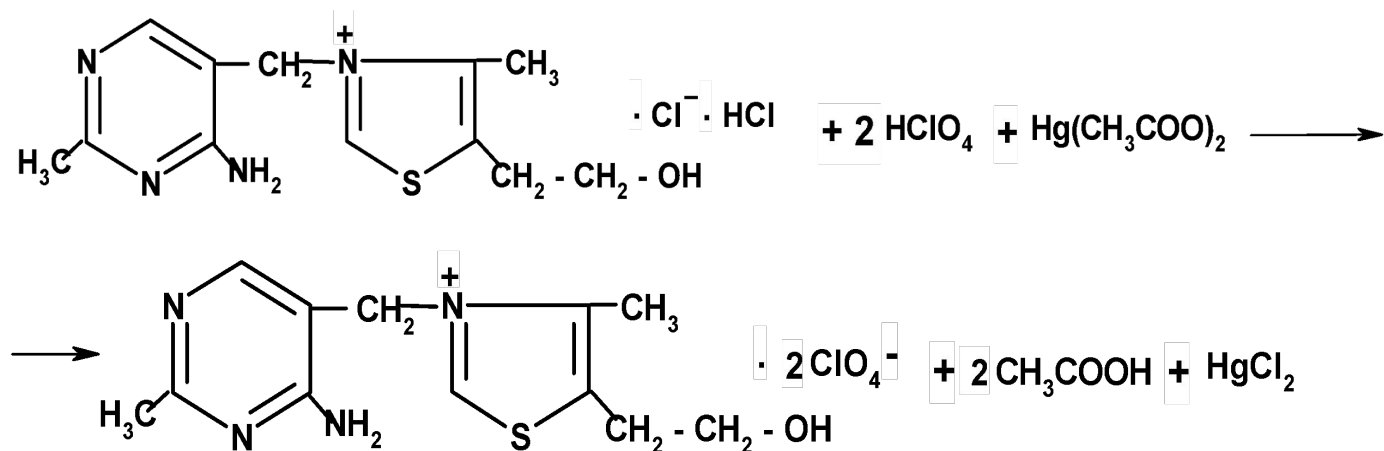


- Идентификацию тиамин хлорида проводят по реакции образования тиохрома. К раствору препарата добавляют щелочной раствор калия гексоцианоферрата (III) и бутанол, встряхивают – наблюдается синяя флюоресценция бутанольного слоя при действии ультрафиолетового излучения



- Тиамин хлорид даёт положительную реакцию на хлорид-ионы, а также образует осадки с кремневольфрамовой, фосфоровольфрамовой, пикриновой кислотами и другими осадительными реактивами.
- ИК-спектр тиамин хлорида должен иметь полосы поглощения, совпадающие с полосами поглощения спектра, прилагаемого к НД.
- Уф-спектр поглощения тиамин хлорида в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной должен иметь полосу поглощения с максимумом при 246 нм, в 0,1 М растворе натрия гидроксида – при 232 нм.

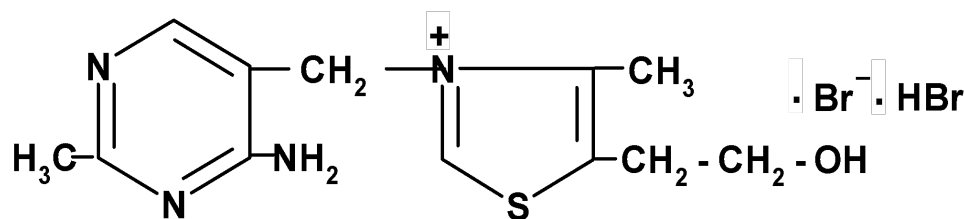
- **Количественное определение** тиамин хлорида проводят путём титрования в среде безводной кислоты уксусной в присутствии ртути ацетата (индикатор – кристаллический фиолетовый).



- Основными показаниями к применению тиамин являются гипо- и авитаминоз, а также невриты, радикулиты, невралгии и др.
- Тиамин хлорид применяется внутрь в таблетках по 0,002 г или внутримышечно в виде 2,5% и 5% растворов по 1-2 мл.

Тиамин бромид

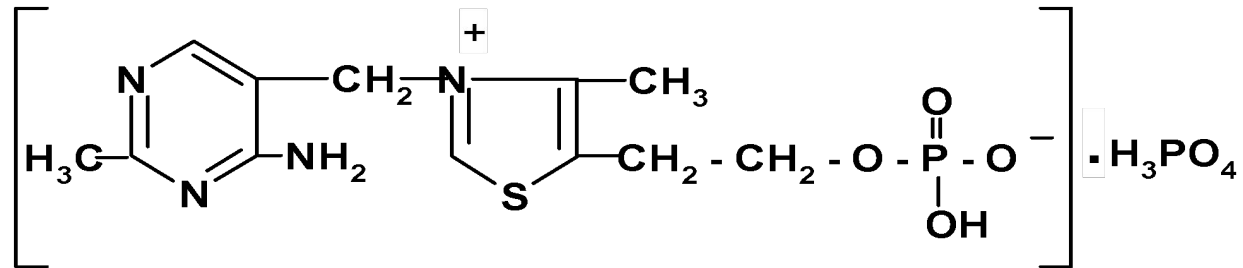
Thiamine bromide



- Тиамин бромид - это белый или белый с желтоватым оттенком порошок, легко растворимый в воде.

Фосфотиамин

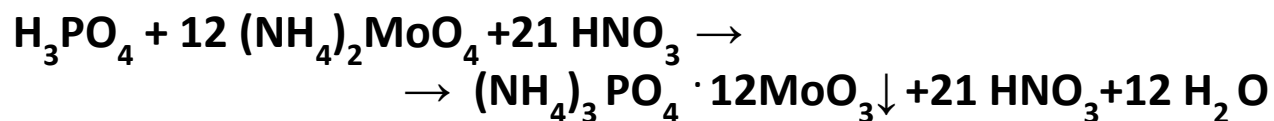
Monophosphothiamine



монофосфорного эфира тиамина
фосфат

- Фосфотиамин представляет собой белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде, практически нерастворим в спирте и хлороформе.

- **Подлинность** фосфотиаминa устанавливают по реакции образования тioxрома. К раствору препарата добавляют 1 мл раствора калия гексоцианоферрата (III) и 1 мл раствора натрия гидроксида, 5 мл бутилового или изоамилового спирта, встряхивают и дают отстояться.
- В ультрафиолетовом свете появляется синяя флюоресценция верхнего слоя (см. тиамина хлорид).
- К раствору фосфотиаминa добавляют раствор аммония молибдата и азотную кислоту и нагревают – образуется жёлтый кристаллический осадок, растворимый в растворе аммиака (фосфаты)

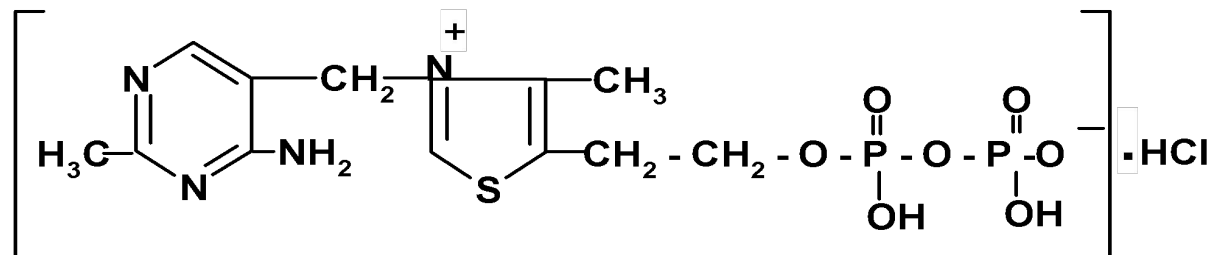


- Уф-спектр поглощения фосфотиаминa должен иметь полосу поглощения с максимумом при 246 нм.
- ИК-спектр фосфотиаминa должен совпадать с ИК- спектром стандартного образца.

- **Количественное определение** фосфотиамин проводят спектрофотометрическим методом. Измерение оптической плотности проводят в фосфатном буфере при длине волны 268 нм. В качестве стандартного образца используют раствор тиамина хлорида и используют коэффициент пересчёта тиамина хлорида на фосфотиамин.
- Применяют фосфотиамин при невритах, невралгиях, при астении и других заболеваниях, которые связаны с недостатком тиамина.
- Выпускается фосфотиамин в таблетках по 0,01 и 0,03 г.

Кокарбоксилаза

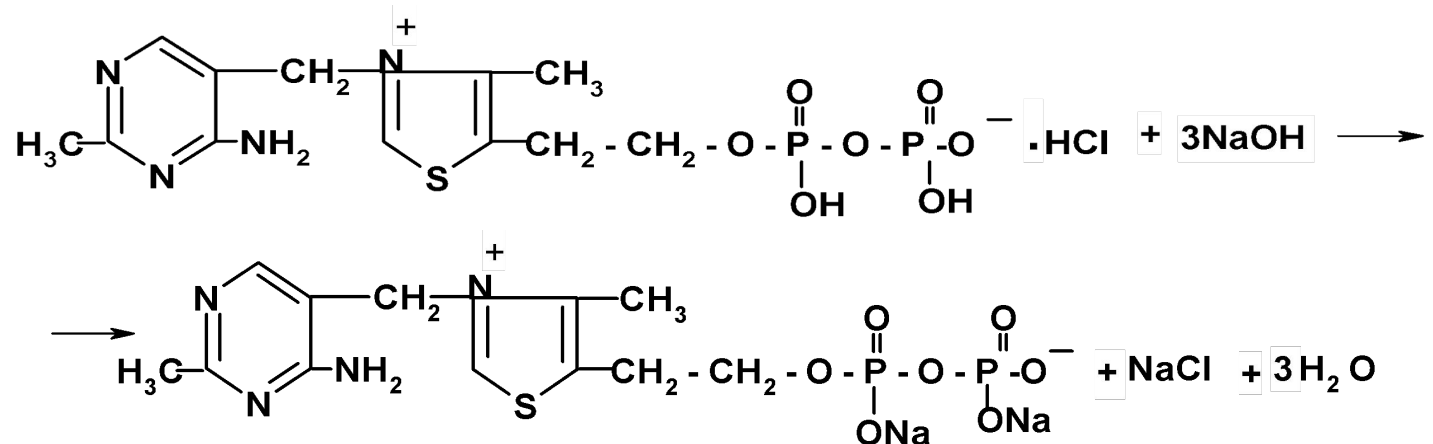
Cocarcboxylase



Дифосфорного эфира тиамин гидрохлорид

- Кокарбоксилаза выпускается в виде лиофилизированной пористой массы белого цвета, легкорастворимой в воде, малорастворимой в спирте.

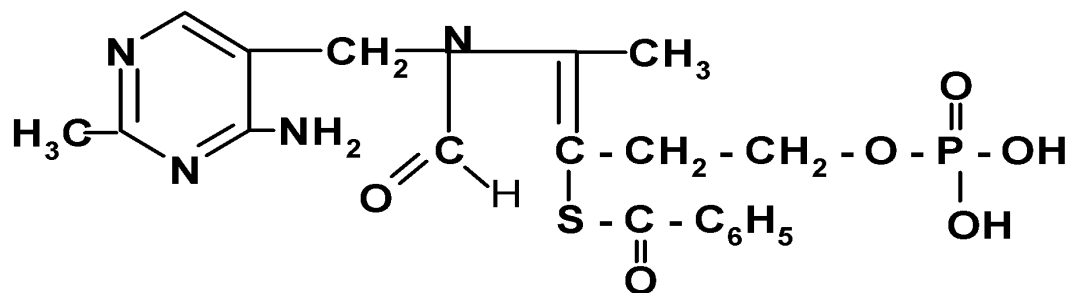
- **Подлинность:**
- УФ-спектр поглощения кокарбоксилазы имеет полосу поглощения с максимумом при 246 нм и плечо в области 258-268 нм.
- ИК-спектр кокарбоксилазы должен иметь полосы поглощения совпадающие с полосами поглощения стандартного образца.
- Кокарбоксилаза даёт реакции, характерные для тиамин (тиохромная проба), для фосфатов (см. фосфотиамин) и для хлорид-ионов.
- Количественное определение кокарбоксилазы проводят путём титрования 0,1 М раствором натрия гидроксида (индикатор – фенолфталейн)



- 
- В отличие от тиамин кокарбоксилаза проявляет в меньшей степени витаминные свойства.
 - Однако она является эффективным средством при нарушениях коронарного кровообращения, нарушениях сердечного ритма, при диабетической и печёночной коме, при патологиях, вызванных нарушениями углеводного обмена.
 - Вводят кокарбоксилазу внутривенно, внутримышечно или подкожно по 0,05-0,1 г. К ампулам прилагают растворитель в ампулах.

Бенфотиамин

Benfothiamine



5-[2-[[[(4-амино-2-метил-5-пиримидинил)метил]формиламино]-1-[2-фосфан-окси)этил]-1-пропенил] бензолкарботиотат или
 2-метил-4-амино-5-(1`фосфат-3`-бензоилтио-4`-метилбутен-3`-4`)
 формамидо
 метил)- пиримидин

- Бенфотиамин – это белый кристаллический порошок, малорастворим в воде, растворимой в растворе натрия гидроксида.

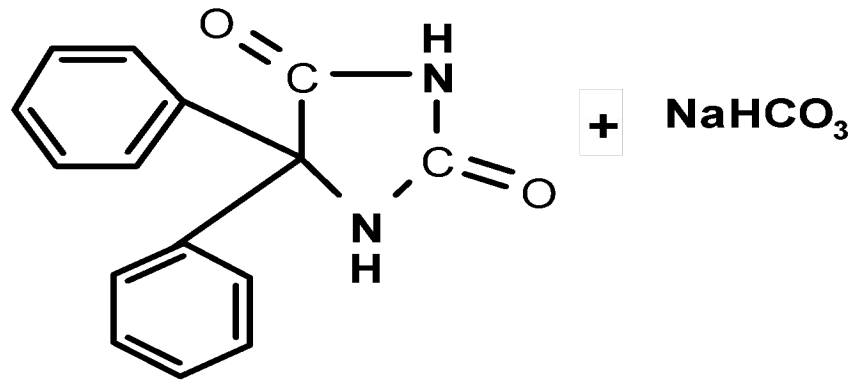
- **Подлинность** бенфотиамина устанавливают по УФ-спектру и с помощью химических реакций.
- УФ-спектр поглощения в фосфатном буфере должен иметь полосу поглощения с максимумом при 244 нм и плечо в области 262-273 нм.
- Бенфотиамин в отличие от тиаминa даёт реакцию образования флуоресцирующего продукта только в присутствии цистеина. Смесь 0,01 г препарата и 0,04 г цистеина растворяют в воде при нагревании, охлаждают, прибавляют раствор калия гексацианоферрата(III) и раствор натрия гидроксида, бутиловый (изоамиловый) спирт и встряхивают. После отстаивания слой органического растворителя даёт синюю флуоресценцию в ультрафиолетовом свете.
- Бенфотиамин даёт реакцию на фосфаты (см. фосфотиамин).

- **Количественное определение** бенфотиамина проводят спектрофотометрическим методом. Измерение оптической плотности проводят при длине волны 244 нм. Расчёт содержания бенфотиамина проводят по молярному коэффициенту поглощения.
- По фармакологическому действию бенфотиамин близок к тиамину и кокарбоксилазе. Его применяют при хроническом гепатите, полинейропатии, дерматозах и других заболеваниях, при которых показано применение тиамина.
- Назначают бенфотиамин по 0,025-0,05 г 3-4 раза в день.
- Выпускается бенфотиамин в таблетках по 0,005 и 0,0025 г или драже по 0,15г.

Производные имидазолина

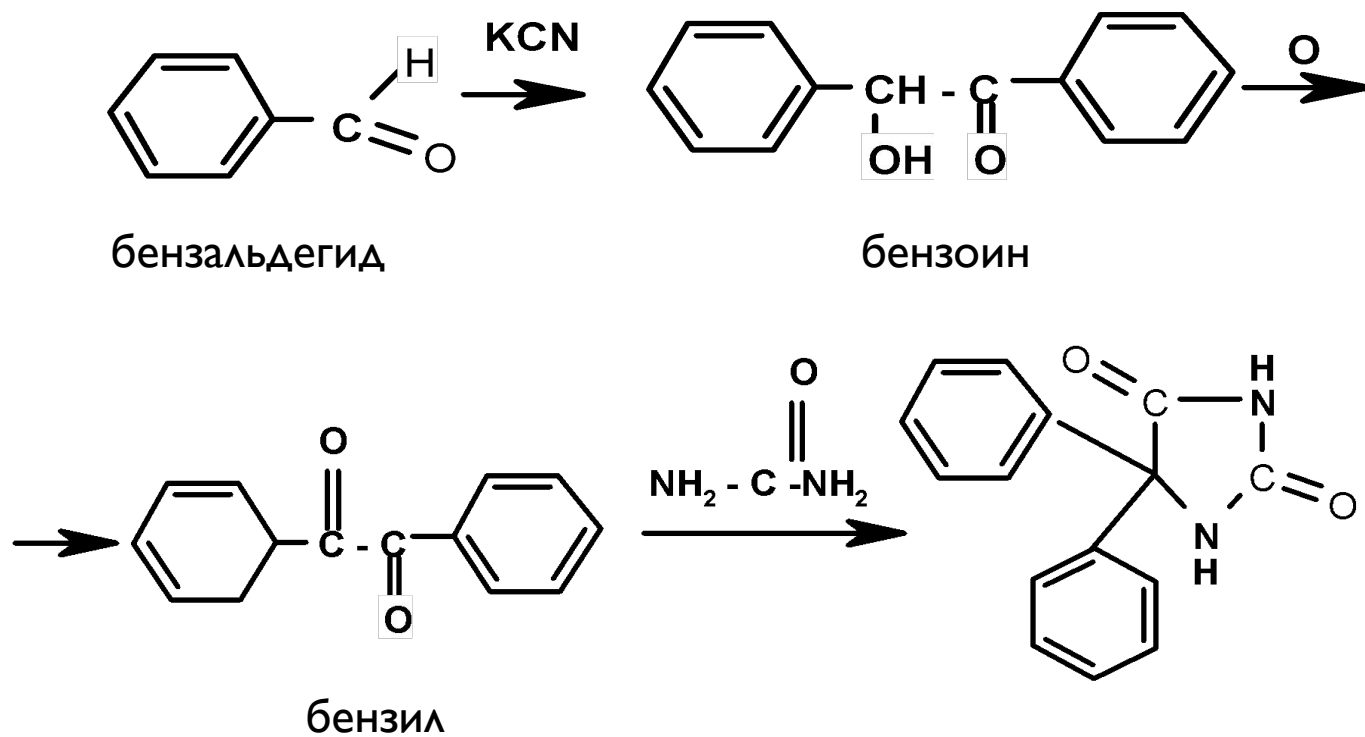
Фенитоин

Phenitoin



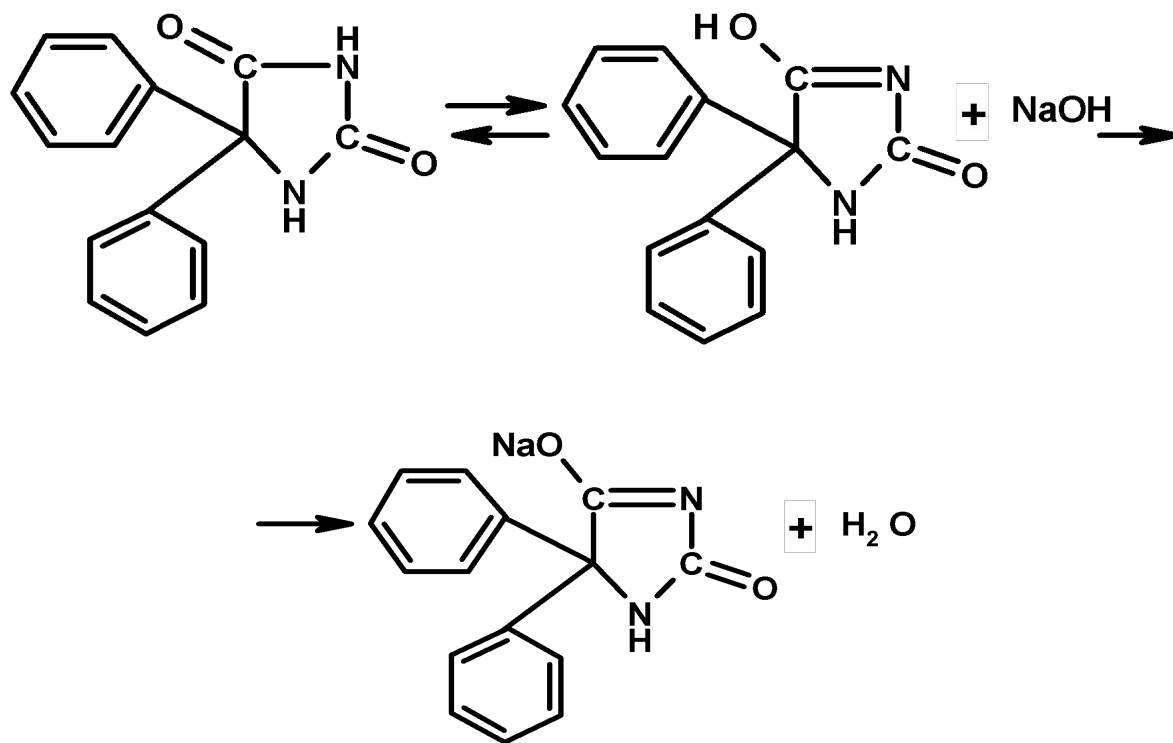
- Фенитоин выпускается в виде смеси с натрия гидрокарбонатом в отношении 85:15. Дифенин получил впервые Бильц в 1908 г.
- Фенитоин - это белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде и спирте.

● Схема синтеза:

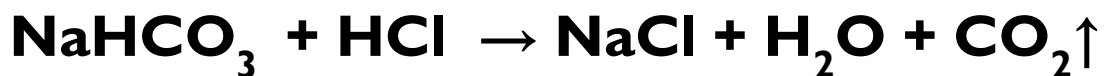


- Для **идентификации** фенитоина к его водному раствору добавляют раствор кислоты хлористоводородной разведенной – выделяются пузырьки углерода диоксида и выпадает белый осадок. Осадок экстрагируют эфиром. Экстракт выпаривают досуха и определяют температуру плавления основания фенитоина (295°C).
- В метанольном растворе фенитоин даёт фиолетовое окрашивание с раствором кобальта нитрата в присутствии пиперидина.
- С раствором меди сульфата фенитоин в метанольном растворе также образует комплексную соль голубого цвета.
- ИК-спектр фенитоина должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца.
- УФ-спектр фенитоина в 0,1 М растворе натрия гидроксида должен иметь полосу поглощения с максимумом при длине волны 217 нм.

- Количественное определение фенитоина проводят методом нейтрализации. Вначале основание фенитоина извлекают ацетоном. К ацетоновому извлечению прибавляют примерно равное количество воды, 2-3 капли тимолфталейна (индикатор) и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида



- Остаток на фильтре после извлечения фенитоина представляющий собой натрия гидрокарбонат переносят в колбу для титрования, растворяют в воде и титруют 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной



- Фенитоин проявляет противосудорожное действие без выраженного седативного и снотворного действия. Он проявляет также антиаритмическое действие.
- Применяют фенитоин как противоэпилептическое средство в дозах от 0,1 до 0,2 г.
- Выпускается фенитоин в таблетках по 0,117 г или в виде 1% раствора для инъекций в ампулах.