

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
СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛУ

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

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. Робота присвячена розробці та удосконаленню синтетичного підходу до одержання сульфаметоксазолу — одного з найважливіших антибактеріальних препаратів сульфаніламідного ряду. Основну увагу зосереджено на оптимізації ключових стадій синтезу, зокрема одержанні 3-аміно-5-метилізоксазолу як стратегічного напівпродукту. Запропоновано модифікований одностадійний метод синтезу ізоксазольного фрагмента з доступних етилацетату та ацетонітрилу у присутності сильної основи, що характеризується експериментальною простотою та перспективністю подальшої оптимізації. Показано доцільність заміни піридину на триетиламін на стадії сульфонілювання, що дозволяє знизити токсичність і вартість процесу без втрати виходу та селективності. Фінальна стадія гідролізу забезпечує одержання сульфаметоксазолу з практично кількісним виходом. Отримані результати підтверджують ефективність запропонованого синтетичного маршруту та його потенціал для застосування в лабораторній і напівпромисловій практиці.

Ключові слова: сульфаметоксазол, 3-аміно-5-метилізоксазол, ізоксазольні похідні, сульфонілювання, синтетичні методи, оптимізація синтезу, фармацевтичні інтермедіати, органічний синтез.

Abstract. The present work is devoted to the development and improvement of a synthetic approach to the preparation of sulfamethoxazole, one of the most important antibacterial drugs of the sulfonamide class. Particular attention is focused on the optimization of key stages of the synthesis, especially the preparation of 3-amino-5-methylisoxazole as a strategic intermediate. A modified one-step method for the synthesis of the isoxazole fragment from readily available ethyl acetate and acetonitrile in the presence of a strong base is proposed; this method is characterized by experimental simplicity and potential for further optimization. The feasibility of replacing pyridine with triethylamine at the sulfonylation stage is demonstrated, allowing a reduction in process toxicity and cost without loss of yield or selectivity. The final hydrolysis step affords sulfamethoxazole in an almost quantitative yield.

The obtained results confirm the efficiency of the proposed synthetic route and its potential applicability in laboratory and semi-industrial practice.

Keywords: sulfamethoxazole, 3-amino-5-methylisoxazole, isoxazole derivatives, sulfonylation, synthetic methods, synthesis optimization, pharmaceutical intermediates, organic synthesis.

ЗМІСТ

Вступ	5
Розділ 1. Огляд літератури	8
Розділ 2. Матеріали і методи дослідження	24
Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення	31
Висновки	34
Список використаних джерел	35

Вступ

Актуальність теми

Сульфаметоксазол залишається одним із базових антибактеріальних препаратів сульфаніламідного ряду, що широко застосовується в клінічній практиці у складі комбінованих лікарських засобів. Сучасні вимоги до фармацевтичного виробництва зумовлюють необхідність удосконалення методів його синтезу з метою підвищення ефективності, безпечності та економічної доцільності технологічних процесів. Особливо актуальним є пошук раціональних шляхів одержання ключових напівпродуктів, зокрема 3-аміно-5-метилізоксазолу, а також заміна токсичних і дорогих реагентів на більш доступні аналоги. У цьому контексті дослідження, спрямовані на оптимізацію синтетичних стадій та адаптацію процесів до сучасних принципів органічного і фармацевтичного синтезу, є своєчасними та мають важливе наукове і практичне значення.

Мета і завдання дослідження

Мета дослідження - розробити та експериментально обґрунтувати альтернативний метод синтезу сульфаметоксазолу, спрямований на оптимізацію ключових стадій процесу, зокрема одержання 3-аміно-5-метилізоксазолу, із використанням доступних реагентів, зниження токсичності та вартості синтезу, а також підвищення технологічної ефективності і перспективності масштабування.

Для досягнення поставленої мети у роботі передбачено виконання таких **завдань**:

1. Проаналізувати літературні джерела щодо існуючих методів синтезу сульфаметоксазолу й ключового напівпродукту 3-аміно-5-метилізоксазолу.
2. Розробити та апробувати модифікований одностадійний метод одержання 3-аміно-5-метилізоксазолу з етилацетату та ацетонітрилу у присутності сильної основи.

3. Оптимізувати стадію сульфонілювання ізоксазольного аміну шляхом заміни піридину на триетиламін та оцінити вплив цієї заміни на вихід і селективність.
4. Провести синтез N-ацетилсульфаметоксазолу та здійснити його лужний гідроліз до сульфаметоксазолу; визначити виходи на кожній стадії.
5. Підтвердити структуру проміжних і кінцевого продуктів методом мас-спектрометрії та узагальнити переваги запропонованого синтетичного маршруту (ефективність, простота, безпечність, перспективність масштабування).

Об'єктом даного дослідження є процеси органічного синтезу сульфаметоксазолу та його ключових проміжних сполук, зокрема 3-аміно-5-метилізоксазолу, у межах альтернативних синтетичних маршрутів одержання сульфаніламідних препаратів.

Предметом даного дослідження є синтетичні методи одержання сульфаметоксазолу, зокрема умови та особливості модифікованого одностадійного синтезу 3-аміно-5-метилізоксазолу, стадії сульфонілювання та гідролізу, а також їх вплив на ефективність, селективність і технологічні показники запропонованого синтетичного маршруту.

Методи дослідження. У роботі застосовано комплекс загальнонаукових та спеціальних хімічних методів дослідження. Синтез проміжних і кінцевих сполук здійснювали методами класичної органічної хімії, зокрема реакціями конденсації, нуклеофільного заміщення, сульфонілювання та лужного гідролізу. Реакції проводили в розчині за контрольованих температурних умов із використанням стандартного лабораторного обладнання.

Для виділення та очищення продуктів застосовували фільтрування, випаровування розчинників, кристалізацію та промивання осадів. Контроль перебігу реакцій і попередню оцінку чистоти сполук здійснювали методами тонкошарової хроматографії. Ідентифікацію синтезованих сполук і підтвердження їх структури проводили методом мас-спектрометрії (MS). Оцінку ефективності синтетичного маршруту здійснювали шляхом аналізу

виходів на окремих стадіях, простоти експериментального виконання та можливостей подальшого масштабування.

Наукова новизна роботи. У роботі запропоновано та експериментально обґрунтовано альтернативний синтетичний маршрут одержання сульфаметоксазолу, що відрізняється раціоналізацією ключових стадій процесу. Вперше в межах даного дослідження застосовано модифікований одностадійний підхід до синтезу 3-аміно-5-метилізоксазолу з етилацетату та ацетонітрилу у присутності сильної основи як перспективну альтернативу багатостадійним літературним методам. Показано можливість заміни піридину на триетиламін на стадії сульфонілювання без зниження виходу та селективності, що дозволяє зменшити токсичність і вартість синтезу. Отримані результати розширюють уявлення про оптимізацію синтетичних підходів до сульфаніламідних препаратів та створюють підґрунтя для подальшого вдосконалення технологій їх одержання.

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості використання запропонованого альтернативного синтетичного маршруту для одержання сульфаметоксазолу в лабораторній та напівпромисловій практиці. Розроблений підхід базується на застосуванні доступних реагентів і м'якіших умов проведення реакцій, що сприяє зниженню токсичності, вартості та технологічної складності процесу. Запропоновані модифікації окремих стадій синтезу можуть бути використані при оптимізації існуючих технологій виробництва сульфаніламідних препаратів. Отримані результати також можуть бути впроваджені в навчальний процес під час підготовки фахівців з органічної та фармацевтичної хімії.

Розділ 1. Огляд літератури

Історія створення препарату сульфаметоксазолу

Сульфаметоксазол належить до класу сульфаніламідів — одних із перших системних хіміотерапевтичних засобів з вираженою антибактеріальною активністю. Незважаючи на тривалий період застосування, препарат зберігає важливу клінічну роль завдяки добре вивченому механізму дії, широкому спектру активності та можливості комбінування з триметопримом, що забезпечує виражений синергічний ефект. У складі комбінованого препарату (ко-тримоксазол) сульфаметоксазол займає ключове місце серед антибактеріальних засобів для лікування інфекцій сечовивідних шляхів, респіраторних інфекцій та опортуністичних інфекцій, зокрема *Pneumocystis jirovecii*. Порівняно з іншими представниками класу, сульфаметоксазол характеризується оптимальним балансом ефективності, фармакокінетичних властивостей та доступності, що зумовлює його стале використання у клінічній практиці.

У одній із перших робіт, присвячених синтезу і дослідженню цього препарату L. J. Scheinman[1] було представлено сульфаметоксазол (Gantanol) як новий представник сульфаніламідів для лікування інфекцій сечостатевої системи. Автор наводить результати ранніх клінічних спостережень, які свідчать про високу антибактеріальну активність препарату щодо збудників урогенітальних інфекцій. Підкреслюється добра переносимість та сприятливий профіль безпеки порівняно з раніше застосовуваними сульфаніламидами. Робота має важливе значення як одне з перших повідомлень про клінічний потенціал сульфаметоксазолу.

Дослідження [2] B. L. Stewart присвячене оцінці клінічної ефективності Gantanol у пацієнтів із тяжкими формами інфекцій сечовивідних шляхів. Автор демонструє високий відсоток клінічного та бактеріологічного одужання, зокрема у випадках, резистентних до стандартної терапії. Окрему увагу приділено тривалості лікування та рецидивам інфекцій. Отримані результати

підтвердили перспективність сульфаметоксазолу для застосування у складних клінічних ситуаціях.

У статті W. V. Wulfekuhler, M. W. Thomley та L. M. Orr наведено результати клінічного випробування нового сульфаніламідів Gantanol для лікування та профілактики урогенітальних інфекцій [3]. Автори оцінюють як терапевтичний, так і профілактичний потенціал препарату, що було нетиповим підходом для того часу. Показано стабільну антибактеріальну дію та прийнятний профіль побічних ефектів. Робота суттєво розширила уявлення про клінічні можливості сульфаметоксазолу.

Публікація FDA у Federal Register містить офіційний регуляторний аналіз препарату AZO Gantanol (сульфаметоксазол), зокрема підтвердження того, що препарат не був вилучений з ринку з міркувань безпеки чи неефективності. Документ узагальнює дані доклінічних і клінічних досліджень, поданих у межах NDA. Підкреслюється відповідність препарату вимогам ефективності та безпеки на момент реєстрації. Це джерело має важливе значення для розуміння регуляторної історії сульфаметоксазолу [4].

У роботі R. Hoigné, U. Müller та H. R. Schneider [5] представлено комбінований препарат Vactrim, що містить сульфаметоксазол і триметоприм. Автори обґрунтовують фармакологічну доцільність поєднання двох інгібіторів фолатного шляху, що забезпечує виражений синергічний антибактеріальний ефект. Наводяться клінічні дані, які демонструють переваги комбінації над монотерапією сульфаніламидами. Дослідження стало фундаментальним для впровадження ко-тримоксазолу у клінічну практику.

Фармакологічна дія сульфаметоксазолу

Загальну характеристику сульфаметоксазолу як хімічної та біологічно активної сполуки подано у довідкових матеріалах баз даних малих молекул [6]. У цих джерелах систематизовано відомості щодо хімічної будови, фізико-хімічних параметрів та основних напрямів фармакологічного застосування препарату. Окремо наголошується на ролі сульфаметоксазолу як структурного

аналога параамінобензойної кислоти, що визначає його антибактеріальний механізм дії. Наведена інформація створює фундамент для подальшого аналізу фармакологічних властивостей препарату.

Розширений огляд сульфаніламідів із позицій сучасної медичної хімії дозволяє глибше оцінити місце сульфаметоксазолу серед препаратів цього класу. Автори [7] аналізують залежність біологічної активності від структурних особливостей, а також фактори, що обмежують клінічне застосування сульфаніламідів. Значну увагу приділено питанням токсичності та міжіндивідуальної варіабельності відповіді на лікування. У цьому контексті сульфаметоксазол розглядається як один із найбільш збалансованих представників групи.

Фармакологічні особливості сульфаніламідів у цілому систематизовано в узагальнювальних клініко-фармакологічних оглядах. У таких роботах представлено класифікацію препаратів за тривалістю дії та фармакокінетичними характеристиками, що дає змогу провести коректне порівняння між окремими представниками класу. Показано [8], що сульфаметоксазол належить до середньотривалих сульфаніламідів з оптимальними параметрами розподілу та елімінації. Це обґрунтовує його широке застосування у комбінованих схемах терапії.

Окрему групу джерел становлять матеріали, присвячені комбінації сульфаметоксазолу з триметопримом [9]. У них детально пояснюється принцип послідовної блокади біосинтезу фолієвої кислоти, який лежить в основі синергічної антибактеріальної дії. Наводяться дані щодо розширення спектра активності та зниження ризику розвитку резистентності при комбінованому застосуванні. Саме ці властивості визначили клінічний успіх ко-тримоксазолу.

Проблема антибактеріальної резистентності займає важливе місце у сучасних дослідженнях сульфаметоксазолу. В окремих роботах [10] детально проаналізовано молекулярні механізми формування стійкості бактерій до сульфаніламідів. Показано, що мутації ферментів фолатного шляху та альтернативні метаболічні маршрути знижують ефективність монотерапії.

Водночас комбінування сульфаметоксазолу з триметопримом розглядається як один зі шляхів подолання цих обмежень.

Клінічну значущість комбінації триметоприм–сульфаметоксазол узагальнено в оглядових роботах, що охоплюють кілька десятиліть практичного застосування [11]. Автори аналізують результати клінічних досліджень, спектр показань та частоту побічних реакцій. Порівняння з новішими антибактеріальними препаратами демонструє, що сульфаметоксазол не втратив своєї терапевтичної цінності. Це пояснює стабільне місце препарату у сучасних протоколах лікування.

Практичні аспекти призначення ко-тримоксазолу розглянуто у клінічних настановах і аналітичних публікаціях. У них акцентується увага на необхідності індивідуального підбору дози та оцінки ризику побічних ефектів. Окремо аналізуються лікарські взаємодії та обмеження застосування у пацієнтів із супутніми захворюваннями. Такий підхід підкреслює важливість раціонального використання сульфаметоксазолу [12].

Соціально-медичне значення препарату особливо чітко простежується у роботах, присвячених застосуванню ко-тримоксазолу в країнах із низьким рівнем доходу. Показано [13], що сульфаметоксазол відіграє ключову роль у профілактиці та лікуванні опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Доступність і доведена ефективність роблять препарат важливим елементом глобальних програм охорони здоров'я.

Окремі дослідження зосереджені на питаннях безпеки застосування сульфаметоксазолу в особливих групах пацієнтів. Зокрема, аналізуються ризики використання препарату у новонароджених та механізми розвитку ядерної жовтяниці. Автори наголошують на необхідності суворого дотримання вікових обмежень. Ці дані мають важливе значення для клінічної практики [14].

Регуляторні документи та офіційні інструкції узагальнюють результати доклінічних і клінічних досліджень препарату. У них систематизовано показання, протипоказання, побічні реакції та рекомендації щодо дозування. Такі джерела забезпечують уніфікований підхід до застосування

сульфаметоксазолу. Вони слугують основою для національних та міжнародних клінічних рекомендацій [15].

Національні фармакотерапевтичні монографії [16] доповнюють регуляторні дані більш детальним аналізом клінічного застосування ко-тримоксазолу. Описано різні режими терапії, особливості застосування у спеціальних групах пацієнтів та оцінку співвідношення користі й ризику. Сульфаметоксазол у таких документах розглядається як ключовий компонент комбінованого препарату. Це підкреслює його стабільне місце у фармакотерапії інфекційних захворювань.

Завершує цей тематичний блок експериментальне обґрунтування синергічної взаємодії сульфаметоксазолу з триметопримом. Наведені дані [17] підтверджують підсилення антибактеріальної дії при комбінованому застосуванні на клітинному та організмовому рівнях. Саме цей ефект визначає унікальність сульфаметоксазолу серед інших сульфаніламідів. Робота логічно узагальнює фармакологічну характеристику препарату.

Фармакодинаміка сульфаметоксазолу

Ключові уявлення про фармакодинамічну взаємодію сульфаметоксазолу та триметоприму сформувалися на основі експериментальних досліджень [18] синергії цих сполук. Показано, що одночасне інгібування двох послідовних стадій синтезу фолієвої кислоти призводить до значного посилення антибактеріального ефекту. Такий механізм дозволяє досягати бактерицидної дії, тоді як кожен із компонентів окремо проявляє переважно бактеріостатичний ефект. Це дослідження заклало фармакодинамічне підґрунтя для створення ко-тримоксазолу.

Подальший розвиток концепції синергії отримав підтвердження у роботах, виконаних із застосуванням сучасних молекулярно-біологічних методів. Детально показано, що взаємне підсилення дії триметоприму та сульфаметоксазолу обумовлене не лише послідовною блокадою ферментів, а й змінами внутрішньоклітинного метаболізму бактерій. Автори [19] демонструють, що така взаємодія знижує адаптаційний потенціал

мікроорганізмів. Це суттєво поглиблює розуміння фармакодинаміки комбінованого препарату.

Клінічні аспекти фармакодинаміки ко-тримоксазолу розглянуто в ранніх оглядових дослідженнях [20], які аналізують зв'язок між дозуванням та антибактеріальним ефектом. Наведено дані про залежність клінічної ефективності від підтримання достатніх концентрацій обох компонентів у плазмі крові. Показано, що порушення цього балансу може призводити до зниження терапевтичного ефекту. Такі висновки стали основою для стандартизації співвідношення компонентів у лікарських формах.

Значний внесок у розуміння фармакодинаміки сульфаметоксазолу зробили дослідження, присвячені фармакокінетично-фармакодинамічним (PK/PD) співвідношенням. У цих роботах аналізується вплив концентрації препарату та тривалості експозиції на антимікробну активність [21]. Показано, що ефективність ко-тримоксазолу значною мірою залежить від часу перебування концентрації вище мінімальної інгібуючої концентрації. Це має практичне значення для оптимізації режимів дозування.

Офіційні регуляторні документи узагальнюють результати доклінічних і клінічних досліджень фармакодинаміки препарату [22]. У них наведено підтвердження синергічної дії та обґрунтування фіксованого співвідношення сульфаметоксазолу і триметоприму. Окремо зазначено, що саме така комбінація дозволяє досягати стабільного клінічного ефекту при широкому спектрі інфекцій. Дані цих документів слугують основою для клінічних рекомендацій.

У клінічних оглядах також звертається увага на фармакодинамічні обмеження ко-тримоксазолу. Розглядаються ситуації, за яких ефективність препарату може знижуватися, зокрема при високій бактеріальній резистентності або порушеннях імунної відповіді. Підкреслюється необхідність раціонального використання препарату з урахуванням локальних даних чутливості збудників. Це дозволяє зберегти клінічну ефективність сульфаметоксазолу [23].

Особливе місце у фармакодинамічних дослідженнях займає застосування ко-тримоксазолу при *Pneumocystis jirovecii pneumonia* [24]. Клінічні спостереження демонструють високу ефективність препарату навіть при тяжких формах захворювання. Пояснюється це чутливістю збудника до блокади фолатного метаболізму. Таким чином, фармакодинамічні властивості сульфаметоксазолу мають вирішальне значення для лікування опортуністичних інфекцій.

Подальші дослідження спрямовані на оптимізацію дозування з урахуванням фармакодинамічних параметрів. Проведені клінічні порівняння [25] різних дозових режимів показали, що зменшення дози може зберігати ефективність за умови достатньої експозиції препарату. Це відкриває можливості для зниження токсичності без втрати терапевтичного ефекту. Такі дані є важливими для персоналізованої фармакотерапії.

Метаналізи та систематичні огляди підтверджують стабільність фармакодинамічного ефекту ко-тримоксазолу в різних клінічних умовах. Узагальнення результатів численних досліджень демонструє відтворюваність синергічної дії препарату [26]. Показано, що ефективність сульфаметоксазолу зберігається при дотриманні рекомендованих режимів лікування. Це підкріплює його позиції у сучасних клінічних протоколах.

Окремі роботи зосереджені на впливі ко-тримоксазолу на супутні фізіологічні процеси організму. Аналізуються зміни кислотно-лужного балансу та метаболічні ефекти, пов'язані з фармакодинамікою препарату. Хоча ці ефекти не є основними, вони можуть мати клінічне значення при тривалому застосуванні [27]. Такі спостереження доповнюють загальну картину дії сульфаметоксазолу.

Історичний аспект фармакодинаміки сульфаніламідів представлено в узагальнювальних оглядах, що порівнюють препарати короткої та тривалої дії. У цьому контексті сульфаметоксазол розглядається як препарат із оптимальною тривалістю фармакологічного ефекту [28]. Це дозволяє забезпечувати

ефективну антибактеріальну дію без надмірного накопичення в організмі. Така характеристика додатково пояснює його широке клінічне застосування.

Завершують блок рекомендаційні матеріали для практичних лікарів, у яких фармакодинамічні властивості ко-тримоксазолу розглядаються з позицій раціональної антибактеріальної терапії. Підкреслюється важливість урахування співвідношення дози, тривалості лікування та клінічної відповіді. Сульфаметоксазол у цих документах постає як добре вивчений і передбачуваний компонент комбінованого препарату [29]. Це логічно підсумовує сучасні уявлення про його фармакодинаміку.

Показання та протипоказання сульфаметоксазолу

Клінічні рекомендації міжнародних експертних груп визначають ко-тримоксазол як препарат першої лінії для лікування та профілактики пневмоцистної пневмонії у дорослих і підлітків. У настановах [30] підкреслюється висока ефективність сульфаметоксазолу щодо *Pneumocystis jirovecii*, а також добре прогнозований терапевтичний ефект. Окремо наголошується на ролі препарату у пацієнтів з імунодефіцитними станами. Таким чином, сульфаметоксазол займає ключове місце у лікуванні опортуністичних інфекцій.

Ранні рекомендації Центрів з контролю та профілактики захворювань заклали основу для використання ко-тримоксазолу в профілактичних схемах у пацієнтів груп високого ризику. Наведено обґрунтування тривалого застосування препарату з метою попередження розвитку пневмоцистної пневмонії [31]. Показано, що профілактичне використання значно знижує захворюваність і смертність. Це підтверджує не лише лікувальне, а й профілактичне значення сульфаметоксазолу.

Національні фармакотерапевтичні довідники систематизують показання та протипоказання до застосування ко-тримоксазолу в повсякденній клінічній практиці. Описано широкий спектр інфекцій, для лікування яких може застосовуватися препарат, включаючи інфекції сечовивідних шляхів, дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту. Водночас чітко визначено основні

протипоказання, зокрема гіперчутливість до сульфаніламідів. Такі джерела [32] є орієнтиром для практичних лікарів.

Клінічні настанови з лікування інфекцій сечовивідних шляхів приділяють окрему увагу ролі сульфаметоксазолу у терапії неускладнених форм захворювання. Показано [33], що препарат залишається ефективним за умови низького рівня локальної резистентності збудників. Автори наголошують на необхідності регіонального моніторингу чутливості. Це підкреслює важливість раціонального вибору антибактеріальної терапії.

Подальший розвиток цих рекомендацій відображено в міжнародних клінічних протоколах, де уточнено місце ко-тримоксазолу серед інших антибактеріальних засобів. Визначено ситуації [34], у яких застосування сульфаметоксазолу є доцільним, а також випадки, коли слід надавати перевагу альтернативним препаратам. Особливу увагу приділено балансу між ефективністю та ризиком побічних реакцій. Це дозволяє оптимізувати клінічне використання препарату.

Офіційні інструкції до лікарських засобів детально регламентують показання, режими дозування та обмеження застосування ко-тримоксазолу. У таких документах [35] систематизовано інформацію щодо можливих побічних реакцій з боку кровотворної системи, шкіри та нирок. Підкреслюється необхідність дотримання рекомендованих доз. Ці дані забезпечують стандартизований і безпечний підхід до терапії.

Клінічні довідники з первинної медичної допомоги доповнюють регуляторну інформацію практичними рекомендаціями щодо призначення препарату. Описано типові клінічні сценарії [36], у яких ко-тримоксазол може бути використаний з максимальною користю. Водночас звертається увага на обмеження у пацієнтів із супутніми захворюваннями. Такий підхід сприяє індивідуалізації лікування.

Університетські та лікарняні протоколи антибіотикотерапії акцентують увагу на ролі сульфаметоксазолу у лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів [37]. Зазначається, що препарат рекомендується за умови, якщо рівень

резистентності *Escherichia coli* не перевищує встановленого порогу. Це підкреслює важливість локальних епідеміологічних даних. Сульфаметоксазол у таких протоколах розглядається як ефективний, але селективний засіб.

Педіатричні та спеціалізовані лікарняні монографії приділяють значну увагу безпеці застосування ко-тримоксазолу. Описано вікові обмеження, ризику тяжких побічних реакцій та необхідність корекції дозування [38]. Підкреслюється, що у дітей і новонароджених препарат має застосовуватися з особливою обережністю. Це розширює уявлення про межі клінічного використання сульфаметоксазолу.

Рекомендації професійних асоціацій з лікування ВІЛ-асоційованих інфекцій детально описують [39] показання до призначення ко-тримоксазолу. Препарат розглядається як базовий засіб для профілактики та лікування пневмоцистної пневмонії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Наводяться чіткі критерії початку та припинення терапії. Це підкреслює важливу роль сульфаметоксазолу у сучасній інфектології.

Онкологічні та інфекційні клінічні ресурси доповнюють перелік показань, зокрема для імунокомпрометованих пацієнтів [40]. Описано алгоритми профілактичного застосування препарату під час хіміотерапії. Показано, що правильне використання ко-тримоксазолу значно знижує ризик тяжких інфекційних ускладнень. Це розширює сферу застосування сульфаметоксазолу.

Завершують цей блок національні клінічні протоколи, у яких узагальнено показання та протипоказання до застосування препарату в умовах реальної клінічної практики [41]. Наведено стандартизовані підходи до лікування поширених інфекцій. Сульфаметоксазол у цих документах розглядається як ефективний і доступний антибактеріальний засіб за умови раціонального використання. Це логічно підсумовує клінічний профіль препарату.

Методи синтезу сульфаметоксазолу

Методи синтезу сульфаметоксазолу та його лікарських форм формувалися паралельно з розвитком промислової технології сульфаніламідів і вимог до якості фармацевтичної продукції. Ключовими завданнями при

розробці синтетичних маршрутів є отримання стабільних напівпродуктів, мінімізація кількості стадій, відтворюваність процесу та відповідність стандартам GMP. Особливе значення має синтез 3-аміно-5-метилізоксазолу як стратегічного напівпродукту, а також вибір умов сульфонілювання та подальшої лікарської формуляції. Аналіз патентних і техніко-технологічних джерел дозволяє простежити еволюцію підходів від класичних хімічних маршрутів до спеціалізованих промислових процесів, орієнтованих на масштабування та стандартизацію.

У канадському патенті [42] описано промисловий спосіб одержання 3-аміно-5-метилізоксазолу — ключового напівпродукту для синтезу сульфаметоксазолу. Основна увага приділяється вибору вихідних реагентів і умов циклізації, що забезпечують стабільний вихід цільової сполуки. Показано можливість масштабування процесу без суттєвого погіршення якості продукту. Описаний метод орієнтований на промислове застосування та мінімізацію побічних домішок. Цей патент заклав основу для подальших технологічних удосконалень.

Німецький патент пропонує альтернативний підхід до одержання 3-аміно-5-метилізоксазолу з акцентом на оптимізацію стадій синтезу. У документі [43] детально розглянуто температурні режими та співвідношення реагентів, що впливають на вихід і чистоту продукту. Автори підкреслюють відтворюваність методу та його придатність для безперервного або напівбезперервного виробництва. Запропонований маршрут дозволяє знизити утворення побічних продуктів. Патент має важливе значення для вибору промислово придатного синтетичного підходу.

Оглядовий матеріал ScienceDirect Topics узагальнює інформацію щодо синтезу сульфаніламідів, зокрема сульфаметоксазолу, у контексті споріднених сполук, таких як сульфасомідин. Наводиться загальна схема формування сульфонамідного фрагмента та взаємозв'язок між будовою напівпродуктів і кінцевого препарату [44]. Матеріал має довідковий характер і дозволяє швидко зорієнтуватися в класичних підходах до синтезу. Особливу увагу приділено

типовим промисловим маршрутам. Джерело корисне для порівняльного аналізу синтетичних стратегій.

Технічна документація Spectrum Chemical містить узагальнений опис виробничого процесу отримання сульфаметоксазолу фармакопейної якості [45]. Наведено блок-схему виробництва, що охоплює стадії синтезу, очищення та контролю якості. Документ орієнтований на відповідність стандартам USP і GMP. Особливу увагу приділено критичним контрольним точкам процесу. Це джерело є цінним для розуміння практичної реалізації синтезу в умовах фармацевтичного виробництва.

У китайському патенті описано метод одержання натрієвої солі сульфаметоксазолу з акцентом на покращення розчинності та технологічності препарату. Запропоновано умови нейтралізації та кристалізації, що забезпечують стабільні фізико-хімічні характеристики продукту. Автори розглядають переваги солеутворення для подальшого виготовлення лікарських форм. Показано можливість інтеграції процесу у стандартні виробничі лінії. Патент орієнтований на фармацевтичне застосування [46].

Європейський патент присвячений отриманню сульфонамідних розчинів, у тому числі тих, що містять сульфаметоксазол. Описано технологічні підходи до стабілізації розчинів і контролю концентрації активної речовини. Наведено приклади фармацевтичної обробки, придатні для різних лікарських форм. Документ демонструє приклад адаптації хімічного синтезу до потреб фармацевтичної технології [47]. Він має значення для розробки ін'єкційних та рідких форм.

Повний текст опису до зазначеного європейського патенту дозволяє детальніше проаналізувати технологічні аспекти запропонованих рішень [48]. Розглянуто допоміжні речовини, умови зберігання та стабільність розчинів. Наведені приклади демонструють практичну реалізацію патентних положень. Це джерело доповнює узагальнений патентний опис конкретними технологічними деталями. Воно є корисним для глибшого розуміння промислових процесів.

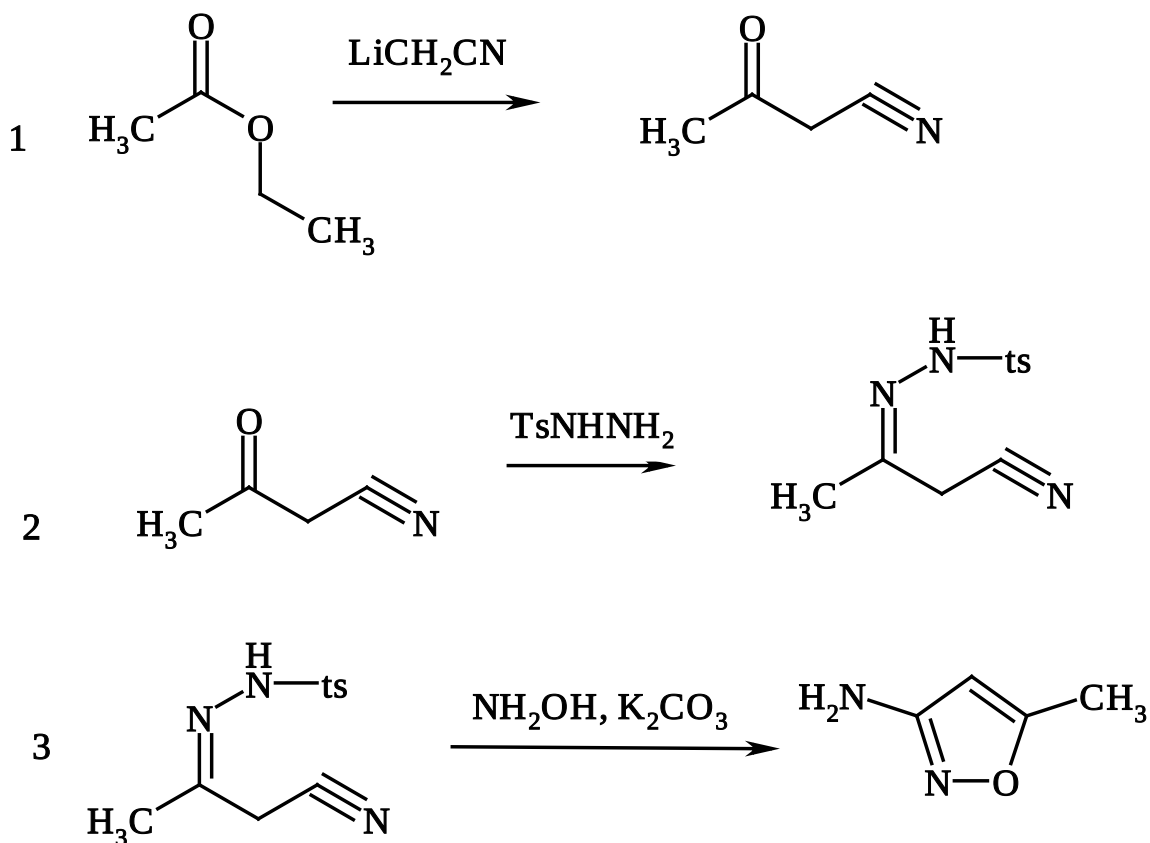
Наступний китайський патент присвячений одержанню пероральної суспензії сульфаметоксазолу [49]. Описано поєднання хімічного синтезу активної речовини з етапами фармацевтичної формуляції. Автори акцентують увагу на рівномірності розподілу діючої речовини та стабільності лікарської форми. Запропонований підхід спрямований на педіатричне застосування. Патент демонструє інтеграцію хімічного та фармацевтичного етапів.

Інший патент розглядає технологію одержання сухої суспензії сульфаметоксазолу. Описано методи сушіння та стабілізації порошкової форми з подальшим відновленням перед застосуванням. Підкреслюється зручність транспортування та зберігання препарату. Автори аналізують вплив технологічних параметрів на однорідність продукту. Робота [50] має практичну цінність для фармацевтичного виробництва.

Завершальне джерело [51], присвячене одержанню таблетованих форм сульфаметоксазолу містить інформацію про загальні підходи до виробництва цього антибіотика. Описано стадії гранулювання, пресування та контролю якості готового продукту. Основна увага приділяється відтворюваності дозування та стабільності таблеток. Показано можливість використання стандартного промислового обладнання. Цей патент логічно завершує загальну картину розвитку методів синтезу та формуляції препарату.

Підсумовуючи вище сказане, можна зробити висновок, що найбільш складним етапом синтезу сульфаметоксазолу є отримання 3-аміно-5-метилізоксазолу. Детальний аналіз цього напрямку робіт показав, що на сьогодні існують три найбільш поширені методи цього гетероциклу

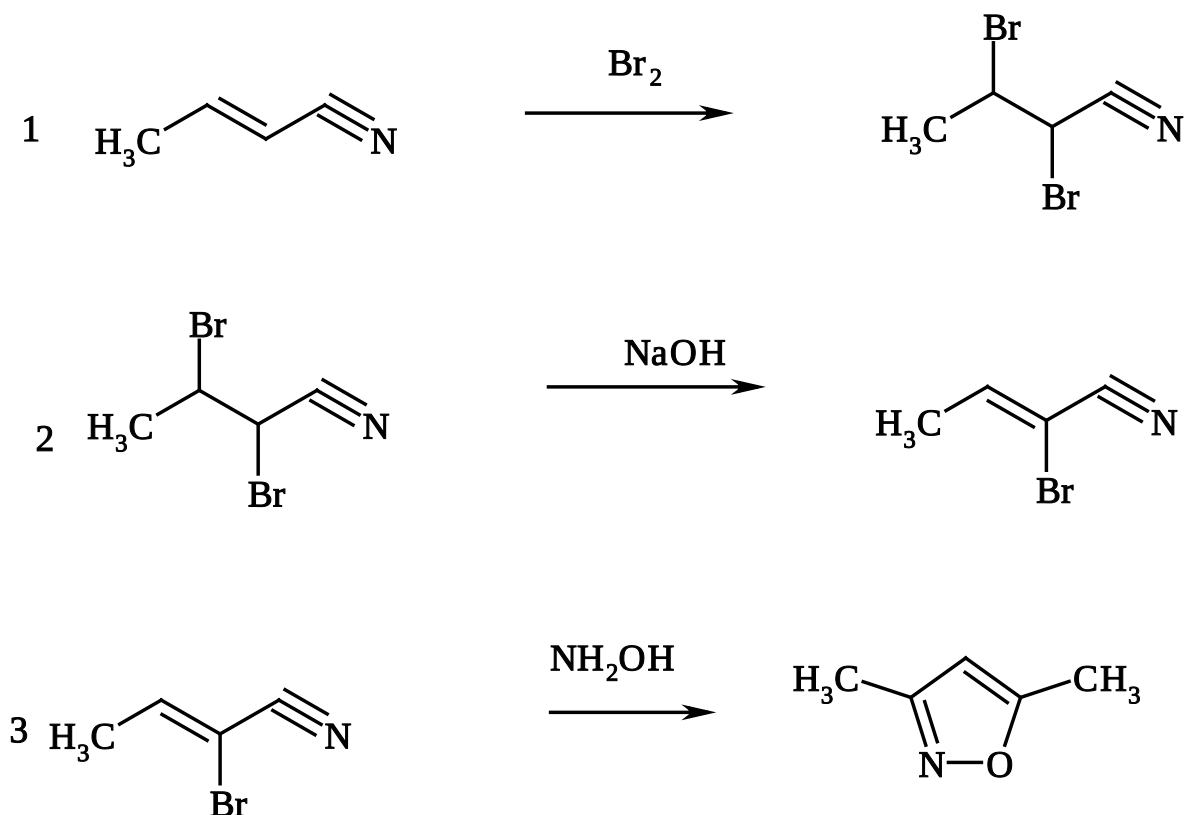
1. Синтез через ацетоацетонітрил та гідразон → циклізація з гідроксиламіном



Це багатостадійний процес, де із ацетоацетонітрилу і р-толуенсульфонільного гідразиду утворюється гідразон, що потім піддається циклізації з гіроксиламіном гідрохлоридом у лужному середовищі, даючи 3-аміно-5-метилізоксазол. В реакції використовують металічну основу (NaH, n-BuLi або LDA) для формування ацетоацетонітрилу, а фінальна циклізація відбувається при 65–90 °С. Цей патентний маршрут забезпечує отримання цільового ізоксазолу з виходами, прийнятними для синтезу біологічно активних сполук. Цей патент описує трирівневий метод отримання 3-аміно-5-метилізоксазолу, ключового фармацевтичного інтермедіату, що застосовується, зокрема, для синтезу сульфаметоксазолу. У першому кроці ацетонітрил у присутності металевого лугу (NaH, n-BuLi або LDA) реагує з етиловим або метиловим ацетатом з утворенням ацетоацетонітрилу. Потім ацетоацетонітрил взаємодіє з р-толуенсульфонілгідразидом у спиртовому розчині для утворення відповідного гідразону. У фінальній стадії гідразон піддається циклізації з гідроксиламіном у лужних умовах при 65–90 °С, що призводить до формування

цільового 3-аміно-5-метилізоксазолу з високою чистотою та мінімумом побічних ізомерів, детально описано в прикладах патенту [52]

2. Класичний нітрил із бромованого бутиронітрилу + гідроксиламін

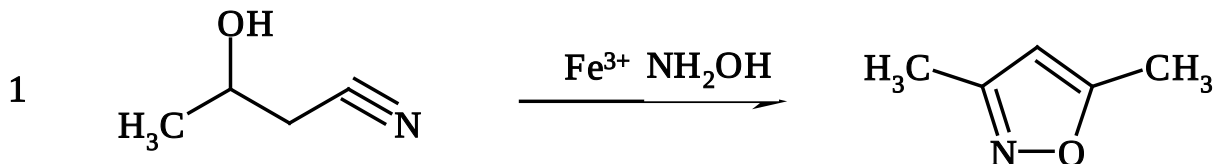


У доведеному патентному процесі зазначено, що 2,3-дибромобутиронітрил (або інші бромовані нітрилові похідні) реагує з гідроксисечовини в присутності гідроксиду лужного металу (NaOH , KOH або LiOH) при рН 10–13, утворюючи 3-аміно-5-метилізоксазол. Цей метод дозволяє отримати продукт у високій чистоті й підходить для масштабного виробництва [53].

У патенті описано ефективний промислово орієнтований метод одержання 3-аміно-5-метилізоксазолу, який є важливим напівпродуктом для синтезу сульфаніламідів, зокрема сульфаметоксазолу. Запропонований підхід базується на реакції відповідних нітрильних похідних з гідроксиламіном або спорідненими реагентами з подальшою внутрішньомолекулярною циклізацією до ізоксазольного кільця. Особливу увагу приділено вибору умов, що забезпечують високу селективність процесу та мінімізацію побічних продуктів. Показано, що метод придатний для масштабування та відзначається стабільними виходами цільового продукту. Описані технологічні рішення

роблять даний спосіб перспективним для використання у фармацевтичному виробництві.

3. Класичний маршрут через 3-гідроксибутиронітрил + гідроксиамін



За даними технічних джерел, 3-гідроксибутиронітрил взаємодіє з гідроксиаміном гідрохлоридом і карбонатом калію у водному середовищі, а потім проміжний продукт окиснюється/циклізується у відповідній органічній фазі з FeCl₃ з метою отримання 3-аміно-5-метилізоксазолу.

близько 77 %. Цей підхід широко застосовується у практичних синтетичних схемах виготовлення аміноізоксазолів [54].

На електронній сторінці ChemicalBook узагальнено перевірені лабораторні та напівпромислові методи синтезу 3-аміно-5-метилізоксазолу, який є ключовим напівпродуктом у синтезі сульфаметоксазолу та інших ізоксазольних похідних. Подано опис основних реакційних підходів, що базуються на циклізації нітрильних або β-карбонільних попередників у присутності гідроксиаміну, з наведенням типових реагентів, розчинників і температурних режимів. Особливу увагу приділено практичним аспектам синтезу, зокрема доступності вихідних сполук та простоті експериментального виконання. Наведені методики характеризуються помірними та високими виходами і можуть бути адаптовані до різних масштабів. Ресурс має довідковий характер і є корисним для попереднього вибору оптимального синтетичного маршруту та порівняльного аналізу літературних методів одержання аміноізоксазолів.

Коротке порівняння методів

Метод	Ключові реагенти	Тип реакції	Коментар
$\text{AcacN} + \text{sulfonylhydrazide} \rightarrow \text{Hydroxylamine}$	$\text{Acetoacetonitrile} + p\text{-TsNHNH}_2$	Гідразонова циклізація	Тривалий, триступеневий процес; дає високі виходи.
$\text{Bromo-nitrile} + \text{hydroxyurea}$	$2,3\text{-Dibromobutyronitrile}$	Нітрил + гідроксиуреа	Покращений промисловий шлях; високий вихід.
$\text{Hydroxybutyronitrile} + \text{hydroxylamine}$	$3\text{-Hydroxybutyronitrile}$	Класичне циклізування	Простий, доступний; вихід ~77 %.

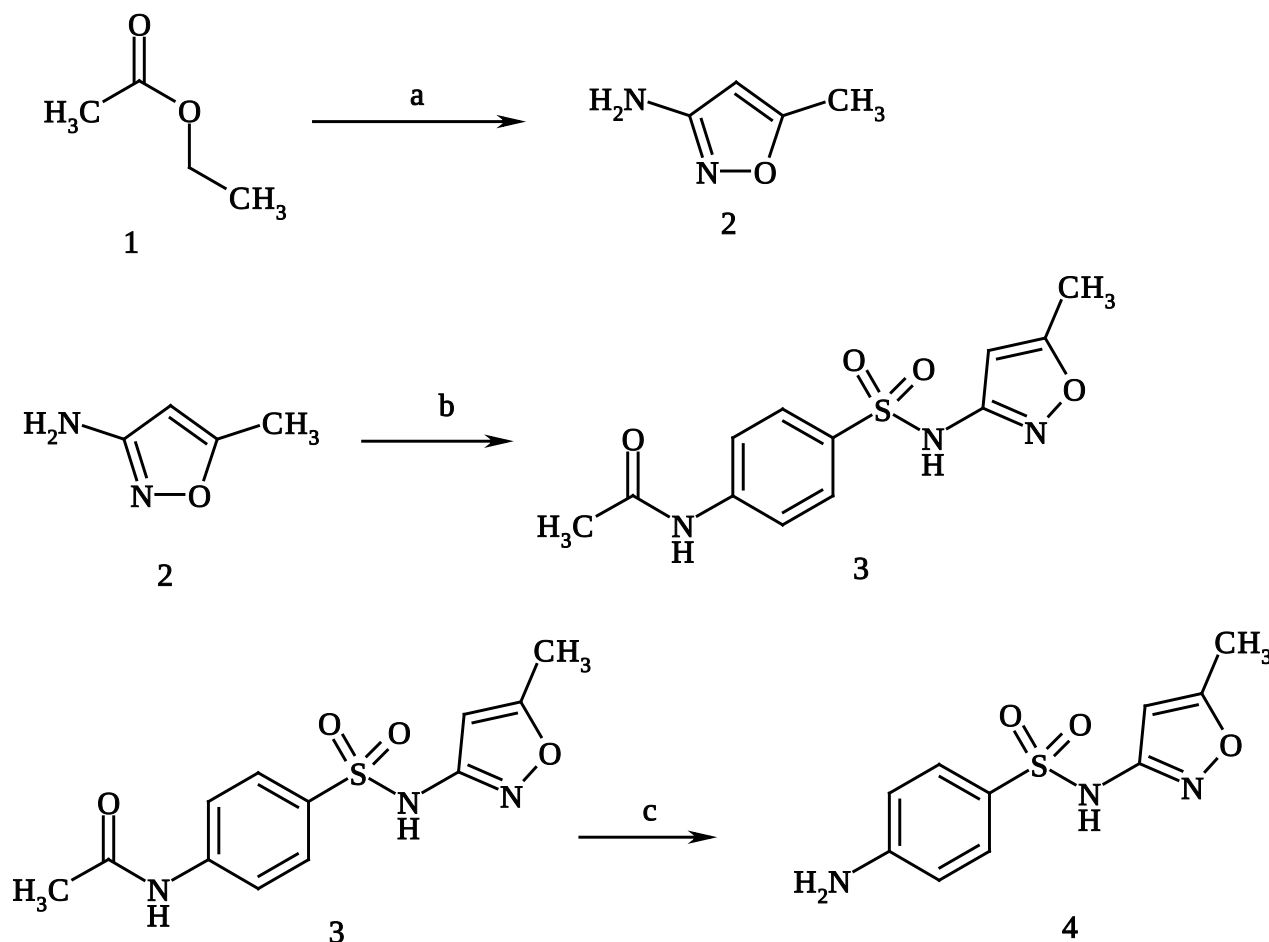
Таким чином, аналіз літературних і патентних джерел свідчить, що синтез сульфаметоксазолу базується на добре відпрацьованих підходах до одержання ізоксазольного напівпродукту, зокрема 2(3)-аміно-5-метилізоксазолу, та його подальшого сульфонілювання і функціоналізації. Запропоновані в різні роки методи охоплюють як класичні лабораторні маршрути, так і промислово орієнтовані технології, спрямовані на підвищення виходів, селективності та відтворюваності процесу. Водночас значна частина відомих підходів характеризується багатостадійністю, використанням агресивних реагентів і підвищеними вимогами до умов проведення реакцій. Це обумовлює актуальність подальшої оптимізації синтетичних схем, зокрема шляхом скорочення кількості стадій, застосування більш безпечних реагентів і адаптації процесів до принципів зеленої хімії. Проведений огляд створює наукове підґрунтя для розробки вдосконалених методів синтезу сульфаметоксазолу, придатних для сучасного фармацевтичного виробництва.

Розділ 2. Матеріали і методи дослідження

Використані для виконання експерименту реагенти та розчинники відповідали кваліфікації «ч.д.а.». і отримані від компанії Enamine Ltd (Київ, Україна) ЯМР-спектри визначали на приладі Varian VXR-400, 400 МГц для ^1H та 101 МГц для ^{13}C у розчинах DMSO-d_6 (TMS - внутрішній стандарт). Хімічні зсуви (δ) та константи спин-спінової взаємодії (J) наведено у ppm та Гц.

LC-MS-спектри визначали за допомогою рідинного хроматографа Agilent 1100 Series (Hewlett-Packard, Каліфорнія, США), що містить діодно-матричний детектор та мас-селективний детектор Agilent LC/MSD SL. Температури плавлення фіксували апаратом Кофлера.

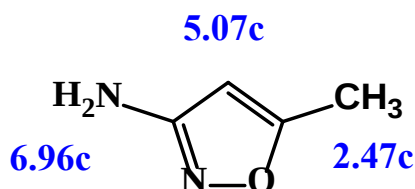
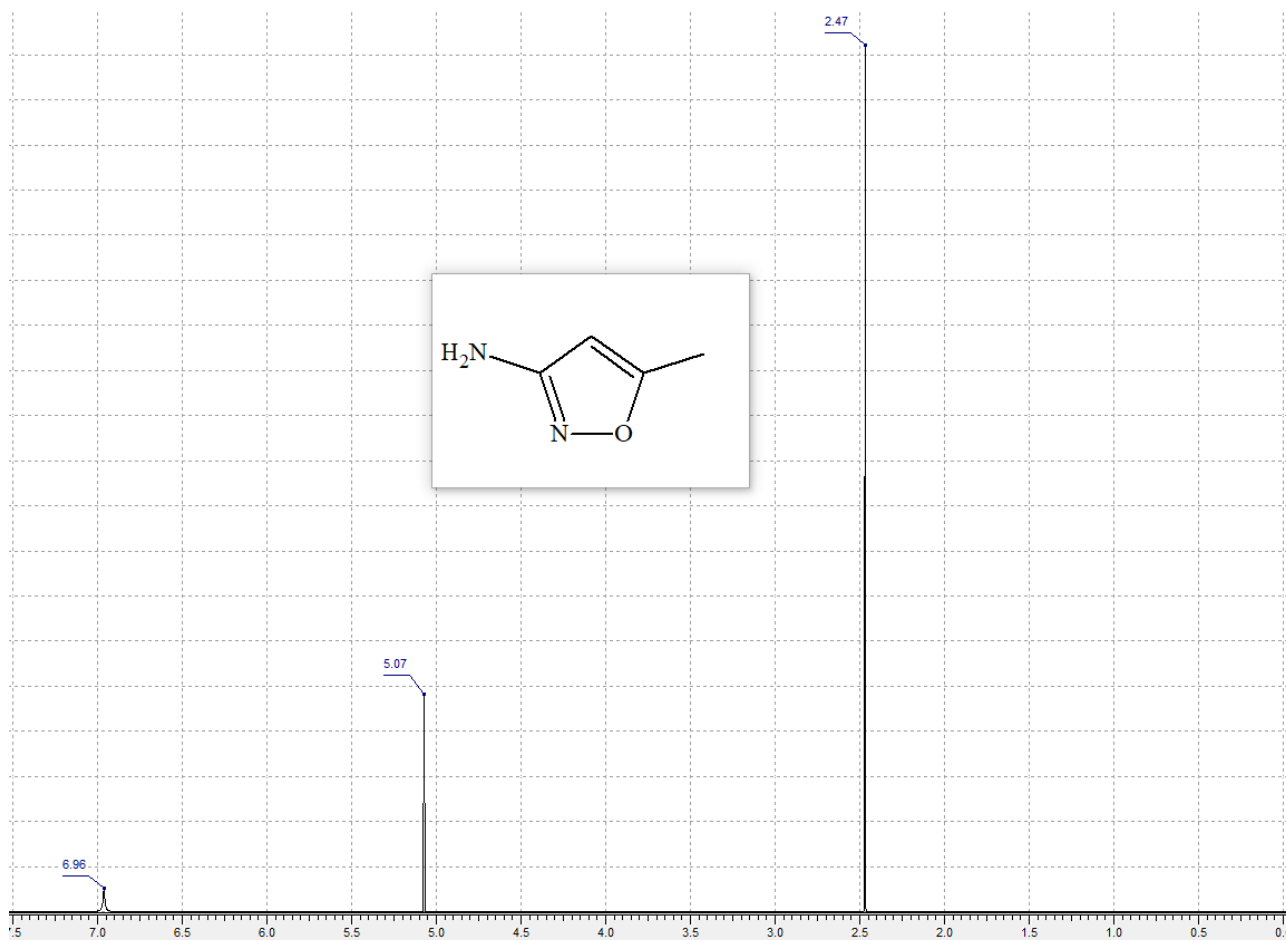
Схема синтезу



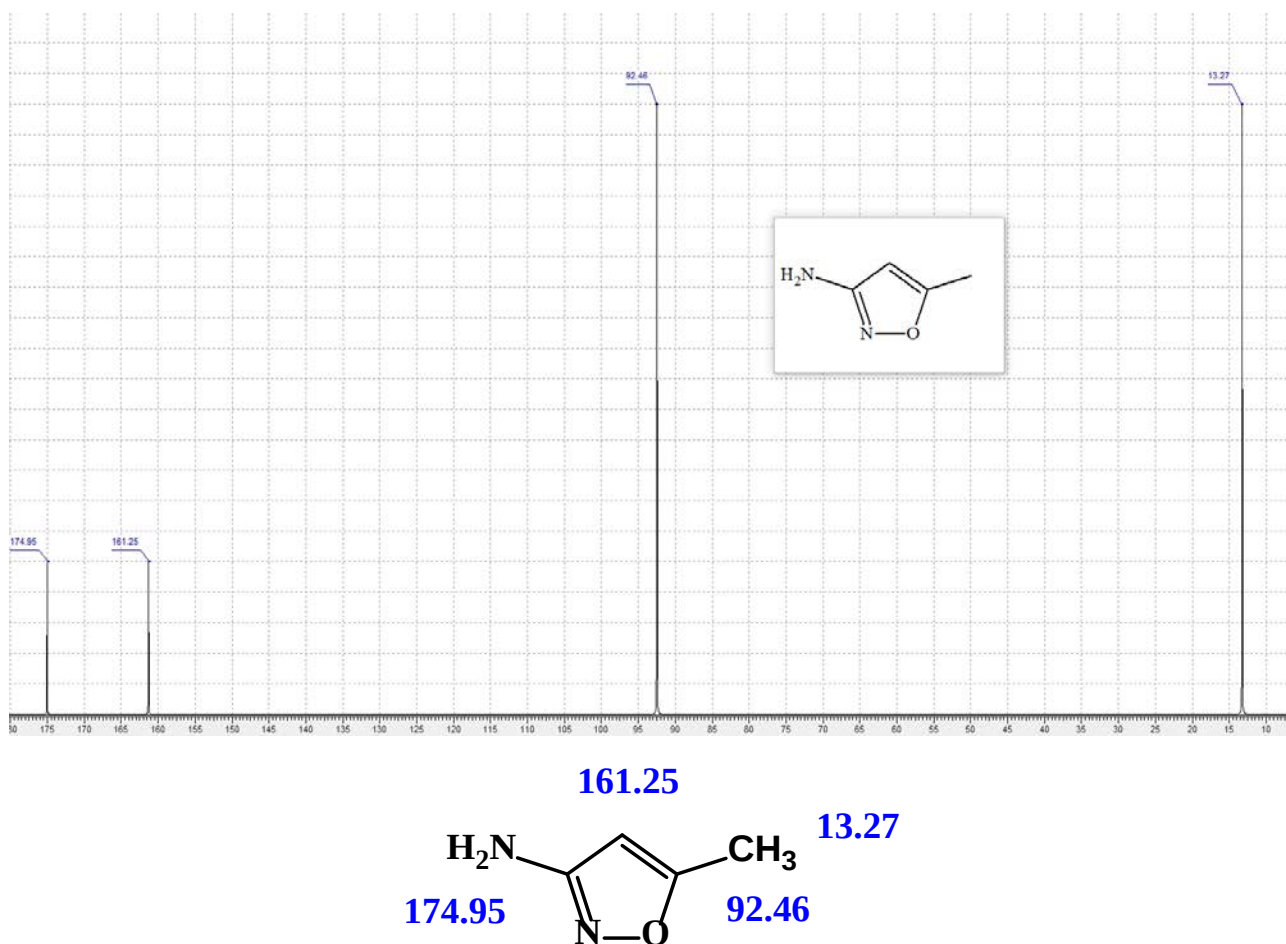
a: CH_3CN , NaH , $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$; **b:** $\text{CH}_3\text{CONHC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 ; **c:** NaOH

Методика синтезу піразину 3-аміно-5-метилізоксазолу 2. До суміші 8,8г (0,1 моль) етилацетату та 4,1г (1 моль) ацетонітрилу у 100мл сухого МБТС додавали

порціями 4г (0,1моль) 60% гібриду натрію. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 4 години після чого розчинник видаляли на роторному випарювачі. До залишку, при охолодженні і інтенсивному перемішуванні прикапували водний розчин 7г (0,1 моль) гідроксиламіну гідрохлориду. Реакційну суміш нагрівали впродовж 10 годин при 60°C. Осад відфільтровували, сушили, залишок кристалізували з етанолу. Вихід 63%. MS, m/z (%): 99(100) [M+1].

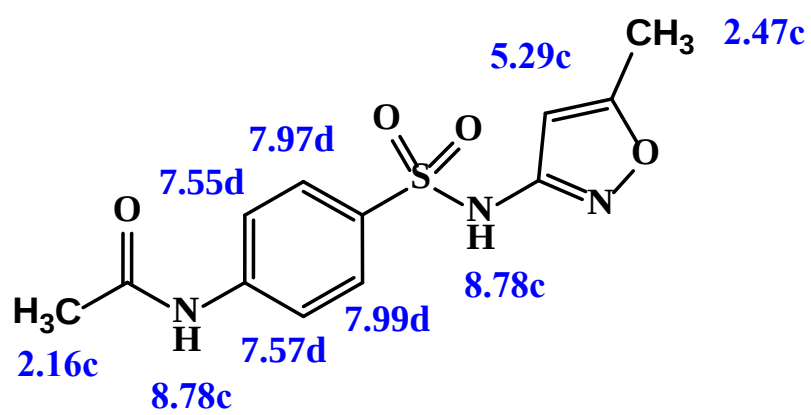


¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

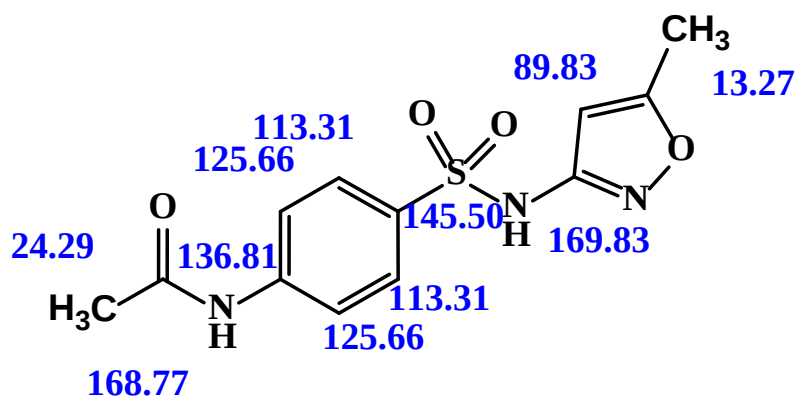
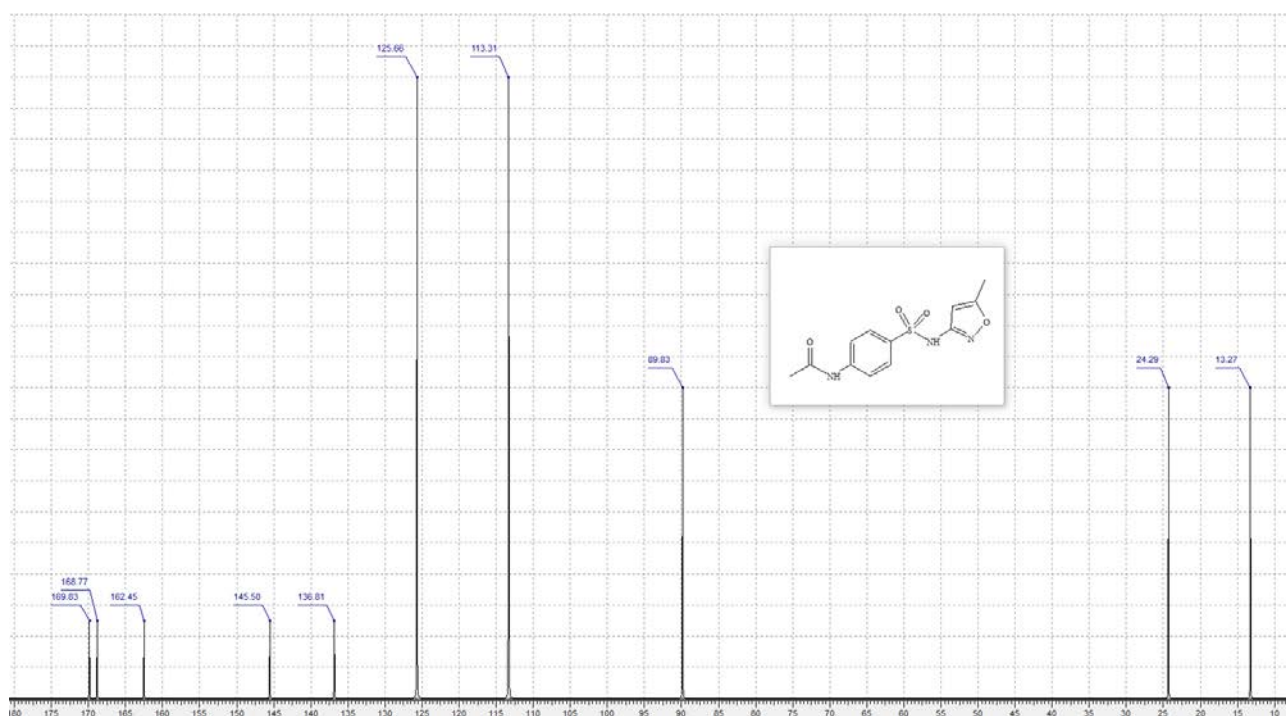


^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6)

Методика синтезу N-ацетилсульфаметоксазолу 3. До 9,8г (0,1 моль) 3-аміно-5-метилізоксазолу 2 у 100мл дихлорометану додали 10,1г (0,1 моль) триетиламіну. До отриманої суміші при перемішуванні і охолодженні прикапували розчин 4-ацетамінобензенсульфохлориду. Реакційну суміш нагрівали 4 години, розчинник випарювали, залишок обробляли водою, сушили. Вихід 94%. MS, m/z (%): 296(100) [M+1].

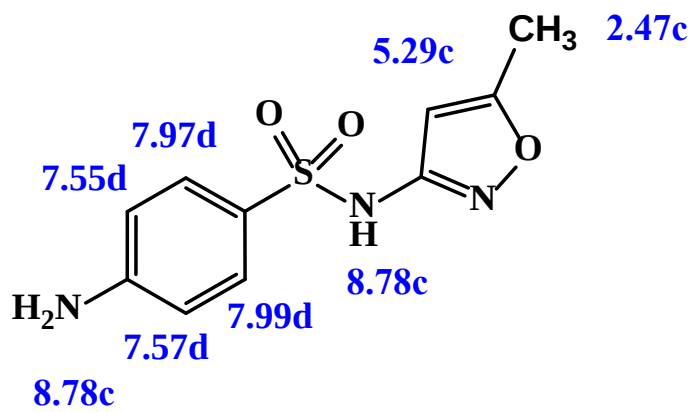
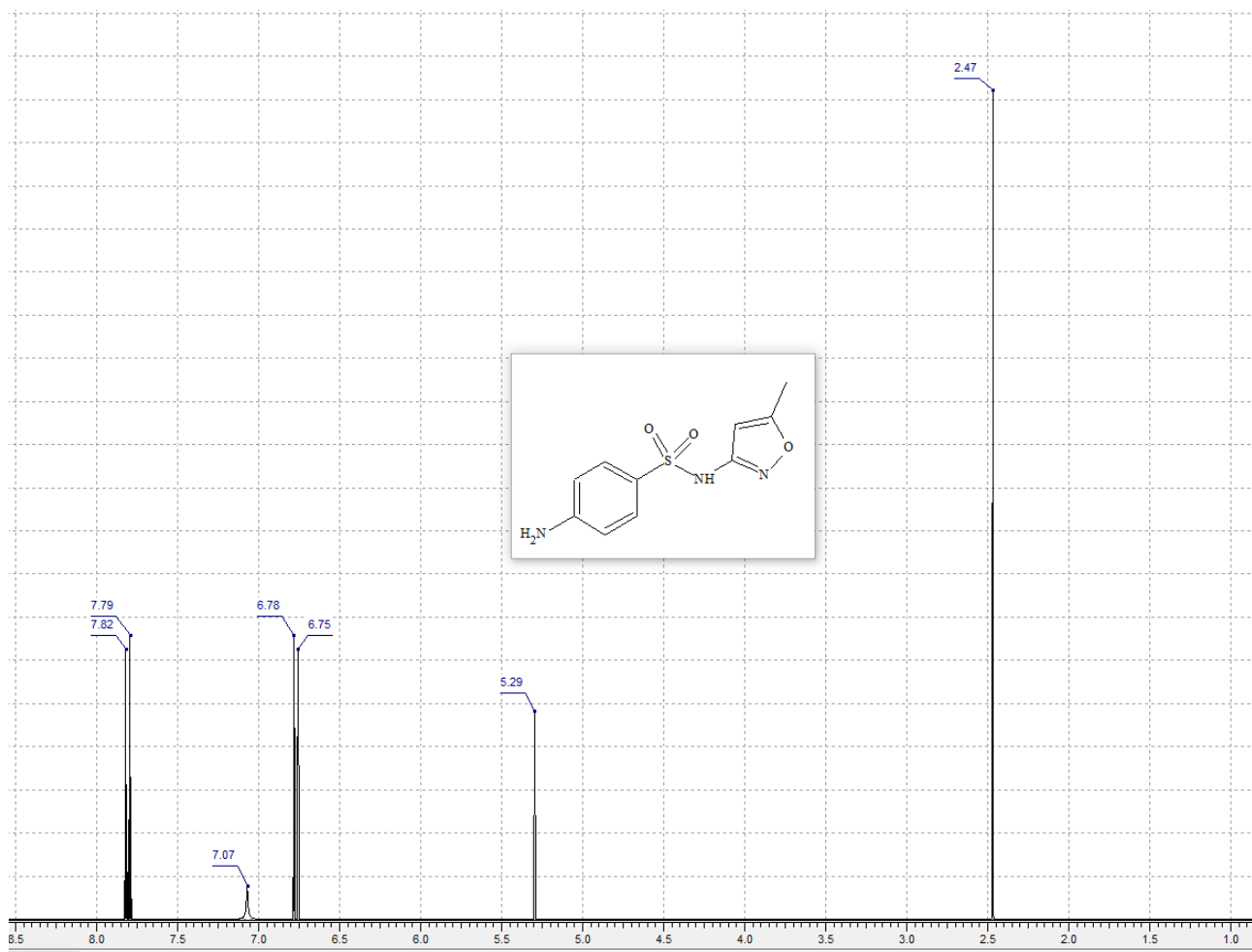


¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)

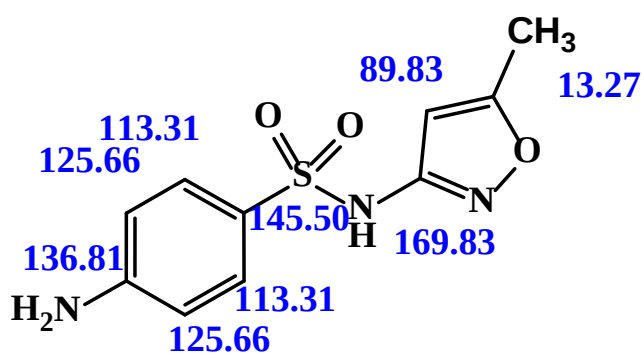


^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

Методика синтезу сульфометоксазолу 4. Суспензію 29,5г (0,1 моль) N-ацетилсульфометоксазолу 3 у 100мл 30% натрій гідроксиду перемішували при кімнатній температурі 4години. Отриманий розчин підкислювали оцтовою кислотою, фільтрували, сушили. Вихід 99%. MS, m/z (%): 254(100) [M+1]



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)



¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆)

Розділ 3. Результати дослідження та їх обговорення

Ефективні та відтворювані шляхи синтезу сульфаметоксазолу мають ключове значення для забезпечення стабільної якості препарату й економічної доцільності виробництва. Критичним етапом у більшості відомих маршрутів є одержання ізоксазольного напівпродукту — 3-аміно-5-метилізоксазолу, який визначає як загальну складність процесу, так і профіль домішок кінцевого продукту. У межах даного дослідження було запропоновано та реалізовано модифікований підхід, спрямований на спрощення ключових стадій синтезу з використанням доступних реагентів і м'якіших умов.

Синтез 3-аміно-5-метилізоксазолу (сполука 2)

Ключовою інновацією роботи є застосування модифікованого одностадійного підходу до синтезу 3-аміно-5-метилізоксазолу, що ґрунтується на взаємодії етилацетату та ацетонітрилу у присутності сильної основи з подальшою циклізацією з гідроксиламіном. Метод розроблено з урахуванням підходів до генерації β -дикарбонільних та нітрільних інтермедіатів, описаних у літературі [55], та адаптовано до практичних умов лабораторного синтезу.

Практично реакцію здійснювали у сухому МБТС з використанням гідриду натрію як сильної основи. Такий вибір умов забезпечував ефективне утворення реакційноздатного проміжного аніону без застосування криогенних температур або дорогих органічних основ. Подальше введення гідроксиламіну гідрохлориду та нагрівання при 60 °C сприяли контрольованій циклізації з формуванням ізоксазольного кільця. Незважаючи на відносно помірний вихід цільового продукту (63 %), метод характеризується простотою апаратурного оформлення, доступністю вихідних реагентів та потенціалом для подальшої оптимізації. Структура сполуки підтверджена мас-спектрометрією (MS, m/z 99 [M+1]), що відповідає очікуваній молекулярній масі.

Отримані результати свідчать, що запропонований підхід є перспективною альтернативою класичним багатостадійним методам, які часто потребують попереднього синтезу спеціалізованих нітрільних або галогенованих попередників.

Синтез N-ацетилсульфаметоксазолу (сполука 3)

Наступною стадією є сульфонілювання 3-аміно-5-метилізоксазолу з утворенням захищеного проміжного продукту — N-ацетилсульфаметоксазолу. На цьому етапі було реалізовано модифікацію відомої методики [56], яка полягає у заміні піридину на триетиламін як основу та акцептор хлороводню. Така заміна є принципово важливою з практичної точки зору, оскільки триетиламін є значно доступнішим, менш токсичним і простішим у видаленні після завершення реакції.

Реакцію проводили в дихлорометані при охолодженні з подальшим нагріванням, що забезпечувало високу селективність сульфонілювання аміногрупи ізоксазольного ядра. Отриманий продукт ізолювали з високим виходом 94 %, що свідчить про ефективність обраних умов. Мас-спектрометричні дані (MS, m/z 296 $[M+1]$) підтверджують утворення цільової сполуки. Перевагами цієї стадії є відсутність побічних реакцій, простота очищення та можливість масштабування.

Одержання сульфаметоксазолу (сполука 4)

Фінальна стадія синтезу полягала у лужному гідролізі ацетильної захисної групи з утворенням сульфаметоксазолу. Процес здійснювали у водному середовищі з використанням 30% розчину гідроксиду натрію при кімнатній температурі, що забезпечувало повне перетворення за 4 години. Подальше підкислення оцтовою кислотою призводило до осадження цільового продукту, який легко відокремлювали фільтруванням.

Даний етап характеризується практично кількісним виходом (99 %) та відсутністю потреби у складних методах очищення. Мас-спектрометрія (MS, m/z 254 $[M+1]$) підтвердила одержання сульфаметоксазолу з очікуваною молекулярною масою. Простота та надійність цієї стадії роблять її придатною для використання як у лабораторній, так і у напівпромисловій практиці.

Загальна оцінка запропонованого підходу

У сукупності результати дослідження демонструють, що запропонований синтетичний маршрут до сульфаметоксазолу поєднує раціональну організацію

ключових стадій, використання доступних реагентів і високі виходи на фінальних етапах. Особливо важливим є показана можливість спрощеного синтезу 3-аміно-5-метилізоксазолу та заміни токсичних або дорогих реагентів на більш прийнятні аналоги. Отримані результати створюють підґрунтя для подальшої оптимізації процесу та підтверджують перспективність запропонованого підходу для розробки ефективних технологій синтезу сульфаметоксазолу.

Висновки

1. Проведений аналіз і експериментальна реалізація синтетичного маршруту підтвердили визначальну роль 3-аміно-5-метилізоксазолу як ключового напівпродукту у синтезі сульфаметоксазолу.
2. Запропонований модифікований одностадійний метод одержання 3-аміно-5-метилізоксазолу з доступних етилацетату та ацетонітрилу характеризується експериментальною простотою та потенціалом для подальшої оптимізації, незважаючи на помірний вихід.
3. Показано ефективність заміни піридину на триетиламін на стадії сульфонілювання, що дозволяє знизити токсичність процесу, вартість реагентів і спростити післяреакційну обробку.
4. Фінальна стадія лужного гідролізу N-ацетилсульфаметоксазолу відзначається практично кількісним виходом та не потребує складних методів очищення, що підвищує загальну ефективність синтетичного маршруту.
5. У цілому запропонований підхід поєднує доступність реагентів, високу відтворюваність і перспективність масштабування, що робить його придатним для подальшого розвитку технологій синтезу сульфаметоксазолу в лабораторній та напівпромисловій практиці

Список літературних джерел

- 1 Scheinman L. J. Gantanol, a new sulfonamide, in management of genitourinary infections // Journal of New Drugs. – 1961. – Vol. 1. – P. 109–113.
- 2 Stewart B. L. Clinical results with Gantanol in severe urinary tract infections // Journal of Urology. – 1962. – Vol. 87, № 5. – P. 651–654.
- 3 Wulfekuhler W. V., Thomley M. W., Orr L. M. Clinical trial with a new sulfonamide, Gantanol, in the treatment and prevention of genitourinary infections // Journal of Urology. – 1962. – Vol. 88. – P. 299–303.
- 4 Determination that AZO Gantanol (phenazopyridine hydrochloride; sulfamethoxazole) tablet was not withdrawn for safety or effectiveness reasons // Federal Register. – 2014. – Vol. 79, № 113. – P. 33713–33715.
- 5 Hoigné R., Müller U., Schneider H. R. Bactrim Roche, a combination preparation of sulfamethoxazole and trimethoprim // Schweizerische Medizinische Wochenschrift. – 1969. – Vol. 99. – P. 1591–1596.
- 6 Sulfamethoxazole // PubChem Compound Summary [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sulfamethoxazole> (дата звернення: 05.02.2026).
- 7 Ovung A., Bhattacharyya J. Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions // Biophysical Reviews. – 2021. – Vol. 13. – P. 259–272.
- 8 Sulfonamides // StatPearls [Електронний ресурс]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513232/> (дата звернення: 05.02.2026).
- 9 Trimethoprim–Sulfamethoxazole // StatPearls [Електронний ресурс]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2024. – Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513232/> (дата звернення: 05.02.2026).

-
- 10 Huovinen P. Trimethoprim and sulfonamide resistance // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1995. – Vol. 39, № 2. – P. 279–289.
 - 11 Masters P. A., O'Bryan T. A., Zurlo J., Miller D. Q., Joshi N. Trimethoprim–Sulfamethoxazole Revisited // *Archives of Internal Medicine*. – 2003. – Vol. 163, № 4. – P. 402–410.
 - 12 Ho J. M. W., Juurlink D. N. Considerations when prescribing trimethoprim–sulfamethoxazole // *Canadian Medical Association Journal*. – 2011. – Vol. 183, № 16. – P. 1851–1858.
 - 13 Church J. A., Fitzgerald F., Walker A. S. The expanding role of co-trimoxazole in developing countries // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2015. – Vol. 15, № 3. – P. 327–339.
 - 14 Thyagarajan B., Deshpande S. Cotrimoxazole and neonatal kernicterus: a review // *Indian Journal of Pharmacology*. – 2013. – Vol. 45, № 6. – P. 590–594.
 - 15 Sulfamethoxazole and Trimethoprim. Drug label // DailyMed [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://dailymed.nlm.nih.gov> (дата звернения: 05.02.2026).
 - 16 Product Monograph: Teva-Trimel (Sulfamethoxazole and Trimethoprim). – Canada, 2018. – 42 p.
 - 17 Bushby S. R. M. Trimethoprim–sulfamethoxazole: in vitro synergy // *Canadian Medical Association Journal*. – 1975. – Vol. 112. – P. 63–66.
 - 18 Minato Y. et al. Mutual potentiation drives synergy between trimethoprim and sulfamethoxazole // *Nature Communications*. – 2018. – Vol. 9. – Art. 1003.
 - 19 Wormser G. P., Keusch G. T. Trimethoprim–sulfamethoxazole in the United States // *Journal of Infectious Diseases*. – 1979. – Vol. 140, № 2. – P. 231–238.
 - 20 Clinical guidelines for the prevention and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia // NIH ClinicalInfo [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clinicalinfo.hiv.gov> (дата звернения: 05.02.2026).

-
- 21 Gupta K. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 52, № 5. – P. e103–e120.
- 22 Co-trimoxazole // British National Formulary [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://bnf.nice.org.uk> (дата звернения: 05.02.2026)
- 23 Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis // eviQ Cancer Treatments Online [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.eviq.org.au> (дата звернения: 05.02.2026).
- 24 Process for the manufacture of 3-amino-5-methylisoxazole : пат. CA 1301766 C. – Publ. 12.05.1992.
- 25 Method for producing 3-amino-5-methylisoxazole : пат. DE 3731850 A1. – Publ. 22.03.1990.
- 26 Sulfamethoxazole scientific documentation // Spectrum Chemical [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.spectrumchemical.com> (дата звернения: 05.02.2026).
- 27 Preparation method of sulfamethoxazole sodium : пат. CN 109160904 A. – Publ. 01.01.2019.
- 28 Compound sulfamethoxazole oral suspension and preparation method : пат. CN 106727618 B. – Publ. 06.03.2019.
- 29 Compound sulfamethoxazole tablet and preparation method : пат. CN 112190557 A. – Publ. 22.01.2021.
- 30 Pneumocystis Pneumonia: Adult and Adolescent Opportunistic Infections (TMP-SMX – recommended therapy) / NIH ClinicalInfo [Электронный ресурс]. – 2025. – Режим доступа: <https://clinicalinfo.hiv.gov> (дата звернения: 05.02.2026).
- 31 Guidelines for Prophylaxis Against Pneumocystis carinii Pneumonia for Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus / Centers for Disease Control and Prevention // Morbidity and Mortality Weekly Report. – Режим доступа: <https://www.cdc.gov/mmwr> (дата звернения: 05.02.2026).

-
- 32 Co-trimoxazole: contraindications and cautions // British National Formulary [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://bnf.nice.org.uk> (дата звернения: 05.02.2026).
- 33 Warren J. W., Abrutyn E., Hebel J. R. et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women // Clinical Infectious Diseases. – 1999. – Vol. 29, № 4. – P. 745–758.
- 34 Gupta K., Hooton T. M., Naber K. G. et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women // Clinical Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 52, № 5. – P. e103–e120.
- 35 Co-Trimoxazole 80/400 Tablets. Patient Information Leaflet (indications) / Electronic Medicines Compendium [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.medicines.org.uk> (дата звернения: 05.02.2026).
- 36 Co-trimoxazole: contraindications and cautions // NICE Clinical Knowledge Summaries [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://cks.nice.org.uk> (дата звернения: 05.02.2026).
- 37 Urinary Tract Infection (UTI): TMP/SMX use when resistance $\leq 20\%$ / UCSF Infectious Diseases Management Program [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://idmp.ucsf.edu> (дата звернения: 05.02.2026).
- 38 ChAMP Monograph: Trimethoprim–Sulphamethoxazole (indications and contraindications) / Western Australia Child and Adolescent Health Service. – 2025. – Режим доступа: <https://pch.health.wa.gov.au> (дата звернения: 05.02.2026).
- 39 Pulmonary opportunistic infections guideline (PCP: prophylaxis and secondary prophylaxis) / British HIV Association. – 2024. – Режим доступа: <https://www.bhiva.org> (дата звернения: 05.02.2026).
- 40 Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) prophylaxis: TMP-SMX dosing schedules and recommendations / eviQ Cancer Treatments Online [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.eviq.org.au> (дата звернения: 05.02.2026).

-
- 41 Urinary Tract Infection management protocol / Ministry of Health of Saudi Arabia. – Режим доступа: <https://www.moh.gov.sa> (дата звернення: 05.02.2026).
- 42 Process for the manufacture of 3-amino-5-methylisoxazole : пат. CA 1301766 C. – Опубл. 12.05.1992.
- 43 Method for producing 3-amino-5-methylisoxazole : пат. DE 3731850 A1. – Опубл. 22.03.1990.
- 44 Sulfasomidine – synthesis note including sulfamethoxazole route // ScienceDirect Topics [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <https://www.sciencedirect.com> (дата звернення: 05.02.2026).
- 45 Scientific Documentation SU133: Sulfamethoxazole, USP (Manufacturing Process Flowchart) / Spectrum Chemical [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <https://www.spectrumchemical.com> (дата звернення: 05.02.2026).
- 46 Preparation method of sulfamethoxazole sodium : пат. CN 109160904 A. – Опубл. 01.01.2019.
- 47 Sulfonamide solutions (including sulfamethoxazole; pharmaceutical processing examples) : пат. EP 0022342 B1. – Опубл. 03.10.1984.
- 48 Sulfonamide solutions (patent description, PDF) : пат. EP 0022342 B1 [Електронний ресурс]. – Режим доступа: <https://patentimages.storage.googleapis.com> (дата звернення: 05.02.2026).
- 49 Compound sulfamethoxazole oral suspension and preparation method : пат. CN 106727618 B. – Опубл. 06.03.2019.
- 50 Compound sulfamethoxazole dry suspension and preparation method : пат. CN 102824350 B. – Опубл. 10.10.2014.
- 51 Compound sulfamethoxazole tablet and preparation method : пат. CN 112190557 A. – Опубл. 22.01.2021.
- 52 Preparation method of 3-amino-5-methyl isoxazole : пат. CN 107721941 B. – Опубл. 22.05.2020. – Режим доступа:

- <https://patents.google.com/patent/CN107721941B/en> (дата звернення: 05.02.2026).
- 53 Method for producing 3-amino-5-methylisoxazole : пат. DE 3731850 A1. – Оpubл. 22.03.1990. – Режим доступу: <https://patents.google.com/patent/DE3731850A1/en> (дата звернення: 05.02.2026).
- 54 3-Amino-5-methylisoxazole. Synthesis methods // ChemicalBook [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.chemicalbook.com/synthesis/3-amino-5-methylisoxazole.htm> (дата звернення: 05.02.2026).
- 55 Volochnyuk D. M., Ryabukhin S. V., Plaskon A. S., Dmytriv Y. V., Grygorenko O. O., Mykhailiuk P. K., Krotko D. G., Pushechnikov A., Tolmachev A. A. Approach to the library of fused pyridine-4-carboxylic acids by Combes-type reaction of acyl pyruvates and electron-rich amino heterocycles // Journal of Combinatorial Chemistry. – 2010. – Vol. 12, No. 4. – P. 510–517. – DOI: 10.1021/cc100040q.
- 56 El-Mekabaty A., Ibrahim M. E. Facile and convenient synthesis of new isoxazolo[5,4-b]pyridine, pyrrolo[3,2-d]isoxazole, isoxazolo[5,4-b]azepine-4,7-dione and isoxazole derivatives with potential anticancer activity // Heterocycles. – 2020. – Vol. 100, No. 6. – P. 901–921. DOI: 10.3987/COM-20-14245.