федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. СеченоваМинистерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

Методические рекомендации по дисциплине:

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

основная профессиональная образовательная программа
высшегообразования - программа специалитета

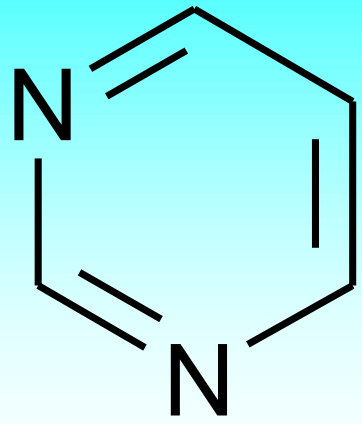
33.05.01 Фармация

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

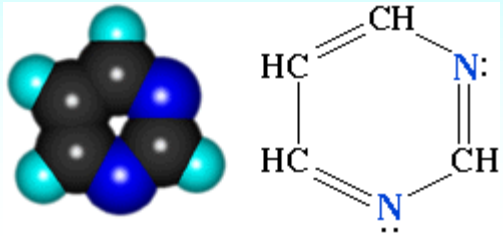
ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА

Лекция для студентов



Слабое основание, растворим в воде

$T_{пл}$ 22,5^{0}C $T_{кип}$ 124^{0}C



пиримидин (1,3-диазин)

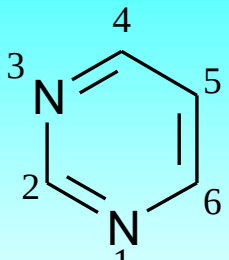
В медицине в чистом виде не применяется

Производные пиримидина

Биологически активные вещества:
-нуклеотиды
-витамины группы В1

Синтетические ЛС

Классификация производных пиримидина



пиримидин

1. Производные пиримидин-2,4,6,-триона

   - производные барбитуровой кислоты, барбитураты

2. Производные пиримидин-4,6-диона

   - гексамедин

3. Производные пиримидин-2,4-диона

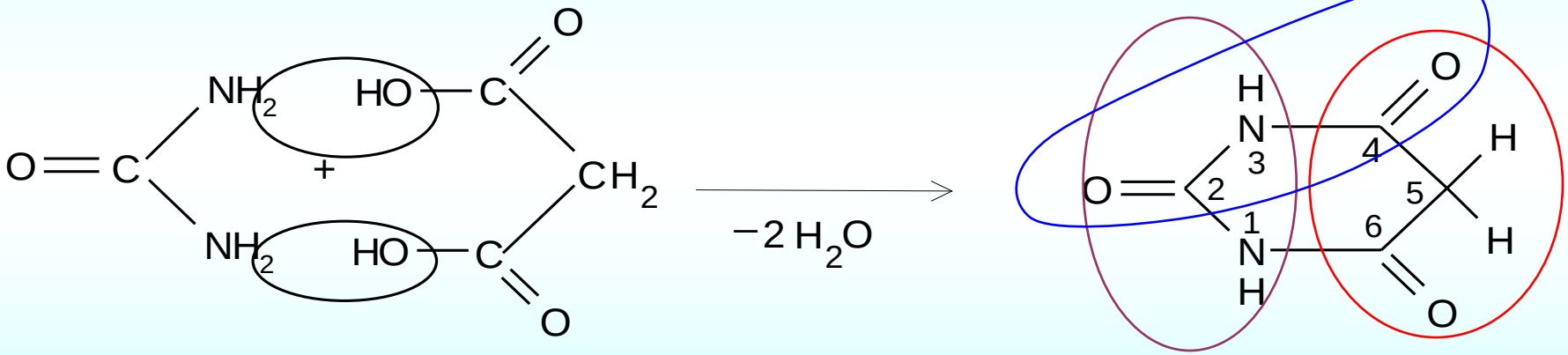
   - производные урацила: метилурацил, фторурацил

4. Производные пиримидин-2-она

   - производные цитозина

1. Производные пиримидин-2,4,6-триона - производные барбитуровой кислоты

В основе структуры - **барбитуровая кислота** – продукт конденсации мочевины и малоновой кислоты:



мочевина (карбамид)

малоновая к-та (2-х основная)

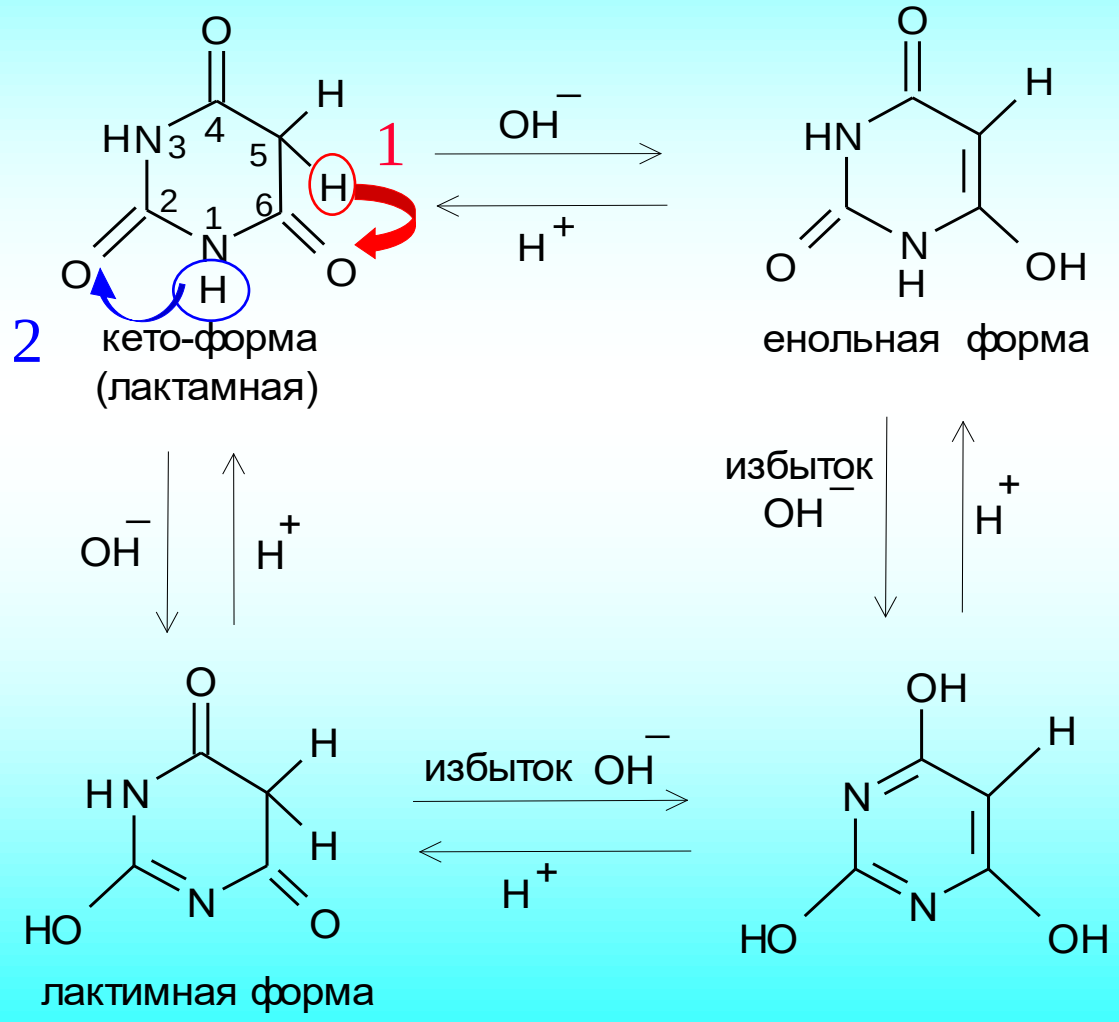
барбитуровая кислота; (1H,3H,5H)пиримидин-2,4,6-трион

малоновая кислота

мочевина

имидная связь

Барбитуровая кислота является циклическим уреидом, возможны два типа изомерии:
1) кето - енольная и 2) лактим – лактамная



! Барбитуровая кислота – сильная кислота

(два вида таутомерии).

ЛС, производные кислоты барбитуровой – барбитураты

это 5,5- дизамещенные формы (!! а не соли) –

слабые кислоты (один вид таутомерии –

лактим–лактамная).

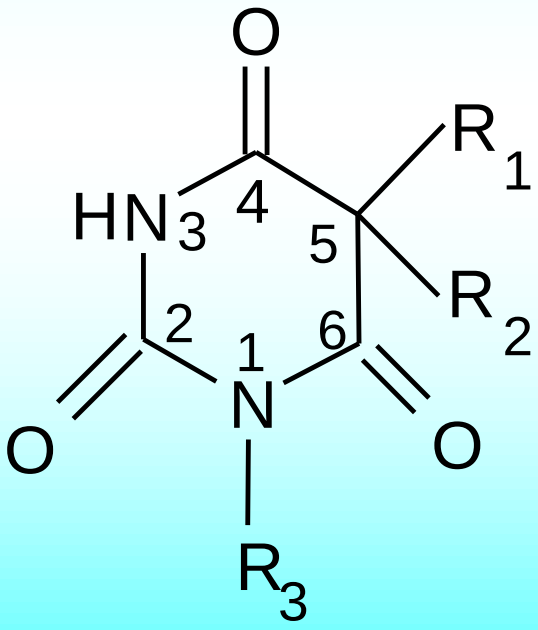
Два типа ЛС:

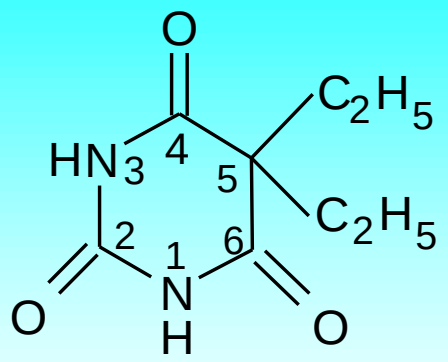
1) в кислотной форме (лактамной) и

2) в солевой форме (лактимной, водорастворимой).

Производные лактамной формы барбитуровой кислоты

Лекарственные вещества, относящиеся к этой подгруппе имеют общую формулу:





Барбитал. Barbitalum.

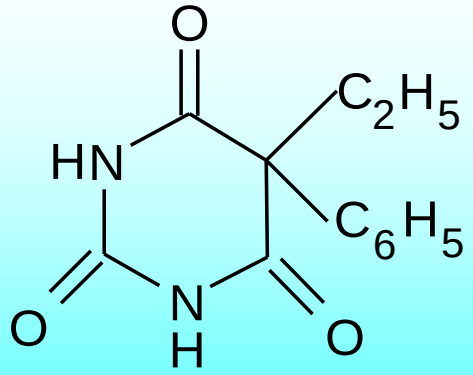
5,5-диэтилбарбитуровая кислота или 5,5-диэтил-2,4,6-(1H,3H,5H)пиримидинтрион.

Описан в:

ГФ X - субстанция, таблетки

РЛС, BP, JP (субстанция)

Снотворное средство



Фенобарбитал. Phenobarbitalum.

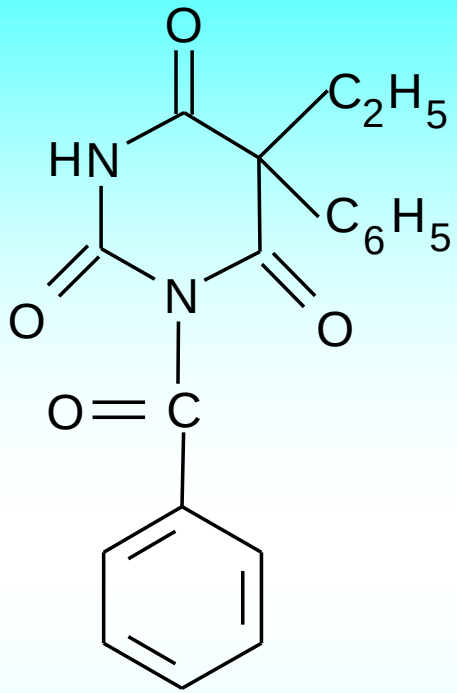
5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота.

Описан в:

ГФ X - субстанция, таблетки

РЛС, BP (субстанция, таблетки, эликсир, есть натриевая соль – раствор для ин, таблетки), JP (субстанция, 10 % порошок)

Снотворное, противосудорожное



Бензонал (бензобарбитал).

Benzonalum.

1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота.

Описан в:

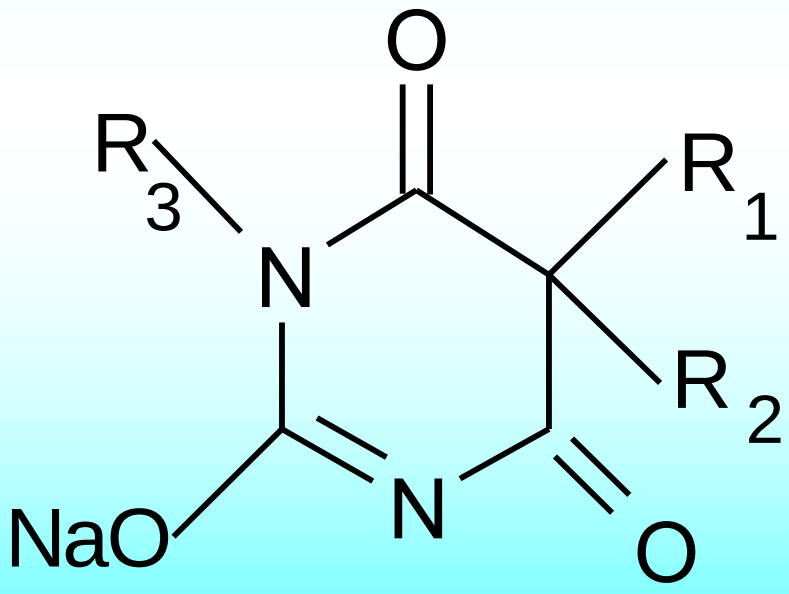
ГФ X - порошок, таблетки

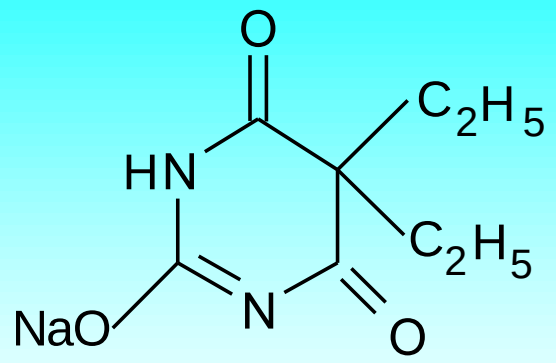
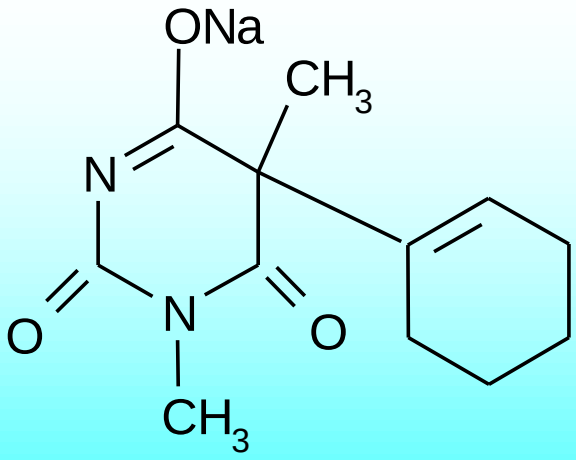
РЛС

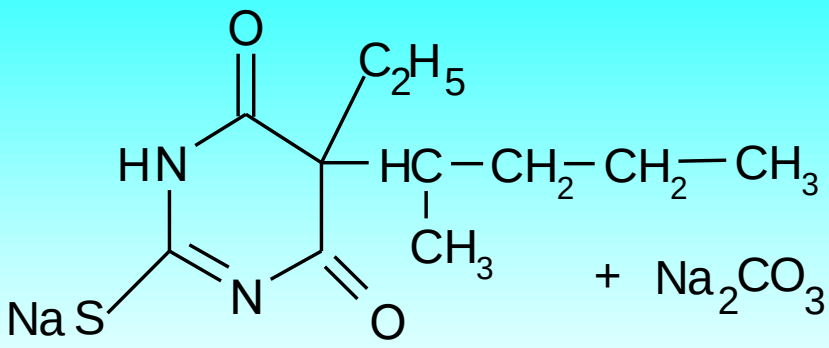
Противоэпилептическое средство

Производные лактимной (водорастворимой) формы барбитуровой кислоты

Лекарственные вещества, относящиеся к этой подгруппе имеют общую формулу:



	**Барбитал-натрий. Barbitalum-natrium.** 5,5-диэтилбарбитурат натрия. Описан в: ГФ X - порошок, таблетки РЛС Снотворное средство
	**Гексенал. Hexenalum.** 1,5-диметил-5-(циклогексен-1-ил)-барбитурат натрия. Описан в: ГФ X - порошок РЛС, ВР Средство для внутривенного наркоза.



Тиопентал-натрий. Thiopentalum-natrium.

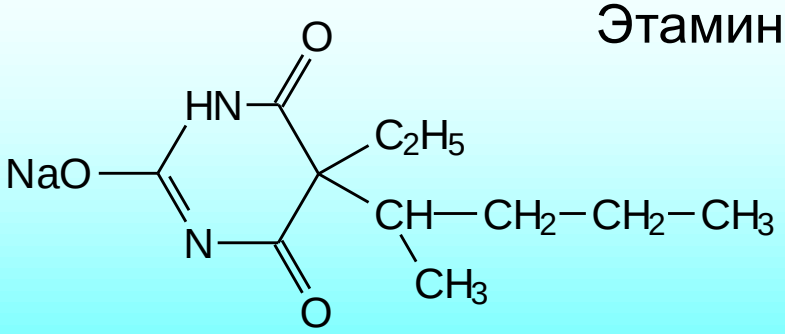
Смесь натриевой соли 5-этил-5-(1-метилбутил)-2-тиобарбитуровой кислоты с безводным карбонатом натрия.

Описан в:

ГФ X - порошок

РЛС, ВР (порошок, раствор)

Средство для внутривенного наркоза.



Этаминал-натрий - Aethaminalum-natrium

Связь строения и фармакологического действия

1. За счет R в положении 5,5 наблюдается седативный, успокаивающий эффект.
2. Сила и продолжительность д-я усиливаются с удлинением R до 5-6 атомов «С». Дальнейшее увеличение $\longrightarrow$ возбуждающий эффект (нежелательный).
3. Разветвление R, наличие «=» связей, спиртовых –OH, Hal усиливает эффект.
4. Наличие одного фенильного R в положении 5 – усиливает эф-т не меняя продолжительности, а введение второго фенильного R – ослабляет снотворный эф-т.

Связь строения и фармакологического действия

5. Введение R в одно из положений 1,3 – сокращает продолжительность действия.
6. Замещение «Н» в положении 1 остатком ароматической кислоты (например бензойной) ⟶ появление противоэпилептического эф-та (у бензонала)
7. Производные тиобарбитуровой кислоты оказывают более сильное, но кратковременное действие по сравнению с «О» аналогами.

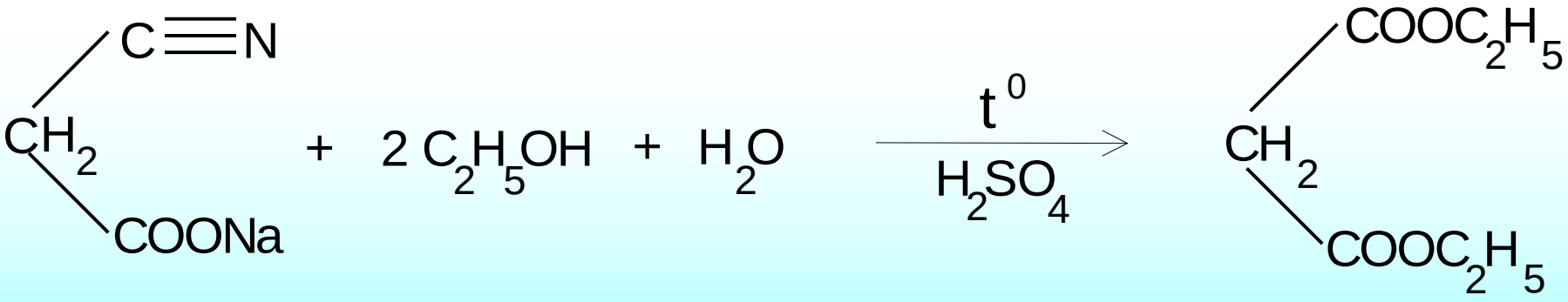
- Экстемпаральная комбинация (смесь Серейского) – противоэпилептическое средство

Rp: Phenobarbitali 0, 05 (0, 07-0, 1-0, 15)
Bromisovali 0, 2 (0, 3)
Coffeini natrio-benzoatis 0, 015 (0, 02)
Papaverini hydrochloridi 0, 03 (0, 04)
Calcii gluconatis 0, 5 (1, 0)
M. f. pulv.
D. t. d. N. 24
S. По 1 порошку 2 - 3 раза в день (Первые цифры - это дозы, назначаемые при более легком течении болезни, цифры в скобках - дозы, назначаемые в более тяжелых случаях.)

- Комбинированные готовые ЛС

Общая схема синтеза

1 стадия – Получение диэтилового эфира малоновой кислоты

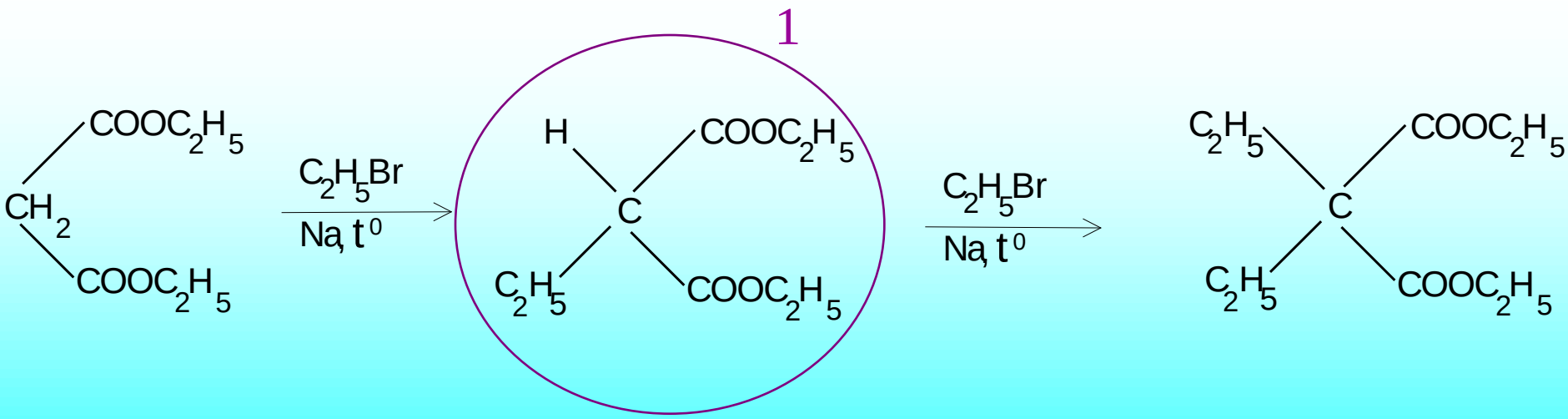


Натриевая соль циануксусной кислоты

Общая схема синтеза

2 стадия – Введение соответствующих заместителей в метиленовую группу

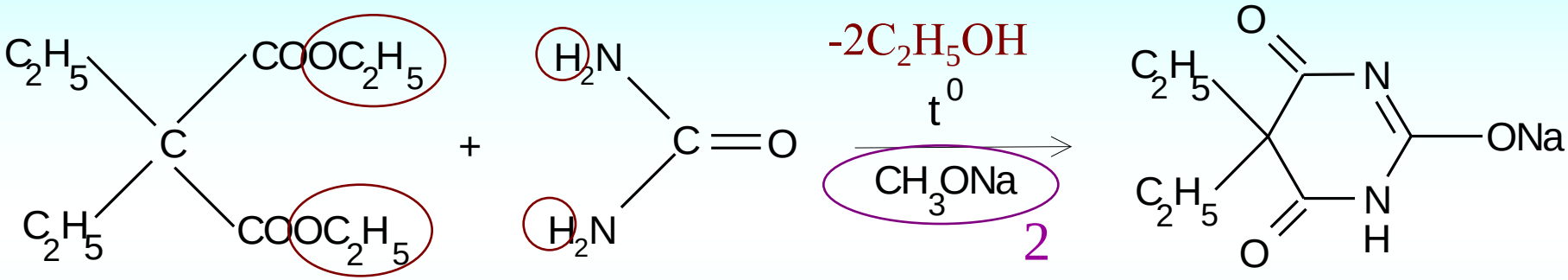
Соответствующие алкил- (или арил-) бромиды нагревают с полученным на первой стадии диэтиловым эфиром малоновой кислоты в присутствии натрия. Для получения барбитала действуют этилбромидом:



Монозамещенная малоновая кислота

Общая схема синтеза

3 стадия – Конденсация с мочевиной



Далее действуют разбавленной серной кислотой, переводя препарат в кислотную форму.

Примеси в готовом продукте

1. Моноалкилзамещенное производное диэтилового эфира малоновой кислоты

   может далее конденсироваться с мочевиной с образованием моноалкилбарбитуровой кислоты, наличие которой проверяется в готовом препарате в соответствии с требованиями НД.
2. Метиловый спирт
3. Свободная щелочь (допустимая примесь)

   При получении солевой формы препарата добавляют разб. NaOH. Поэтому в препаратах лактимной формы определяют в качестве примеси свободную щелочь – титрованием HCl.

Физико-химические свойства

Внешний вид

Барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал и бензонал – белые кристаллические порошки; гексенал – белая пенообразная масса; тиопентал-натрий – пенообразная масса или порошок желтого или зеленоватого цвета.

Растворимость

Препараты кислотной (лактамной) формы очень мало или практически не растворимы в воде; растворимы в спирте, эфире, хлороформе; легко растворимы в разбавленных растворах щелочей и карбонатов.

Лекарства солевой (лактимной) формы легко растворимы в воде.

Тпл – характерна для препаратов кислотной формы

УФ- и ИК- спектры – характерные для каждого барбитурата.

Химические свойства

I. Кислотно-основные свойства

Вследствие лактим-лактамной таутомерии - все барбитураты слабые кислоты (NH-кислоты) или соли слабых кислот.

1. Барбитураты в кислотной форме растворяются в растворах щелочей (NaOH, NH_4OH, Na_2CO_3), и образуют соли:

- монозамещенные при pH 10;
- дизамещенные при pH 13 и более.

В медицине применяются только монозамещенные соли.

* Вод р-р солевой формы + минерал к-та $\longrightarrow$ выделение осадка кислотной формы барбитурата нерастворимого в воде (харак Тпл).

2. Реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов:

<u>С солями кобальта</u> – общегрупповая реакция (кроме тиопентал-натрия)

ЛП кислотной формы + спирт (для предотвращения гидролиза комплексной соли) + $CaCl_2$ (способствует образованию более устойчивого комплекса) + $Co(NO_3)_3$ + экв кол-во NaOH (без избытка!) ⟶ сине-фиолетовая комплексная соль растворимая в воде (раствор).

! Солевые формы - NaOH не добавляют

<u>С солями меди</u> – характерного цвета комплексы

ЛП кислотной формы + экв кол-во NaOH (без избытка!)

+ буферный раствор $KHCO_3$ и K_2CO_3 (для создания

оптимальной pH) + $CuSO_4$ ⟶ комплексные

соединения нерастворимые в воде (осадки).

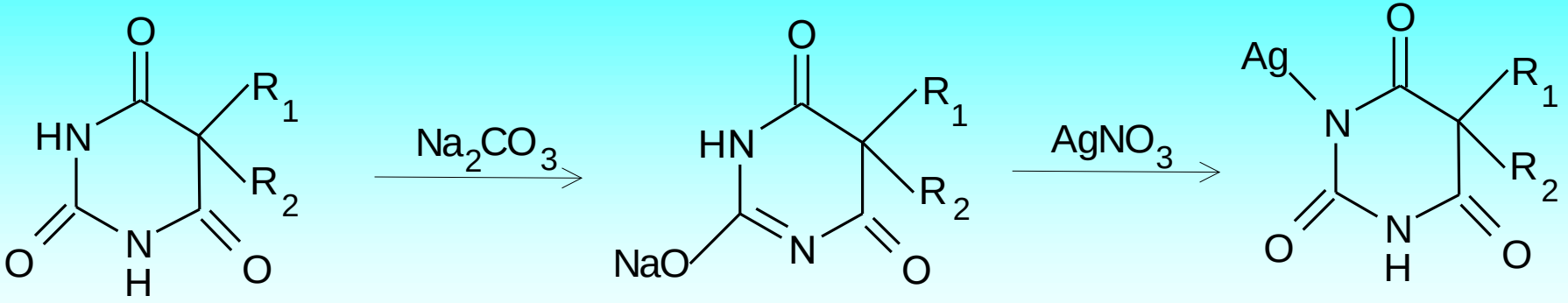
! Солевые формы - растворяют в воде

Лекарственное средство	Окраска комплекса
Барбитал	синее окраш, затем осадок красно-сиреневого цвета
Фенобарбитал	осадок бледно сиреневого цвета, не измен при стоянии

С солями серебра – нерастворимые соли белого цвета

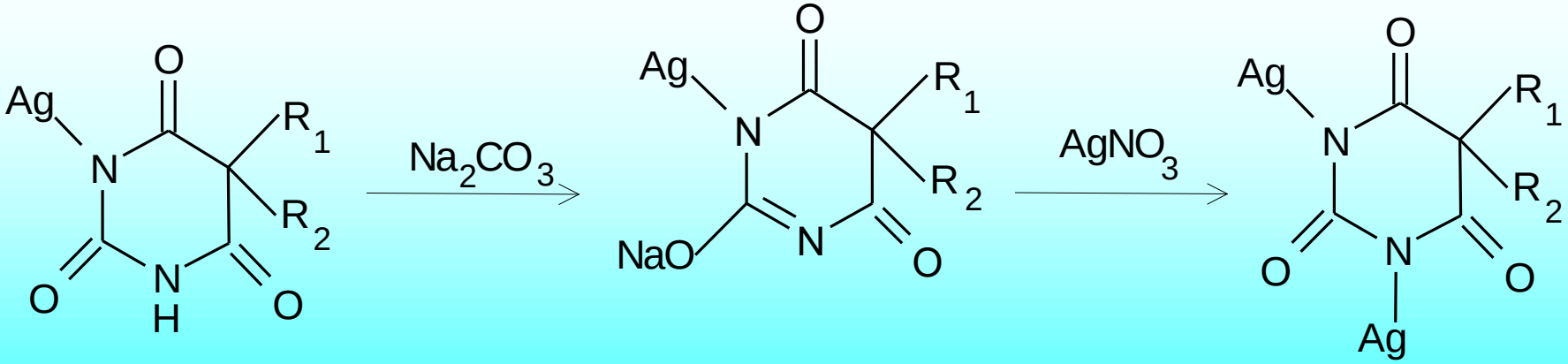
Идет в две стадии:

1) образование монозамещенной серебряной соли, растворимой в избытке карбоната натрия
2) получение нерастворимой дизамещенной соли при добавлении избытка реактива



помутнение, исчезающее при встряхивании

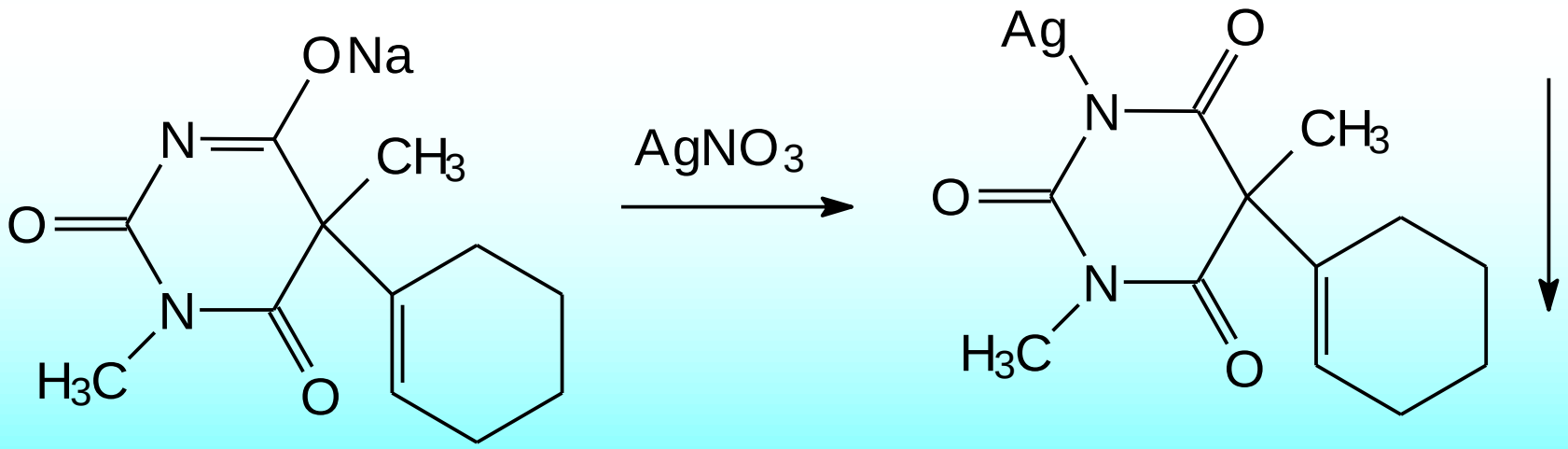
Дальнейшее добавление реактива:



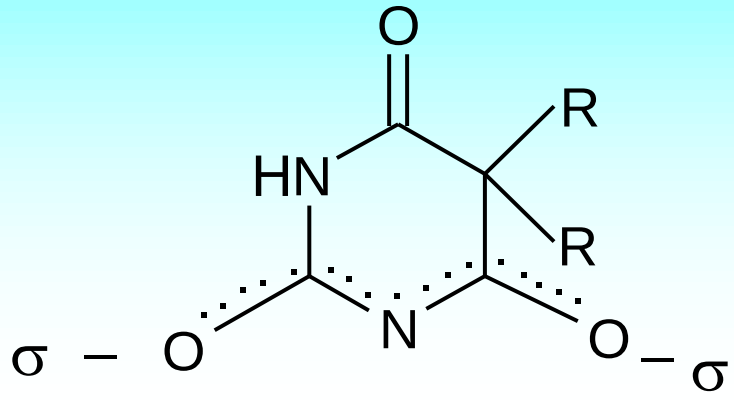
белый осадок

Гексенал, бензонал, которые имеют заместителей в первом положении, образуют монозамещенную серебряную соль, не растворимую в воде:

Гексенал + Na_2CO_3 ⟶ натриевая соль



При образовании солевой формы отрицательный заряд делокализуется с образованием амбидентного иона, так как образующаяся система более выгодна энергетически:

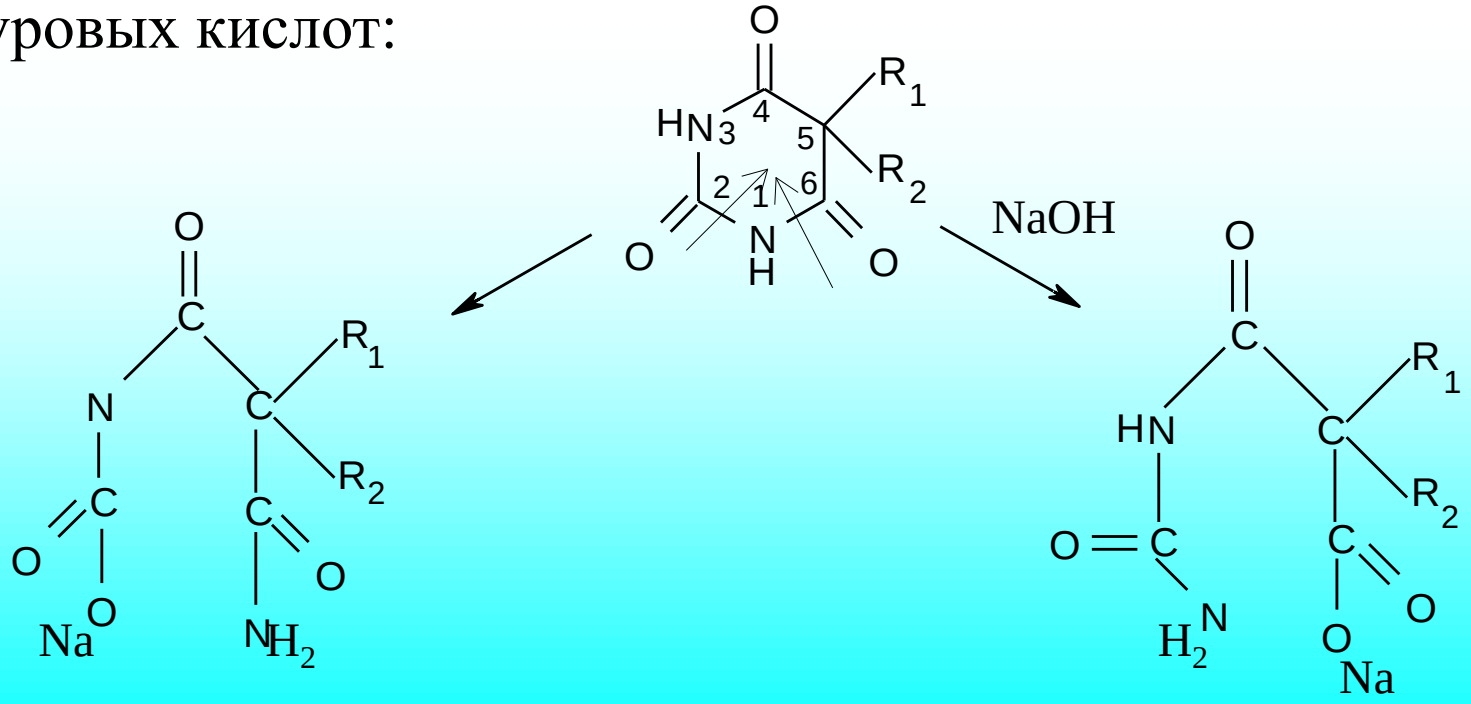


Присоединение катиона металла может происходить как к «О», так и к «N». В соответствии с теорией Пирсона жесткие кислоты (Na+, K+, Mg2+) соединяются с жесткими основаниями (OH–, RO–), а мягкие кислоты (Ag+, Cu2+, Hg2+) – с мягкими основаниями («N» в пиридине или в амино группе). Поэтому Na- соли барбитуратов следует писать связанными через «О» (более жесткий чем N и S), а в солях серебра или меди через «N».

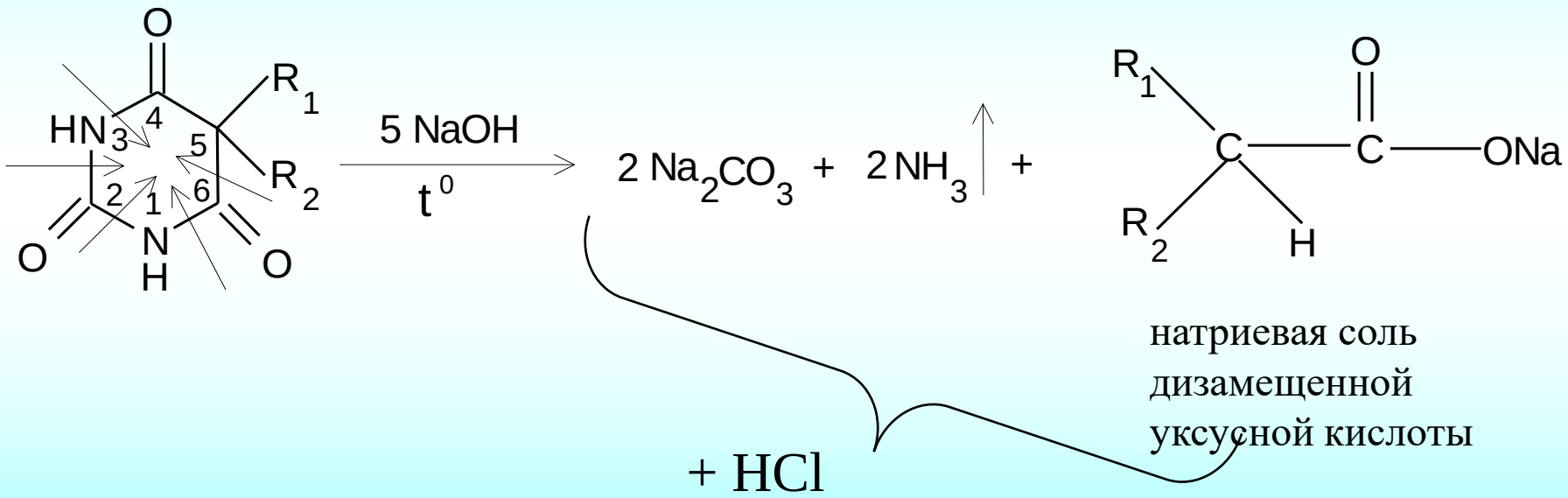
II. Гидролитическое расщепление

Общим свойством барбитуратов, как циклических уреидов, является способность к гидролитическому расщеплению.

1. В мягких условиях (10% NaOH, при длительном хранении в присутствии влаги и повышенной температуре), возможен разрыв амидных связей в положениях 1-2 и 1-6 с образованием уровых кислот:

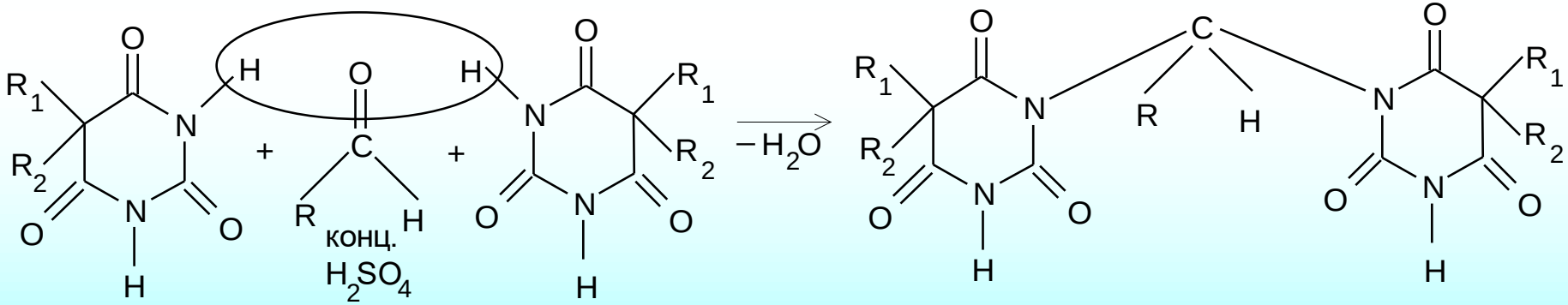


2. В жестких условиях, например, при сплавлении барбитурата с кристаллической щелочью, происходит более полная деструкция молекулы:



III. Конденсация с ароматическими альдегидами

- в присутствии конц H_2SO_4 кислоты как водоотнимающего и окислительного реагента. При выборе соответствующего альдегида и условий можно получить специфически окрашенные продукты, позволяющие идентифицировать отдельные лекарственные вещества:



Формальдегид + фенобарбитал ⟶ розовое

+ барбитал ⟶ желтый