**Mühazirə 3**

**Mövzunun adı**: Piperazin və pirimidin törəmələri. Piperazin törəmələri. Pirimidin-2,4-dion törəmələri. Pirimidin nukleozidləri olan sitostatik və antivirus təsirli preparatlar.

Bu qrupa aid preparatların bir qismi piperazin, digəri isə difenilmetil-piperazin, sinnamilpiperazin və benzilpiperazin törəmələridir. Quruluşlarındakı fərqlə əlaqədar bir-birindən təsirlərinə görə də fərqlənirlər.



Piperazin törəmələri Hofman üsulu ilə 1,2-dibrometanla aminlərin reaksiyasından alınır:



Tibb təcrübəsində bu qrupa aid maddələrdən piperazin, sinnarizin (stugeron), flunarizin və trimetazidin (preduktal) istifadə olunur.

**Piperazin – Piperazine**

**(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

Preparat iysiz ağ kristal poroşokdur. Suda həll olur, isti suda asan həll olur, duru mineral turşularda orta həll olur, 95%-li spirtdə və efirdə praktik həll olmur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın suda məhluluna qatı xlorid turşusu əlavə edib 10 dəqiqə saxlayırlar. Alınmış kristal çöküntünü süzməklə ayırırlar və 100-1050 C tempe-raturda qurudurlar. Adipin turşusundan ibarət bu çöküntünün ərimə temperaturu 151-1530 C olmalıdır.

2) Piperazin bir çox anionlarla ($I^{-}, CN^{-}, Br^{-}, NO\_{2}^{-}, NO\_{3}^{-}$və b.) asan kristallaşan duzlar əmələ gətirir. Suda məhlulu üzərinə duru xlorid turşusu və 30%-li natrium-nitrit məhlulu əlavə edib, azot oksidləri tam çıxıb qurtarana kimi qızdırırlar. Soyutduqdan sonra ağ lövhəvari çöküntü (dinitro-piperazin) alınır. Məhlulu süzürlər, çöküntünü eksikatorda sulfat turşusu üzərində qurudurlar. Çöküntünün ərimə temperaturu 158-1590C olmalıdır:

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

N

N

O

N

N

O

+

dinitropiperazin

**Miqdarı təyini**

Çəki üsulu ilə aparılır.

Preparatın suda məhlulunu bixromat turşusu (40 qr CrO3-in 100 ml suda məhlulu) ilə çökdürürlər, çöküntünü (piperazin-bixromat) süzməklə ayırırlar, sonra su, spirt və efirlə yuyurlar, 75-800C temperaturda qurudurb çəkirlər. Çəkini 0,7636-ya vurmaqla piperazin-adipinatın miqdarını hesablayırlar. Bu əmsal preparat və çöküntünün molekul kütlələri əsasında hesablanır:

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

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

+

Qurd əleyhinə (antihelmint) maddədir. Askaridoz və enterobioz törədən müxtəlif növ nematodlara qurdqovucu təsir göstərir. 0,2 və 0,5 qr-lıq tabletlərdə, 5%-li məhlulu 100 ml miqdarında flakonda buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Sinnazirin – Cinnarizine (Stugeron)**

**Flünarizin – Flunarizin**

**Trimetazidin – Trimetazidine (Preductal)**

Sinnazirin və flünarizinin ümumi quruluşları:

C

H

R

1

R

2

N

N

2

H

C

H

C

C

H

1

2

4

3

1

2

3

**Sinnazirin:**

R1; R2=H–(E)–1-(difenil-metil)4-(3-fenilprop-2-enil)-piperazin və ya trans-1-sinnamil-4-difenilmetilpiperazin.

**Flünazirin:**

R1; R2=F-(E)-1-(4,4-diflüorbenzhidril)-4-(3-fenilprop-2-enil)-piperazin di-hidroxlorid və ya (trans-1-sinnamil-4-(4,4-diflüor-benzhidril)piperazin-dihidro-xlorid.

**Trimetazidin** kimyəvi təbiətinə görə 1-(2,3,4-trimetoksibenzil)-piperazin-dihidroxloriddir:

C

H

2

O

C

H

3

O

C

3

H

O

3

H

C

N

N

H

2

H

C

l

.

Sinnarizin ağ və ya zəif sarımtıl kristal poroşokdur. Suda praktik həll olmur, etanolda az, xloroformda asan həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) UB-spektrofotometriya: Sinnarizinin etanolda olan 0,001%-li məhlulu 229 və 253 nm dalğa uzunluğunda maksimum, 223 və 236 nm dalğa uzunluğunda minimum udma verir. Etanolda olan 0,01%-li məhlulu isə 283 və 293 nm dalğa uzunluğunda maksimum, 281; 290 nm dalğa uzunluğunda isə minimum udma verir.

2) Sinnarizinin 0,1 M xlorid turşusundakı məhlulu xromat turşusu təsirindən sarı-narıncı çöküntü verir.

**Flünarizin**in eyniliyinin təyini aşağıdakı reaksiyalarla aparılır:

1) Piperazin nüvəsinin təyini. Preparatın kristallarını sınaq şüşəsinə yerləşdirib üzərinə *p*-dimetil-asetat turşusunun 10%-li məhlulu ilə isladılmış filtr kağızı qoyurlar və 1-2 dəqiqə odluq üzərində preparat tündləşənə qədər qızdırırlar; pirrolun buxarları təsirindən filtr kağızında qırmızı-bənövşəyi rəng alınır.

2) Flüorun təyini eyniliyə aid ümumi reaksiyalarla aparılır.

3) Preparatın suda məhlulu xloridlərə məxsus reaksiya verir.

**Təmizliyinin təyini**

NTX ilə kənar qatışıqları yoxlanılır. Şahid nümunə kimi sinnazinin xloroformda olan müxtəlif qatılıqlı məhlulları istifadə olunur.

**Miqdarı təyini**

Sinnarizinin miqdarı təyini susuz titrləmə üsulu ilə aparılır. Preparatın qarışqa turşusu və sirkə anhidridində (1:20) olan məhlulu 0,1 M HClO4 ilə titrlənir (indiktor-bənövşəyi kristal).

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

Flünarizinin miqdarı təyiniArgentometriya üsullarından biri ilə aparılır.

Göstərilən preparatlar beyin və periferik damarlarda qan dövranı pozulduqda, aterosklerozda, insultda tətbiq olunurlar. Antihistamin aktivliyə də malikdirlər. Trimetazidin antianginal maddə kimi işemiyada və stenokardiyada yaxşı təsir göstərir.

Sinnazirin 0,025 qr-lıq tabletlərdə, 0,075 qr miqdarında kapsullarda və 7,5%-li məhlulu 20 ml miqdarında flakonda buraxılır.

Flünazirin 0,005; 0,01 qr-lıq tabletlərdə, 0,005 qr miqdarında kapsullarda, trimetazidin isə 0,02 və 0,035 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

Preparatlar möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Pirimidin törəmələri**

Pirimidin – sintetik və təbii bioloji fəal dərman maddələrinin (alkaloidlər, vitaminlər) molekul quruluşunun tərkib hissəsidir. Pirimidin, 1-ci və 3-cü vəziyyətlərdə olan iki azot atomluna malik altıüzvlü heterotsikldir.



Pirimidinin sintetik birləşmələrindən dərman maddələri kimi tibbdə çox istifadə olunanlar barbitur turşusunun (pirimidin-2, 4, 6-trion) törəmələridir. Bunlar əsasən effektiv yuxugətirici, epilepsiya əleyhinə və narkotik vasitərlədir. Quruluşunun əsasınını heksahidropirimidindion (primidon) təşkil edən maddələr kimyəvi quruluşu və farmakaloji təsirinə görə barbitur turşusu törəmələrindən az fərqlənir. Pirimidinin kondensləşmiş törəmələrindən tibb təcrübəsində hipotenziv təsirə malik benzpirimidin (xinazolin) törəmələri istifadə olunur:

 

 barbitur turşusu heksahidropirimidindion benzpirimidin

 (primidon) (xinazolin)

 Pirimidinin qismən hidrogenləşmiş törəməsi urasildir (1,2,3 4-tetrahidropirimidindion). Urasil birləşmələrindən tibb təcrübəsində dərman maddələri kimi 6-metil törəmələri, 5-flüortörəmələri və N'-(2-furanidil) törəmələri istifadə olunur:



5-flüorurosil törəmələri pirimidinin antimetabolitləridir və şiş əleyhinə təsirə malikdirlər. Son illərdə yaradılmış dezoksitimidin törəməli virus əleyhinə nukleozid preparatlar QİSC-in (Qazanılmış İmmun Çatışmazlığı Sindromun) kompleks müalicəsində mühüm yer tuturlar.

**URASİL TÖRƏMƏLƏRİ**

Urasil (1,2,3,4-tetrahidropirimidindion) də barbituratlar kimi iki tautomer formada (laktam-laktim tautomeriya) mövcuddur:

1

2

3

4

5

6

O

O

N

H

N

H

O

H

O

H

N

N

urasil

Urasil törəmələrinin ümumi formulunu aşağıdakı kimi göstərmək olar:

1

2

3

4

5

6

O

O

N

H

N

H

R

1

R

2

Urasil törəmələri olan dərman maddələrinin molekulunda flüor atomu (R1) və metil radikalı (R1 və ya R2) ola bilər. Bunlardan bəziləri pirimidin nukleozidləridiri. Pirimidin nukleozidləri, nuklein turşularının tərkibinə daxil olan pirimidin əsası timin törəmələrinin sintetik oxşarlarıdır. Onların molekulunda monosaxarid qalıqları (R3) vardır və 3-dezoksitimidin törəmələridirlər:



Tibb təcrübəsində urasil törəmələrindən flüorurasil, metilurasil, kalium- orotat, pentoksil və digər preparatlar, nukleozidlərdən isə teqafur (ftorafur), sitarabin, idoksuridin (azidotimidin) və b. tətbiq olunur.

**Flüorurasil – Fluorouracil; Ftorouracil**

**(Flurox, Phthoruracilum)**



M.k.130,08

5-Flüorpirimidin-2,4(1H, 3H)-dion və ya

2,4-diokso-5-flüor-1,2,3,4-tetrahidro pirimidin

və ya 5-flüorurasil

Alınması

1. Sintez üsulu ilə alınır. Sintez məqsədilə ilkin xammal kimi

natriumformilflüorsirkə efiri və S-metilizotikarbamid istifadə olunur. Onların kondensiləşməsi nəticəsində əmələ gələn 2-metil-5-flüorurasil xlorid turşusu məhlulu ilə hidroliz olunaraq 5-flüorurasilə çevrilir:



 natriumformil- s-metilizotio- 2-metiltio-5- 5-flüorurasil

 flüorsirkə efiri karbamid flüorurasil

1. Metilurasil ekvimolekulyar miqdar karbamid və diketen qarışığını

xlorbenzolda piridin iştirakı ilə qızdırmaqla da alınır; bu zaman metilurasilin çıxımı 64-65% olur:



 karbamid diketen 6-metilurasil

Ağ və ya sarıyaçalar ağ kristal poroşokdur. Suda az, spirtdə çox az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Flüorun təyini aparılır.

Təyinatın mahiyyəti ondan ibarətdir ki, üzvi maddəni oksigen mühitində yandırmaqla minerallaşdırırlar; sonra məhlulda flüor ionunu təyin edirlər. Bu məqsədlə flüor ionunun Fe3+ ionları ilə davamlı kompleks birləşmə (H3[FeF6]-yaşılımtıl rəngli) əmələ gətirmə reaksiyasından istifadə edilir. Flüor ionları tünd-qırmızı rəngdə olan dəmir-rodanidi parçalayır və beləliklə məhlul rəngsizləşir.

Yoxlama belə aparılır: 0,05 qr preparatı külsüz filtr kağızına büküb kolbanın tıxacına birləşdirilmiş platin məftillə bərkidirlər. Oksigendə yanma üçün kolbaya əvvəlcədən 5 ml su və 3 damcı hidrogen-peroksid məhlulu əlavə edirlər. Yanma qurtardıqdan sonra kolbadakı qarışığı 3 dəq qaynadırlar və 10 ml dəmir-rodanid məhlulu (25 ml 1,5%-li ammonium-rodanid və 25 ml 3%-li dəmir-ammonium zəyindən ibarət qarışıq) əlavə edirlər.

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur. Yoxlanan məhlulun rəngi kontrol, yəni preparatsız məhlulun rəngindən zəif olmalıdır.

Flüor ionunu təyin etmək üçün sirkonium-alizarin reaktivindən də istifadə etmək olar. Bu zaman sirkonium-alizarin kompleksinin qırmızı rəngi sarıya keçir.

Flüor ionunu təyin etmək üçün kalsium-xlorid reaktivindən də istifadə olunur. Flüorurasili minerallaşdırdıqdan sonra qalan qalığı həll edir və pH 4,0-5,0 mühitində kalsium-xloridlə təsir edirlər; ağ rəngli opalasensiya müşahidə olunur:

2F¯ + CaCl2 $\rightarrow $ CaF2 + 2Cl¯

2) 0,1 qr preparata 1 ml bromlu su əlavə edirlər; axırıncının rəngi itir (urasildə olan ikiqat rabitə).

3) UB-spektrofotometriya: preparatın 0,1 M xlorid turşusunda olan 0,001%-li məhlulunun 265 nm dalğa uzunluğunda xüsusi udma göstəricisi $E\_{1sm}^{1\%}$ 530-550 olmalıdır.

4) Flüorurasil qələvi mühitdə KMnO4 təsirindən yaşıl rəng verir.

5) Flüorurasilin tautomer enol forması azobirləşmə reaksiyasını verir.

**Təmizliyinin təyini**

Metiltioflüorurasil və tioflüorurasil qatışıqlarının olmaması NTX ilə yoxlanılır.

YEMX üsulu ilə urasil qatışığı (0,16%-dən çox olmamalıdır) yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

Bir neçə üsulla aparılır:

1) Susuz mühitdə titrləmə üsulu. Təyinatın mahiyyəti ondan ibarətdir ki, dimetilformamid əsası xassəli həlledici olduğu üçün flüorurasili onda həll etdikdə həmin preparatın turşuluq xassəsi güclənir.

Preparatın n.k. timol göyünə görə neytrallaşdırılmış dimetilformamiddə həll edir və 0,2 M natrium-metilat məhlulu ilə göy rəngə kimi titrləyirlər (indikator-timol göyü; T=0,02602 qr/ml).

2) Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu. Bu üsul flüorurasil-gümüş duzunun alınmasına və reaksiya nəticəsində xaric nitrat turşusunun NaOH məhlulu ilə neytrallaşdırılmasına əsaslanır:

N

H

N

H

F

O

O

+

2

A

g

N

O

3

N

+

2

H

N

O

3

N

F

O

O

g

A

A

g

2HNO3 + 2NaOH⟶2NaNO3 + 2H2O

3) Spektrofotometriya üsulu (3-cü eynilik təyininə əsaslanır).

Flüorurasil sitostatik (şiş əleyhinə) maddədir. Mədə, yoğun və nazik bağırsaqların, süd vəzilərinin, yumurtalıqların, mədəaltı vəzin xərçəngində tətbiq olunur. Bəzən kalsium-folinatla birlikdə işlənir. 2,5 və 5%-li məhlulları infuziya üçün ampulda və ya flakonda 5, 10, 20 və ya 40 ml buraxılır.

Preparat quru yerdə, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Teqafur – Tegafur**

**(Ftorafur, Phthorafurum)**

1

2

3

4

5

6

O

O

N

H

N

F

O

O

H

O

H

N/-(2-furanidil)-5-flüorurasil

 **Alınması**

 1957-ci ildə Q.Heydelberqer və R. Duşinski tərəfindən ftorurasil sintez olunduqdan sonra, onun əsasında nukleozidlərin oxşarı olan maddələr, o cümlədən 1970-ci ildə şişəleyhinə fəallığa malik teqafur sintez olundu.

 Teqafuru sintez etmək üçün əvvəlcə flüorurasilə heksametildisilazanla təsir olunur, sonra alınmış pirimidin törəməsi 2-xlor-tetrahidrofuranla alkilləşdirilir və efiri propanoldan kristallaşdırmaqla silisium təbəqəsi uzaqlaşdırılır:



İysiz ağ kristal poroşokdur. Suda və spirtdə orta həll olur. Natrium duzu suda həll olur və rəngsiz, şəffaf məhlul əmələ gətirir.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatı sink tozu və 30%-li qələvi məhlulu ilə qaynadırlar. Xaric olan ammonyak su ilə isladılmış qırmızı lakmus kağızını göy rəngə boyayır (1-ci vəziyyətdəki imid qrupunun hesabına). Reaksiya məhsuluna fenol və natrium-hidrokarbonat əlavə etdikdə alınan NH3 onlarla reaksiyaya daxil olub monoxloramin, sonra isə (pH=11 olduqda) göy rəngli indofenol əmələ gətirir.

F

O

H

N

O

O

N

+

4

N

a

O

H

+

Z

n

F

O

C

N

O

O

O

a

N

+

N

a

2

Z

n

O

2

+

N

H

3

C

O

a

N

NH3 + NaOCl → NH2Cl + NaOH

O

H

N

H

2

C

l

N

a

O

H

N

2

H

O

H

O

H

O

H

O

H

N

H

N

H

2

C

l

4,4-dioksidifenilamin

N

O

O

H

indofenol

2) Preparatın 0,01 M natrim-hidroksiddə olan 0,002%-li məhlulu 270 ±2 nm

d.u.-da maksimum udma verir.

 3) Flüor ionunun təyini aparılır (flüorurasilə bax).

**Təmizliyinin təyini**

NTX ilə sərbəst 5-flüorurasil qatışığının olmaması yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

Iki üsulla aparılır.

1. Spektrofotometriya üsulu. Preparatın və standatr nümunənin 0,01 M

natrium-hidroksiddə olan 0,002%-li məhlullarının optik sıxlığı 270 nm d.u.-da ölçülür.

1. Bromato-yodometriya üsulu.

Urasil törəmələrinin halogenləşməsinə (burada, bromlaşmasına) əsaslanır.

KBrO3 + 5KBr + 6HCl $\rightarrow $ 3Br2 + 6KCl + 3H2O



2KI + Br2 $\rightarrow $ I2 + 2KBr

I2 + 2Na2S2O3 $\rightarrow $ NaI + Na2S4O6

Şiş əleyhinə maddədir Flüorurasil kimi işlənir. 0,2; 0,4 qr-lıq kapsullarda və natrium duzunun 4%-li məhlulu 10 ml miqdarında inyeksiya üçün, 1qr-lıq şamları və 5%-li məlhəmi buraxılır.

Preparat quru yerdə, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Kalium-orotat – Kalii orotas**

**(Kalium oroticum, Potassium Orotate)**



Urasil-4-karbon (orotat) turşusunun

kalium duzu

M.k.134,0

Ağ kristal poroşokdur. Suda çox az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparat urasil törəməsi kimi mureksid reaksiyasını verir. Preparatın kristalları üzərinə 10 damcı perhidrol və 10 damcı duru xlorid turşusu əlavə edib su hamamında quru qalıq alınana kimi buxarlandırırlar. İsti qalığı 2 damcı NH3 məhlulu ilə isladıb yenidən qızdırırlar; moruğu rəng əmələ gəlir.

N

H

O

O

N

H

O

4

H

N

O

N

H

O

O

N

H

N

mureksid

2) Preparatın 0,05 M NaOH-də olan 0,001%-li məhlulu 285±2 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

3) Preparatı çini putada közərdirlər. Qalığı 3 ml suda həll edib üzərinə 0,5 ml asetat turşusu və 0,5 ml natrium-heksanitrokobaltat (III) məhlulu əlavə edirlər; sarı kristal çöküntü alınır.

K2CO3 + Na3[Co(NO2)6]⟶Na2CO3 + K2Na[CO(NO2)6]

**Miqdarı təyini**

1) Spektrofotometriya üsulu. Preparatın və standart nümunənin 0,05 M NaOH məhlulunda olan 0,001%-li məhlullarını hazırlayırlar və onların optik sıxlıqlarını 285 nm d.u.-da ölçürlər.

2) Neytrallaşma (asidimetriya) üsulu. Preparatın n.k. platin putaya yerləşdirib 6000C temperaturda közərdirlər. Kalium-karbonatdan ibarət qalığı suda həll edib 0,1 M xlorid turşusu ilə titrləyirlər (indikator - metiloranj).

Anabolik maddədir. Orqanizmdə zülal mübadiləsi pozulduqda (qaraciyər xəstəliklərində, kəskin və xroniki intoksikasiyalarda və b. hallarda) tətbiq olunur. 0,1 və 0,5 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

**Metilurasil – Methyluracilum**

1

2

3

4

5

6

H

N

H

O

O

C

H

3

C

H

N

2,4-Diokso-6-metil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin

və ya 6-metilurasil

**Pentoksil**$-$**Pentoxylum**

1

2

3

4

5

6

H

N

H

O

O

C

H

3

N

C

H

2

O

H

4-metil-5-oksimetilurasil

Metilurasil ağ, iysiz kristal poroşokdur. Suda və spirtdə az həll olur.

Pentoksil ağ kristal poroşok olub formalin iylidir. Suda çox az, qələvi məhlullarında həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

Təyinatlar metilurasil üçün verilmiş və qismən pentoksilə də aiddir.

1) 0,15 qr narın əzilmiş tabletlərin poroşokun üzərinə 10 ml bromlu su əlavə edib çalxalayırlar; bromlu su rəngsizləşir (bu təyinatı pentoksil də verir):

M

e

t

i

l

u

r

a

s

i

l

+

B

r

2

N

H

O

O

C

C

H

B

r

N

H

r

B

C

H

3

 5,6-dibrommetilurasil

2) 0,1 qr narın əzilmiş tabletlərin poroşokunu 20 ml 10%-li Na2CO3 məhlulu ilə çalxalayıb süzürlər.

Filtrata 7 ml *p*-nitrodiazobenzolun xlorid turşusunda olan məhlulunu əlavə edirlər; əvvəl narıncı-qırmızı rəng, sonra həmin rəngli çöküntü$-$azoboya əmələ gəlir.

***Qeyd:*** para-nitrodiazobenzolun xlorid turşusunda olan məhlulunun hazırlanması; 0,15 qr para-nitroanilinin 5 ml duru xlorid turşusundakı məhluluna 0,15 qr natrium-nitritin 2 ml suda olan məhlulunu əlavə edirlər. Təyinat aşağıdakı reaksiyalara əsaslanır:

N

O

2

N

H

2

+

(

N

a

N

O

2

+

2

H

C

l

)

-

(

2

H

2

O

+

N

a

C

l

)

N

O

2

N

N

+

C

l

H

N

H

N

O

O

C

H

3

C

H

3

O

H

O

H

N

N

N

a

2

C

O

3

-

C

O

2

;

-

H

2

O

C

H

3

O

N

a

O

a

N

N

N

N

2

O

N

N

+

C

l

-

H

C

l

C

H

3

O

N

a

O

a

N

N

N

N

N

O

2

N

Azoboya (narıncı-qırmızı)

3) Urasil törəmələri barbituratlarda olduğu kimi (eyni şəraitdə), kobalt duzları ilə bənövşəyi boyanma, AgNO3 və HgCl2 duzları ilə ağ çöküntü verirlər.

Məsələn, metilurasilin spirtdə məhlulunu qızdırıb soyutduqdan sonra üzərinə Co(NO3)2-in spirtdə və NH3-ın suda məhlullarını əlavə edirlər; bənövşəyi rəng alınır.

**Miqdarı təyini**

Spektrofotometriya üsulu ilə aparılır. Preparatın və 0,001%-li standart nümunə məhlulunun 260 nm d.u.-da optik sıxlıqları təyin olunur.

Göstərilən preparatlar anabolik və antikatabolik aktivliyə malikdirlər. Onlar hüceyrələrin bərpa prosesini sürətləndirir, yaraların sağalmasına, hüceyrələrin bərpasına və immunitetin humoral faktoruna səbəb olurlar. Bu qrup birləşmələrin səciyyəvi xüsusiyyəti onların iltihab əleyhinə təsiri, eritro- və xüsusilə leykopoezi stimulə etmələridir. Metilurasil və Pentoksil çətin sağalan yaraların, yanıqların, sınıqların, mədə və onikibarmaq bağırsaq xoralarının, xroniki qastritlərin müalicəsində, eləcə də hepatitlərdə və pankreatitlərdə effektli təsir göztərirlər.

Metilurasil poroşok 0,5 qr-lıq tablet və şam, 10%-li məlhəm formasında 10; 15 və 25 qr miqdarında buraxılır. Metilurasil Levomekol və Levosin məlhəmlərinin tərkibinə də daxildir. Pentoksil poroşok; 0,025 və 0,2 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

**Sitarabin – Cytarabine**

**(Cytosar)**

O

O

O

H

O

H

N

H

2

N

N

C

H

2

O

H

1--D-arabinofuranozilsitozin

 M.k. 243,2

Ağ kristal poroşokdur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Sitarabinin 0,1 M xlorid turşusunda olan 0,001%-li məhlulu 280 nm d.u.-da maksimum udma verir.

2) Preparatın suda olan 1%-li məhlulunun xüsusi fırlatması$[α]\_{D}^{20} $+1540 ilə +1600 arasında olmalıdır.

3) Preparatın İQ spektri standart sitarabinin İQ spektrinə uyğun olmalıdır.

**Miqdarı təyini**

Susuz titrləmə üsulu ilə aparılır. Preparatın n.k. buzlu asetat turşusunda həll edilir və 0,1 M HClO4 ilə titrlənir (indikator-α-naftolbenzeinin və ya fenil-*bis* (4-hidroksinaftil)-metanolun asetat turşusunda olan 0,2%-li məhlulu; T=0,02432 qr/ml).

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

Sitarabin kəskin leykozlarda tətbiq olunur. 0,1 və 0,5 qr miqdarında flakonlarda və 2%-li məhlulu 5 ml miqdarında inyeksiya və infuziya üçün buraxılır.

**İdoksuridin – İdoxuridine**

**(İduviran)**

O

O

I

N

H

N

O

O

H

C

H

2

H

O

1

2

3

4

5

6

1

2

3

4

/

/

/

/

5-yod-1-(2-dezoksi-β-D-eritro-pentofuranozil)-1H,3H-pirimidin-2,4-dion

və ya 5-yod-2/-dezoksiuridin

Ağ kristal poroşokdur. Suda və spirtdə həll olur. Efirdə praktik həll olmur. Duru qələvi məhlulunda həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) 0,05-0,1 qr preparatı 1 ml qatı H2SO4 ilə qızdırdıqda yodun bənövşəyi buxarları əmələ gəlir.

2) Preparatın 0,1 M NaOH-də olan 1%-li məhlulu 280 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

3) Riboza qalığına aid təyinat (adenozin-fosfatda olan 2-ci sınaq) aparılır.

**Miqdarı təyini**

UB -sahədə spektrofotometriya ilə 280 nm dalğa uzunluğunda aparılır.

2) Susuz mühitdə titrləmə üsulu ilə aparılır.

Nukleozidlərin bənzəri olub, bəzi virusların yenidən yaranmasını seçici olaraq ləngidir. Odur ki, virus əleyhinə preparat kimi oftalmologiyada işlənir, sadə herpes virusları (*Herpes simplex*) təsirindən baş verən keratitlərdə gözə damızdırılır. 0,1%-li məhlulu 10 ml miqdarında flakonda buraxılır.

**Zidovudin – Zidovudine**

**(Azidothymidin, Retrovir)**

O

O

3

H

C

N

H

N

O

N

C

H

2

H

O

1

2

3

4

5

6

1

2

3

4

/

/

/

/

N

N

1-(3/-azido-2/,3/-dezoksi-β-D-ribofuranozil)-

-5-metil-pirimidin-2,4-(1H,3H)-dion

və ya 1-(3/-azido-2/-dezoksiribozil)-timidin

Ağ və ya sarımtıl kristal poroşokdur, iysizdir. Ərimə temperaturu 120-1230C-dir.

Alınması

Zidovudin nukleozidlər qrupundan olan virus əleyhinə ilk preparatdır. Zidovudin 1964-cü ildə şişəleyhinə vasitələrin yaradılması məqsədilə aparılan tədqiqatlar zamanı sintez olunmuş, lakin QİÇS (Qazanılmış İmmun Çatışmazlığı Sindromu) əleyhinə daha effektiv olmuşdur.

Zidovudini almaq üçün dezoksitimidin polihalogentrietilaminin iştirakı ilə molekuldaxili efirləşmə$-$tsikilləşməyə məruz edilir. Tsikilləşmədə iminol tautomerin hidroksili və dezoksiribozanın hidroksil qrupu iştirak edir. Nəticədə əmələ gələn politsiklə natrium-azidlə təsir olunur. Molekuldaxili efir açılır və azid qrupu əvvəlki sterokimyəvi vəziyyətinə qayıdır:



dezoksitimidinin tautomerləri

**Eyniliyinin təyini**

Qeyd etmək lazımdrı ki, zidovudinin sintezi və saxlanma müddətində paralanması zamanı kimyəvi quruluşu zidovudinə yaxın olan qatışıqlar əmələ gəlir. Bu baxımdan zidovudinin analizi zamanı kompleks üsulları (İQ- və UB-spektrofotometriya, NTX, QMX, YEMX, NMR-spektroskopiya) istifadə olunur.

1) UB-spektrofotometriya: preparatın suda və metanolda olan məhlulu 2 maksimum udma verir: 210 və 266 nm.

2) Zidovudinin xüsusi fırlatması $[α]\_{D}^{20 }$+ 58 + 620-dir (metanolda olan 1%-li məhlul).

3) QMX ilə preparat və zidovudinin standatr nümunəsinin saxlanma müddəti müqayisə olunur.

**Təmizliyinin təyini**

YEMX ilə preparatda 5-*o*-benzoil-2,3-anhidrotimidin və digər qatışıqlar yoxlanılır. Qatışıqların ümumi miqdarı 2%-dən çox olmamalıdır.

**Miqdarı təyini**

YEMX ilə aparılır.

Hərəkətli faza kimi metanol-su qarışığından istifadə olunur. Hesablamalar standatr nümunəyə əsasən aparılır.

Bu preparat insanda immun çatışmamazlığı törədən viruslar təsirindən baş verən infeksiyalarda və QİÇS-də (Qazanılmış İmmun Çatışmazlığı Sindromu) işlənir. Zidovudin 0,1 və 0,25 qr-lıq kapsullarda, 1%-li şərbət formasında və 2%-li məhlulu inyeksiya üçün flakonda 20 ml miqdarında buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla, 20$℃$-dən yüksək olmayan temperatur şəraitində saxlanılır.

**Lamivudin**

N

O

H

O

C

H

2

O

S

N

N

H

2

(-)[1-(2-Oksimetil)-1,3-oksatiolan-5-il)-sitozin]

Ağ kristal poroşokdur, suda həll olur.

Viç QİÇS-infeksiyada işlənir. 0,1 və 0,15 qr-lıq tabletlərdə, 0,5% və 1%-li məhlulları daxilə qəbul etmək üçün 240 ml flakonda buraxılır. Zidovudinlə kombinə edilir.

**Stavudin – Stavudine**

**(Zerit)**

N

O

H

O

C

H

2

O

H

N

O

C

H

3

3-Dezoksitimidin

Ağ kristal poroşokdur, suda həll olur. Orqanizmdə stavudin trifosfata biosintez olunur.

Eyniliyi, təmizliyi və miqdarı təyinləri YEMX ilə aparılır. Təmizliyinin təyinində timin qatışığı yoxlanılır.

QİÇŞ-infeksiyada işlənir. 0,015; 0,02; 0,03 və 0,04 qr miqdarında kapsullarda, 0,1%-li suspenziya halında daxilə qəbul etmək üçün buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla, +20$℃$-dən yüksək olmayan temperatur şəraitində saxlanır.

**XİNAZOLİN TÖRƏMƏLƏRİ**

 Xinazolin molekulu pirimidin və benzol nüvələrindən ibarət hetrotsiklik sistemdir. Tibb təcrübəsində bu qrupa aid dərman maddəsi-prazozin istifadə olunur.

**Prazozin – Prazosin**

N

N

H

2

O

3

H

C

O

3

H

C

N

N

C

O

N

O

H

C

l

.

2-(4-Furoilpiperazil)-4-amin-6,7-dimetoksixinazolin-

-hidroxlorid

 Prazozin kimyəvi quruluşuna görə xinazolin və iki heterotsikl-piperazin və furandan heterotsiklik sistemdir:

 **Alınması**

 Xinazolin törəmələri aşağıda göstərilən ümumi sxem əsasında sintez olunur:



 

N

N

 Xinazolin (benzpirimidin)

Ağ və ya ağ sarımtıl kristal poroşokdur. Suda praktik həll olmur, etanolda çox az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1. İQ-spektroskopiya: preparatın və standart nümunənin İQ spektrləri eyni

olmalıdır.

1. UB-spektrofotometriya: preparatın metanol və 1M xlorid turşusunda olan

məhlulu 328, 342 və 247 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

1. Preparata natrium-hidroksidlə təsir edərək prazozin əsası ayırdıqdan

sonra filtratda xlorid-iona aid reaksiyalar aparılır.

 **Təmizliyinin təyini**

 Kənar qatışıqlar NTX ilə yoxlanılır. Etilasetat-dietilamin (95:5) həlledicilər sistemində şahid nümunə ilə xormatoqrafiya aparılır.

**Miqdarı təyini**

1) ABŞ farmakopeyasına əsasən YEMX ilə preparatın metanolda olan məhlulu təyin olunur. Hərəkətli faza olaraq metanol$-$su$-$buzlu asetat turşusu$-$dietilamin (70:30:1:0,02) sistemi istifadə olunur. Təyinat 254 nm dalğa uzunluğunda aparılır.

2) Susuz titrləmə üsulu. Həlledici olaraq buzlu asetat turşusu$-$civə 2-asetat götürülür. Titrləmə 0,1 M HClO4 ilə aparılır (indikator-bənövşəyi kristal).

Hipotenziv təsir göstərir, arteriya və vena genəldicidir. Arterial hipertoniyada və ürək çatışmazlığında 0,0005-0,001-0,002 qr-lıq tabletlər formasında təyin edilir.