

Схема 1

Список литературы

1. Zhang Z. // *Mater. Chem. Front.* – 2020. – V. 4. – № 12. – P. 3419–3432.
2. Yan X. // *Tet. Let.* – 2018. – V. 59. – № 7. – P. 592–604.
3. Ovcharenko V.I. // *Mend. Comm.* – 2021. – V. 31. – № 6. – P. 784–788.

ПОЛУЧЕНИЕ ВОДОРАСТВОРИМЫХ УРЕИДОВ ГАЛОДИФА С АМИНОКИСЛОТАМИ

С. О. Зленко, В. Ю. Куксёнок

Научный руководитель – к.х.н., старший преподаватель В. Ю. Куксёнок

Национальный исследовательский Томский политехнический университет

634050, Россия, г. Томск, проспект Ленина, 30

soz3@tpu.ru

Галодиф, или мета-хлор-бензгидрилмочевина, – оригинальный противосудорожный препарат с доказанной эффективностью в лечении эпилепсии и абстинентного синдрома [1]. В связи с низкой водной растворимостью (менее 0,01 мг/мл) единственная известная лекарственная форма этого препарата – таблетки, а разработка инъекционных форм невозможна. Уже несколько лет в Томском политехническом уни-

верситете ведутся исследования, цель которых – получить производные этого лекарственного вещества с повышенной растворимостью в водных растворах.

Один из рассматриваемых подходов – это получение уреидов галодифа с L-аминокислотами. Последние являются нетоксичными агентами, которые сами по себе обладают полезными биологическими свойствами: напри-

мер, глицин увеличивает антиконвульсантное действие фенобарбитала и других аналогичных препаратов [2], а также уменьшает токсическое действие этилового спирта [3]. Аминокислоты часто выступают в качестве промоутеров для получения растворимых форм или пролекарств существующих лекарственных веществ, так как содержат гидрофильные группы и могут образовывать соли. Таким образом, модификация галодифа аминокислотами представляется привлекательным методом получения его растворимых форм.

Для введения молекулы аминокислоты в галодиф был предложен метод N-ацилирования, основанный на взаимодействии галодифа с соответствующим хлорангидридом. В качестве модельного субстрата был выбран глицин, так как это наиболее простая по структуре аминокислота, которая к тому же не имеет оптических изомеров. Получение производного галодифа с глицином проводилось по следующей схеме (Рис. 1): сначала была осуществлена реакция для ВОС-защиты аминогруппы, после чего из ВОС-глицина в избытке тионилхлорида был по-

лучен соответствующий хлорангидрид; после, без его выделения из реакционной массы, проводилась реакция с галодифом; далее ВОС-защита была снята в реакции с соляной кислотой. Выход конечного продукта составил 63 % от загружаемого галодифа. Структура уреида галодифа с глицином была установлена методом ПМР-спектроскопии.

Одной из основных задач исследования было установление максимальной растворимости полученного производного. Для этого был выбран метод ВЭЖХ, так как он имеет такие преимущества, как простая пробоподготовка, короткая продолжительность анализа. По результатам вычислений, предельная растворимость в воде для солевой формы уреида составила 0,04 мг/мл, что в четыре раза больше растворимости галодифа.

Дальнейшая задача исследования состоит в синтезе уреидов галодифа с другими аминокислотами и определение их водной растворимости. Также из-за низкого выхода и возникших трудностей с выделением конечного продукта представляет интерес поиск альтернативных подходов к синтезу.

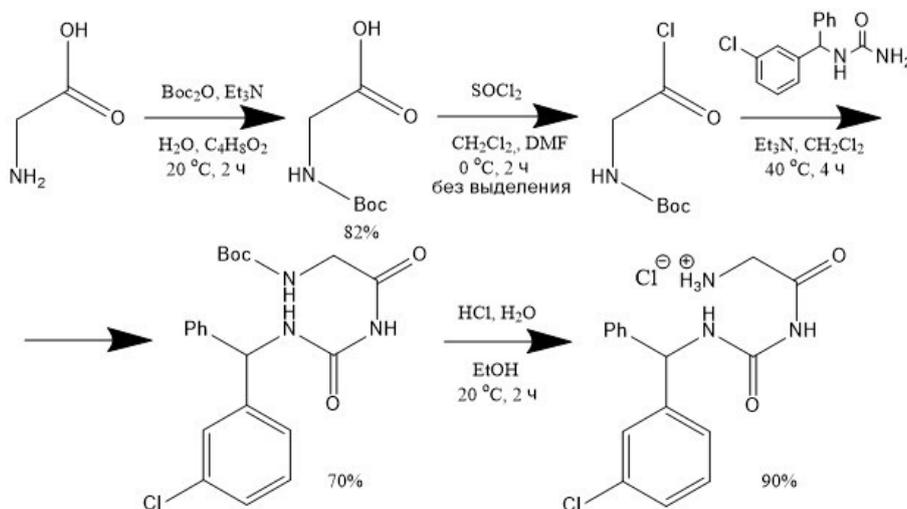


Рис. 1. Схема получения уреида галодифа с глицином

Список литературы

1. Шушпанова Т.В. Молекулярные мишени действия инновационного антиконвульсанта галодиф в терапии алкогольной зависимости / Т.В. Шушпанова, Т.П. Новожеева, А.И. Мандель [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2018. – Т. 2. – № 99. – С. 120–126.
2. Toth E. Glycine potentiates the action of some anticonvulsant drugs in some seizure models / E. Toth, A. Lajtha // *Neurochemical research*. – 1984. – V. 9. – P. 1711–1718.
3. Razak M.A. Multifarious beneficial effect of nonessential amino acid, glycine: a review / M.A. Razak, P.S. Begum, B. Viswanath [и др.] // *Oxidative medicine and cellular longevity*. – 2017. – V. 2017.