Тернопільський державний медичний університет
імені І. Я. Горбачевського
Національний фармацевтичний університет

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС

Науково-практичний журнал

3(31)/2014

Ternopil State Medical University
named after I. Ya. Horbachevsky
National Pharmaceutical University

PHARMACEUTICAL REVIEW

Scientific-practical journal

- **Синтез біологічно активних сполук**
- **Фітохімічні дослідження**
- **Фармацевтична технологія, біофармація, гомеопатія**
- **Аналіз лікарських препаратів**
- **Інформаційні та інноваційні технології у фармації**
- **Фармацевтичний менеджмент, маркетинг та логістика**
- **Організація роботи аптечних підприємств**
- **Економіка аптечних і фармацевтичних підприємств**
- **Фармакологічні дослідження біологічно активних речовин**
- **Фармакокінетика і фармакодинаміка лікарських засобів**
- **Фармакоекономіка**
- **Нутриціологія**
- **Фармацевтичне законодавство**
- **Ветеринарна фармація**
- **Фармацевтична освіта**
- **Історія фармації**
- **Хроніка подій**
- **Обмін досвідом**

- **Synthesis of biologically active compounds**
- **Phytochemical researches**
- **Pharmaceutical technology, biopharmacy, homeopathy**
- **Analysis of drugs**
- **Informational and innovational technologies in pharmacy**
- **Pharmaceutical management, marketing and logistics**
- **Organization of pharmaceutical structures' work**
- **Economics of pharmaceutical structures**
- **Pharmacological researches of biologically active substances**
- **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs**
- **Pharmacoeconomics**
- **Nutritiology**
- **Pharmaceutical legislation**
- **Veterinary pharmacy**
- **Pharmaceutical education**
- **History of pharmacy**
- **Chronics of events**
- **Exchange of experience**

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЧАСОПИС PHARMACEUTICAL REVIEW

Науково-практичний журнал

Scientific-practical journal

Заснований у 2006 році
Founded in 2006

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації Зареєстровано Міністерством юстиції України Серія КВ №13308–2192 ПР
Certificate of State Registration of printed mass media Registered by Ministry of Juridice of Ukraine Series KB №13308–2192 ПР
Журнал «Фармацевтичний часопис» затверджений постановою Президії ВАК України від 01.07.2010р. №1-05/5 (фармацевтичні науки)
Засновники Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Національний фармацевтичний університет, Харків
Founders Ternopil State Medical University named after I. Ya. Horbachevsky, National Pharmaceutical University, Kharkiv
Журнал включено до міжнародної наукометричної бази Google Scholar

Передплатний індекс: 98601
Subscription index: 98601

Адреса редакції:
Журнал «Фармацевтичний часопис»
Майдан Волі, 1 м. Тернопіль, 46001 УКРАЇНА
Editorial office address:
Journal «Pharmaceutical review»
Maidan Voli, 1 Ternopil, 46001 UKRAINE

Тел. (0352) 52-72-22, 52-05-18
Факс (0352) 52-80-09
http://www.tdmu.edu.te.ua/farmchas/index.php

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 1 від 29 серпня 2014 р.) та вченою радою Національного фармацевтичного університету (протокол № 3 від 10 вересня 2014 р.).

Відповідальність за зміст, достовірність і орфографію рекламних матеріалів несе рекламодавець. Редакція не несе відповідальності за достовірність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікаціях. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу «Фармацевтичний часопис» посилання на журнал обов'язкове.

©Науково-практичний журнал «Фармацевтичний часопис», 2014
©Scientific-practical journal: «Pharmaceutical review», 2014

ЗМІСТ

CONTENTS

СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Д. О. Барсук, О. С. Криськів, С. М. Коваленко, Д. С. Савченко (Харків, Київ)
СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3α- І 3β-АЦИЛАМІНО-7α,12α-ДИГІДРОКСИ-5β-ХОЛАНОВИХ КИСЛОТ — **6**

О. В. Вельчинська (Київ)
ХІМІЧНІ МОДИФІКАЦІЇ І ПРОТИПУХЛИННА АКТИВНІСТЬ N(1)-(1',1'-ДИФЛУОРО-(1'-ГІДРОКСИ)-2'-БРОМО-2'-ХЛОРОЕТИЛ)-5-МЕТИЛУРАЦИЛІВ ТА 1,1-БІС-[5-МЕТИЛ-ПІРИМІДИН-2',4'-ДІОН-1'-ІЛ]-2-БРОМО-2'-ХЛОРОЕТИЛЕНУ — **10**

Н. Б. Саїдов, В. А. Георгіянц, К. Ю. Ліпакова (Душанбе, Харків)
ЦІЛЕСПРЯМОВАНИЙ СИНТЕЗ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ АЛКІЛОВАНИХ ПОХІДНИХ 3-МЕРКАПТО-4-АМІНО-5-(3-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1,2,4-ТРІАЗОЛУ-4Н — **15**

ФІТОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

С. М. Марчишин, І. І. Мілян, П. М. Коваль, Л. М. Сіра (Тернопіль, Харків)
МОРФОЛОГО-АНАТОМІЧНА БУДОВА ТРАВИ ВЕРОНІКИ ДІБРОВНОЇ (VERONICA CHAMAEDRYS L.) — **19**

К. В. Андріанов, Ю. А. Федченкова, О. П. Хворост (Харків)
ДОСЛІДЖЕННЯ ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ ЛИСТЯ ПОШИРЕНИХ СОРТІВ М'ЯТИ ПЕРЦЕВОЇ MENTHA PIPERITA L. — **24**

О. Л. Демидяк (Тернопіль)
ВМІСТ ЖИРНИХ ТА ОРГАНІЧНИХ КИСЛОТ У КВІТКАХ І ЛИСТКАХ ХРИЗАНТЕМИ САДОВОЇ БАГАТОРІЧНОЇ (CHRYSANTHEMUM X HORTORUM BAILEY) — **27**

ФАРМАЦЕВТИЧНА ТЕХНОЛОГІЯ, БІОФАРМАЦІЯ, ГОМЕОПАТІЯ

Н. В. Ділай, Т. Г. Калинюк (Львів)
СПОСОБИ ЗМЕНШЕННЯ ВМІСТУ БАКТЕРІЙНИХ ЕНДОТОКСИНІВ НА СТАДІЯХ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ЗАСТОСУВАННЯ — **32**

О. А. Рухмакова, Т. Г. Ярних (Харків)
ТЕХНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ СТВОРЕННЯ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ГЕЛЮ «ДЕНТАВІР-ФІТО» — **36**

Л. В. Соколова, В. П. Лозовий, О. Л. Грищук, І. І. Бердей (Тернопіль, Київ)
ТЕРМОГРАВІМЕТРИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАУРИНУ ТА ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ НА ЙОГО ОСНОВІ — **40**

SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS

D. O. Barsuk, O. S. Kryskiv, S. M. Kovalenko, D. S. Savchenko (Kharkiv, Kyiv)
SYNTHESIS AND PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF 3α- AND 3β-ACYLAMINO-7α,12α-DIHYDROXY-5β-CHOLANIC ACIDS — **6**

O. V. Velchinska (Kyiv)
CHEMICAL MODIFICATIONS AND ANTITUMOUR ACTIVITY OF N(1)-(1',1'-DIFLUORO-(1'-HYDROXY)-2'- BROMO -2'-CHLOROETHYL)-5-METHYLURACILES AND 1,1-BIS-[5-METHYL-PYRIMIDINE-2',4'-DIONO-1'-IL]-2-BROMO-2'-CHLOROETHYLENE — **10**

N. B. Sayidov, V. A. Heorhiyants, K. Yu. Lipakova (Dushanbe, Kharkiv)
DIRECTED SYNTHESIS OF BIOLOGICALLY ACTIVE ALKYL DERIVATIVES OF 3-MERCAPTO-4-AMINO-5-(3-METHOXYPHENYL)-1.2.4-TRIAZOLE-4H — **15**

PHYTOCHEMICAL RESEARCHES

S. M. Marchyshyn, I. I. Milian, P. M. Koval, L. M. Sira (Ternopil, Kharkiv)
MORPHOLOGICAL AND ANATOMICAL STRUCTURE OF VERONICA CHAMAEDRYS (VERONICA CHAMAEDRYS L.) — **19**

K. V. Andrianov, Yu. A. Fedchenkova, O. P. Khvorost (Kharkiv)
STUDY OF ORGANIC ACID PREVALENT SORTS OF MENTHA PIPERITA L. — **24**

O. L. Demydiak (Ternopil)
CONTENT OF FATTY AND ORGANIC ACIDS IN FLOWERS AND LEAVES OF CHRYSANTHEMUM X HORTORUM BAILEY — **27**

PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY, BIOPHARMACY, HOMEOPATHY

N. V. Dilai, T. H. Kalyniuk (Lviv)
METHODS OF REDUCTION OF BACTERIAL ENDOTOXINS AT THE PRODUCTION STAGES OF MEDICAMENTS FOR PARENTAL USE — **32**

O. A. Rukhmakova, T. H. Yarnykh (Kharkiv)
TECHNOLOGICAL ASPECTS OF DEVELOPING DENTAL GEL «DENTAVIR-PHYTO» — **36**

L. V. Sokolova, V. P. Lozovyy, O. L. Hryshchuk, I. I. Berdei (Ternopil, Kyiv)
THERMOGRAVIMETRIC INVESTIGATIONS OF TAURINE AND MEDICINAL FORM ON ITS BASE — **40**

М. В. Рибалкін, Н. І. Філімонова, О. П. Стрілець, Л. С. Стрельников (Харків)
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ КОНСЕРВАНТУ В СКЛАДІ ІМУНОБІОЛОГІЧНОГО ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ Й ЛІКУВАННЯ КАНДИДАМІКОЗІВ **45**

M. V. Rybalkin, N. I. Filimonova, O. P. Strilets, L. S. Strelnikov (Kharkiv)
EXPERIMENTAL BASIS PRESERVATIVES IN IMMUNOBIOLOGICALS COMPOSITION FOR PREVENTION AND TREATMENT CANDIDASIS

АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

ANALYSIS OF DRUGS

М. Я. Бойко, І. Я. Коцюмбас, О. Я. Коркуна, С. М. Мелікян, Т. Я. Врублевська, Г. Ю. Тесляр (Львів)
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧАННЯ СУЛЬФАТІАЗОЛУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЛЮДИНИ З ВИКОРИСТАННЯМ АЗОРЕАГЕНТІВ **50**

M. Ya. Boiko, I. Ya. Kotsiumbas, O. Ya. Korkuna, S. M. Melikyan, T. Ya. Vrublevska, H. Yu. Teslyar (Lviv)
SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF SULPHATHIAZOLE IN HUMAN BLOOD SERUM USING AZOREAGENTS

Л. Ю. Клименко, С. М. Трут, Е. Ю. Ахмедов (Харків)
ВАЛІДАЦІЯ УФ-СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНОЇ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДОКСИЛАМІНУ В КРОВІ: ЛІНІЙНІСТЬ **56**

L. Yu. Klymenko, S. M. Trut, E. Yu. Akhmedov (Kharkiv)
VALIDATION OF UV-SPECTROPHOTOMETRIC METHOD OF DOXYLAMINE QUANTITATIVE DETERMINATION IN BLOOD: LINEARITY

ІНФОРМАЦІЙНІ ТА ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ У ФАРМАЦІЇ

INFORMATIONAL AND INNOVATIONAL TECHNOLOGIES IN PHARMACY

Л. М. Унгурян, Б. П. Громовик (Одеса, Львів)
АСИМЕТРІЯ ІНФОРМАЦІЇ НА РІВНІ ПІДГОТОВКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАХІВЦІВ **61**

L. M. Unhurian, B. P. Hromovyk (Odesa, Lviv)
ASYMMETRIC INFORMATION AT THE LEVEL OF TRAINING PHARMACISTS

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ МЕНЕДЖМЕНТ, МАРКЕТИНГ ТА ЛОГІСТИКА

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT, MARKETING AND LOGISTICS

Т. А. Буткевич, В. П. Попович (Київ, Українка)
АНАЛІЗ ІМУНОСТИМУЛЮВАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЩО ВКЛЮЧЕНІ ДО ДЕРЖАВНОГО РЕЄСТРУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ **65**

T. A. Butkevych, V. P. Popovych (Kyiv, Ukrayinka)
ANALISYS OF IMMUNOSTIMULATORY MEDICINES THAT ARE INCLUDED INTO THE STATE REGISTER OF MEDICINES

ОРГАНІЗАЦІЯ РОБОТИ АПТЕЧНИХ ПІДПРИЄМСТВ

ORGANIZATION OF PHARMACEUTICAL STRUCTURES' WORK

Н. А. Прилипко (Одеса)
ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ СКЛАДОВОЇ ЗАГАЛЬНОДЕРЖАВНОЇ ЦІЛЬОВОЇ СОЦІАЛЬНОЇ ПРОГРАМИ ПРОТИДІЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ НА 2012 – 2016 рр. **71**

N. A. Prylypko (Odesa)
PROBLRMATIC ISSUES OF PHARMACEUTICAL COMPONENT IN THE NATIONAL TARGETED SOCIAL PROGRAMME AGAINST TUBERCULOSIS FOR 2012–2016

С. Г. Убогов, Н. О. Ветютнева, Л. Б. Пилипчук (Київ)
ОБҐРУНТУВАННЯ СТРУКТУРНОЇ МОДЕЛІ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ СПОЖИВАЧ-ОРІЄНТОВАНОГО ПІДХОДУ **75**

S. H. Ubohov, N. O. Vetiutneva, L. B. Pylypchuk (Kyiv)
SUBSTANTIATION OF STRUCTURAL MODEL QUALITY ASSURANCE OF MEDICINAL PRODUCTS BASED CONSUMER-ORIENTED APPROACH

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН

PHARMACOLOGICAL RESEARCHES OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE

С. М. Марчишин, І. С. Дахим, М. С. Гарник (Тернопіль, Вінниця)
ДОСЛІДЖЕННЯ ВІДХАРКУВАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ СТОКРОТОК **82**

S. M. Marchyshyn, I. S. Dakhym, M. S. Harnyk (Ternopil, Vinnytsia)
RESEARCH OF EXPECTORANT ACTION OF COMMON DAISY THICK EXTRACT

М. А. Ежнед, О. М. Горошко, В. М. Драчук, Т. А. Грошовий (Чернівці, Тернопіль)
ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ДІЇ ЕКСТРАКТУ З КОРЕНІВ ТА КОРЕНЕВИЩ ОМАНУ ВИСОКОГО **85**

M. A. Ezhned, O. M. Horoshko, V. M. Drachuk, T. A. Hroshovyy (Chernivtsi, Ternopil)
STUDY OF HYPOGLYCEMIC ACTION OF ELFWORT ROOTS AND ROOTSTOCK EXTRACT

Я. С. Гудивок, Л. М. Шеремета, М. Г. Аравіцька, Н. І. Кукурудз, Г. М. Струтинський (Івано-Франківськ)
АНТИЦИТОЛІТИЧНА ТА АНТИХОЛЕСТАТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ ІЗ ГЕПАТО- **89**

Ya. S. Hudyvok, L. M. Sheremeta, M. H. Aravitska, N. I. Kukurudz, H. M. Strutynsky (Ivano-Frankivsk)
ANTICYTOLYTIC AND ANTICHOLESTATIC EFFECTIVENESS OF HEPATOPROTECTIVE

ПРОТЕКТОРНОЮ ДІЄЮ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТОКСИЧНИХ ГЕПАТИТІВ

ФАРМАКОЕКОНОМІКА

С. Л. Хоменко, О. М. Глущенко, В. П. Попович (Київ, Україна)
АНАЛІЗ СПОЖИВАННЯ ТА ВАРТОСТІ ТЕРАПІЇ АЛЕРГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ ГРУПИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДІВ ***93***

ФАРМАЦЕВТИЧНА ОСВІТА

П. В. Олійник (Львів)
ПРОФЕСІЙНА Й ПСИХОЛОГІЧНА ПІДГОТОВКА СТУДЕНТІВ ІЗ ПИТАНЬ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ В УМОВАХ НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЙ ***100***

ОГЛЯДИ

Л. В. Вронська, М. Б. Демчук, О. І. Гордієнко, Т. А. Грошовий (Тернопіль, Чортків)
СУЧАСНИЙ СТАН СТВОРЕННЯ, ВИРОБНИЦТВА ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ ***105***

М. Б. Чубка (Тернопіль)
ВИВЧЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬ У КАПСУЛАХ, ЗАРЕЄСТРОВАНИХ В УКРАЇНІ ***113***

В. А. Міщенко (Харків)
ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ РОСЛИН РОДУ ПАСЛІН ДЛЯ СТВОРЕННЯ ФІТОТЕРАПЕВТИЧНИХ ЗАСОБІВ ***118***

MEDICATIONS IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

PHARMACOECONOMICS

S. L. Khomenko, O. M. Hlushchenko, V. P. Popovych (Kyiv, Ukrayinka)
ANALYSIS OF CONSUMPTION AND COST OF TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES BY CORTICOSTEROIDS DRUGS

PHARMACEUTICAL EDUCATION

P. V. Oliynyk (Lviv)
PROFESSIONAL AND PSYCHOLOGICAL TRAINING OF STUDENTS IN THE FIELD OF PHARMACEUTICAL MAINTENANCE OF THE POPULATION AT THE CONDITIONS OF EMERGENCY SITUATIONS

REVIEWS

L. V. Vronska, M. B. Demchuk, O. I. Hordiyenko, T. A. Hroshovyi (Ternopil, Chortkiv)
MODERN STATE OF CREATION, PRODUCTION AND RESEARCH OF DRUGS

M. B. Chubka (Ternopil)
STUDY RANGE OF ACCESSORES SUBSTANCES THAT IS USED IN CAPSULES REGISTERED IN UKRAINE

V. A. Mishchenko (Kharkiv)
PROSPECTS OF USING OF THE SOLANUM GENERA FOR DEVELOPMENT OF THE PHYTOTHERAPEUTIC DRUGS

Рекомендована д. фармац. наук, проф. Р. Б. Лесиком

УДК 547.93:547.466

СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3α- І 3β-АЦИЛАМІНО-7α,12α-ДИГІДРОКСИ-5β-ХОЛАНОВИХ КИСЛОТ

©Д. О. Барсук[1], О. С. Криськів[1], С. М. Коваленко[1], Д. С. Савченко[2]

[1] Національний фармацевтичний університет, Харків

[2] Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

Резюме: описано зручний спосіб синтезу стереоізомерів 3-ациламіно-7α,12α-дигідрокси-5β-холанової кислоти. З високими виходами та чистотою одержано 3α-ациламінопохідні, значно нижчі виходи 3β-похідних зумовлені стеричними перешкодами.

Ключові слова: холева кислота, стереоізомери, синтез, ацилювання, аміди.

Вступ. Аналіз даних літератури за останні роки свідчить про стійку тенденцію щодо розробки методів синтезу стереосполук, до яких відносять і жовчні кислоти та їх похідні. Вперше дослідники помітили їх особливість у 1937 р., при відновленні у м'яких умовах з послідовним перетворенням дигідрохолевої кислоти у 3α-гідрокси-7,12-дикето-, 3α,7α-дигідрокси-12-кето- і, нарешті, у 3α,7α,12α-тригідрокси-5β-холанову кислоту. Кислота, одержана цим шляхом, не була ідентична природній холевій кислоті, мала вдвічі вище значення оптичного обертання і виявляла іншу фізіологічну активність [1], що стало першим випадком встановлення різної фізіологічної дії стереоізомерів. Пізніше, для пошуку потенційних метаболітів жовчних кислот синтезовано 3β- і 12β-епімери жовчних кислот, а також 3β,7α,12β-тригідрокси-5β-холанову кислоту [2, 3]. 12β-Гідрокси-ізомер одержано відновленням метилового естеру 12-кето-похідного холевої кислоти воднем у присутності нікелю Ренея.

Холеву кислоту та її дезоксіаналоги широко використовують для моделювання синтетичних рецепторів, нових амфіфілів і «будівельних» компонентів для формування комбінаторних бібліотек [4 – 6]. Для використання жовчних кислот з цією метою значну перевагу дає заміна групи ОН на NH_2. Таким чином можна швидко та в достатній кількості одержати функціональні похідні, зберегти можливість донора Н-зв'язку після ацилювання і високу гідрофільність при протонуванні.

Перший синтез 3α,7α,12α-триаміно-5β-холанової кислоти і вивчення властивостей проведено у нейтральному і кислому середовищі. Авторами відзначений її потенціал як «особливого амфіфіла», з підсиленими гідрофобними і гідрофільними властивостями, що дозволяє використовувати її як переносника медичних препаратів, зокрема, аніонного складу, у двофазних системах [7]. У 1993 р. з тканин акули виділено антибіотик скваламін (3β-N-1-{N[3-(4-амінобутил)]-1,3-діамінопропан-7α,24S-дигідрокси-5β-холестан-24-сульфат), що виявив протимікробну активність відносно грамнегативних і грампозитивних бактерій [8], структура якого аналогічна 3α,7α,12α-триаміно-5β-холановій кислоті. Три аміногрупи, безпосередньо зв'язані зі стероїдним скелетом, а також функціоналізований бічний ланцюг дає можливість синтезу рецепторів [9].

Нові стероїдні катіонні антибіотики, одержані шляхом зв'язування трьох пептидних сполук до триаміноаналога холевої кислоти, синтезовані для створення комбінаторної бібліотеки, та вивчались на наявність антибактеріальних властивостей [10].

Є інформація про використання похідних жовчних кислот як агоністів FXR та M-BAR/TGR5-рецепторів, ефективність яких залежить від просторової конфігурації та розміру замісників біля 3, 6 та 7 атомів Карбону [11].

Метою роботи був синтез нових похідних – 3α- та 3β-епімерів 3-аміно-7α,12α-дигідрокси-5β-холанової кислоти, оскільки у літературі не описані короткі та зручні методи синтезу сполук зазначеного ряду, які цікаві можливими відмінностями у фармакологічних ефектах.

Методи дослідження. Спектри ЯМР ^{1}H виміряно у ДМСО-d_6 на приладі Varian M200 (200 МГц), внутрішній стандарт – ТМС. Температури плавлення визначали визначали капілярним способом ([12], 2.2.14) на приладі ПТП (М).

Синтез метилових естерів 3α- та 3β-ациламіно-7α,12α-дигідроксихоланових кислот 2а-і (загальна методика). 0,5 г (1,15 ммоль) відповідного естеру **1** розчиняли у 8 мл діоксану, до розчину додавали 0,3 мл (2,16 ммоль) триетиламіну та 1,30 ммоль відповідного ацилхлориду. Реакційну суміш нагрівали 2 год при

75 – 80 °С, розбавляли 30 – 40 мл води, екстрагували двома порціями по 30 мл метиленхлориду, органічні витяжки об'єднували та випаровували при зниженому тиску.

Синтез 3α- та 3β-ациламіно-7α,12α-дигідроксихоланових кислот 3a-i (загальна методика). 0,70 ммоль відповідного естеру **2** та 0,03 г (0,75 ммоль) натрій гідроксиду розчиняли у суміші 10 – 15 мл води та 30 мл діоксану. Реакційну суміш нагрівали 2 год при 75 – 80 °С, розбавляли 50 мл 5% HCl, екстрагували двома порціями по 30 мл метиленхлориду, органічні витяжки об'єднували та випаровували при зниженому тиску.

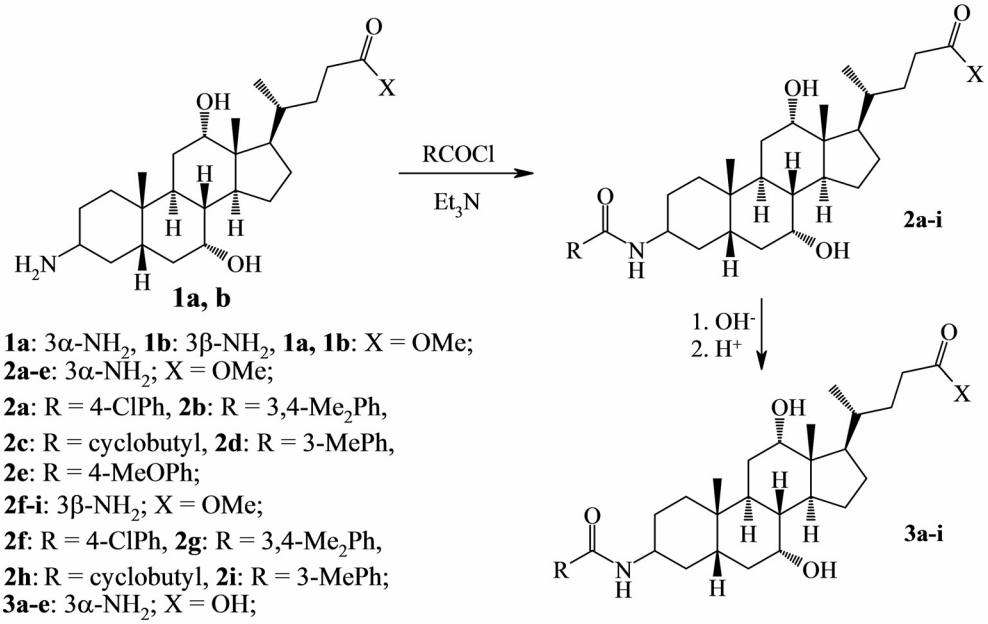
Результати й обговорення. 3-Ациламіно-7,12-дигідроксихоланові кислоти **3a-i** синтезовані шляхом лужного гідролізу естерів 3-ациламіно-7,12-дигідроксихоланових кислот **2a-i**, одержаних взаємодією відповідних естерів 3-аміно-7,12-дигідроксихоланових кислот **1a, b** [13, 14] з ацилхлоридами (схема 1). Хід реакції контролювали методом ТШХ, 3β-продукти додатково очищали колонковою хроматографією (в обох випадках елюент – 5% розчин ізопропанолу у хлороформі).

У спектрах ЯМР ^{1}H сполук **1 – 3** сигнали протонів фрагменту холевої кислоти збігаються з даними літератури [15, 16]. Сигнали метоксигрупи метилових естерів **1a, b, 2a-i** спостерігаються у вигляді синглету у межах 3,45 – 3,65 м.ч., які зникають у кислот **3a-i**, а натомість з'являються сигнали груп COOH – широкі синглети у ділянці 11,90 – 12,25 м.ч. Сигнали протонів групи NH_2 у положенні 3 сполук **1a, b** спостерігаються у межах 4,75 – 4,95 м.ч., які у випадку амідів **2a-i, 3a-i** (група CONH) зміщуються у слабке поле (7,15 – 7,50 м.ч.). Окрім цього, в зазначених сполук з'являються сигнали протонів ацильних замісників R (табл. 1).

Всі 3β-амінопохідні **2f-i** і **3f-i** мали нижчі температури плавлення, порівняно з їх α-ізомерами **2a-e** і **3a-e** з однаковими замісниками (4-ClPh-, 4-MeOPh-, 3,4-Me_2Ph-, циклобутил-, 2-MePh-). Виходи естерів **2a-e** та 3α-ациламіно жовчних кислот **3a-e** були на рівні 70 – 95 %, на відміну від 3β-похідних **2f-i** і **3f-i** (табл. 1), що спонукає до пошуку ефективніших способів одержання останніх.

Причиною низьких виходів естерів **2a-e** можна вважати стеричні перешкоди, які і завадили одержати метиловий естер та відповідну йому 3β-N(4-метоксифенілкарбоніл)аміно-7α,12α-дигідроксихоланової кислоту, що мали б містити об'ємний замісник у положенні 3 стеранового скелета. Після побудови просторових моделей сполук **1a, b** з використанням програмного пакета ChemBioOffice 2010 стало видно причину стеричних перешкод: реакції за участю 3β-аміногрупи ускладнені через її екранування об'ємним замісником у положенні 10 стеранового фрагмента – групою CH_3 (рис. 1, б), на відміну від 3α-аміногрупи, яка спрямована у протилежний бік (рис. 1, а).

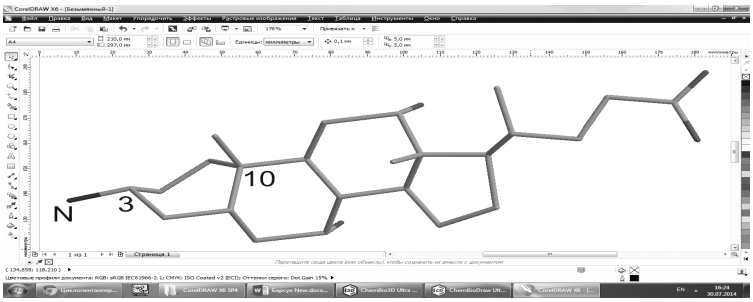
Схема 1.



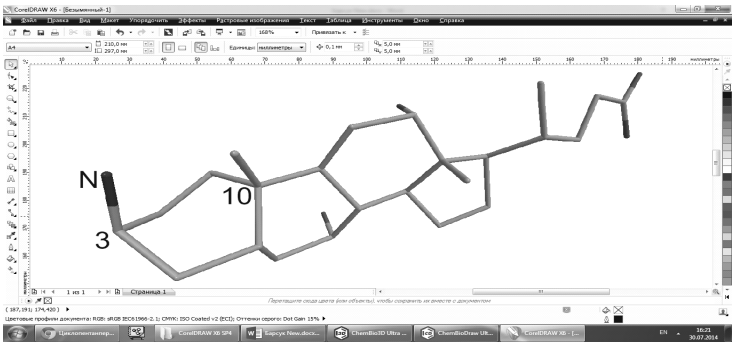
1a: 3α-NH_2, **1b**: 3β-NH_2, **1a, 1b**: X = OMe;
2a-e: 3α-NH_2; X = OMe;
2a: R = 4-ClPh, **2b**: R = 3,4-Me_2Ph,
2c: R = cyclobutyl, **2d**: R = 3-MePh,
2e: R = 4-MeOPh;
2f-i: 3β-NH_2; X = OMe;
2f: R = 4-ClPh, **2g**: R = 3,4-Me_2Ph,
2h: R = cyclobutyl, **2i**: R = 3-MePh;
3a-e: 3α-NH_2; X = OH;
3a: R = 4-Cl-Ph, **3b**: R = 3,4-Me_2Ph,
3c: R = cyclobutyl, **3d**: R = 3-MePh,
3e: R = 4-MeOPh;
3f-i: 3β-NH_2; X = OH;
3f: R = 4-ClPh, **3g**: R = 3,4-Me_2Ph,
3h: R = cyclobutyl, **3i**: R = 3-MePh;

Таблиця 1. Фізико-хімічні характеристики і дані ЯМР ^{1}H спектрів сполук **2** і **3**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., ^{0}C	Сигнали протонів ацильних замісників, R, м.ч.
2a	72	121 – 123	7,45 д (2H, 3,5-Ar), 7,75 д (2H, 2,6-Ar)
2b	79	115 – 117	2,25 с (6H, 3,4-$(CH_3)_2$Ar), 7,15 д (1H, 5-Ar), 7,55 м (1H, 6-Ar), 7,70 д (1H, 2-Ar)
2c	84	105 – 107	0,50 м (1H, CH-cyclobutyl), 1,15 – 1,50 м (6H, $(CH_2)_3$-cyclobutyl)
2d	79	95 – 97	7,30 д (2H, 4,6-Ar), 7,60 м (1H, 5-Ar) 7,75 т (1H, 2-Ar)
2e	96	120 – 123	3,75 с (3H, 4-CH_3OAr), 6,90 д (2H, 3,5-Ar), 7,45 д (2H, 2,6-Ar)
2f	45	111 – 113	7,45 д (2H, 3,5-Ar), 7,70 д (2H, 2,6-Ar)
2g	48	104 – 106	2,25 с (6H, 3,4-$(CH_3)_2$Ar), 7,10 д (1H, 5-Ar), 7,50 м (1H, 6-Ar), 7,75 д (1H, 2-Ar)
2h	62	81 – 83	0,60 м (1H, CH-cyclobutyl), 1,15 – 1,40 м (6H, $(CH_2)_3$-cyclobutyl)
2i	52	95 – 97	7,30 д (2H, 4,6-Ar), 7,65 м (1H, 5-Ar) 7,80 т (1H, 2-Ar)
3a	79	159 – 161	7,40 д (2H, 3,5-Ar), 7,75 д (2H, 2,6-Ar)
3b	93	183 – 185	2,30 с (6H, 3,4-$(CH_3)_2$Ar), 7,15 д (1H, 5-Ar), 7,50 м (1H, 6-Ar), 7,75 д (1H, 2-Ar)
3c	73	155 – 157	0,55 м (1H, CH-cyclobutyl), 1,10 – 1,40 м (6H, $(CH_2)_3$-cyclobutyl)
3d	82	166 – 168	7,35 д (2H, 4,6-Ar), 7,55 м (1H, 5-Ar) 7,75 т (1H, 2-Ar)
3e	72	143 – 145	3,80 с (3H, 4-CH_3OAr), 6,85 д (2H, 3,5-Ar), 7,50 д (2H, 2,6-Ar)
3f	45	151 – 163	7,40 д (2H, 3,5-Ar), 7,75 д (2H, 2,6-Ar)
3g	48	172 – 174	2,30 с (6H, 3,4-$(CH_3)_2$Ar), 7,15 д (1H, 5-Ar), 7,50 м (1H, 6-Ar), 7,75 д (1H, 2-Ar)
3h	62	148 – 150	0,60 м (1H, CH-cyclobutyl), 1,10 – 1,50 м (6H, $(CH_2)_3$-cyclobutyl)
3i	52	155 – 157	7,35 д (2H, 4,6-Ar), 7,55 м (1H, 5-Ar) 7,75 т (1H, 2-Ar)



а



б

Рис. 1. Просторові моделі молекул 3-аміно-7α,12α-дигідрокси-5β-холанових кислот **1** (атоми Н не показані); а – 3α-NH_2- (**1a)**, б – 3β-NH_2- (**1b)**.

Висновки. 1. Запропоновано зручний спосіб одержання 3-ациламінопохідних жовчних кислот з різним просторовим положенням атома Нітрогену при атомі Карбону у положенні 3 стеранового фрагмента. 2. Незначні виходи 3β-ациламінопохідних можна пояснити стеричними перешкодами. 3. Різна просторова конфігурація синтезованих ізомерів може зумовлювати відмінності їх біологічної дії.

За даними літератури, використання мікрохвильової активації може прискорювати деякі реакції та тимчасово «активувати» 3β-аміногрупу, що призведе до збільшення виходу та зменшення кількості побічних продуктів [17]. Перспективним є використання ферментів [11], що дає можливість проводити реакції за м'яких умов, але висока їх вартість та складність одержання, зумовлює певні труднощі у використанні ферментативної хімії.

Література
1. Manta J. Resynthesis of bile acids / J. Manta, V. Lupea // Bull. Soc. Chim. Biol. – 1937. – №19. – P. 1343.
2. Chang F. C. 3в,12в-Dihydroxycholanic Acid / F. C. Chang, N. F. Wood, W. G. Holton // J. Org. Chem. – 2005. – №38(6). – P.1718 – 1723.
3. Ebersole R. C. Improved synthesis of 12-substituted-5в-cholanes / R. C. Ebersole, F. C. Chang // J. Org. Chem. – 1999. – №38(15). – P. 2713 – 2715.
4. Davis A. P. Receptors based on cholic acid / A. P. Davis, R. P. Bonar-Law, J. K. M. Sanders // Comprehensive Supramolecular Chemistry. – 1996. – №4. – P. 257 – 286.
5. Li Y. Dimeric and Oligiomeric Steroids / Y. Li, J. R. Dias // Chem. Rev. –1997. – № 97. – P. 283 – 304.
6. Perry J. J. Anion recognition by tripodal receptors / J. J. Perry, R. P. Williams // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – № 119. – P. 1793 – 1794.
7. Broderick S. The "triamino-analogue" of methyl cholate; a facial amphiphile and scaffold with potential for combinatorial and molecular recognition chemistry / S. Broderick, A. P. Davis, R. P. Williams // Tetrahedron Lett. – 1998. – № 39. – P. 6083 – 6086.
8. Squalamine: An Aminosterol antibiotic from the shark / K. S. Moore, S. Wehrli, H. Roder, Rogers M. [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1993. – №90. – P. 1354 – 1358.
9. Steroidal guanidines as enantioselective receptors for N-acyl б-amino acids. P. 1. 3б-Guanylated carbamates derived from cholic acid / L. J. Lawless, A. G. Blackburn, A. J. Ayling [et al.] // Perkin Trans 1. – 2001. – №11. – P. 1329 – 1341.
10. Ding B. Synthesis and Characterization of Peptide-Cationic Steroid Antibiotic Conjugates / B. Ding, U. Tatofa, T. Orsak [et al.] // Org. Lett. – 2004. – № 6. – P. 3433 – 3436.
11. Eloranta J. J. The role of FXR in disorders of bile acid homeostasis / J. J. Eloranta, G. A. Kullak-Ublick // Physiology (Bethesda). – 2008. – №23. – P. 286 – 295.
12. Державна Фармакопея України – 1-е видання / Державний департамент з контролю за якістю, безпекою та виробництвом лікарських засобів і виробів медичного призначення. – Харків: ВГ "РІРЕГ", 2001. – 531 с.
13. Ryu E. H. Solvent-Induced Amphiphilic Molecular Baskets:? Unimolecular Reversed Micelles with Different Size, Shape, and Flexibility / E. H. Ryu, Y. J. Zhao, Y. Z. Zhenqi // J. Org. Chem. – 2006. – Vol. 71, № 19. – P. 7205 – 7213.
14. Zhao Y. Oligomeric Cholates:? Amphiphilic Foldamers with Nanometer-Sized Hydrophilic Cavities / Y. Zhao, Z. Zhenqi // J. Am. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 127, №50. – P. 17894 – 17901.
15. Гусаров В. І. Виділення жовчних кислот з жовчі великої рогатої худоби / В. І. Гусаров, С. М. Коваленко, Л. В. Євсєєва // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – № 2(9). – С. 41 – 43.
16. Bhacca N. S. Applications of NMR spectroscopy in organic chemistry. Illustrations from the steroid field / N. S. Bhacca, D. H. Williams. Cambridge: – Churchill College, 1964. – 198 p.
17. Michael D. Applications of microwave dielectric heating effects to synthetic problems in chemistry / D. Michael, P. Mingos, D. R. Baghurst // Chem. Soc. Rev. – 1991. – № 20. – P. 1 – 47.

СИНТЕЗ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3α- И 3β-АЦИЛАМИНО-7α,12α-ДИГИДРОКСИ-5β-ХОЛАНОВЫХ КИСЛОТ

Д. А. Барсук[1], О. С. Крыськив[1], С. Н. Коваленко[1], Д. С. Савченко[2]

[1] Национальный фармацевтический университет, Харьков
[2] Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца

Резюме: описан удобный способ синтеза стереоизомеров 3-ациламино-7α,12α-дигидрокси-5β-холановой кислоты. С высокими выходами и чистотой получены 3α-ациламинопроизводные, значительно ниже выходы 3β-производных, обусловленные стерическими препятствиями.

Ключевые слова: холевая кислота, стереоизомеры, синтез, ацилирование, амиды.

SYNTHESIS AND PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF 3α- AND 3β-ACYLAMINO-7α,12α-DIHYDROXY-5β-CHOLANIC ACIDS

D. O. Barsuk[1], O. S. Kryskiv[1], S. M. Kovalenko[1], D. S. Savchenko[2]

[1] National University of Pharmacy, Kharkiv
[2] National Medical University by O. O. Bohomolets

Summary: the paper describs a convenient method for the synthesis of the stereoisomers of 3-acylamino-7α,12α-dihydroxy-5β-cholanic acid. With high yields and purity we obtained 3α-acylaminoderivatives, yields of 3β-derivatives were significantly lower, due to steric constraints.

Key words: cholic acid, stereoisomers, synthesis, acylation, amides.

Отримано 12.08.14