

пройдет «испытание родами» и просто возьмет малыша на руки. Своего малыша.

Список литературы

1. Ошо. Тайна жизни. – Изд-во София, 2012 – 188 с.

2. Добренков В.И., Кравченко А.И. Методы социологического исследования. – М.: ИНФРА-М, 2008 – 767 с.

3. Готлиб А.С. Введение в социологическое исследование: качественный и количественный подходы. Методология. Исследовательские практики. – Самара: Изд-во «Самарский университет», 2002. – 422 с.

Фармацевтические науки

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТИЛ- И ПРОПИОНИЛУКСУСНЫХ КИСЛОТ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹Никиткина Е.В., ¹Попугаева В.В., ¹Кулешова Л.Ю., ²Ершов А.Ю.

¹ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, Рязань;

²Институт высокомолекулярных соединений РАН, Санкт-Петербург, e-mail: kat-nik-95@mail.ru

Важнейшим защитным феноменом, мобилизующим функциональные системы организма, является боль. Она сопровождает около 90% заболеваний, от 7 до 64% населения периодически испытывают чувство боли, от 7,6 до 45% страдают рецидивирующей или хронической болью, поэтому врачи часто используют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) для симптоматической и патогенетической терапии [3].

Из представленных на фармацевтическом рынке производных фенилуксусной, фенилпропионовой

и индолилуксусной кислот наиболее часто используют диклофенак и его натриевую соль, ибупрофен, кетопрофен, фенпрофен [1], схемы синтеза которых приводятся ниже.

Механизм действия этих препаратов связан с их способностью ингибировать синтез простагландинов, что уменьшает сенсibiliзирующее влияние последних на чувствительные окончания, а это, в свою очередь, уменьшает эффект действия медиаторов и, в частности, брадикинина.

Ибупрофен (нурофен) – (RS)-2-(4-изобутилфенил)-пропионовая кислота (синонимы: нурофен, брufen, бурана и др.) может быть получен двумя способами. Первый способ, представленный на схеме 1, заключается в ацилировании изобутилбензола хлорангидридом уксусной кислоты в присутствии хлорида аммония в качестве катализатора с последующим цианированием полученного продукта и восстановлением цианогруппы до карбоксигруппы [2].

Схема 1

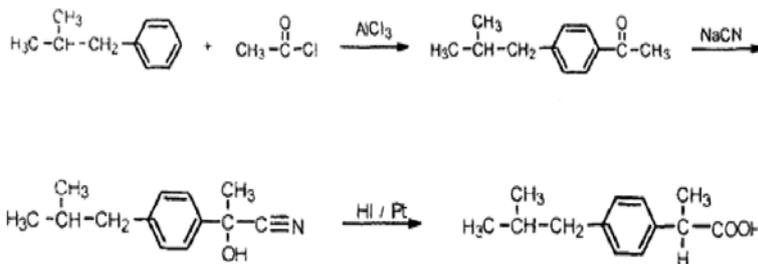


Схема получения ибупрофена

Второй способ синтеза ибупрофена (по схеме 2) заключается в хлорметилировании изобутилбензола формальдегидом и хлористым водородом в присутствии цинка хлорида с получением 4-изобутилбензилхлорида, его цианирования, и восстановлении цианогруппы до карбоксигруппы [2].

Схема 2

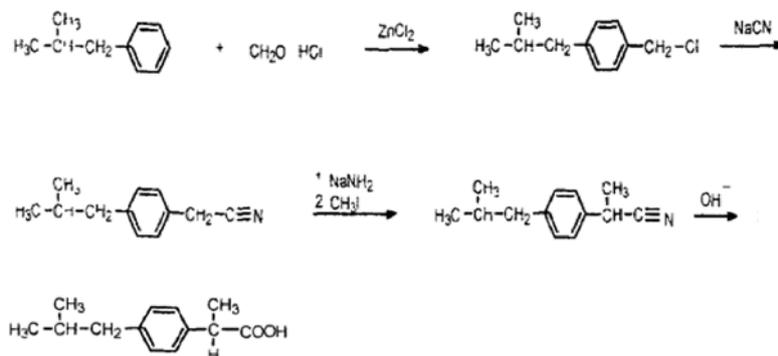


Схема получения ибупрофена

Кетопрофен – 2-(3'-бензоилфенил) пропионовая кислота (синонимами являются артрозилен, кетонал, биструмгель) синтезируют по схеме 3, из 3 – метилбензофенона, который подвергают бромированию с получением 3 – бром-метилбензофенона. Взаимодействием последнего с цианистым натрием получают 3-цианометил-

бензофенон, вступающий в реакцию с диэтиловым эфиром угольной кислоты в присутствии этилата натрия. Полученное производное алкилируют йодистым метилом, а затем полученный продукт подвергают кислотному гидролизу с получением кетопрофена [2].

Схема 3

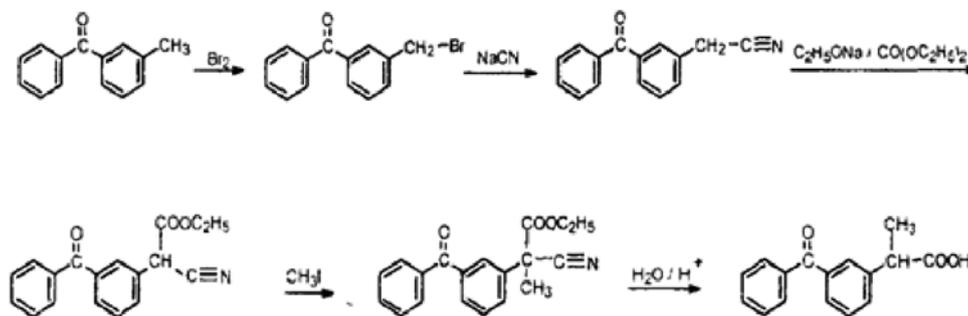


Схема получения кетопрофена

Фенопрофен – 2-(3'-феноксифенил)- пропионовая кислота (наиболее часто употребляемые синонимы: налфон, диста) синтезируют по схеме 4 из 3-гидроксиацетофена, который этерифицируют бромбензолом с получением 3-феноксиацетофена в присутствии калия карбоната и медных опилок [2].

Схема 4

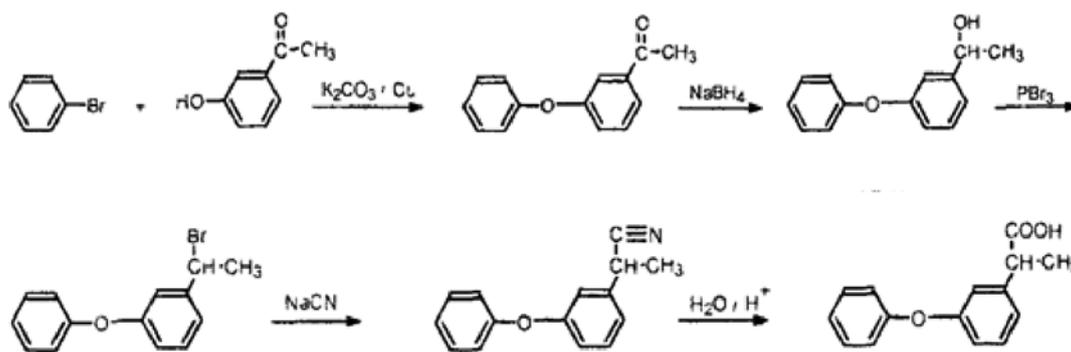


Схема синтеза фенопрофена

Исходными продуктами для синтеза диклофенака – 2-[(2',6'-дихлорфенил)-амино]- фенилуксусной кислоты (вольтарена), получаемого по схеме 5, являются 2-хлорбензойная кислота и 2,6-дихлоранилин [2].

Схема 5

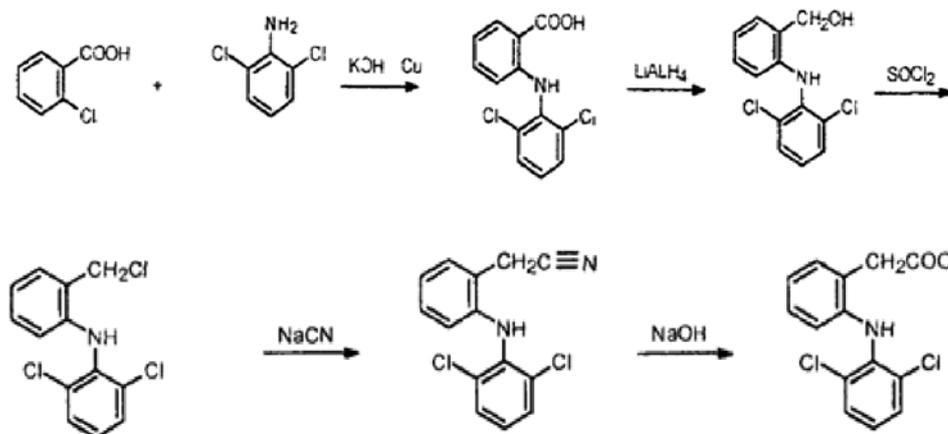


Схема синтеза диклофенака

1.2. Синтез ацетил- и пропионилкарбоновых кислот

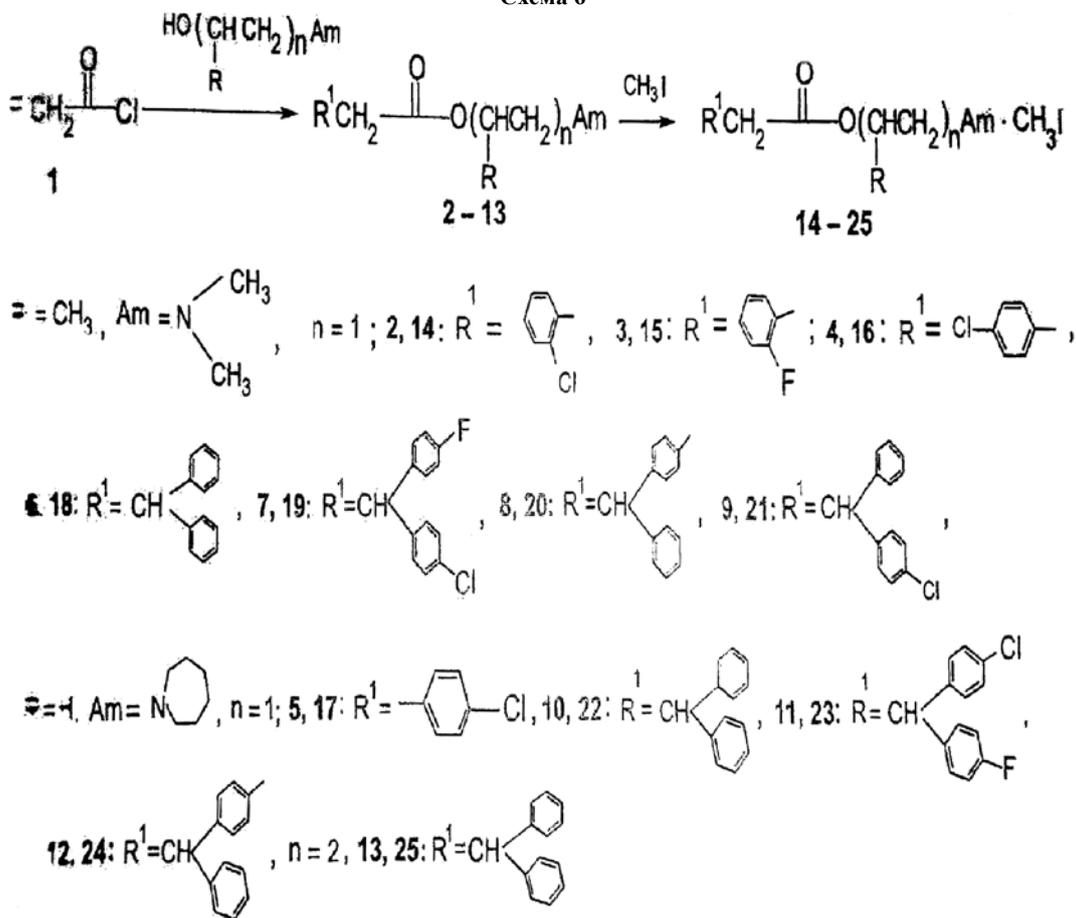
Широкий спектр биологической активности производных ацетил- и пропионилкарбоновых кислот определяет перспективность исследования этих веществ с целью создания новых лекарственных средств, обладающих антивирусной, противораковой, антибактериальной, антиоксидантной и другими видами активности [3,4].

В последнее время большое количество работ, посвященных данному вопросу, было проведено сотрудниками научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА и институтом тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна, а также Новосибирским институтом органической химии им.Н.Н. Ворожцова СО РАН [5,6,7].

1.2.1. Синтез йодметилатов аминоалкиловых эфиров замещенных уксусных и пропионовых кислот

В литературе синтез (2-диметиламино-1-метил- и 2-азепан-1-ил)этан-1-оловых эфиров и 4-азепан-1-илбутан-1-оловых эфиров некоторых замещенных уксусных и пропионовых кислот осуществлен взаимодействием соответствующих аминоспиртов с хлорангидридами замещенных уксусных и пропионовых кислот в среде абсолютного бензола по схеме 6 [7].

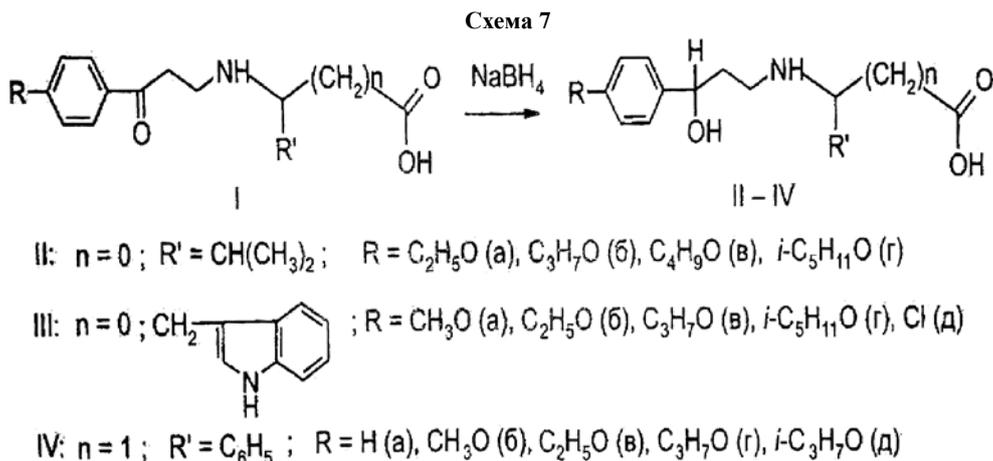
Схема 6



Получение йодметилатов аминоалкиловых эфиров замещенных уксусных и пропионовых кислот

1.2.2. Синтез N-[3-(4-замещенных фенил)-3- гидроксипропил]валинов, триптофанов и 3-((3-гидрокси-3-(4-замещенных фенил) пропиламино)-3-фенилпропановых кислот

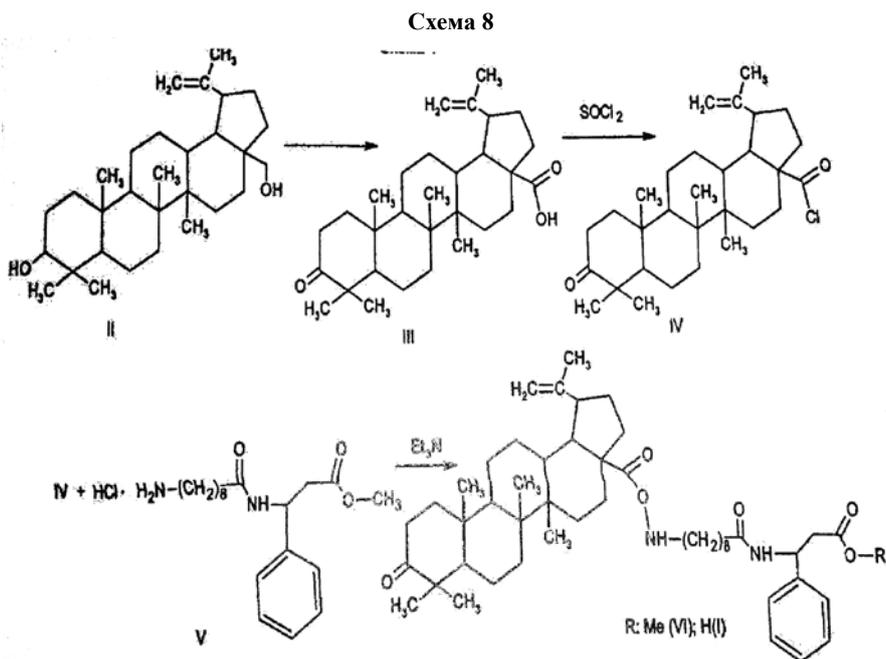
Данные соединения, согласно литературным данным, синтезированы восстановлением соответствующих N-[b-(4-замещенных бензоил)этил] аминокислот боргидридом натрия при комнатной температуре в воде или смеси этанол-вода (1:1) [6]. Синтез представлен на схеме 7.



Получение N'-[3-(4-замещенных фенил)-3-гидроксипропил]валинов, триптофанов и 3-([3-гидрокси-3-(4-замещенных фенил)пропил]амино)-3-фенилпропановых кислот

1.2.3. Синтез бетулина. N'-(N-[3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-9-аминоноаноил)-3-амино-3-фенилпропионовая кислота

Согласно литературным данным, синтез предусматривает взаимодействие хлорангидрида бетулоновой кислоты (IV) с гидрохлоридом метилового эфира K-(9-аминоноаноил)-3-амино-3-фенилпропионовой кислоты (V) в раствор дихлорметана в присутствии триэтиламина и последующий гидролиз сложноэфирной связи эфира VI гидроксидом натрия в среде тетрагидрофуран и метанола [5]. Синтез представлен на схеме 8.



Получение бетулина. N'-(N-[3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-9-аминоноаноил)-3-амино-3-фенилпропионовая кислота

Таким образом, поиск новых лекарственных средств, оказывающих противовоспалительное и болеутоляющее действие остается актуальным.

Список литературы

1. Богданова Н.Б. Об искусстве продаж в аптеках / Н.Б. Богданова // Экономический вестник, фармации. – 2002. – №4. – С. 53-55.
2. Вартанян Р.С. Синтез основных лекарственных средств / Р.С. Вартанян. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 845 с.
3. Макарова В.Г. Борьба с болью: все ли средства хороши? / В.Г. Макарова, Е.Н. Якушева // Российские аптеки. – 2004. – №11. – С. 14-17.

4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине) / Е.Л. Насонов. – М.: Анко, 2000. – 142 с.

5. Получение производных бетулина. N'-(N-[3-оксо-20(29)-лупен-28-оил]-9-аминоноаноил)-3-амино-3-фенилпропионовая кислота / СВ. Сысолятин [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2012. – №8. – С. 15-18.
6. Синтез и биологическая активность N'-[3-(4-замещенных фенил)-3-гидроксипропил]валинов, триптофанов и 3-([3-гидрокси-3-(4-замещенных фенил)пропил]амино)-3-фенилпропановых кислот / А.Г. Агабабян [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2013. – №7. – С. 22-25.
7. Синтез и некоторые биологические свойства Иодметилатов аминокетиливых эфиров замещенных уксусных и пропионовых кислот / А.У. Исаханян [и др.] // Хим.-фармац. журн. – 2013. – №9. – С. 29-32.