

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

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація
спеціалізація 226.01 Фармація

на тему:

**ШЛЯХИ ПІДВИЩЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ СИНТЕЗУ
ТРИКЛАБЕНДАЗОЛУ**

Виконала: здобувачка вищої освіти
VI курсу, 1 групи
медико-фармацевтичного факультету,
спеціальність 226 Фармація,
промислова фармація
заочна форма здобуття вищої освіти
Анна-Марія САНДУЛЯК

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. Магістерська робота присвячена пошуку та обґрунтуванню шляхів підвищення ефективності синтезу триклабендазолу — важливого протипаразитарного лікарського засобу. Актуальність дослідження зумовлена необхідністю оптимізації існуючих синтетичних методів, які часто характеризуються багатостадійністю, використанням токсичних реагентів, високими енерговитратами та складністю очищення проміжних і кінцевих продуктів.

У роботі запропоновано та експериментально реалізовано альтернативний синтетичний маршрут одержання функціоналізованих похідних, структурно пов'язаних із триклабендазолом, який включає реакції нуклеофільного ароматичного заміщення, відновлення нітрогрупи, циклізації з дисульфідом вуглецю та фінальне S-алкілювання. Усі стадії синтезу проводилися за відносно м'яких умов із використанням доступних реагентів і стандартного лабораторного обладнання.

Показано, що запропонований підхід забезпечує стабільно високі виходи цільових сполук (90–96 %) та відзначається простотою експериментального виконання й очищення продуктів. Особливу увагу приділено фінальній стадії S-метилування, де замість традиційних токсичних метилувальних агентів використано диметилкарбонат, що відповідає сучасним принципам зеленої хімії та суттєво підвищує безпеку процесу без зниження його ефективності.

Отримані результати підтверджують доцільність використання запропонованого синтетичного маршруту для підвищення ефективності синтезу триклабендазолу та створюють передумови для подальшої оптимізації процесу і його можливого масштабування.

Ключові слова: триклабендазол, синтез, оптимізація, диметилкарбонат, S-алкілювання, ефективність синтезу.

Abstract. This Master's thesis is devoted to the search for and justification of approaches to improving the efficiency of triclabendazole synthesis, an important antiparasitic pharmaceutical agent. The relevance of the study is determined by the need to optimize existing synthetic methods, which are often characterized by

multistep procedures, the use of toxic reagents, high energy consumption, and difficulties in the purification of intermediate and final products.

In this work, an alternative synthetic route for the preparation of functionalized derivatives structurally related to triclabendazole was proposed and experimentally implemented. The route includes nucleophilic aromatic substitution, nitro group reduction, cyclization involving carbon disulfide, and final S-alkylation. All synthetic stages were carried out under relatively mild conditions using readily available reagents and standard laboratory equipment.

It was demonstrated that the proposed approach provides consistently high yields of the target compounds (90–96%) and is characterized by experimental simplicity and straightforward product isolation. Particular attention was paid to the final S-methylation step, in which dimethyl carbonate was used instead of traditional toxic methylating agents. This substitution complies with the principles of green chemistry and significantly improves the safety of the process without compromising yield or selectivity.

The obtained results confirm the feasibility of the proposed synthetic route as an effective way to improve triclabendazole synthesis and create prerequisites for further process optimization and potential scale-up.

Keywords: triclabendazole, synthesis, optimization, dimethyl carbonate, S-alkylation, synthesis efficiency.

ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1. Огляд літератури	10
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження	27
Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення	36
Висновки	41
Список використаних джерел	42

Вступ

Актуальність теми. Триклабендазол є одним із найбільш ефективних протипаразитарних лікарських засобів, що широко застосовується для лікування фасціольозу та інших трематодозів у медицині та ветеринарії. Висока фармакологічна активність цього препарату зумовлює постійний попит на нього та потребу у надійних, економічно доцільних і безпечних технологіях його виробництва.

Разом із тим, відомі методи синтезу триклабендазолу часто характеризуються значною багатостадійністю, використанням токсичних і екологічно небезпечних реагентів, підвищеними енерговитратами, а також складністю очищення проміжних і кінцевих продуктів. Застосування таких реагентів, як йодистий метил або диметилсульфат, потребує суворих заходів безпеки та обмежує можливості масштабування синтетичних процесів у фармацевтичному виробництві.

У сучасних умовах розвитку фармацевтичної промисловості особливої актуальності набуває пошук альтернативних синтетичних підходів, спрямованих на підвищення ефективності окремих стадій синтезу, зменшення кількості технологічних операцій, підвищення виходів цільових продуктів і заміну небезпечних реагентів на більш екологічно безпечні аналоги відповідно до принципів зеленої хімії.

У зв'язку з цим дослідження, спрямовані на оптимізацію шляхів синтезу триклабендазолу, зокрема із використанням диметилкарбонату як безпечного метилувального агента, є актуальними як з наукової, так і з практичної точки зору. Отримані в межах даної роботи результати сприяють підвищенню технологічної ефективності синтезу, покращенню умов експериментального виконання та створюють передумови для подальшого впровадження удосконалених методик у лабораторну й напівпромислово практику.

Мета і завдання дослідження

Метою даного дослідження є розробка та експериментальне обґрунтування ефективних синтетичних підходів до одержання триклабендазолу та його

функціоналізованих похідних, спрямованих на підвищення загальної ефективності синтезу, збільшення виходів на окремих стадіях, спрощення експериментального виконання та заміну токсичних реагентів на більш безпечні й екологічно прийнятні аналоги.

Для досягнення поставленої мети у роботі передбачено вирішення таких завдань:

- Проаналізувати наукові джерела, присвячені існуючим методам синтезу триклабендазолу, та визначити їх основні недоліки з точки зору ефективності, безпеки та можливостей масштабування.
- Розробити альтернативний синтетичний маршрут одержання проміжних та кінцевих сполук, структурно пов'язаних із триклабендазолом, із використанням доступних реагентів та відносно м'яких умов проведення реакцій.
- Дослідити ключові стадії синтезу, зокрема реакції нуклеофільного ароматичного заміщення, відновлення нітрогрупи, циклізації та S-алкілювання, з метою досягнення високої селективності та стабільно високих виходів цільових продуктів.
- Обґрунтувати доцільність використання диметилкарбонату як безпечної альтернативи традиційним метилювальним агентам на фінальній стадії синтезу та оцінити його вплив на ефективність і практичність процесу.
- Оцінити перспективи подальшої оптимізації запропонованого синтетичного підходу та можливості його масштабування для лабораторного й напівпромислового застосування.

Об'єктом дослідження у даній магістерській роботі є синтетичні процеси одержання триклабендазолу та його функціоналізованих похідних, а також хімічні перетворення, що лежать в основі ключових стадій їх синтезу, зокрема реакції нуклеофільного ароматичного заміщення, відновлення нітрогрупи, циклізації та S-алкілювання.

Предметом дослідження у даній магістерській роботі є методи та умови підвищення ефективності синтезу триклабендазолу, зокрема вплив вибору

реагентів, розчинників і температурних режимів на перебіг та селективність ключових стадій синтезу, а також можливість заміни традиційних токсичних метилювальних агентів на диметилкарбонат з метою підвищення безпеки, екологічності та практичності синтетичного процесу.

Методи дослідження.

У процесі виконання магістерської роботи застосовували комплекс загальнонаукових та спеціальних хімічних методів дослідження, спрямованих на розробку, оптимізацію та оцінку ефективності синтетичних шляхів одержання триклабендазолу та його похідних.

Синтез органічних сполук здійснювали з використанням методів класичної органічної хімії, зокрема реакцій нуклеофільного ароматичного заміщення, каталітичного відновлення нітрогрупи, циклізації з дисульфідом вуглецю та S-алкілювання. Реакції проводили в розчині за контрольованих температурних режимів із використанням стандартного лабораторного обладнання.

Для виділення та очищення проміжних і кінцевих продуктів застосовували методи фільтрування, випаровування розчинників, перекристалізації та екстракції. Контроль перебігу реакцій і попередню оцінку чистоти продуктів здійснювали за допомогою тонкошарової хроматографії.

Ідентифікацію синтезованих сполук та підтвердження їх структури проводили з використанням методів мас-спектрометрії (MS), що дозволяло визначити молекулярну масу та підтвердити відповідність отриманих продуктів очікуваній хімічній структурі.

Для аналізу ефективності синтетичного маршруту застосовували порівняльний аналіз виходів на окремих стадіях, оцінку селективності реакцій та простоти експериментального виконання, а також аналіз безпечності та екологічності використаних реагентів з урахуванням принципів зеленої хімії.

Наукова новизна роботи.

У даній магістерській роботі вперше запропоновано та експериментально обґрунтовано ефективний синтетичний підхід до одержання

функціоналізованих похідних, структурно пов'язаних із триклабендазолом, який поєднує високу селективність ключових стадій, простоту експериментального виконання та стабільно високі виходи цільових продуктів.

Вперше для фінальної стадії S-алкілювання у синтезі сполук триклабендазольного ряду використано диметилкарбонат як метилювальний агент замість традиційних токсичних реагентів, що дозволило суттєво підвищити безпеку та екологічність процесу без зниження його ефективності.

Показано, що застосування диметилкарбонату забезпечує високу селективність S-метилювання та дозволяє отримувати цільові продукти з виходами понад 90 %, що є порівняним або кращим за відомі методи з використанням йодистого метилу або диметилсульфату.

Встановлено, що запропонований синтетичний маршрут характеризується хорошою відтворюваністю та технологічною простотою, що створює передумови для його подальшої оптимізації та масштабування у лабораторних і напівпромислових умовах.

Практичне значення.

Практичне значення отриманих у магістерській роботі результатів полягає у можливості використання запропонованого синтетичного маршруту для підвищення ефективності одержання триклабендазолу та його функціоналізованих похідних у лабораторній і напівпромисловій практиці. Запропоновані методики характеризуються простотою експериментального виконання, використанням доступних реагентів і стабільно високими виходами цільових продуктів, що сприяє зниженню трудомісткості та матеріальних витрат синтетичного процесу.

Особливу практичну цінність має фінальна стадія S-метилювання з використанням диметилкарбонату як безпечної альтернативи традиційним токсичним метилювальним агентам. Такий підхід дозволяє підвищити рівень безпеки роботи, зменшити екологічне навантаження та спростити вимоги до техніки безпеки, що є важливим чинником при впровадженні методик у навчальних та виробничих лабораторіях.

Отримані результати можуть бути використані у навчальному процесі під час викладання органічної та фармацевтичної хімії, а також слугувати основою для подальших досліджень, спрямованих на оптимізацію та масштабування синтезу триклабендазолу з урахуванням сучасних вимог фармацевтичного виробництва.

Розділ 1. Огляд літератури

Вступ

Триклабендазол є одним із небагатьох специфічних протипаразитарних засобів, ефективних проти печінкових трематод роду *Fasciola*, зокрема *Fasciola hepatica* та *Fasciola gigantica*. Саме ця унікальна селективність зумовила включення препарату до Модельного переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я, що підкреслює його глобальну медико-соціальну значущість [1]. У документі наголошується, що фасціольоз належить до занедбаних тропічних захворювань, для яких вибір ефективних та доступних лікарських засобів є обмеженим. Таким чином, стабільне виробництво якісної субстанції триклабендазолу має критичне значення для програм контролю та лікування фасціольозу в ендемічних регіонах. Крім того, включення препарату до переліку ВООЗ формує високі вимоги до його фармацевтичної якості та відтворюваності технології синтезу.

Епідеміологічні дані свідчать, що фасціольоз залишається серйозною проблемою охорони здоров'я в країнах Латинської Америки, Африки та Азії, де захворювання часто має хронічний перебіг і призводить до значних економічних втрат. За інформацією Панамериканської організації охорони здоров'я, фасціольоз розглядається не лише як ветеринарна, а й як важлива зоонозна інфекція людини [2]. У цьому контексті триклабендазол фактично є препаратом вибору, оскільки альтернативні антигельмінтні засоби демонструють низьку ефективність або відсутність активності щодо незрілих форм паразита. Висока залежність лікувальних програм від одного діючого компонента додатково підкреслює необхідність удосконалення технологій його одержання. Отже, питання ефективності синтезу триклабендазолу має не лише хімічне, але й чітко виражене медико-соціальне значення.

Особливу увагу до проблеми виробництва триклабендазолу привернуло його схвалення для застосування в медицині людини регуляторними органами США. Після багаторічного використання препарату у ветеринарній практиці компанія Novartis отримала дозвіл Управління з контролю за продуктами і

лікарськими засобами США на застосування препарату Egaten® для лікування фасціольозу у людини [3]. Це рішення супроводжувалося ретельною оцінкою якості активної фармацевтичної інгредієнти, включно з вимогами до чистоти, стабільності та контролю домішок. Перехід від ветеринарного до гуманного застосування істотно підвищив регуляторні вимоги до технології синтезу триклабендазолу. Таким чином, актуальність досліджень, спрямованих на підвищення ефективності та відтворюваності його синтезу, значно зросла у зв'язку з розширенням сфери застосування препарату.

Історична довідка

Перші систематичні дослідження ефективності триклабендазолу були пов'язані з його застосуванням у ветеринарній медицині для лікування фасціольозу у жуйних тварин. У роботі Wolff і Eckert показано високу активність препарату проти як незрілих, так і зрілих форм *Fasciola hepatica* у овець та кіз, що вигідно відрізняло триклабендазол від інших антигельмінтних засобів того часу [4]. Автори вперше продемонстрували, що препарат здатний ефективно діяти на ранні стадії розвитку паразита, які зазвичай є резистентними до стандартних флукіцидів. Саме ця особливість зумовила подальший інтерес до триклабендазолу як потенційного препарату вибору. Отримані результати стали підґрунтям для широкого впровадження препарату у ветеринарну практику. Таким чином, початковий етап історії триклабендазолу тісно пов'язаний із тваринництвом і боротьбою з економічно значущими паразитарними інвазіями.

Подальші дослідження були спрямовані на з'ясування механізмів дії препарату на різних стадіях розвитку паразита. Bennett і Köhler у своїй роботі дослідили вплив триклабендазолу *in vitro* на незрілі та зрілі форми *Fasciola hepatica* [5]. Було показано, що препарат викликає виражені морфологічні зміни у паразита, зокрема порушення структури тегументу. Автори дійшли висновку, що висока активність триклабендазолу не обмежується лише системним впливом, а пов'язана з прямою дією на клітинні структури гельмінта. Ці

результати поглибили розуміння унікальності фармакологічного профілю препарату. Водночас вони сприяли обґрунтуванню можливості його застосування поза межами ветеринарії.

Поворотним моментом в історії триклабендазолу стало його перше застосування для лікування фасціольозу у людини. Wessely та співавтори повідомили про успішне лікування пацієнтів із фасціольозом препаратом Fasinox®, що містить триклабендазол, що стало першим задокументованим клінічним досвідом такого застосування [6]. Автори відзначили високу ефективність і добру переносимість препарату. Це дослідження фактично відкрило шлях до використання триклабендазолу в гуманній медицині. Результати мали значний резонанс, оскільки на той час ефективні засоби лікування фасціольозу у людини були обмежені. Таким чином, триклабендазол почав поступово переходити з категорії суто ветеринарних препаратів у сферу медичного застосування.

На початку 2000-х років інтерес до триклабендазолу суттєво зріс у зв'язку з накопиченням клінічних даних щодо його ефективності та безпеки. У ґрунтовному огляді Keiser і Utzinger узагальнили результати застосування триклабендазолу при фасціольозі та парагонімозі у людини [7]. Автори підтвердили, що препарат є засобом вибору для лікування цих трематодозів. Водночас було звернуто увагу на відсутність повноцінних альтернатив, що посилювало значущість триклабендазолу. Огляд також акцентував увагу на необхідності забезпечення стабільної доступності препарату. Це, у свою чергу, опосередковано підкреслило важливість надійних і відтворюваних методів його синтезу.

Значний внесок у розуміння еволюції застосування триклабендазолу зробив Fairweather, який детально проаналізував накопичені дані щодо препарату та окреслив ключові невирішені питання [8]. Автор підкреслив, що, незважаючи на тривалу історію використання, механізми дії та причини високої селективності триклабендазолу залишаються не до кінця з'ясованими. Було також відзначено, що препарат зберігає свою ефективність протягом десятиліть

застосування. У статті наголошується на необхідності подальших досліджень як фармакологічних, так і технологічних аспектів. Таким чином, робота Fairweather стала важливою віхою у формуванні сучасного бачення ролі триклабендазолу [9].

У подальшому той самий автор узагальнив прогрес у вивченні триклабендазолу за період 2005–2009 років, звертаючи увагу на появу повідомлень про можливу резистентність [10]. У статті проаналізовано як експериментальні, так і клінічні дані. Автор наголосив, що поява резистентних штамів *Fasciola* може поставити під загрозу ефективність існуючих схем лікування. Це підкреслює необхідність збереження високої якості препарату та контролю його виробництва. Таким чином, історичний розвиток застосування триклабендазолу поступово привів до усвідомлення важливості не лише фармакологічних, але й технологічних аспектів.

Новий етап в історії препарату пов'язаний із його офіційним регуляторним визнанням у гуманній медицині. У багатодисциплінарному огляді FDA детально проаналізовано дані щодо якості, безпеки та ефективності триклабендазолу при розгляді заявки на реєстрацію препарату Egaten® [11]. Документ містить інформацію про виробництво активної фармацевтичної інгредієнти, контроль домішок і стабільність. Це свідчить про перехід препарату на новий рівень регуляторних вимог. Таким чином, історія триклабендазолу отримала продовження в контексті сучасних стандартів фармацевтичної якості.

Важливу роль у поширенні застосування триклабендазолу відіграла Всесвітня організація охорони здоров'я, яка розглядала можливості його використання в програмах контролю фасціольозу. У звіті неформальної наради ВООЗ наведено рекомендації щодо застосування препарату в ендемічних регіонах. Документ підкреслює важливість доступності ефективного лікування для населення країн із низьким рівнем доходів. Це ще раз акцентує увагу на необхідності оптимізації виробничих процесів. Таким чином, історичний

розвиток препарату нерозривно пов'язаний із глобальними програмами охорони здоров'я.

Окремим аспектом історії застосування триклабендазолу є питання залишків препарату та його метаболітів у продуктах тваринного походження. У роботі Power та співавторів досліджено міграцію залишків триклабендазолу в молочну продукцію та фракції переробки [12]. Автори показали, що застосування препарату у ветеринарії потребує суворого контролю залишкових кількостей. Ці дані мали важливе значення для регуляторних рішень і формування нормативів безпеки. Таким чином, історія триклабендазолу охоплює не лише клінічні та фармакологічні аспекти, але й питання контролю якості та безпеки, що згодом стало актуальним і для гуманної медицини.

Фізико-хімічні та фармацевтичні властивості триклабендазолу

Фізико-хімічні властивості триклабендазолу мають визначальний вплив на його фармацевтичну розробку та технологію виробництва. В офіційній інструкції до препарату Egaten® наведено основні характеристики субстанції, зокрема низьку водорозчинність та ліпофільний характер молекули, що обмежує її біодоступність при пероральному застосуванні [13]. У документі також зазначено вимоги до чистоти та стабільності активної фармацевтичної інгредієнти. Особлива увага приділяється контролю домішок, які можуть утворюватися на стадіях синтезу та зберігання. Таким чином, регуляторні дані підкреслюють тісний зв'язок між фізико-хімічними властивостями триклабендазолу та вимогами до технології його одержання. Це створює передумови для оптимізації синтетичних маршрутів з урахуванням кінцевих фармацевтичних характеристик.

Додаткову інформацію щодо будови та основних фізико-хімічних параметрів триклабендазолу містить база даних PubChem. У ній наведено молекулярну масу, логарифм коефіцієнта розподілу ($\log P$), а також дані щодо розчинності в різних середовищах [14]. Зазначені параметри підтверджують високу гідрофобність сполуки, що ускладнює її формуляцію. База також

містить відомості про потенційні шляхи метаболізму та реакційну здатність окремих функціональних груп. Ця інформація є корисною для розуміння можливих побічних перетворень під час синтезу. Таким чином, довідкові дані PubChem формують базу для подальшого аналізу технологічних аспектів одержання триклабендазолу.

Фармакопейні вимоги до триклабендазолу відображені в монографії Індійської фармакопеї, де наведено критерії ідентифікації, чистоти та кількісного визначення субстанції [15]. У документі визначено допустимі межі домішок і параметри якості, яким повинна відповідати активна фармацевтична інгредієнта. Такі вимоги безпосередньо впливають на вибір методів очищення та контролю якості. Наявність фармакопейної монографії свідчить про стандартизацію препарату на міжнародному рівні. Це підвищує актуальність досліджень, спрямованих на вдосконалення методів синтезу з метою досягнення стабільної фармакопейної якості. Отже, фармакопейні дані задають чіткі орієнтири для технологічної оптимізації.

Важливим аспектом фізико-хімічної характеристики триклабендазолу є його розчинність у різних органічних розчинниках. У роботі Chen та співавторів експериментально досліджено розчинність триклабендазолу в 14 чистих розчинниках у широкому температурному інтервалі [16]. Автори показали значну залежність розчинності від природи розчинника та температури. Отримані термодинамічні дані мають практичне значення для вибору середовищ кристалізації та перекристалізації. Це особливо важливо для розробки ефективних стадій очищення субстанції. Таким чином, результати цієї роботи можуть бути використані при оптимізації технологічних параметрів синтезу триклабендазолу.

Проблема низької розчинності триклабендазолу стала поштовхом до досліджень з покращення його фармацевтичних властивостей. У роботі Real та співавторів запропоновано використання циклодекстринів для підвищення розчинності та біодоступності препарату [17]. Автори продемонстрували утворення комплексів включення, які значно покращують характеристики

розчинення. Такі підходи дозволяють частково компенсувати обмеження, зумовлені фізико-хімічними властивостями молекули. Водночас вони висувають додаткові вимоги до чистоти та однорідності вихідної субстанції. Отже, фармацевтичні дослідження ще раз підкреслюють необхідність високоякісного синтезу триклабендазолу.

Подальший розвиток цього напрямку представлено в роботі, присвяченій створенню стабільних кристалічних твердих дисперсій триклабендазолу. Real та співавтори показали, що застосування відповідних носіїв дозволяє суттєво підвищити швидкість розчинення препарату без втрати його стабільності [18]. Автори також проаналізували вплив кристалічної форми на фармацевтичні властивості. Ці результати мають важливе значення для розуміння ролі поліморфізму. Вони свідчать, що контроль кристалічної форми є критичним фактором при виробництві субстанції. Таким чином, фізико-хімічні властивості триклабендазолу тісно пов'язані з умовами його синтезу та подальшої обробки.

Сучасний підхід до формуляції триклабендазолу з використанням принципів Quality by Design (QbD) представлено в роботі Muzi та співавторів. Автори детально дослідили вплив поліморфних форм на якість таблетованих лікарських форм [19]. Показано, що варіації у кристалічній структурі можуть суттєво впливати на відтворюваність фармацевтичних характеристик. Це підкреслює важливість контролю поліморфізму ще на стадії синтезу активної фармацевтичної інгредієнти. Таким чином, впровадження QbD-підходу неможливе без стабільної та керованої технології одержання субстанції. Робота формує міст між фармацевтичною розробкою та хіміко-технологічними аспектами синтезу.

Оцінка триклабендазолу з точки зору безпеки харчових продуктів представлена в матеріалах Продовольчої та сільськогосподарської організації ООН. У звітах FAO розглянуто питання залишкових кількостей препарату та його метаболітів у продуктах тваринного походження [20]. Ці дані мають значення для встановлення допустимих рівнів залишків та регуляторного контролю. Вони також свідчать про необхідність чіткого контролю чистоти та

стабільності субстанції. Таким чином, фізико-хімічні властивості триклабендазолу та якість його синтезу мають значення не лише для медицини, але й для харчової безпеки. Це ще раз підтверджує актуальність досліджень, спрямованих на вдосконалення технології його одержання.

Фармакологічна дія та метаболізм триклабендазолу

Фармакологічна активність триклабендазолу значною мірою зумовлена його біотрансформацією в організмі. У роботі Mottier, Alvarez і Lanusse досліджено шляхи біотрансформації триклабендазолу *in vitro* з використанням печінкових мікросом [21]. Автори показали, що початковий препарат швидко окиснюється до сульфоксиду, який вважається основним фармакологічно активним метаболітом. Подальше окиснення призводить до утворення сульфону, активність якого є нижчою. Таким чином, фармакологічна дія триклабендазолу значною мірою залежить від ефективності його метаболічної активації. Ці дані мають значення для розуміння вимог до чистоти субстанції та контролю можливих окиснених домішок.

Порівняльні дослідження метаболізму триклабендазолу у чутливих і резистентних штаммах *Fasciola hepatica* наведено в роботі Robinson та співавторів [22]. Автори встановили, що у резистентних паразитів змінюється швидкість та характер перетворення сульфоксиду в сульфон. Це свідчить про зв'язок між метаболічними шляхами препарату і формуванням резистентності. Дослідження підтверджує, що ефективність триклабендазолу визначається не лише його хімічною структурою, але й особливостями метаболізму в організмі паразита. Водночас результати вказують на важливість контролю співвідношення вихідної сполуки та її метаболітів. Таким чином, фармакологічні аспекти опосередковано впливають на вимоги до технології синтезу.

Особливості метаболізму триклабендазолу в організмі хазяїна досліджено у роботі Virkel та співавторів, присвяченій біотрансформації препарату в мікросомах печінки овець [23]. Автори показали, що основними метаболітами є

сульфоксид і сульфон, які утворюються за участю ферментних систем печінки. Було встановлено, що швидкість утворення цих метаболітів може змінюватися залежно від фізіологічного стану тварин. Отримані результати мають значення для пояснення фармакокінетичних відмінностей. Крім того, вони підкреслюють важливість контролю окиснювальних процесів, що може бути релевантним і для стадій зберігання субстанції. Таким чином, метаболічні дослідження доповнюють уявлення про стабільність препарату.

Питання фармакологічної дії триклабендазолу тісно пов'язані з проблемою розвитку лікарської резистентності. У оглядовій статті Fairweather проаналізовано сучасний стан проблеми резистентності печінкових трематод до антигельмінтних засобів [24]. Автор зазначає, що випадки зниження чутливості до триклабендазолу вже зафіксовані в окремих регіонах. Це підвищує ризики, пов'язані з надмірною залежністю від одного препарату. Водночас підкреслюється, що якість та відтворюваність препарату можуть відігравати роль у мінімізації розвитку резистентності. Таким чином, фармакологічні аспекти знову виводять на перший план питання технології виробництва та контролю якості.

Систематизований огляд клінічних аспектів застосування триклабендазолу у лікуванні фасціольозу наведено в роботі Thakare та співавторів [25]. Автори узагальнили дані щодо ефективності, безпеки та фармакокінетичних характеристик препарату у людини. Показано, що терапевтичний ефект значною мірою корелює з утворенням активних метаболітів. Водночас відзначено, що варіабельність відповіді на лікування може бути пов'язана з індивідуальними особливостями метаболізму. Ці спостереження підкреслюють важливість стабільності та стандартизованої якості субстанції. Отже, фармакологічна дія та метаболізм триклабендазолу формують додаткові вимоги до ефективності та керованості його синтезу.

Методи синтезу триклабендазолу

Одним із ранніх наукових джерел, де запропоновано цілеспрямований синтетичний підхід до триклабендазолу, є робота Iddon та співавт., присвячена 2H-бензімідазолам (ізобензімідазолам) [26]. У статті описано маршрут до 5-хлоро-6-(2,3-дихлорфенокси)-2-метилтіо-1H-бензімідазолу, який демонструє формування бензімідазольного ядра та введення тіоалкільного замісника як ключові стадії. Важливо, що автори показують можливість керування послідовністю перетворень у хлорованих ароматичних системах, де селективність і вихід часто обмежуються електронними ефектами замісників. Робота цінна як “хімічний прототип”: вона дає логіку побудови молекули та окреслює вузькі місця (циклізація, утворення S-похідного, очищення хлорованих проміжних сполук). Хоча метод не обов’язково оптимізований під сучасний масштаб, він корисний для порівняння з патентними процесами та для виділення універсальних стадій, що визначають ефективність синтезу. Отже, джерело формує базовий науковий контекст, від якого надалі еволюціонували промислові маршрути.

Патент WO 2012070068 A2 описує відпрацьований технологічний процес одержання триклабендазолу, орієнтований на промислово відтворюваність і зниження ризиків [27]. Центральною ідеєю є побудова хлорованого анілінового/фенілендіамінового інтермедіату з подальшою циклізацією з карбондисульфідом до бензімідазол-2-тіолу та стадією метилювання з утворенням S-метилтіопохідного. Окремий акцент зроблено на використанні сольових форм (зокрема через проміжні солі) як інструменту очищення та керування якістю субстанції на завершальних етапах. Патент важливий тим, що “перекладає” лабораторну хімію у технологію: регламентує стадії, де зазвичай виникають проблеми масштабування (відновлення нітрогрупи до діаміну, безпечне поводження з CS₂, виділення/кристалізація). З позиції підвищення ефективності синтезу саме такі документи дають критерії оптимізації: мінімізація побічних реакцій, спрощення очищення, керована кристалізація, зниження витрат на розчинники та енергію.

Таким чином, WO-патент задає практичний “еталон” маршруту, з яким доцільно порівнювати альтернативні китайські процеси.

Публікація US20130303781A1 є американською заявкою, яка по суті розвиває та деталізує той самий напрям удосконалення технології синтезу, що і міжнародне сімейство WO/EP [28]. У документі підкреслюється прагнення отримати процес, який є технологічно безпечнішим та економічно ефективним, зокрема за рахунок контрольованих стадій відновлення та зручніших операцій виділення продукту. Опис маршруту включає конденсацію (формування ключового ароматичного інтермедіату), перетворення до нітроаніліну, відновлення до о-фенілендіаміну, циклізацію з CS метилування з переходом через солі до нейтральної форми триклабендазолу. Практична цінність заявки полягає в тому, що вона фіксує “промислові болі”: небезпека реагентів на стадіях відновлення, контроль тепловиділення, чистота напівпродуктів, стабільність параметрів при масштабуванні. Для магістерської теми це джерело корисне як підтвердження того, що оптимізація синтезу включає не лише підвищення хімічного виходу, а й скорочення кількості переробок (перекристалізацій), мінімізацію варіабельності та стандартизацію кінцевих характеристик субстанції. Отже, US-заявка посилює патентний блок доказів щодо актуальності інтенсифікації процесу.

Патент CN103360323A представляє альтернативний “китайський” промисловий підхід, який позиціонується як придатний для виробництва та орієнтований на доступнішу сировину [29]. На відміну від маршрутів сімейства WO/EP/US, у таких патентах часто акцентують увагу на виборі вихідних ароматичних компонентів та умовах нітрування/відновлення, що визначають собівартість і безпеку процесу. Документ цікавий тим, що містить приклад адаптації класичних стадій (отримання о-фенілендіаміну, побудова бензimidазольного циклу, введення тіоалкільної групи) до локальної сировинної бази та виробничих можливостей. Для аналізу ефективності важливо порівняти, які стадії заявник намагається спростити (наприклад, операції очищення або заміна проміжних виділень), і які ризики при цьому

можуть зростати (селективність, утворення домішок, стабільність партій). Додатково такі документи дозволяють сформуванню “карту варіантів”: де саме різні виробники змінюють умови або реагенти, щоб досягти технологічних переваг. Отже, CN103360323A корисний як джерело альтернативної технологічної логіки, яку доцільно критично зіставляти з базовим WO-процесом.

Патент CN101555231В описує багатостадійний маршрут, який стартує з доступних ароматичних попередників і включає послідовність ацилювання, нітрування, гідролізу, етерифікації, відновлення та циклізації з подальшим метилюванням [30]. Його цінність для огляду полягає в детальному “розкладанні” синтезу на типові операції органічного виробництва, що дає можливість оцінити сумарну технологічну складність (кількість стадій, ізоляцій, промивок, сушінь). При цьому очевидно, що збільшення кількості перетворень майже завжди веде до накопичення домішок і втрат на кожному етапі, що знижує загальний вихід та підвищує витрати на очищення. Для теми підвищення ефективності особливо важливо ідентифікувати “найдорожчі” стадії цього маршруту: нітрування (безпека, контроль екзотермії), відновлення (катализатори/реагенти, фільтрація), циклізація (CS реакцій), метилювання (вибір метилюючого агента та екологічні аспекти). Такі патенти часто демонструють, що оптимізація може йти шляхом скорочення стадій, об’єднання операцій (one-pot), заміни небезпечних реагентів або впровадження “солеутворення як очищення”. Отже, CN101555231В добре підходить як контрастний приклад: він показує, чому саме виникла потреба в більш сучасних, коротших і безпечніших процесах.

Патент CN104230815А пропонує ще один варіант синтетичного процесу, де суттєву увагу приділено умовам ключових стадій та вибору реагентів відновлення/циклізації [31]. В описі згадуються типові для промислового органічного синтезу режими температур для ацилювання, низькотемпературного нітрування та високотемпературного гідролізу, що дозволяє оцінювати енерговитрати й апаратурні вимоги. Характерною

особливістю є використання гідразингідрату як відновника на одній зі стадій, що може змінювати профіль безпеки та домішковий склад у порівнянні з каталізаторним гідруванням. Також заявляється застосування специфічних реагентів для циклізації (замість класичної схеми “діамін + CS 2 → може бути спрямовано на покращення виходу або спрощення виділення продукту. Для підвищення ефективності синтезу такі рішення цікаві, але потребують критичного аналізу: чи справді вони зменшують кількість стадій/очишень, чи лише переносять проблему в іншу точку (наприклад, у складніший контроль побічних продуктів). Отже, CN104230815A розширює набір “інженерних варіантів” для оптимізації, особливо щодо стадій відновлення та циклізації.

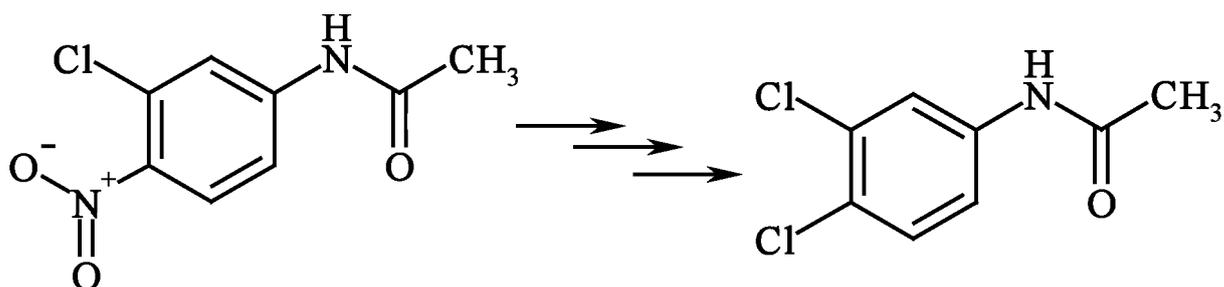
Патент CN109053585B відображає більш сучасний підхід до інтенсифікації синтезу, який включає акценти на виборі метилюючих агентів і умов реакції з огляду на безпеку та екологічність [32]. У таких процесах ключовим вузлом часто є метилювання тіольного інтермедіату: традиційні метилюючі агенти (наприклад, диметилсульфат або метилйодид) ефективні, але токсичні й небезпечні, тому їх заміна на “м’якші” реагенти може бути важливим шляхом підвищення загальної технологічної ефективності. Також у патенті розглядаються варіанти відновлення нітросполук до діамінів із використанням альтернативних відновних систем, що може впливати на чистоту та фільтруваність реакційних мас. Для магістерської роботи цей документ корисний як приклад еволюції процесу: оптимізація вже не зводиться лише до виходу, а включає показники EHS (екологія, охорона праці, промислова безпека) та спрощення апаратурного оформлення. Аналіз CN109053585B дозволяє виділити сучасні тренди: заміна особливо небезпечних реагентів, скорочення стадій нейтралізації/промивок, підвищення селективності через м’якші умови. Отже, патент формує перспективний напрям “підвищення ефективності” у широкому, технологічному розумінні.

Європейський патент EP2642995A2 належить до того ж сімейства, що й WO2012070068 та US20130303781A1, і важливий як підтвердження

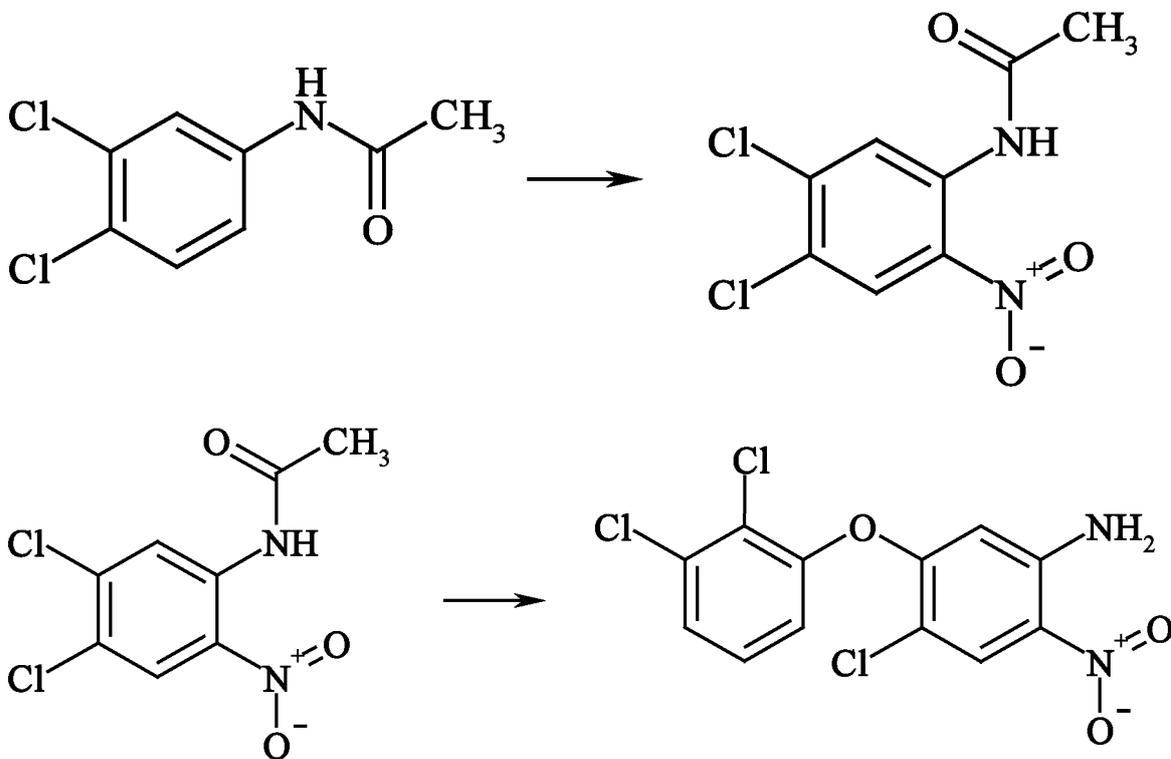
міжнародної патентної охорони та стабільності концепції процесу [33]. У документі закріплено логіку стадій: формування ароматичного інтермедіату, перетворення до нітроаніліну/діаміну, циклізація з карбондисульфідом до бензimidазол-2-тіолу та метилювання з отриманням триклабендазолу через сольові форми. Для цілей огляду це джерело є зручним тим, що демонструє “канонічний” промисловий маршрут, з яким можна зіставляти інші патентні рішення, оцінюючи відмінності у стадіях, умовах і способах очищення. ЕР-публікації зазвичай добре підкреслюють вимоги до відтворюваності, що безпосередньо пов’язано з темою підвищення ефективності синтезу: мінімізація варіабельності якості партій, стабільність кристалічної форми, контроль домішок. Також документ корисний для формулювання висновку, що найбільш “жорсткими” стадіями процесу залишаються відновлення та циклізація/метилювання — саме там найчастіше пропонуються модифікації в інших патентах. Отже, EP2642995A2 слугує опорним джерелом для систематизації всієї патентної літератури щодо синтезу триклабендазолу.

Аналіз наукових і патентних джерел свідчить, що незалежно від конкретного маршруту синтезу триклабендазолу базується **на однаковому наборі ключових стадій**, які відрізняються переважно умовами проведення, вибором реагентів та способами очищення.

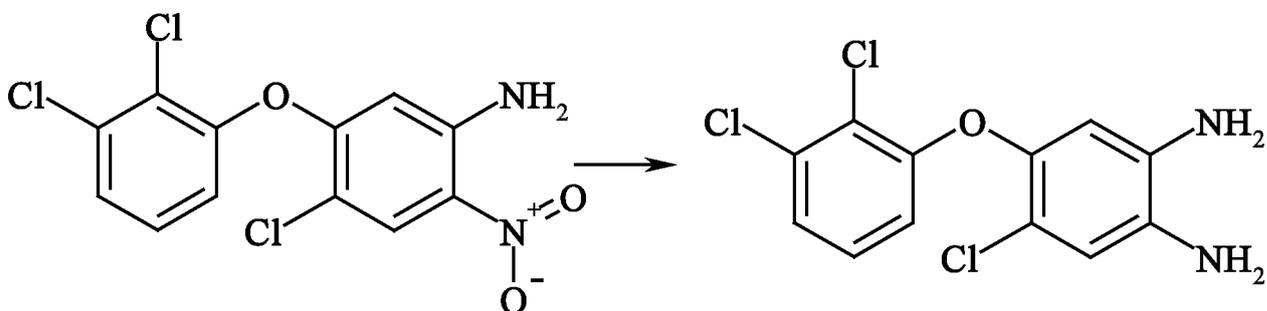
1. Формування хлорованого ароматичного попередника. У всіх маршрутах вихідною основою є багатохлорований ароматичний фрагмент, який забезпечує специфічну структуру майбутнього бензimidазольного ядра. Ця стадія може включати етерифікацію, ацилювання або конденсацію з фенольними компонентами. Саме тут закладається регіоселективність і подальша реакційна здатність молекули.



2. Введення нітрогрупи та отримання нітроароматичного інтермедіату. Нітрування є типовою стадією для подальшого формування о-фенілендіамінового фрагмента. У більшості патентів ця стадія розглядається як критична з точки зору безпеки та контролю екзотермії, особливо при масштабуванні.

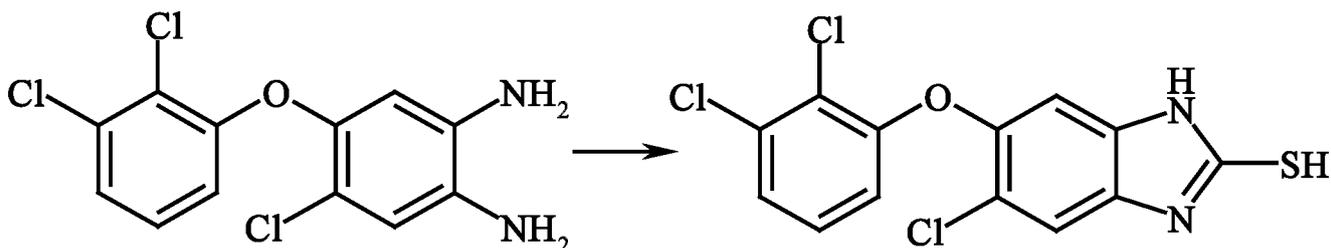


3. Відновлення нітрогрупи до о-фенілендіаміну. Це одна з центральних стадій синтезу. Застосовуються як каталізаторні методи (гідрування), так і хімічні відновники (гідразин, метал/кислота, гідриди). Якість і чистота діаміну безпосередньо впливають на ефективність наступної циклізації.

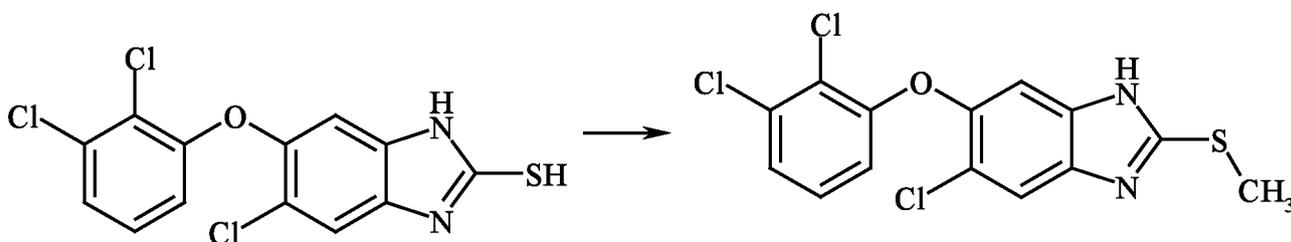


4. Циклізація з карбондисульфідом (CS₂) 2) з ут
2-тіолу. Ця стадія є універсальною для всіх процесів і формує бензimidazole

ядро. Вона часто супроводжується побічними реакціями, утворенням смолистих продуктів і потребує ретельного контролю умов.



5. Метилування тільного фрагмента. Перетворення бензimidазол-2-тіолу у S-метилтіопохідне є завершальною хімічною стадією синтезу. Саме вибір метилуючого агента і умов реакції суттєво впливає на екологічність, безпеку та чистоту продукту.



6. Виділення, солеутворення та кристалізація. Практично у всіх патентах передбачено використання сольових форм або контрольованої кристалізації як інструменту очищення та стандартизації якості субстанції. На основі зіставлення маршрутів можна виділити **кілька системних “вузьких місць”**, навколо яких і концентруються всі спроби оптимізації.

2.1. Стадія нітрування

Проблеми:

- висока екзотермічність;
- ризик полінітрування;
- складність масштабування.

Типові рішення:

- жорсткий контроль температури;
- використання розбавлених нітруючих систем;
- оптимізація порядку додавання реагентів.

2.2. Відновлення нітросполук

Проблеми:

- неповне відновлення;
- утворення важкофільтрованих осадів;
- каталізаторні залишки або токсичні побічні продукти.

Типові рішення:

- перехід від метал/кислота до каталізаторного гідрування;
- використання альтернативних відновників із кращим контролем;
- поєднання відновлення та наступної стадії без ізоляції (one-pot).

2.3. Циклізація з CS₂

Проблеми:

- токсичність і леткість CS₂;
- утворення побічних тіокарбаматів і смол;
- нестабільність проміжних продуктів.

Типові рішення:

- оптимізація рН і температури;
- скорочення часу реакції;
- мінімізація контакту з повітрям;
- поєднання циклізації з наступним етапом без виділення тіолу.

2.4. Метилування тіольного інтермедіату

Проблеми:

- використання високотоксичних метилуючих агентів;
- утворення надлишкових солей;
- складність очищення кінцевого продукту.

Типові рішення:

- заміна метилйодиду або диметилсульфату на менш небезпечні агенти;
- проведення реакції в м'якших умовах;
- використання сольових форм для селективного виділення продукту.

2.5. Кінцеве очищення та контроль якості

Проблеми:

- поліморфізм;
- варіабельність розміру частинок;
- накопичення слідових домішок.

Типові рішення:

- солеутворення як етап очищення;
- контрольована кристалізація;
- мінімізація кількості перекристалізацій.

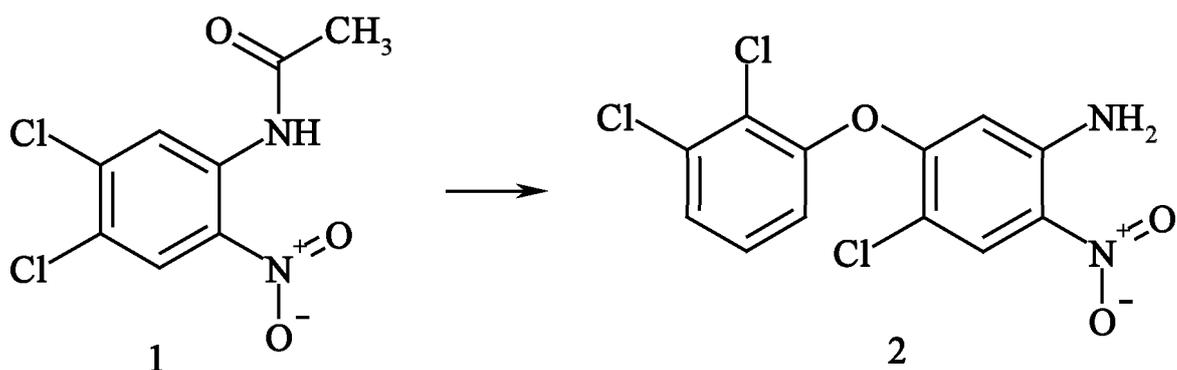
Таким чином, аналіз літературних і патентних джерел свідчить, що підвищення ефективності синтезу триклабендазолу не зводиться до оптимізації однієї окремої реакції. Воно досягається комплексним підходом, що включає скорочення кількості стадій, заміну небезпечних реагентів, поєднання операцій, використання солей як інструменту очищення та керування кристалізацією. Саме ці напрями формують науково обґрунтовану основу для подальших експериментальних досліджень.

Розділ 2. Матеріали і методи дослідження

Для синтезу було використано реактиви компанії Enamine Ltd (Київ, Україна) та розчинники аналітичної якості («ч.д.а.»). ЯМР-спектроскопію проводили на спектрометрі Varian VXR-400 при частотах 400 МГц для ^1H та 101 МГц для ^{13}C у розчинах DMSO-d_6 використовуючи TMS як внутрішній стандарт. Значення хімічних зсувів (δ) і констант спінової взаємодії (J) наводили відповідно в ppm та Гц.

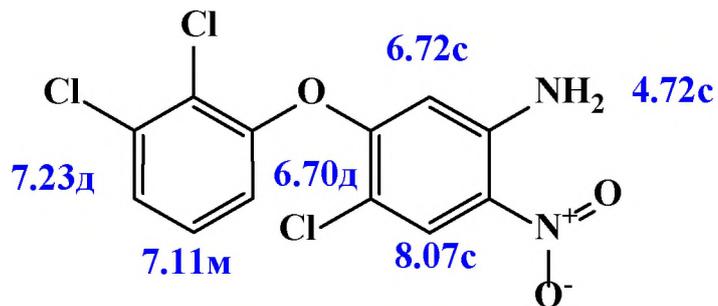
LC-MS аналіз проводили за допомогою рідинного хроматографа Agilent 1100 Series (Hewlett-Packard, Каліфорнія, США), обладнаного діодно-матричним детектором і мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL.

Схема синтезу сполуки 2

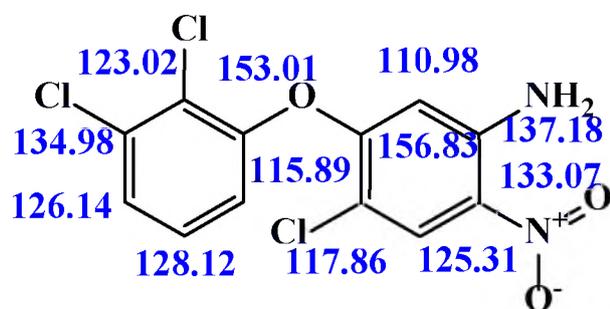


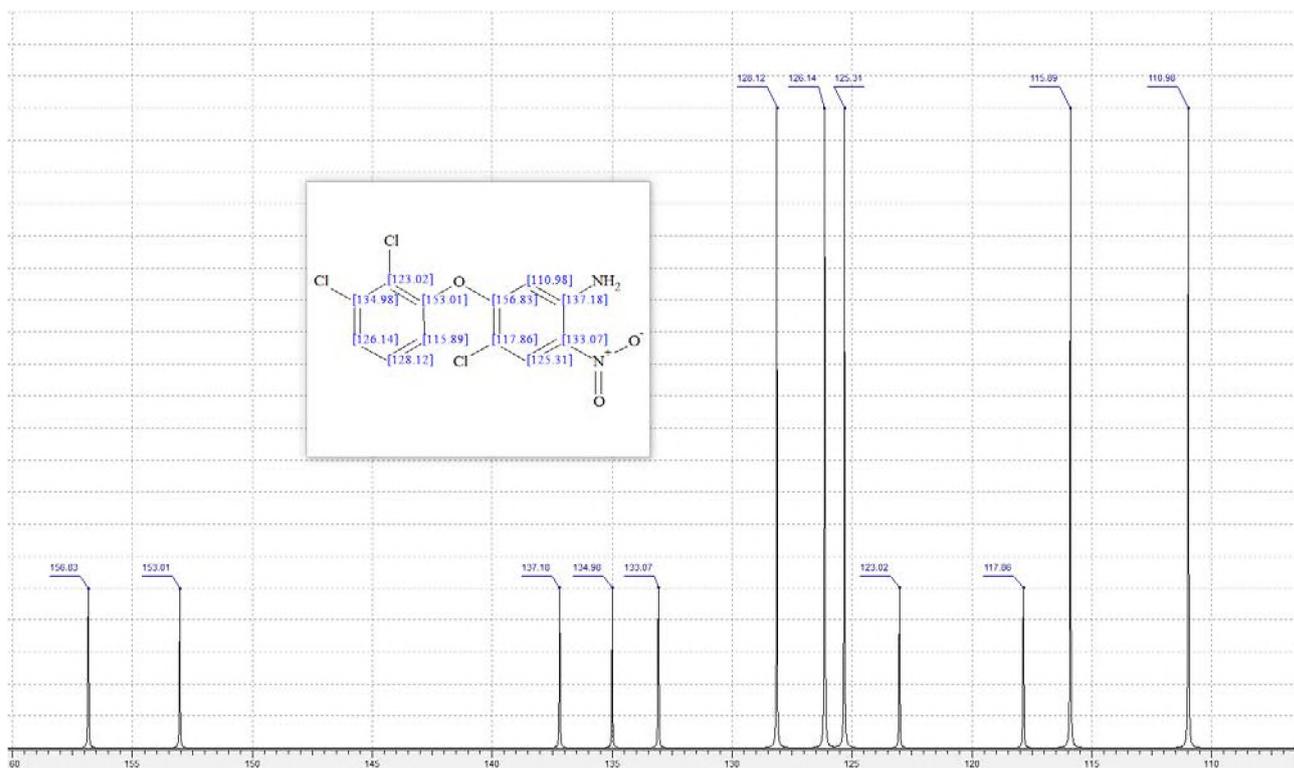
Методика синтезу. До 16,2г (0,1 моль) 2,3-дихлорофенолу у 50мл ДМФА додали 24,9г (0,1 моль) 2-нітро-4,5-дихлороацетаніліду та 41,4 (0,3 моль) карбонату калію у 1л колбі, після чого нагрівали протягом 12 год, підтримуючи температуру 90 °С. Осад відфільтрували, промили ДМФА, фільтрат випарили. Кристалізували з метанолу. Вихід 94%. MS, m/z (%): 334(100) [M+1]

Спектральні характеристики сполуки 2.



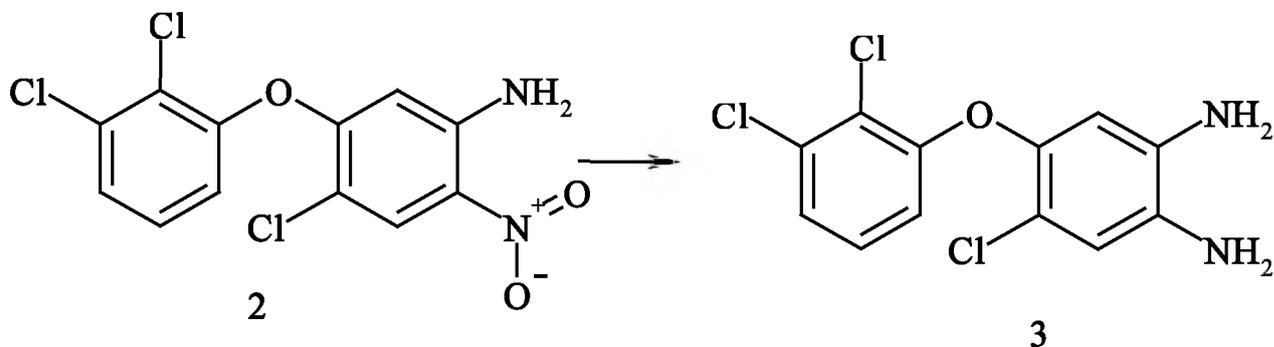
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)





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

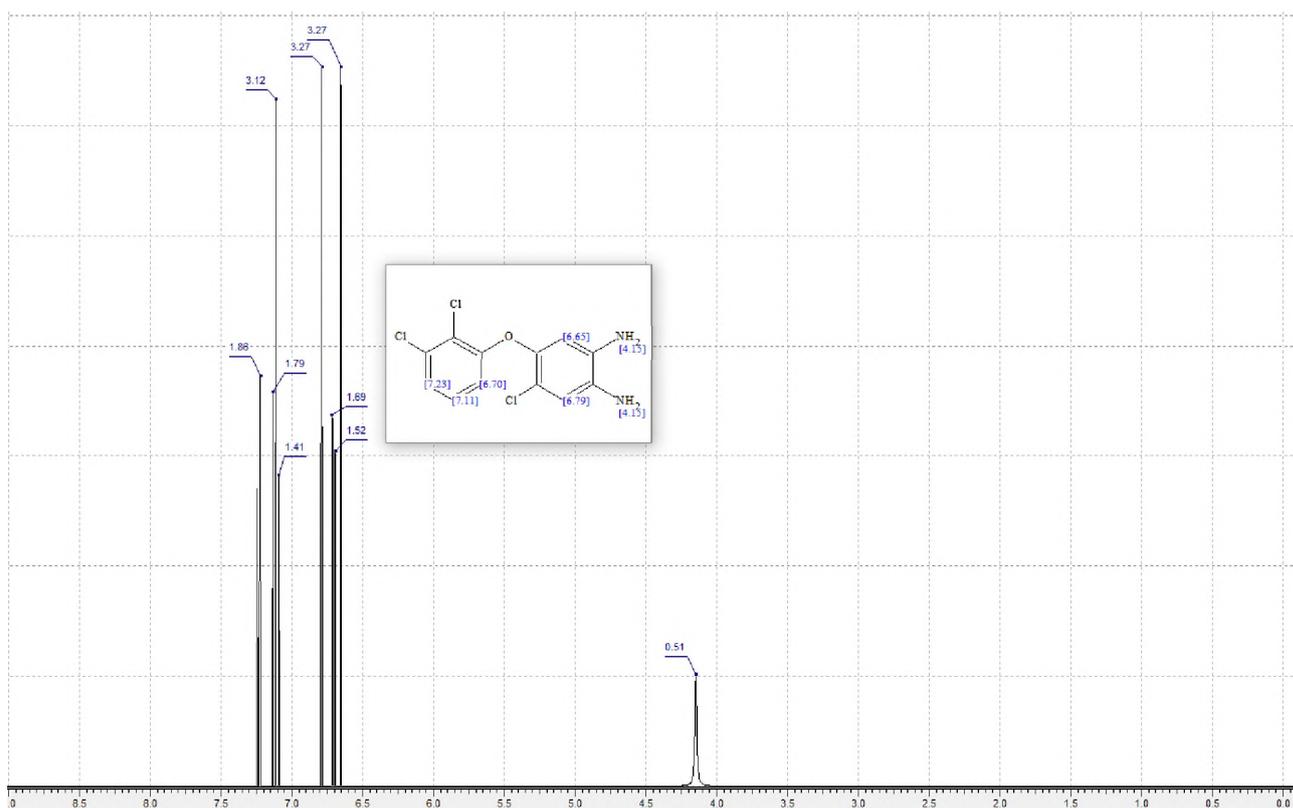
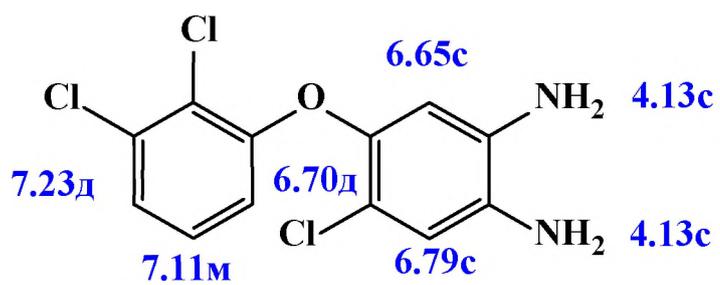
Схема синтезу сполуки 3



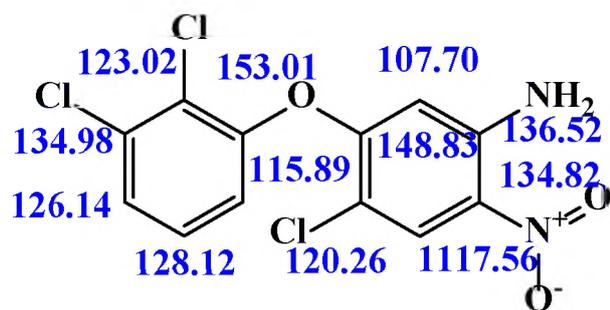
Методика синтезу сполуки 3.

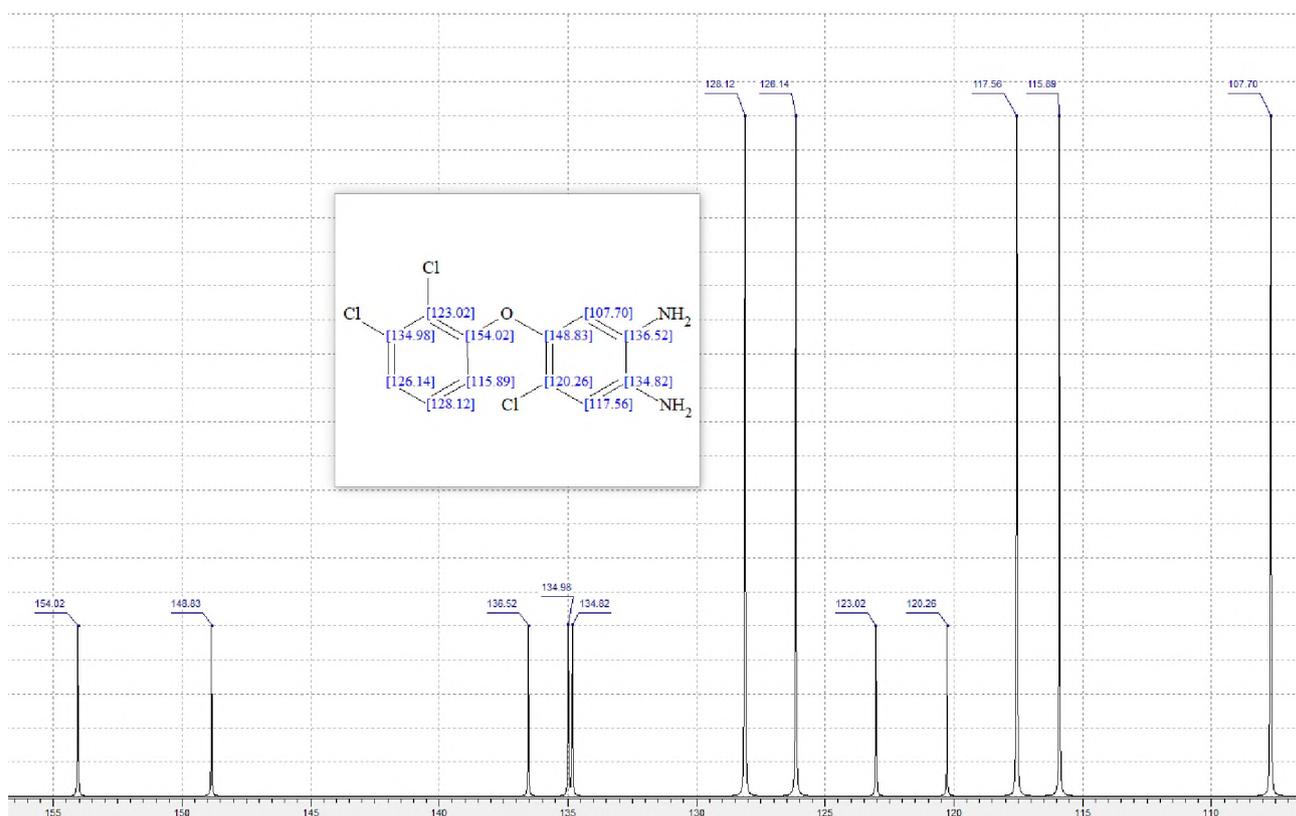
До 33,3г (0,1моль) сполуки **2** у 200мл метанолу додали 25г (0,5 моль) гідрозин-гідрату 60%. До отриманої реакційної суміші додавали порціями 5г виготовленого з нікель-алюмінієвого сплаву нікеля Ренея. Отриману реакційну суміш кип'ятили 4 години до припинення виділення газу. Відфільтровували каталізатор, фільтрат випарювали і кристалізували з водного етанолу. Вихід 96%. MS, m/z (%): 304(100) [M+1]

Спектральні характеристики сполуки 3.



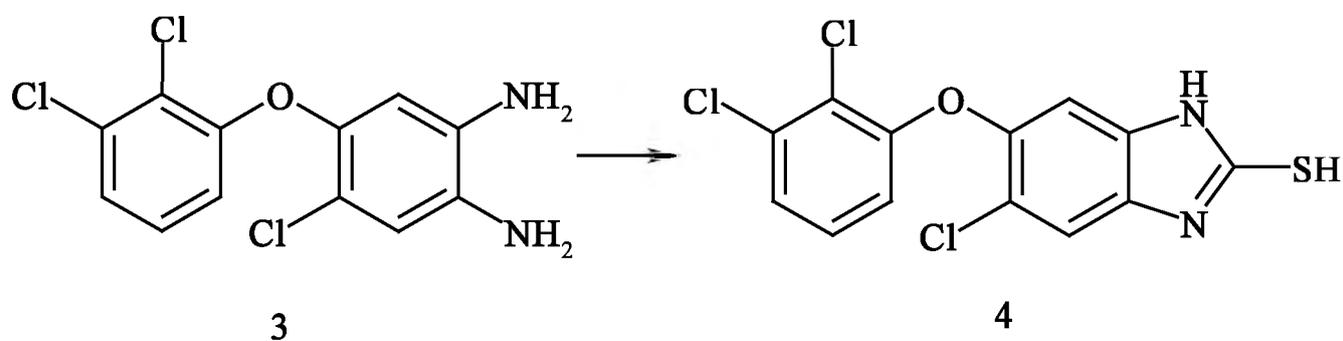
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)





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

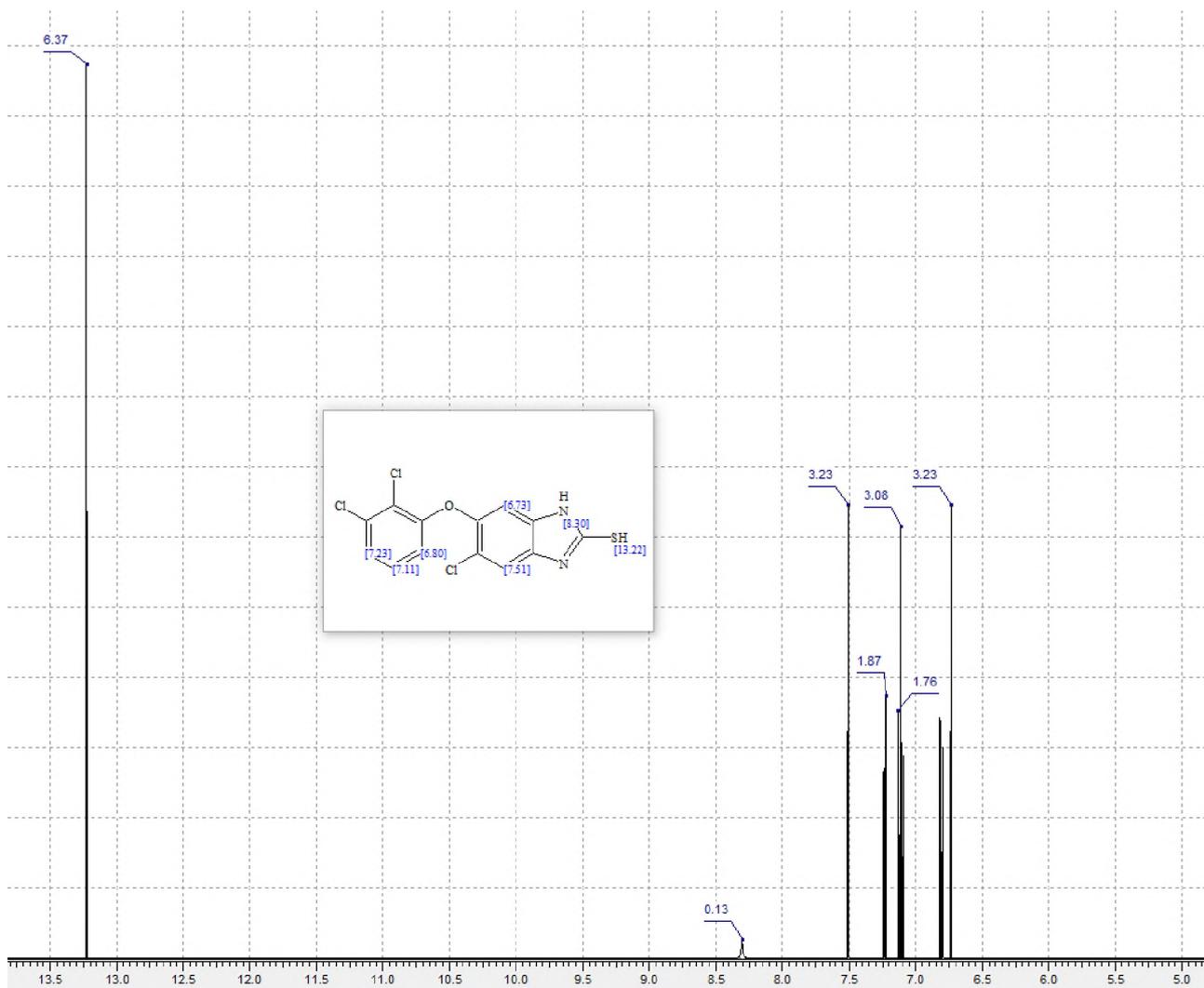
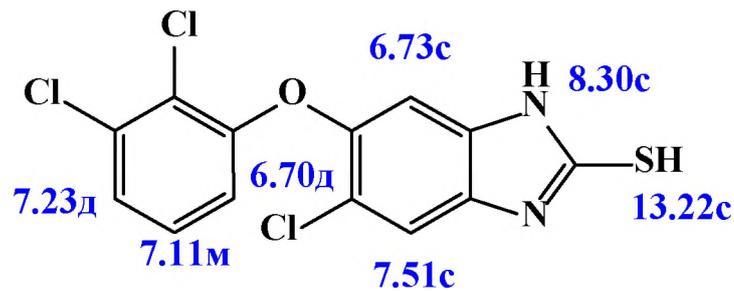
Схема синтезу сполуки 4.



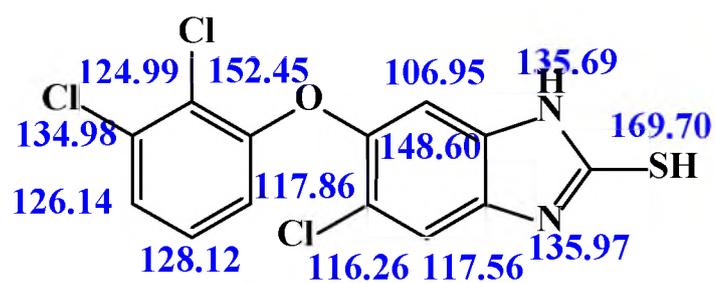
Методика синтезу сполуки 4.

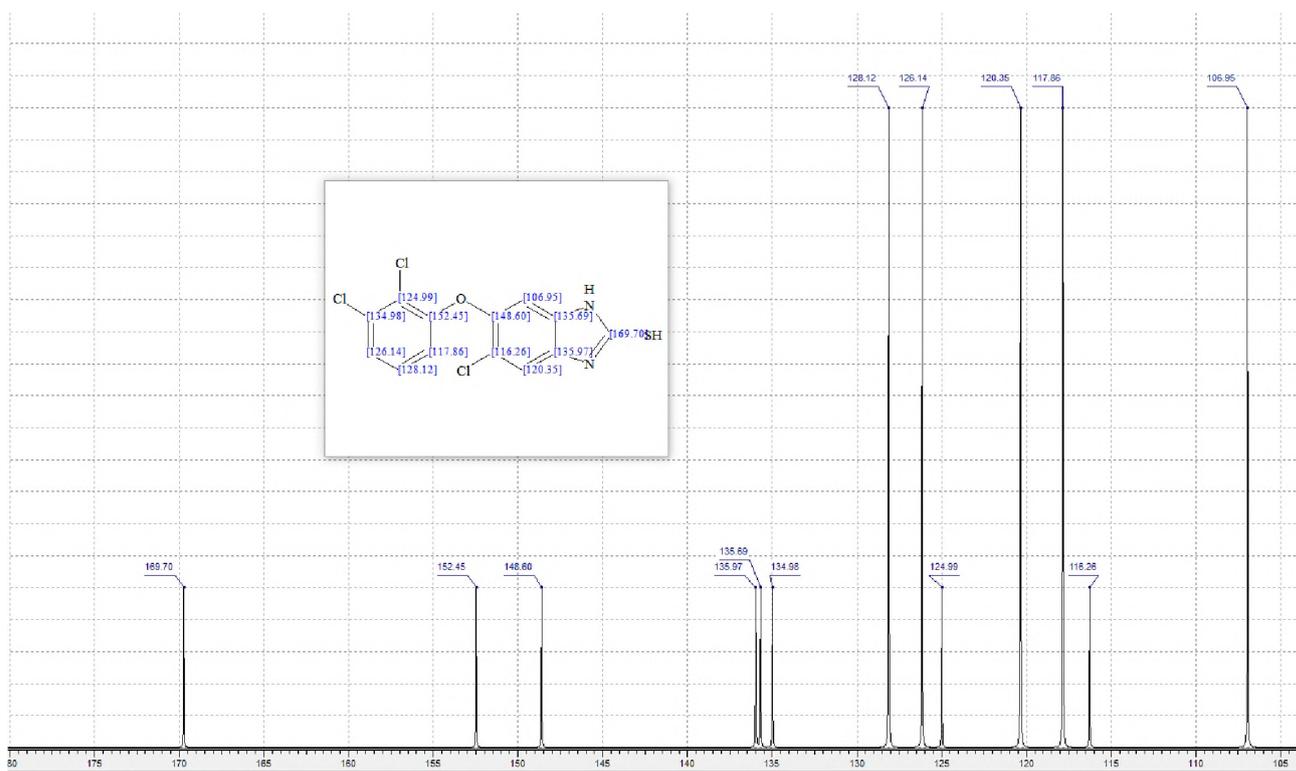
До 30,4г (0,1 моль) діаміну **3** 200мл метанолу додали 16,8г (0,1 моль) калій гідроксиду і при перемішуванні та охолодженні повільно прикапували 15,2г (0,2моль) дисульфїду вуглецю. Після завершення прикапування реакційну масу кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 6 год. Після завершення реакції протягом 2 год при 60 °С додавали воду (250мл) та оцтову кислоту. Далі знову додавали воду (250мл) і нагрівали до 90 °С упродовж 2 год, після чого суміш фільтрували та промивали гарячою водою для одержання цільової сполуки. Вихід 90%. MS, m/z (%): 346(100) [M+1]

Спектральні характеристики сполуки 4



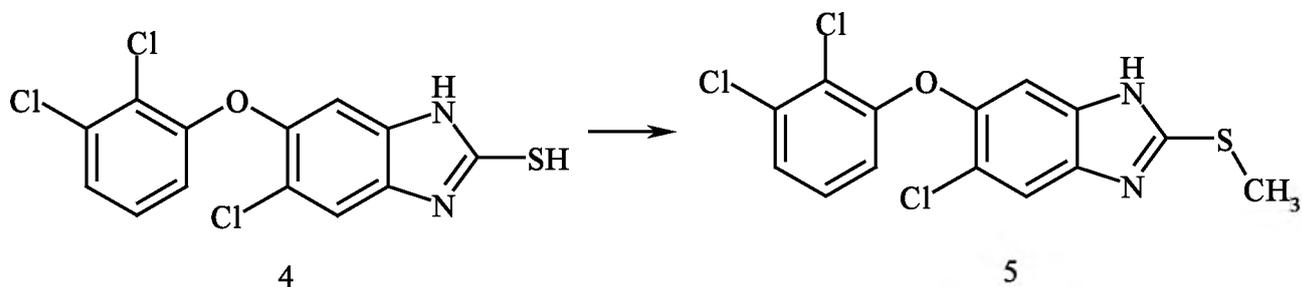
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)





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

Схема синтезу сполуки 5

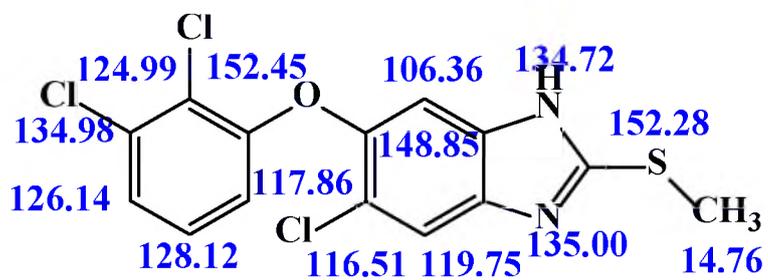
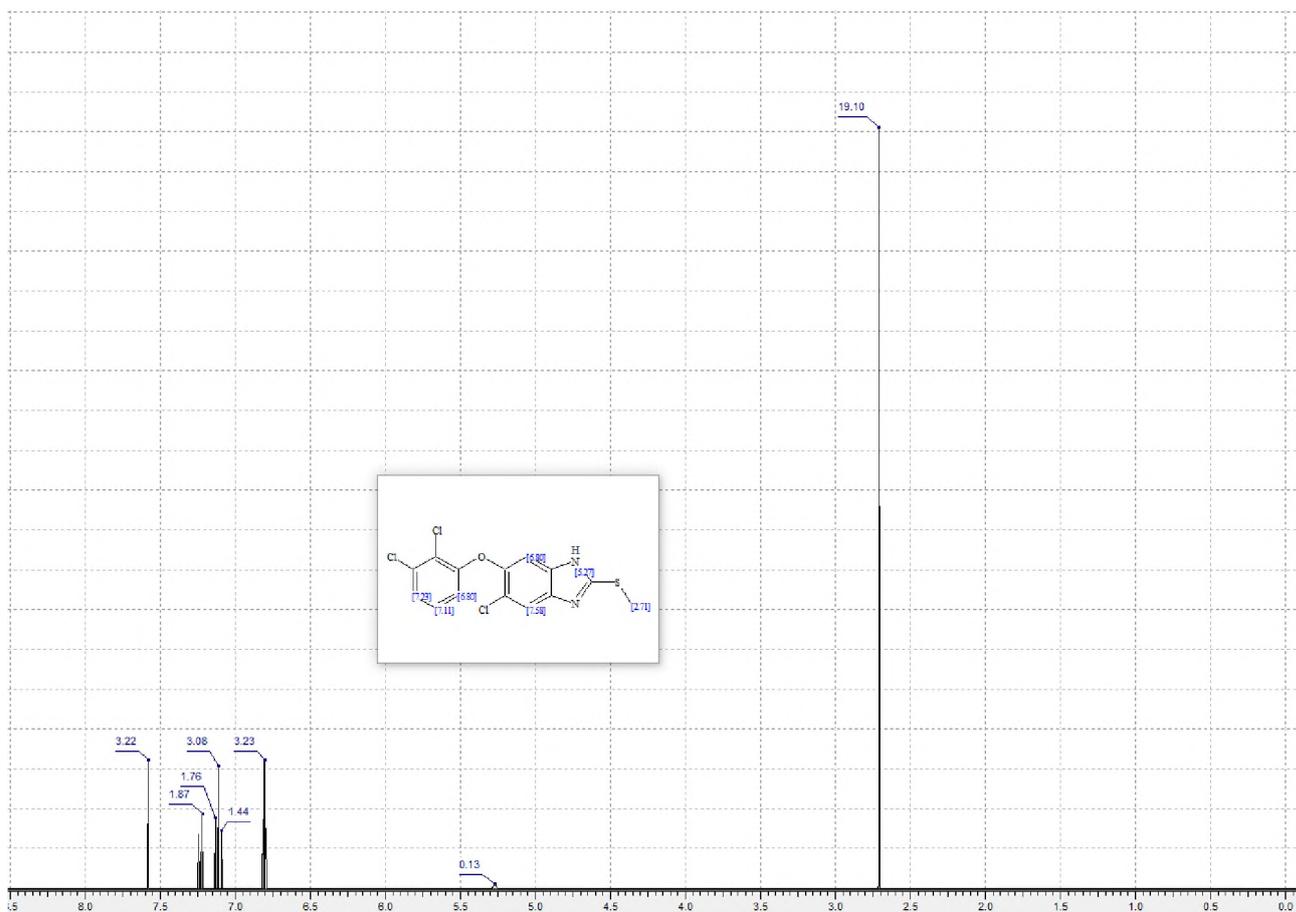
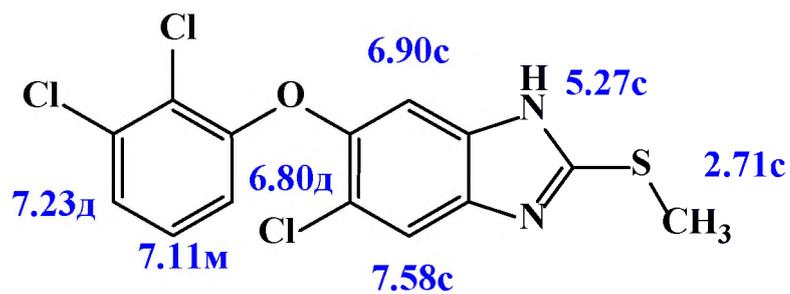


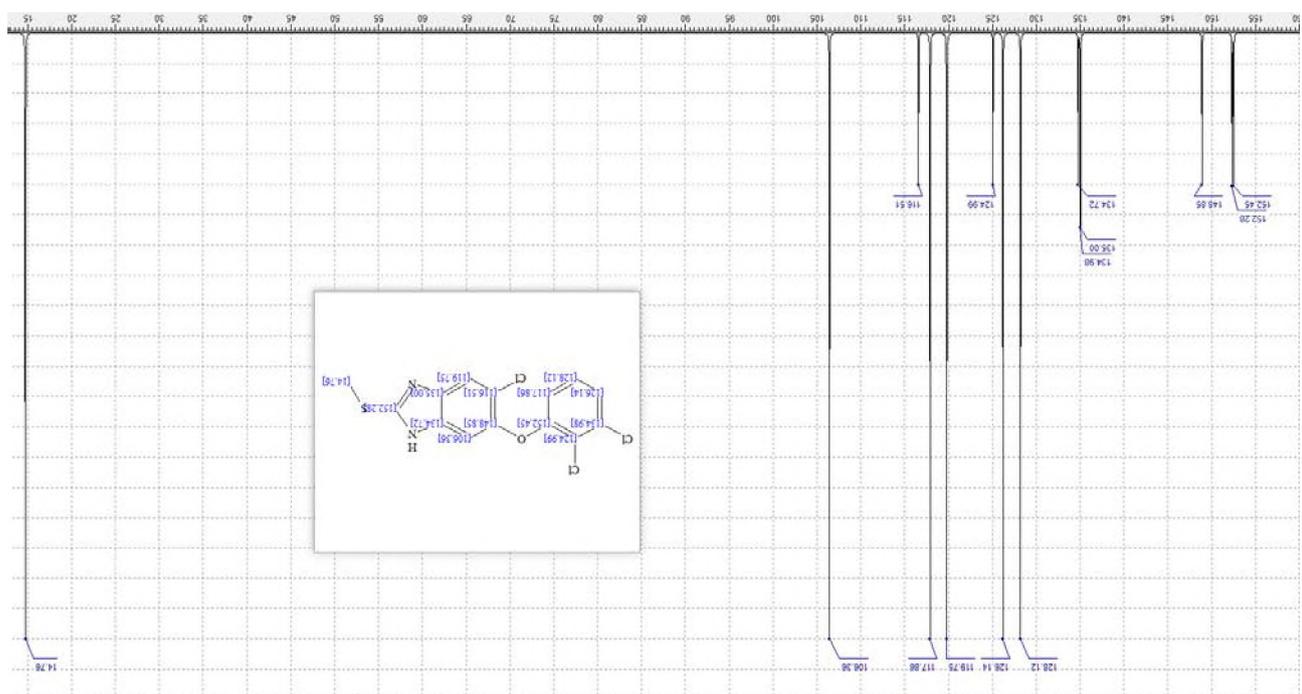
Методика синтезу сполуки 5.

До 34,5г (0,1 моль) сполуки 4 додали 1,38г (0,01моль) калій карбонату і 90г (1 моль) диметилкарбонату. Реакційну суміш нагрівали при 90°C впродовж 6 годин. Розчинник випарювали, залишок кристалізували з метанолу. Вихід 91%.

MS, m/z (%): 360(100) $[\text{M}+1]$

Спектральні характеристики сполуки 5





Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення

Сучасні вимоги до фармацевтичного виробництва зумовлюють необхідність постійного пошуку та вдосконалення синтетичних шляхів одержання лікарських засобів, зокрема таких важливих протипаразитарних препаратів, як триклабендазол. Традиційні методи його синтезу часто характеризуються багатостадійністю, використанням токсичних реагентів, підвищеними енерговитратами та складністю очищення проміжних і кінцевих продуктів. У зв'язку з цим актуальним завданням є розробка альтернативних синтетичних підходів, спрямованих на підвищення загальної ефективності процесу, збільшення виходів на окремих стадіях, спрощення експериментального виконання та заміну небезпечних реагентів на більш екологічно безпечні аналоги.

Запропонований нами синтетичний підхід до одержання сполук 2–5 (схеми 2–5) базується на послідовному поєднанні добре контрольованих органічних перетворень, кожне з яких характеризується високою селективністю та добрими виходами. Усі стадії синтезу здійснювалися з використанням доступних реагентів і стандартного лабораторного обладнання, без необхідності застосування високого тиску або складних каталітичних систем.

Сумарно маршрут відзначається технологічною простотою, відтворюваністю та стабільно високими виходами цільових продуктів, що є важливою перевагою при розробці нових синтетичних підходів до функціоналізованих гетероциклічних систем.

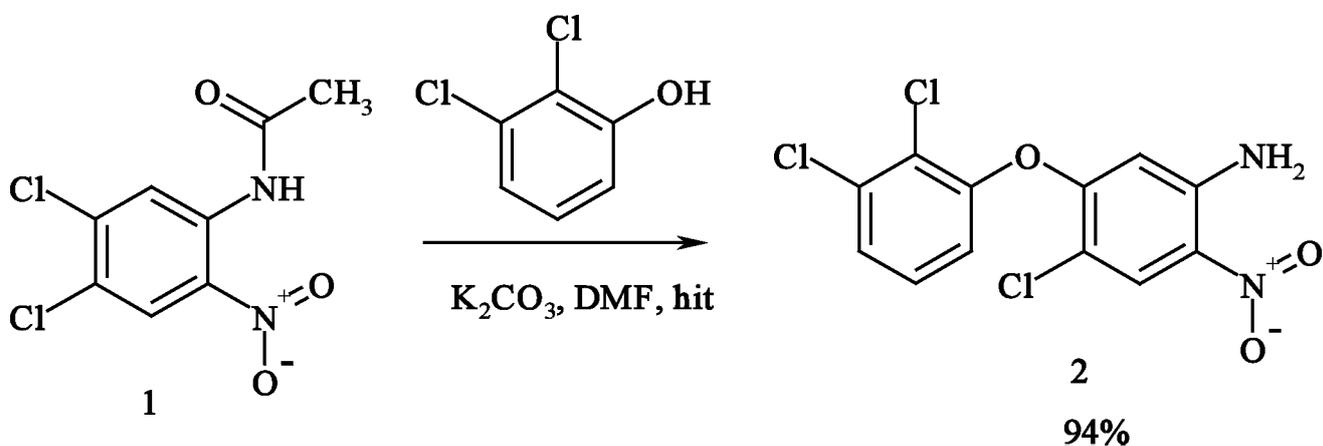


Схема 1

Одержання сполуки 2 (схема 1) здійснювали шляхом нуклеофільного ароматичного заміщення між 2,3-дихлорофенолом та 2-нітро-4,5-дихлороацетанілідом у присутності карбонату калію в середовищі ДМФА. Застосування карбонату калію як основи забезпечує ефективне утворення фенолят-аніону без перебігу побічних реакцій, що часто спостерігаються при використанні сильніших лугів.

Реакція проходить гладко при температурі 90 °С та приводить до утворення цільового продукту з високим виходом 94 %. Важливо відзначити, що осад неорганічних солей легко відділяється фільтруванням, а очищення продукту здійснюється простою кристалізацією з метанолу. Таким чином, дана стадія поєднує високу ефективність та експериментальну простоту.

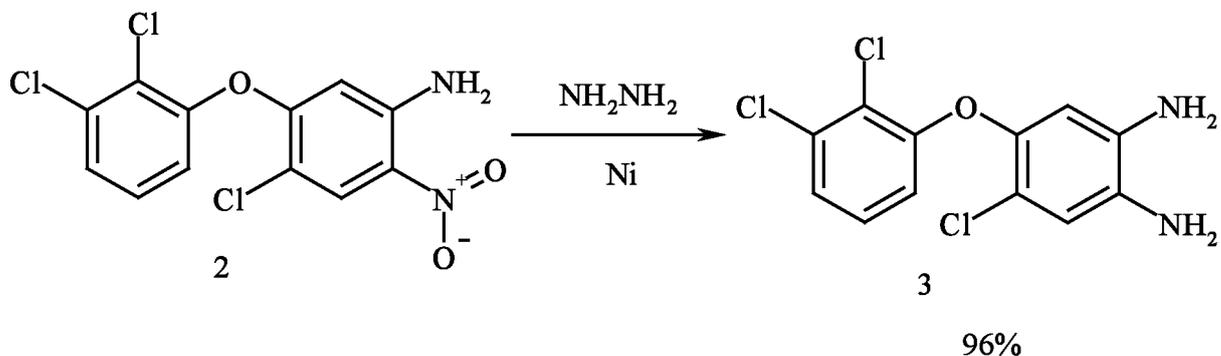


Схема 2

Перетворення сполуки 2 у діамін 3 (схема 2) проводили шляхом відновлення нітрогрупи гідразин-гідратом у присутності нікелю Ренея. Обраний метод є зручним з практичної точки зору, оскільки дозволяє уникнути використання молекулярного водню та спеціалізованих автоклавів.

Реакція перебігає з високою селективністю, не супроводжується дегалогенуванням ароматичного ядра та завершується з виходом 96 %. Простота виконання експерименту, відсутність складних стадій очищення та високий вихід роблять дану методику привабливою для використання в багатоетапних синтезах.

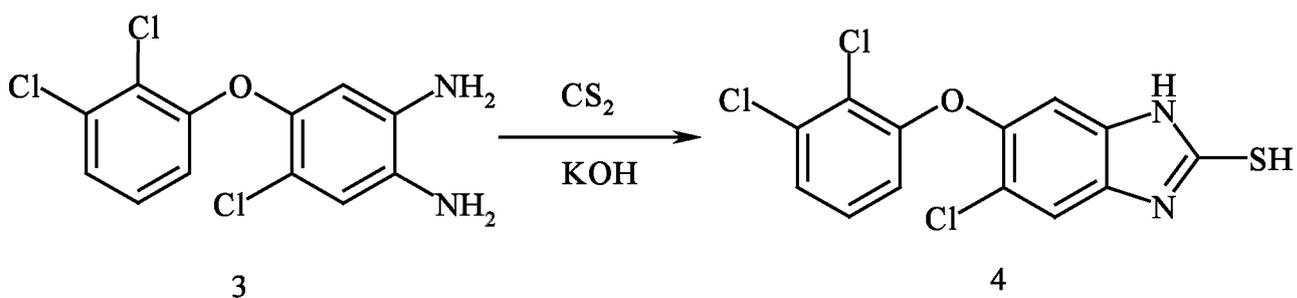


Схема 3

Наступна стадія синтезу (схема 3) передбачає взаємодію діаміну 3 з дисульфідом вуглецю в лужному середовищі з подальшою кислотною обробкою. Реакція проходить контрольовано, без утворення значної кількості побічних продуктів, що підтверджується високим виходом сполуки 4 (90 %).

Важливою перевагою даної методики є використання простих реагентів та стандартних умов нагрівання, а також можливість ізолювання цільового продукту фільтруванням без застосування складних методів очищення.

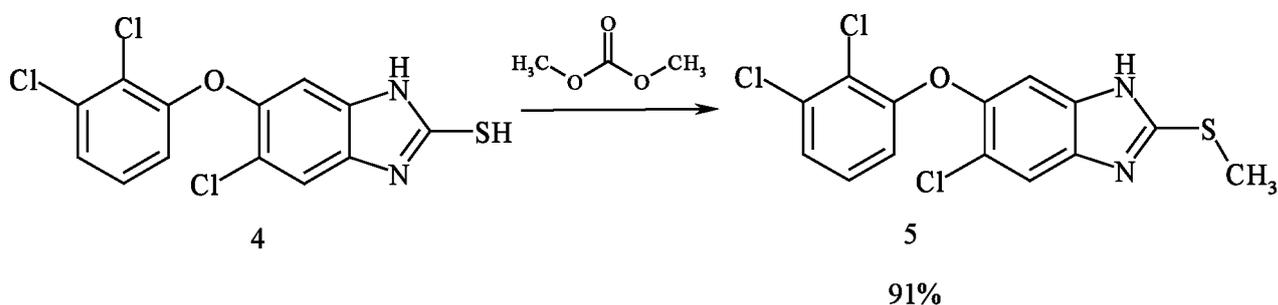


Схема 4

Особливу увагу заслуговує фінальна стадія синтезу — S-алкілювання тіольної групи сполуки 4 з утворенням сполуки 5 (схема 4). На відміну від традиційних підходів, у даній роботі як метилувальний агент використано диметилкарбонат, що є принципово важливою перевагою з точки зору безпеки та екологічності процесу.

Відомо, що для S-метилування тіолів часто застосовують йодистий метил або диметилсульфат, які характеризуються високою токсичністю, канцерогенністю та потребують підвищених заходів безпеки. Використання диметилкарбонату дозволяє ефективно уникнути цих недоліків, зберігаючи при цьому високу селективність реакції.

Реакція проходить у присутності невеликої кількості карбонату калію при температурі 90 °С та завершується з високим виходом 91 %. Очищення продукту обмежується випаровуванням розчинника та кристалізацією з метанолу, що додатково підкреслює простоту й практичність запропонованої методики.

Таким чином, усі стадії запропонованого синтетичного маршруту характеризуються високими виходами (90–96 %) та простотою експериментального виконання. Особливо важливою є фінальна стадія S-метилування з використанням диметилкарбонату, яка демонструє можливість ефективної заміни традиційних токсичних метилувальних агентів на більш безпечні альтернативи без втрати виходу та селективності.

Отримані результати підтверджують доцільність використання запропонованого підходу для синтезу функціоналізованих похідних та створюють передумови для подальшої оптимізації процесу й можливого масштабування.

Висновки

1. Запропонований синтетичний маршрут одержання сполук 2–5 характеризується раціональною послідовністю стадій, високою селективністю ключових перетворень та стабільно високими виходами цільових продуктів на всіх етапах синтезу, що свідчить про його загальну ефективність та доцільність застосування.
2. Реакції нуклеофільного ароматичного заміщення, відновлення нітрогрупи та циклізації проходять за відносно м'яких умов із використанням доступних реагентів і стандартного лабораторного обладнання, що забезпечує простоту експериментального виконання та хорошу відтворюваність результатів.
3. Високі виходи проміжних і кінцевих сполук (90–96 %) у поєднанні з простими методами виділення й очищення (фільтрування, кристалізація) істотно знижують втрати речовини та трудомісткість процесу, що є важливим чинником підвищення загальної ефективності синтезу.
4. Фінальна стадія S-метилування з використанням диметилкарбонату демонструє можливість успішної заміни традиційних токсичних метилувальних агентів (йодистого метилу, диметилсульфату) на більш безпечний та екологічно прийнятний реагент без зниження виходу і селективності реакції.
5. Отримані результати підтверджують перспективність запропонованого підходу як ефективного шляху оптимізації синтезу функціоналізованих похідних, структурно пов'язаних із триклабендазолом, та створюють передумови для подальшого вдосконалення процесу і його можливого масштабування.

Список літературних джерел

- 1 World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 23rd List, 2023 [Електронний ресурс]. – 2023. – Режим доступу: (дата звернення: 02.02.2026).
- 2 Pan American Health Organization (PAHO). Neglected Infectious Diseases – Fascioliasis: Fact Sheet [Електронний ресурс]. – 2018. – Режим доступу: (дата звернення: 02.02.2026).
- 3 Novartis. Novartis receives FDA approval for Egaten® for the treatment of fascioliasis, a neglected tropical disease [Електронний ресурс]. – 13.02.2019. – Режим доступу: (дата звернення: 02.02.2026).
- 4 Wolff K., Eckert J. Efficacy of triclabendazole against *Fasciola hepatica* in sheep and goats // *Research in Veterinary Science*. – 1983. – Vol. 34. – P. 187–190.
- 5 Bennett J. L., Köhler P. *Fasciola hepatica*: action in vitro of triclabendazole on immature and adult stages // *Parasitology*. – 1987. – Vol. 95. – P. 547–558.
- 6 Wessely K., Reischig H. L., Heinerman M., Stempka R. Human fascioliasis treated with triclabendazole (Fasinex®) for the first time // *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. – 1988. – Vol. 82, No. 5. – P. 743–744. – DOI: 10.1016/0035-9203(88)90222-2.
- 7 Keiser J., Utzinger J. Triclabendazole for the treatment of fascioliasis and paragonimiasis // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2005. – Vol. 14, No. 12. – P. 1513–1526.
- 8 Fairweather I. Triclabendazole: new skills to unravel an old(ish) enigma // *Journal of Helminthology*. – 2005. – Vol. 79, No. 3. – P. 227–234.
- 9 Fairweather I. Triclabendazole progress report, 2005–2009: an advancement of learning? // *Journal of Helminthology*. – 2009. – Vol. 83, No. 2. – P. 139–150.
- 10 U.S. Food and Drug Administration (FDA). 208711Orig1s000 Multi-Discipline Review (triclabendazole, Egaten) [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу: (дата звернення: 02.02.2026).

-
- 11 World Health Organization. Report of the WHO Informal Meeting on use of triclabendazole in fascioliasis control [Электронный ресурс]. – 2007. – Режим доступа: (дата звернення: 02.02.2026).
 - 12 Power C., Danaher M., Sayers R., O'Brien B., Furey A., Jordan K. Investigation of the migration of triclabendazole residues to dairy products and processing fractions // *Journal of Dairy Science*. – 2013. – Vol. 96, No. 7. – P. 4145–4153.
 - 13 U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Egaten (triclabendazole): Prescribing Information* [Электронный ресурс]. – 2019. – Режим доступа: (дата звернення: 02.02.2026).
 - 14 PubChem (NIH). *Triclabendazole (CID 50248): compound summary* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: (дата звернення: 02.02.2026).
 - 15 Indian Pharmacopoeia Commission. *Triclabendazole (Pharmacopoeial monograph)* [Электронный ресурс]. – Режим доступа: (дата звернення: 02.02.2026).
 - 16 Chen J., Xu R., Zhu P., Zhao H. Solubility and mixing thermodynamic properties of triclabendazole in 14 neat solvents at elevated temperatures from 278.15 to 318.15 K // *Journal of Chemical & Engineering Data*. – 2021. – Vol. 66, No. 9. – P. 3598–3607. – DOI: 10.1021/acs.jced.1c00466.
 - 17 Real D., Orzan L., Leonardi D., Salomon C. J. Solving the delivery problems of triclabendazole using cyclodextrins // *AAPS PharmSciTech*. – 2018. – (повнотекст. pdf) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: (дата звернення: 02.02.2026).
 - 18 Real D., Orzan L., Leonardi D., Salomon C. J. Improving the dissolution of triclabendazole from stable crystalline solid dispersions formulated for oral delivery // *AAPS PharmSciTech*. – 2020. – Vol. 21. – Article 16.
 - 19 Muzi L. P., Maggio R. M., та ін. A QbD approach for the formulation and control of triclabendazole in uncoated tablets: from polymorphs to drug formulation // *Pharmaceutics*. – 2024. – Vol. 16. – Article 1594.

-
- 20 FAO. *Triclabendazole (veterinary drug residue evaluation / dossier pdf)* [Електронний ресурс]. – 2009. – Режим доступу: (дата звернення: 02.02.2026).
- 21 Mottier L., Alvarez L., Lanusse C. Triclabendazole biotransformation and comparative metabolism: in vitro studies // *Xenobiotica*. – 2004. – (дані PubMed) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: (дата звернення: 02.02.2026).
- 22 Robinson M. W., Lawson J., Trudgett A., Hoey E. M., Fairweather I. The comparative metabolism of triclabendazole sulphoxide by resistant and susceptible *Fasciola hepatica* // *Parasitology*. – 2004. – (дані PubMed) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: (дата звернення: 02.02.2026).
- 23 Virkel G. L., Lifschitz A., Lanusse C. Assessment of the main metabolism pathways for the flukicide triclabendazole in sheep liver microsomes // (повнотекст. pdf) [Електронний ресурс]. – 2006. – Режим доступу: (дата звернення: 02.02.2026).
- 24 Fairweather I. Drug resistance in liver flukes // *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*. – 2020. – Vol. 12. – P. 39–59.
- 25 Thakare R., Dasgupta A., Chopra P. Triclabendazole for the treatment of fascioliasis // (дані PubMed) [Електронний ресурс]. – 2019. – Режим доступу: (дата звернення: 02.02.2026).
- 26 Iddon B., Kutschy P., Robinson A. G., Suschitzky H., Kramer W., Neugebauer F. A. 2H-Benzimidazoles (isobenzimidazoles). Part 7. A new route to triclabendazole and congeneric benzimidazoles // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1992. – No. 22. – P. 3129–3134. – DOI: 10.1039/P19920003129.
- 27 Process for preparation of triclabendazole : пат. WO 2012070068 A2. – Publ. 31.05.2012 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: (дата звернення: 02.02.2026).

-
- 28 Process for preparation of triclabendazole : пат. US 2013/0303781 A1. – Publ. 21.11.2013 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: (дата звернення: 02.02.2026).
- 29 Preparation method of triclabendazole : пат. CN 103360323 A. – Publ. 23.10.2013 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: (дата звернення: 02.02.2026).
- 30 Method for preparing triclabendazole : пат. CN 101555231 B. – Publ. (за Google Patents) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: (дата звернення: 02.02.2026).
- 31 Preparation method of triclabendazole : пат. CN 104230815 A. – Publ. (за Google Patents) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: (дата звернення: 02.02.2026).
- 32 Synthetic method of triclabendazole : пат. CN 109053585 B. – Publ. (за Google Patents) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: (дата звернення: 02.02.2026).
- 33 EP 2642995 A2. Process for preparation of triclabendazole : пат. EP 2642995 A2. – Publ. 02.10.2013 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: (дата звернення: 02.02.2026).