**Mühazirə 5**

**Mövzunun adı: PURİN TÖRƏMƏLƏRİ. KSANTİN TÖRƏMƏLƏRİ. PURİN NUKLEOZİDLƏRİ. PURİN TÖRƏMƏSİ OLAN ANTİMETABOLİT**

**TİPLİ PREPARATLAR.**

Purin nüvəsi imidazol və pirimidin halqalarından əmələ gəlmişdir. Onun iki izomeri vardır9H-purin və 7H purin:

7

H

N

N

N

N

H

9

8

7

6

5

4

3

2

1

N

N

N

N

9H purin 7H-purin

**KSANTİN (2,6-DİOKSİPURİN) TÖRƏMƏLƏRİ OLAN**

**DƏRMAN PREPARATLARI**

Purin alkaloidləri ksantin (2,6-dioksipurin) törəmələridir. Ksantin iki formada-enol (1) və keton (II) formasında olur:

O

H

N

O

H

N

N

N

O

N

H

O

N

N

N

H

H

H

I

I

I

Ksantin (2,6-dioksipurin)

Kofein, teobromin və teofillin purin alkaloidlərinə aiddirlər.

Molekulunda purin əsasları olan nuklein turşularının antimetalotləri konsepsiyası əsasında son illərdə quanin törəmələri olan güclü antivirus vasitələr yaradılmışdır:



6, 9-əvəzli purin tğrəmələri müxtəlif farmakoloji təsir xüsusiyyətlərinə malik olub, aşağıdakı ümumi quruluşa malikdirlər:



9H purinin izosteri 4H-pirazolo-[3,4-d]pirimidindən ibarət heterotsiklik sistemdir:



Bu törəmələrin öyrənilməsi urat konkrementlərinin xaric olmasını təmin edən vasitələrin yaradılmasına səbəb olmuşdur.

Ksantin (2,6-dioksipurin) törəmələrinə kofein, teobromin, teofillin alakloidləri, həmçinin onların sintetik analoqları diprofillin, etofillin, pentoksifillin və duzları kofein natrium-benzoat, aminofillin, ksantinol-nikotinat aiddir.

Bu qrupa aid maddələrin ümumi quruluşunu aşağıdakı kimi göstərmək olar:



Kofein1,3,7-trimetilksantin, teobromin 3,7-dimetilksantin, teofillin isə 1,3-dimetilksantindir. Hər üç maddə MSS-ə və ürəyin fəaliyyətinə oyandırıcı təsir göstərirlər. Bu cəhətdən kofein daha fəaldır; teobromin və teofillində isə qan damarlarını genəldici və sidikqovucu təsir daha qüvvətlidir.

Kofein ilk dəfə 1819 –cu ildə *Runqe*, teofillin ilk dəfə 1889-cu ildə *Kossel*, teobromin isə 1889-cu ildə qəhvə toxumları və çay yarpaqlarından alınmışdır.

Göstərilən alkaloidlər çay (Thea chinensis L.) yarpaqlarında, qəhvə (Coffea arabica L.) və kola toxumlarında, həmçinində kakao paxlalarında vardır. Çay yarpaqlarında və qəhvə toxumlarında 1-3%-ə qədər kofein, kokao paxlalarında isə 30-ə qədər teobromin vardır.

Çay yarpaqlarında kofein ilə yanaşı az miqdarda teobromin, teofillin və ksantin də vardır. Qeyd etmək lazımdır ki, çay istehsalında tullantı kimi əmələ gələn çay tozundan və qırıntılarından kofein alınır.

Təbii xammallardan kofeinin alınması bir neçə üsulla həyata keçirilir. Üsullardan biri əksaxınlı ekstraksiyadır. Sulu ekstrakt qarışıqlardan təmizlənir, ballast maddələr qurğuşun, kalsium və maqnezium duzllarının köməyilə çökdürülür. Filtrat buxarlandırılır. Soyudulmuş sulu məhlullardan təkrar kristallaşdırma yolu ilə kofein alınır. Oxşar üsulla kakao paxlalarından teobromin alınır.

Hazırda bu alkaloidləri istehsal etmək üçün tam sintez və yarımsintez üsulları tətbiq edilir. Çünki bu üsullar iqtisadi cəhətdən səmərəlidir.

1) Tam kimyəvi sintez 1900-cu ildə alman alimi Traube tərəfindən təklif edilmişdir:

N

H

3

C

C

N

H

3

H

C

O

+

C

C

H

2

C

N

O

O

H

-

H

2

O

C

O

N

3

H

C

O

N

H

C

H

3

C

N

H

dimetil sidik sianasetat sian-asetildimetil

cövhəri turşusu sidik cövhəri

C

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

C

H

2

N

H

N

O

H

O

-

H

2

O

1,3-dimetil-4-imin-urasil

C

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

H

N

O

H

[

H

]

C

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

H

2

N

H

2

1,3-dimetil-4-imin- 1,3-dimetil-4,5-

-5-izonitrozourasil diaminurasil

H

C

O

O

H

-

H

2

O

C

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

H

2

N

H

C

O

H

N

a

O

H

-

H

2

O

1-3-dimetil-4-amin-

-5-formil aminurasil

C

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

H

(

C

H

3

)

2

S

O

4

C

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

C

H

3

teofillin kofein

Əgər ilk mərhələdə kondensləşmə üçün sidik cövhəri götürülərsə son məhsul kimi ksantin alınır. Ksantini dimetilsulfat ilə pH 8-9-da metilləşdirdikdə kofein, pH 4-7-də metilləşdirdikdə isə teobromin alınır.

2) Yarımsintez üsulu.

Burada xammal kimi istifadə olunan sidik turşusu sintez vasitəsilə karbamid (NH2CONH2) və asetalın (CH3–CH(OC2H5)2) 1100 C temperaturda kondensləş-məsi nəticəsində və ya quş zılından (quano) alınır. Quş zılında onun miqdarı 25%-ə çatır.

Sidik turşusunu formamidlə işlədikdə ksantin alınır ki, onu da müəyyən şəraitdə metilləşdirməklə kofein və teobromin sintez olunur. Kofeinin alınmasında metilləşdirmə prosesi pH 8-9-da, teobromində isə KOH və metanol iştrakı olmaqla 60-700 C temperaturda apırılır:

H

N

H

O

N

H

N

H

O

N

H

N

H

O

N

H

N

O

N

O

H

C

O

N

H

2

formamid

sidik turşusu ksantin



**Kofein – Caffeine**

**(Theinum)**

C

H

3

O

N

C

O

N

C

H

3

N

N

H

2

O

.

H

3

M.k. 212,21; 194,19 (susuz)

1,3,7-trimetilksantin

Kofein ağ parlaq, iynəvari kristal və ya ağ kristal poroşokdur, acı dadlıdır. Havada tədricən kristallaşma suyunu itirir. Qızdırdıqda sublimə olunur. Suda tədricən (1:60) həll olur, isti suda və xloroformda asan, spirtdə orta, efirdə çox az həll olur. Ərimə temperaturu 235-2380 C-dir.

**Eyniliyinin təyini**

Ksantin törəmələrinin eyniliyinin təyinində oksidləşmə, çökdürmə və kompleksəmələgətirmə reaksiyalarından istifadə olunur.

1. Ksantin törəmələrinin eyniliyinin təyini üçün tövsiyyə olunan ümumi

səciyyəvi reaksiya *mureksid sınağı*dır.

Mureksid reaksiyasının mahiyyəti ondan ibarətdir ki, ksantin törəmələrini oksidləşdirici maddələrlə (hidrogen-peroksid, bromlu su, nitrat turşusu və s.) qızdırdıqda purin molekulu parçalanır; alloksan və dialuron turşuları əmələ gəlir. Alloksan və dialuron turşularının qarşılıqlı təsiri nəticəsində, ammonyakla təsir etdikdə albalı-qırmızı rəng verən alloksantin törəmələri alınır. Rəngin alınması tetrametilpurpur turşusunun ammonium duzunun əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır.

0,1 qr preparatı çini kasaya yerləşdirib 10 damcı duru xlorid turşusu, 10 damcı perhidrol əlavə edib su hamamı üzərində quru qalıq alınana kimi buxarlandırırlar. Qalığı 1-2 damcı NH3 məhlulu ilə isladırlar; al-qırmızı rəng əmələ gəlir. Alınan rəng bir neçə damcı qələvi məhlulu təsirindən itir:

C

H

3

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

H

2

O

2

C

O

N

2

H

N

H

C

H

3

+

metilsidik cövhəri

O

O

O

O

N

N

3

H

C

C

H

3

+

O

C

H

3

O

O

N

N

3

H

C

O

H

H

C

l

1-3-dimetilalloksan 1,3-dimetildialur

turşusu

O

C

H

3

O

O

N

N

3

H

C

O

H

O

C

H

3

O

O

N

N

C

H

3

O

N

H

3

tetrametilalloksantin

O

C

H

3

O

O

N

N

3

H

C

N

O

C

H

3

O

C

H

3

N

N

O

4

H

N

tetrametilmureksid

(tetrametilpurpur turşusunun ammonium duzu)

Bəzi müəlliflərin (A.P. Arzamastsev) fikrinə görə albalı-qırmızı rəngin alınması mezomer stabilləşmiş anionun əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır:



2) 0,01 qr preparatı 10 ml suda həll edirlər. Alınmış məhlulun 5 ml-i üzərinə damcı-damcı 0,1%-li tannin məhlulu əlavə edirlər; reaktivin artığında həll olan ağ çöküntü alınır.

3) 0,05 qr preparatı 5 ml isti suda həll edirlər, məhlulu soyudurlar, 10 damcı 0,05 M yod məhlulu əlavə edirlər; çöküntü və bulanıq alınmamalıdır. Bir neçə damcı duru xlorid turşusu əlavə etdikdə qonur çöküntü alınır; çöküntü qələvi məhlulunun artığında həll olur:



kofein kofein-peryodid

4) Kofeinin ərimə temperaturu 234-2370 C olmalıdır (800C temperaturda daimi çəkiyə kimi qurutduqdan sonra).

5) UB-spektrofotometriya: kofeinin 0,1 M xlorid turşusunda olan məhlulu 273 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

6) Kofein bir çox ksantin törəmələri kimi alkaloidlərə məxsus çökdürücü reaktivlərlə təyin olunur.

7) Kofeinə civə 2-xloridlə təsir etdikdə hər iki maddənin ekvimolekulyar nisbətdə qarışığından ibarət, ağ rəngli kompleks birləşmə (C8H10N4O2 HgCl2) əmələ gəlir.

8) İQ-spektroskopiya ilə təyin olunur.

**Təmizliyinin təyini**

Kənar alkaloidlər yoxlanılır: preparatın 10 ml məhlulu (1:100) bir neçə damcı Mayer reaktivi təsirindən bulanıq verməməlidir.

Kənar alkaloidlərin qatışıqları NTX ilə də yoxlanılır. Preparatda teobromin və teofillin qatışıqları 0,5%-dən çox olmamalıdır.

**Miqdarı təyini**

1. Susuz titrləmə üsulu.

Kofein kimyəvi təbiətinə görə zəif əsas olduğu üçün onun məhlulları neytral reaksiyaya malikdir. Kofein mineral turşularla duz əmələ gətirmir, çünki onlar dərhal hidroliz olunur. Buna görə də kofeinin sulu mühitdə neytrallaşma üsulu ilə təyini mümkün deyil. Susuz mühitdə (xloroform, sirkə turşusu, benzol) isə kofein əsası xassə göstərir və onu turşularla titrləmək mümkündür.

Əvvəlcədən 800 C temperaturda daimi çəkiyə kimi qurudulmuş 0,15 qr-a yaxın preparatı 10 ml asetat anhidridində su hamamı üzərində qızdırmaqla həll edirlər, üzərinə 20 ml benzol, 5 damcı bənövşəyi kristal məhlulu əlavə edib 0,1 M perxlorat turşusu ilə sarı rəngə kimi titrləyirlər.

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur (T=0,01942 qr/ml).

C

H

3

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

C

l

O

4

.

+

K

o

f

e

i

n

+

H

C

l

O

4

H

2) Spektrofotometriya üsulu (5-ci eynilik təyininə bax).

3) Kompleksonometriya üsulu.

Kofein, teobromin və teofillin Hg2+ ionları ilə 1:1 nisbətində ağ çöküntü – kompleks verirlər (məsələn, kofein C8H10N4O2⋅ HgCl2 birləşmə əmələ gətirir). Odur ki, bu reaksiyadan istifadə edərək dolayı yolla göstərilən preparatların miqdarını təyin edirlər.

4) Serimetriya üsulu. Kofein, teobromin və teofillin Ce(SO4)2 təsirindən oksidləşirlər. Ce(SO4)2-ın artığını yodometriya ilə təyin edirlər. Bunun üçün məhlula 10%-li KI məhlulu və xloroform əlavə edib 0,1 M Na2S2O3 ilə titrləyirlər.

Kofein + 4Ce(SO4)2 + H2O → NH2–CO–NHCH3+ 2Ce2(SO4)3 + 2H2SO4 +

(metil karbamid)

O

O

O

O

N

N

3

H

C

C

H

3

+

1,3-dimetilalloksan

2Ce(SO4)2 + 2KI → Ce2(SO4)3 + I2 + 2K2SO4

I2 + 2Na2S2O3→ 2NaI + Na2S4O6

5) Yodometriya üsulu (kofein natrium-benzoata bax).

Kofein MSS-ni oyandırıcı və kardiotonik maddə kimi işlənir. 0,05-0,1 qr miqdarında gündə 2-3 dəfə verilir. Poroşok formasında və kombinə edilmiş preparatların tərkibində (kofetamin, pentalgin, sitramon və b.) buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda saxlanır.

**Kofein natrium-benzoat**

**Coffein benzoate Sodium**

C8H10N4O2⋅ C6H5COONa və ya Kofein C6H5COONa

Ağ poroşokdur, iysiz və zəif acı dadlıdır. Suda asan, spirtdə orta həll olur.

**Alınması**

Preparatı almaq üçün kofein (40%) və natrium-benzoatın (60%) sulu məhlullarını qarışdırıb, quru qalığa qədər buxarlandırırlar.

**Eyniliyinin təyini**

1) 0,5 qr preparatı 3 ml suda həll edirlər, 1 ml NaOH məhlulu və 10 ml xloroform əlavə edib 1-2 dəqiqə saxlayırlar. Xloroformlu məhlulu Na2SO4-dan çini kasaya süzürlər və quru qalıq alınana kimi buxarlandırırlar. Quru qalığı 3 yerə ayırırlar, onun iki hissəsində kofeinin eyniliyinin təyinində olan birinci və ikinci reaksiyaları aparırlar.

2) Yuxarıda alınmış qalığın bir hissəsini 800 C temperaturda daimi çəkiyə kimi qurudurlar və ərimə temperaturunu təyin edirlər. Quru qalığın ərimə temperaturu 232-2340 C arasında olmalıdır.

3) Preparatın 2 ml məhlulu (1:100) üzərinə 0,2 ml dəmir 3-xlorid məhlulu əlavə edirlər, çəhrayı-sarı rəngli çöküntü əmələ gəlir (benzoat ionu).

6C6H5COONa + 2FeCl3 + 10H2O→ 6NaCl + 3C6H5COOH +

+ (C6H5COO)3Fe ⋅ Fe(OH)3⋅ 7H2O↓

1. Preparat rəngsiz alovu sarı rəngə boyayır.

**Təmizliyinin təyini**

Preparatın məhlulları rəngsiz və şəffaf olmalıdır; 20%-li sulu məhlulunu qaynar su hamamında 30 dəqiqə müddətində qızdırdıqda bulantı və ya çöküntü alınmalıdır.

**Miqdarı təyini**

1) UB-spektrofotometriya ilə təyin olunur. Preparatın suda məhlulunun optik sıxlığı 272 nm d.u.-da təyin olunur.

2) Kofeinin yodometriya ilə təyini aparılır. 0,3 qr-a yaxın (d.k.) preparatı 100 ml həcmi olan ölçülü kolbada 30 ml suda həll edirlər, 10 ml duru H2SO4, 50 ml 0,05 M yod məhlulu əlavə edib kolbanın həcmini su ilə ölçüyə çatdırırlar və möhkəm qarışdırırlar. Məhlulu 15 dəqiqə saxladıqdan sonra ehtiyatla pambıqdan quru kolbaya süzürlər. Filtratın ilk 10-15 ml-ni atırlar, 50 ml filtratda yodun artığını

0,1 M natrium-tiosulfat məhlulu ilə titrləyirlər, titrləmənin sonunda nişasta əlavə edirlər.

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

1 ml 0,05 M yod məhlulu 0,00485 qr kofeinə müvafiqdir; quru maddəyə görə onun miqdarı 38,0%-dən az və 40%-dən çox olmamalıdır.

3) Natrium-benzoatın neytrallaşma (asidimetriya) ilə təyini: 1,5 qr-a yaxın (d.k.) preparatı 250 ml həcmi olan cilalanmış kolbada 20 ml suda həll edirlər, 45 ml efir, 3-4 damcı qarışıq indikator (1 ml metiloranj və 1 ml metilen göyü qarışığı) əlavə edib 0,5 M xlorid turşusu ilə sulu təbəqədə yasəməni rəngə kimi titrləyirlər.

1 ml 0,5 m xlorid turşusu 0,07205 qr natrium-benzoata müvafiqdir; quru maddəyə görə onun miqdarı 58%-dən az və 62%-dən çox olmamalıdır.

C6H5COONa + HCl → C6H5COOH + NaCl

0,1 və 0,2 qr-lıq tabletlərdə, 10 və 20%-li məhlulları 1 və 2 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır. Kofeində göstərilən məqsədlərlə təyin olunur.

Preparat möhkəm bağlı qablarda saxlanır.

**Teofillin – Theophylline**

.

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

H

2

O

H

1,3-dimetilksantin monohidrat

M.k. 198,18

Ağ kristal poroşokdur, iysizdir. Suda, 95%-li spirtdə, efirdə və xloroformda az, isti suda və 95%-li isti spirtdə asan, turşu və qələvilərdə həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1. Mureksid sınağını verir.

Kofeindən fərqli olaraq teofillin və teobromin 1-ci və ya 7-ci vəziyyətdə olan imid qrupunun hidrogeni hesabına turşuluq xassəsi göstərirlər. Məhz buna görə də müxtəlif kationlarla (kobalt, civə, mis, gümüş) duzlar əmələ gətirirlər ki, bu xüsusiyyətdən də preparatların eyniliyinin təyinində istifadə olunur. Belə ki, əvvəlcə qələvi ilə təsir edərək teofillinin natrium duzu alınır; kofein, teofillin və teobromini bir-birindən fərqləndirmək üçün kobalt-xlorid məhlulu istifadə olunur. Bu cür şəraitdə teofillin çəhrayımtıl-ağ, teobromin isə bozumtul-mavi rəngli çöküntü verir.

2) 0,5 qr preparatı 2 ml 0,1 M NaOH məhlulu ilə 2 dəqiqə müddətində çalxalayıb süzürlər. Filtrata 3 damcı 2%-li kobalt-xlorid və ya kobalt-nitrat məhlulu əlavə edib qarışdırırlar; çəhrayımtıl-ağ rəngli çöküntü (kobalt-teofillinat) alınır.

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

T

e

o

f

i

l

l

i

n

N

a

O

H

-

H

2

O

N

a

C

o

(

N

O

3

)

2

-

2

N

a

N

O

3

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

C

o

2

2+

3) Teofillini 30-40%-li NaOH məhlulu ilə qaynar su hamamında qızdırıb soyudur və 50%-li asetat turşusu ilə neytrallaşdırırlar. Bu zaman teofillin teofillidinə çevrilir ki, ona da diazonium duzları ilə təsir etdikdə qırmızı rəngli azoboya alınır (bu reaksiyanı pentoksifillin də verir). Əmələ gələn azoboya Hg2+ ionları ilə qırmızı-bənövşəyi rəngli kompleks birləşmə verir.

0

H

N

3

H

C

+

N

H

3

H

C

H

N

N

T

e

o

f

i

l

l

i

n

N

a

O

H

t

C

N

R

N

C

l

O

teofillidin

N

N

N

H

3

H

C

H

N

H

3

H

C

O

N

N

R

teofillidin azoboyası

N

N

N

H

H

N

3

H

C

N

N

R

O

H

H

g

2

+

H3C



teofillidin azoboyasının

civə kompleksi (qırmızı-bənövşəyi)

4) Teofillinin ərimə temperaturu 271-2740 C arasında olmalıdır.

5) Digər purin alkaloidlərindən fərqli olaraq teofillin natrium nitroprussidin qələvidəki məhlulu ilə yaşıl rəng verir. Turşunun artığı təsirindən rəng itir.

6) Teofillin pH 8,5-də (borat bufer məhlulu) 2,6-dixlorxinonxlorimidlə intensiv mavi boyanma verir (indofenol boyası):

-

H

C

l

N

l

C

+

n

i

l

l

i

f

o

e

T

C

l

O

C

l

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

H

C

l

O

C

l

N

7) Teofillinin natrium duzu gümüş duzları ilə səciyyəvi-yarımşəffaf çöküntü veiri; qızdırdıqda çöküntü sıyıqlaşır, soyutduqda isə yenidən bərkiyir:



8) UB-spektrofotomteriya: teofillinin 0,1 M xlorid turşusunda olan məhlulu 272 nm d.u.-da maksimum udma verir.

9) İQ-spektroskopiya ilə 4000-400 sm-1 sahələrdə aparılır.

**Təmizliyinin təyini**

1) Digər purin əsasları yoxlanılır: 0,2 qr preparatın 5 ml ammonyakdakı məhlulu şəffaf və rəngsiz olmalıdır.

2) Üzvi qatışıqlar yoxlanılır: 0,1 qr preparatın 2 ml qatı sulfat turşusunda məhlulu şəffaf və rəngsiz olmalıdır.

**Miqdarı təyini**

1) Gümüş-teofillinatın əmələ gəlməsi və xaric olan nitrat turşusunun neytrallaşmasına (alkalimetriya) əsaslanır:

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

H

+

A

g

N

O

3

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

+

H

N

O

3

A

g

HNO3 + NaOH → NaNO3 + H2O

Əvvəlcədən qurudulmuş 0,08 qr-a yaxın preparatı 5 dəqiqə müddətində qaynadılmış 20 ml qaynar suda həll edirlər, 25 ml 0,02 M gümüş-nitrat, 1-1,5 ml fenol qırmızısı məhlulları əlavə edirlər və 0,02 M NaOH məhlulu ilə bənövşəyi-qırmızı rəngə kimi titrləyirlər (T=0,0036 qr/ml).

2) Spektrofotometriya üsulu: teofillinin 0,1 M natrium-hidroksiddə olan məhlulunun 272 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verməsinə əsaslanır.

3) Serimetriya üsulu ilə aparılır (kofeinə bax).

Teofillin spazmolitik (damarları, bronxları genəldici), diuretik, MSS-nə stimullaşdırıcı təsir göstərir. Miokardın yığılma fəaliyyətini artırır. Teofillin əsasən bronxolitik vasitə kimi qısa müddətli təsir göstərən “adi” dərman formasında deyil, uzunmüddətli təsir göstərən dərman formalarında daha geniş tətbiq olunur. Belə dərmanlara **teofedrin N** (Theophedrinum N), **Teo-Asthalin** (Theo-Asthalin), **Teopek** (Theopecum), **Teobilonq** (Theobiolongum), **Spofillin retard** (Spophylline retard), **Teodur** (Theodur), **Teotard** (Theotard), **Retafil** (Retaphyl), **Ventaks** (Ventax) və b. aiddir.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Teobromin – Theobromine**

O

N

C

H

3

O

N

C

H

3

N

N

H

M.k. 180,17

3,7-dimetilksantin

Ağ kristal poroşokdur, iysiz və acı dadlıdır. Suda, 95%-li spirtdə, efirdə, xloroformda çox az, isti suda az, duru turşu və qələvi məhlullarında asan həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparat Mureksid sınağını verir.

2) Teofillinin eyniliyinin təyinində olan ikinci reaksiyanı aparırlar; tez itən tünd-bənövşəyi rəng, sonra isə bozumtul-mavi çöküntü (kobalt-teobrominat) alınır.

Reaksiya birinci vəziyyətdə olan imid qrupunda gedir:

ONa

N

a

N

O

N

C

H

3

N

N

T

e

o

b

r

o

m

i

n

N

a

O

H

-

H

2

O

C

H

3



3) 0,05 qr preparatı 3 ml su və 6 ml NaOH məhlulundan ibarət qarışıqda həll edirlər, 1 ml NH3 və 2 ml 5%-li AgNO3 məhlulları əlavə edirlər. Qarışığı çalxaladıqda jelatinə oxşar qatı kütlə (gümüş-teobrominat) alınır; onu 800 C temperaturda qarışdırdıqda sıyıqlaşır, soyutduqda yenidən bərkiyir:



1. UB-spektrofotometriya ilə təyin olunur. Teobrominin 0,1 M natrium-

hidroksiddə olan məhlulunun 272 nm d.u.-da maksimum udma verməsinə əsaslanır.

1. İQ-spektroskopiya ilə təyin olunur.

**Təmizliyinin təyini**

3-metilksantin yoxlanılır. 0,5 qr preparatı sınaq şüşəsinə yerləşdirib 2 ml 0,1 M NaOH məhlulu əlavə edib 2 dəqiqə müddətində çalxalayırlar və süzürlər. Filtrata 3 damcı kobalt-xloridin (və ya kobalt-nitratın) 2%-li məhlulunu əlavə edirlər və tez qarışdırırlar. Alınmış bənövşəyi rəng 2 dəqiqədən gec olmayaraq itməlidir.

**Miqdarı təyini**

1. Teofillində olduğu kimi aparılır. Gümüş-teobrominatın alınmasına və

xaric olan HNO3-ün neytrallaşmasına əsaslanır (T=0,0036 qr/ml):

C

H

3

OAg

N

N

C

H

3

N

O

N

T

e

o

b

r

o

m

i

n

+

A

g

N

O

3

-

H

N

O

3

HNO3 + NaOH → NaNO3 + H2O

1. Serimetriya üsulu ilə aparılır (kofeinə bax).
2. UB-spektrofotometriya üsulu ilə aparılır.

Teobromin spazmolitik (damarları və bronxları genəldici) və diuretik maddə kimi poroşok, tablet (0,25 qr) və digər preparatlarla kombinə edilmiş halda tabletlərdə: **teodibaverin (Theodibaverine), tepafillin (Thepaphylline)** buraxılır.

**Aminofillin – Aminophylline**

**(Euphyllinum)**

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

H

C

H

2

C

H

2

N

H

2

N

H

2

.

Teofillin 1,2-etilendiamin ilə

Tərkibində 80% teofillin və 20% etilendiamin vardır. Ağ və ya zəif sarı rəngli, zəif ammonyak iyli kristal poroşokdur. Havadan karbon qazını udur, nəticədə onun həll olması azalır. Suda həll olur. Preparatın suda məhlulu qələvi reaksiyalıdır.

**Eyniliyinin təyini**

1) Mureksid sınağı nəticəsində al-qırmızı rəng alınır;

2) 0,1 qr preparatı 3 ml suda həll edirlər və 5 damcı mis 2-sulfat məhlulu əlavə edirlər; bənövşəyi rəng – kompleks birləşmə alınır.

C

H

2

C

H

2

N

H

2

N

H

2

3

+

C

u

S

O

4

C

H

2

N

H

2

C

H

2

N

H

2

C

u

3

S

O

4

3) 1 qr preparatı 10 ml suda həll edirlər və universal indikatora görə pH 4-5 olana kimi duru xlorid turşusu ilə neytrallaşdırırlar. Alınmış ağ çöküntünü süzməklə ayırırlar, su ilə yuyurlar və 100-1050 C temperaturda qurudurlar. Qurudulmuş çöküntünün (teofillin) ərimə temperaturu 269-2740 C olmalıdır. Filtrata qələvi mühitdə benzoil-xloridlə təsir etdikdə dibenzoiletilendiamin çökür. Onu ayırıb etanoldan kristallaşdırıb yuyur və qurulurlar. Ərimə temperaturu 250-2510 C olmalıdır.

C

H

2

C

H

2

N

H

2

N

H

2

+

2

C

6

H

5

C

O

C

l

-2

H

C

l

C

H

2

C

H

2

N

H

C

O

C

6

H

5

N

H

C

O

C

6

H

5

dibenzoiletilendiamin

**Miqdarı təyini**

1) Etilendiaminin neytrallaşma (asidimetriya) ilə təyini:

C

H

2

C

H

2

N

H

2

N

H

2

+

2

H

C

l

N

H

2

H

C

l

C

H

2

C

H

2

N

H

2

H

C

l

.

.

0,3 qr-a yaxın (dəqiq kütlə) preparatı 25 ml təzə qaynadılmış və soyudulmuş suda həll edirlər və 0,1 M xlorid turşusu ilə narıncı-çəhrayı rəngə kimi titrləyirlər (indikator - metiloranj; T=0,003005 qr/ml).

Etilendiaminin miqdarı 14,0-18,0% olmalıdır.

2) Teofillinin gümüş-teofillinat əmələ gətirməsi əsasında təyini: 0,08 qr-a yaxın (d.k.) preparatı 250 ml həcmi olan geniş ağızlı kolbaya yerləşdirib quruducu şkafda 125-1300 C temperaturda 2,5 saat müddətində aminlərin iyi tam çıxıb qurtarana kimi saxlayırlar. Qurudulmuş nümunə kütləni 20 ml təzə qaynadılmış isti suda həll edirlər və 1 dəqiqə müddətində qaynadırlar. Soyudulmuş məhlula 25 ml 0,02 M AgNO3 məhlulu əlavə edirlər və 0,02 M NaOH məhlulu ilə qırmızı-bənövşəyi rəngə kimi titrləyirlər (indikator – fenol qırmızısı; T=0,0036 qr/ml). Teofillinin miqdarı 80,0-85% olmalıdır.

3) Aminofillində teofillinin ekspress üsulla təyini.

Aminofillini dimetilformamid və su qarışığında həll edib 0,1 M NaOH-ın suda məhlulu ilə titrləyirlər (indikator-timol göyü).

Bronxial astmada, bronxların spazmında, diuretik olaraq, işemiyalı insultda, beyin qan dövranının xroniki çatışmazlığında və hipertenziyada işlənir. 0,015 qr-lıq tabletlərdə, 2,4%-li məhlulu 5 və 10 ml miqdarında venaya və 24%-li inyeksiya üçün məhlulu 1 ml miqdarında əzələyə vurmaq üçün buraxılır.

Preparat axıra qədər tam doldurulmuş kip bağlı qablarda, işığın və nəmin təsirindən qorunmaqla saxlanır.

**Diprofillin – Diprophylline**

O

N

3

H

C

O

N

C

H

3

N

N

C

H

2

C

H

C

H

2

O

H

O

H

M.k. 254,25

7-(2,3-Dioksipropil)-teofillin

**Alınması**

Preparatı almaq üçün natrium-teofillinata qliserinin -monoxlorhidrini ilə təsir edirlər:



Acı dadlı, ağ narın kristal poroşokdur. Suda tədricən 1:10 həll olur. Ərimə temperaturu 158-1630 C-dir.

**Eyniliyinin təyini**

1) Mureksid sınağını verir.

2) Preparatı qələvi məhlulu ilə qaynatdıqda NH3 xaric olur. Onu iyinə və ya su ilə isladılmış qırmızı lakmus kağızını göy rəngə boyanması ilə təyin edirlər.

3) 0,1 qr preparat və 1 qr kalium-bisulfitdən ibarət qarışıq sınaq şüşəsinə yerləşdirilir və üzərinə təzə hazırlanmış natrium-nitroprussid və piperidinlə isladılmış filtr kağızı yerləşdirilərək qızdırılır; kağız üzərində göy ləkə əmələ gəlir ki, o da 1M qələvi təsirindən çəhrayı rəngə keçir.

**Təmizliyinin təyini**

Teofillin yoxlanılır. Çini kasada 0,1 qr preparatın üzərinə 2 damcı kobalt - nitratın spirtdə 3%-li məhlulu və həmin miqdarda ammonyakın suda-spirtdə olan 2,5%-li məhlulu əlavə edilir. Yaşıl ləkə ətrafında bənövşəyi halqa alınmamalıdır (teofillin).

**Miqdarı təyini**

1) Azota əsasən Keldal üsulu ilə aparılır (T=0,006356 qr/ml).

2) Spektrofotometriya üsulu (0,2 qr-lıq tabletlər üçün verilmişdir).

Preparatın və standart nümunənin 0,001%-li suda məhlullarının optik sıxlıqları 373 nm dalğa uzunluğunda təyin olunur.

Spazmolitik (damarları, bronxları genəldici) təsir göstərir. 0,2 qr-lıq tabletlərdə, 10%-li məhlulu 5 və 10 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda saxlanır.

**İnstenon – Instenon**

Kombinə edilmiş preparat olub üç dərman maddəsiheksobendin, etamivan və etofillindən ibarətdir.

C

O

O

O

C

H

3

O

C

H

3

O

C

H

3

N

C

3

H

C

(

C

H

2

)

3

C

H

2

N

(

C

H

2

)

3

3

H

C

C

O

O

O

C

H

3

O

C

H

3

O

C

H

3

H

2

2

H

C

l

.

Heksobendin (Ditrimin)

Heksobendin (Hexobendine) spazmolitik və damar-genəldici aktivliyə malikdir. Tac damarları genəldir, beyin qan dövranını artırır, beyində metabolik prosesləri yaxşılaşdırır.

O

H

O

C

H

3

C

O

N

C

2

H

5

C

2

H

5

Etamivan

Etamivan quruluşu və farmakoloji təsirinə görə kordiaminə yaxın olub, analeptikdir. MSS-ni stimullaşdırır. Tənəffüsü və damarların hərəki mərkəzini oyadır.

Etofillin quruluşuna və farmakoloji xassələrinə görə teofillinə və diprofillinə yaxındır. Beyin qan-dövranını yaxşılaşdırır və damarların mərkəzini oyadır. İnsultda işlənir. Draje, tablet və 2 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır.

**Etofillin – Etophylline**

C

H

2

O

N

N

C

H

3

N

O

3

H

C

N

C

H

2

O

H

7-(2-Hidroksietil) teoffiellin

**Ksantinol-nikotinat – Xantinol Nicotinate**

**(Complamin, Teonicol)**

C

H

2

O

N

N

C

H

3

N

O

3

H

C

N

C

H

O

H

C

H

2

N

C

H

3

C

H

2

C

H

2

O

H

C

O

O

H

N

.

1

2

9

8

7

6

5

4

3

1

2

3

/

/

/

α

β

7-[2/-Oksi-3/-(N-metil-β-oksietilamin)-propil]-

-teofillin-nikotinat

**Pentoksifillin – Pentoxyphylline**

**(Trental, Agapurin, Radomin)**

C

H

3

O

N

N

C

H

3

N

O

2

H

C

N

3

1

4

5

6

7

8

9

/

2

1

2

H

C

2

H

C

2

H

C

C

3

H

C

O

3

4

5

6

2

/

/

/

/

/

3,7-Dimetil-1-(5-oksoheksil)-ksantin və ya

1-(5-oksoheksil)

Bu preparatlar ağ kristal poroşokdur, suda asan,spirtdə az həll olurlar.

Hər iki preparat miotrop spazmolitik vasitələr kimi ətraf və beyin damarlarının patologiyasında, diabetik angiopatiyalarda (qan damarları tonusunun pozuntusu), eşitmənin funksional pozulmasında işlənirlər.

Ksantinol-nikotinat özündə teofillin və nikotin turşusu qrupu preparatlarının təsirini birləşdirir. Pentoksifillin isə adenozin reseptorlarını blokadaya alır və fosfodiesteraza fermentinin təsirini ləngidir.

Ksantinol-nikotinat 0,15 qr-lıq tabletlərdə, 15%-li məhlulu 2 və 10 ml miqdarında ampullarda, pentoksifillin isə 0,1; 0,2; 0,4 qr-lıq tabletlərdə (drajelərdə), 2%-li məhlulu 5 ml miqdarında inyeksiya üçüun buraxılır.

**Eyniliyinin təyini**

1) Ksantinol nikotinatın ərimə temperaturu 180-1860 C, pentoksifillinin ərimə temperaturu isə 103-1060 C olmalıdır.

2) Ksantinol-nikotinatın suda olan 0,001%-li məhlulu 272±2 nm dalğa uzunluğunda maksimum, 245±2 nm dalğa uzunluğunda isə maksimum udma verir (bu göstəriciləri pentoksifellin də verir).

Ksantinol-nikotinatın 0,1 M xlorid turşusundakı məhlulu 267 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

3) Ksantinol-nikotinat üçün nazik təbəqə üzərində (silufol UV-254) xromotoqrafiya aparılır. Bu məqsədlə preparatın 5%-li suda-spirtdə (2:3), standart nümunə kimi nikotin turşusunun 1,4%-li suda-spirtdə (2:3) məhlulları, həlledici kimi *n*-butanolmetanol25%-li ammonyak məhlulu–xloroform (8:9:6:14) götürülür. Xromatoqramma UB şualarla aydınlaşdırılır. Xromatoqrammada ksantinol-əsas və nikotin turşusunun standart nümunəsinin ləkələri ilə bərabər, Rf-i nikotin turşusunun standart nümunəsinin Rf-i ilə eyni səviyyədə olan daha bir ləkə olmalıdır.

4) Hər iki preparat ksantrin törəməsi kimi mureksid sınağını verir.

5) Pentoksifillin Dragendorf reaktivi ilə sarı çöküntü əmələ gətirir.

6) İQ-spektroskopiya: tədqiq edilən nümunə və standartın İQ-spektrləri eyni olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

Pentoksifillin də kənar qatışıqlar (1%-dən çox olmamalıdır), Ksantinol-nikotinatda teofillin (0,5%-dən çox olmamalıdır) NTX ilə yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

Susuz titrləmə üsulu ilə aparılır. Təyinat purin nüvəsinin 9-cu, yan zəncirin 3-cü vəziyyətlərindəki və nikotin turşusunun üçlü azotları hesabına perxloratın əmələ gəlməsinə əsaslanır:



Preparatın nümunə kutləsini buzlu asetat turşusu ilə asetat anhidridi qarışığında (2:10) həll edib 0,1 M perxlorat turşusu ilə sarı rəngə kimi titrləyirlər (indikator – bənövşəyi kristal; E=M.k./3; T=0,01448 qr/ml).

Pentoksifillinin miqdarının təyini kofeində olduğu kimi susuz titrləmə üsulu ilə aparılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda saxlanır.

**QUANİN TÖRƏMƏLƏRİ**

Qeyd olunduğu kimi, molekulunda purin əsaslar olan nuklein turşularının antimetabolitləri konsepsiyası əsasında son illərdə quanin törəməəri olan virus əleyhinə güclü vasitələr yaradılmışdır:



Quanin nuklein turşularının hidrolizi və yaxud 2,8-dixlorhpoksantinə ammonyakla təsir etdikdən sonra hidrogenləşməsi nəticəsində alınır:



Quanin keton və enol formalards ola bilər. Buna müvafiq olaraq tibb təcrübəsində istifadə olunan quanin törəmələrinin ümumi quruluş formulunu aşağıdakı kimi göstərmək olar:



Bu qrupa aid dərman maddələrindən atsiklovir və qantsiklori göstərmək olar.

**Atsiklovir – Aciclovir (Zovirex) və**

**Qantsiklovir – Ganciclovir (Cymevene)**

Bu preparatlar quanin törəmələri olub 9-cu vəziyyətdəki radikalın təbiətinə görə fərqlənirlər:

O

N

N

R

N

N

2

H

N

H

1

2

3

4

5

6

7

8

9

Atsiklovir:

R= – CH2O – CH2 – CH2OH

9-(2-Hidroksi-etoksimetil)-quanin

**Qantsiklovir:**

=

R

O

2

H

C

C

H

2

O

H

C

H

2

O

H

C

(1,3-Dihidroksi-2-propoksimetil)-quanin natrium

Qantsiklovir natrium duzu formasında buraxılır.

Hər iki preparat ağ kristal poroşokdur. Qələvilərin və mineral turşuların suda məhlulunda həll olurlar, suda və etanolda az həll olurlar. Əksər üzvi həlledicilərdə praktik həll olmurlar. Atsiklovirin ərimə temperaturu 2500C-dir (parçalanma ilə).

Bu preparatlar fiziki-kimyəvi göstəricilərə əsasən və purin törəmələrində olduğu kimi analiz oluna bilər.

Onların eyniliyinin və miqdarının təyinləri İQ bə UB spektrlərə görə standart nümunə ilə müqayisə edilməklə eləcə də NTX və YEMX üsulu ilə aparılır.

Hər iki preparat DNT-nin purin nukleozidi komponenti olan dezoksiquaninin bənzəridir. Bu maddələrin quruluşuna görə bənzərliyi onların virus fermentləri ilə əlaqəyə girməsinə, sonra isə virusun artmasının (replikasiyasının) dayanmasına səbəb olur. Beləliklə, bu preparatlar virus əleyhinə (sadə herpes və dəmrov) təsir göstərirlər; QİÇŞ-də, orqanların köçürülməsində, keratitlərdə, pnevmoniyada, kolitdə tətbiq olunurlar.

Atsiklovir 0,25 qr miqdarında flakonda infuziya üçün, 0,2; 0,4 və 0,8 qr-lıq tabletlərdə; 3%, 5%-li məlhəm, 5%-li krem formasında, qantsiklovir isə 0,546 qr miqdarında flakonda (natrium duzu) və 0,5 qr miqdarında kapsullarda buraxılır.

**PURİN NUKLEOZİDLƏRİ**

**Adenozin-fosfat – Adenosine phosphate**

**(Phosphaden, AMP, Adenil) və**

**Adenozintrifosfat turşusu – Acidum adenosintriphosphoricum**

**(Fosfobion, ATP)**

N

N

N

N

O

H

O

H

C

H

2

O

R

O

N

H

2

/

/

/

/

5

4

3

2

1

/

Adenozin-fosfat (AMF)

P

O

H

O

H

O

=

R

Adenozintrifosfat; (ATF)

P

O

H

=

R

O

O

P

O

P

O

H

O

O

H

(

N

a

)

O

H

(

N

a

)

O

Adenozin-5/-monofosfat turşusu (adenozinmonofosfat) və

Adenozin-5/-trifosfat turşusu (adenozin-trifosfat)

Adenozin-fosfat iysiz ağ kristal poroşokdur, Suda az, 1%-li natrium-hidrokarbonat məhlulunda həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

Təyinatlar adenozin-fosfat üçün verilmişdir.

1) UB-spektrofotometriya: preparatın 0,01 M xlorid turşusundakı məhlulu 257±2 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

2) Şəkərlərə aid reaksiya. Tərkibində pentoza və ya heksoza şəkərlərinin qalığı olan preparatlar (AMF, ATF, riboksin, neomisin, kanamisin və b.) qatı mineral turşular təsirindən furfurol törəməsi verir. Onlar da, oksidləşdirici kimi FeCl3 iştirakı olmaqla fenol təbiətli maddələrləorsin (5-metilrezorsin), rezorsin və ya α-naftolla aşkar edilir:

F

o

s

f

a

d

e

n

C

l

-

H

2

O

C

O

H

O

R

C

O

H

R

ş

ə

r

t

i:

qatı H

furfurol törəməsi

C

H

3

O

H

H

O

H

R

H

O

C

+

+

C

H

3

O

H

O

H

H

-

H

2

O

orsin orsin

C

H

3

O

H

C

H

3

O

H

R

O

H

O

H

C

H

[

O

]

C

H

3

O

H

C

H

3

O

H

O

O

H

R

aurin boyası

(yaşıl)

Təyinat aparmaq üçün 0,02-0,03 qr preparatın 2 ml suda məhluluna 1 ml 20%-li orsin reaktivi və tərkibində 0,01 ml dəmir 3-xlorid olan 10 ml qatı xlorid turşusu əlavə edərək 20 dəqiqə qaynar su hamamında qızdırırlar; yaşıl boyanma alınır.

3) 0,01 qr preparatı 3 ml duru HNO3 ilə 5 dəqiqə qaynadırlar. Alınmış məhlul fosfatlara məxsus reaksiyanı verir.

H3PO4 + 12(NH4)2MoO4 + 21HNO3→

→ 21NH4NO3 + 12H2O + (NH4)3PO4∙ 12MoO3↓

sarı kristal

**Təmizliyinin təyini**

Adenin, adenozin, adenozin-difosfat turşusu və UB-sahədə digər uducu qatışıqlar yoxlanılır.

Uducu qatışıqları yoxlamaq üçün preparatın 0,01 M xlorid turşusunda olan 0,001%-li məhlulu hazırlanır. Həmin məhlulun spektrofotometrdə 250, 260 və 280 nm dalğa uzunluqlarında optik sıxlıqları ölçülür. Kontrol məhlul kimi 0,01 M xlorid turşusu götürülür.

**Miqdarı təyini**

Spektrofotometriya ilə 257±2 nm dalğa uzunluğunda aparılır (=435).

Adenozin-fosfat bir çox oksidləşmə-reduksiya proseslərini tənzim edən kofermentlərin tərkibinə daxildir. Damarlara genəldici təsir göstərdiyindən endoarteritdə, tromboflebitdə, venaların trombozunda, ürəyin işemiya xəstəliyində tətbiq olunur. 0,025 və 0,05 qr-lıq tabletlərdə, 2%-li məhlulu 2 ml miqdarında i/ü buraxılır.

Adenozin-trifosfat turşusu əzələ fəaliyyətində əhəmiyyətlidir. Əzələ distrofiyası (maddələr mübadiləsinin pozulması ilə əlaqədar baş verən patoloji proses) və atrofiyasında (orqanın və toxumaların funksiyasının zəifləməsi, yaxud itirilməsi) infarktdan sonra kardiosklerozda, periferik damarların spazmında işlənir. Tibbi məqsədlərlə ATF heyvanların əzələ toxumasından alınır və natrium adenozin-trifosfatın inyeksiya üçün 1%-li məhlulu (Solutio Natrii adenosine-triphosphatis 1% pro injectionibus) buraxılır.

**Riboksin – Riboxinum**

**(İnosie-F, İnosine)**

O

N

N

8

N

9

N

H

1

2

3

4

5

6

7

O

C

H

2

O

H

O

H

O

H

9-β-D-Ribofuranozilhipoksantin və ya hipoksantinribozid

M.k. 268,23

İnozin hipoksantinin ribofuranozil törəməsidir. Inozin insan orqanizminin təbii metabolite olduğuna görə Kardiologiyada metabolic müalicəvi vasitə kimi istifadə olunur.

Inozin *Bacillus subtilis* mikrorqanizmləri tərəfindən hasil olunur. Inozin mikrobioloji sintez üsulu ilə alınır, sonar isə təbii məhlullardan fiziki-kimyəvi üsullarla çıxarılır. Efirdə və xloroformda praktik həll olmur.

Ağ və ya ağ sarıyaçalar kristal poroşokdur, acı dadlıdır və iysizdir. Suda orta, spirtdə çox az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın 0,001%-li suda məhlulu 249±1 nm d.u. maksimum udma verir. nisbəti 1,60-1,80 arasında olmalıdır.

2) Fosfadendə olduğu kimi şəkərlərə aid reaksiya aparılır.

3) İnozinin xüsusi fırlatması -470 ilə -540 arasında olmalıdır (suda olan 1%-li məhlulu).

4) Preparatın İQ spektri riboksinin standart nümunəsinin İQ spektri ilə eyni olmalıdır.

5) YEMX üsulu ilə inozin və standatr nümunənin zirvəsində xromatoqramda saxlanma müddəti təyin olunur.

**Təmizliyinin təyini**

YEMX ilə digər purin əsasları yoxlanılır. Preparatda hipoksantin və quanozinin miqdarı 2,5%-dən çox olmamalıdır.

**Miqdarı təyini**

Spektrofotometriya üsulu ilə aparılır.

Preparatın və standart nümunəsinin suda olan 0,001%-li məhlullarının 249 nm dalğa uzunluğunda optik sıxlığı ölçülür.

Anabolik maddədir. Ürəyin işemiya xəstəliyində, qaraciyər xərtəliklərində (hepatit, sirroz) və hipoksiya əleyhinə təsirinə görə qlaukomada tətbiq olunur. 0,2 qr-lıq üzəri örtülmüş tabletlərdə, 2%-li məhlulu 5 və 10 ml miqdarında i/ü buraxılır.

Preparat otaq temperaturu şəraitində, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**PURİN TÖRƏMƏSİ OLAN ANTİMETABOLİT**

**TİPLİ PREPARATLAR**

**Merkaptopurin – Mercaptopurine**

**(Mercaptopurinum)**

N

N

N

N

1

2

3

4

5

S

H

H

H

2

O

.

6

Purin-6-tiol, monohidrat

M.k. 170,19

Alınması

Sintez üsulu ilə alınır. Bu məqsədlə hipoksantinə susuz piridin mühitində difosfor pentasulfidlə təsir olunur:



Sarı kristal poroşokdur, iysizdir. Suda və 95%-li spirtdə praktik həll olmur. Qaynar suda, qələvi və ammonyak məhlullarında, duru sulfat turşusunda həll olur. Duru xlorid turşusunda az həll olur.

Preparatın analizində tətbiq olunan reaksiyalar molekuldakı merkaptoqrupa (SH) əsaslanır.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın NaOH-də olan məhlulu təzə hazırlanmış natrium-nitroprussid məhlulu ilə sarı-yaşıl rəng verir; xlorid turşusu ilə turşulaşdırdıqda rəng tünd-yaşıla keçir.

M

e

r

k

a

p

t

o

p

u

r

i

n

+

3

N

a

O

H

N

N

N

H

N

O

N

a

+

N

a

2

S

+

2

H

2

O

Na2[Fe(CN)5NO] + Na2S ⟶ Na4[Fe(CN)5NOS]

2) Merkaptanlar müxtəlif kationlarla, çətin həll olan merkaptidlər verirlər, məsələn, gümüş- və civə (II)-merkaptidlər rəngsiz, mis (II)- və qurğuşun-merkaptidlər isə sarı rənglidirlər.

M

e

r

k

a

p

t

o

p

u

r

i

n

N

N

N

N

H

4

N

S

N

H

4

-

2

H

2

O

2

N

H

4

O

H

2

A

g

N

O

3

-

2

N

H

4

N

O

3

N

N

N

A

g

N

S

A

g

3) Preparatın ammonyakdakı məhlulu üzərinə eyni miqdarda mis 2-xlorid və 20%-li hidroksilamin-hidroxlorid məhlulları əlavə etdikdə narıncı-sarı çöküntü əmələ gəlir.

4) 0,02 qr preparatı 20 ml isti 95%-li etanolda həll edib üzərinə civə 2-asetatın etanolda olan doymuş məhlulunu əlavə edirlər; ağ çöküntü alınır.

5) UB-spektrofotometriya: preparatın 0,1 M xlorid turşusunda olan 0,0005%-li məhlulu 255 nm və 325 nm d.u.-da maksimum udma verir.

6) İQ-spektroskopiya: merkaptopurin və standart nümunənin İQ-spektrləri eyni olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

UB-spektrofotometriya üsulu ilə sərbəst hipoksantin qatışığının olmaması yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

Argentometriya (Folqard) üsulu ilə aparılır və ikiəvəzli gümüş duzunun alınmasına əsaslanır (2-ci eynilik təyininə bax).

0,2 qr (d.k.) narın əzilmiş tabletlərin poroşokunu 50 ml həcmi olan ölçülü kolbaya yerləşdirib, 5 ml NH3 məhlulu əlavə edərək 3-5 dəqiqə qarışdırırlar, sonra 20 ml 0,1 M AgNO3 məhlulu əlavə edərək həcmini su ilə ölçüyə çatdırıb yaxşı qarışdırırlar və süzürlər.

Filtratın ilk 10-15 ml-ni atırlar. 25 ml filtratın üzərinə 5 ml duru nitrat turşusu əlavə edib 0,1 M ammonium-rodanid məhlulu ilə titrləyirlər (indikatordəmir ammonium-zəyi).

Paralel olaraq Kontrol təcrübə qoyulur (E=M.k./2; T=0,008510 qr/ml).

Yodometriya üsulu ilə aparılır. Ekvivalent nöqtə potensiometriya ilə müəyyən olunur.

Merkurimetriya üsulu iləı aparıla bilər.

AgNO3 + NH4SCN ⟶ AgSCN↓ + NH4NO3

3NH4SCN + FeNH4(SO4)2 ⟶ Fe(SCN)3 + 2(NH4)2SO4

Purin analoqları olan antimetabolitlər qrupuna aiddir, sitostatik təsirlidir. Kəskin leykozlarda tətbiq olunur. 0,05 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

**Azatioprin – Azathioprine**

**(Imuran)**

7

N

N

6

N

9

N

8

1

2

3

4

5

S

H

N

O

2

N

C

H

3

N

/

1

2

3

4

5

/

/

/

/

6-(1/-Metil-4/-nitroimidazolil-5)-mürkaptopurin

M.k. 277,27

Açıq-sarı yaşılaçalar kristal poroşokdur. Suda və spirtdə praktik həll olmur, qələvi məhlullarında asan həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Azatioprin molekulundakı nitroqrup (R-NO2) sink tozu ilə turş mühitdə amin qrupuna qədər reduksiya olunur, özünü aromatik amin qrupu kimi aparır, asanlıqla diazolaşır və β-naftolun qələvidə məhlulu ilə azoboya verir.

0,02 qr preparatı 100 ml su ilə çalxalayıb süzürlər. Filtratın müəyyən hissəsinə sink tozu və xlorid turşusu əlavə edib bir qədər saxlayırlar, əvvəl NaNO2 məhlulu və 2-3 dəqiqədən sonra isə karbamid məhlulu əlavə edib qaz qabarcıqları çıxıb qurtarana kimi çalxalayırlar; β-naftolun qələvidə məhlulunu əlavə etdikdə çəhrayı rəng alınır.

Zn + 2HCl ZnCl2 + H2

R NO2 + 3H2 R NH2 + 2H2O

R NH2 + NaNO2 + 2HCl [RN+ N]Cl + NaCl + 2H2O



2) Preparatın 0,1 M xlorid turşusunda olan 0,001%-li məhlulu 280±2 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

3) Preparatın ərimə temperaturu 241-2480C olmamalıdır.

4) İQ-spektroskopiya: azatioprin və standart nümunənin İQ-spektri eyni olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

Sərbəst 6-merkaptopurin qatışığının olmaması yoxlanılır.

**Miqdarı təyini.**

1. Spektrofotometriya üsulu ilə aparılır (2-ci eynilik təyininə bax;

).

1. Susuz titrləmə üsulu ilə aparıla bilər. Həlledici kimi dimetilformamid,

titranttributilammonium-hidroksid istifadə olunur.

Purin analoqlu antimetabolitlərdən olub sitostatik və immunodepressiv aktivliyə malik maddədir. Orqanların köçürülməsi zamanı toxuma uyuşmazlığını aradan qaldırmaq üçün tətbiq olunur. 0,05 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Pumitepa – Pumitepa**

**(Phopurin)**

N

N

N

C

H

3

N

C

3

H

C

3

H

N

N

H

P

O

N

N

C

C

C

C

H

2

H

2

H

2

H

2

6-Dietilenimidfosfamid-2-dimetilamin-7-metilpurin

M.k. 322,31

Ağ və ya zəif yaşıl-sarıyaçalar kristal poroşokdur. Suda və spirtdə həll olur. Molekulunda DNT-nin struktur elementlərini (purinlər, pirimidinlər) alkilləşdirən etilenimin qrupları vardır:



**Eyniliyinin təyini**

1) 0,1 preparatı 2 ml suda həll edir, üzərinə duru HNO3 əlavə edərək fosfatlara aid reaksiyanı aparırlar (adenozin-fosfata bax).

2) Preparatın suda məhlulu üzərinə Dragendorf reaktivi əlavə edirlər; narıncı rəng əmələ gəlir.

3) Preparatın 95%-li spirtdə olan 0,001%-li məhlulu 32±2 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

**Miqdarı təyini**

Susuz titrləmə ilə aparılır.

Preparatın n.k. tetrabutilammonium-bromidin xloroformda olan məhlulunda həll edir və 0,05 M perxlorat turşusunun nitroetandakı məhlulu ilə titrləyirlər (indikatormetiloranjın spirtdəki məhlulu; (E=M.k/3; T=0,005371 qr/ml).

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

Purin analoqları antimetabolitlərdəndir, sitostatik təsirli şiş əleyhinə maddədir. Kəskin leykozlarda tətbiq olunur. 0,04 qr miqdarında inyeksiya üçün buraxılır.

**Pirazolopirimidin törəmələri**

Pirazolooiridin heterotsiklik sistem olub, kimyəvi quruluşuna görə 9H-purinə yaxındır:



Başqa sözlə desək, 4H-pirazolo [3,4-d] pirimidin törəmələri 9H purinin izosterləridir. Bu istiqamətdə aparılan axtarışlar allopurinolun yaradılması ilə nəticələnmişdir.

**Allopurinol – Allopurinolum**

**(Milurit, Allopur)**

7

N

N

6

O

H

N

H

N

1

2

3

4

5

7

N

N

6

O

N

H

N

1

2

3

4

5

H

1H-pirazolo [3,4-d] 1,5-dihidro-4H-pirazolo-

pirimidin-4-ol [3,4-d] pirimidin-4-on

M.k. 136,1

Allopurinol iki tautomer formada olur və bunların qarışığından ibarətdir.

Ağ narın kristal poroşokdur, suda və spirtdə çox az həll olur. Efirdə həll olmur, qələvi məhlullarında həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) 10 mq preparatı az miqdarda 0,1 M NaOH məhlulunda həll edib, 0,1 M xlorid turşusu ilə 100 ml-ə kimi durulaşdırırlar. Həmin məhluldan 10 ml götürüb 100 ml həcmi olan ölçülü kolbaya yerləşdirir və həcmini 0,1 M xlorid turşusu ilə ölçüyə çatdırırlar. Alınmış məhlul UB sahədə (220-350 nm) 250 nm dalğa uzunluğunda maksimum və 231 nm dalğa uzunluğunda minimum udma verməlidir: nisbəti 0,52-0,62 arasında olmalıdır.

2) Preparatın İQ spektri standart allopurinolun İQ spektri ilə eyni olmalıdır.

3) Preparatın duru qələvidəki məhlulu üzərinə gümüş-nitrat məhlulu əlavə etdikdə ağ çöküntü (allopurinolun gümüş duzu) alınır; çöküntü NH3 məhlulunda həll olmur.

4) Preparatın qələvidəki məhlulu üzərinə kalium-tetrayodmerkuratın (K2HgI4) qələvidə olan məhlulunu (Nessler reaktivi) əlavə edib qaynadırlar. Bir müddət saxladıqdan sonra sarı çöküntü əmələ gəlir.

**Miqdarı təyini**

Susuz mühitdə titrləmə ilə barbituratlarda olduğu kimi aparılır (həlledici-dimetilformamid; titrli məhlul NaOH-ın metanol və benzolda 0,1 M məhlulu; indicatortimol göyü; burada hidroksil qrupun hidrogeni natriumla əvəz olunur):



Susuz titrləmə bu cür də aparıla bilər: allopurinolun n.k.-ni 50 ml dimetilformamiddə həll edib 0,1 M terabutilammonium-hidroksid məhlulu ilə titrləyirlər. Ekvivalent nöqtə potensiometriya ilə müəyyən edilir (T=0,01361 qr/ml).

Allopurinol ksantinoksidaza fermentinin səciyyəvi inhibitorudur. Bu ferment hipoksantinin ksantinə və ksantinin sidik turşusuna çevrilməsində iştirak edir. Odur ki, allopurinol təsirindən qan zərdabında, toxumalarda və böyrəklərdə uratların əmələ gəlməsi zəifləyir, beləliklə onların toplanmasının qarşısı alınır. Nəticədə sidik turşusunun sidiklə xaric olması azalır, hipoksantinin və ksantinin xaric olması artır. Preparat podaqrada, sidik daşları xəstəliyində işlənir. 0,1 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.