**Новые гетероциклические производные управляемого светом местного анестетика этеркаина с улучшенной водорастворимостью**

***Лихобабина Д.А.1, Ноев А.Н.1,2, Суворов Н.В.1, Грин М.А.1***

*Студент, 1 курс магистратуры*

*1РТУ МИРЭА, ИТХТ им. М.В.Ломоносова, Москва, Россия*

*2МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия*

*E-mail:* [*syrinda@mail.ru*](mailto:syrinda@mail.ru)

Местные анестетики имеют широкое применение в различных областях медицины, однако при этом они обладают рядом побочных эффектов различной тяжести, для уменьшения которых применяют различные подходы, одним из которых является фотофармакология. Терапевтический эффект препаратов, созданных на основе данного подхода, можно регулировать при помощи света с различной длиной волны. Одним из перспективных управляемых светом местных анестетиков является этеркаин, показавшим свою эффективность в ходе исследований *in vivo* на модели поверхностной анестезии [1]. Одним из недостатков этеркаина является его ограниченная растворимость в воде, что приводит к необходимости использования мицеллярных форм доставки [2]. Возможным путём улучшения водорастворимости этеркаина является биоизостерная замена одного из фенильных колец азобензола на гетероцикл.

Целью данной работы было получение производных этеркаина с улучшенной водорастворимостью, содержащих фрагменты тиазола и 5-метилтиазола. Синтез проводился путём диазотирования соответствующих аминотиазолов и азосочетания с фенолом с последующим алкилированием гидрохлоридом *N*-(2-хлорэтил)-морфолина. На конечном этапе получали гидрохлориды соответствующих соединений. Конечные и промежуточные соединения были охарактеризованы методами 1Н и 13С спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии.

Полученные соединения обладают выраженной биологической активностью на модели поверхностной анестезии *in vivo.* Местноанестетический эффект производного с метилтиазолом сопоставим с эффектом от исходного гидрохлорида этеркаина и в 1.5 раза превышает эффект от производного с незамещенным гетероциклом (Табл. 1).

Таблица 1. Результаты исследования местноанестетической активности гетероциклических производных этеркаина *in vivo*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Исследуемое вещество | Индекс Ренье (min – 13, max – 1300) | |
| Без УФ | УФ (λ = 365 нм) |
| Гидрохлорид этеркаина (1% раствор в 4% Kolliphor ® ELP) | 644±30 (n=8) | 32±16 (n=8) |
| Гидрохлорид *N*-(2-(4-(тиазол-2-илдиазенил)фенокси)этил)морфолина (1% раствор в 4% Kolliphor ® ELP) | 342±21 (n=4) | 25±2 (n=4) |
| Гидрохлорид *N*-(2-(4-(5-метилтиазол-2-илдиазенил)фенокси)этил)морфолина (1% раствор в 4% Kolliphor ® ELP) | 528±22 (n=4) | 42±4 (n=4) |

В ходе работы были впервые получены тиазольное и 5-метилтиазольное производные этеркаина, а также проведены исследования их биологической активности *in vivo*. На основе полученных результатов можно судить об актуальности получения новых гетероциклических производных этеркаина.

**Литература**

1. Noev, A. *et al.* A Novel Photoswitchable Azobenzene-Containing Local Anesthetic Ethercaine with Light-Controlled Biological Activity In Vivo //International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Т. 23. – №. 10. – С. 5352
2. Noev, A. et al. Development of a Dosage form for a Photoswitchable Local Anesthetic Ethercaine // Pharmaceuticals. – 2023. – Т. 16. – №. 10. – С. 1398