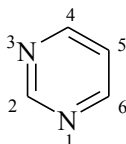


СИНТЕЗ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРЕПАРАТОВ НЕНУКЛЕОЗИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА

УРАЦИЛ И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

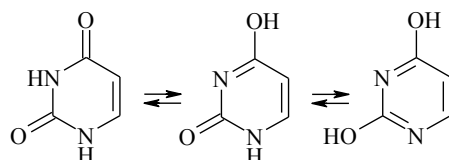
Урацил является пиримидиновым основанием, входящим в состав РНК. В организмах животных и человека урацил находится в виде N-гликозидов рибозы или дезоксирибозы (нуклеозиды), которые, будучи этерифицированными фосфорными кислотами (нуклеозидполифосфаты), играют чрезвычайно важную роль в биосинтезе белков, углеводов, жиров и других жизненно важных веществ.

В основе молекулы урацила лежит пиримидиновый цикл. Пиримидин представляет собой шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота:

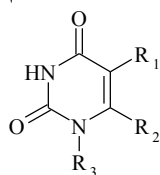


В пиримидине по сравнению с пиридином из-за отрицательного индуктивного эффекта атомов азота активность гетероциклического ядра в электрофильного замещения снижена; он практически инертен в этих реакциях. При активации кольца электродонорными заместителями реакции электрофильного замещения протекают в положение C5. Нуклеофильная атака происходит в положения C2, C4 и C6.

Для урацила (1,2,3,4-тетрагидропиримидиона) характерна лактим-лактаминная таутомерия:



Следует отметить, что лактаминные формы в равновесиях преобладают. Общая формула производных урацила:



Лекарственные вещества, производные урацила могут содержать в молекуле атом фтора (R_1), метильный радикал (R_1 или R_2). Некоторые из них представляют собой пиримидиновые нуклеозиды – синтетические аналоги входящих в состав нуклеиновых кислот производных пиримидиновых оснований. Они содержат в молекуле остаток моносахаридов (R_3).

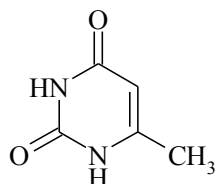
Урацил входит в структуру весьма ценных лекарственных препаратов противоопухолевого действия (допан, фторурацил и др.), антитиреоидного

действия (метилтиоурацил), стимулирующих лейкопоз (пентоксил, метилурацил), противовирусных (азидотимидин, ламивудин) и др.

К нуклеозидным производным урацила относятся метилурацил, метилтиоурацил, пентоксил и фторурацил. Они не содержат заместителя в положении N1.

МЕТИЛУРАЦИЛ

Метилурацил
Methyluracilum
Methyluracil

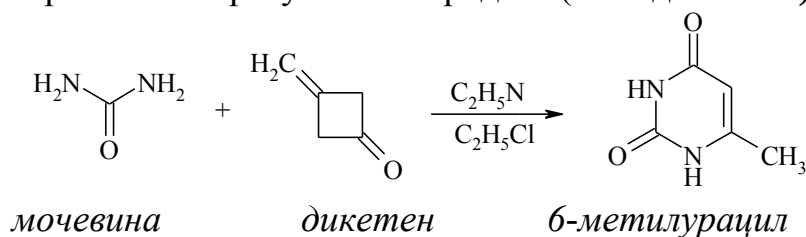


Белый кристаллический порошок без запаха.

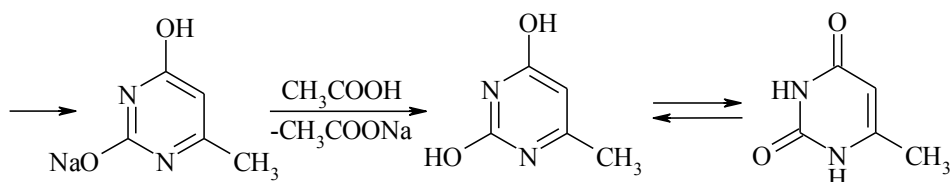
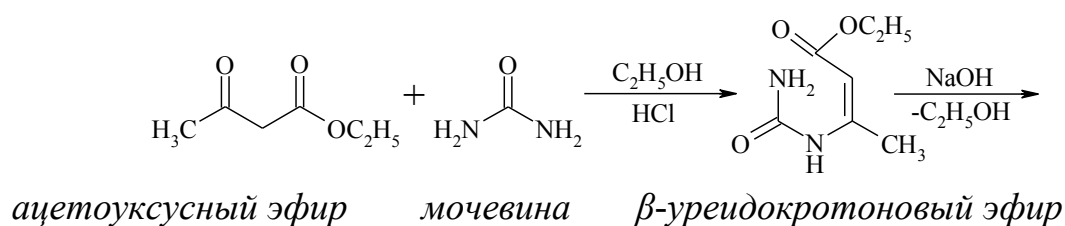
Мало растворим в воде и этаноле, практически не растворим в эфире и хлороформе, легко растворим в растворах щелочей и аммиака.

Получение

1. Получают нагреванием смеси эквимолекулярных количеств мочевины и дикетена в хлорбензоле в присутствии пиридина (выход 64-65%):



2. Способ Бильца. Мочевину ацилируют ацетоуксусным эфиром в присутствии этилового спирта и каталитических количеств соляной кислоты. Образовавшийся β-уреидокротоновый эфир подвергают циклизации обработкой раствора едкого натра (выход 48%):



Подлинность метилурацила

Подлинность производных урацила можно установить физико-химическими и химическими методами.

I. Физико-химические методы

1. ИК-спектрофотометрия.

Объективными константами, подтверждающими подлинность производных урацила, являются максимумы и минимумы светопоглощения в области 220 – 300 нм в растворах кислот и щелочей. У метилурацила максимум при 231 и минимум при 260 нм. ИК-спектр метилурацила в области 4000 – 400 см⁻¹ (в дисках с бромидом калия) должен полностью совпадать с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

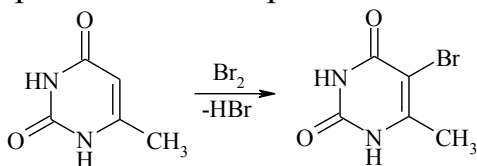
2. УФ-спектрофотометрия.

Установлено, что производные урацила имеют характерные УФ-спектры поглощения после растворения в концентрированной серной кислоте. Максимум поглощения для метилурацила при 275 нм. В спектре фторурацила возникают две полосы поглощения (256 и 290 нм).

II. Химические методы (реакции подлинности)

1. Окисление бромной водой

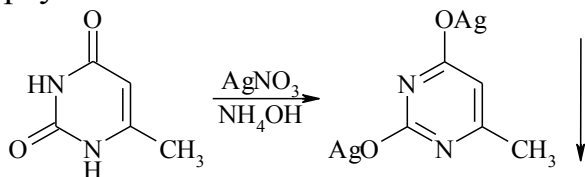
При нагревании с бромной водой происходит обесцвечивание раствора:



2. Взаимодействие с солями тяжелых металлов

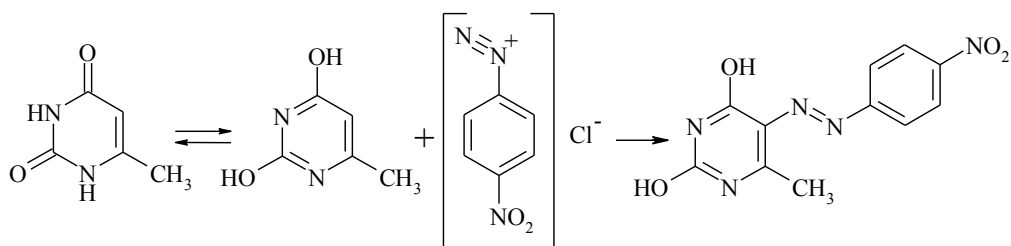
Раствор метилурацила в этаноле после нагревания, последующего охлаждения, добавления спиртового раствора нитрата кобальта и раствора аммиака приобретает фиолетовое окрашивание.

В присутствии раствора аммиака образует белые осадки с раствором нитрата серебра и дихлорида ртути:



3. Образование азокрасителя

При азосочетании с хлоридом *n*-нитродиазобензола в растворе карбоната натрия появляется красно-оранжевое окрашивание и образуется осадок того же цвета:



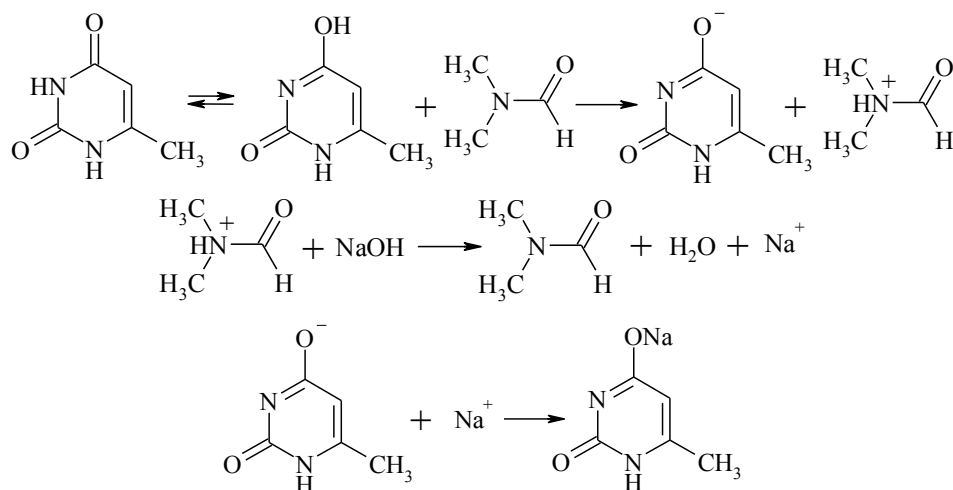
Доброкачественность

В препарате метилурацила должны отсутствовать сульфаты, хлориды, сера. Мышьяк должен быть в пределах эталона. Кроме того, определяют потерю в весе при высушивании.

Количественное определение метилурацила

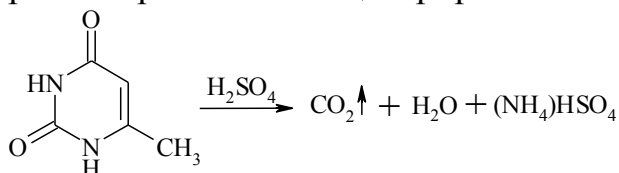
1. Неводное титрование

Навеску препарата растворяют в диметилформамиде и титруют 0,1М раствором гидроксида натрия в смеси метанола и бензола. Индикатор – раствор тимолового синего в диметилформамиде.

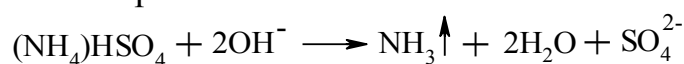


2. Метод Кьельдаля

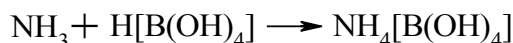
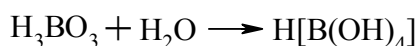
Навеску препарата нагревают с концентрированной серной кислотой:



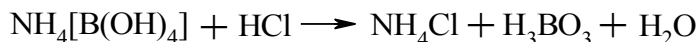
В результате органически связанный азот переходит в гидросульфат аммония, который обрабатывают гидроксидом натрия и отгоняют образующийся аммиак в приемник:



Аммиак взаимодействует с борной кислотой с образованием тетрагидроксидбората аммония:



Который затем титруют 0,1М раствором хлороводородной кислоты:



Параллельно проводят контрольный опыт.

3. Спектрофотометрия

Препарат растворяют в 0,1М растворе гидроксида натрия и проводят определение при длине волны 260 нм.

Применение

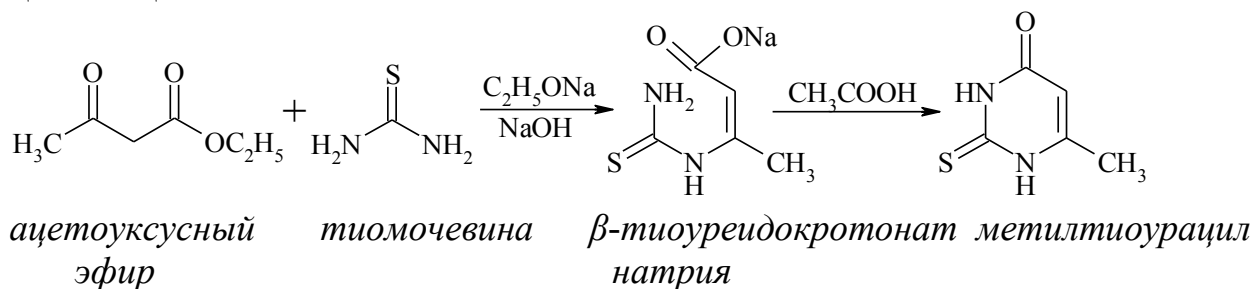
Метилурацил является стимулятором гемопоэза, обладает анаболической активностью, стимулирует лейкопоэз, ускоряет заживление ран, обладает противовоспалительным действием. Применяют при лейкопении, агранулоцитарной ангине, вялозаживающих ранах, ожогах, переломах костей, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, интоксикации бензолом, лучевых поражениях, трофических язвах.

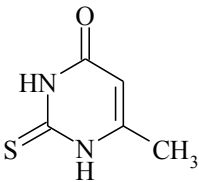
Формы выпуска: порошок, таблетки по 0,05 г, суппозитории по 0,5 г, мазь 10%, а также в составе мазей «Левомиколь», «Левосин», губка «Метуракол».

МЕТИЛТИОУРАЦИЛ

Получение

Получают метилтиоурацил конденсацией ацетоуксусного эфира с тиомоче-виной в присутствии этилата натрия или едкой щелочи при нагревании; образующийся β -тиоуреидокротонат натрия подвер-гают циклизации:



Метилтиоурацил Methylthiouracilum Methylthiouracil		Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Очень мало растворим в воде, мало растворим в этаноле и эфире, практически не растворим в бензоле и хлороформе, легко растворим в растворах щелочей и аммиака.
--	---	--

3. ИК-спектрофотометрия.

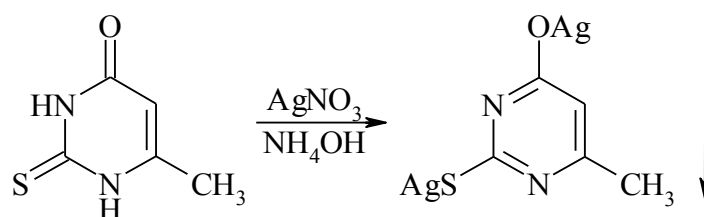
прилагаемым к ФС рисунком спектра.

4. УФ-спектрофотометрия.

Установлено, что производные урацила имеют характерные УФ-спектры поглощения после растворения в концентрированной серной кислоте.

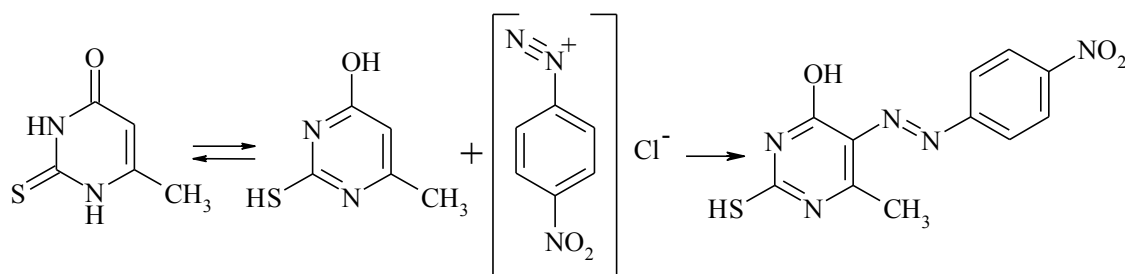
5. Взаимодействие с солями тяжелых металлов

Раствор метилтиоурацила в этаноле после нагревания, последующего охлаждения, в присутствии раствора аммиака образует белые осадки с раствором нитрата серебра и дихлорида ртути:



6. Образование азокрасителя

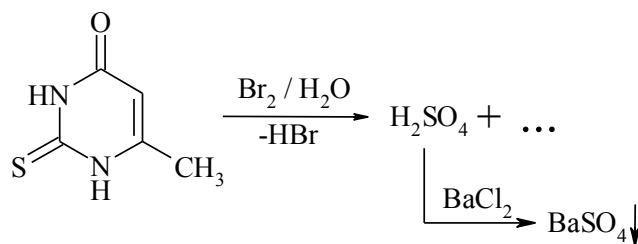
При азосочетании с хлоридом п-нитродиазобензола в растворе карбоната натрия появляется красно-оранжевое окрашивание и образуется осадок того же цвета:



7. Окисление бромной водой

При нагревании препарата с бромной водой происходит ее обесцвечивание.

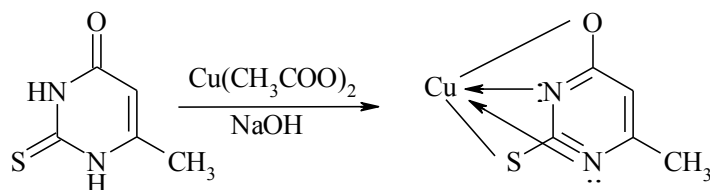
Полученный раствор дает положительную реакцию на сульфат-ион. При добавлении раствора хлорида бария образуется белый осадок, нерастворимый в кислотах:



8. Взаимодействие с солями тяжелых металлов

а) С раствором нитрата серебра в присутствии раствора аммиака образует белый студенистый осадок, не растворимый в избытке аммиака.

б) При взаимодействии с ацетатом меди в присутствии гидроксида натрия наблюдается ярко-красная флюоресценция в ультрафиолетовом свете:

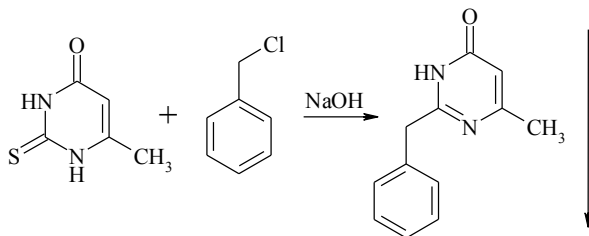


9. Взаимодействие с нитропруссидом натрия

Нитропруссид натрия, хлоргидрат гидроксилamina и карбонат натрия, добавленные к горячему раствору препарата, вызывают зеленовато-синее окрашивание.

10. Взаимодействие с бензилхлоридом

При действии бензилхлорида на препарат в присутствии щелочи выделяется белый кристаллический осадок бензильного производного:



Доброкачественность

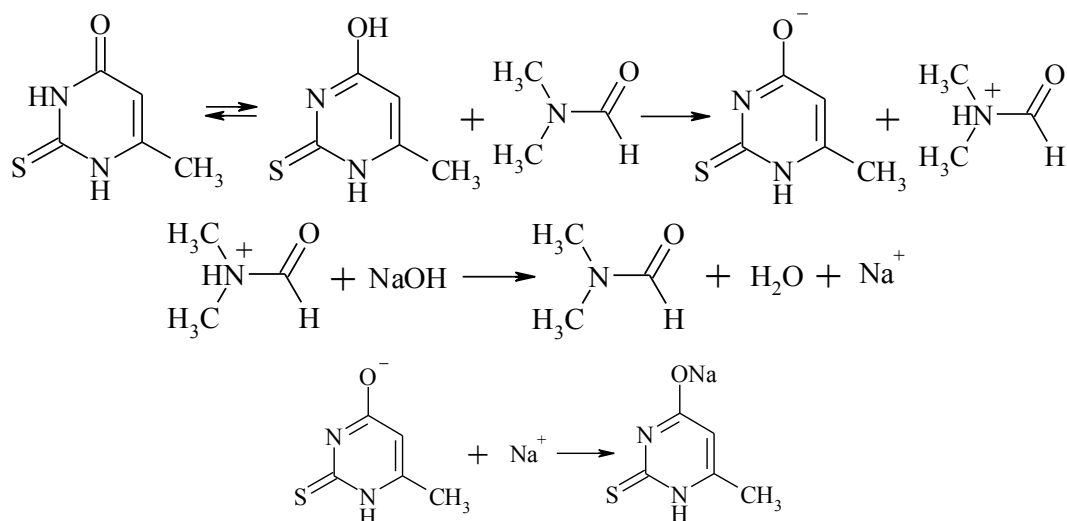
Чистоту препарата определяют по прозрачности и цветности щелочного раствора (должен быть бесцветным и прозрачным), кислотности. Органические примеси, сульфатная зола и тяжелые металлы должны быть в пределах эталона. Потеря в массе при высушивании не должна превышать 0,5%. В препарате должна отсутствовать тиомочевина, которую определяют по реакции с ацетатом натрия и нитратом серебра.

Количественное определение

1. Неводное титрование

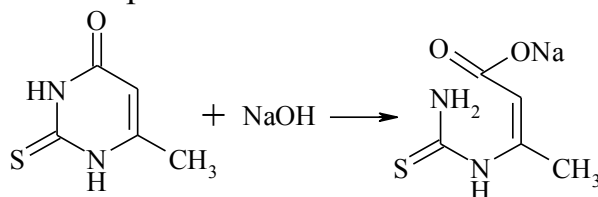
Навеску препарата растворяют в диметилформамиде, предварительно нейтрализованному по 1%-ному раствору тимолового синего в

диметилформамиде, и титруют 0,1М раствором метилата натрия до синего окрашивания. Индикатор – тимоловый синий.



2. Нейтрализация

Определение основано на гидролизе спиртового раствора препарата 0,1М раствором гидроксида натрия при нагревании в присутствии индикатора тимолфталейна до синего окрашивания.



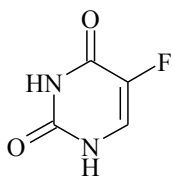
Применение

Метилтиоурацил является аантитиреоидным средством. Но из-за большой токсичности снят с производства в 1982 г.

Формы выпуска: порошок, таблетки.

ФТОРУРАЦИЛ

Фторурацил
Phtoruracilum
Fluorouracil

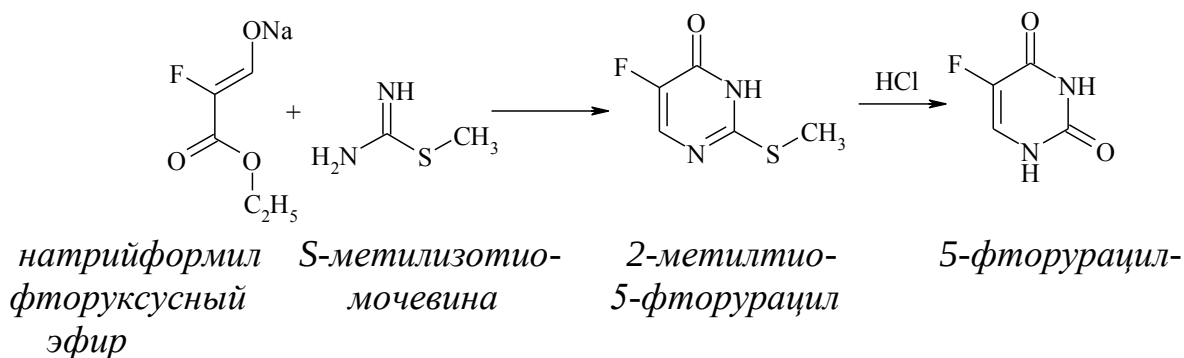


Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

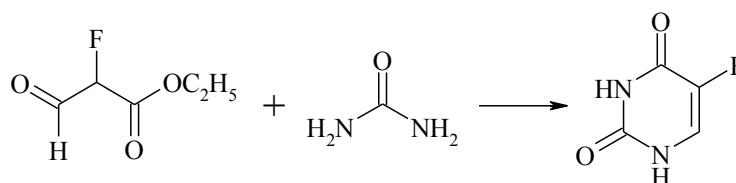
Мало растворим в воде и этаноле, умеренно растворим в растворах щелочей и аммиака, мало растворим в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты.

Получение

1. Конденсация натрийформилфторуксусного эфира и 5-метилизотиомочевины. Образующийся 2-метилтио-5-фторурацил превращается в 5-фторурацил в результате гидролиза в растворе хлороводородной кислоты:

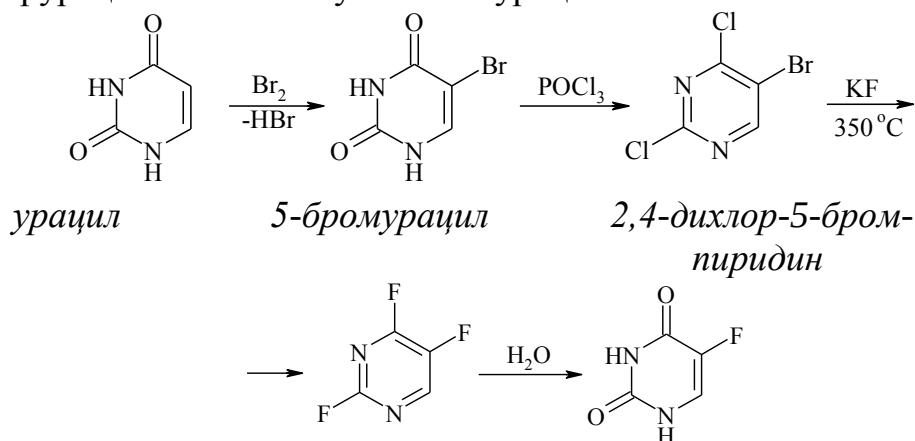


2. Конденсация этилового эфира формилфторуксусной кислоты с мочевиной:



3. Получение последовательным галогенированием:

Фторурацил можно получать из урацила по схеме:



Подлинность фторурацила

Подлинность производных урацила можно установить физико-химическими и химическими методами.

III. Физико-химические методы

ИК-спектрофотометрия.

Объективными константами, подтверждающими подлинность производных урацила, являются максимумы и минимумы светопоглощения в области 220 – 300 нм в растворах кислот и щелочей. У фторурацила максимум поглощения при длине волны 265 нм. Удельный показатель поглощения фторурацила (0,001%-ный раствор в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты) находится в пределах от 530 до 550.

УФ-спектрофотометрия.

Установлено, что производные урацила имеют характерные УФ-спектры поглощения после растворения в концентрированной серной кислоте.

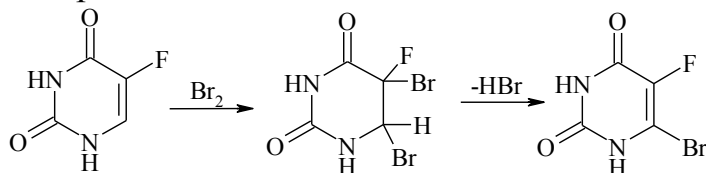
Максимум поглощения для метилурацила при 275 нм. В спектре фторурацила возникают две полосы поглощения (256 и 290 нм).

IV. Химические методы

1. Реакции окисления фторурацила.

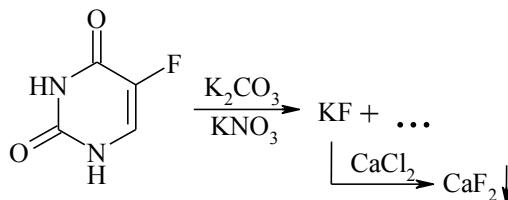
а) Взаимодействие с перманганатом калия в щелочной среде. Продукт реакции окрашен в зеленый цвет.

б) Обесцвечивание бромной воды:

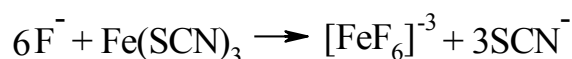


2. Открытие фторид-иона

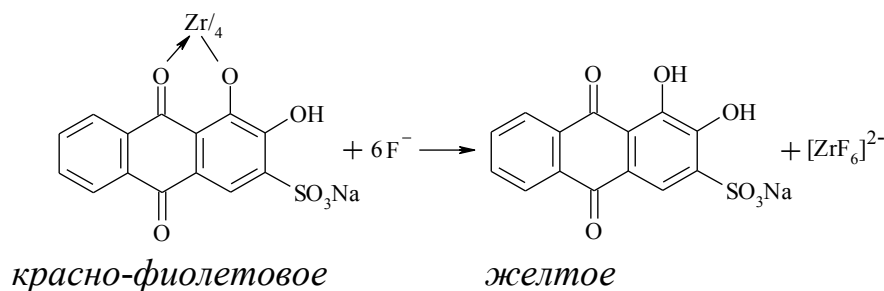
а) Предварительно минерализуют смесью для спекания (K_2CO_3 и KNO_3). Затем остаток растворяют и при pH 4,0-5,0 действуют раствором хлорида кальция. Появляется белая опалесценция:



б) Препарат сжигают в колбе с кислородом в присутствии пероксида водорода. Образовавшиеся фторид-ионы обесцвечивают кроваво-красное окрашивание прибавляемого раствора тиоцианата железа, связывая его в прочный комплексный ион:



в) После минерализации фторид-ион можно обнаружить с помощью 1%-ного спиртового раствора ализарина, который предварительно смешивают с 2%-ным раствором нитрата циркония в 5%-ной хлороводородной кислоте. Ализаринат циркония имеет красно-фиолетовое окрашивание, которое исчезает при добавлении раствора, содержащего фторид-ионы. Окраска переходит в желтую вследствие выделения свободного ализарина:



3. Взаимодействие с хлороформом

При нагревании препарата в присутствии хлороформа или хлоралгидрата появляется оранжево-красное окрашивание.

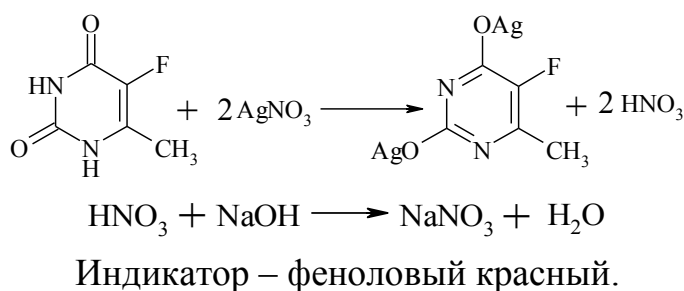
Доброкачественность

Степень чистоты фторурацила проверяют методом ТСХ с помощью хроматографических пластинок Силуфол УФ-254. Фторурацил не должен содержать примесей промежуточных продуктов синтеза: метилтиофторурацила и тиофторурацила. Методом ВЭЖХ обнаруживают примесь урацила (не более 0,16%), а с помощью фторселективного электрода определяют содержание примеси свободных фторид-ионов (не более 0,005%).

Количественное определение фторурацила

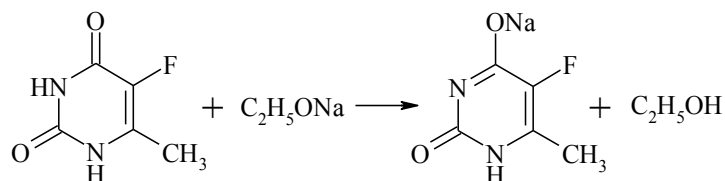
1. Косвенная нейтрализация

Навеску препарата растворяют в воде и добавляют 0,1М раствор нитрата серебра. Затем титруют 0,1М раствором гидроксида натрия вы делившееся эквивалентное количество азотной кислоты:



2. Неводное титрование

Навеску препарата растворяют в диметилформамиде. Титрантом служит 0,1М раствор метилата натрия или гидроксида тетрабутиламмония. Индикатор – тимоловый синий.



3. Спектрофотометрия

Препарат растворяют в 0,1М растворе хлороводородной кислоты и проводят определение (при длине волны 265 нм).

4. Фотоколориметрия

Основана на определении оптической плотности растворов продуктов цветных реакций. Например, взаимодействие с перманганатом калия.

Хранение

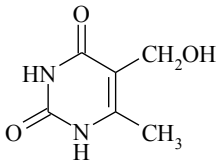
Фторурацил хранят по списку А в прохладном, защищенном от света месте.

Применение

Фторурацил оказывает противоопухолевое, цитостатическое действие. Применяют при раке толстой кишки, молочной железы, поджелудочной железы, опухоли в области головы и шеи. Токсичность препарата значительна. Препарат угнетает кроветворение.

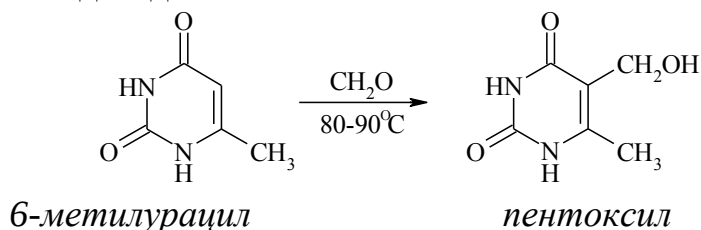
Формы выпуска: 2,5% и 5% растворы для инфузий в ампулах или флаконах по 5; 10; 20 или 40 мл.

ПЕНТОКСИЛ

Пентоксил Pentoxylum Pentoxyl		Белый микрокристаллический порошок со слабым запахом формальдегида, горького вкуса. Не растворим в этаноле, мало растворим в воде и кислотах, растворим в растворах щелочей и аммиака.
-------------------------------------	---	---

Получение

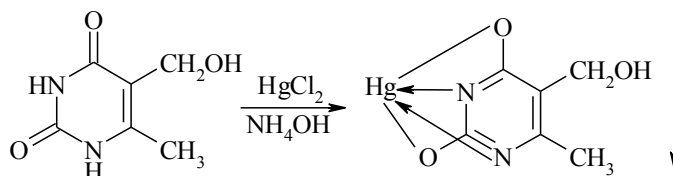
Получают при нагревании 6-метилурацила с 40%-ным водным раствором формальдегида:



Подлинность пентоксила

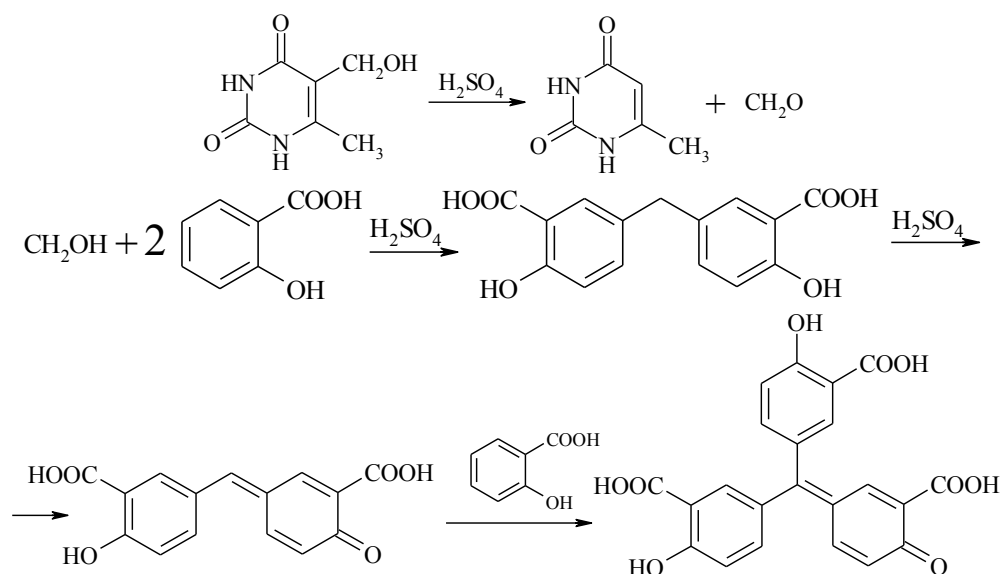
1. Взаимодействие с солями тяжелых металлов

В присутствии раствора аммиака образует белые осадки с раствором нитрата серебра и дихлорида ртути:



2. Образование ауринового красителя

При нагревании с салициловой кислотой в присутствии концентрированной серной появляется красное окрашивание:



Доброкачественность пентоксила

Чистоту препарата определяют по отсутствию примеси мышьяка, тяжелых металлов и летучих веществ (при высушивании в течении 3 ч при 50-60°C потеря в весе не должна превышать 1%).

Количественное определение пентоксила **ПЕНТОКСИЛ**

1. Неводное титрование

Навеску препарата растворяют в диметилформамиде и титруют 0,1М раствором гидроксида натрия в метаноле до синего окрашивания. Индикатор – тимоловый синий.

2. Метод Кьельдаля

Определение проводят аналогично метилурацилу.

Применение

Является стимулятором лейкопоза, обладает противовоспалительным действием. Применяется при трофических язвах, ожогах, свищах, переломах костей, язвенной болезни желудка, хроническом панкреатите, инфекционно-воспалительных заболеваниях органов дыхания, протекающих с нейтропенией и угнетением фагоцитоза.

Формы выпуска: порошок, таблетки, покрытые оболочкой, по 0,025 и 0,2 г в упаковке по 10 штук.