

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский химико-технологический университет  
имени Д.И. Менделеева»**

На правах рукописи



**Глушкова Мария Александровна**

**Разработка альтернативных методов получения,  
изучение физико-химических и фармакокинетических свойств  
бета-адренергических агонистов и их метаболитов**

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена на кафедре химии и технологии органического синтеза федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»

**Научный руководитель:**

Попков Сергей Владимирович

кандидат химических наук, доцент  
заведующий кафедрой химии и технологии  
органического синтеза ФГБОУ ВО «РХТУ им.  
Д.И. Менделеева»

**Официальные оппоненты:**

Негребцкий Вадим Витальевич

доктор химических наук, доцент, профессор РАН  
заведующий кафедрой химии, директор  
Института фармации и медицинской химии,  
ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Волкова Юлия Алексеевна

кандидат химических наук  
старший научный сотрудник лаборатории химии  
стероидных соединений ФГБУН «ИОХ им.  
Н.Д. Зелинского» РАН

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное  
учреждение науки «Федеральный  
исследовательский центр «Казанский научный  
центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «8» ноября 2024 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета РХТУ.1.4.01 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (125047, г. Москва, Миусская пл., д. 9).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре и на официальном сайте <https://mustr.ru> федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Автореферат диссертации разослан «\_\_» октября 2024 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета РХТУ.1.4.01,  
кандидат химических наук

Чепцов Д.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** *Бета*-адренергические агонисты (*β*-адреномиметики, *β*-агонисты) – давно известные и широко применяемые в медицинских и ветеринарных целях терапевтические средства для лечения бронхиальной астмы и других обструктивных заболеваний бронхов, оказывающие расслабляющее и спазмолитическое действие. С другой стороны, такие препараты стимулируют синтез белка, оказывают значительное антикатаболическое и жиросжигающее действие. Несмотря на то, что *β*-агонисты не являются стероидными гормонами, их используют в качестве альтернативных соединений гормональным регуляторам роста, поскольку они улучшают эффективность использования кормов и способствуют увеличению привеса у крупного рогатого скота, свиней, овец, птиц.

В качестве кормовых добавок *β*-агонисты применяют в дозах, превышающих терапевтические в десятки раз. Наряду с этим, длительное применение обеспечивает накопление данных соединений в организме сельскохозяйственных животных. Остаточное количество *β*-адреномиметиков в мясной продукции наносит серьезный вред здоровью потребителей. Начиная с 1990 года, в разных странах мира зарегистрировано немало случаев отравления людей мясом и субпродуктами, содержащими остаточное количество *β*-адреностимуляторов. В основном эта проблема обусловлена нелегальным использованием кленбутерола, самого известного представителя класса данных соединений. Китай – одна из стран, в которой, несмотря на запрет Министерством сельского хозяйства использования кленбутерола и его аналогов, действующий с 1997 года, нелегальное применение *β*-агонистов в качестве кормовых добавок не является редкостью. В последние годы власти страны ужесточают меры контроля использования *β*-адреномиметиков в сельском хозяйстве, что послужило основанием для китайских ученых поиска способов синтеза новых соединений данной группы.

Использование *β*-агонистов в качестве кормовых добавок в Российской Федерации, странах ЕАЭС и Евросоюза запрещено и строго регламентируется в соответствии с Директивами ЕС 96/22/ЕС, 96/23/ЕС, а также Указанием Россельхознадзора от 21 сентября 2012 года. Однако, более чем в двадцати странах мира (США, Канада, Бразилия, Аргентина, Чили и др.) данные препараты зарегистрированы и применяются как стимуляторы роста в животноводстве.

С каждым годом появляются новые аналоги известных *β*-адреномиметиков, обладающие схожей биологической активностью и, зачастую, более высокой токсичностью. По этой причине возникает необходимость обязательного контроля содержания остаточных количеств *β*-агонистов в сельскохозяйственной продукции (мясе, субпродуктах), поступающей на российский рынок из-за рубежа, и проведения фармакокинетических исследований с целью оценки их влияния на людей и животных. Для решения данных задач требуется разработка

быстрых и современных аналитических методов определения  $\beta$ -агонистов в следовых количествах, что, в свою очередь, возможно лишь при наличии стандартных образцов.

Для более полной оценки соединений с точки зрения фармакокинетики необходимо изучение их метаболических превращений в организме людей и животных. Данный аспект играет большую роль как для определения остаточных количеств  $\beta$ -агонистов в сельскохозяйственной продукции, так и для установления факта их запрещенного использования в качестве кормовых добавок, поскольку в ряде случаев метаболиты идентифицируются в биологических средах более длительное время, чем поступающее в организм вещество. Для подтверждения путей биотрансформации также необходимы стандартные образцы как целевых соединений, так и их метаболитов.

Таким образом, разработка способов синтеза и наработка образцов соединений группы  $\beta$ -агонистов и их метаболитов, проведение фармакокинетических исследований, разработка аналитических методов идентификации целевых соединений и их метаболитов в биологических средах являются **важной и актуальной задачей**.

**Степень разработанности темы.** Несмотря на то, что соединения группы  $\beta$ -агонистов давно известны и применяются в медицинских и сельскохозяйственных целях, в литературных источниках представлено небольшое количество легко реализуемых способов их получения. Метаболизм большинства  $\beta$ -адреномиметиков изучен, но метаболиты были охарактеризованы только методом жидкостной хроматографии, методы их синтеза в литературе не описаны. Также в литературе представлены методики определения  $\beta$ -агонистов в различных биологических средах, однако нет методик одновременного определения целевых соединений и их метаболитов.

**Цель работы.** Разработка способов синтеза и наработка ряда  $\beta$ -агонистов и их метаболитов для определения ксенобиотиков при контроле мясной продукции, импортируемой в Россию из зарубежных стран.

Для достижения поставленной цели в работе решены следующие **задачи**:

- синтезированы соединения группы  $\beta$ -агонистов различных подклассов простыми способами с использованием доступных реагентов;
- впервые синтезированы метаболиты  $\beta$ -агонистов;
- для проведения фармакокинетических исследований разработана методика определения  $\beta$ -агонистов и метаболитов в биологических жидкостях (кровь, моча), проведены фармакокинетические исследования на лабораторных животных;
- разработана селективная и чувствительная аналитическая методика одновременного определения  $\beta$ -агонистов и их метаболитов в следовых количествах в мясной продукции (печени), разработанная методика апробирована на субпродуктах, ввозимых в Россию из ряда стран.

**Научная новизна.**

1. Разработаны альтернативные способы получения 14  $\beta$ -агонистов с традиционной структурой 2-амино-1-арилэтанолов и 5 соединений со структурой 2-амино-2-арилэтанолов (2 соединения в литературе не описаны), обладающих схожей  $\beta$ -агонистической активностью, с использованием коммерчески доступных реагентов. Для рактопамина и добутамина был реализован простой метод синтеза *one pot*.

2. Разработаны способы синтеза и впервые получены метаболиты кленбутерола, бромбутерола, вилантерола, которые ранее были охарактеризованы только методом жидкостной хроматографии.

3. Для проведения фармакокинетических исследований разработан хромато-масс-спектрометрический метод одновременного определения  $\beta$ -агонистов и их метаболитов в образцах мочи.

4. Проведены фармакокинетические исследования для бромбутерола и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов по динамике изменения их концентрации в крови лабораторных животных, изучен профиль экскреции с мочой целевых соединений и их метаболитов.

5. Разработана методика одновременного определения  $\beta$ -агонистов и их метаболитов в печени крупного рогатого скота с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией высокого разрешения. Данная методика апробирована на образцах печени коров и свиней, ввезенных в Россию из ряда зарубежных стран.

**Теоретическая и практическая значимость.** В результате работы синтезировано 22 соединения группы  $\beta$ -агонистов различных подклассов и 5 метаболитов с использованием коммерчески доступных реагентов. Полученные образцы могут быть использованы при анализе субпродуктов, поступающих на российский рынок, на наличие и количественное определение в них следовых количеств  $\beta$ -агонистов и их метаболитов. Разработанная для этих целей аналитическая методика может быть использована компетентными органами, отвечающими за безопасность продуктов питания и кормов. Проведенные фармакокинетические исследования могут быть использованы в медицинских целях для разработки форм лекарственных препаратов на основе  $\beta$ -агонистов, оптимизации условий использования препаратов в клинической практике.

**Методология и методы исследования.** Для получения  $\beta$ -агонистов и их метаболитов использованы известные методы синтеза с применением коммерчески доступных реагентов. Структуры промежуточных соединений подтверждены данными  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии, данными хромато-масс-спектрометрии, целевых соединений – данными  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии, данными хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения. При разработке аналитической методики определения  $\beta$ -агонистов и их метаболитов в биологических средах

применены современные методы пробоподготовки, анализ образцов осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Разработанные альтернативные способы синтеза ряда  $\beta$ -агонистов с применением доступных реагентов.
2. Разработанные способы синтеза 5 метаболитов кленбутерола, бромбутерола, вилантерола.
3. Фармакокинетические исследования для бромбутерола и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов, включающие в себя установление времени детекции целевых соединений и их метаболитов в крови и моче, определение основных фармакокинетических параметров и оценку выведения исследуемых соединений с мочой.
4. Результаты по разработке аналитической методики одновременного определения  $\beta$ -агонистов и их метаболитов в образцах печени и по апробации данной методики на образцах, ввезенных в Россию из-за рубежа.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность и обоснованность результатов исследований, выводов и рекомендаций подтверждаются применением современных физико-химических методов анализа, использованием метрологически поверенной и аттестованной аппаратуры, методик выполнения анализа.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы представлены на ряде конференций: XI и XVIII Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии (Москва, 2015 г., 2022 г.), VII Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2017 г.), XX Молодежная школа-конференция по органической химии (Казань, 2017 г.), Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, 2021 г., 2022 г.), Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Дни науки в ИГХТУ» (Иваново, 2022 г.), Всероссийская научно-техническая конференция «Проблемы науки. Химия, химическая технология и экология» (Тула, 2022 г.).

**Личный вклад автора.** Непосредственное участие на всех этапах работы: анализ литературы, выбор и синтез соединений, аналитическое сопровождение каждой стадии, проведение фармакокинетических исследований, разработка и апробация методики анализа соединений в биологических жидкостях, подготовка материалов публикаций.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 3 в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК и международных баз цитирования для опубликования основных научных результатов диссертаций, 9 работ в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, заключения, списка используемых источников, включающего 187 библиографических источников, и содержит 219 страниц машинописного текста, включая 17 таблиц, 180 рисунков.

**Благодарности.** Автор выражает искреннюю признательность и благодарность заведующему кафедрой химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева С.В. Попкову и сотрудникам кафедры за помощь в подготовке диссертации, за своевременные и профессиональные консультации на всех этапах.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** обоснована актуальность работы, сформулированы цели исследования, изложены научная новизна и практическая значимость.

**В первой главе** представлен литературный обзор, в котором рассмотрена общая характеристика  $\beta$ -агонистов, способы синтеза  $\beta$ -агонистов и их метаболитов, фармакокинетические исследования и пути биотрансформации ряда соединений данного класса, методы анализа целевых соединений и их метаболитов в биологических средах.

**Во второй главе** описаны разработанные способы получения ряда  $\beta$ -агонистов разных подклассов и их метаболитов, фармакокинетические исследования для 3 соединений данного класса, а также представлены результаты по разработке методики одновременного определения целевых соединений и их метаболитов в печени сельскохозяйственных животных и апробация данной методики на образцах печени крупного рогатого скота и свиней, ввозимых из-за рубежа.

#### **Синтез бета-агонистов со структурой 2-амино-1-арилэтанолов**

подавляющее большинство  $\beta$ -агонистов, обладающих биологической активностью, по своей структуре являются 2-амино-1-арилэтанолами. Кленбутерол (**5б**) является одним из самых известных представителей группы  $\beta$ -адреномиметиков, нашедший широкое применение в медицинской и ветеринарной практике, а также в сельскохозяйственных целях в качестве кормовой добавки. В литературных источниках представлено всего несколько способов получения данного соединения, представляющих из себя многостадийные схемы синтеза, реализация которых требует значительных затрат. Кленбутерол (**5б**) и его ближайшие структурные аналоги кленпроперол (**5а**) и кленпентерол (**5в**) получали по разработанной схеме (рисунок 1), являющейся в своем роде обобщением методик, описанных в литературе, с использованием коммерчески доступных реагентов. Согласно разработанному способу, 4-амино-3,5-дихлор-2'-бромацетофенон (**3**) вводили во взаимодействие непосредственно с соответствующим амином с последующим восстановлением  $\alpha$ -аминокетонов **4а-в** борогидридом натрия до целевых соединений **5а-в**. Необходимый для данных превращений замещенный бромацетофенон **3** получали в два этапа: обработкой 4-аминоацетофенона (**1**) двойным эквивалентом хлора и последующим бромированием продукта хлорирования **2**.

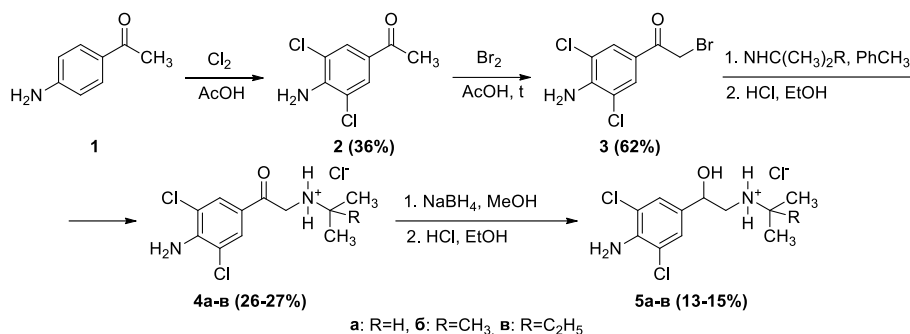


Рисунок 1 – Схема синтеза кленпроперола (5а), кленбутерола (5б), кленпентерола (5в)

Несмотря на то, что в литературе описан достаточно подробный способ получения бромбутерола (8) с высоким выходом как промежуточных продуктов, так и целевого вещества, была разработана альтернативная трехстадийная схема его синтеза с применением доступных реагентов (рисунок 2). Вместо дорогостоящего триметилфениламмонийтрибромида, предложенного бразильскими учеными, в качестве бромлирующего агента использовали молекулярный бром. В соответствии с разработанной схемой на первой стадии 4-аминоацетофенон (1) обрабатывали бромом с образованием трибромпроизводного 6, которым на следующем этапе алкилировали *трет*-бутиламин. На конечной стадии в аминоацетофеноне 7 восстанавливали кето-группу до спиртовой действием борогидрида натрия с получением бромбутерола (8).

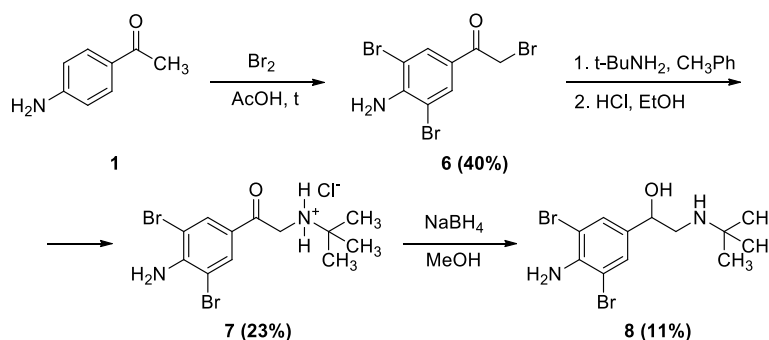


Рисунок 2 – Схема синтеза бромбутерола (8)

Для синтеза селективного  $\beta_2$ -агониста тулобутерола (11) за основу был взят способ, описанный в литературе, согласно которому 2'-бром-2-хлорацетофенон восстанавливали борогидридом натрия до бромгидрина, превращающегося в 2-(2-хлорфенил)оксиран (10) после обработки щелочью. Промежуточный оксиран 10 получали по реакции Кори-Чайковского в результате метилирования бензальдегида 9 диметилсульфонийметиридом, генерируемым *in situ* из триметилсульфоний йодида и *трет*-бутилата калия (рисунок 3). Тулобутерол (11) получали конденсацией оксирана 10 с избытком *трет*-бутиламина.

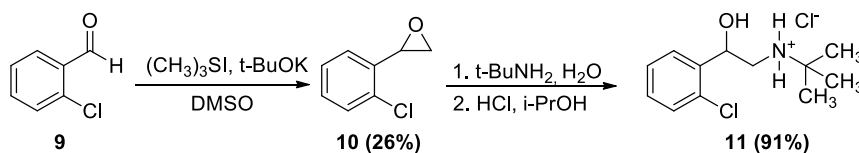


Рисунок 3 – Схема синтеза тулобутерола (11)



Селективный  $\beta_2$ -агонист 4-гидрокситулобутерол (**17**), сравнительно недавно появился на рынке лекарственных средств под названием мелуадрин татртат в виде *R*-энантиомера. В то же время данное соединение является одним из главных метаболитов тулобутерола (**11**), образующимся в результате его моногидроксилирования. При изучении механизма действия 4-гидрокситулобутерола (**17**) было показано, что данный метаболит оказывает более выраженный расслабляющий эффект на трахею морских свинок, чем тулобутерол (**11**), и обладает более высокой активностью.

4-Гидрокситулобутерол (**17**) получали по четырехстадийной схеме (рисунок 4), аналогичной схеме синтеза тулобутерола (**11**), ключевой стадией которой является образование оксирана **15** по реакции Кори-Чайковского. Для защиты гидроксигруппы использовали бензильную защиту, которую снимали на финальной стадии гидрогенолизом в присутствии палладия на угле. Реакцию проводили при комнатной температуре и давлении водорода 1 атм.

Гидрогенолиз, проведенный при давлении водорода 5 атм, протекает не так однозначно, как предполагали: наряду с ожидаемым 4-гидрокситулобутеролом (**17**) в смеси был обнаружен также продукт его гидродеchlorирования – 2-*трет*-бутиламино-1-(4-гидроксифенил)этанол в количестве 30 % мольн.

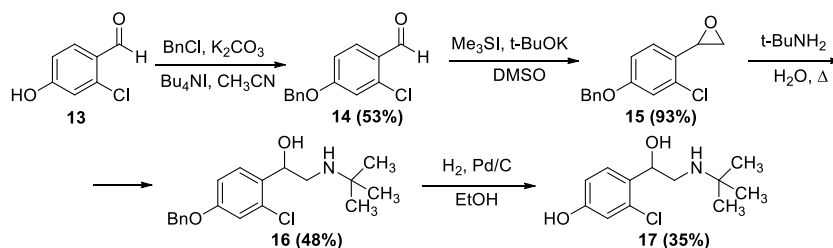


Рисунок 4 – Схема синтеза 4-гидрокситулобутерола (**17**)

Изопротеренол (изопреналин, **24**) получали по схеме, описанной в литературе (рисунок 5). На первой стадии кипячением 3,4-дигидрокси-2'-хлорацетофенона (**22**) с избытком изопропиламина синтезировали соответствующий аминокетон **23**, который затем восстанавливали с получением целевого соединения **24**. Согласно литературным данным, восстановление кето-группы до спиртовой в аминокетоне **23** проводили реакцией каталитического гидрирования в присутствии палладия на угле при давлении 50 атм. Изопротеренол (**24**) получали в более мягких условиях с использованием борогидрида натрия.

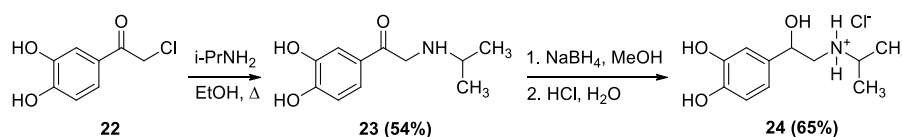


Рисунок 5 – Схема синтеза изопротеренола (**24**)

Для получения  $\beta_2$ -агонистов метапротеренола (орципреналина, **30a**) и тербуталина (**30б**) разработали пятистадийную схему синтеза (рисунок 6). Вначале в результате бензилирования 3,5-дигидроксиацетофенона (**25**) по гидроксигруппам вводили бензильную защиту. Затем

проводили бромирование полученного ацетофенона **26** бромом. В дальнейшем в результате восстановления кето-группы борогидридом натрия до спиртовой в бромацетофеноне **27** удалось получить бромгидрин **28**, которым алкилировали соответствующий амин. Снятие бензильной защиты в спиртах **29а,б** гидрогенолизом в присутствии палладия на угле привело к целевым соединениям **30а,б**.

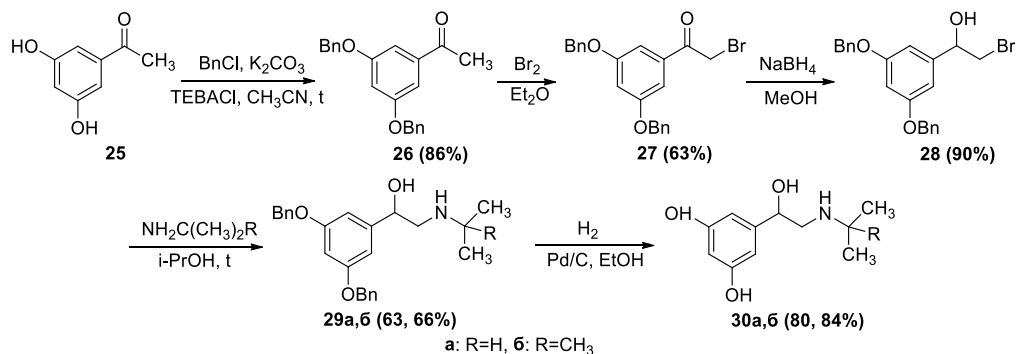


Рисунок 6 – Схема синтеза метапротеренола (**30а**) и тербуталина (**30б**)

Применение рактопамина (**33**) в качестве кормовой добавки разрешено в 25 странах мира. Предложенные в литературе способы синтеза данного  $\beta$ -агониста предусматривают использование либо *O*-бензилированных, либо *O*-метилированных производных 4-гидрокси-2'-бромацетофенона и 4-(4-гидроксифенил)бутан-2-амина. Данные соединения, в свою очередь, являются коммерчески недоступными, что увеличивает количество стадий синтеза целевого соединения как минимум до восьми с суммарным выходом продукта менее 3%. Для получения рактопамина (**33**) разработали простой двухстадийный способ синтеза *one pot* из коммерчески доступных реагентов (рисунок 7). В результате восстановительного аминирования 4-(4-гидроксифенил)-бутан-2-она (**31**) октопамином (**32**) получали рактопамин (**33**).

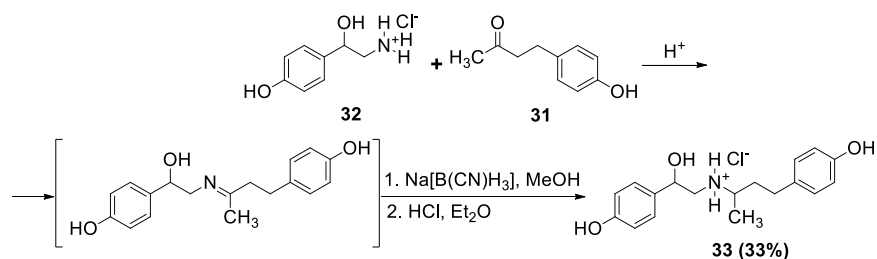


Рисунок 7 – Схема синтеза рактопамина (**33**)

Согласно литературным источникам, для синтеза избирательного  $\beta_1$ -агониста добутамина (**35**) также в качестве исходных используют соединения с защищенными гидроксигруппами. Добутамин (**35**) получали аналогичным образом, что и рактопамин (**33**), в результате реакции восстановительного аминирования 4-(4-гидроксифенил)-бутан-2-она (**31**) дофамином (**34**) (рисунок 8).

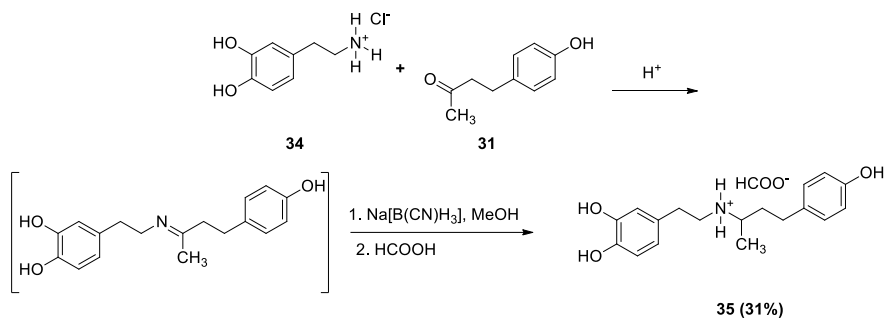


Рисунок 8 – Схема синтеза добутамина (35)

Ритодрин (42) – единственный препарат, одобренный Управлением по контролю за продуктами и лекарствами для токолитической терапии с 1979 года. Согласно литературным данным основным способом получения данного  $\beta$ -агониста является трехстадийная схема синтеза, ключевой стадией которой является взаимодействие бензилокситирамина (38) с бензилокси- $\alpha$ -бромпропиофеноном (39). В результате данной реакции получали бензилированный  $\alpha$ -аминопропиофенон (40), дальнейшее восстановление которого привело к целевому ритодрину (42). Данная схема синтеза была взята за основу при разработке пятистадийного способа синтеза ритодрина (42) (рисунок 9). Необходимый для данных превращений *O*-бензилтирамин (38) с количественным выходом синтезировали в две стадии: в результате реакции алкилирования бокированного тирамина 36 бензилхлоридом получали *N*-[2-(4-бензилоксифенил)этил]-*O*-*трет*-бутилкарбамат (37), который после снятия БОК-защиты трифторуксунной кислотой превращался в *O*-бензилтирамин 38.  $\alpha$ -Аминопропиофенон 40 без выделения из реакционной массы восстанавливали борогидридом натрия.

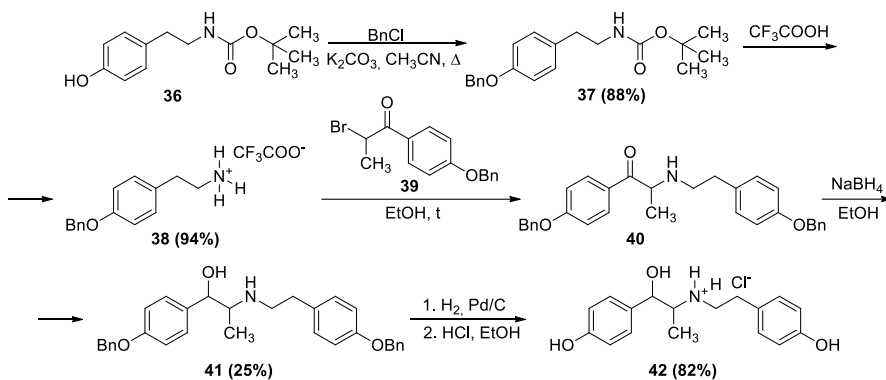


Рисунок 9 – Схема синтеза ритодрина (42)

Прокатерол (49) – селективный  $\beta_2$ -агонист третьего поколения с быстрым и длительным действием. Наиболее выполнимый способ синтеза прокатерола (49), описанный в литературе, заключается в ацилировании 8-гидроксихинолин-2-она (46) с последующим *N*-алкилированием изопропиламина и восстановлением кето-группы до спиртовой. При поиске оптимального метода получения целевого соединения необходимо синтезировать исходный 8-гидроксихинолин-2-он (46). В связи с этим для получения прокатерола (49) разработали шестистадийную схему его получения с использованием доступных реагентов (рисунок 10).

Первоначально в результате окисления перекисью водорода 8-гидроксихинолина (**43**) получали N-оксид 8-гидроксихинолина (**44**), который далее подвергали реакции O-ацилирования и N<sup>1</sup>-C<sup>2</sup>-перегруппировке под действием уксусного ангидрида. Полученный ацетат **45** гидролизовали до ключевого 8-гидроксихинолин-2-она (**46**). В результате реакции ацилирования соединения **46** α-бромбутироилбромидом получали бромкетон **47**, которым алкилировали изопропиламин. Синтезированный аминокетон **48** сразу же восстанавливали борогидридом натрия с получением прокатерола (**49**).

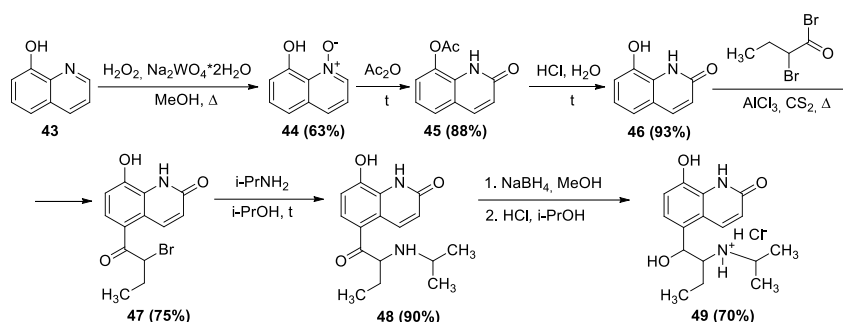


Рисунок 10 – Схема синтеза прокатерола (**49**)

Алкалоид хигенамин (норкоклаурин, **64**) усиливает липолиз и термогенез и считается эффективным агентом против ожирения. Для его получения разработан четырехстадийный способ синтеза (рисунок 11), являющийся обобщением методик, описанных в литературе. В результате конденсации коммерчески доступных 2-(3,4-диметоксифенил)этиламина (**59**) с 4-метоксифенилуксусной кислотой (**60**) получали ацетамид **61**, который в дальнейшем подвергали циклизации с образованием дигидроизохинолина **62**. На следующем этапе в результате реакции восстановления дигидроизохинолина **62** борогидридом натрия получали тетрагидроизохинолин **63**. Снятие метоксигрупп под действием трибромид брома привело к хигенамину (**64**).

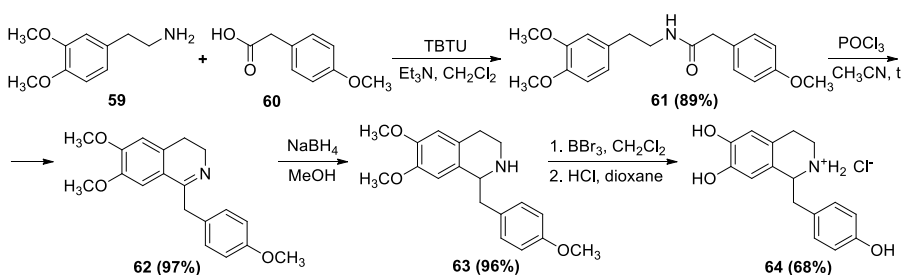


Рисунок 11 – Схема синтеза хигенамина (**64**)

Для разработки и апробации аналитической методики определения остаточных количеств  $\beta$ -агонистов и их метаболитов в мясной продукции также были синтезированы по описанной в литературе четырехстадийной схеме стандартные образцы циматерола (**21a**), разрешенного для использования в ряде стран в качестве кормовой добавки, его структурного изомера цимбутерола (**21b**), а также по девятистадийной схеме синтезировали агонист  $\beta$ -адренорецепторов изоксуприн (**58**) (рисунок 12).

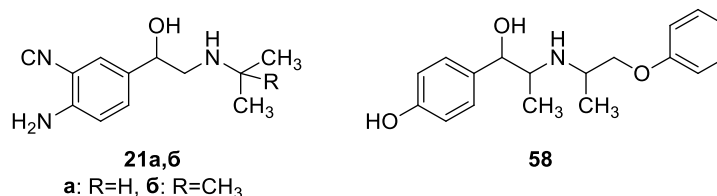


Рисунок 12 – Структуры  $\beta$ -агонистов, синтезированных по методикам, описанным в литературе

### Синтез бета-агонистов со структурой 2-амино-2-арилэтанолов

В 2004 году китайские ученые показали, что соединения ряда 2-амино-2-арилэтанолов с гидроксигруппой в  $\alpha$ -положении и аминогруппой в  $\beta$ -положении обладают значительной  $\beta_2$ -агонистической активностью. Для получения изомерных аналогов  $\beta_2$ -агонистов кленпроперола (**5а**) и кленпентерола (**5в**) использовали также 4-амино-3,5-дихлор-2'-бромацетофенон (**3**). При измененном по сравнению со схемой 1 порядке превращений на первой стадии получали восстановлением ацетофенона **3** борогидридом натрия бромгидрин **65**, который затем вводили в реакцию алкилирования аминов (рисунок 13). Взаимодействие бромгидрина с алкиламинами проводили в безводных условиях, используя в качестве растворителя безводный этанол. В данных условиях реакция идет через образование оксирана, последующее раскрытие цикла которого аминами происходит против правила Красуского.

Таким образом получали 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(изопропиламино)этанол (**66а**) и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(*трет*-амиламино)этанол (**66б**). Структура соединений подтверждена данными газовой хромато-масс-спектрометрии. По аналогичной последовательности превращений синтезировали изомерный аналог циматерола (**21а**) – 2-(4-амино-3-цианофенил)-2-(изопропиламино)этанол (**68**) (рисунок 14).

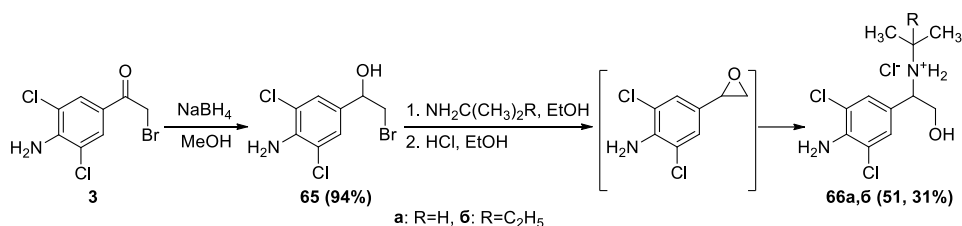


Рисунок 13 – Схема синтеза 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанола (**66а,б**)

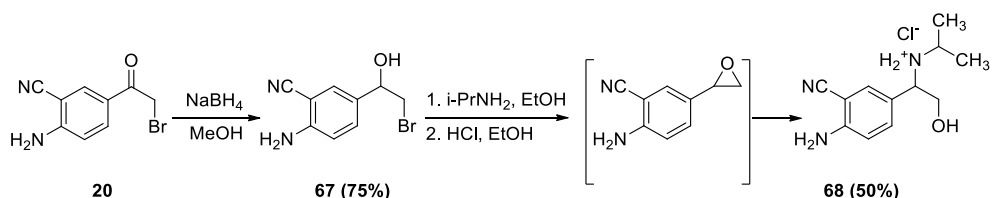


Рисунок 14 – Схема синтеза 2-(4-амино-3-цианофенил)-2-(изопропиламино)этанола (**68**)

Синтез соединений **66а** и **68** описан китайскими учеными, которые алкилировали амины бромгидринами в кипящем этаноле с выходом продуктов 7-20 %. В результате алкилирования при комнатной температуре в течение длительного времени (до 60 ч) удалось получить

2-амино-2-арилэтанолы **66a** и **68** с выходом 51 % и 50 %, соответственно.  $\beta_2$ -Агонист **66b** был синтезирован впервые.

Трантинтерол (SPFF, **78a**) – новый агонист  $\beta_2$ -адренорецепторов со структурой 2-амино-2-арилэтанол, являющийся изомером 2-амино-1-арилэтанол мабутерола. В настоящее время трантинтерол (**78a**) проходит в Китае клинические испытания в качестве препарата для симптоматического лечения астмы. В китайском патенте наряду с другими 2-амино-2-арилэтанолами предложена пятистадийная схема синтеза данного соединения из 3-хлор-4-амино-5-трифторметилбензойной кислоты. Поскольку исходная бензойная кислота коммерчески недоступна, предложена девятистадийная схема синтеза трантинтерола (**78a**) и его аналога **78b**, являющегося изомером мапентерола (рисунок 15). Согласно разработанному способу трифторметиланилин (**69**) обрабатывали избытком йода с образованием йодпроизводного **70**. Затем в йоданилине **70** атом йода замещали на цианогруппу. На следующем этапе полученный 4-амино-3-трифторметилбензонитрил (**71**) подвергали щелочному гидролизу с образованием бензойной кислоты **72**. Далее было получено хлорпроизводное **73** в результате реакции бензойной кислоты **72** с избытком сульфурилхлорида. Замещенную бензойную кислоту **73** обрабатывали тионилхлоридом с образованием 4-амино-3-хлор-5-трифторметилбензоилхлорида (**74**), которым ацилировали магниевое производное диэтилмалоната с последующим кислотным гидролизом продукта ацилирования и получали ацетофенон **75**. Его бромирование бромом привело к  $\alpha$ -бромпроизводному **76**, последующее восстановление которого борогидридом натрия до соответствующего спирта привело к оксирану **77**. На заключительной стадии полученным оксираном **77** алкилировали соответствующие амины с получением целевых соединений **78a,б**.

2-(4-Амино-3-хлор-5-трифторметилфенил)-2-(*tert*-пентиламино)этанол (**78b**)

синтезировали впервые.

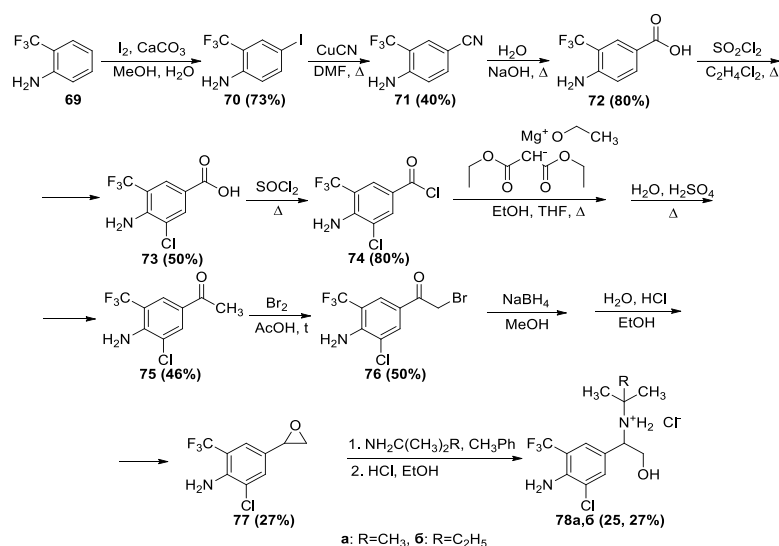


Рисунок 15 – Схема синтеза 2-(4-амино-3-хлор-5-трифторфенил)-2-(алкиламино)этанолов (**78a,б**)

### Синтез метаболитов бета-агонистов

Известно, что метаболические превращения галогенсодержащих  $\beta_2$ -агонистов кленбутерола (**5б**) (кленпроперола (**5а**), кленпентерола (**5в**)) и бромбутерола (**8**) в первую очередь протекают путем окислительного расщепления боковой цепи молекулы с образованием 4-амино-3,5-дигалогенминдальных кислот (**80а,б**) с их дальнейшей биотрансформацией, приводящей к образованию 4-амино-3,5-дигалогенгиппуровых кислот (**85а,б**). Данные соединения ранее были охарактеризованы только методом жидкостной хроматографии при изучении метаболизма кленбутерола (**5б**) и бромбутерола (**8**), способы их синтеза в литературе не описаны.

Для синтеза замещенных миндальных кислот **80а,б** выбрали способ, основанный на щелочном гидролизе дигалогенацетофенонов **79**, **81**, сопровождаемый таутомеризацией продуктов гидролиза (рисунки 16, 17). Необходимый для получения кислоты **80а** тетрабромацетофенон **79** получали бромированием 4-аминоацетофенона (**1**) четырехкратным избытком брома, а необходимый для синтеза кислоты **80б** дибромдихлорацетофенон **81** – обработкой ранее синтезированного для получения  $\beta_2$ -агонистов **5а-в** 4-амино-3,5-дихлорацетофенона (**2**) двумя эквивалентами брома.

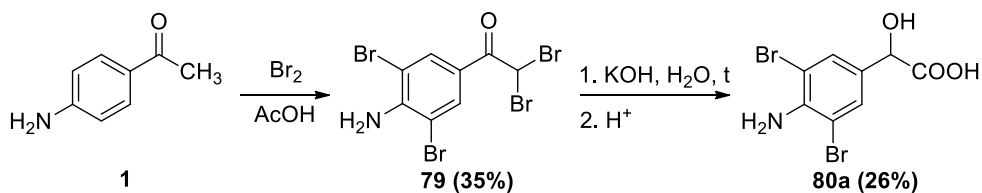


Рисунок 16 – Схема синтеза 4-амино-3,5-дибромминдальной кислоты (**80а**)

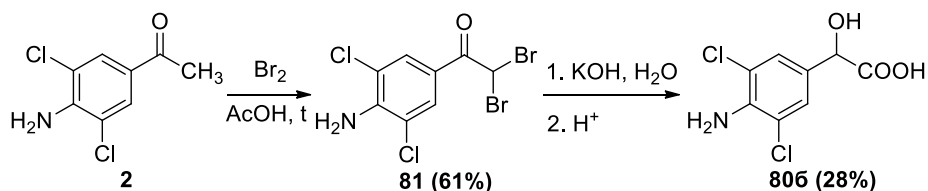


Рисунок 17 – Схема синтеза 4-амино-3,5-дихлорминдальной кислоты (**80б**)

Замещенные гиппуровые кислоты **85а,б** получали по модифицированной реакции Шоттена-Баумана (рисунок 18). На первой стадии проводили галогенирование 4-аминобензойной кислоты (**82**). Затем полученные кислоты **83а,б** под действием тионилхлорида превращали в соответствующие бензоилхлориды, которыми без выделения ацилировали этиловый эфир глицина. Целевые гиппуровые кислоты **85а,б** получали в результате щелочного гидролиза эфиров **84а,б**.

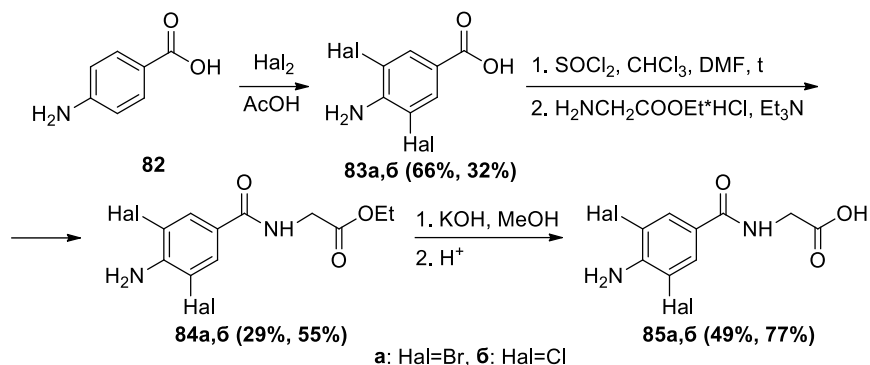


Рисунок 18 – Схема синтеза 4-амино-3,5-дигалогенгиппуровых кислот (**85a,b**)

Новый селективный  $\beta_2$ -агонист длительного действия вилантерол недавно вышел на рынок фармацевтических препаратов. Разработан способ получения его метаболита N-алкилглицина **90**, являющегося продуктом C-деалкилирования вилантерола, охарактеризованный только данными хромато-масс-спектрометрии. Согласно разработанной схеме (рисунок 19) на первой стадии в результате конденсации 2,6-дихлорбензилхлорида (**86**) с этиленгликолем синтезировали 2-(2,6-дихлорбензилокси)этанол (**87**). В результате алкилирования спирта **87** избытком 1,6-дибромгексана получали бромид **88**, которым алкилировали *трет*-бутиловый эфир глицина с образованием продукта **89**. На заключительной стадии из эфира **89** последующей обработкой хлороводородом получали аминокислоту **90**.

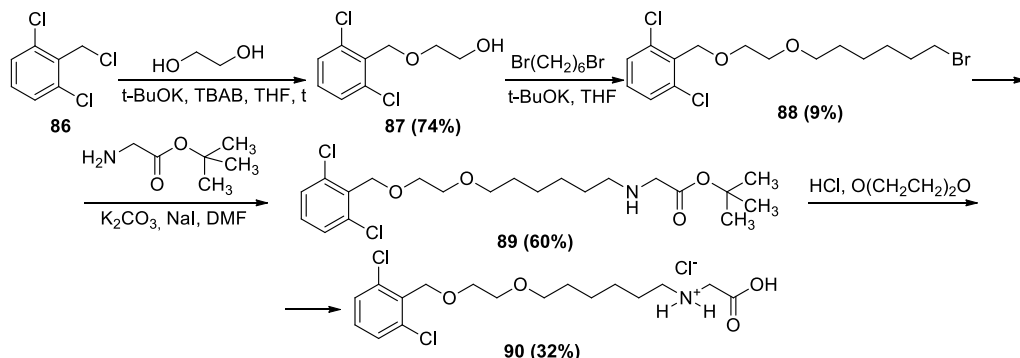


Рисунок 19 – Схема синтеза 6-[2-(2,6-дихлорбензилокси)-этокси]-гексиламино)уксусной кислоты (**90**)

### Фармакокинетические исследования

Объектами фармакокинетических исследований были галоген-содержащие  $\beta_2$ -агонисты бромбутерола (**8**) и 2-амино-2-арилэтанола **66a,b**. Установили динамику изменения их концентрации в крови лабораторных животных после однократного приема препаратов, а также провели оценку выведения целевых соединений и их метаболитов с мочой. Мы предположили, что пути биотрансформации  $\beta_2$ -агонистов **66a,b** и кленбутерола (**56**) сходны и приводят к образованию одних и тех же метаболитов **80b**, **85b**. Для контроля метаболических превращений и изучения профиля экскреции соединений **8** и **66a,b** выбрали синтезированные метаболиты **80a,b** и **85a,b**. Концентрацию соединений в биологических жидкостях определяли методом хромато-масс-спектрометрии. Идентификацию метаболитов проводили только в пробах мочи. Для этих целей разработали аналитическую методику одновременного



определения  $\beta_2$ -агонистов и их метаболитов в моче, заключающуюся в жидкостно-жидкостной экстракции этилацетатом и позволяющую определять соединения в концентрации от 0,1 нг/мл и выше.

Фармакокинетические исследования проводили на белых нелинейных крысах-самцах линии «Вистар», препараты однократно вводили в дозах 240 мкг/кг и 570 мкг/кг пероральным способом. Пробы крови отбирали в течение 96 ч, пробы мочи в течение 120 ч после введения препаратов. Динамика изменения концентрации целевых соединений в крови и целевых соединений и их метаболитов в моче представлена на рисунке 20.

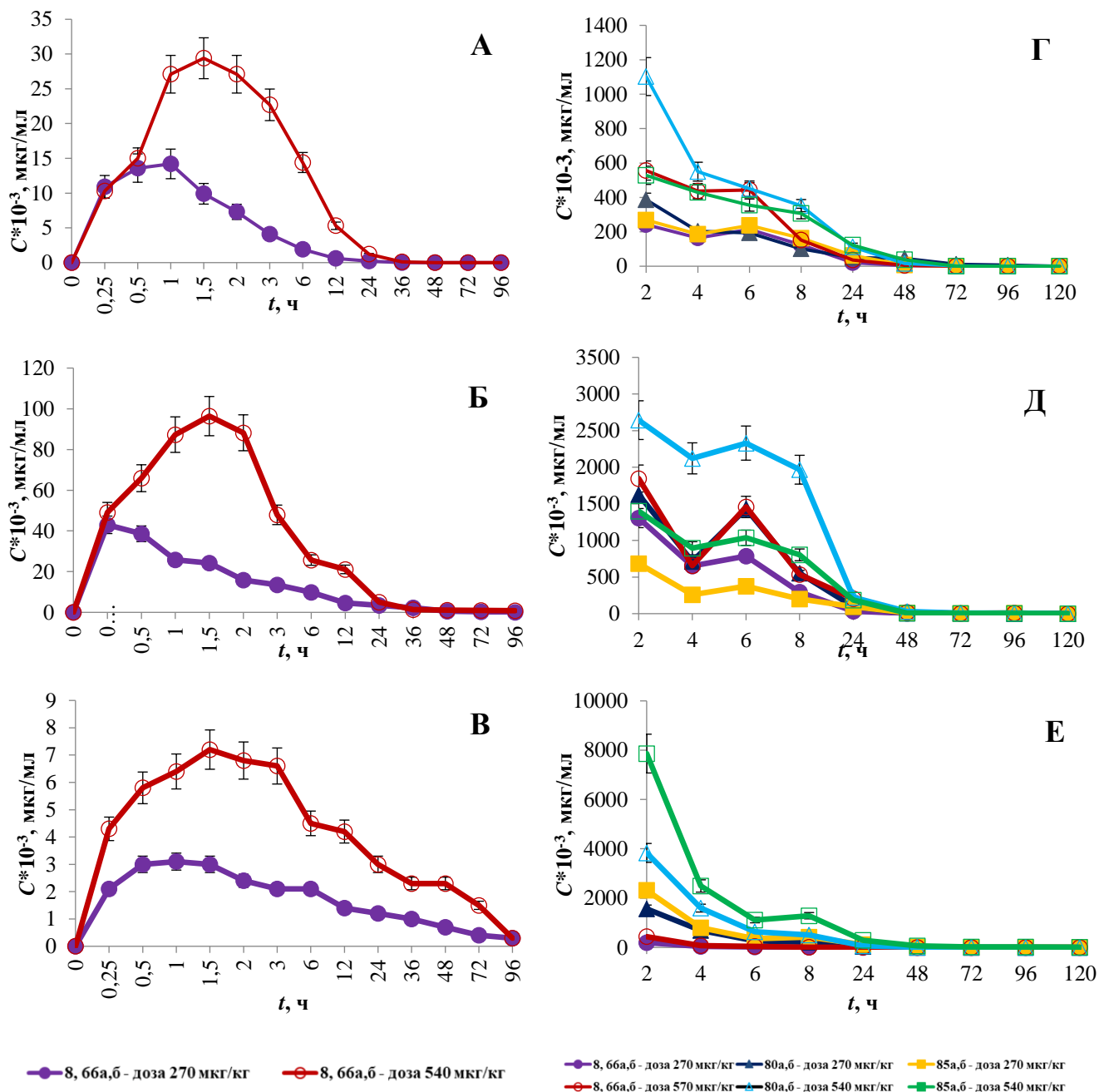


Рисунок 20 – Зависимость изменения концентрации соединений после однократного перорального введения препаратов в дозах 270 мкг/кг и 540 мкг/кг в крови крыс: **А** – соединение **8**, **Б** – соединение **66а**, **В** – соединение **66б**, в моче крыс: **Г** – соединение **8** и его метаболиты **80а**, **85а**, **Д** – соединение **66а** и его метаболиты **80б**, **85б**, **Е** – соединение **66б** и его метаболиты **80б**, **85б**

Выявлено, что время достижения максимальной концентрации препаратов в крови составило от 0,25 до 1,5 ч. Установлено время после однократного приема препаратов, в течение которого вещества детектируются при чувствительности метода 0,1 нг/мл – в крови для соединений: **8** – 36 ч, **66a** – 72 ч, **66б** – более 96 ч; в моче для соединений: **8** – 72 ч, **66a** – более 120 ч, **66б** – 96 ч. При этом метаболит соединения **66б**, производное гиппуровой кислоты **85б**, идентифицируется в моче дольше, чем исходное соединение – более 120 ч, что является подтверждающим признаком установления факта использования препарата в качестве кормовой добавки. 3,5-Дигалогеновые заместители, присутствующие в 4-аминофенильном фрагменте молекул всех изученных соединений, препятствуют их быстрой метаболической деактивации. Также показали, что с мочой в неизменном виде выводится только 3,5 % соединения **8**, 9,7 % соединения **66a** и 0,7 % соединения **66б** от введенной дозы. Очевидно, основная масса вводимых соединений подвергается метаболическим превращениям и экскреции другими путями. По результатам эксперимента рассчитали основные фармакокинетические параметры, такие как максимальная концентрация препарата в крови ( $C_{max}$ ), период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), площадь под фармакокинетической кривой ( $AUC$ ), среднее время удерживания препарата в крови ( $MRT$ ).

Полученные результаты могут быть использованы в медицинских целях для разработки лекарственных форм  $\beta$ -агонистов **8**, **66a,б**, оптимизации условий использования препаратов в клинической практике и оценки безопасности мясной продукции, поступающей на российский рынок из-за рубежа.

### **Разработка аналитической методики определения $\beta$ -агонистов и их метаболитов в печени сельскохозяйственных животных**

Разработана аналитическая методика одновременного определения  $\beta$ -агонистов и их метаболитов в печени животных с целью ее дальнейшей апробации на субпродуктах, ввозимых в РФ из ряда зарубежных стран. Готовили модельные образцы печени российских производителей с внесенной в них добавкой синтезированных соединений.  $\beta$ -Агонисты и их метаболиты определяли методом ВЭЖХ в сочетании тандемной масс-спектрометрией высокого разрешения. Данный метод обеспечивает высокую селективность и чувствительность и позволяет достоверно определять соединения в низких концентрациях в сложных объектах. В ходе эксперимента рассмотрели различные способы пробоподготовки образцов печени: жидкостно-жидкостная экстракция при различных условиях, твердофазная экстракция с применением сорбентов разных типов и элюирующих систем. Наиболее высокие степени извлечения  $\beta$ -агонистов и их метаболитов достигли путем выделения целевых соединений из биологических образцов методом твердофазной экстракции с применением катионообменного сорбента, в качестве элюента использовали 1 % раствор триэтиламина в этилацетате. Масс-

спектрометрические характеристики, предел детектирования и степени извлечения соединений из печени представлены в таблице 1. По представленным данным видно, что предел детектирования соединений составил от 0,01 до 1,54 нг/г, а степень извлечения достигла 100 %, что позволяет использовать данную методику для определения соединений в следовых количествах.

Таблица 1 – Масс-спектрометрические характеристики, предел детектирования и степень извлечения  $\beta$ -агонистов и их метаболитов из печени животных

Соединение	Ион-предшественник, m/z	Ион-продукты, m/z	Предел детектирования, нг/г	Степень извлечения, %
<b>2-Амино-1-арилэтанола</b>				
<b>5a</b>	263.0714 [M+H] <sup>+</sup>	132.0687 / 168.0452	0,19	54 ± 6
<b>5б</b>	277.0869 [M+H] <sup>+</sup>	132.0687 / 168.0452	0,03	59 ± 4
<b>5в</b>	291.1028 [M+H] <sup>+</sup>	132.0687 / 168.0452	0,03	70 ± 8
<b>8</b>	366.9839 [M+H] <sup>+</sup>	211.9949 / 292.9110	0,03	65 ± 5
<b>11</b>	228.1153 [M+H] <sup>+</sup>	118.0657 / 154.0423	0,01	77 ± 7
<b>17</b>	244.1103 [M+H] <sup>+</sup>	134.0606 / 170.0373	0,03	38 ± 5
<b>21a</b>	220.1449 [M+H] <sup>+</sup>	143.0608 / 116.0502	0,04	23 ± 4
<b>21б</b>	234.1605 [M+H] <sup>+</sup>	143.0608 / 116.0502	0,05	40 ± 4
<b>24</b>	212.1283 [M+H] <sup>+</sup>	135.0438 / 107.0499	0,05	39 ± 3
<b>30a</b>	212.1283 [M+H] <sup>+</sup>	125.0604 / 107.0499	0,05	42 ± 5
<b>30б</b>	226.1442 [M+H] <sup>+</sup>	125.0604 / 107.0499	0,06	32 ± 3
<b>33</b>	302.1754 [M+H] <sup>+</sup>	121.0655 / 107.0500	0,01	97 ± 6
<b>35</b>	302.1754 [M+H] <sup>+</sup>	137.0640 / 107.0500	0,01	102 ± 6
<b>42</b>	288.1598 [M+H] <sup>+</sup>	121.0655 / 150.0919	0,35	28 ± 3
<b>49</b>	291.1704 [M+H] <sup>+</sup>	231.1130 / 162.0555	0,45	22 ± 2
<b>58</b>	302.1754 [M+H] <sup>+</sup>	107.0500 / 150.0920	0,03	79 ± 6
<b>64</b>	272.1284 [M+H] <sup>+</sup>	143.0608 / 160.0874	0,32	31 ± 4
<b>2-Амино-2-арилэтанола</b>				
<b>66a</b>	263.0712 [M+H] <sup>+</sup>	140.0266 / 169.0294	0,14	73 ± 5
<b>66б</b>	291.1023 [M+H] <sup>+</sup>	140.0266 / 169.0294	0,15	66 ± 6
<b>68</b>	220.1449 [M+H] <sup>+</sup>	132.0688 / 116.0501	0,04	23 ± 4
<b>78a</b>	311.1131 [M+H] <sup>+</sup>	203.0566 / 238.0245	0,02	82 ± 3
<b>78б</b>	325.1292 [M+H] <sup>+</sup>	203.0566 / 238.0245	0,03	69 ± 6
<b>Метаболиты</b>				
<b>80a</b>	323.8711 [M-H] <sup>-</sup>	118.0289 / 199.9536	0,36	56 ± 4
<b>80б</b>	233.9739 [M-H] <sup>-</sup>	118.0289 / 154.0059	1,54	13 ± 3
<b>85a</b>	350.8823 [M-H] <sup>-</sup>	224.9669 / 249.8692	0,54	37 ± 4
<b>85б</b>	260.9583 [M-H] <sup>-</sup>	159.9720 / 174.9552	0,33	60 ± 6
<b>90</b>	378.1236 [M+H] <sup>+</sup>	158.9770 / 112.1128	0,07	27 ± 3

Разработанную методику апробировали на 10 купленных в магазинах г. Москвы и г. Владимира образцах говяжьей и свиной печени, поступивших на российский рынок из Аргентины, Бразилии и Чили.  $\beta$ -Агонисты и их метаболиты в данных образцах обнаружены не были.

В третьей главе приведены методики синтеза промежуточных и целевых соединений, описана экспериментальная часть фармакокинетических исследований и условия

аналитической методики определения  $\beta$ -агонистов и их метаболитов в печени сельскохозяйственных животных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы синтезировали  $\beta$ -агонисты различных подклассов простыми способами с применением доступных реагентов. Разработали способы синтеза и впервые получили метаболиты отдельных  $\beta$ -агонистов. Провели фармакокинетические исследования для трех  $\beta$ -агонистов. Разработали и апробировали методику одновременного определения  $\beta$ -адреномиметиков и их метаболитов в субпродуктах в следовых количествах. В перспективе предложенная методика может быть использована для оценки безопасности при контроле содержания ксенобиотиков в мясной продукции, импортируемой на российский рынок.

### Выводы:

1. Разработаны альтернативные простые способы получения 10  $\beta$ -агонистов различных подклассов: кленбутерола, кленпроперола, кленпентерола, бромбутерола, 4-гидрокситулобутерола, метапротеренола, тербуталина, рактопамина, добутамина, хигенамина, которые позволяют использовать коммерчески доступные реагенты.

2. Для получения рактопамина и добутамина вместо восьмистадийных схем синтеза, предложенных в литературе, с использованием *O*-бензилированных или *O*-метилованных исходных соединений, разработали двухстадийный способ получения *one pot*, заключающийся в восстановительном аминировании 4-(4-гидроксифенил)-бутан-2-она октопамином или добутамином, что позволило повысить суммарный выход с 3 % до 31-33 %.

3. Восстановление кето-группы до спиртовой в 1-(3,4-дигидроксифенил)-2-изопропиламиноэтаноне с использованием борогидрида натрия позволило получить изопротеренол в более мягких условиях по сравнению с предложенным в литературе каталитическим гидрированием при давлении водорода 50 атм с аналогичным выходом продукта 65 %.

4. Снятие бензильной защиты в 1-(4-бензилокси-2-хлорфенил)-2-(*трет*-бутиламино)этанол при получении 4-гидрокситулобутерола гидрогенолизом при давлении 1 атм приводит к целевому продукту с выходом 35 %, в то время как проведение данной реакции при давлении 5 атм способствует образованию побочного продукта гидродехлорирования 2-*трет*-бутиламино-1-(4-гидроксифенил)этанола.

5. Региоселективное раскрытие оксиранов *N*-нуклеофилами в водных растворах приводит к образованию 2-амино-1-арилэтанолов, а в безводных условиях – к 2-амино-2-арилэтанолом. При получении 2-амино-2-арилэтанолов проведение реакции при комнатной температуре способствует увеличению выхода продукта с 7-20 % до 50 % по сравнению с проведением реакции в кипящем этаноле. Впервые синтезированы 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(*трет*-амиламино)этанол и 2-(4-амино-3-хлор-5-трифторметилфенил)-2-(*трет*-пентиламино)этанол.

6. Разработанные нами трехстадийные способы синтеза позволили впервые получить 4 метаболита кленбутерола и бромбутерола – 4-амино-3,5-дигалогенминдальные кислоты и 4-амино-3,5-дигалогенгиппуровые кислоты; метаболит вилантерола N-алкилглицин впервые синтезирован по разработанной четырехстадийной схеме.

7. Разработали хромато-масс-спектрометрический метод одновременного определения  $\beta$ -агонистов и их метаболитов в моче, позволяющий определять соединения в концентрации от 0,1 нг/мл и выше. Провели фармакокинетические исследования для бромбутерола и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов, в результате которых получили основные фармакокинетические характеристики, изучили профиль экскреции с мочой и показали, что целевые соединения и их метаболиты идентифицируются в биологических жидкостях до 120 ч.

8. Разработали и апробировали аналитическую методику, обеспечивающую одновременное хромато-масс-спектрометрическое определение следовых количеств  $\beta_2$ -агонистов и их метаболитов в печени животных путем очистки образцов оптимизированным способом твердофазной экстракции на картриджах с катионообменным сорбентом после ферментативного гидролиза, позволяющую определять соединения в концентрации от 0,01 нг/г и выше.

#### Публикации, содержащие основные результаты работы

1. Глушкова М.А. Синтез  $\beta_2$ -агониста тулобутерола и его метаболита 4-гидрокситулобутерола / М.А. Глушкова, С.В. Попков, М.Л. Бурдейный // *ЖОрХ*. – 2020. – Т. 56. – № 3. – С 379-383. – doi. 10.31857/S05114749220030052. (BAK)

*Eng. Trans. Glushkova M.A.* Synthesis of  $\beta_2$ -agonist tulobuterol and its metabolite 4-hydroxytulobuterol / M.A. Glushkova, S.V. Popkov, M.L. Burdeinyi // *Russian Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 56. – № 3. – P. 379-383. – doi. 10.1134/S1070428020030045. (Scopus)

2. Глушкова М.А. Синтез и фармакокинетика 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов – структурных изомеров  $\beta_2$ -агонистов кленпроперола и кленпентерола / М.А. Глушкова, С.В. Попков, А.М. Марцынкевич // *ХФЖ*. – 2020. – Т. 54. – № 7. – С. 15-20. – doi. 10.30906/0023-1134-2020-54-7-15-20. (BAK)

*Eng. Trans. Glushkova M.A.* Synthesis and pharmacokinetics of 2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)-2-(alkylamino)ethanols - structural isomers of  $\beta_2$  agonists clenproperol and clenpenterol / M.A. Glushkova, S.V. Popkov, A.M. Martsynkevich // *Pharm. Chem. J.* – 2020. – Vol. 54. – P. 694-699. – doi. 10.1007/s11094-020-02271-2. (Scopus)

3. Глушкова М.А. Синтез метаболитов  $\beta_2$ -агонистов 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов и их выведение с мочой в сравнении с исходными соединениями / М.А. Глушкова, С.В. Попков, А.М. Марцынкевич, М.Л. Бурдейный // *ХФЖ*. – 2021. – Т. 55. – № 2. – С. 33-39. – doi. 10.30906/0023-1134-55-2-33-39. (BAK)

*Eng. Trans. Glushkova M.A.* Synthesis of  $\beta_2$ -agonist metabolites of 2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)-2-(alkylamino)ethanols and their excretion with urine in comparison to the initial compounds / M.A.

Glushkova, S.V. Popkov, A.M. Martsynkevich, et al. // Pharm. Chem. J. – 2021. – Vol. 55. – P. 142-148. – doi. 10.1007/s11094-021-02390-4. (*Scopus*)

4. **Глушкова М.А.** Синтез бета-2-агониста бромбутерола / М.А. Глушкова, С.Н. Мантров, С.В. Попков // XI Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии – Москва, 2015. – *Успехи в химии и химической технологии*. – Т. 19. – № 10. – С. 103-105.

5. **Глушкова М.А.** Получение бета-2-агонистов кленпроперола и кленпентерола / М.А. Глушкова, А.М. Марцынкевич, С.В. Попков // VII Молодежная конференция ИОХ РАН. – Москва, 2017. – С. 75.

6. **Глушкова М.А.** Синтез бета-агониста циматерола / М.А. Глушкова, А.Г. Поливанова, С.В. Попков // XX Молодежная школа-конференция по органической химии. – Казань, 2017. – С. 121.

7. **Глушкова М.А.** Синтез гидрохлорида 6-[2-(2,6-дихлорбензилокси)-этокси]-гексиламино)уксусной кислоты – метаболита  $\beta$ 2-агониста длительного действия вилантерола / М.А. Глушкова, С.В. Попков, С.Н. Мантров // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». – Сочи, 2021. – С. 158.

8. **Глушкова М.А.** Новый эффективный способ получения бета-агониста рактопамина / М.А. Глушкова, С.В. Попков // Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Дни науки в ИГХТУ». – Иваново, 2022. – С. 207.

9. **Глушкова М.А.** Синтез  $\beta$ 2-агониста ритодрина / М.А. Глушкова, М.Л. Бурдейный, С.В. Попков // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». – Сочи, 2022. – С. 199.

10. **Глушкова М.А.** Синтез нового  $\beta$ 2-агониста трантинтерола / М.А. Глушкова, С.В. Попков, Л.В. Коваленко // Всероссийская научно-техническая конференция «Проблемы науки. Химия, химическая технология и экология». – Тула, 2022. – С. 642-646.

11. **Глушкова М.А.** Синтез  $\beta$ 2-агониста прокатерола / М.А. Глушкова, Г.В. Цаплин, С.В. Попков // XVIII Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии – Москва, 2022. – *Успехи в химии и химической технологии* – Т. 36. – № 8. – С. 120-123.

12. **Глушкова М.А.** Синтез  $\beta$ -агониста хигенамина / М.А. Глушкова, М.Н. Скворцова, С.В. Попков // XVIII Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии. – Москва, 2022. *Успехи в химии и химической технологии* — Т. 36. – № 8. – С. 124-126.