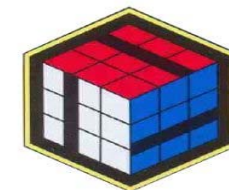


Синтез и психотропная активность некоторых

1-замещённых 4-аминопироглутаминовых кислот

В. П. Краснов¹, И. А. Низова¹, А. Ю. Вигоров¹, Л. Ш. Садретдинова¹, Г. Л. Левит¹, Т. В. Матвеева¹, Д. А. Бакулин², Н. С. Ковалёв², И. Н. Тюренков²



¹ Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 620108, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22, ca@ios.uran.ru

² Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО Волгоградского государственного медицинского университета МЗ РФ, 400087, Россия, г. Волгоград, ул. Новороссийская, 39.

Среди производных пироглутаминовой кислоты известны соединения, обладающие психотропной активностью, например, фасорацетам (Nippon Shinyaku, Япония, рис. 1) применяется для улучшения памяти, для смягчения возрастного спада когнитивных функций. С другой стороны, 4-аминопироглутаминовая кислота (рис. 2) содержит в своей структуре фрагмент 4-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая является нейромедиатором торможения, а её производные проявляют психотропные и противосудорожные свойства.

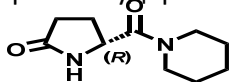


Рис. 1.
Фасорацетам

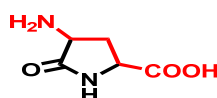
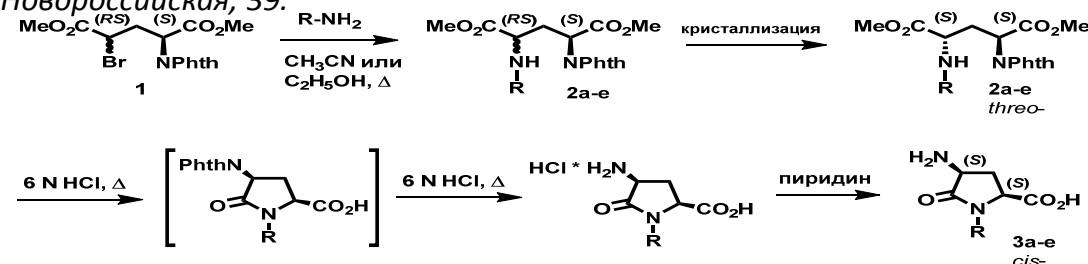


Рис. 2.
Мотив ГАМК в структуре 4-аминопироглутаминовой кислоты

Целью данной работы был синтез и исследование психотропной активности ряда 1-замещённых 4-аминопироглутаминовых кислот.

Исходным соединением послужил диметилловый эфир (2S,4RS)-4-бром-N-фталойлглутаминовой кислоты (**1**). Методом нуклеофильного замещения брома под действием ариламинов с последующим выделением преобладающего (2S,4S)-изомера были получены диметилловые эфиры (2S,4S)-4-ариламино-N-фталойлглутаминовых кислот **2a-2e**.

1. Вигоров А.Ю., Краснов В.П., Низова И.А., Садретдинова Л.Ш., Левит Г.Л., Матвеева Т.В., Слепухин П.А., Бакулин Д.А., Ковалёв Н.С., Тюренков Н.И., Чарушин В.Н. Доклады Российской Академии наук. Химия, науки о материалах, 2020, том 494, с. 9-14.



В результате кислотного гидролиза эфиров **2a-2e** происходило удаление защитных групп и замыкание лактамного цикла с образованием 1-замещённых 4-аминопироглутаминовых кислот **3a-3e**. Строение соединений подтверждено данными элементного анализа и спектральными методами. Строение соединения **3c** подтверждено данными РСА.

Исследование психотропной активности соединений **3a-3e** проведено *in vivo* (крысы). Соединения вводили внутривенно за 30 минут до тестов в трёх дозах (1/60, 1/30 и 1/15 от молекулярной массы). Установлено, что животные, получавшие соединение **3d**, больше времени проводили в открытых рукавах установки «приподнятый крестообразный лабиринт», что указывает на наличие у данного соединения анксиолитической (противотревожной) активности. В тестах «условная реакция пассивного избегания» и «тест экстраполяционного избавления», оценивающих процесс формирования и сохранения памятного следа, соединения **3a-3e** проявили ноотропные свойства [1].

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант 20-43-660045 p_a).

Международная конференция «Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии». Екатеринбург, 18-21 ноября 2020 г.