

УДК 547.495.6

## ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ВОДОРАСТВОРИМОГО УРЕИДА ГАЛОДИФА С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ

© 2023 г. В. Ю. Куксёнок<sup>a, \*</sup>, Я. Цуй<sup>a</sup>, В. В. Штрыкова<sup>a</sup>,  
В. Д. Филимонов<sup>a</sup>, Т. В. Шушпанова<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Научно-образовательный центр Н.М. Кижнера,  
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»,  
Россия, 634050 Томск, просп. Ленина, 30

<sup>b</sup> НИИ психического здоровья, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН»,  
Россия, 634014 Томск, ул. Алеутская, 4  
\*e-mail: kukver89@tpu.ru

Поступила в редакцию 22.05.2023 г.

После доработки 13.06.2023 г.

Принята к публикации 14.06.2023 г.

Впервые получен и исследован новый ацилуреид противосудорожного и антиалкогольного препарата галодиф (3-хлорбензгидрилмочевины) с янтарной кислотой через реакцию ацилирования галодифа янтарным ангидридом в присутствии некоторых кислот. В отличие от галодифа, практически нерастворимого в воде, полученный бензгидрилурид растворим в водных средах и потенциально может проявлять большую биодоступность и применяться в качестве жидкой лекарственной формы и пролекарства с пролонгированным действием.

**Ключевые слова:** ацилирование мочевины, галодиф, бензгидрилмочевины, уреиды, янтарная кислота, антиконвульсанты

**DOI:** 10.31857/S0514749223090136, **EDN:** XUTHHQ

Галодиф **1** (3-хлорбензгидрилмочевина) – оригинальный противосудорожный препарат, разработанный в Научно-образовательном центре Н.М. Кижнера Томского политехнического университета. Данный препарат обладает выраженной противосудорожной активностью, а также антиалкогольным действием, имеет низкую токсичность и не вызывает побочного снотворного эффекта [1]. Известны примеры получения и исследования энантиомеров галодифа [2, 3]. Однако галодиф практически нерастворим в воде (растворимость 0.01 мг/мл), что существенно ограничивает возможности его применения. В настоящее время для галодифа известна только форма таблеток.

Растворимость препарата в водных средах играет огромную роль в достижении скорейшего терапевтического эффекта, а также позволяет применять его в жидких лекарственных формах с повышенной биодоступностью [4]. Поэтому перспективным направлением для исследования является получение и исследование производных галодифа с целью создания препарата, обладающего хорошей растворимостью в воде и, потенциально, с большей биологической активностью.

Так, известным методом модификации биологически активных молекул является введение в структуру ацильных групп. Особый интерес в случае галодифа может представлять его функ-

ционализация янтарной кислотой посредством *N*-ацилирования. Янтарная кислота обладает низкой токсичностью, а также проявляет биологическую активность, которая, возможно, способна усилить противосудорожное действие препарата. Сукцинатсодержащие препараты обладают противосудорожным и ноотропным эффектом, применяются для снижения абстинентного синдрома [5–7]. Ввиду обратимости реакции ацилирования, существует возможность, что ацилуриды также могут выступать в качестве пролекарства и оказывать пролонгированное действие.

Целью настоящей работы являлось получение и исследование водорастворимости уреида галодифа с янтарной кислотой.

Замещенные мочевины являются малоактивными субстратами в реакциях *N*-ацилирования, и их получение требует разработки особых подходов [8–10]. Процессы ацилирования бензгидрилмочевин мало изучены и рассматривались ранее только на примере синтеза ацетильных и трифторацетильных производных [11]. Примеров получения ацильных производных бензгидрилмочевин с янтарной кислотой в литературе обнаружено не было.

В качестве ацилирующего агента в настоящей работе использовался янтарный ангидрид, синтезированный из янтарной кислоты известным способом [12]. Ацилирование галодифа янтарным ангидридом проводилось при нагревании в толуоле в присутствии каталитических количеств ряда кислот (схема 1). Как видно из табл. 1, в отсутствие катализатора образования 4-оксо-4-{3-[фенил(3-хлорфенил)метил]уреидо}бутановой кислоты **2** зафиксировано не было (ВЭЖХ). В случае добавления к реакционной смеси концентрированной серной кислоты (20 мол %) достижение полной конверсии галодифа происходило за 10 ч при использовании 4-х кратного избытка янтарного ангидрида. При этом выход очищенного продукта **2** составлял 45%. Замена катализатора на органические производные серной кислоты позволила снизить избыток ацилирующего агента до 2-х кратного, сократить время реакции, а также повысить выход целевого уреида **2**. В случае использования трифторметансульфоукислоты наблюдалось потемнение реакционной смеси, что ухудшало качество выделяемого продукта и усложняло его очистку. Наибольший выход уреида (76%) был достигнут при использовании в качестве катализатора *para*-толуолсульфоукислоты

Схема 1

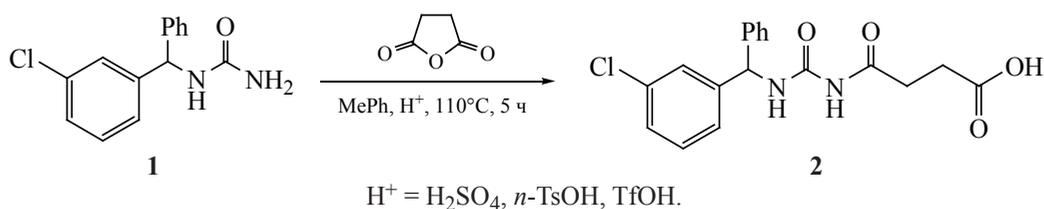


Таблица 1. Подбор условий ацилирования галодифа ангидридом янтарной кислоты

H <sup>+</sup> , мол %	Мольное соотношение янтарный ангидрид–галодиф	Время, ч	Выход, %
–	4:1	24	0
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (20%)	2:1	24	следы
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (20%)	3:1	24	26
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (20%)	4:1	10	45
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (30%)	4:1	10	42
<i>n</i> -TsOH (20%)	2:1	5	76
<i>n</i> -TsOH (20%)	1.5:1	12	63
TfOH (20%)	2:1	5	53

**Таблица 2.** Растворимость уреида в водных средах (ВЭЖХ)

Соединение	Условия растворения в воде	Растворимость, мг/мл (ВЭЖХ)
Галодиф	Перемешивание	0.008
	Ультразвук	0.01
	Перемешивание	0.137
	Ультразвук	0.155
Уреид	NH <sub>4</sub> OH (1 экв), ультразвук	0.147
	NaOH (1 экв), ультразвук	0.223
	KOH (1 экв), ультразвук	0.302

(20 мол %) и 2-х кратного избытка ацилирующего агента.

Таким образом, органические сульфокислоты являются более активными катализаторами в реакции ацилирования галодифа ангидридом янтарной кислоты по сравнению с серной кислотой. Это, вероятно, связано с их хорошей растворимостью в толуоле, позволяющей избежать гетерофазности реакционной смеси. Применение в качестве катализатора *para*-толуолсульфокислоты имеет ряд преимуществ, таких как доступность, а также удобство хранения и дозирования в сравнении с жидкими кислотами. Также стоит отметить, что в найденных условиях не обнаружено образования циклического имида, как показано для ацилирования некоторых мочевины янтарным ангидридом в присутствии сильных кислот [13].

Нами была проведена оценка растворимости полученного ацилурида галодифа **2** в водных средах. Для определения концентрации уреида в растворах методом ВЭЖХ был построен градуировочный график. Для определения растворимости в воду вносилось заведомо избыточное количество уреида, смесь выдерживалась при перемешивании в течение 1 ч, центрифугировалась от не растворившегося осадка и анализировалась методом ВЭЖХ. Максимальная концентрация водного раствора уреида составила 0.137 мг/мл. Известно, что воздействие ультразвука способствует лучшему растворению соединений [14]. Поэтому была проведена обработка водной суспензии уреида ультразвуком при частоте 195 Гц в течение 30 с, в результате концентрация уреида в растворе составила 0.155 мг/мл. Более продолжительная обра-

ботка ультразвуком не давала дальнейшего увеличения растворимости. Таким образом, максимальная растворимость уреида в воде при комнатной температуре превысила растворимость галодифа более чем в 15 раз.

Также была изучена растворимость уреида в присутствии эквимольных количеств некоторых оснований, представленных в табл. 2. Растворы обрабатывались ультразвуком в условиях, описанных выше.

Как видно из табл. 2, наилучшую растворимость показала калиевая соль уреида, в случае которой концентрация уреида в растворе составила 0.302 мг/мл. Аммонийная соль не дала увеличения растворимости.

**4-Оксо-4-{3-[фенил(3-хлорфенил)метил]уреидо}бутановая кислота (2).** В колбе с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой растворяли 1 г (3.84 ммоль) галодифа в 30 мл сухого толуола при 110°C. Затем к реакционной массе добавляли 0.77 г (7.68 ммоль) янтарного ангидрида и 65 мг (0.38 ммоль) *para*-толуолсульфокислоты. Реакционную массу перемешивали при кипении в течение 6 ч. Конец реакции контролировали методом ВЭЖХ. По окончании реакции смесь охлаждали до 20°C и фильтровали от непрореагировавшего ангидрида. Фильтрат концентрировали на ротаторном испарителе. Полученный осадок растворяли в 20 мл этилацетата и осаждали 30 мл гексана. Полученный белый осадок уреида фильтровали, промывая гексаном, и сушили на воздухе. Выход 76%, т.пл. 160–162°C. ТСХ:  $R_f$  0/7; ВЭЖХ:  $R_t$  6.7. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3300 (NH), 2950 (C–H вал), 3000–2500 (COO–H вал.), 1690 (C=O вал.), 1550

(N–H деф. и N–C=O вал.), 1420 (CH<sub>2</sub> деф.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц), δ, м.д.: 2.62 с (4H, CH<sub>2</sub>), 5.99 с (1H, CH), 7.24 с (9H, CH), 8.34 с (1H, HC–NH), 9.26 с (1H, CO–NH–CO), 10.48 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц), δ, м.д.: 29.19 (CH<sub>2</sub>), 58.00 (CH), 126.34 (CH), 127.27 (CH), 127.79 (CH), 129.15 (CH), 129.32 (CH), 130.82 (CH), 130.99 (CH), 133.85 (CH), 140.76 (C–Cl), 152.97 (NH–CO–NH), 174.22 (NH–CO–CH<sub>2</sub>), 175.86 (COOH).

ТСХ-анализ проводился в системе элюирования C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>–EtOH (9:1). ВЭЖХ-анализ проводился на хроматографе Agilent 1200 Compact LC с детектором УФ поглощения. Условия хроматографирования: хроматографическая колонка из нержавеющей стали размером 150×4.6 мм, заполненная сорбентом Zorbax Extend, C-18 с размером частиц 5 мкм; подвижная фаза (ПФ): ацетонитрил–вода (градиентное элюирование, соотношение ацетонитрил–вода в начале анализа 0:100%; в конце анализа 100:0%); скорость потока ПФ: 1 мл/мин; время проведения анализа: 10 мин; УФ-детектирование при длине волны 230 нм; объем вводимой пробы – 20 мкл. Температура плавления определялась с помощью микронагревательного прибора РНМК Veb Wagetechник Rapido. Обработка ультразвуком осуществлялась с помощью ультразвуковой лабораторной установки ИЛ 100-6/2 при частоте 195 Гц. ИК спектры записывались на настольном ИК-спектрометре Agilent Cary 630. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C получены на спектрометре Bruker Avance III HD (400 МГц). Все спектры снимались в ДМСО-*d*<sub>6</sub> относительно ТМС.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые получен новый уреид антиконвульсанта галодифа с янтарной кислотой реакцией галодифа с янтарным ангидридом в присутствии кислотного катализа. Наибольший выход продукта обеспечивало использование 20 мол % *пара*-толуолсульфокислоты. Полученный уреид обладает существенно лучшей растворимостью в водных средах по сравнению с исходной 3-хлорбензгидрилмочевинной. Растворимость калиевой соли данного уреида в 30 раз превосходит растворимость галодифа. В настоящее время это первый известный пример получения водорастворимого производного галодифа. Дальнейшая работа будет

направлена на получение при помощи разработанного метода ряда ацилуреидов галодифа с различными дикарбоновыми кислотами и исследование растворимости их солей, а также на проверку возможности их использования в качестве пролекарства, либо собственно лекарственного средства нового поколения.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Наука № FSFW-2020-011).

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Куксёнок Вера Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1463-6387>

Штрыкова Виктория Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9582-1837>

Филимонов Виктор Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4729-8871>

Шушпанова Тамара Владимировна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9455-0358>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шушпанова Т.В., Бохан Н.А., Станкевич К.С., Новожеева Т.П., Мандель А.И., Счастный Е.Д., Кисель Н.И., Шушпанова О.В., Удут В.В., Сафронов С.М., Боев Р.С., Князева Е.М. *Хим.-фарм. ж.* **2020**, *54*, 9–16. [Shushpanova T.V., Bokhan N.A., Stankevich K.S., Novozheeva T.P., Mandel' A.I., Schastnyi E.D., Shushpanova O.V., Udut V.V., Saffronov S.M., Boev R.S., Knyazeva E.M. *Pharm. Chem. J.* **2021**, *54*, 1093–1100.] doi 10.1007/s11094-021-02327-x
2. Kuksenok V.Yu., Shtrykova V.V., Filimonov V.D., Druganov A.G., Bondarev A.A., Stankevich K.S. *Chirality*. **2018**, *30*, 1135–1143. doi 10.1002/chir.23005
3. Shushpanova T.V., Bokhan N.A., Kuksenok V.Yu., Shtrykova V.V., Shushpanova O.V., Udut V.V. *Mendeleev Commun.* **2023**, *33*, 546–549. doi 10.1016/j.mencom.2023.06.034
4. Silva F.L.O.D., Marques M.B.D.F., Kato K.C., Carneiro G. *Exp. Opin. Drug Disc.* **2020**, *15*, 853–864. doi 10.1080/17460441.2020.1750591

5. Gupta D.S., Parab S.B., Kaur G. *Curr. Res. Pharmacol. Drug Disc.* **2022**, *3*, 100–121. doi 10.1016/j.crphar.2022.100121
6. Volchegorskii I.A., Izarovskii B.V., Shamaeva T.N., Izarovskaia I.V. *Zh. Nevrolog. Psikh. S.S. Korsakova.* **2021**, *121*, 63–71. doi 10.17116/jnevro202112109163
7. Yue W., Liu Y.X., Zang D. L., Zhou M., Zhang F., Wang L. *Acta Pharmacol. Sin.* **2002**, *23*, 847–850. PMID: 12230956
8. Ghosh A.K., Brindisi M. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 2751–2788. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01541
9. Xu M., Jupp A.R., Ong M.S.E., Burton K.I., Chitnis S.S., Stephan D.W. *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 5763–5767. doi 10.1002/anie.201900058
10. Вафина Г.Ф., Ханова М.Д., Лобов А.Н. *ХПС.* **2022**, *58*, 887–892. [Vafina G.F., Khanova M.D., Lobov A.N. *Chem. Nat. Compd.* **2022**, *58*, 1055–1061.] doi 10.1007/s10600-022-03865-w
11. Бакибаев А.А., Горшкова В.К., Тигнибидина Л.Г., Штрыкова В.В., Филимонов В.Д., Саратиков А.С. *Хим.-фарм. ж.* **1994**, *28*, 11–12. [Bakibaev A.A., Gorshkova V.K., Tignibidina L.G., Shtrykova V.V., Filimonov V.D., Saratikov A.S. *Pharm. Chem. J.* **1994**, *28*, 452–454.]
12. Manoni F., Cornaggia C., Murray J., Tallon S., Connon S.J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6502–6504. doi 10.1039/C2CC32147E
13. Palani A., Badea V., Gerasimou E., Nitu S., Csunderlik C., Simon M. *Rev. de Chim.* **2011**, *62*, 614–617.
14. Manda P., Popescu C., Juluri A., Janga K., Kakulamari P.R., Narishetty S., Murthy S.N., Repka M.A. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* **2018**, *19*, 1358–1366. doi 10.1208/s12249-017-0924-9

## Synthesis and Discovery of a Water-Soluble Ureid of Galodif with Succinic Acid

V. Yu. Kuksenok<sup>a, \*</sup>, Y. Cui<sup>a</sup>, V. V. Shtrykova<sup>a</sup>, V. D. Filimonov<sup>a</sup>, and T. V. Shushpanova<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Kizhner Research Center, National Research Tomsk Polytechnic University,  
prosp. Lenina, 30, Tomsk, 634050 Russia

<sup>b</sup> Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,  
ul. Aleutskaya, 4, Tomsk, 634014 Russia

\*e-mail: kukver89@tpu.ru

Received May 22, 2023; revised June 13, 2023; accepted June 14, 2023

For the first time, a new acyl ureide of the anticonvulsant and anti-alcohol drug galodif (3-chlorobenzhydryl urea) with succinic acid was obtained and studied. The synthesis was carried out by the acylation of galodif with succinic anhydride in presence of certain acids. Unlike galodif, which is practically insoluble in water, the resulting benzhydryl ureide is soluble in aqueous media and can potentially exhibit greater bioavailability and can be used as a liquid dosage form and prodrug with prolonged action.

**Keywords:** ureas acylation, galodif, benzhydrylureas, ureides, succinic acid, anticonvulsants