

Е. А. Кузнецова, Н. М. Сазонова, С. В. Никитин, Л. А. Жмуренко, Т. А. Гудашева

СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ДИПЕПТИДНОГО НЕЙРОЛЕПТИКА ДИЛЕПТА И ЕГО АКТИВНОГО МЕТАБОЛИТА

ФГБУ "НИИ фармакологии им. В. В. Закусова" РАМН, Москва, Россия

Создан новый потенциальный нейролептик дилепт (метилловый эфир *N*-капроил-*L*-пролил-*L*-тирозина). Представлен 4-стадийный масштабируемый метод синтеза дилепта, позволяющий получать продукт без рацемизации с выходом 52 %. Он включает в себя получение хлорангидрида капроновой кислоты с помощью хлористого тионила, ацилирование *L*-пролина полученным хлорангидридом по Шоттен-Бауману, этерификация *L*-тирозина в метиловом спирте в присутствии хлористого тионила, синтез метилового эфира *N*-капроил-*L*-пролил-*L*-тирозина методом смешанных ангидридов с использованием изобутилхлорформата в диметилформамиде. Синтезирован и охарактеризован физико-химическими методами активный метаболит Дилепта *N*-капроил-*L*-пролил-*L*-тирозин.

Ключевые слова: нейролептик дилепт; нейротензин; дипептид; метаболит.

В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН на протяжении ряда лет ведётся синтез дипептидных аналогов природных нейропептидов как потенциальных лекарственных препаратов. В частности, получены дипептидные аналоги нейротензина (НТ) с нейролептикоподобной активностью. Конструирование этих аналогов проводилось на основе структуры β -изгиба активного метаболита НТ (НТ₉₋₁₃), центральный дипептидный фрагмент которого, пролилтирозин, имеет топологическое сходство с атипичным нейролептиком сульпиридом [1]. Из серии сконструированных *N*-ацилпролилтирозинов [2] после изучения фармакологических свойств для развития в качестве потенциального антипсихотика отобран метилловый эфир *N*-капроил-*L*-пролил-*L*-тирозина (I), получивший название дилепт. Последний проявляет нейролептическую активность в дозах 0,4 – 4,0 мг/кг при внутрибрюшинном введении и 4 – 8 мг/кг при пероральном введении. В отличие от классических нейролептиков, дилепт лишён экстрапирамидных эффектов, оказывает положительное влияние на когнитивные функции, обладает нейропротективным действием и практически не токсичен (LD₅₀ > 3 г/кг) [3, 4]. В настоящее время он находится на стадии клинических исследований.

Важной стадией развития лекарственного препарата является разработка технологии синтеза. Для этого необходимо было провести оптимизацию условий получения субстанции, чему и посвящена данная работа.

Синтез дилепта включает 4 стадии (схема 1): 1) получение хлорангидрида капроновой кислоты (II) из капроновой кислоты и хлористого тионила; 2) синтез *N*-капроил-*L*-пролина (III) реакцией ацилирования *L*-пролина хлорангидридом по Шоттен-Бауману; 3) синтез хлоргидрата метилового эфира *L*-тирозина (IV) с помощью хлористого тионила; 4) получение дипептида I путём конденсации карбоксильной компоненты III с аминокислотной IV.

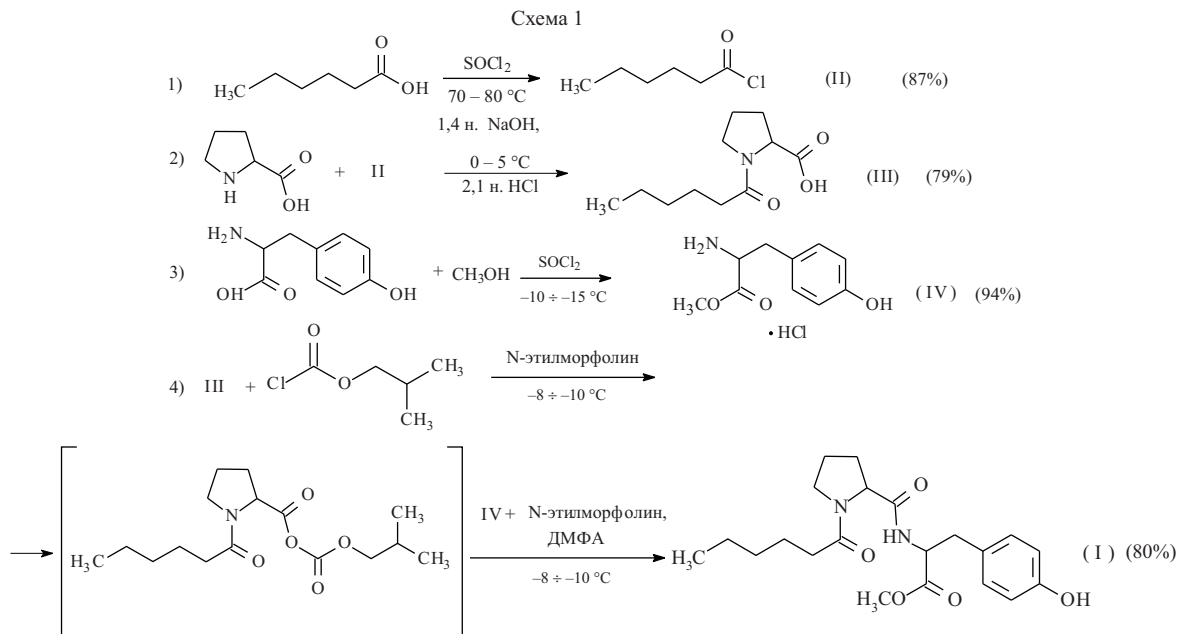
В процессе исследования показано, что оптимальная температура реакции получения хлорангидрида капроновой кислоты равна 70 – 80 °С (водяная баня), продолжительность реакции — 1 ч. Хлорангидрид II получали добавлением капроновой кислоты к 12 % из-

бытку хлористого тионила с выходом 87 %. Применение большего избытка хлористого тионила не приводит к увеличению выхода.

Для получения *N*-капроил-*L*-пролина применена реакция ацилирования аминокислотной группы в условиях Шоттен-Баумана. Эта реакция с успехом используется для защиты NH₂- и OH-групп в пептидном синтезе, так как протекает в мягких щелочных условиях, и при этом ацильные производные образуются с высокими выходами [5].

Метилловые эфиры аминокислот чаще всего получают пропуская безводного хлористого водорода через раствор аминокислоты в абсолютном метаноле. Однако более удобным является способ Бренера и Хьюбера [6], по которому этерификацию осуществляют в присутствии хлористого тионила. С точки зрения выходов получаемых эфиров оба способа практически эквивалентны, однако в технологическом отношении второй предпочтителен, так как позволяет уменьшить объём реакционной смеси и избежать работы с газообразным HCl. Хлоргидрат метилового эфира *L*-тирозина нами получен с выходом 94 %.

Для образования пептидной связи использован метод смешанных ангидридов, так как он обеспечивает высокий выход, высокую оптическую чистоту конечного продукта и простоту его выделения, так как все продукты реакции, кроме целевого, являются летучими. Этот метод синтеза может быть осложнен рядом побочных реакций, таких как реакция смешанного ангидрида по гидроксильной группе *L*-тирозина и реакция диспропорционирования смешанного ангидрида, приводящая к образованию уретанового производного. Для подавления побочных реакций синтез осуществлялся в условиях Андерсена [7]. Для получения смешанного ангидрида использовали изобутилхлорформат, реакцию проводили при – 8 ÷ – 10 °С, аминокислотную добавляли через 2 – 5 мин после смешения карбоксильной компоненты и изобутилхлорформата. В качестве третичного амина был взят *N*-этилморфолин. Мы нашли, что при использовании в качестве третичного амина *N*-этилморфолина или *N*-метилморфолина практически не происходит раце-



мизации продукта, а целевое вещество получается с близкими выходами.

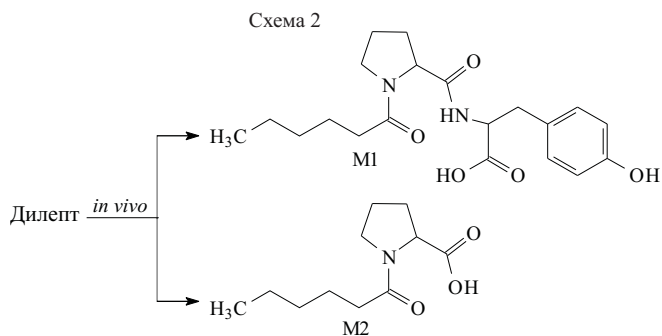
Известно, что типовыми растворителями в методе смешанных ангидридов является этилацетат или хлористый метилен, однако в них наша аминокомпонента не растворялась, поэтому использовали диметилформамид (ДМФА). Кроме того, абсолютная смешиваемость ДМФА с водой и гидрофобность молекулы синтезируемого пептида I дали возможность заменить сложный процесс удаления растворителя и непрореагировавших исходных веществ на осаждение продукта путем выливания реакционной смеси в холодную воду. Это приводило к получению практически чистого эфира I с выходом 80 %.

Таким образом, нам удалось подобрать оптимальные условия, при которых общий выход дилепта составил 52 %. Качество и выход пептида I сохранялись при масштабировании синтеза вплоть до загрузок, обеспечивающих получение до 200 г конечного продукта. Разработанная схема синтеза позволяла получать индивидуальный пептид I с химической чистотой более 98 % по данным элементного анализа и обращенно-фазовой ВЭЖХ и оптической чистотой более 98 % по данным ПМР (250 МГц). Она была положена в основу лабораторного регламента.

При изучении фармакокинетики дилепта показано, что он образует в организме 2 основных метаболита: *N*-капроил-*L*-пролил-*L*-тирозин (M1) и *N*-капроил-*L*-пролин (M2) (схема 2) [8]. Предварительное изучение фармакологических свойств метаболита (M1) выявило у него нейролептикоподобную активность [9].

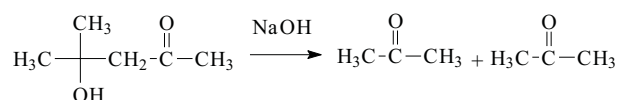
Для наработки активного метаболита с целью его подробного фармакологического изучения необходимо было разработать методику синтеза.

Расщепление метиловых и этиловых эфиров пептидов осуществляют в большинстве случаев щелочным гидролизом в различных растворителях и их смесях в зависимости от растворимости [10]. В нашем случае I



практически не растворялся в воде, в связи с чем мы выбрали условия мягкого щелочного гидролиза в ацетоне [11] при комнатной температуре. Окончание реакции контролировали ТСХ. Если разложение образующейся натриевой соли пептида подкислением HCl проводилось до упаривания ацетона, то продукт реакции оказывался загрязнен диацетоновым спиртом (4-гидрокси-4-метилпентан-2-он, V), от которого не удавалось освободиться. V, как известно [12], может образовываться из ацетона в присутствии щелочи. Наличие примеси V в M1 обнаружено методом ПМР-спектроскопии по характерным сигналам в виде 3 одиночных синглетов — 2,49 – 2,13 и 1,15 м. д.

При изменении последовательности обработки реакционной смеси, т.е. при подкислении её после упаривания ацетона, в ПМР-спектре сигналы V отсутствовали. По-видимому, это объясняется обратимостью реакции образования V. При упаривании до подкисления концентрация щёлочи увеличивается, и V разлагается до ацетона [13].



Таким образом, образования V в условиях классического щелочного гидролиза в ацетоне можно избе-

жать, изменив последовательность процессов подкисления-упаривания. Однако нарастание концентрации щелочи в процессе упаривания может привести к рацемизации пептида. Несмотря на то, что в нашем случае этого не наблюдалось по данным ПМР-спектрокопии, мы провели эту реакцию и в отсутствие ацетона. Благодаря наличию фенольной ОН-группы пептид хорошо растворялся в щелочной среде, а продукт гидролиза получался в виде свободной кислоты после подкисления водного раствора с выходом 82 %.

Индивидуальность и чистота соединения М1 подтверждена как спектрами ПМР, так и данными элементного анализа.

Экспериментальная химическая часть

Температуру плавления определяли в открытых капиллярах и не корректировали. ПМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker AC-250 (Германия) в растворе DMSO-d₆, внутренний стандарт — тетраметилсилан. ИК-спектры снимали на приборе "Perkin-Elmer 580B" (Швеция) в KBr или в плёнке между пластинами NaCl. Удельное оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 241 (Англия). ТСХ-контроль проводили на пластинах Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck, Германия) в системах растворителей: хлороформ — этанол, 9:1 (А); диоксан — вода, 9:1 (Б); изопропиловый спирт-аммиак, 3:1 (В). Используемые растворители очищали и сушили стандартными методами. Данные элементных анализов соответствуют молекулярным формулам.

Хлорангидрид капроновой кислоты (II). К 142,5 г (2,0 моль) хлористого тионила прикапывают 203,3 г (1,75 м) капроновой кислоты, перемешивают 1,5 ч при комнатной температуре и ≈ 1 ч при 60–70 °С, реакционную массу перегоняют в вакууме. Выход II 205,0 г (87 %), т. кип. 58–60 °С (25 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,4256. Лит. данные [14]: т. кип. 151–153 °С, n_D^{20} 1,4260. ИК-спектр (хлороформ, NaCl): 1790 см⁻¹ (карбонил хлорангидридной группы, -COCl), отсутствует частота карбоксильной группы.

N-капроил-L-пролин (III). К охлаждённому до 0... +5 °С раствору 192,0 г (1,65 моль) L-пролина в 825 мл (1,65 моль) 2 Н раствора NaOH одновременно при перемешивании прибавляют 216,6 мл (1,55 моль) II и 375 мл 4 Н NaOH, перемешивают 30 мин при охлаждении, затем внешнее охлаждение снимают и реакционную массу подкисляют 1 Н HCl до pH ≈ 2–3 (~ 2 л). Водный слой декантируют, маслообразный остаток промывают водой и петролейным эфиром (3 × 150 мл). После декантирования петролейного эфира маслообразный слой высушивают на роторном испарителе. Выход 253,3 г (79 %) хроматографически гомогенного III, $[\alpha]_D^{20}$ –58,6° (с 0,5, ДМФА), R_f 0,82 (В), ПМР-спектр (DMSO-d₆), δ, м.д.: 0,84 (кв, $\underline{\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4}$, 3H); 1,24 (м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ -, 4H); 1,47 (м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ -, 2H); 1,70–2,20 (м, C^βH₂-C^γH₂ Pro, 4H); 2,22 (т, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$ -, 2H); 3,35 (м, C^δH₂Pro, 2H, минорный конформер); 3,48 (м, C^δH₂Pro, 2H, мажорный конформер); 4,19 (дд,

C^αHPro, 1H, мажорный конформер); 4,41 (дд, C^αHPro, 1H, минорный конформер); 7,10 (уш. с., -COOH, 1H). C₁₁H₁₉NO₃. Лит. данные [15], $[\alpha]_D^{22}$ –60° (с 0,5, ДМФА).

Хлоридрат метилового эфира L-тирозина (IV). К 960 мл (23,7 моль) метилового спирта, охлаждённого до –10... –15 °С прибавляют по каплям 108 мл (1,51 моль) хлористого тионила и затем быстро вносят 242 г (1,32 моль) L-тирозина. Перемешивают при охлаждении 1 ч, после чего выдерживают 2 ч при комнатной температуре и 30 мин при 50 °С. Концентрируют в вакууме до начала образования осадка и выливают при перемешивании в 800 мл сухого эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, сушат на воздухе, получают 289 г (94 %) IV, т. пл. 192–193 °С (с разл.). $[\alpha]_D^{20}$ +31,8° (с 0,5, ДМФА), $[\alpha]_D^{20}$ +72° (с 3, пиридин). R_f 0,87 (В). ПМР-спектр (DMSO-d₆), δ, м.д.: 2,96 и 3,06 (2H, два д.д. ²J 14,0, CH₂), 3,66 (3H, с, OCH₃), 4,16 (1H, т, CH), 6,72 и 7,00 (4H, м, ArH), 8,62 (3H, ш.с., +NH₃), 9,55 (1H, с, OH). C₁₀H₁₄NO₃Cl. Лит. данные [6]: т. пл. 192 °С (с разл.) $[\alpha]_D^{25}$ +74,0° (с 3, пиридин).

Метилловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина (I, дилепт). К охлаждённому до –10... –8 °С раствору 139,7 г (0,655 моль) III в 300 мл ДМФА при перемешивании одновременно в течение 20 мин прикапывают 82 мл (0,655 моль) N-этилморфолина и 85,2 мл (0,655 моль) изобутилхлорформиата. Через 5 мин к реакционной смеси прибавляют за 20–30 мин свежеприготовленную и охлаждённую до –10 °С взвесь из 151,7 г (0,655 моль) IV и 164 мл (1,31 моль) N-этилморфолина в 500 мл ДМФА. После окончания прибавления компонентов реакционную смесь перемешивают 30 мин при –10... –8 °С и в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего её выливают в 7,5 л холодной воды и оставляют на 24 ч для образования твёрдого осадка. Осадок отфильтровывают, растирают на фильтре, тщательно промывают водой (3 × 500 мл), сушат на воздухе. Получают 208 г (80 %) сырого продукта, после перекристаллизации из этилацетата выход I 65 %, т. пл. 121–122 °С, $[\alpha]_D^{20}$ –58° (с 0,4, хлороформ), R_f 0,56 (А). ИК-спектр (KBr), см⁻¹: 3300 (NH, OH); 1735 (COOMe); 1660, 1638, 1620 (CONH, CON<). ПМР-спектр (DMSO-d₆), δ, м.д.: 0,84 (кв, $\underline{\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4}$, 3H, минорный конформер); 0,87 (кв, $\underline{\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4}$, 3H, мажорный конформер); 1,02–2,20 (м, C^βH₂-C^γH₂ Pro, $\text{CH}_3(\underline{\text{CH}_2)_4$, 12H); 2,7–3,1 (м, C^βH₂ Tуг, 2H); 3,2–3,45 (м, C^δH₂Pro, 2H); 3,56 (с, CH₃O, 3H, мажорный конформер); 3,63 (с, CH₃O, 3H, минорный конформер); 4,26 (м, C^αH Pro, 1H, минорный конформер); 4,35 (м, C^αH Pro, 1H, мажорный конформер); 4,35 (м, C^αH Tуг, 1H, мажорный конформер); 4,48 (м, C^αH Tуг, 1H, минорный конформер); 6,65 и 7,00 (каждый м, C₆H₄Tуг, 4H, минорный конформер); 6,66 и 6,98 (каждый м, C₆H₄ Tуг, 4H, мажорный конформер); 8,04 (д, NH Tуг, 1H, мажорный конформер); 8,42 (д, NH Tуг, 1H, минорный конформер); 9,23 (с, OH Tуг, 1H, мажорный конформер); 9,26 (с, OH Tуг, 1H, минорный конформер). C₂₁H₃₀N₂O₅.

N-капроил-L-пролил-L-тирозин (M1).

Способ 1

Гидролиз. К 0,5 г (1,28 ммоль) эфира I приливают 3 мл ацетона и 3 мл 3,75 % раствора NaOH. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 – 2,5 ч.

Обработка реакционной смеси, вариант А. Подкисляют 9,5 % раствором HCl до pH ≈ 3, ацетон упаривают в вакууме, маслянистый остаток экстрагируют этилацетатом, промывают водой, сушат Na₂SO₄, фильтруют и упаривают в вакууме. Остаток затирают в гексане, получают 0,28 г (58 %) метаболита M1, т. пл. 80 – 85 °C (вещество при стоянии замазливается); R_f 0,52 (Б). ПМР-спектр (DMSO-d₆), δ, м.д.: 0,85 (т, (CH₃(CH₂)₄, 3H, минорный конформер); 0,87 (т, CH₃(CH₂)₄, 3H, мажорный конформер); 1,0 – 2,4 (м, C^βH₂-C^γH₂ Pro, CH₃(CH₂)₄, 12H); 2,65 – 3,05 (м, C^βH₂ Tуг, 2H); 3,2 – 3,3 (м, C^δH Pro, 2H); 4,2 (дд, C^αH Pro, 1H); 4,3 (м, C^αH Tуг, 1H, мажорный конформер); 4,35 (м, C^αH Tуг, 1H, минорный конформер); 6,64; 6,69 (каждый м, AA'BB' система, C₆H₄ Tуг, 4H, минорный конформер); 6,63; 6,99 (каждый м, AA'BB' система, C₆H₄ Tуг, 4H, мажорный конформер); 7,90 (д, NH Tуг, 1H, минорный конформер); 8,27 (д, NH Tуг, 1H, мажорный конформер); 9,23 (с, OH Tуг, 1H, мажорный конформер); 9,26 (с, OH Tуг, 1H, минорный конформер). Сигналы спирта V в спектре: 2,49 (с, CH₂ 2H), 2,13 (с, -CH₃, 3H), 1,15 (с, 2CH₃, 6H).

Аналитический образец спирта V: т. кип. 67 – 69 °C (19 мм рт. ст.). ПМР-спектр в DMSO-d₆, δ, м.д.: 2,47 (с, 2H, -CH₂-), 2,12 (с, 3H, -C(O)CH₃), 1,14 (с, 6H, 2CH₃).

Обработка реакционной смеси, вариант Б. Упаривают ацетон в вакууме, полученное желтоватое масло охлаждают до комнатной температуры и сразу подкисляют 9,5 % раствором HCl до pH ≈ 3. Перемешивают 30 мин, затем приливают 5 мл воды и экстрагируют этилацетатом, этилацетатный слой отделяют, промывают водой, сушат Na₂SO₄, осушитель отфильтровывают, этилацетат упаривают в вакууме. Остаток затирают в гексане, получают 0,385 г M1, т. пл. 82 – 85 °C, R_f 0,52 (Б). По данным ПМР спектра в DMSO-d₆ примесь диацетонового спирта отсутствует.

Способ 2

К 1 г (2,56 ммоль) пептида I приливают 6 мл 3,75 % (5,63 ммоль) водного раствора NaOH, перемешивают при комнатной температуре в течение 2 – 2,5 ч. Реакционную массу подкисляют 9,5 % водной HCl до pH ≈ 3 и упаривают на ротаторном испарителе досуха. К

остатку приливают этилацетат (75 мл), нерастворимый осадок отфильтровывают. Растворитель упаривают, остаток затирают в гексане, получают 0,8 г (82 %) метаболита M1; т. пл. 82 – 85 °C; R_f 0,52 (Б). ПМР-спектр (DMSO-d₆), δ, м.д.: 0,85 (т, (CH₃(CH₂)₄, 3H, минорный конформер); 0,87 (т, CH₃(CH₂)₄, 3H, мажорный конформер); 1,0 – 2,4 (м, C^βH₂-C^γH₂ Pro, CH₃(CH₂)₄, 12H); 2,65 – 3,05 (м, C^βH₂ Tуг, 2H); 3,2 – 3,3 (м, C^αH Pro, 2H); 4,2 (дд, C^αH Pro, 1H); 4,3 (м, C^αH Tуг, 1H, мажорный конформер); 4,35 (м, C^αH Tуг, 1H, минорный конформер); 6,64; 6,69 (каждый м, AA'BB' система, C₆H₄ Tуг, 4H, минорный конформер); 6,63; 6,99 (каждый м, AA'BB' система, C₆H₄ Tуг, 4H, мажорный конформер); 7,90 (д, NH Tуг, 1H, минорный конформер); 8,27 (д, NH Tуг, 1H, мажорный конформер); 9,23 (с, OH Tуг, 1H, мажорный конформер); 9,26 (с, OH Tуг, 1H, минорный конформер). C₂₀H₂₈N₂O₅ · 0,5H₂O.

ЛИТЕРАТУРА

1. T. A. Gudasheva, T. A. Voronina, K. U. Ostrovskaya, et al., *J. Med. Chem.*, **41**(3), 284 – 290 (1998)
2. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Т. А. Гудашева и др., Патент РФ 2091390 (1995); *Chem. Abstr.*, **125**, 453 (1998).
3. Р. У. Островская, Н. А. Крупина, Т. А. Гудашева и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **72**(5), 3 – 7 (2009).
4. Р. У. Островская, М. В. Ретюнская, Л. С. Гузеватых и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **68**(1), 3 – 6 (2005).
5. Дж. Гринштейн, М. Винниц, *Химия аминокислот и пептидов*, Мир, Москва (1965), с. 397.
6. M. Brenner, W. Huber, *Helv. Chim. Acta*, **36**(5), 1109 – 1115 (1953).
7. G. W. Anderson, J. E. Zimmerman, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 5012 – 5017 (1967).
8. В. П. Жердев, С. С. Бойко, Н. В. Месонжник и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **72**(3), 16 – 21 (2009).
9. Л. С. Гузеватых, Т. Г. Емельянова, Н. И. Зайцева и др., *Известия АН (Сер. Биол.)*, № 4, 488 – 492 (2004).
10. H. Zahn, E. Schnabel, *An. Chem. Liebigs*, **605**, 212 (1957).
11. M. Bodanszky and V. Vigneaud, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 6072 – 6075 (1959).
12. Н. С. Вульфсон (ред.), *Препаративная органическая химия*, ГХИ, Москва (1964), сс. 603 – 604.
13. Губен-Вейль, *Методы органической химии*, Т. II, ГХИ, Москва (1963), с. 952.
14. *Методы получения химических реактивов и препаратов*, М. Левина (составитель), Л. М. Воробьева (ред.), ИРЕА, Москва (1961), Вып. 2, сс. 33 – 34.
15. T. A. Gudasheva, T. A. Voronina, K. U. Ostrovskaya, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **31**(2), 151 – 157 (1996).

Поступила 02.07.12

SYNTHESIS OF POTENTIAL DIPEPTIDE NEUROLEPTIC DILEPT AND ITS ACTIVE METABOLITE

E. A. Kuznetsova, N. M. Sazonova, S. V. Nikitin, L. A. Zhmurenko, and T. A. Gudasheva

Zakusov State Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, 125315 Russia

A new potential neuroleptic drug dilept (N-caproyl-L-prolyl-L-tyrosine methyl ester) has been created. This paper describes a 4-step scalable method of dilept synthesis, which provides a nonracemized product with 52% yield. The process includes caproic acid synthesis using thionyl chloride, acylation of proline by the obtained chloroanhydride under Schotten – Baumann reaction conditions, etherification of L-tyrosine in methyl alcohol in the presence of thionyl chloride, and synthesis of N-caproyl-L-prolyl-L-tyrosine methyl ester by the method of mixed anhydrides using isobutyl chloroformate in DMF. The active metabolite of dilept (N-caproyl-L-prolyl-L-tyrosine) has been also synthesized and characterized by physicochemical methods.

Keywords: neuroleptic dilept; dipeptide; neurotensin; metabolite