

SCI-CONF.COM.UA

**SCIENCE AND TECHNOLOGY:
PROBLEMS, PROSPECTS
AND INNOVATIONS**



**PROCEEDINGS OF IV INTERNATIONAL
SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
JANUARY 18-20, 2023**

**OSAKA
2023**

SCIENCE AND TECHNOLOGY: PROBLEMS, PROSPECTS AND INNOVATIONS

Proceedings of IV International Scientific and Practical Conference
Osaka, Japan
18-20 January 2023

Osaka, Japan

2023

UDC 001.1

The 4th International scientific and practical conference “Science and technology: problems, prospects and innovations” (January 18-20, 2023) CPN Publishing Group, Osaka, Japan. 2023. 565 p.

ISBN 978-4-9783419-1-4

The recommended citation for this publication is:

Ivanov I. Analysis of the phaunistic composition of Ukraine // Science and technology: problems, prospects and innovations. Proceedings of the 4th International scientific and practical conference. CPN Publishing Group. Osaka, Japan. 2023. Pp. 21-27. URL: <https://sci-conf.com.ua/iv-mizhnarodna-naukovo-praktichna-konferentsiya-science-and-technology-problems-prospects-and-innovations-18-20-01-2023-osaka-yaponiya-arhiv/>.

Editor

Komarytskyy M.L.

Ph.D. in Economics, Associate Professor

Collection of scientific articles published is the scientific and practical publication, which contains scientific articles of students, graduate students, Candidates and Doctors of Sciences, research workers and practitioners from Europe, Ukraine and from neighbouring countries and beyond. The articles contain the study, reflecting the processes and changes in the structure of modern science. The collection of scientific articles is for students, postgraduate students, doctoral candidates, teachers, researchers, practitioners and people interested in the trends of modern science development.

e-mail: osaka@sci-conf.com.ua

homepage: <https://sci-conf.com.ua>

©2023 Scientific Publishing Center “Sci-conf.com.ua” ®

©2023 CPN Publishing Group ®

©2023 Authors of the articles

TABLE OF CONTENTS

AGRICULTURAL SCIENCES

1. *Величко О. П., Луцевич О. М.* 12
УДОСКОНАЛЕННЯ ЛОГІСТИЧНОЇ СИСТЕМИ ІЗ
ЕЛЕКТРОННИМИ ТЕХНОЛОГІЯМИ УПРАВЛІННЯ НА
ПІДПРИЄМСТВАХ ПО ПЕРЕРОБЦІ І ЗБЕРІГАННЮ ЗЕРНА
2. *Мусієнко Л. А., Науменко А. В., Стрілецький А. М.,
Веретко В. С.* 16
ПШЕНИЦЯ ОЗИМА – ОСНОВНА ЗЕРНОВА КУЛЬТУРА

VETERINARY SCIENCES

3. *Myronenko L., Shkolnikova T., Shcherbak E., Kibenko N.* 19
OPPORTUNITIES OF USING A NEW PREPARATION WITH
ANTIOXIDANT EFFECT IN VETERINARY BIOTECHNOLOGY

MEDICAL SCIENCES

4. *Chopiak V. V., Kovpak A. V., Pastryk T. V., Mishchenko I. V.* 29
CHANGES IN LIPID PEROXIDATION ACTIVITY IN RATS WITH
CONGENITAL HYPERTENSION DURING CANDENSARTAN
TREATMENT
5. *Kovalova A.* 40
DIAGNOSTICS OF THE BLOOD BED BY THE METHOD OF
CAPILLAROSCOPY
6. *Krymovskiyi K. G., Kaniura O. A., Kostiuk T. M.* 45
DIAGNOSTIC CRITERIAS IN ORTHODONTIC TREATMENT OF
PATIENTS WITH DENTAL CROWDING DURING MIXED
DENTITION PERIOD
7. *Pikas P. B.* 49
THE EFFECT OF SYMBITER ON THE MICROFLORA OF THE
GASTROINTESTINAL TRACT IN RATS IN HYPOACIDIC
CONDITION
8. *Гаркуша М. А., Веснін В. В., Меженіна Т. В., Пономаренко О. В.,
Бондарева Є. Р., Гармаш І. В.* 53
ВПЛИВ ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ НА ЗМІНУ ПОСТАВИ
ЯК ПРИМУСОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ СТУДЕНТІВ
9. *Костиця М. І., Боровик К. М.* 60
ОЦІНКА ЧАСТОТИ ВИНИКНЕННЯ ПОСТКОВІДНОГО
СИНДРОМУ
10. *Печеряга С. В., Миронюк Д. В.* 67
ХРОНІЧНИЙ ТАЗОВИЙ БІЛЬ У ЖІНОК
11. *Польовий В. П., Романовський М. Я., Паляниця А. С.* 74
РОЛЬ СИНДРОМУ ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ В
ПЕРЕБІГУ ГОСТРОЇ ХІРУРГІЧНОЇ АБДОМІНАЛЬНОЇ
ПАТОЛОГІЇ

12. *Романченко Т. О., Кравцов Т. С.* 78
ПРИЧИНИ ВИНИКНЕННЯ ВАД СЕРЦЯ У ДІТЕЙ
13. *Руденко О. В., Іващенко Г. В.* 90
ВПЛИВ МЕТЕОРОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ НА ПЕРЕБІГ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ТА РОЛЬ МЕДИЧНОЇ СЕСТРИ У ПРОФІЛАКТИЦІ ЇЇ УСКЛАДНЕНЬ
14. *Тоткалова В. С., Ковальова О. М., В'юн Т. І.* 95
ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ КЛІНІКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З COVID-19
15. *Тур Я. В., Книш Є. А.* 102
ФІЗІОЛОГІЧНА РЕГЕНЕРАЦІЯ НЕРВОВИХ ВОЛОКОН ЯК ОСНОВА МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ ПРИ ПОРУШЕННІ ПРОВІДНОСТІ ПЕРИФЕРИЧНИХ НЕРВІВ
16. *Чернуха О. В., Явтушенко А. Є., Яценко В. О.* 107
ЦИФРОВА ПОЛІТИКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ТА ПРОГРАМИ ДЛЯ ЛІКАРНЯНОГО ЛІКУВАННЯ В УКРАЇНІ
17. *Шевченко Н. А.* 111
ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА В УСЛОВИЯХ ОГРАНИЧЕННОЙ ДОСТУПНОСТИ ИЛИ РАЗРУШЕНИЯ ИНФРАСТРУКТУРЫ ОБСЛУЖИВАНИЯ БОЛЬНЫХ ЭНДОКРИННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
18. *Шорніков А. В.* 121
ПАТОПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ З АСЕПТИЧНИМ НЕКРОЗОМ ГОЛОВКИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ЯКІ ПОТРЕБУЮТЬ ЕНДОПРОТЕЗУВАННЯ

PHARMACEUTICAL SCIENCES

19. *Яременко В. Д., Блажеевский Н. Е., Фавзи Аюб* 125
МЕТОД СИНТЕЗА МЕКВИТАЗИНА (КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

CHEMICAL SCIENCES

20. *Ткач В. В., Кушнір М. В., Осіпкіна О. І., Коваленко А. О.* 132
ЧОТИРИ КОМБІНОВАНІ ХІМІКО-МАТЕМАТИЧНІ ЗАВДАННЯ В БРАЗИЛЬСЬКОМУ СТИЛІ НА ТЕМАТИКУ ФРАНЦУЗЬКОЇ ГВІАНИ

TECHNICAL SCIENCES

21. *Chumachenko S. M., Popel V. A., Savchenko I. O., Zaika N. V., Murasov R. K.* 139
A SYSTEMATIC APPROACH TO DETERMINING THE EFFICIENCY OF THE CRITICAL ENERGY INFRASTRUCTURE PROTECTION SYSTEM
22. *Dzheniuk A. V., Zhelavska Yu. A., Rudneva S. I.* 145
FUNCTIONAL NICKEL-VANADIUM ALLOY COATINGS

PHARMACEUTICAL SCIENCES

УДК 615.23:615.453.6:54.057

МЕТОД СИНТЕЗА МЕКВИТАЗИНА (КРИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Яременко Виталий Дмитриевич,

к.ф.н., доцент

Блажеевский Николай Евстахиевич

д.х.н., профессор

Фавзи Аюб

студент

Национальный фармацевтический университет

г. Харьков, Украина

Аннотация: исследован критический обзор различных методов по производству в лабораторных условиях лекарственной субстанции S (-)-энантиомера Меквитазина, первый способ основывается на 8-ми стадийном процессе, альтернативный способ состоит из 2-х стадийного процесса, при этом выход составил 80% искомого вещества.

Ключевые слова: Меквитазин (MQ), Primalan, хинуклидин, фенотиазин, 3-метилехинуклидиноксид, 3-хинуклидинон, 3-метоксиметилхинуклидин-3-ол, мезилат, меквитазина гидрохлорид.

Среди препаратов, используемых для лечения аллергических заболеваний и ринита, показал свою эффективность Меквитазин (MQ). Меквитазин (торговое название Primalan) является антагонистом H₁ и антихолинергическим средством химического класса фенотиазинов. Он был запатентован в 1969 году и начал использоваться в медицине с 1976 г.

Схема синтеза Меквитазина приведена на рисунке 1. Синтетический подход основан на использовании реагента натрий димсилата с получением

3-метиленхинуклидиноксида (3), полученного из 3-хинуклидинона (2). Интересно, что этот известный 3-метиленхинуклидиноксид (3) был получен *in situ* по аналогичной описанной ранее методике [1, с. 1541-1550]. Смесь 3-хинуклидинона (2), триметилсульфоний иодида (Me_3SOI) и натрий гидроксида, нагретые с обратным холодильником в метаноле, непосредственно давали новые кристаллы 3-метоксиметилхинуклидин-3-ола (4).

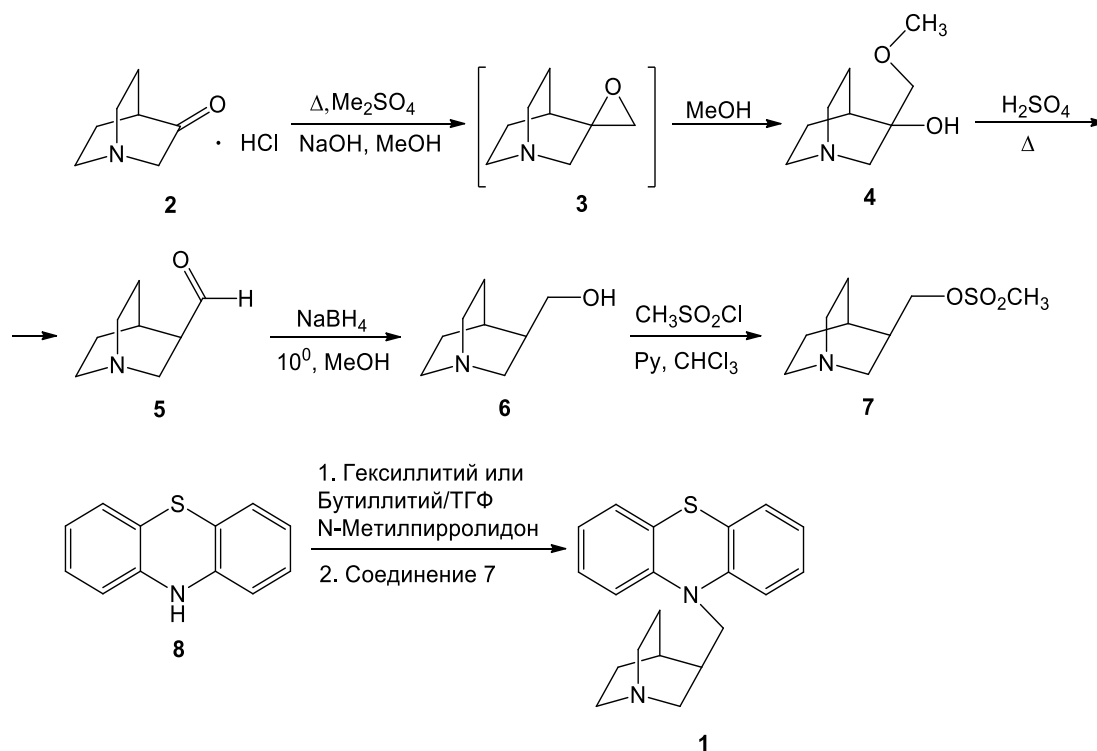


Рис. 1. Схема синтеза Меквитазина

Эта однореакторная конверсия (2) в (4) позволила решить проблему с чистотой, обусловленную с использованием натрий диметилсилата и трудностями выделения чистого 3-метиленхинуклидиноксида (3) без загрязнения DMSO. Прямая кислотная дегидратация и гидролиз (4) концентрированной серной кислотой дали относительно устойчивый 3-формилхинуклидин (5). Нейтрализация реакционной среды (pH 8) 30% натрий гидроксидом с последующим восстановлением натрий боргидридом в метаноле. Важной особенностью химии хинуклидинов является то, что, как и другие сильноосновные соединения азота, хинуклидин реагирует с

электрофилами, такими как метиленхлорид, с образованием солей четвертичного аммония. Экстракция 2-бутанолом после подщелачивания позволила получить чистый 3-гидроксиметилхинуклидин (**6**) с общим выходом 88%. Этот результат выгодно отличается от предыдущего метода, который давал всего (**5**) и 30% выходы соответственно. Ключевым этапом синтеза (**1**) оставалось проблемное низкопродуктивное образование N-C связи между гетероциклическим атомом азота фенотиазина и хинуклидиновым фрагментом. Расширение экспериментов с натриевыми или калийными солями (NaNH_2 , KOH и др.), фенотиазина (**8**) в различных растворителях, о которых сообщается в патентах или в настоящее время, не давали полезных результатов. Тщательный анализ литературы показал, что литиевые соли N-ароматических гетероциклов, полученные из n-бутиллития в ТГФ, полностью реагируют с мезилатными электрофилами.

Было решено расширить эту методологию. Таким образом, спирт (**6**) был превращен метансульфонилхлоридом и пиридином в хлороформе в мезилат (**7**) с выходом 80%. Интересно, что во время обработки он был выделен в виде чистой нерастворимой гидрохлоридной соли. Депротонирование фенотиазина (**8**) алкиллитием оказалось подходящим, и светло-желтую литиевую соль, полученную добавлением n-бутиллития при 0°C в ТГФ, обрабатывали раствором 3-мезилоксипроизводного (**7**) в виде его гидрохлорида в N-метил-2-пирролидиноне, с обратным холодильником в течение двух часов, в отличие от метода с натрий амидом. Особенностью была стабильность мезилата в данных условиях реакции; не было кватернизации, ни отщепления, ни элиминирования до ехо-метилена; побочных продуктов не было обнаружено. Обработкой реакционной смеси путем добавления в воду со льдом и экстракции этилацетатом и изопропиловым эфиром (1:1) получали органический слой, обработанный 1 М раствором HCl; меквитазина гидрохлорид осаждается в виде кремообразных кристаллов с выходом 91%. Этот синтез оказался очень эффективным в масштабе до 100 г. В большем масштабе, по соображениям безопасности и экологии, небольшая модификация

заклучалась в использовании гексиллития вместо н-бутиллития для предотвращения выделения бутана.

Необходимость получения биологически активного S(-) энантиомера привела к попытке получения диастереоселективной кристаллизацией стабильного мезилата (7) в виде его L-тартратной соли. Всего две перекристаллизации потребовалось для получения чистого энантиомера. Кроме того, его можно хранить и использовать в качестве соли L-тартрата.

Рацемический Меквитазин (I). Раствор фенотиазина (8) (60 г, 0,3 моль) в ТГФ (200 мл) охлаждали при 0° в атмосфере азота. Раствор н-бутиллития в гексане (2,5 М, 100 мл, 0,25 моль) вводили по каплям в течение 20 мин при 0°С. Реакционную смесь перемешивали 1 ч до комнатной температуры. -2-пирролидинон (100 мл). Взвесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 час при 65°С и выливали при перемешивании в ледяную воду (1000 мл). Материал экстрагировали смесью этилацетат-изопропиловый эфир (1:1) (2 × 500 мл). Отделенные органические слои промывали водой (2 × 500 мл), затем 1 М раствором HCl (2×500 мл). Водно-кислые слои снова экстрагировали смесью этилацетат-изопропиловый эфир (1:1). Гидрохлорид меквитазина (1) медленно осаждался в водном кислом слое. Кристаллы собирали и промывали изопропиловым эфиром, получая 31 г (91%) меквитазина гидрохлорида (1) в виде кремообразного порошка. Чистый образец получали кристаллизацией из изопропилового спирта, т.пл. 261°С. Гидрохлорид меквитазина превращали в свободное основание в виде белого порошка, Т.пл. 130°С (лит. 130°С). Спектр ЯМР ¹H был идентичен спектру стандартного образца.

S(-)-Меквитазин.- Следуя процедуре, описанной для рацемического меквитазина (I), S(-)-3-метансульфониллоксиметилхинуклидин обрабатывали фенотиазином (8) с получением S(-)-меквитазина, Тпл. 140°С (свободное основание). $[\alpha]_D^{24} = -40,5^\circ$ (0,93%, этанол) (Т.пл. 139-140°С. $[\alpha]_D^{24} = -39,8^\circ$ (1%, этиловый спирт). Хиральная ВЭЖХ: энантиомерная чистота > 99%.

Таким образом, это новый эффективный способ синтеза меквитазина с

общим выходом 80% из коммерчески доступного гидрохлорида 3-хинуклидинона (2). Этот метод можно осуществлять в промышленных масштабах, партиями до 10 кг. Кроме того, предложен новый оперативный способ синтеза 3-гидроксиметилхинуклидина (6) с выходом 88% с превосходной чистотой в одном реакторе. Он представляет собой простой и удобный подход к многотоннажному синтезу без использования токсичных или дорогих реагентов, таких как цианосоединения (KCN, TosMIC) или алюминий литий гидрида. В результате 3-гидроксиметилхинуклидин может быть легкодоступным полезным веществом для медицинской химии [2, с. 319-323].

Альтернативный способ получения 10-(3-хинуклидинилметил)-фенотиазина из фенотиазина и 3-хлорметилхинуклидина

Схема альтернативного способа синтеза Меквитазина приведена на рисунке 2. 30 г фенотиазина сразу добавляли к суспензии 6 г амида натрия в 240 мл безводного ксилола. Смесь перемешивали и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником. Когда выделение аммиака прекратилось (5 часов), добавляли порциями 15 г гидрохлорида 3-хлорметилхинуклидина в течение 50 минут и затем кипятили с обратным холодильником в течение 22 часов. После охлаждения до комнатной температуры к реакционной смеси добавляли 250 мл дистиллированной воды и 250 мл этилацетата. Водную фазу декантировали и дважды экстрагировали метилацетатом (всего 250 мл). Объединенные органические экстракты трижды экстрагировали общим объемом 750 мл 10%-ного водного раствора винной кислоты. Объединенные кислые растворы обрабатывали 5 г животного угля, фильтровали и подщелачивали на бане со льдом с 96 мл 10 N водного раствора едкого натра. Выделившееся масло трижды экстрагировали этилацетатом (всего 1500 мл). Объединенные органические экстракты промывали до нейтральности двукратным промыванием в общей сложности 1 л дистиллированной воды, сушили над безводным сульфатом магния и выпаривали при пониженном давлении на водяной бане при 45°C. Получают 17 г масла, которое очищают

хроматографией на инертной колонке с оксидом алюминия. Получают 13,3 г кристаллизованного продукта 10-(3-хинуклидинилметил)-фенотиазин с Т.пл. от 130°C до 131°C получали перекристаллизацией в кипящем ацетонитриле [3, с. 946-947].

Гидрохлорид 3-хлорметилхинуклидина, используемый в качестве исходного материала в этом способе, может быть получен, как описано [4, с. 1681-1688].

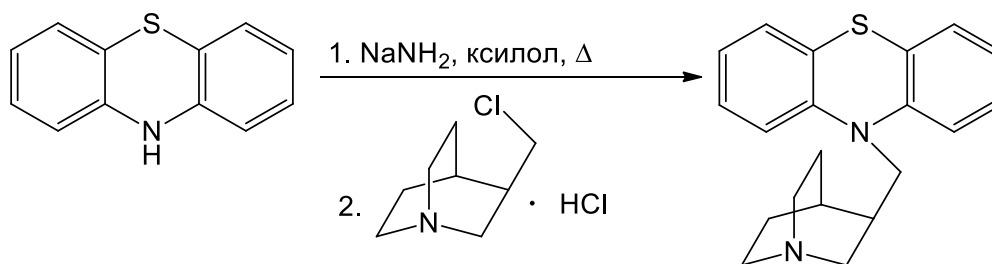


Рис. 2 Схема альтернативного процесса синтеза Меквитазина

Выводы. Разработан новый эффективный способ синтеза меквитазина с общим выходом 80% из коммерчески доступного гидрохлорида 3-хинуклидинона, а также предложен новый оперативный способ синтеза 3-гидроксиметилхинуклидина в одном реакторе, а также альтернативный способ получения 10-(3-хинуклидинилметил)-фенотиазина из фенотиазина и 3-хлорметилхинуклидина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nordvall G, Sundquist S, Glas G, Gogoll A, Nilvebrant L, Hacksell U. Analogues of the muscarinic agent 2'-methylspiro [1-azabicyclo[2.2.2] octane-3,4'-[1,3]dioxolane]: synthesis and pharmacology / J Med Chem. 1992 May 1; 35 (9) : 1541-50. doi: 10.1021/jm00087a007. PMID: 1578479.
2. Guminski Yves, Fabre Valerie, Lesimple Patrick & Imbert Thierry. An efficient synthesis of mequitazine / Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis, 1999, 31:3. – P. 319-323,

DOI: 10.1080/00304949909458326

3. Sittig M. Pharmaceutical manufacturing encyclopedia, Second Edition. Reprint Edition. Vol.1 A-K Noyes Publications, Westwood, New Jersey, USA. - P. 946-947.

4. Grob, C. A., & Renk, E. Untersuchungen in der Chinuclidin-Reihe / 2. Mitteilung. 4-Chinuclidin-carbonsäure // Helvetica Chimica Acta (1954), 37(6). – P. 1681-1688.