

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
Кафедра медичної та фармацевтичної хімії

**МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація

на тему:

**РОЗРОБКА АЛЬТЕРНАТИВНОГО МЕТОДУ СИНТЕЗУ  
ФЛУКОНАЗОЛУ**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти  
VI курсу, 3 групи  
медико-фармацевтичного факультету,  
спеціальність 226 Фармація,  
промислова фармація  
заочна форма здобуття вищої освіти  
Ольга РОМАНЮК

**Керівник:** доцент закладу вищої  
освіти, кафедри медичної та  
фармацевтичної хімії, к.біол.н., доцент  
Олеся ПЕРЕПЕЛИЦЯ

**Рецензенти:**  
завідувач кафедри медичної та  
фармацевтичної хімії, д.хім.н., проф.  
Віталій ЧОРНОУС  
професор закладу вищої освіти кафедри  
медичної та фармацевтичної хімії,  
д.хім.н., проф. Михайло БРАТЕНКО

*До захисту допущено*  
*протокол № 9 від 19.01.2026 р.*  
*засідання кафедри медичної та фармацевтичної хімії*  
*Завідувач кафедри \_\_\_\_\_ проф. Віталій ЧОРНОУС*

Чернівці – 2026

**Анотація.** У роботі наведено результати комплексного аналізу літературних і патентних джерел, присвячених існуючим методам синтезу флуконазолу — одного з найважливіших протигрибкових препаратів системної дії. Показано, що більшість відомих технологічних підходів характеризуються значною багатостадійністю, високою технологічною складністю, необхідністю застосування токсичних і агресивних реагентів, а також використанням трудомістких і важко масштабованих методів очищення. Сукупність зазначених факторів істотно знижує екологічну безпеку процесів, ускладнює апаратне оформлення та обмежує можливості впровадження таких методів у промислових умовах.

На основі критичного аналізу існуючих підходів запропоновано альтернативний синтетичний маршрут одержання флуконазолу, який базується на використанні епоксипохідної та передбачає раціонально оптимізовану послідовність реакцій. Ключовою особливістю розробленого підходу є відмова від ізоляції проміжних продуктів і реалізація основних перетворень у межах багатокрокового однореакторного процесу, що дозволило істотно спростити загальну схему синтезу, зменшити кількість технологічних операцій і скоротити втрати речовини на стадіях очищення.

Встановлено, що використання сильнішої основи — трет-бутилату калію — забезпечує інтенсифікацію критичних стадій синтезу, підвищення їх регіо- та хемоселективності, а також зменшення утворення побічних продуктів. Це позитивно впливає на відтворюваність і стабільність процесу та спрощує післяреакційну обробку. Оптимізація умов заключної стадії синтезу дозволила підвищити сумарний вихід флуконазолу на 12 % порівняно з класичними методами, одночасно скоротивши тривалість технологічного циклу та кількість операцій очищення.

Запропонований синтетичний маршрут характеризується підвищеною екологічною та економічною ефективністю, доброю відтворюваністю й високою придатністю до масштабування. Отримані результати свідчать про перспективність розробленого підходу для подальшого впровадження у

напівпромислове та промислове виробництво флуконазолу, а також можуть бути використані як основа для подальшої оптимізації технологій синтезу азольних протигрибкових препаратів.

**Abstract.** The paper presents the results of a comprehensive analysis of literature and patent sources devoted to existing methods for the synthesis of fluconazole, one of the most important systemic antifungal drugs. It is shown that most known technological approaches are characterized by pronounced multistep procedures, high technological complexity, the need to use toxic and aggressive reagents, as well as labor-intensive and poorly scalable purification methods. Taken together, these factors significantly reduce the environmental safety of the processes, complicate equipment design, and limit the feasibility of implementing such methods under industrial conditions. Based on a critical analysis of the existing approaches, an alternative synthetic route to fluconazole is proposed, which is based on the use of an epoxy derivative and involves a rationally optimized sequence of reactions. A key feature of the developed approach is the elimination of isolation of intermediate products and the implementation of the main transformations within a multistep one-pot process, which made it possible to substantially simplify the overall synthetic scheme, reduce the number of technological operations, and minimize material losses during purification steps. It was established that the use of a stronger base—potassium tert-butyrate—ensures intensification of the critical stages of the synthesis, enhances regio- and chemoselectivity, and reduces the formation of by-products. This has a positive effect on the reproducibility and stability of the process and simplifies post-reaction workup. Optimization of the conditions of the final synthetic stage allowed the overall yield of fluconazole to be increased by 12% compared with classical methods, while simultaneously reducing the duration of the technological cycle and the number of purification operations. The proposed synthetic route is characterized by improved environmental and economic efficiency. The obtained results demonstrate the promise of the developed approach for further implementation in semi-industrial and industrial production of fluconazole and may

also serve as a basis for further optimization of synthesis technologies for azole antifungal agents.

## ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1. Огляд літератури	10
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження	31
Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення	34
Висновки	39
Список використаних джерел	40

## Вступ

### Актуальність теми

Флуконазол є одним із найбільш широко застосовуваних системних протигрибкових препаратів першого ряду, який використовується для лікування широкого спектра інвазивних і поверхневих мікозів. Його висока клінічна ефективність, добра біодоступність та сприятливий профіль безпеки зумовлюють стабільно високий попит на препарат у світовій медичній практиці. У зв'язку з цим забезпечення надійного, економічно доцільного та екологічно безпечного виробництва флуконазолу залишається важливим завданням сучасної фармацевтичної хімії та хіміко-фармацевтичної промисловості.

Незважаючи на тривалий період використання флуконазолу, більшість відомих методів його синтезу характеризуються значною багатостадійністю, високою технологічною складністю та необхідністю застосування токсичних і агресивних реагентів. Такі особливості ускладнюють лабораторне виконання синтезу, знижують екологічну безпеку процесів і створюють суттєві труднощі при масштабуванні до промислового рівня. Додатковими проблемами є утворення побічних продуктів, складність їх відділення від цільової сполуки та потреба у багаторазових операціях очищення, що негативно впливає на загальний вихід і собівартість препарату.

Сучасні тенденції розвитку фармацевтичної галузі спрямовані на впровадження принципів «зеленої хімії», зниження екологічного навантаження, підвищення енергоефективності та спрощення технологічних процесів. У цьому контексті особливо актуальним є пошук нових або модифікованих синтетичних маршрутів одержання флуконазолу, які б забезпечували зменшення кількості стадій, відмову від небезпечних реагентів, спрощення процедур очищення та підвищення сумарного виходу цільового продукту.

Отже, розробка альтернативних, технологічно простіших, екологічно безпечніших і придатних до масштабування методів синтезу флуконазолу є актуальним науково-практичним завданням, вирішення якого має важливе

значення як для фундаментальних досліджень у галузі фармацевтичної хімії, так і для практичних потреб вітчизняного та світового фармацевтичного виробництва.

### **Мета і завдання дослідження**

Метою дослідження є розробка та експериментальне обґрунтування альтернативного, технологічно спрощеного й екологічно безпечнішого методу синтезу флуконазолу, придатного до масштабування, із підвищеним сумарним виходом цільового продукту та зменшеною кількістю стадій і операцій очищення порівняно з відомими класичними підходами.

Для досягнення поставленої мети в роботі передбачено розв'язання таких завдань:

1. Провести систематичний аналіз наукових публікацій і патентних джерел, присвячених існуючим методам синтезу флуконазолу, з метою виявлення їх основних недоліків, обмежень та потенційних напрямів оптимізації.
2. Обґрунтувати вибір альтернативного синтетичного маршруту одержання флуконазолу на основі епоксипохідної з урахуванням технологічних, екологічних та економічних критеріїв.
3. Розробити та оптимізувати умови окремих стадій синтезу, зокрема ключової заключної стадії, із використанням сильнішої основи — трет-бутилату калію, з метою підвищення селективності та зменшення утворення побічних продуктів.
4. Дослідити можливість проведення багатокрокових перетворень в однореакторному режимі без ізоляції проміжних продуктів та оцінити вплив такого підходу на загальний вихід і відтворюваність процесу.
5. Порівняти розроблений метод синтезу з класичними літературними підходами за показниками сумарного виходу, складності технологічної схеми, кількості операцій очищення та придатності до масштабування.
6. Оцінити перспективність запропонованого синтетичного маршруту для подальшого використання у напівпромисловому та промисловому виробництві флуконазолу.

**Об'єктом дослідження** є синтетичні процеси одержання флуконазолу — азольного протигрибкового лікарського засобу системної дії, зокрема хімічні перетворення та технологічні стадії, що лежать в основі його синтезу через епоксипохідні ароматичних фторвмісних кетонів, а також умови проведення цих реакцій у лабораторному та напівпромисловому масштабах.

**Предметом дослідження** є закономірності перебігу та оптимізації окремих стадій синтезу флуконазолу, зокрема вплив природи основи, умов алкілювання та епоксидзації, реалізації багатокрокових перетворень в однореакторному режимі без виділення проміжних продуктів на селективність реакцій, утворення побічних продуктів, сумарний вихід і відтворюваність процесу, а також на його екологічну та технологічну ефективність.

**Методи дослідження.** У ході виконання роботи було використано комплекс теоретичних, експериментальних та аналітичних методів дослідження, що забезпечили всебічне вивчення та обґрунтування запропонованого підходу до синтезу флуконазолу:

1. **Інформаційно-аналітичні методи** — проведення систематичного аналізу та узагальнення наукових публікацій, патентних матеріалів і технологічних оглядів, присвячених методам синтезу флуконазолу, з метою виявлення основних проблем існуючих підходів і визначення перспективних напрямів їх удосконалення.
2. **Синтетичні органічні методи** — проведення послідовних стадій органічного синтезу, зокрема реакцій ацилювання за Фріделя—Крафтса, алкілювання гетероциклічних сполук, епоксидзації карбонільних груп та нуклеофільного відкриття епоксидного кільця в лужних умовах.
3. **Методи оптимізації хімічних процесів** — варіювання природи основ, співвідношень реагентів, температурних режимів, тривалості реакцій і послідовності введення компонентів з метою підвищення селективності, зменшення утворення побічних продуктів і збільшення сумарного виходу флуконазолу.

4. **Методи однореакторного (one-pot) синтезу** — реалізація багатокрокових хімічних перетворень без ізоляції проміжних продуктів для скорочення кількості технологічних операцій і втрат речовини.
5. **Методи очищення речовин** — використання екстракції, перекристалізації та фільтрації для виділення та очищення проміжних продуктів і кінцевого флуконазолу без застосування важко масштабованих методів розділення.
6. **Фізико-хімічні методи аналізу** — ідентифікація та підтвердження структури синтезованих сполук за допомогою ЯМР-спектроскопії ( $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ ), мас-спектрометрії (LC-MS), а також визначення фізичних характеристик (температури плавлення, розчинності).
7. **Порівняльно-оцінювальні методи** — зіставлення розробленого методу синтезу з відомими літературними та патентними підходами за показниками сумарного виходу, складності технологічної схеми, кількості операцій очищення, відтворюваності та придатності до масштабування.

Застосування зазначеного комплексу методів забезпечило достовірність отриманих результатів і дозволило всебічно оцінити перспективність запропонованого синтетичного маршруту.

#### **Наукова новизна роботи**

Вперше запропоновано та експериментально обґрунтовано модифікований синтетичний маршрут одержання флуконазолу, що ґрунтується на використанні епоксипохідної та реалізації ключових стадій у багатокроковому однореакторному режимі без ізоляції проміжних продуктів.

Встановлено, що застосування трет-бутилату калію як сильної основи на заключних стадіях синтезу забезпечує інтенсифікацію реакцій, підвищення їх хемо- та регіоселективності і зменшення утворення побічних продуктів порівняно з класичними умовами.

Показано можливість суттєвого скорочення кількості технологічних операцій та стадій очищення при синтезі флуконазолу за рахунок відмови від

виділення нестабільних проміжних інтермедіатів, що раніше розглядалися як обов'язкові.

Встановлено, що оптимізація умов заключної стадії синтезу дозволяє підвищити сумарний вихід флуконазолу на 12 %, одночасно скоротивши тривалість технологічного циклу та покращивши відтворюваність процесу.

Обґрунтовано, що запропонований підхід характеризується підвищеною екологічною та технологічною ефективністю і є придатним до масштабування, що розширює наукові уявлення про можливості оптимізації синтезу азольних протигрибкових препаратів.

### **Практичне значення.**

Отримані в роботі результати мають важливе практичне значення для хіміко-фармацевтичної галузі та можуть бути використані при розробці й удосконаленні технологій виробництва флуконазолу. Запропонований синтетичний маршрут дозволяє істотно спростити технологічну схему за рахунок зменшення кількості стадій і відмови від виділення проміжних продуктів, що знижує трудомісткість процесу та витрати часу.

Використання трет-бутилату калію як сильної основи забезпечує підвищення селективності та сумарного виходу флуконазолу, що сприяє зменшенню витрат сировини та реагентів і позитивно впливає на економічну ефективність виробництва. Скорочення кількості побічних продуктів і операцій очищення дозволяє зменшити споживання розчинників та енергії, що підвищує екологічну безпеку процесу і відповідає сучасним вимогам «зеленої хімії».

Розроблений підхід характеризується доброю відтворюваністю та придатністю до масштабування, що створює передумови для його впровадження у напівпромислове та промислове виробництво флуконазолу. Окремі положення та результати роботи можуть бути використані при підготовці нормативно-технологічної документації, а також у навчальному процесі під час викладання курсів органічної та фармацевтичної хімії, хімічної технології лікарських засобів і при виконанні науково-дослідних робіт, спрямованих на оптимізацію синтезу азольних протигрибкових препаратів.

## Розділ 1. Огляд літератури

### Історична довідка.

Грибкові захворювання становлять важливу медичну проблему, оскільки варіюють від поверхневих уражень шкіри і слизових оболонок до тяжких системних інфекцій у пацієнтів з імунодефіцитними станами. Зростання кількості хворих із ВІЛ-інфекцією, онкогематологічними захворюваннями, після трансплантації органів, а також широке застосування інвазивних процедур і антибіотиків сприяють підвищенню частоти інвазивних мікозів. У таких умовах грибкові інфекції можуть супроводжуватися високим рівнем летальності та потребують своєчасної діагностики й ефективного лікування [1].

Потреба у нових протигрибкових засобах була зумовлена не лише збільшенням поширеності мікозів, але й суттєвими недоліками традиційних препаратів, таких як амфотерицин В та флуцитозин. Ці лікарські засоби характеризувалися високою токсичністю, обмеженим спектром дії, складністю застосування та швидким формуванням резистентності. У зв'язку з цим розробка нових класів антимікотичних препаратів — насамперед азолів та ехінокандинів — стала одним із пріоритетних напрямів фармацевтичної науки. Поява таких засобів дозволила розширити спектр терапевтичних можливостей, покращити профіль безпеки та підвищити виживаність пацієнтів із тяжкими грибковими інфекціями.

У цьому контексті особливу актуальність набув пошук нових препаратів, здатних поєднувати високу ефективність, низьку токсичність і зручність застосування. Одним із найбільш перспективних напрямів став клас триазольних сполук, які демонстрували здатність селективно інгібувати біосинтез ергостеролу — ключового компонента клітинної мембрани грибів. Такі властивості відкривали можливість створення більш безпечних і ефективних системних протигрибкових засобів.

У 1978 році фармацевтична компанія Pfizer розпочала масштабну програму пошуку нового системного антимікотичного препарату [2]. Стратегія досліджень була зосереджена на синтезі та вивченні триазольних похідних із

підвищеною метаболічною стабільністю та покращеними фармакокінетичними властивостями. У результаті структурно-активних досліджень було ідентифіковано флуконазол як провідну сполуку з оптимальним 2,4-дифторфенільним замісником, що забезпечував високу протигрибкову активність, добру біодоступність і сприятливий профіль безпеки.

Флуконазол був вперше запатентований у 1981 році та впроваджений у клінічну практику у 1988 році, ставши одним із перших системних триазолів широкого спектра дії [3]. Його поява ознаменувала якісно новий етап у терапії грибкових інфекцій, оскільки препарат поєднав у собі низку важливих фармакологічних переваг. Висока біодоступність при пероральному застосуванні (понад 90 %), тривалий період напіввиведення та можливість одноразового добового прийому забезпечили зручність терапії та стабільні терапевтичні концентрації в крові та тканинах, у тому числі в центральній нервовій системі. Це зробило флуконазол особливо ефективним при лікуванні криптококового менінгіту та інших інвазивних мікозів.

Механізм дії флуконазолу ґрунтується на селективному інгібуванні ферменту ланостерол-14- $\alpha$ -деметилази, що є ключовою ланкою біосинтезу ергостеролу. Блокада цього ферменту призводить до порушення формування клітинної мембрани грибів, зміни її проникності та пригнічення росту і розмноження патогенних мікроорганізмів. Висока вибірковість дії щодо грибкових ферментів обумовлює мінімальний вплив на клітини людини та сприятливий терапевтичний індекс препарату.

Комерційне впровадження флуконазолу у 1988 році значно розширило можливості лікування системних і поверхневих мікозів. У роботі [4] узагальнено основні фармакологічні та клінічні характеристики препарату, включаючи показання до застосування, серед яких провідне місце посідають кандидозні інфекції різної локалізації, криптококоз, кокцидіоїдомікоз, гістоплазмоз та інші інвазивні грибкові ураження. Широкий спектр лікарських форм — таблетки, капсули, розчини для внутрішньовенного введення, суспензії

— забезпечує гнучкість його використання в амбулаторних і стаціонарних умовах.

Важливою перевагою флуконазолу є його відносно низька токсичність порівняно з препаратами попередніх поколінь, зокрема амфотерицином В і кетоконазолом. Побічні реакції зазвичай мають помірний характер і включають диспептичні розлади, головний біль та алергічні прояви; серйозні ускладнення виникають рідко. Це дало можливість застосовувати флуконазол не лише для лікування, але й для тривалої профілактики грибкових інфекцій у пацієнтів груп ризику, зокрема з імунодефіцитними станами.

Висока активність препарату проти клінічно значущих патогенів родів *Candida* та *Cryptococcus* зробила його одним із ключових засобів у терапії системних мікозів. Флуконазол продемонстрував ефективність як при поверхневих, так і при генералізованих формах кандидозу, а також став препаратом вибору для лікування криптококових інфекцій. Його використання дозволило подолати такі суттєві недоліки старіших антимікотиків, як низька біодоступність, висока токсичність і обмежений спектр дії.

Закінчення терміну патентного захисту флуконазолу у 2004–2005 роках відкрило нові можливості для подальших досліджень препарату, розробки генеричних форм і вдосконалення технологій синтезу. Накопичений за десятиліття клінічний досвід підтвердив його високу ефективність і безпеку та зробив флуконазол «золотим стандартом» терапії багатьох грибкових інфекцій.

Отже, флуконазол став одним із найбільш значущих досягнень у галузі медичної хімії та клінічної мікології. Його розробка не лише суттєво покращила результати лікування мікозів, але й заклала фундамент для створення нових поколінь азольних протигрибкових засобів, таких як ітраконазол, вориконазол та позаконазол. Саме на основі принципів, реалізованих у флуконазолі, сформувалися сучасні підходи до системної протигрибкової терапії [5].

Офіційний монограф [6] оригінального лікарського препарату Diflucan (флуконазол), розробленого компанією Pfizer, є основним регуляторно затвердженим документом, який містить повний комплекс інформації,

необхідної для його раціонального клінічного застосування. У монографії детально представлено показання до використання препарату, рекомендовані схеми дозування для різних категорій пацієнтів, протипоказання, можливі побічні реакції, особливості лікарських взаємодій, а також дані щодо фармакодинаміки та фармакокінетики флуконазолу.

Документ узагальнює офіційні клінічні рекомендації щодо лікування широкого спектра грибкових інфекцій, включаючи різні форми кандидозу, криптококоз, профілактику мікозів у пацієнтів із імунодефіцитними станами, а також терапію інфекцій у неонатологічній та педіатричній практиці. Особлива увага приділяється адаптації доз залежно від функції нирок, віку пацієнтів та тяжкості перебігу захворювання, що має важливе значення для безпечного й ефективного застосування препарату.

Монограф також містить стислу історичну інформацію про флуконазол як перший системний триазольний протигрибковий засіб, створений компанією Pfizer, що став важливим етапом у розвитку сучасної антимікотичної терапії. Наводяться узагальнені результати доклінічних і клінічних досліджень, які підтвердили його високу ефективність, широкий спектр дії та сприятливий профіль безпеки порівняно з препаратами попередніх поколінь.

Окремі розділи монографа присвячені фармакокінетичним характеристикам флуконазолу, зокрема його високій пероральній біодоступності, доброму проникненню в різні тканини та біологічні рідини, тривалому періоду напіввиведення та можливості застосування у вигляді як пероральних, так і внутрішньовенних форм. Ці дані мають ключове значення для вибору оптимальних терапевтичних режимів і забезпечення стабільного клінічного ефекту.

Таким чином, офіційний продукт-монограф Diflucan є авторитетним джерелом стандартизованої та доказової інформації, що формує науково обґрунтовану основу для практичної клінічної характеристики флуконазолу. Він слугує важливим довідником для лікарів, фармацевтів та дослідників,

забезпечуючи коректне використання препарату в умовах сучасної медичної практики та підтверджуючи його значущу роль у лікуванні грибкових інфекцій.

### **Клінічна фармакокінетика флуконазолу.**

Вивчення фармакокінетики флуконазолу має ключове значення для раціонального та ефективного використання цього протигрибкового препарату в клінічній практиці. Розуміння особливостей його абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення дозволяє оптимізувати режими дозування для різних категорій пацієнтів, зокрема при порушенні функції нирок, у дітей, осіб похилого віку та хворих із тяжкими системними інфекціями. Фармакокінетичні дані є основою для прогнозування терапевтичної ефективності, мінімізації ризику побічних реакцій і попередження розвитку резистентності. Саме тому детальний аналіз фармакокінетичних властивостей флуконазолу є необхідною передумовою його безпечного й обґрунтованого клінічного застосування.

У дослідженні [7] оцінено вплив порушення функції нирок та гемодіалізу на фармакокінетику флуконазолу. Встановлено, що препарат переважно виводиться нирками у незміненому вигляді, а зниження швидкості клубочкової фільтрації суттєво подовжує період напіввиведення та зменшує кліренс флуконазолу. Гемодіаліз ефективно видаляє значну частину препарату з плазми, що обґрунтовує необхідність корекції дози у пацієнтів із нирковою недостатністю. Отримані дані підтвердили важливість індивідуалізації режимів дозування залежно від функціонального стану нирок.

Автори роботи [8] вивчили особливості розподілу та тканинної пенетрації флуконазолу в організмі людини. Було показано, що препарат характеризується високою пероральною біодоступністю, рівномірним розподілом у тканинах та добрим проникненням у спинномозкову рідину, слину, мокротиння та інші біологічні середовища. Концентрації флуконазолу в більшості тканин близькі до плазмових, що забезпечує його ефективність при системних інфекціях. Дослідження підтвердило сприятливі фармакокінетичні властивості препарату для лікування як поверхневих, так і інвазивних мікозів.

У огляді [9] узагальнено фармакодинамічні та фармакокінетичні характеристики флуконазолу. Підкреслено, що препарат має майже повну біодоступність після перорального прийому, слабо зв'язується з білками плазми та має великий об'єм розподілу. Тривалий період напіввиведення дозволяє застосовувати флуконазол один раз на добу, що значно спрощує терапію. Автори відзначають лінійну залежність між дозою та концентрацією препарату в крові, що робить його фармакокінетику передбачуваною та керованою.

У дослідженні із застосуванням позитронно-емісійної томографії було вивчено фармакокінетику  $^{18}\text{F}$ -міченого флуконазолу у здорових добровольців. Показано швидке та рівномірне розподілення препарату по організму, включаючи центральну нервову систему та легені. Візуалізація підтвердила високу проникність флуконазолу в різні тканини, що корелює з його клінічною ефективністю при системних інфекціях [10]. Отримані дані продемонстрували можливість неінвазивного моніторингу розподілу препарату за допомогою сучасних методів візуалізації.

Присвячене оцінці фармакокінетики флуконазолу у пацієнтів із синдромом набутого імунodefіциту дослідження значно розширило інформаційну базу його фармакокінетичних особливостей. Встановлено, що біодоступність препарату в цієї категорії хворих залишається високою та не залежить від ступеня імуносупресії. Параметри абсорбції, розподілу та виведення суттєво не відрізнялися від показників у здорових осіб. Це підтвердило можливість ефективного та безпечного застосування флуконазолу у пацієнтів із ВІЛ-інфекцією без необхідності значної корекції дозування [11].

В подальшому було узагальнено дані щодо впливу різних форм ниркової недостатності та методів замісної ниркової терапії на фармакокінетику флуконазолу [12]. Показано, що як інтермітуючий, так і безперервний діаліз значно змінюють кліренс препарату, що вимагає гнучкої адаптації дозувальних режимів. Автори пропонують сучасні алгоритми оптимізації терапії у пацієнтів із критичними станами та порушеною функцією нирок. Результати

підкреслюють необхідність терапевтичного моніторингу концентрацій флуконазолу у складних клінічних випадках.

У наступному дослідженні оцінено фармакокінетичні параметри таблетованої форми флуконазолу у здорових добровольців. Підтверджено швидку абсорбцію препарату з досягненням пікових концентрацій протягом 1–2 годин після прийому. Виявлено високу відтворюваність показників біодоступності та лінійний характер фармакокінетики в терапевтичному діапазоні доз. Отримані результати підтверджують еквівалентність сучасних генеричних форм оригінальному препарату [13].

Офіційна інструкція до суспензії флуконазолу [14] містить стандартизовані дані щодо його фармакокінетики. Вказано, що препарат добре всмоктується після перорального прийому, а прийом їжі практично не впливає на його біодоступність. Флуконазол рівномірно розподіляється у більшості тканин та біологічних рідин, включаючи спинномозкову рідину. Основним шляхом елімінації є ниркова екскреція у незміненому вигляді.

У сучасному клініко-фармакологічному огляді Pfizer узагальнено ключові характеристики фармакокінетики флуконазолу [15]. Підкреслюється, що препарат має передбачувану лінійну кінетику, низький рівень зв'язування з білками та тривалий період напіввиведення близько 30 годин. Описано особливості дозування у дітей, літніх пацієнтів та хворих із порушеною функцією нирок. Дані документа слугують основою для сучасних клінічних рекомендацій із застосування флуконазолу.

Офіційні матеріали щодо ін'єкційної форми флуконазолу підтверджують ідентичність його фармакокінетичних властивостей при внутрішньовенному та пероральному введенні. Відзначено швидке досягнення терапевтичних концентрацій у плазмі та тканинах, а також можливість переходу між лікарськими формами без корекції дози. Препарат демонструє стабільні показники розподілу та виведення, що робить його зручним для лікування тяжких системних мікозів. Ці дані підтверджують універсальність флуконазолу для використання у стаціонарній та амбулаторній практиці [16].

Флуконазол є системним триазольним протигрибковим препаратом, механізм дії якого ґрунтується на селективному інгібуванні ферменту ланостерол-14- $\alpha$ -деметилази, що призводить до блокади синтезу ергостеролу та порушення структури клітинної мембрани грибів. Завдяки своїм структурним особливостям — наявності триазольного кільця та 2,4-дифторфенільного замісника — препарат характеризується високою метаболічною стабільністю, доброю розчинністю та здатністю проникати у різні тканини організму. Флуконазол класифікується як системний антимікотик широкого спектра дії та широко застосовується для лікування інвазивних і поверхневих мікозів, зокрема інфекцій, спричинених грибами родів *Candida* і *Cryptococcus*. Поєднання ефективності, сприятливого профілю безпеки та передбачуваної фармакокінетики зумовлює його провідне місце у сучасній протигрибковій терапії. Описано механізм дії (інгібування CYP 14 $\alpha$ ), ланостерол- (деметилаза), ланостерол- (деметилаза) та поверхневі грибові інфекції), шляхи введення, фармакокінетичні характеристики та основні лікарські взаємодії [17].

Огляд клінічної фармакокінетики флуконазолу демонструє чітку лінійну залежність між введеною дозою та концентрацією препарату в крові як при одноразовому, так і при багаторазовому застосуванні. Характерною особливістю є відносно невелика міжіндивідуальна варіабельність фармакокінетичних параметрів, що забезпечує передбачуваність терапевтичного ефекту. Це дозволяє використовувати стандартизовані режими дозування без необхідності рутинного терапевтичного моніторингу концентрацій препарату. Показано, що препарат добре розподіляється у всі основні рідини організму, включно з спинномозковою рідиною та діалізатом, що пояснює ефективність при менінгітах і перитонітах грибової етіології [18].

### Клініко

-фармакологічна х

Значну роль у системному використанні флуконазолу відіграють науково обґрунтовані дані щодо його клініко-фармакологічних показань. Саме вони визначають місце препарату в сучасних терапевтичних протоколах та

формують практичні підходи до його раціонального застосування. У тематичному огляді [19], присвяченому клінічним аспектам використання флуконазолу, препарат охарактеризовано як один із ключових антимікотичних засобів, офіційно схвалених FDA для лікування широкого спектра грибкових інфекцій, зокрема вагінального, орофарингеального та стравохідного кандидозу, інвазивних інфекцій, спричинених грибами роду *Candida*, а також криптококового менінгіту.

В огляді детально розглянуто фармакологічні властивості флуконазолу, включаючи його високу пероральну біодоступність, добру тканинну пенетрацію, передбачувану фармакокінетику та можливість застосування як у пероральній, так і у внутрішньовенній формах. Наведено основні схеми дозування для різних клінічних ситуацій, що дозволяють адаптувати терапію залежно від тяжкості інфекції, локалізації процесу та індивідуальних особливостей пацієнта. Окремо проаналізовано спектр протигрибкової активності препарату, який охоплює більшість клінічно значущих видів *Candida* та *Cryptococcus*, що робить флуконазол препаратом вибору у багатьох клінічних випадках.

Разом із тим, у роботі підкреслено ключові обмеження терапевтичного застосування флуконазолу, пов'язані насамперед із розвитком резистентності окремих штамів грибів, зокрема *Candida glabrata* та *Candida krusei*. Обговорюються також питання лікарських взаємодій, необхідність корекції дозування у пацієнтів із нирковою недостатністю та можливі побічні реакції при тривалому застосуванні. Таким чином, огляд надає комплексне уявлення про клінічну ефективність та безпеку флуконазолу і підкреслює важливість індивідуалізованого підходу до його призначення в сучасній медичній практиці.

Стаття аналізує розчинність, проникність, профілі розчинення та терапевтичний індекс флуконазолу для обґрунтування можливості відмови від *in vivo* BE досліджень до форм негайного вивільнення. Узагальнено фармакокінетичні та фармакодинамічні дані, що підтверджують добру

пероральну біодоступність, стабільність та належність до сполук, придатних для біоваівер ~~флюк~~оходу

Оглядова стаття підкреслює, що флуконазол проявляє переважно фунгістатичну дію щодо більшості представників *Candida spp.*, пригнічуючи ріст і розмноження грибкових клітин шляхом блокади синтезу ергостеролу. Разом із високою клінічною ефективністю препарату, внутрішньо притаманна та набута резистентність окремих видів грибів розглядається як одна з ключових проблем сучасної антимікотичної терапії. У роботі детально описано основні молекулярні механізми розвитку резистентності, серед яких провідне місце займають надекспресія ефлюкс-насосів, мутації та модифікації ферменту-мішені 14- $\alpha$ -деметилази, а також формування біоплівки, що значно знижують проникнення препарату до клітин.

Автори аналізують клінічні наслідки зазначених механізмів, підкреслюючи їхній безпосередній вплив на ефективність лікування, частоту терапевтичних невдач і необхідність підвищення доз або заміни препарату. Окремо розглянуто сучасні стратегії подолання резистентності, зокрема комбіновану антимікотичну терапію, використання препаратів інших класів, оптимізацію дозувальних режимів та розробку нових похідних азолів із покращеними властивостями. У цілому огляд формує комплексне уявлення про проблему резистентності до флуконазолу та визначає напрями подальших досліджень, спрямованих на підвищення ефективності протигрибкової терапії [21].

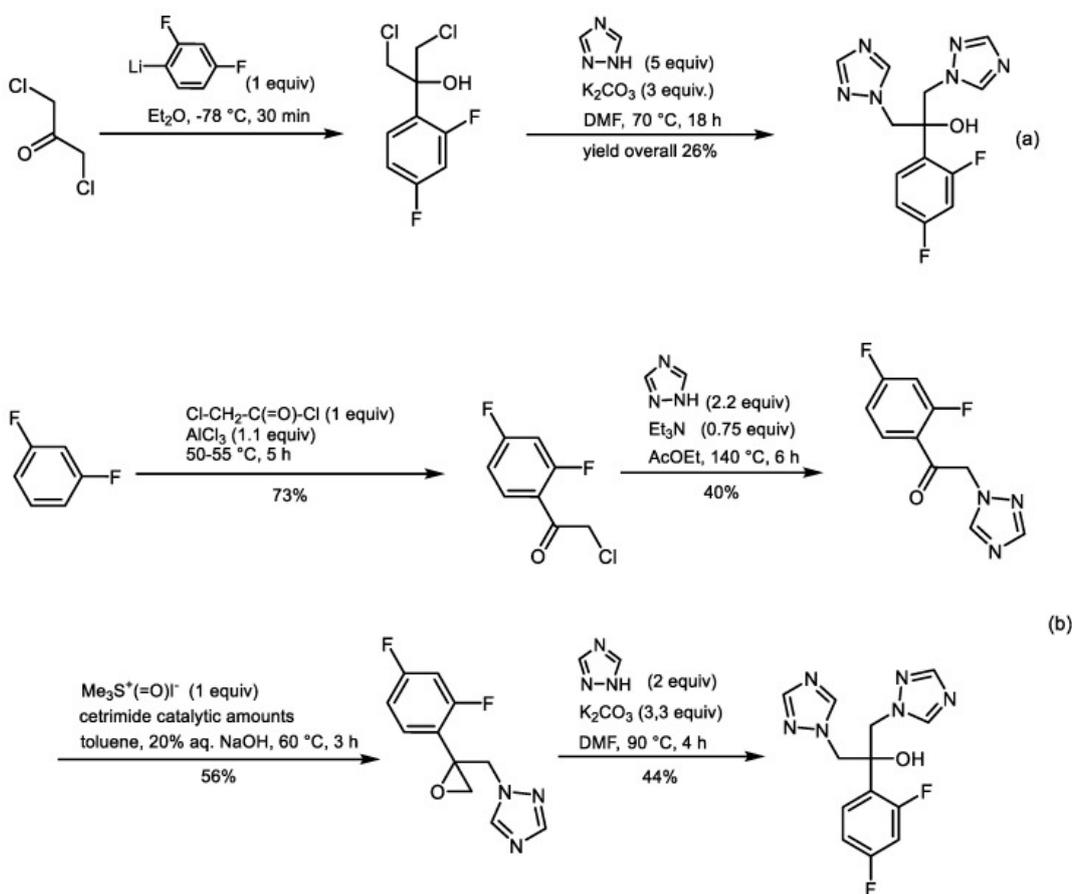
### **Сучасні методи синтезу флуконазолу та шляхи їх покращення.**

Флуконазол залишається одним із найбільш широко застосовуваних системних протигрибкових препаратів, що обумовлює постійну актуальність удосконалення методів його промислового одержання. Сучасні вимоги до фармацевтичного виробництва зумовлюють необхідність розробки нових синтетичних підходів, спрямованих на підвищення виходу цільового продукту, зменшення кількості стадій, спрощення очищення та зниження собівартості виробництва. Важливими завданнями сучасної фармацевтичної хімії є також

створення більш екологічно безпечних та енергоефективних технологічних процесів. Саме тому пошук альтернативних маршрутів синтезу флуконазолу та його похідних є одним із пріоритетних напрямів наукових досліджень.

У контексті зазначених завдань у сучасній літературі систематизовано різноманітні підходи до синтезу флуконазолу та його структурних аналогів [22].

Існує кілька підходів до синтезу флуконазолу, що відрізняються як за типом ключових стадій, так і за технологічною придатністю до масштабування. Оригінальні синтетичні маршрути, розроблені компанією Pfizer, ґрунтувалися на використанні напрямленого орто-літіювання мета-дифторбензолу за методом Снікуса. На цій стадії формували реакційноздатний ариллітієвий аніон, який далі гасили 1,3-дихлорацетоном, що забезпечувало введення функціоналізованого бічного ланцюга. Подальшим ключовим етапом була N-алкілювання 1,2,4-триазолу, в результаті чого формувався гетероциклічний фрагмент молекули флуконазолу [23].

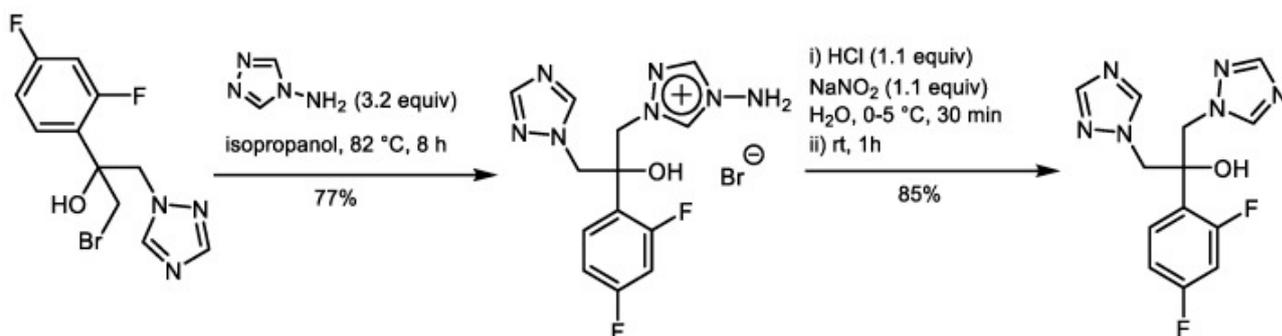


Разом із цим, у тому самому патентному сімействі описано альтернативний підхід, заснований на ацилюванні дифторбензолу за реакцією Фріделя–Крафтса з подальшими стадіями функціональної трансформації карбонільної групи та приєднання триазольного фрагмента. Хоча цей маршрут дозволяє уникнути прямого використання органіолітєвих реагентів, він також потребує жорстких кислотних умов і застосування агресивних каталізаторів, що ускладнює контроль селективності та підвищує корозійні й екологічні ризики.

Загалом, обидва підходи характеризуються багатостадійністю, використанням високореакційних та небезпечних реагентів, а також підвищеними вимогами до очищення проміжних продуктів, що суттєво ускладнює їх адаптацію до промислового масштабування та стимулює пошук альтернативних, більш м'яких і технологічно зручних синтетичних маршрутів.

Багато часткових, але технологічно важливих удосконалень базових маршрутів синтезу флуконазолу було запропоновано та захищено в низці подальших патентів. Ці розробки, як правило, не змінювали загальної логіки побудови молекули, проте були спрямовані на усунення окремих вузьких місць синтезу, зокрема підвищення селективності ключових стадій, зменшення кількості побічних продуктів і спрощення очищення.

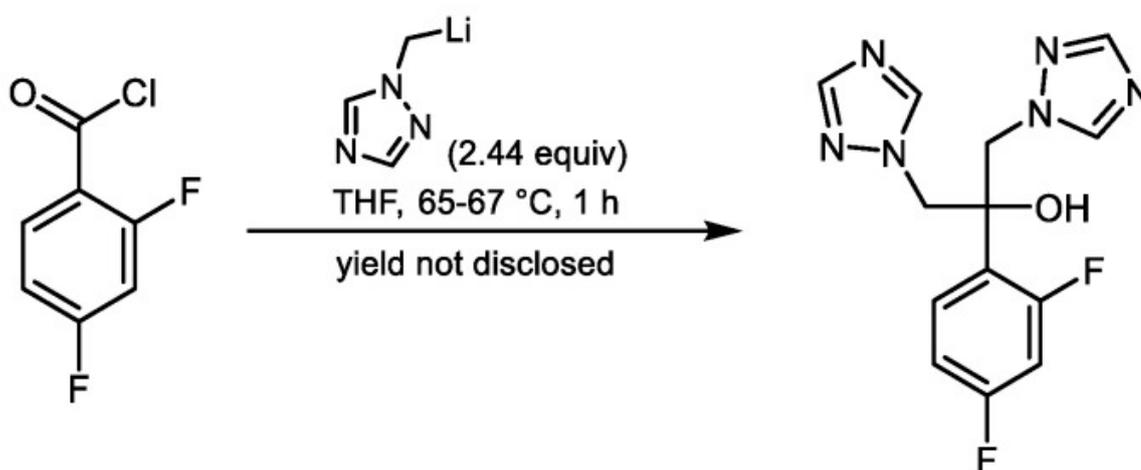
Показовим прикладом є патент 1991 року компанії Industriale Chimica Srl, у якому описано процес, що охоплює практично весь синтетичний шлях до похідної амінофлуконазолу [24]. Ключовою перевагою цього підходу є розв'язання проблеми регіоселективного розкриття оксиранового (епоксидного) кільця, яка є однією з найбільш критичних стадій у традиційних маршрутах синтезу флуконазолу.



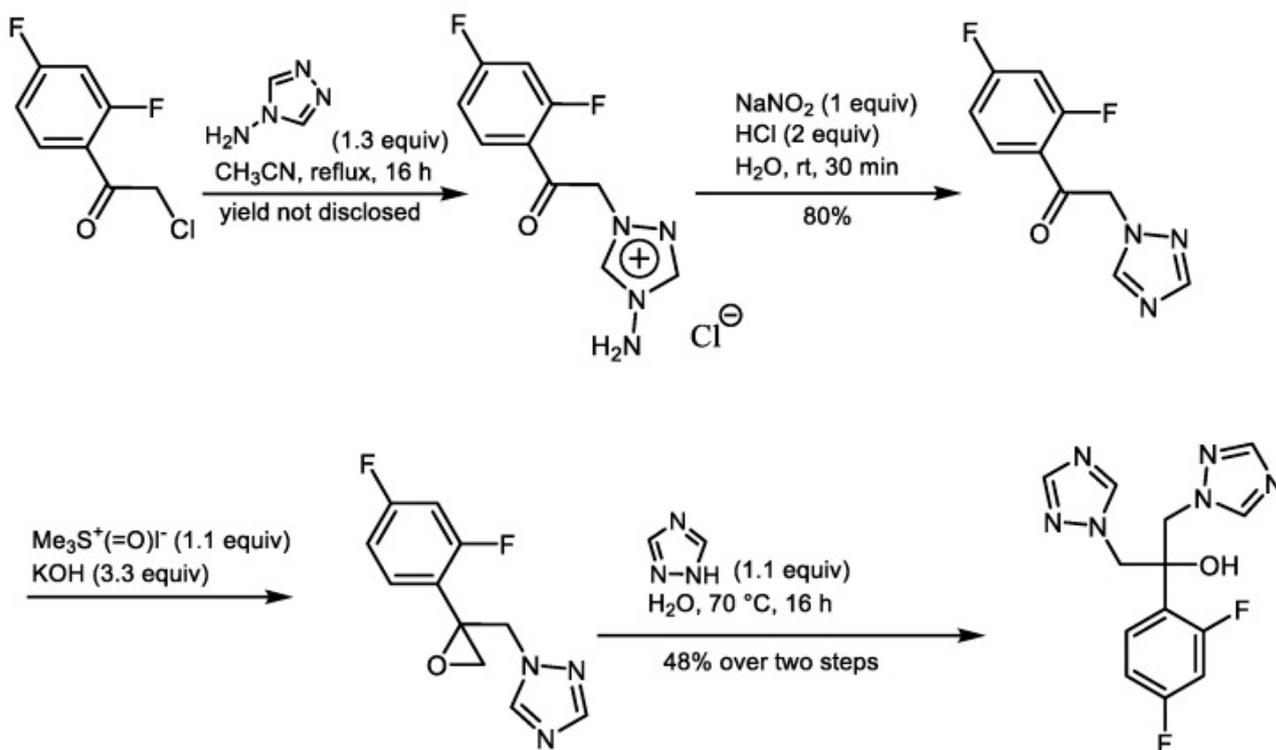
У класичних умовах нуклеофільного розкриття епоксидів часто утворюється суміш регіоізомерів, що зумовлює втрати цільового продукту, ускладнює очищення та негативно впливає на відтворюваність процесу при масштабуванні. Запропонований у патенті підхід передбачає контрольовані умови активації оксиранового кільця та вибір оптимального нуклеофіла, що дозволяє спрямувати реакцію переважно за одним напрямом і отримати амінофункціоналізований інтермедіат з високою регіоселективністю.

Водночас, незважаючи на покращення селективності, даний метод залишається багатостадійним і потребує ретельного контролю умов реакції, а також застосування специфічних реагентів і розчинників. Це обмежує його універсальність і не усуває повністю проблем, пов'язаних із масштабуванням та екологічною безпекою. Таким чином, подібні патентні рішення слід розглядати як локальні оптимізації, які суттєво покращують окремі стадії синтезу, але не знімають загальної потреби у розробці більш простих, м'яких і промислово придатних маршрутів одержання флуконазолу.

Подальший розвиток і уточнення вищезазначеного підходу було запропоновано та захищено Center for Biotechnology Development у патенті, опублікованому у 1996 році [25]. У цій роботі автори зосередилися на оптимізації ранніх стадій синтезу, оскільки саме вони значною мірою визначають селективність усього процесу та склад домішок на наступних етапах.



Запропонована стратегія базується на твердженні, що покращення регіота хемоселективності можна досягти шляхом використання амінотриазолу вже на першій стадії конденсації, а не на пізніших етапах, як це реалізовано в класичних підходах [26]. Такий підхід дозволяє раніше «зафіксувати» правильну орієнтацію гетероциклічного фрагмента, зменшуючи ймовірність утворення небажаних регіоізомерів та побічних продуктів, пов'язаних з неконтрольованим нуклеофільним приєднанням.



З технологічної точки зору, введення амінотриазольного фрагмента на початковій стадії сприяє:

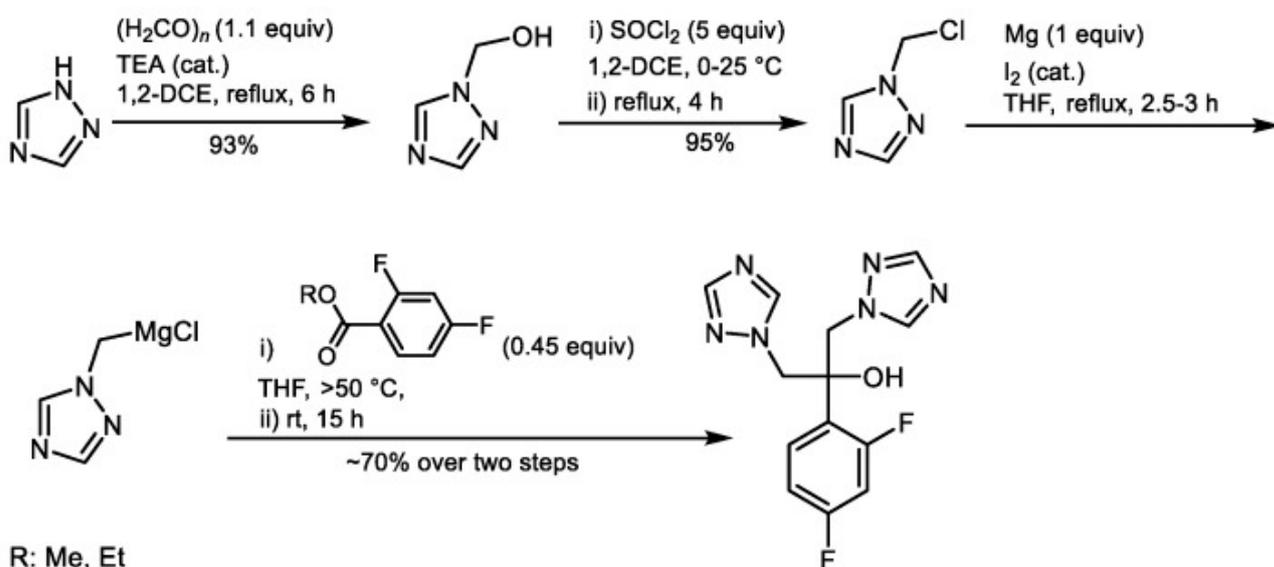
- зростанню селективності ключових перетворень,
- зменшенню кількості побічних реакцій при подальшому розкритті оксиранового кільця або функціоналізації бічного ланцюга,
- спрощенню стадій очищення, оскільки зменшується утворення структурно близьких домішок.

Водночас, незважаючи на заявлені переваги, дана модифікація не усуває повністю загальних недоліків синтезу флуконазолу. Процес усе ще залишається багатостадійним, потребує точного контролю стехіометрії та умов реакції, а

також використання реакційно здатних інтермедіатів. Крім того, введення аміотриазолу на ранньому етапі може ускладнювати подальші трансформації через підвищену полярність проміжних сполук і їхню схильність до утворення солей.

Таким чином, запропонований у патенті підхід слід розглядати як важливу еволюційну оптимізацію існуючих маршрутів синтезу флуконазолу, що покращує селективність окремих стадій, але водночас не знімає потреби у пошуку принципово більш простих, безпечних та промислово придатних синтетичних стратегій.

У подальших роботах було зроблено спроби адаптувати класичні маршрути синтезу флуконазолу до більш м'яких і технологічно прийнятних умов. Так, компанія Zhejiang Genebest Pharmaceutical Co., Ltd. (Ханчжоу, Китай) у 2012 році [27] запропонувала замінити органолітієві інтермедіати на відповідні реактиви Грін'єра, а також використовувати 2,4-дифторбензоїлхлорид не у вигляді кислотного хлориду, а у формі відповідного естеру, що показано на схемі.



Така модифікація була спрямована передусім на підвищення безпеки та відтворюваності процесу. Реактиви Грін'єра є менш реакційноздатними порівняно з ариллітієвими сполуками, що дозволяє:

- знизити ризики неконтрольованих побічних реакцій,

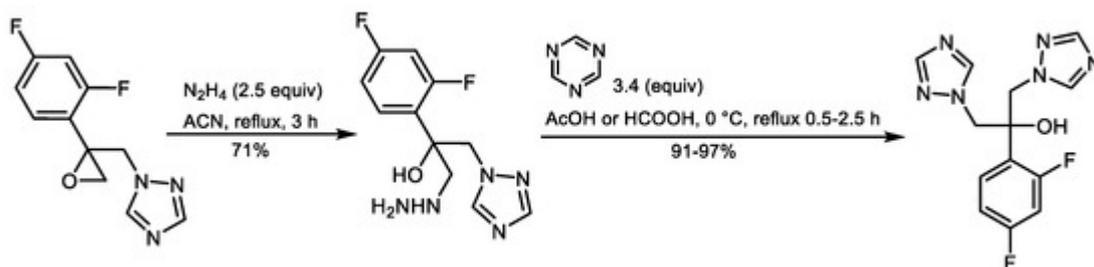
- спростити температурний режим (відмова від наднизьких температур),
- підвищити стабільність процесу при масштабуванні.

Використання ж естерів замість кислотних хлоридів зменшує корозійну агресивність середовища, спрощує апаратурне оформлення та знижує ймовірність утворення побічних продуктів, пов'язаних із надмірною реакційною здатністю ацилюючих агентів.

Через кілька років Board of Regents of the University of Oklahoma фактично підтвердила доцільність такого підходу, виступивши з аналогічною пропозицією [28]. У цій роботі також наголошувалося, що заміна органолітєвих реагентів на реактиви Грін'єра та застосування менш агресивних ацилюючих агентів є важливим кроком у напрямку підвищення промислової придатності синтезу флуконазолу.

Разом із тим, попри очевидні переваги з точки зору безпеки та масштабування, зазначені модифікації не усувають принципової багатостадійності процесу і потреби в ретельному контролі селективності на наступних етапах. Тому такі підходи слід розглядати як інкрементальні покращення, що оптимізують окремі стадії синтезу, але не змінюють загальної складності побудови молекули флуконазолу.

У більшості промислових і лабораторних маршрутів флуконазол отримують із використанням уже сформованих похідних 1,2,4-триазолу; однак у патентній літературі описано й альтернативні синтетичні стратегії, що передбачають формування триазольного кільця безпосередньо в ході синтезу цільової молекули. Зокрема, компанії Centro Genesis Para La Investigacion, SL та Krka запатентували підхід, у якому ключовою стадією є циклізація з утворенням триазольного фрагмента [29].



У запропонованій послідовності реакцій вихідна похідна гідразину зазнає анелювання (замикання кільця) в реакції з s-триазином, що проводиться в кислих умовах. Саме ця стадія забезпечує формування гетероциклічного ядра, інтегрованого в каркас майбутньої молекули флуконазолу. Такий підхід дозволяє принципово відмовитися від використання готових триазольних реагентів і, принаймні теоретично, підвищити гнучкість синтетичного маршруту за рахунок варіювання вихідних гідразинових компонентів.

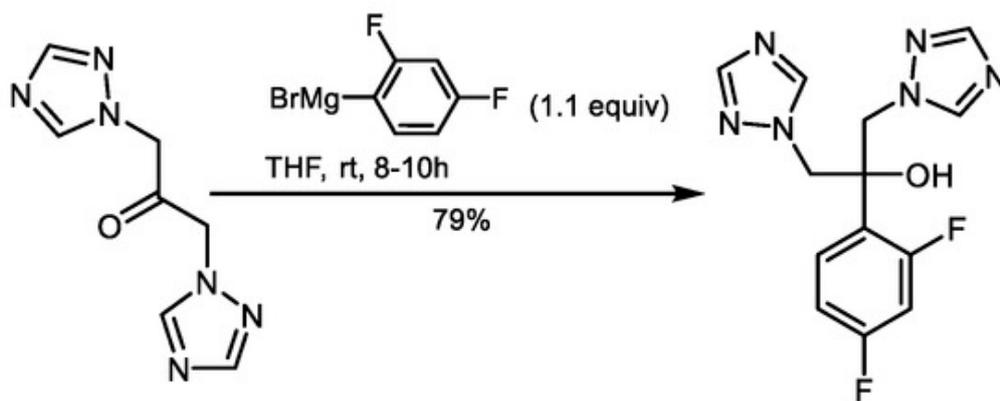
Разом із тим, реакція анелювання з участю s-триазинів потребує жорсткого контролю кислотності середовища, температури та часу реакції, оскільки за відхилення від оптимальних умов можливі побічні процеси — неповна циклізація, деградація гідразинових інтермедіатів або утворення поліциклічних домішок. Крім того, такі стадії часто характеризуються ускладненим очищенням продуктів через близьку полярність цільових сполук і побічних ізомерів.

Таким чином, підхід із *in situ* формуванням триазольного кільця є концептуально цікавим і демонструє альтернативний шлях побудови молекули флуконазолу, однак з технологічної точки зору він залишається складним у реалізації та масштабуванні. Це обмежує його широке промислове впровадження й підтверджує загальну тенденцію: більшість альтернативних маршрутів, попри оригінальність, лише частково вирішують проблему селективності та безпеки синтезу, не усуваючи його загальної багатостадійності.

Інший запатентований підхід до одержання флуконазолу ґрунтується на зміні послідовності ключових стадій порівняно з класичними маршрутами. Замість первинного функціоналювання ароматичного ядра, на першому етапі здійснювали конденсацію дихлорацетону з триазолом, у результаті чого формувалася активований триазольний інтермедіат. Лише після цього отриману сполуку вводили в реакцію з 2,4-дифторфенілмагнійбромідом [30].

Така перестановка стадій була спрямована на спрощення контролю селективності N-алкілювання триазольного фрагмента, оскільки на ранньому

етапі відсутній об'ємний ароматичний замісник, що може ускладнювати перебіг реакції. Крім того, введення арильного фрагмента за допомогою реактиву Грін'єра на пізнішій стадії теоретично дозволяє зменшити кількість побічних продуктів, пов'язаних із неконтрольованими реакціями органометалічних сполук з гетероциклами.

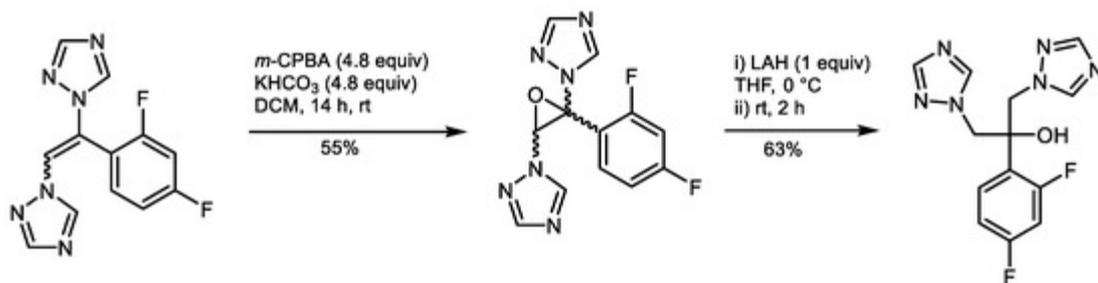


Водночас запропонований маршрут має й суттєві обмеження. Реакція триазольного інтермедіату з арилмагнійгалогенідами вимагає суворого контролю безводних умов і температури, а також характеризується підвищеною чутливістю до домішок і масштабування. Додатковою проблемою є можливість побічного приєднання реактиву Грін'єра до функціональних груп триазольного фрагмента, що знижує вихід цільового продукту та ускладнює очищення.

Таким чином, зміна послідовності реакцій є логічною спробою оптимізації синтетичного маршруту флуконазолу та покращення окремих стадій, однак загалом цей підхід не усуває необхідності використання реакційно здатних органометалічних реагентів і зберігає притаманні їм технологічні та безпекові обмеження. Це ще раз підкреслює складність розробки універсального, простого та промислово придатного методу синтезу флуконазолу.

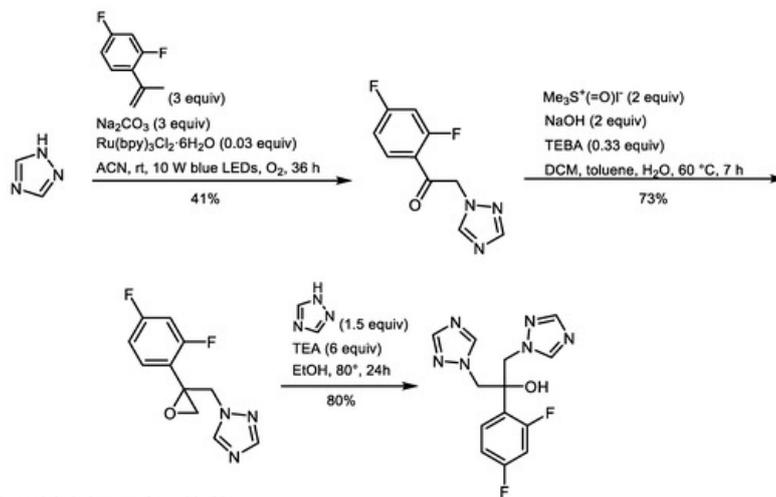
Незвичайний та концептуально відмінний синтетичний підхід було запропоновано й запатентовано у 1997 році компанією Apotex Inc. (Торонто, Канада) [31]. На відміну від класичних маршрутів, у цьому рішенні як ключовий вихідний інтермедіат запропоновано біс-триазолзаміщений 2,4-

дифторстирол, що дозволяє по-іншому організувати послідовність побудови молекули цільової сполуки.



Застосування такого попередньо функціоналізованого стирольного фрагмента створює умови для скорочення кількості стадій синтезу та зменшення числа побічних перетворень, пов'язаних із поетапним введенням триазольних замісників. Крім того, даний підхід відкриває можливості для підвищення селективності процесу та потенційного спрощення очищення проміжних продуктів, що є особливо важливим у контексті масштабування та промислової реалізації синтезу.

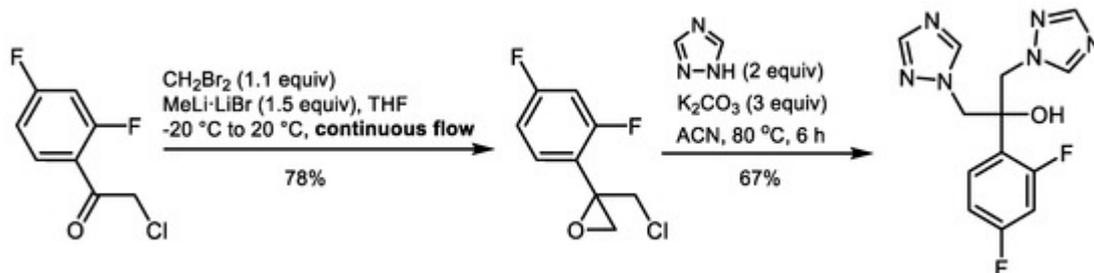
Нещодавні дослідження продемонстрували, що синтез ключового проміжного продукту в межах оригінального синтетичного підходу може бути ефективно реалізований із використанням індукованої видимим світлом регіоселективної радикальної реакції оксо-амінування алкенів. У рамках цього методу було успішно залучено низку алкенів, зокрема 2,4-дифтор- $\alpha$ -метилстирол, при цьому молекулярний кисень ( $O_2$ ) застосовували як екологічно прийнятне та доступне джерело атома кисню [32].



TEBA: benzyltriethylammonium chloride

Ключову роль у перебігу процесу відігравав рутенієвий каталізатор, який забезпечував опосередковану подвійну активацію зв'язків C–H та C–C. Така каталізатор-керована активація дозволяла здійснювати контрольоване формування нових зв'язків у м'яких умовах та з високою регіоселективністю, що є суттєвою перевагою порівняно з традиційними радикальними або іонними методами. Як показано на схемі 10, поєднання фотокаталітичної активації з перехіднометалевим каталізом відкриває перспективний шлях до побудови складних функціоналізованих інтермедіатів, одночасно зменшуючи кількість стадій синтезу та потребу у жорстких реакційних умовах.

Ще один варіант оригінального та технологічно орієнтованого підходу до синтезу флуконазолу було опубліковано у 2019 році [33]. На відміну від класичних багатостадійних маршрутів, це дослідження ґрунтується на використанні безперервного потокового синтезу для одержання ключового епоксидного інтермедіату, починаючи з відповідного кетону.



Ключовою особливістю запропонованої методики є застосування бромметилітію, згенерованого *in situ*, що дозволяє уникнути його ізольованого отримання та зберігання. Умови проточного реактора забезпечують точний контроль часу контакту, температури та стехіометрії, що є критично важливим при роботі з високореакційноздатними органолітійовими сполуками. У результаті вдається підвищити відтворюваність процесу та знизити ризики неконтрольованих побічних реакцій.

Подальша модифікація процесу, яка передбачає включення епіхлоргідрину як проміжного продукту, дозволила реалізувати відповідні перетворення вже в режимі напівбезперервного потоку. Такий підхід поєднує

переваги проточної хімії (безпека, ефективний тепло- і масообмін, масштабованість) із більшою гнучкістю щодо інтеграції наступних стадій синтезу. Крім того, використання епіхлоргідрину спрощує логістику процесу та полегшує його адаптацію до напівпромислових і промислових умов.

Водночас, незважаючи на очевидні переваги з точки зору інтенсифікації процесу та безпеки, запропонований підхід залишається технологічно складним. Він потребує спеціалізованого проточного обладнання, ретельної оптимізації параметрів та високої кваліфікації персоналу. Крім того, застосування органічних реагентів, навіть у проточному режимі, не повністю знімає обмеження, пов'язані з їхньою реакційною здатністю та чутливістю.

Таким чином, потоковий синтез епоксидного інтермедіату слід розглядати як перспективний напрям модернізації синтезу флуконазолу, що демонструє можливості сучасної проточної хімії для підвищення безпеки й керованості процесів, але водночас потребує подальшої оптимізації для широкого промислового впровадження.

## Розділ 2. Матеріали і методи дослідження

Для одержання цільових сполук як вихідні речовини та реагенти використовували продукцію компанії Enamine Ltd (м. Київ, Україна); у роботі застосовували розчинники кваліфікації «ч.д.а.». МР-спектри записували на спектрометрі Varian VXR-400(500) при робочих частотах 400 МГц для ядер  $^1\text{H}$  та 125,7 і 150,8 МГц для ядер  $^{13}\text{C}$  у розчинах DMSO-d<sub>6</sub> і використанням тетраметилсилану (TMS) як внутрішнього стандарту. Хімічні зсуви ( $\delta$ ) і константи спінової взаємодії (J) подано відповідно в ppm та Гц. Характер сигналів у спектрах позначали такими скороченнями: s – синглет, d – дублет, t – триплет, td – триплет дублетів, m – мультиплет.

LC-MS-спектри отримували за допомогою вискоефективного рідинного хроматографа Agilent 1100 Series (Hewlett-Packard, Каліфорнія, США), обладнаного діодно-матричним детектором і мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL. Орієнтовні температури плавлення визначали з використанням апарата Кофлера.

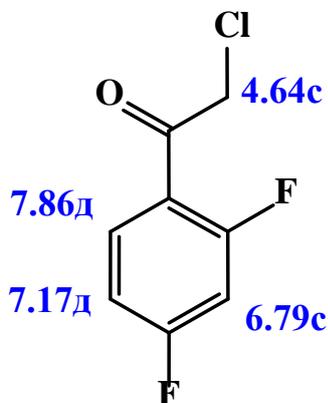
### Схема синтезу



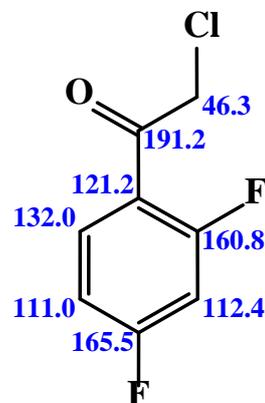
### Етап 1. Синтез 2-хлоро-1-(2,4-дифторофеніл)етано-1-ону 2

До 12,3г (0,1 моль) хлорацетилхлориду у 200мл сухого метиленхлориду додали краплинами 11,4г (0,1 моль) мета-дифторобензену і при перемішуванні та охолодженні із захищеної від вологи колби порціями додавали 28г (0,21 моль) хлориду алюмінію. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали 2 години при 40°C, виливали на 200гр льоду, що містить 100мл конц. хлоридної

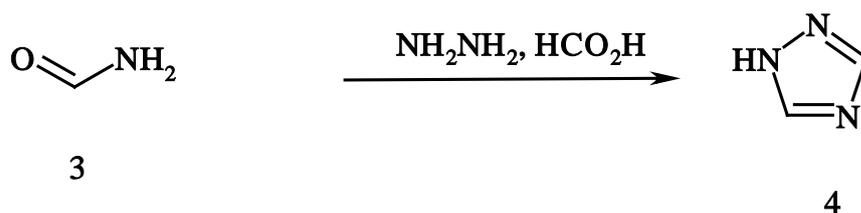
кислоти. Нижній шар відділяли, хроматографували на сілікагелі, розчинник випарювали. Залишок містить 15,2г 2-хлоро-1-(2,4-дифторофеніл)етано-1-ону 2. Сушили на роторному випарювачі при 60°C. Вихід 80%. MS, m/z (%): 191(100) [M+1].



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )

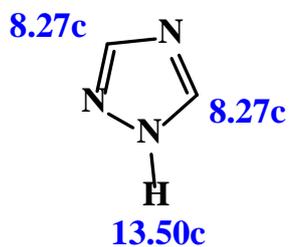


$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )

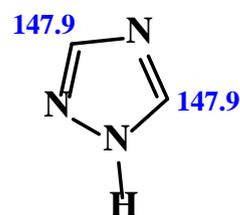


## Етап 2. Синтез 1,2,4-триазолу 4

Суміш 88г (2 моль) формаміду і 25г (0,5 моль) гідрозин гідрату поступово нагрівають до температури 160-180°C з відгонкою формаміду. Залишок перекристалізують з етанолу. Вихід 98%. MS, m/z (%): 70(100) [M+1].



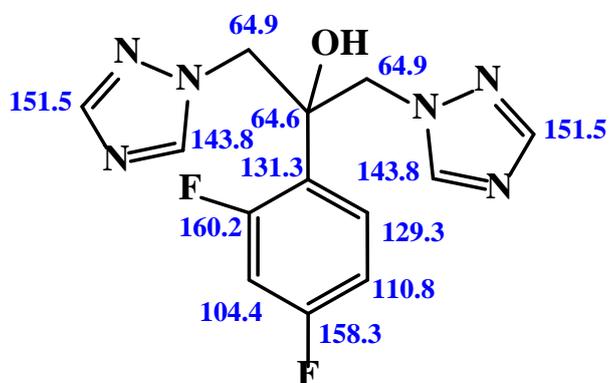
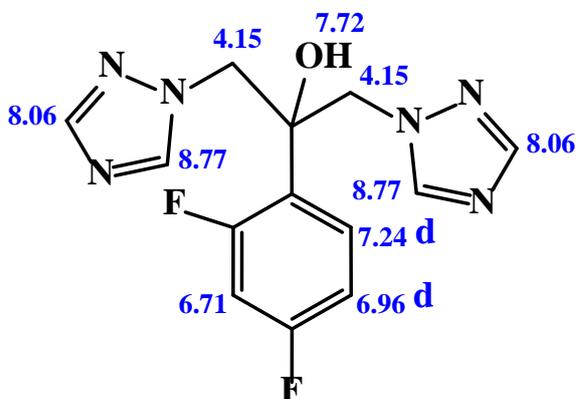
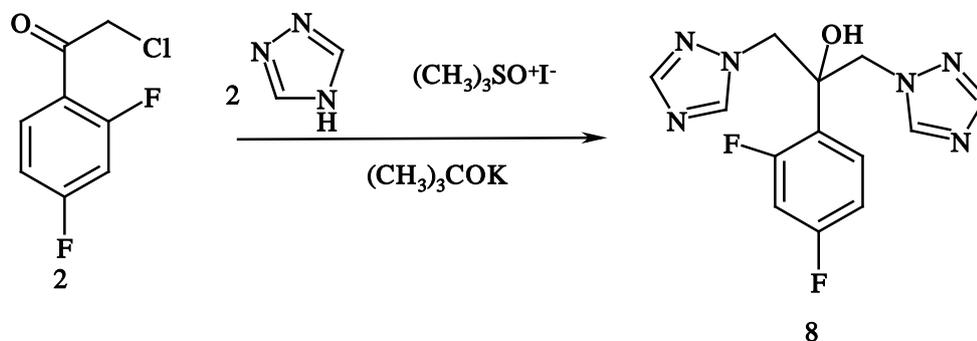
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )



$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )

**Етап 3. Синтез 1,1-(2-(2,4-дифторофеніл)-2-(λ<sup>1</sup>-оксиданейл)пропан-1,3-діл)біс(1H-1,2,4-триазолу) (флуконазолу) 8**

До 19,1г (0,1моль) 2-хлоро-1-(2,4-дифторофеніл)етано-1-ону **2** у 200мл сухого трет-бутилового спирту додали 7г (0,1 моль) 1,2,4-триазолу **4**, після чого додали 11,2г (0,1моль) трет-бутилату калію. Реакційну суміш нагрівали впродовж 12 годин при 90оС. Після завершення нагрівання до реакційної суміші додали 21,9г (0,1 моль) триметилсульфоксоній йодиду **6**, 11,2г (0,1моль) трет-бутилату калію і 7г (0,1 моль) 1,2,4-триазолу **4**. Реакційну суміш кип'ятили 12 годин, розчинник випарювали, залишок промивали водою і чистили хроматографічно. Вихід 82%. MS, m/z (%): 307(100) [M+1].



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)

### **Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення**

Флуконазол відноситься до найважливіших протигрибкових засобів першого ряду та широко використовується у клінічній практиці для лікування системних і місцевих мікозів. Аналіз літературних джерел, серед яких наукові статті, патентні матеріали та технологічні огляди, свідчить, що його промисловий синтез є складним багатостадійним процесом. Більшість відомих методів передбачає проведення декількох послідовних реакцій за участю функціонально активних галогеновмісних та гетероциклічних сполук, що вимагає ретельного контролю умов реакції, суворого дотримання температурних режимів та використання високочистих реагентів.

Суттєвою проблемою існуючих технологій є необхідність застосування агресивних і токсичних реагентів, зокрема сильних кислот, лугів, галогенуючих агентів та органічних розчинників підвищеної небезпеки. Такі умови не лише ускладнюють лабораторне виконання синтезу, але й створюють значні труднощі при масштабуванні процесу до промислового рівня. Багато стадій потребують використання інертної атмосфери, підвищених температур або тиску, що збільшує енергетичні витрати та знижує економічну доцільність виробництва.

Додатковою складністю є утворення значної кількості побічних продуктів, структурно близьких до цільової сполуки, що зумовлює необхідність застосування трудомістких та дорогих методів очистки. Для виділення проміжних речовин і кінцевого флуконазолу часто використовують багаторазову перекристалізацію, колонкову хроматографію або інші високоефективні, але важко масштабовані методи розділення. Це, у свою чергу, призводить до зниження загального виходу продукту, збільшення тривалості технологічного циклу та підвищення собівартості препарату.

Таким чином, аналіз літературних джерел і патентних розробок свідчить, що більшість наявних методів синтезу флуконазолу відзначаються високою технологічною складністю, потребують суворого контролю умов проведення реакцій та часто передбачають використання токсичних і агресивних реагентів.

Це, у свою чергу, негативно впливає на екологічну безпеку процесів, ускладнює апаратне оформлення та істотно обмежує можливості їх масштабування для промислового застосування. Додатковими проблемами залишаються багатостадійність синтезу, необхідність багаторазового виділення та очищення проміжних продуктів, а також втрати виходу на кожній окремій стадії.

У зв'язку з цим пошук альтернативних, більш раціональних синтетичних маршрутів одержання флуконазолу залишається актуальним завданням сучасної фармацевтичної хімії. Перспективними вважаються підходи, спрямовані на зменшення кількості стадій синтезу, відмову від використання агресивних або небезпечних реагентів, спрощення процедур очищення та підвищення загального виходу цільового продукту, що є критично важливим для зниження собівартості та підвищення відтворюваності процесу.

З урахуванням зазначених аспектів нами запропоновано альтернативний шлях синтезу флуконазолу, який ґрунтується на відомому підході через епоксипохідну, однак містить принципові модифікації. Зокрема, використання сильнішої основи — трет-бутилату калію дозволило інтенсифікувати ключову стадію перетворення та підвищити її ефективність. Крім того, оптимізація послідовності реакцій і відмова від виділення окремих проміжних продуктів дали змогу скоротити кількість технологічних операцій, зменшити втрати речовини та спростити загальну схему процесу. У результаті запропонований підхід забезпечив збільшення сумарного виходу флуконазолу на 12 % порівняно з класичним методом, що підтверджує його перспективність з точки зору подальшого масштабування та практичного впровадження.

Перші дві стадії запропонованої тристадійної схеми синтезу є добре відомими, достатньо описаними в літературі та, як правило, не потребують додаткових методичних уточнень. Вони характеризуються відтворюваністю, стабільним перебігом та задовільними виходами, що робить їх зручними для використання як у лабораторній практиці, так і при подальшій оптимізації процесу.

На першій стадії здійснюють ацилювання 1,3-дифторобензену хлорацетилхлоридом за класичним механізмом реакції Фріделя—Крафтса. Процес проводять у відносно м'яких умовах за участі хлориду алюмінію ( $AlCl_3$ ) як кислотного каталізатора, який забезпечує ефективну генерацію ацилієвого катіону та активацію ароматичного кільця. Завдяки електронодонорно-акцепторному впливу флуорних замісників досягається достатня регіоселективність реакції та мінімізується утворення побічних ізомерів.

Як розчинник застосовують дихлорометан, який добре розчиняє як вихідні реагенти, так і каталізатор, а також сприяє рівномірному тепловідведенню під час реакції. Використання цього розчинника забезпечує контрольований, спокійний перебіг процесу, запобігає локальному перегріванню реакційної суміші та полегшує подальше виділення і очищення цільового продукту. Після завершення ацилювання стандартна обробка реакційної маси дозволяє ефективно відокремити органічну фазу та одержати продукт із високим ступенем чистоти, придатний для використання на наступній стадії синтезу без додаткової складної очистки.

Синтез 1,2,4-триазолу належить до добре вивчених та докладно описаних у літературі процесів, що зумовлює наявність кількох перевірених і відтворюваних методик його одержання. У межах даної роботи нами було свідомо обрано маршрут, який базується на використанні доступних і недорогих вихідних реагентів — формаїду та гідразин-гідрату, що є важливою перевагою з точки зору практичної реалізації та потенційного промислового впровадження.

Конденсація зазначених реагентів відбувається в достатньо м'яких і контрольованих умовах, без необхідності застосування високих тисків або агресивних каталізаторів. Реакція характеризується стабільним перебігом, легко піддається масштабуванню та не потребує складного апаратурного оформлення. Крім того, мінімальна кількість побічних процесів сприяє отриманню цільового продукту з високою селективністю.

Важливою технологічною перевагою обраного підходу є те, що 1,2,4-триазол легко виділяється з реакційної суміші шляхом кристалізації, без використання трудомістких методів очистки, таких як хроматографія. Це суттєво спрощує післяреакційну обробку, знижує витрати розчинників і часу, а також позитивно впливає на загальну економічну та екологічну ефективність процесу. Отриманий у такий спосіб продукт має достатню чистоту для подальшого використання у наступних стадіях синтезу без додаткової перекристалізації.

Заключна, третя стадія синтезу є ключовою з точки зору формування цільової структури флуконазолу та за своєю суттю реалізується як багатокроковий однореакторний процес, що поєднує одразу кілька послідовних хімічних перетворень без виділення проміжних продуктів. Такий підхід дозволяє істотно оптимізувати синтетичну схему, скоротити кількість технологічних операцій і мінімізувати втрати речовини на стадіях очищення.

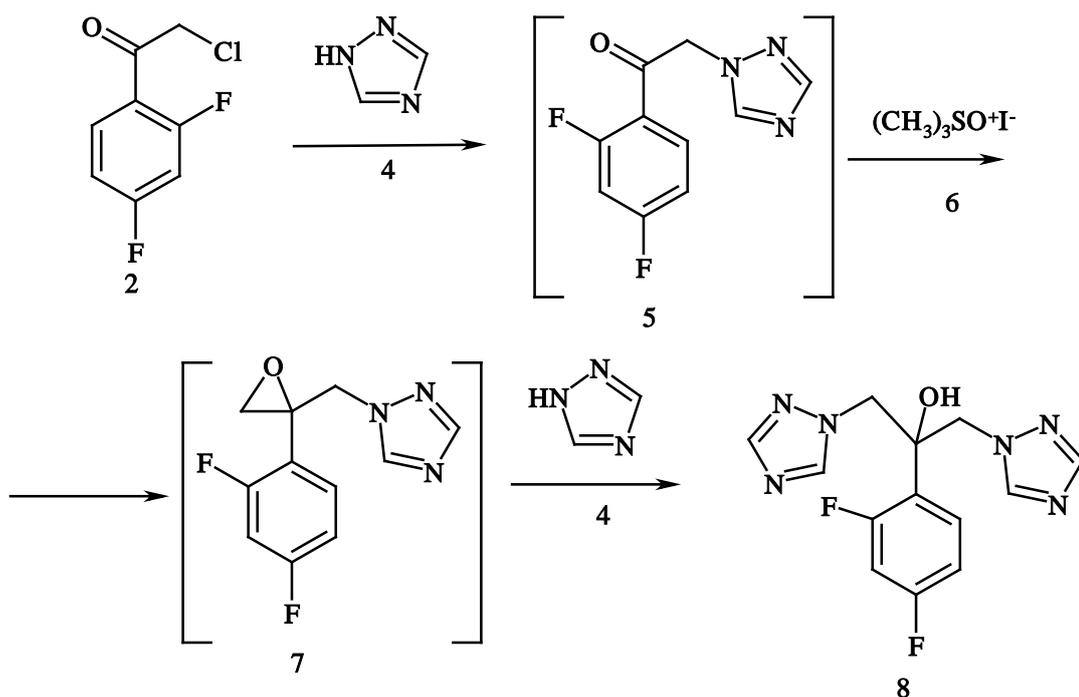
На першому етапі здійснюється алкілювання 2-хлоро-1-(2,4-дифторофеніл)етано-1-оном **2** 1,2,4-триазолом **4**, у результаті чого утворюється 1-(2,4-дифторофеніл)-2-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)етан-1-он **5**. Ця реакція проходить з високою селективністю та створює необхідну основу для подальшої функціоналізації молекули.

Наступним етапом є епоксидация карбонільної групи, що приводить до утворення відповідної епоксипохідної — 1-((2,4-дифторофеніл)оксиран-2-іл)метил)-1H-1,2,4-триазолу **7**. Формування епоксидного фрагмента є критично важливим, оскільки саме він забезпечує можливість подальшого нуклеофільного приєднання другого триазольного кільця з контрольованою регіоселективністю.

На завершальному етапі в лужних умовах відбувається повторне алкілювання 1,2,4-триазолу, що приводить до утворення цільової сполуки — 1,1-(2-(2,4-дифторофеніл)-2-(λ<sup>1</sup>-оксиданейл)пропан-1,3-дііл)біс(1H-1,2,4-триазолу) **8**, відомої як флуконазол. Проведення цієї стадії в одному реакторі

дозволяє уникнути ізоляції чутливих інтермедіатів і зменшити ризик побічних перетворень.

Запропонований нами підхід суттєво спрощує загальну схему синтезу, знижує кількість побічних продуктів та потребу в багаторазовій очистці, а також підвищує екологічну привабливість процесу за рахунок зменшення використання розчинників і реагентів. Оптимізація умов третьої стадії забезпечила збільшення сумарного виходу флуконазолу на 12 % порівняно з класичними методами. Важливою перевагою розробленого підходу є також добра відтворюваність і можливість масштабування, що відкриває реальні перспективи його застосування у напівпромисловому та, у подальшому, промисловому виробництві.



## Висновки

1. Проведений аналіз літературних і патентних джерел показав, що більшість існуючих методів синтезу флуконазолу характеризуються багатостадійністю, високою технологічною складністю, використанням токсичних та агресивних реагентів і складними процедурами очищення, що суттєво обмежує їх екологічну безпеку та можливості масштабування.
2. Запропонований альтернативний синтетичний маршрут на основі епоксипохідної дозволив оптимізувати послідовність реакцій за рахунок відмови від ізоляції проміжних продуктів і реалізації ключових перетворень в однореакторному режимі, що істотно спростило загальну технологічну схему синтезу.
3. Використання сильнішої основи — трет-бутилату калію — забезпечило інтенсифікацію критичних стадій процесу, підвищення їх селективності та зменшення утворення побічних продуктів, що позитивно вплинуло на відтворюваність і стабільність синтезу.
4. Оптимізація умов третьої, ключової стадії синтезу привела до збільшення сумарного виходу флуконазолу на 12 % порівняно з класичними методами, одночасно скоротивши кількість операцій очищення та тривалість технологічного циклу.
5. Запропонований підхід відзначається підвищеною екологічною та економічною ефективністю, доброю відтворюваністю та придатністю до масштабування, що робить його перспективним для подальшого впровадження у напівпромислове та промислове виробництво флуконазолу.

## Список літературних джерел

- 1 PRODUCT MONOGRAPH NU-FLUCONAZOLE-150 (Fluconazole) Capsules, 150 mg. Antifungal agent [Електронний ресурс] / Nu-Pharm Inc. – Richmond Hill, Ontario : Nu-Pharm Inc., 20.10.2009. – Назва з тит. екрана. – Режим доступу: 50 Mural Street, Units 1 & 2, Richmond Hill, Ontario L4B 1E4.
- 2 The diflucan story. 4.2: The diflucan story – David Moore's World of Fungi [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://www.davidmoore.org.uk/Sec04\\_02.htm](https://www.davidmoore.org.uk/Sec04_02.htm) (дата звернення: 17.01.2026).
- 3 The Genesis of a Broad-Spectrum Antifungal: A Technical History of Fluconazole's Development [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [https://www.benchchem.com/pdf/The\\_Genesis\\_of\\_a\\_Broad\\_Spectrum\\_Antifungal\\_A\\_Technical\\_History\\_of\\_Fluconazole\\_s\\_Development.pdf](https://www.benchchem.com/pdf/The_Genesis_of_a_Broad_Spectrum_Antifungal_A_Technical_History_of_Fluconazole_s_Development.pdf) (дата звернення: 17.01.2026).
- 4 Fluconazole [Електронний ресурс] // Wikipedia. – Режим доступу: <https://en.wikipedia.org/wiki/Fluconazole> (дата звернення: 17.01.2026).
- 5 History of the development of azole derivatives // Clinical Microbiology and Infection. – ScienceDirect [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X15300537> (дата звернення: 17.01.2026).
- 6 Diflucan (fluconazole): Product Monograph [Електронний ресурс] // Pfizer. – Режим доступу: <https://www.pfizer.ca/en/our-products/diflucan-fluconazole-0> (дата звернення: 17.01.2026).
- 7 Brass C., Galgiani J.N., Blaschke T.F. An assessment of the effects of impaired renal function and haemodialysis on the pharmacokinetics of fluconazole [Електронний ресурс] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 1989. – Vol. 28, Iss. 2. – Режим доступу: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1380087/> (дата звернення: 17.01.2026).

- 
- 8 Humphrey M.J., Jevons S., Tarbit M.H. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans [Электронный ресурс] // *Reviews of Infectious Diseases*. – 1990. – Vol. 12, Suppl. 3. – P. S318–S326. – Режим доступа: [https://academic.oup.com/cid/article-abstract/12/Supplement\\_3/S318/300865](https://academic.oup.com/cid/article-abstract/12/Supplement_3/S318/300865) (дата звернения: 17.01.2026).
- 9 Humphrey M.J., Jevons S., Tarbit M.H. Fluconazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in superficial and systemic mycoses [Электронный ресурс] // *Drugs*. – 1990. – Vol. 39, Iss. 6. – P. 877–916. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2196167/> (дата звернения: 17.01.2026).
- 10 Fischman A.J., Alpert N.M., Babich J.W. et al. Pharmacokinetics of 18F-labeled fluconazole in healthy human subjects by positron emission tomography [Электронный ресурс] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1993. – Vol. 37, No. 6. – P. 1270–1277. – Режим доступа: <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/aac.37.6.1270> (дата звернения: 17.01.2026).
- 11 Pharmacokinetics and bioavailability of fluconazole in patients with AIDS [Электронный ресурс] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1992. – Vol. 36, No. 8. – P. 1723–1727. – Режим доступа: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC192248/> (дата звернения: 17.01.2026).
- 12 Unraveling the impact of renal impairment and renal replacement therapy modalities on fluconazole pharmacokinetics [Электронный ресурс] // *Journal article on PubMed*. – 2025. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40789948/> (дата звернения: 17.01.2026).
- 13 Pharmacokinetics of fluconazole tablets administered to healthy volunteers [Электронный ресурс] // *Journal of Advanced Pharmaceutical Education & Research*. – 2021. – Vol. 11, Iss. 2. – P. 92–99. – Режим доступа: <https://japer.in/storage/files/article/6e0bd7b5-1936-4067-9b78-3ac3c7d1325a->

---

[2zhkATsreYZhF2IM/japer-vol-11-iss-2-92-99-8012.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/019949s064,020090s0461bl.pdf) (дата звернення: 17.01.2026).

- 14 Fluconazole for Oral Suspension: Clinical Pharmacology [Електронний ресурс] // Pfizer Labeling. – 2018. – Режим доступу: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/019949s064,020090s0461bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/019949s064,020090s0461bl.pdf) (дата звернення: 17.01.2026).
- 15 DIFLUCAN® Tablet, Suspension (fluconazole). Clinical Pharmacology [Електронний ресурс] // Pfizer Medical. – 2025. – Режим доступу: <https://www.pfizermedical.com/diflucan/clinical-pharmacology> (дата звернення: 17.01.2026).
- 16 Fluconazole in Sodium Chloride Injection, USP: Clinical Pharmacology [Електронний ресурс] // Pfizer Medical – US. – 2025. – Режим доступу: <https://www.pfizermedical.com/fluconazole/clinical-pharmacology> (дата звернення: 17.01.2026).
- 17 Fluconazole: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Електронний ресурс] // DrugBank. – Режим доступу: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00196> (дата звернення: 17.01.2026).
- 18 Clinical pharmacokinetics of fluconazole [Електронний ресурс]. – DrugBank / PubMed (стаття -огляд). Режим доступу: <https://go.drugbank.com/articles/A178792> (дата звернення: 17.01.2026).
- 19 Charoo N., та ін. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: fluconazole [Електронний ресурс]. – 2014. – Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25312492/> (дата звернення: 17.01.2026).
- 20 Charoo N., та ін. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: fluconazole [Електронний ресурс]. – 2014. – Режим доступу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25312492/> (дата звернення: 17.01.2026).
- 21 Fluconazole resistance in Candida species: a current perspective [Електронний ресурс] // PubMed Central. – 2017. – Режим доступу:

---

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5546770/> (дата звернення: 17.01.2026).

- 22 Janowski M., Demchuk O. M., Wujec M. Fluconazole analogs and derivatives: an overview of synthesis, chemical transformations, and biological activity // *Molecules*. – 2024. – Vol. 29, iss. 12. – Art. № 2855. – DOI: 10.3390/molecules29122855.
- 23 Antifungal azole compounds : пат. GB 2099818 А Великобританія. – Заявл. 21.04.1982 ; опубл. 15.12.1982. – 24 с.
- 24 Process for the preparation of triazolyl isopropanols : пат. СА 2051281 А1 Канада. – Заявл. 13.09.1991 ; опубл. 14.03.1993. – 24 с.
- 25 Preparation of fluconazole and pharmaceutically acceptable salts thereof : пат. US 5710280 А США. – Заявл. 09.07.1996 ; опубл. 20.01.1998. – 14 с.
- 26 Janowski M., Demchuk O. M., Wujec M. Fluconazole analogs and derivatives: An overview of synthesis, chemical transformations, and biological activity // *Molecules*. – 2024. – Vol. 29, No. 12. – P. 2855. – DOI: 10.3390/molecules29122855.
- 27 Preparation method of broad-spectrum antifungal drug fluconazole : пат. CN 102344419 А Китай. – Заявл. 16.09.2011 ; опубл. 08.02.2012. – 10 с.
- 28 WO2018187336 : пат. WO 2018187336 А1, World Intellectual Property Organization. – Опубл. 11.10.2018.
- 29 Process for preparing biologically active derivatives of 1,2,4-triazole, particularly fluconazole, and intermediates useful in this process : пат. WO 97 44330 А1, World Intellectual Property Organization. – Опубл. 27.11.1997.
- 30 New method for preparing fluconazole : пат. CN 101891693 А Китай. – Заявл. 23.04.2010 ; опубл. 03.11.2010. – 12 с.
- 31 Karimian, K., Tam, T. F., Braganza, J. F., Goldberg, Y., Zinghini, S. Process for the Manufacture of Bis-Triazole Compounds and Their Intermediates Having Antifungal Activity : пат. СА2185654 Канада. 18 January 1997.

- 
- 32 Wang, J. ; Shao, B. ; Ge, H. ; Li, Y. ; Qi, H. ; Xiao, L. Visible-Light-Induced Regioselective Radical Oxo-Amination of Alkenes with O<sub>2</sub> as the Oxygen Source. *Org. Lett.* 2023. T. 25, № 28. C. 5333–5338. DOI: 10.1021/acs.orglett.3c01910.
- 33 Von Keutz T., Cantillo D., Kappe C. O. Continuous Flow Synthesis of Terminal Epoxides from Ketones Using in Situ Generated Bromomethyl Lithium // *Organic Letters*. – 2019. – Vol. 21, № 24. – P. 10094–10098. – DOI: 10.1021/acs.orglett.9b04072.