

В. П. Краснов¹, И. А. Низова¹, А. Ю. Вигоров¹,
Л. Ш. Садретдинова¹, Г. Л. Левит¹, Т. В. Матвеева¹,
Д. А. Бакулин², Н. С. Ковалев², И. Н. Тюренков²

¹Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 22,
ca@ios.uran.ru,

²Научный центр инновационных лекарственных средств
Волгоградского государственного медицинского университета МЗ РФ,
400087, Россия, г. Волгоград, ул. Новороссийская, 39,
fibfuv@mail.ru

СИНТЕЗ И ПСИХОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕКОТОРЫХ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-АМИНОПИРОГЛУТАМИНОВЫХ КИСЛОТ*

Ключевые слова: пироглутаминовая кислота, психотропная активность, неприродные аминокислоты, лактамы.

Среди производных пироглутаминовой кислоты известны соединения, обладающие психотропной активностью, например, фасорацетам – амид D-пироглутаминовой кислоты с пиперидином (рис. 1) – применяется для улучшения памяти, снижения симптомов депрессии и синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также для смягчения возрастного спада когнитивных функций [1, 2]. С другой стороны, 4-аминопироглутаминовая кислота (рис. 2) содержит в своей структуре фрагмент 4-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая в свою очередь является нейромедиатором торможения ЦНС, а её производные проявляют психотропные и противосудорожные свойства [3, 4].

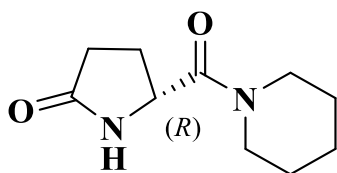


Рисунок 1. Фасорацетам

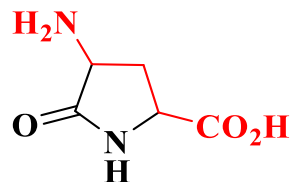
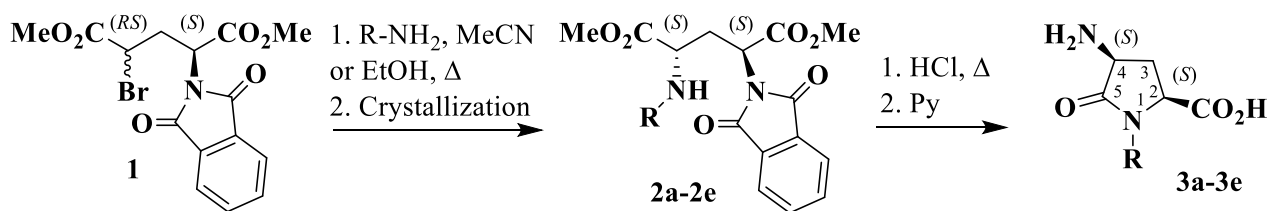


Рисунок 2. Мотив ГАМК в структуре
4-аминопироглутаминовой кислоты

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

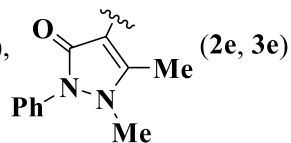
Исходным соединением послужил диметиловый эфир (2*S*,4*RS*)-4-бром-*N*-фталоилглутаминовой кислоты (**1**), полученный по способу [5].

Методом нуклеофильного замещения брома под действием ариламинов с последующим выделением преобладающего (2*S*,4*S*)-изомера, согласно работе [6], были получены диметилловые эфиры (2*S*,4*S*)-4-ариламино-*N*-фталоилглутаминовых кислот (**2a-2d**). Производное 4-аминоантипирина **2e** получено аналогично [7]. В результате кислотного гидролиза эфиров **2a-2e** происходило удаление защитных групп и замыкание лактамного цикла с образованием 1-замещенных 4-аминопироглутаминовых кислот **3a-3e**. Соединения **3a** (R = фенил) и **3e** (R = 2,3-диметил-5-оксо-1-фенил-3-пиразолин-4-ил) описаны нами ранее [7]. Строение соединений **3b-3d** подтверждено данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C. Строение соединения **3c** подтверждено данными РСА (солюват с EtOH).



R = Ph (**2a**, **3a**), 4-MeC₆H₄ (**2b**, **3b**), 4-BrC₆H₄ (**2c**, **3c**),

4-AcNHC₆H₄ (**2d**), 4-NH₂C₆H₄ (**3d**),



Исследование психотропной активности соединений **3a-3e** было проведено на лабораторных животных (крысы-самки). Соединения вводили за 30 минут до тестов в трех дозах, эквимольных 1/60, 1/30 и 1/15 от молекулярной массы. По результатам исследования было установлено, что животные, получавшие соединение **3d**, больше времени проводили в открытых рукавах установки «приподнятый крестообразный лабиринт», что указывает на наличие у данного соединения анксиолитической активности. В тестах «Условная реакция пассивного избегания» и «Тест экстраполяционного избавления», оценивающих процесс формирования и сохранения памятного следа, соединения **3b-3d** проявили ноотропные свойства.

Список литературы

1. Malykh A. G., Sadaie M. R. // *Drugs*. 2010. Vol. 70. P. 287–312.
2. Connolly J. J., Glessner J. J., Kao C. et al. // *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2015. Vol. 49. P. 632–642.
3. Foster A. C., Kemp J. A. // *Current Opinion in Pharmacology*. 2006. Vol. 6. P. 7–17.
4. Chua H. C., Chebib M. // *Advances in Pharmacology*. 2017. Vol. 79. P. 1–34.
5. Krasnov V. P., Bukrina I. M., Zhdanova E. A. et al. // *Synthesis*. 1994. P. 961–964.

6. Низова И. А., Краснов В. П., Коротовских О. В. и др. // Известия АН СССР. Сер. хим. 1989. С. 2781–2785.
 7. Krasnov V. P., Nizova I. A., Vigorov A. Yu. et al. // Eur. J. Org. Chem. 2008. P. 1802–1810.

* Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 20-43-660045 p_a.

УДК 547.822.7

Е. М. Крынина, Е. В. Калита,
 Д. Г. Ким, В. В. Шарутин

Южно-Уральский государственный университет
 (национальный исследовательский университет),
 454080, Россия, г. Челябинск, пр. Ленина, 76,
 kryninalm@mail.ru

СИНТЕЗ И ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ 2-МЕТИЛИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИДИНА*

Ключевые слова: бромид 2-амино-1-(2-бромаллил)пиридиния, 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин, галогенирование, тригалогениды 3-галоген-2-метил-1*H*-имидазо[1,2-*a*]пиридиния, РСА.

Ранее [1] 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (**1**) был получен взаимодействием бромида 2-амино-1-пропаргилпиридиния (**2**) с щелочью или триэтиламином. Нами найдено, что имидазопиридин **3** образуется при действии метилата натрия на бромид 2-амино-1-(2-бромаллил)пиридиния (**3**) в метаноле. В свою очередь бромид **3** получен реакцией 2-аминопиридина с 2,3-дибромпропеном в ацетоне. Структура бромида **3** подтверждена методом РСА (рисунок 1).

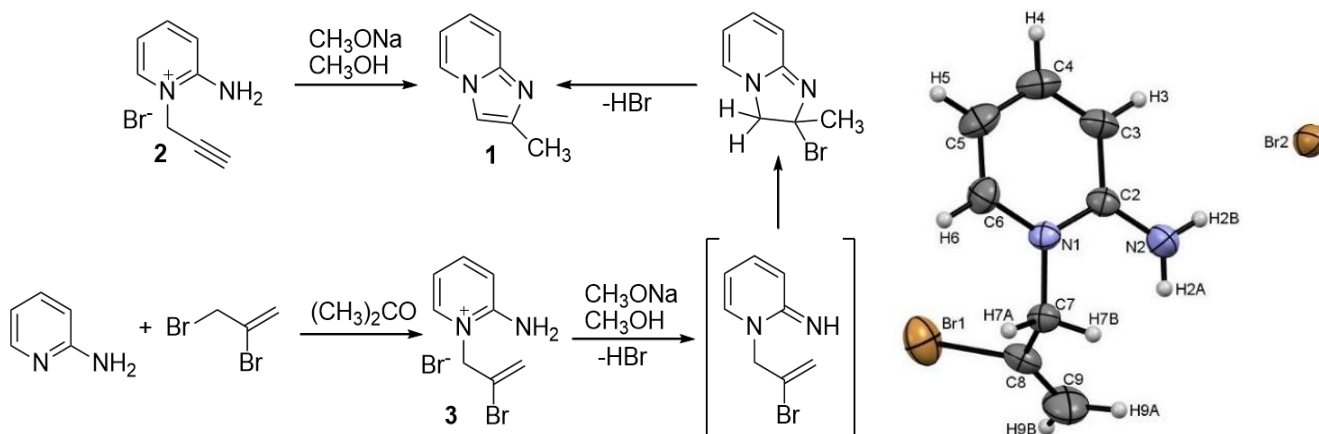


Рисунок 1. Общий вид молекулы соединения **3** по данным РСА