Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

# Институт органической химии

## НАН Украины

### На правах рукописи

#### **Короткий Юрий Васильевич**

УДК 547.435+615.256.5+615.21

**Синтез и утеростимулирующая активность производных**

 **1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанола**

15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

 Научный руководитель

 Лозинский Мирон Онуфриевич

 академик НАН Украины, д.х.н.,

 профессор

Харьков-2005

# СОДЕРЖАНИЕ

 Стр.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ВВЕДЕНИЕ |  |  4 |
| ГЛАВА I. УТЕРОСТИМУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) |  | 11 |
| ГЛАВА II. МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1-АЛКОКСИ-3-ДИАЛКИЛАМИНО-2-ПРОПАНОЛОВ |  | 28 |
| 2.1. Синтез и строение 1-алкил-(R′-бензил)окси-2,3-эпоксипропанов |  | 29 |
| 2.2. Синтез и строение 1-алкил-(R′-бензил)окси-3-диалкиламино-2-пропанолов |  | 38 |
| 2.3. Утеростимулирующая активность производных 1-алкил-(R′-бензил)окси-3-диалкиламино-2-пропанолов |  | 46 |
| Экспериментальная часть |  | 58 |
| Выводы |  | 78 |
| ГЛАВА III. СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, ФАРМАКОЛО-ГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1-АДАМАНТИЛЭТОКСИ-3-МОРФОЛИНО-2-ПРОПАНОЛА ГИДРОХЛОРИДА (АДЭ-МОЛ) И ЕГО N-ПИПЕРАЗИН-, ПИПЕРИДИН- ЗАМЕЩЕННЫХ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ |  | 79 |
| 3.1. Синтез, строение адэмола и его влияние на центральную нервную систему (ЦНС) |  | 79 |
| 3.2. Синтез, физико-химические своства, влияние на ЦНС N-пиперазин-, пиперидин- структурных аналогов адэмола |  | 84 |
| 3.3. Влияние утеростимулирующего препарата адэмол на репродуктивную функцию молочных коров |  | 94 |
| 3.4. Клинические испытания утеростимулирующего препарата адэмол |  | 100 |
| Экспериментальная часть |  | 105 |
| Выводы |  | 106 |
| ГЛАВА IV. РАЗРАБОТКА МЕТОДИК ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ СУБСТАНЦИИ ПРЕПАРАТА АДЭМОЛ  |  | 108 |
| Выводы |  | 122 |
| ОБЩИЕ ВЫВОДЫ |  | 123 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ |  | 125 |
| ПРИЛОЖЕНИЯ |  | 138 |

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы

 Одной из важных проблем охраны здоровья беременной, плода и новорожденного, снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности является внедрение в практику здравоохранения высокоэффективных лекарственных средств, регулирующих сократительную функцию матки.

 Количество лекарственных средств, направленных для лечения различных патологий репродуктивной системы человека весьма ограничено. Поэтому поиск новых лекарств родостимулирующего действия, а также средств, расслабляющих мускулатуру матки, является на современном этапе актуальным.

В 20-50-х годах ХХ столетия для лечения слабости родовой деятельности использовались препараты химического происхождения: изоверин, прегнантол, ветразин, зилаин, варон. Однако из-за их невысокой активности, непостоянного действия на матку и сильных побочных эффектов практического значения они не имеют.

В настоящее время в мировой клинической практике в качестве родостимулирующих и родовозбуждающих средств широко используются препараты групп окситоцина и простагландинов. Препараты первой группы включают в качестве действующего вещества как природный так и синтетический окситоцин, а также ряд производных последнего (дезаминоокситоцин, окситоцин нитрат, 4-треонин-окситоцин). Использование синтетического окситоцина позволяет практически полностью исключить ряд побочных эффектов, характерных для природного окситоцина и обусловленных наличием в его составе белков, пептидов, а также гормонов другого строения, таких как вазопрессин. Следует подчеркнуть, что окситоцин может оказывать ряд отрицательных влияний на плод и требует специальных мер предосторожности при использовании препарата в клинической практике.

 Препараты группы простагландинов включают в качестве действующих веществ производные естественных полиненасыщенных жирных кислот организма (простагландин Е2), или обнаруживаемые в физиологических условиях синтетический и полусинтетический простагландин F2. По отношению к действию простагландинов мускулатура матки является исключительно чувствительной, поэтому для родовозбуждения и родостимуляции применять препараты группы простагландинов целесообразнее только при достаточной готовности организма к родам.

 В последнее время исследуется возможность использования -адреноблокаторов для регулирования сократительной функции матки (анаприлин). При этом отмечается удовлетворительный эффект анаприлина при терапии слабости родовой деятельности в основном в сочетании с другими средствами аналогичного действия, характеризующимися более высокой утеростимулирующей активностью, например, такими как окситоцин. Последнее обстоятельство послужило предпосылкой для модификации структуры -адреноблокаторов с целью получения более высокоэффективных утеростимулирующих средств, у которых бы отсутствовали или снизились нежелательные побочные эффекты. Основными противопоказаниями для применения -адреноблокаторов являются: выраженная недостаточность кровообращения, заболевания сердца с нарушением антриовентикулярной проводимости, гипотония, аллергические состояния.

 Высокоэффективные препараты синтетического происхождения, которые могут применяться для лечения слабости родовой деятельности в настоящее время отсутствуют.

 **Связь работы с начными программами, планами, темами**

 Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии НАН Украины по проблеме Министерства здравоохранения Украины (номер государственной регистрации 0199 U 003532), а также Главного управления охраны здоровья населения при Киевской государственной администрации.

**Цель и задачи исследования.**

 В диссертации поставлена цель – провести систематическое исследование по поиску высокоэффективных утеростимулирующих средств среди производных 1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанола.

 Для реализации указанной цели решались следующие задачи:

1. Модифицировать производные алкоксиалкиламинопропанолов путем замены фрагментов -адреноблокаторов на другие фармакофорные группировки.
2. Разработать новые способы получения производных алкоксидиалкиламинопропанолов.
3. Синтезировать, изучить структуру и физико-химические свойства алкоксидиалкиламинопропанолов, их алифатических, ароматических и алициклических производных.
4. Установить взаимосвязь между строением синтезированных соединений и утеростимулирующей активностью, отобрать перспективные соединения для проведения доклинических и клинических исследований с дальнейшим возможным клиническим применением.
5. Выявить возможные сочетания утеростимулирующих и других фармакологических свойств в ряду производных алкоксидиалкиламинопропанолов.

*Обьект исследования* – биологически активные производные 1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанола.

*Предмет исследования* – 1-алкил(R′-бензил)окси-2,3-эпокси пропаны; 1-диалкиламино-2,3-эпоксипропаны и продукты их реакции с вторичными аминами и спиртами с потенциальной утеростимулирующей активностью.

 *Методы исследования* – органический синтез исследуемых соединений с использованием реакций алкилирования, восстановления, присоединения, этерификации и др., анализ структурных особенностей полученных веществ с помощью ПМР-, ИК- спектроскопии, хроматографии в тонком слое сорбента, газо-жидкостной хроматографии, элементный анализ, изучение биологических свойств с применением стандартных методик, анализ и обобщение результатов исследования.

**Научная новизна полученных результатов.**

Осуществлен синтез новых производных алкоксидиалкиламинопропанолов, представляющих интерес в качестве утеростимулирующих соединений. Предложен новый способ получения алкоксидиалкиламинопропанолов путем взаимодействия N,N-диалкиламино-2,3-эпоксипропанов с первичными и вторичными спиртами в присутствии кислот Льюиса (SnCl4, BF3.Et2O), а также их комплексов с третичными аминами. Из около 200 синтезированных веществ впервые выявлены высокоактивные соединения, обладающие утеростимулирующей активностью. Впервые синтезирован новый оригинальный утеростимулирующий препарат *Адэмол.* Показано, что *адэмол* обладает также выраженным действием на центральную нервную систему, что выгодно отличает его от других известных утеростимулирующих средств. Установлены закономерности между строением и биологической активностью, которые могут быть использованы для направленного поиска биологически активных соединений.

 Синтезирован ряд новых N-пиперазин-, пиперидин- структурных аналогов препарата *адэмол*, обладающих выраженным действием на ЦНС. Некоторые из них отобраны для дальнейших исследований.

 **Практическая значимость работы.**

 В результате направленной модификации структур -адреноблокаторов получен ряд новых производных алкоксидиалкиламинопропанолов, обладающих высокой утеростимулирующей активностью. Предложен новый способ получения соединений данного класса и исследованы их физико-химические свойства.

 Среди синтезированных соединений наиболее эффективным выявлен 1-адамантилэтокси-3-морфолино-2-пропанол гидрохлорид (*Адэмол*), который на ряду с высокой утеростимулирующей активностью обладает также анальгетическим, транквилизирующим и ноотропным эффектами, что не присуще лекарственным препаратам, применяемым для лечения слабости родовой деятельности.

 *Адэмол* по ноотропному эффекту превосходит известный препарат пирацетам в 30-600 раз и потенциально может быть использован для лечения потери памяти (болезнь Альтцгеймера). Перспективно использование данного препарата для повышения воспроизводящей функции коров.

Разработаны и утверждены временные фармакопейные статьи лекарственного препарата адэмол (ВФС-42У-126/46-1447-99 (субстанция) и ВФС-42У-1/126-1448-99 (лекарственная форма).

 *Адэмол* зарегистрирован Украине. N.Р.03.01/02877 от 26.03.01 (лекарственная форма, ампулы 1 мл 2 % раствор)

N.Р. 08.01/03548 от 30.08.01 – субстанция препарата *адэмол*.

 Лекарственый препарат *адэмол* разрешен к применению в качестве родоусиливающего и родостимулирующего препарата (приказ МОЗ Украины № 484 от 10.12.2001.)

 **Личный вклад автора**

 Автором лично осуществлен поиск и анализ литературных данных по синтезу и биологической активности производных алкоксидиалкиламиноспиртов; выполнена синтетическая экспериментальная часть работы. Результаты физико-химических (ПМР, ИК спектроскопия, хроматография), медико-биологических исследований обработаны, проанализированы и систематизированы автором. В научных трудах, опубликованных с соавторами Л.М. Зайцевым, М.О. Лозинским, И.И. Красавцевым, А.Г. Ципкуном, Б.М. Клебановым, Г.И. Степанюком, Н.Р. Городецковой, Н.И. Волощук, В.В. Юшковой, С.В. Сергеевым, О.П. Драчук, Г.Г. Погребным, Й.З. Сирацким, В.А. Загорием, личный вклад соискателя состоит в разработке методов синтеза алкоксидиалкиламинопропанолов, подтверждения структуры этих соединений, установления взаимосвязи между биологической активностью и строением полученных веществ.

 Диссертантом лично разработан метод синтеза лекарственного препарата адэмол, предложены методы контроля качества препарата, на основании чего совместно с опытным производством ИОХ НАН Украины, ЗАО «Дарница» и Институтом фармакологии и токсикологии АМН Украины разработаны и утверждены временные фармакопейные статьи (субстанция и лекарственная форма), временный технологический регламент на получение субстанции лекарственного препарата *адэмол.*

 **Апробация результатов диссертации.**

 Фрагменты диссертационной работы доложены на конференции молодых ученых ИОХ НАН Украины 1989 г.; IX конференции по биоорганической химии и нефтехимии г. Киев, 1994 г.; научно-практической конференции «Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине», г. Одесса, 1993 г.; медицинской секции международного семинара «Организация научных исследований и высшего образования в Израиле и Украине, г. Харьков, 1994 г., XVII конференції з органічної хімії, м. Харків, 1995р.

 **Публикации.**

 Основное содержание диссертации опубликовано в 4 статьях, 1 авторском свидетельстве СССР и 6 Патентах Украины. Отдельные фрагменты нашли отражение в 4 тезисах докладов.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

1. Синтезирован ряд ранее неизвестных производных 1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанола, обладающих утеростимулирующей активностью.
2. Предложен новый метод получения производных 1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанола путем взаимодействия 1-диалкиламино-2.3-эпоксипропанов с первичными и вторичными спиртами в присутствии кислот Льюиса (SnCl4, BF3.Et2O).
3. Химическое строение синтезированных соединений подтверждено данными элементного анализа, ПМР, ИК спектроскопией, а в некоторых случаях – встречным синтезом.
4. Найдены определенные закономерности зависимости утеростимулирующей активности от химической структуры 1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанола. Все соединения были подвергнуты фармакологическому скринингу с целью изучения утеростимулирующей активности.
5. По результатам фармакологических исследований найдено новое высокоэффективное оригинальное соединение – 1-адамантилэтокси-3-морфолино-2-пропанол гидрохлорид (*адэмол*), обладающее ярко выраженной утеростимулирующей активностью. Разработан временный технологический регламент на получение лекарственного препарата *адэмол* (субстанция) № 64-05417325-01-2001.
6. По результатам фармакологических исследований, доклинического изучения и клинических испытаний *адэмола* было показано, что
	* *Адэмол* кроме утеростимулирующих свойств обладает анальгетическим, транквилизирующим и ноотропным эффектами, что выгодно выделяет его среди других утеростимулирующих средств и свидетельствует о его комплексном действии на организм.
	* *Адэмол* повышает оплодотворяемость коров молочного направления и превышает по данному показателю тест-препараты доцитол и прозерин, снижает послеродовые осложнения у животных.
	* *Адэмол* рекомендован для комплексного лечения слабости родовой деятельности как родостимулирующее и родоусиливающее средство. При этом *адэмол* не вызывает побочных эффектов, хорошо переносится больными.
7. Синтезированы новые структурные аналоги *адэмола* в ряду 1-адамантилэтокси-3-диалкиламино-2-пропанола, содержащие в качестве фармокофорных групп N-пиперазины, замещенные пиперидины, обладающие выраженным действием на ЦНС. Наиболее активные из них отобраны для дальнейших углубленных исследований.
8. Разработаны и утверждены временные фармакопейные статьи на субстанцию и лекарственную форму препарата *адэмол* (ВФС 42У-126/46-1447-99 и 42У-1/126-1448-99).
9. *Адэмол* зарегистрирован в Украине NP.08.01/03548 от 30.08.01 (субстация), NP.03.01/02877 от 26.03.01 (лекарственная форма).
10. Лекарственный препарат *адэмол* разрешен к применению в качестве родостимулирующего и родоусиливающего средства (Приказ МОЗ Украины № 484 от 10.12.2001 г).

# СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

|  |  |
| --- | --- |
| 1. | Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ. – М.: Мир, 1964. – 659 с. |
| 2. | Пальги М. Синтез некоторых изомерных метокси-аллил-диэтиламиноэтоксибензолов // Журн. общ. хим. – 1958. – Т. 28, вып. 8. – С. 2239-2242. |
| 3. | Халецкий А.М., Соколова Т.И. Синтез и исследование –диэтиламино-пропилового эфира 2-метокси-6-аллилфенола // – Журн. общ. хим. – 1952. – Т. 22, вып. 9. - С. 1648-1650. |
| 4. | Машковский М.Д. Лекарственные средства: - 3-е изд., стереотипное. – М.: Медиз., 1958. – С. 811. |
| 5. | Рубинштейн М.М., Меньшиков Г.П. Исследование алкалоидов Sphaerophysa Salsula // Журн. общ. хим. – 1944. – Т. 14, вып. 3. - С. 161-171. |
| 6. | Першин Г.Н., Гвоздева Е.И. Учебник фармакологии. – М.: Медиз., 1961. – С. 179-185. |
| 7. | Машковский М.Д. Лекарственные средства: - 10-е изд., стереотипное. – М.: Медицина., 1987. – Т. 1. - С. 624. |
| 8. | Pyman F.L. Isoquinoline derivatiev. Part IV. Ortho dihydroxy bases. The conversion of 1-keto-6,7-dimethoxy-2-alkyltetrahydroisoquinolines into 3,4-dihydroxyphenylethylalkylamines. // J. Chem. Soc. – 1910. – V. 97. - P. 264-280. |
| 9. | Hejno K., Arnold Z. Syntheticke latky s uterotonickym ucinkem 1. Substituovane N-benzylpiperidiny // Chemicke Listy. – 1953. – V. 47 (4). - P. 601-612. |
| 10. | Arnold Z., Hejno K.. Syntheticke latky s uterotonickym ucinkem II. Terciarni aminy odvozene od 3,4-gimethoxybenzylaminu. // Chemicke Listy. – 1955. – V. 49 (1). - P. 111-114. |
| 11. | Кornfeld C., Fornefeld E.S., Kline G.Bruce, Mann M.J., Jones R.G., Woodward R.B. The Total synthesis of lysergic acid and ergonovine // J. Am. Chem. Soc. – 1954. – V. 76. - P. 5256-5257. |
| 12. | Stoll H. VI. Partial synthesis of ergobasine type alcoloids // Helv. Chim. Acta. – 1943. – V. 26. - P. 944-965. C.A. 38, 1944, 1501b |
| 13. | Основные направления работ ВНИХФИ за 1920-1957 гг. Обзор деятельности. Москва, 1959. |
| 14. | Туркевич М.М. Фармацевтична хімія. – К.: Державне медичне видавництво УССР, 1961. – С. 261-262. |
| 15. | Машковский М.Д. Лекарственные средства: - 8-е изд. – М.: Медицина. В 2 томах , 1977. – Т. 1. - С. 623. |
| 16. | Преображенский И.А. Генкин Э.И. Химия органических лекарственных веществ. – М., 1953. – С. 592. |
| 17. | Vigneand du V., Ressler C., Swan J.M., Roberts C.W., Katsoyannis P.G., Gordon S. The synthesis of an octapeptide amide with the hormonal activity of oxytocin // J. Am. Chem. Soc. – 1953. – V. 75. – P.4879. |
| 18. | Tuppy H., Nesvadba H., Uber die aminopeptid aseaktivitat des schwangerenserums und ihre beziehung zudessen vermogen, oxytocin zu inaktiveren // Monatsh. Fur chemie. – 1957. – V. 88. – P. 977-988. |
| 19. | Абрамченко В.В. Активное ведение родов. Рук-во для врачей. – С.Петербург: Спец.лит., 2003. – С. 664.  |
| 20. | Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. / Под ред. И.С. Чекмана, А.П. Пелещука, О.А. Пятака. – К.: Здоров’я, 1986. – С. 497-498. |
| 21. | Kenichi A., Tadashi T., Makoto Y. Synthesis of cystine-peptide by a new disulfide bond-forming reaction using the silyl chloride-sulfoxide system // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1991. – № 3. - Р. 167-168.  |
| 22. | Takaki K., Akira O., Nobutaka F. Investigation of the dimethylsulfoxide – trifluoroacetic acid oxidation system for the synthesis of cystine-containing peptides // Chem. Pharm. Bull. – 1993. – V. 41, № 6. – Р. 1030-1034. |
| 23. | Nobutaka F., Arira O., Susumu F., Kiyoshi B., Haruaki Y. New procedure for the synthetis of cyctine peptides by oxidation of S-substituted cysteine peptides with thallium (III) trifluoroacetat // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1987. – V. 3. – P. 163-164. |
| 24. | Boissonnas R.A., Guttmann St., Jaquenoud P.A., Waller. Une nouvell synthese del’loxytocine // Helv. Chim. Acta. – 1955. – V. 38. – P. 1491-1501. |
| 25. | Velluz L., Amiard G., Bartos S., Goffinet B., Heymes R., Acces a l’ocytocine de synthese, a l’aide d’intermediaires S,N-trityles // Bull. Soc. Chim. France. – 1956. – V. 23. – P. 1464-1467. |
| 26. | Honzl J., Rudinger J. Synthetic studies in the oxytocic field // Coll. Czech. Chem. Commun. – 1955. – V. 20. – P. 1190. |
| 27. | Bodanszky M., Vigneand du V. An improved synthesis of oxytocin // J. Am. Chem. Soc. – 1959. – V. 81. - P. 2504-2507. |
| 28. | Jaquenoud P.A., Boissonnas R.A. Synthese de la Phe2-oxytocine // Helv. Chem. Acta – 1959. – V. 42. – P. 788-793. |
| 29. | Bodanszky M., Vigneand du V. Synthesis of a biologically active analog of oxytocine, with phenylalanine replacing tyrosine // J. Am. Chem. Soc. – 1959. – V. 81. – P. 1258-1259. |
| 30. | Bergstrom S., Ryhage R., Samuelsson B., Sovall J. The structure of prostaglandin E, F1 and F2 // Acta Chem. Scand. – 1962. – V. 16. - P. 501-502. |
| 31. | Bergstrom S., Danielson H., Samuelsson B. The enzymatic formation of prostaglandin E2 from arachidonic acid // Biochim. Biophys. Acta. - 1964. –V. 90. – P. 207-210. |
| 32. | Weinheimer A.S. Spraggins R.L. The occurrence of two new prostaglandin derivatives (15-epi-PGA2 and its acetat, methyl ester) in the gorgonian plexaura homomalla. // Tetrahedron lett. – 1969. – V. 59. – P. 5185-5188. |
| 33. | Corey E.J., Keck G.E., Szekely. Synthesis of vanes prostaglandin X, 6, 9 – oxido – 9, 15 – dihydroxyprosta-(z)5, e 13-dienoic acid // J. Am. Chem. Soc. – 1977. – V. 99. – P. 2006-2008.  |
| 34. | Варфоломеев С.Д., Мевх А.Т. Простагландины – молекулярные биорегуляторы .– М.: Изд. МГУ, 1985. – 307 с. |
| 35. | Машковский М.Д. Простагландины как возможные лекарственные средства (обзор) // Хим.-фармац. журн. – 1973. - № 7. – С. 7-10. |
| 36. | Машковский М.Д. Простагландины (обзор) // Фармакол. и токсикол. – 1974. - № 1. – С. 109-116. |
| 37. | Синтез и исследования простагландинов // Тез. Докл. IV всесоюзн. конф. – Минск, 1989. – 189 с.  |
| 38. | Машковский М.Д. Лекарственные средства: в 2-х т. - 14-е изд. – М.: Новая волна, 2000. – Т. 1. - 540 с. |
| 39. | Дуда И.В., Герасимович Г.И., Балаклеевский А.И. Предродовая подготовка и родовозбуждение с применением –адреноблокаторов. Метод. рекомендации. – М: Б. И., 1980. – С. 18. |
| 40. | Михайленко Е.Т., Чернега М.Я. Индукция родов и их регуляция. – К.: Здоровье, 1988. – 189 с. |
| 41. | Симон И.Б. Способ получения хлоргидрата 1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола С 07с 43/20 заявка № 318561 27.02.1970 // Изобрет. - 1971. - № 32. |
| 42. | Способ получения 1-RNH-3(1-нафтокси)-2-пропанолов и их солей для лечения болезней сердца кл. С 2. С (С 07) Smith L., Harold. - пат. № 1062354; Заявл. 03.02.1966; Опубл. 22.03.1967 // Р. Ж. 13. 085П 1975. |
| 43. | Пат. СССР кл. С 07с 93/06 С 07с 91/04 Краутер А., Смит Л.Г. - № 375843; Заявл. 11.01.64.; Опубл. 17.07.1974 // Р. Ж. 16.085П 1975.  |
| 44. | Южаков С.Д., Глушков Р.Г., Машковский М.Д. Зависимость между структурой и действием –адреноблокаторов // Хим.-фармац. журн. – 1991. - № 5. – С. 21-31. |
| 45. | Авакян О.М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. - М.: Медицина , 1988. – 253 с. |
| 46. | Bouzoubaa M., Leleler G., Decrer N., Schwartz S., Andermann G. Sinthesis and –adrenergic blocking activity of new aliphatic and alicyclic oxime ethers // J. Med. Chem. – 1984. – V. 27. – P. 1291-1295. |
| 47. | Tayar E.N., Carrupt P.-A., Waterbeemd V., Testa B. Modeling of –adrenoreceptors based on molecular electrostatic potential studies of agonist and antagonist // J. Med. Chem. – 1988. – V.31. – P. 2072-2081. |
| 48. | Lis R., Morgan K.t., Anthony J.r., Maricsa J., Gomes R.P., Lind J.M. Synthesis of novel (aryloxy) propanol amines and related compounds. Possesing both class II and class III Antiarrytmic activity // J. Med. Chem. – 1990. – V. 33. – P. 2883-2891. |
| 49. | Alkoxypropanol amines useful as medicines. Eur. Mousin G., Cousse H., Rien P.Pat. App. EP 37,780 (C 07 c 93/04)14 oct. 1981.C. A. N 96,85038 y. |
| 50. | Phenylalkoxy propanolamines and their use as medicines. Mousin G., Cousse H., Vilain P. Eur. Patt. Appl. E.P. 37,781 (C 07 c 93/04) 14 oct. 1981 C. A. N 96, 68577 f. |
| 51. | Циклоалкилпропаноламины в качестве лекарственных препаратов и способ их получения. Mousin G., Cousse H., Rien P., Farbe P. Заявка 2479812, Франция, МКИ С 07 с 93/02; А 61 К 31/13. № 8007718; Заявл. 4.04.80; Oпубл. 9.10.81. |
| 52. | Пономарев Ф.Г., Полосухина В.Г. О реакции эфироокисей с азотистыми соединениями. VII. Взаимодействие изопропилового и н-бутилового эфира глицида с диэтиламином // Журн. общ. хим. – 1953. – T. 23, № 20. – С. 1638-1641. |
| 53. | Parker R.E., Isaacs N.S. Mechanisms of epoxide reactions // Chem. Rev. – 1959. – V. 59. – P. 737-799. |
| 54. | Rosowsky A. The chemistry of heterocyclic compounds. Edit A. Weissberger, Willey, New York, 1964. – V. 19, part 1, chap. 1. |
| 55. | Пакен А.М. Эпоксидные соединения и эпоксидные смолы. ГНТИ Хим. Лит. Л. – 1962. |
| 56. | Владимирова М.Г., Петров А.А. О порядке присоединения спиртов к эфирам глицида // Журн. общ. хим. – 1947. – T. XVII, вып. 1. – С. 51-54. |
| 57. | V. Ulbrich, Makes J., Jurecek M. Identifizierung der glycidylather bis-phenyl und bis--naphthylurethan der alkyl (aryl) ather des glycerins // Collect. Czech. Chem. Com. – 1964. – V. 29. – P. 1466-1475. |
| 58. | Novak J. Darstellung und identifizierung einiger aliphatischen monolglycidyl ather // Collect. Czech. Chem. Com. – 1967. – V. 32. – P. 3794-3799. |
| 59. | Gallardo F., Pollard C.B.. Epoxy ethers and ether amino alcohols // J. Org. Chem. – 1967. – V. 12. – P. 831-833.  |
| 60. | Другов В.М., Баранцевич Е.Н., Драч В.А. Особенности реакции 1-хлор-2,3-эпоксипропана со спиртами в присутствии SnCl4 // Журн. общ. хим. – 1984. – T. 20, вып. 6. – С. 1151-1157. |
| 61. | Арутюнян В.С., Кочинян Т.В., Гамбриелян С.М., Залинян М.Г. Синтез глицидиловых эфиров и новых 1,3-диоксоланиллактонов // Арм. хим. журн. – 1983. – Т. 36, № 6. – С. 387-391. |
| 62. | Бордников А.Е., Тихвинская М.Ю., Канкина А.К., Коропец Г.И., Власов В.М. К вопросу о синтезе винилглицидилового эфира: Сб. научн. и метод. тр. Ярослав. гос. пед. ин-та , 1975, вып. 132. – С. 70-72. РЖ Химия. – 1975 – 22Ж178. |
| 63. | Pedrazzoli A., Dall’asta L., Gusson V., Ferrero E. Syntesi ed attivita farmacologia di alluni derivati dell adamanto // - 1970. - Vol. 25, N 11. - P. 822-829. |
| 64. | Другов В.М., Баранцевич Е.Н., Смирнов П.А. Распределение продуктов присоединения и относительная активность спиртов // Журн. орг. хим. – 1984. – Т. 20, вып. 6. – С. 1157-1162. |
| 65. | Bacon J.R., Collins M.S. Benzyl glycidyl ether // Chem. And. Industry. - 1971. - Vol. 33. - P. 930-931. |
| 66. | Тосунян А.О., Багдасарян М.Р., Вартанян С.А., Авакян, Норавян О.С. Синтез и фармакологическое изучение 4-(-амино-оксипропиловых)эфиров тетрагидропиранового и тетрагидротиопиранового рядов // Хим.-фармац. журн. – 1978. - N 9. - C. 57-61. |
| 67. | Сорокин М.Ф., Шодэ Л.Г., Добровинский Л.А. О реакции бис(2,3-эпоксипропил)бутиламина со спиртами и водой // Журн. орг. хим. - 1971 - Т. 7, вып. 10. - С. 2070-2074. |
| 68. | Мацоян С.Г., Саакян А.А., Элиазян Г.А., Казарян А.В., Сибатян А.Т., Дарбинян Э.Г. Синтез аллилового, пропаргилового, 2,3-эпоксипропилового и 2,3-эпитиопропилового эфиров 2-оксиметил-3,4,5-трихлортиофена // Журн. орг. хим. - 1992. - Т. 28, вып. 1. - С. 133-135. |
| 69. | Mauleon D., Dolors Pujlot M., Rosell G. -adrenergic antagonists: N-alkyl and N-amidoethyl (arylalkoxy)propanolamines related to propanolol // Eur. J. Med. Chem. - 1988. - Vol. 23. - P. 421-426. |
| 70. | Freedman H.H., Dubois R.A. An improved Williamson ether synthesis using phase transfer catalysis // Tetrahedron lett. - 1975. - P. 3251-3254. |
| 71. | Бабаян А.Т., Инджикян М.Г. Алкилирование в водной среде в присутствии четвертичных аммониевых солей // Журн. общ. хим. - 1957. - Т. 27. - С. 1201-1206. |
| 72. | Mouzin G., Cousse H., Rieu J.P., Duflos A. A convenient one-step synthesis of glycidyl ethers // Synthesis. - 1983. - P. 117-119. |
| 73. | Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул: Пер. с англ. - М.: Иностр. лит., 1963. - 532 с. |
| 74. | Красуский К.А. Исследования реакции аммиака и аминов с органическими окисями. - Киев, 1911. - С. 92, 106. |
| 75. | Геваза Ю.І., Лесик Н.С., Мішенкова Е.Л., Лозинський М.О. Синтез та антимікробна активність моно-1-ді(пентен-4-іл)піперазинів та їх діоксидів // Фізіол. активні речовини. - 2000. - Т. 1, вип. 29. - С. 4-7. |
| 76. | Sabitha G., Kiran Kummar Reddy, Bhaskar Reddy K., Yadov J.S. Vanadium (III) chloride-catalyzed preparation of -amino alcohols from Epoxides // Synthesis. - 2003. - № 15. - P. 2298-2300. |
| 77. | Chini M., Crotti P., Macchia F. Metal salts as new catalysts for mild and efficient aminolysis of oxiranes // Tetrahedron lett. - 1990. - Vol. 31, № 32.-P. 4661-4664. |
| 78. | Carre M.C., Houmounou J.P., Cauberer P. A convenient preparation of amino alcohols from epoxides and Halomagnesium alkylamides // Tetrahedron lett. - 1985. - Vol. 26, № 26. - P. 3107-3110. |
| 79. | Igbal S., Pandey A. An unusual chemoselectivity in cobalt (II) chloride catalysed cleavage of oxiranes with anilines: a highly regioselective synthesis of -amino alcohols // Tetrahedron lett. - 1990. - Vol. 31, № 4. - P. 575-576. |
| 80. | Overman l.E., Flippin L.A. Facile aminolysis of epoxides with diethylaluminum amides // Tetrahedron lett. - 1981. - Vol. 22. - P. 195-198. |
| 81. | Fujiwara M., Imada M., Baba A., Matsuda H Tetraphenylstibonium triflate as a regio- and chemoselective catalyst in the reaction of oxiranes with amines // Tetrahedron lett. - 1989. - Vol. 30, № 6. - P. 739-742. |
| 82. | Сидельковская Ф.П., Пономаренко В.А., Зеленская М.Г., Игнатенко А.В., Трифонова и др. Новые -окиси, содержащие в заместителе лактамный цикл // Изв. АН СССР. - 1976. - № 3. - С. 605-612. |
| 83. | Backvall J.-E., Bystrom S. Synthesis of (aryloxy)propanolamines via a palladium-promoted oxyamination // J. Org. Chem. - 1982. - Vol. 47. - P. 1126-1128. |
| 84. | Великородов А.В. Синтез метил-N-[4-(3-R-амино-2-гидроксипропок-си)фенил]карбаматов // Журн. орг. хим. - 2004. - Т. 40, вып. 2. - С. 215-217. |
| 85. | Билолов С.Б., Алиев З.Э., Агаева С.М., Ибрагимов Н.Ю. Взаимодействие 2-(п-метоксифенилоксиметил)оксирана с первичными и вторичными аминами // Ж. орг. химии. - 1971. - Т. 7, вып. 4. - С. 729-734. |
| 86. | Зайцев Л.М. Методические подходы к изучению электрической и сократительной активности матки при исследовании потенциальных утеротропных фармакологических веществ // Фарм. и токсикол. – 1988. - № 3. – С. 106-110. |
| 87. | Зайцев Л.М., Короткий Ю.В., Красавцев И.И., Лозинский М.О. Синтез и утеростимулирующая активность производных 1-диалкиламино-3-алкокси-2-пропанола // Хим.-фармац. журн. - 1991. - № 7. - С. 51-54. |
| 88. | Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. - Л.: Медицина, 1974. - 384 с. |
| 89. | 1-Ментилокси-3-диэтиламино-2-пропанол гидрохлорид, обладающий утеростимулирующей активностью: А.с. 1690337 СССР, МКИ С07С 89/00-89/02, А611К31/13/ И.И. Красавцев, Л.М. Зайцев, Ю.В. Короткий, М.О. Лозинский и др. - № 4793092/05; Заявл. 25.12.1989; Опубл. 8.07.1991, Бюл. № 11. – 3 с. |
| 90. | Пат. 3176, Україна, МКІ С07С217/28, А61К31/13. - 1-(3,4-диметоксибензилокси)-3-диєтиламино-2-пропанол гидрохлорид, обладающий утеростимулирующей активностью. Л.М. Зайцев, Ю.В. Короткий, И.И. Красавцев, М.О. Лозинский. - № 8772616; Заявл. 10.10.1990; Опубл. 26.12.1994. Бюл. № 5 – I. – 3 с. |
| 91. | Спасов А.А., Хамидова Т.В., Бугаева Л.И., Морозов И.С. Фармакологические и токсилогические свойства производных адамантана (обзор) // Хим.-фармац. журн. - 2000. - Т. 34, N 1., С. 3-9. |
| 92. | Исаев С.Д., Юрченко А.Г., Исаева С.С. Соединения ряда адамантана как потенциальные вирусные ингибиторы // Физ. акт. в-ва. - 1983. - Вып. 15., С. 3-15. |
| 93. | Морозов И.С., Климова Н.В., Авдюнина Н.И. и др. Перспективы развития химии и практического применения каркасных соединений // Тез. VII научно-практической конференции стран СНГ. - Волгоград. - 1995. - С. 166-167. |
| 94. | Ковтун В.Ю., Плахотник В.М. Использование адамантанкарбоновых кислот для модификации лекарственных средств и биологически активных соединений (обзор) // Хим.-фармац. журн. - 1987. - Т. 21, N 8., С. 931-940. |
| 95 | Пат. 3177, Україна, МКІ С07Д295/084, А61К31/53. – 1-Адамантилетилокси-3-морфоліно-2-пропанол гідрохлорид, який має утеростимулюючу дію. / Короткий Ю.В., Красавцев І.І., Зайцев Л.М., Лозинський М.О. і др. - № 4946475; Заявл. 17.06.1991; Опубл. 26.12.1994, Бюл. № 5-I. |
| 96. | Зайцев Л.М., Короткий Ю.В., Красавцев И.И., Лозинский М.О.. Адэмол – новое утеростимулирующее средство // Тез. докл. научн.-практ. конф. «Перспективы создания и производства лекарственных средств в Украине». Одесса, 1993. – С. 234-236. |
| 97. | Лозинский М.О., Короткий Ю.В., Зайцев Л.М., Клебанов Б.М.. Поиск и разработка новых высокоэффективных утеростимулирующих средств среди производных 1-алкокси-3-диалкиламино-2-пропанола // Наукові основи розробки лікарських препаратів. – Харків: “Основа”, 1998. – С. 154-158. |
| 98. | Bott K., Hellmann. Carbonsaure syntheisen mit 1,1-dichlor-athylen // Angew. Chem. - 1966. - Bd. 78. - P. 932-936. |
| 99. | Вейганд-Хильгетаг. Методы эксперимента в органической химии: Пер. с нем. – М.: Химия, 1968. - 944 с. |
| 100. | Общий практикум по органической химии.: Пер. с нем. - М.: Мир, 1965. - С. 485. |
| 101. | Требования к доклиническому изучению общетоксического действия новых фармакологических веществ (методические рекомендации). - М.: М.З. СССР, 1985 - 18 с. |
| 102. | Бабаян Э.А., Ульянова Т.А., Руденко Г.М. и др. Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств. - М.: Наука, 1980, ч. 2. - 165 с. |
| 103. | Кост Е.А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. - М.: Медицина, 1968. - 436 с. |
| 104. | Методические указания по изучению эмбриотоксического действия фармацевтических веществ и влияние их на репродуктивную функцию. - М.: МЗ СССР, 1985. - 33 с. |
| 105. | Методические рекомендации по проверке мутагенных свойств у новых лекрственных препаратов. - М.: МЗ СССР, 1981. - 56 с. |
| 106. | Пономарева Е.И., Ситник Т.В. и др. Амиридин. Оценка эффективности при лечении заболеваний нервной системы // Э.И. Новые лекарственные препараты. - 1990. - N 2. - С. 11-14. |
| 107. | Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина. - 1993. - Т. 1. - С. 253. |
| 108. | Пат. 23451, Україна, МКІ А61К31/074, 31/535. – Засіб для лікування порушень пам’яті // Зайцев Л.М., Короткий Ю.В., Красавцев І.І., Лозинський М.О. (Україна), Хромова І.В. (RU), Середенін С.Б. (RU), Вороніна Т.А. (RU). - № 94063487; Заявл. 16.06.1994; Опубл. 29.12.1999, Бюл. № 8. – 3 с. |
| 109. | Машковский М.Д., Глушков Р.Г. Лекарственные средства, применяемые при болезни Альцгеймера // Хим.-фармац. журн. - 2001. - Т. 35, N 4. - С. 3-6. |
| 110. | Германе С.К., Полис Я.Ю., Карпиня Л.Я. Психотропные свойства N-(1-адамантил)-N′-замещенных пиперазинов // Хим.-фармац. журн. - 1977. - № 3. - С. 66-70. |
| 111. | Ю. В. Короткий, М.О. Лозинський, Г.І. Степанюк, В.В. Юшкова та інш. Синтез, гостра токсичність та ноотропна активність похідних 1-адамантилетилокси-3-діалкіламіно-2-пропанолу // Фізіол. активні речовини – 2002. - № 2 (34). – С. 4-8.  |
| 112. | Методичні рекомендації за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіценна., 2001. - 527 с. |
| 113. | Любимов Б.И. Использование элементарных оборонительных условных рефлексов для сравнительной оценки психофармакологических средств // Фармакол. и токсикол. - 1965. - N 4. - С. 399-402. |
| 114. | Кирпичний А.І. Дослідження бензофурокаїну гідрохлориду в порівнянні з деякими місцево анестизуючими та препаратами, що впливають на мозговий кровообіг: Автореф. дис. к.м.н./ Донецьк, 1993. - 19 с. |
| 115. | Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. Токсикология новых промышленных веществ. - М.: Медицина, 1973. - Вып. 13. - С. 47-51. |
| 116. | Пат. 58841 А Україна, МКІ 7 А61К31/075, 31/535. 1-Адамантилетилокси-3-діалкіламіно-2-пропанол гідрохлориди, які виявляють ноотропну дію. Короткий Ю.В., Лозинський М.О., Степанюк Г.І., Волощук Н.І. та інш. - № 2002118876; Заявл. 08.11.2002; Опубл. 15.08.2003, Бюл. № 8. – 3 с. |
| 117. | Косенко М.В. Визначення ефективності застосування нових препаратів бета-адреноблокуючої дії в акушерській практиці. // Неінфекційна патологія тварин : матеріали наук.-практ. конф. Ч. 2. Біла Церква, 1995. - С. 50-51. |
| 118. | Мурикова М.Ю., Багаева С.Г., Адлер М.Э., Давыдова В.А., Лазарева Д.Н. и др. Влияние 11-дезокси-простагландинов Е на репродуктивную систему // Фарм. и токсик. - 1989. - Т. LII, № 1, С. 50-53. |
| 119. | Клинский Ю.Д., Дедов Ю.М., Листунов В. Взаимосвязь лютеолитического свойства синтетических аналогов простагландинов с результативностью осеменения коров // Тезисы докл. 4 всесоюзной конф. - Минск, 1989, 11-12 окт. - С.177. |
| 120. | Чомаев А.М., Клинский Ю.Д., Дедов Ю.М. Эффективность применения аминопроста и эстрофана при лечении послеродовых осложнений у высокопродуктивных коров // Тезисы докл. 4 всесоюзной конф. - Минск, 1989, 11-12 окт. - С.179. |
| 121. | Пат. 54567, Україна, МКІ 7 А 61К31/075/535. Засіб для підвищення відтворювальної здатності високопродуктивних молочних корів. Короткий Ю.В., Лозинський М.О., Погребний Г.Г., Сірацький Й.З. - № 2000063629; Заявл. 22.06.2000; Опубл. 17.03.2003, Бюл. № 3. – 6 с. |
| 122. | Пат. 53558 А, Україна, МКІ 7 А61К9/08, А61К31/535. Засіб для ліуування слабості пологової діяльності. (Адемол). Короткий Ю.В., Лозинський М.О., Ципкун А.Г., Загорій В.А. - № 2002075956; Заявл. 18.07.2002; Опубл. 15.01. 2003, Бюл. № 1. – 3 с. |
| 123. | Ципкун А.Г., Янюта С.М., Жицький О.М. Використання нового вітчизняного препарату “Адемол” під час пологів: Зб. наук. пр. Ассоціації акушерів-гінекологів України - К.: Фенікс, 2001. – С. 647-649. |
| 124. | Нормативний бюлетень журналу “Вісник фармакології та фармації” Вип. VIII, Київ. – 2001. – С. 18. |
| 125. | ОСТ 42У-1-92. Порядок разработки, согласования и утверждения нормативно-технической документации на лекарственные средства и лекарственное сырье. |
| 126. | ОСТ 42У-3-93. Лекарственные средства. Порядок установления сроков годности. |
| 127. | Государственная фармакопея СССР XI изд. – М.: Медицина, вып. 1. 1987. – 336 с.; вып. 2, 1989. – 400 с. |
| 128. |  Полюдек-Фабини Р. Органический анализ: Пер. с нем. – Л.: Химия, 1981. – 624 с. |

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>