

© Коллектив авторов, 2003

Н. И. Зайцева, Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, М. В. Ретюнская,  
Н. А. Бондаренко, А. Н. Игнашин, Т. А. Воронина

## СИНТЕЗ И АНТИДОФАМИНОВЫЙ ЭФФЕКТ КОНФОРМАЦИОННО-ОГРАНИЧЕННЫХ АНАЛОГОВ ДИПЕПТИДНОГО НЕЙРОЛЕПТИКА ДИЛЕПТА

ГУ НИИ фармакологии РАМН им. В. В. Закусова, Москва

Ранее нами описан синтез ряда N-ацилпролилтирозинов, трипептоидных аналогов активного участка нейропептида нейротензина, которые проявили в эксперименте нейролептическую активность [1]. На основании изучения связи структура — активность в ряду N-ацилпролилтирозинов в качестве потенциального атипичного нейролептика отобран метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина, получивший название дилепт (рис. 1) [2, 3].

Для установления биологически активной конформации дилепта, ответственной за его нейролептическую активность, интересен синтез аналогов, обладающих фиксированной или доминирующей конформацией. В настоящей работе получены соединения I – III с преобладанием разных типов  $\beta$ -поворотных конформаций, которое было достигнуто с помощью таких способов сужения конформационного пространства пептидных молекул, как  $S^\alpha$ -метилирование ( $\beta$ -поворот тип I) [4] и введение аминоклактамной структуры ( $\beta$ -поворот тип II' и II) [5].

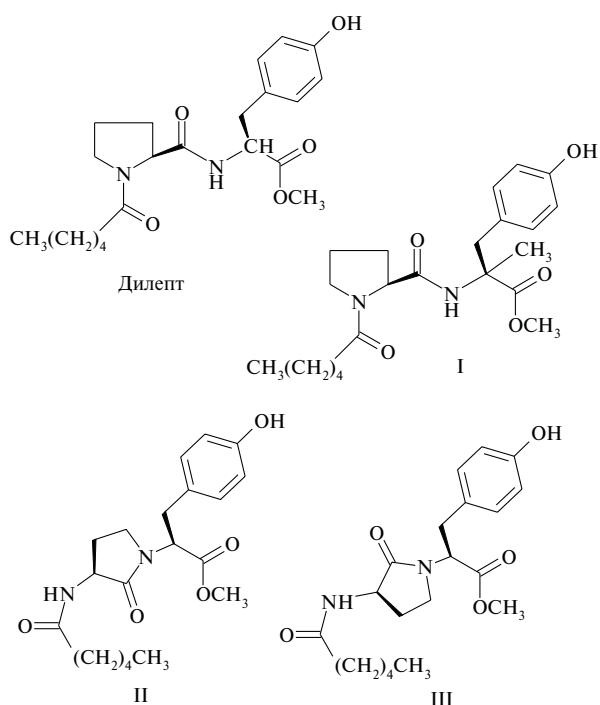


Рис. 1. Структурные формулы дилепта и его аналогов I – III

Ключевым моментом синтеза  $S^\alpha$ -метилового аналога I было получение оптически активного L-( $\alpha$ -метил)тирозина (IV). Для этого использовали ферментативный способ разделения эфиров  $\alpha$ -метиламинокислот (рис. 2) [6]. Из IV был получен метиловый эфир V, который при конденсации с N-капроил-L-пролином в присутствии изобутилхлорформиата превращался в метиловый эфир N-капроил-L-пролил-L-( $\alpha$ -метил)тирозина (I).

Аналоги, содержащие аминоклактамы, получены из замещенных метионинсодержащих дипептидов VI (метилового эфира N-капроил-L-метионил-L-тирозина и метилового эфира N-капроил-D-метионил-L-тирозина) (рис. 3). На первой стадии синтезированы соли сульфония VII, циклизация которых в лактамы осуществлена гидридом натрия в среде диметилформамид — хлористый метилен, 1:1. В условиях циклизации массы метиловый эфир гидролизуеться и основным продуктом реакции является кислота, которая была снова переведена в соответствующий метиловый эфир 2-[(S)- или (R)-3-(капроиламино)-2-оксо-1-пирролидин]-3-(4-гидроксифенил)-2-(S)-пропионовой кислоты (II, III) с помощью хлористого тионила в метаноле.

Антидофаминовую активность конформационно ограниченных аналогов дилепта определяли с помощью теста ослабления апоморфиновой вертикализации у мышей [7].

Установлено, что лактамсодержащие аналоги II и III не активны (таблица). Следовательно, можно предположить, что преобладание  $\beta$ II' или  $\beta$ III-поворотных конформеров приводит к потере активности.  $S^\alpha$ -Метильный аналог I обладает антидофаминовой активностью, причем более выраженной, чем у дилепта. Возможно, увеличение активности связано с тем, что для I вероятность реализации биоактивной конформации выше, чем для немодифицированного дипептида.

Таким образом, ограничение конформационной подвижности дипептидного нейролептика дилепта, стабилизирующее  $\beta$ I-поворотную конформацию, привело к более активному соединению. Полученные данные позволяют предположить, что  $\beta$ I-поворот является биоактивной конформацией дилепта.

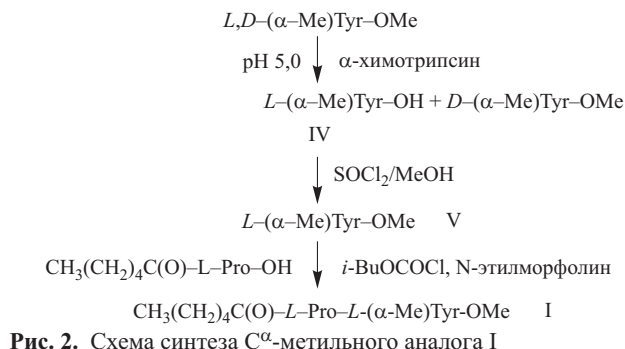


Рис. 2. Схема синтеза C<sup>α</sup>-метильного аналога I

### Экспериментальная химическая часть

Температуру плавления определяли в открытых капиллярах и не корректировали. ПМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker AC-250 (Германия) в растворах ДМСО-d<sub>6</sub>, используя в качестве внутреннего стандарта ТМС. Удельное оптическое вращение измеряли на поляриметре Perkin-Elmer-241. ТСХ проводили на пластинках Silufol UV 254 (Serva), Silufol Kavalier (Чехословакия), пятна проявляли в парах йода. Колоночную хроматографию проводили на Kieselgel 100 (Merck). Используемые растворители очищали и сушили стандартными методами. Данные элементных анализов на С, Н и N соответствуют расчетным.

**Метилловый эфир N-капроил-L-пролил-L-тирозина (дилепт)** получают из CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>C(O)-L-Pro-OH и L-Tyr-O-Me · HCl [1] с выходом 56 % в виде белого кристаллического вещества с т. пл. 115 – 116 °С (этилацетат), [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> – 58,4° (с 0,4; хлороформ), R<sub>f</sub> 0,50 (Silufol Kavalier, хлороформ — этанол, 9:1). C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

**Хлоридрат метилового эфира D,L(α-метил)тирозина (D,L(α-Ме)Тур-ОМе · НСl).** В охлажденные до – 10 °С 10 мл метанола при перемешивании по каплям добавляют 0,5 мл (7 ммоль) свежеперегнанного хлористого тионилла и вносят 1 г (5 ммоль) D,L(α-метил)тирозина. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем нагревают 30 мин с обратным холодильником. Растворитель удаляют в вакууме, операцию повторяют дважды, каждый раз добавляя 5 мл метанола. Получают 1,18 г (96 %) хроматографически однородного продукта в виде масла R<sub>f</sub> 0,57 (Silufol Kavalier, диоксан — вода, 9:1), 0,40 (Silufol Kavalier, изопропиловый спирт — 25 % аммиак, 7:3), 0,55 (Silufol Kavalier, бутанол — уксусная кис-

**Антидофаминовая активность конформационно ограниченных аналогов дилепта в тесте подавления вертикализации, вызванной апоморфином у мышей**

Соединение	ЭД <sub>50</sub> , мг/кг (внутрибрюшинно)
Дилепт	0,45 (0,33 – 0,61)
I	0,22 (0,17 – 0,28)
II	> 16
III	> 16

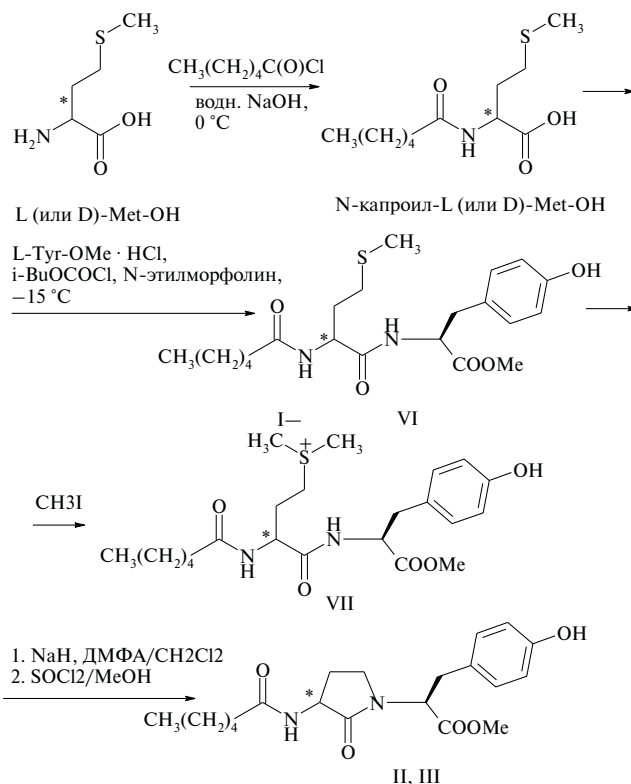


Рис. 3. Схема синтеза лактамсодержащих аналогов дилепта

лота — вода, 5:1:2). Полученный продукт используют в следующей стадии.

**L(α-Метил)тирозин, L(α-Ме)Тур-ОН (IV).** В растворе 0,97 г (3,9 ммоль) хлоридрата метилового эфира D,L(α-метил)тирозина в 40 мл воды при 27 °С доводят pH до 5,0 добавлением 0,5 н. раствора LiOH. Добавляют 4,1 мг α-химотрипсина (Type II N C4129, Sigma) и перемешивают раствор, поддерживая pH 5,0 добавлением 0,5 н. LiOH. Подачу LiOH останавливают после 40 ч. Раствор перемешивают с 0,1 г активированного угля, затем фильтрованием удаляют фермент и доводят pH до 10 с помощью LiOH. Экстрагируют этилацетатом для удаления метилового эфира D(α-метил)тирозина. Водный слой, содержащий IV, подкисляют 1 н. HCl до pH 3, воду удаляют на роторном испарителе отгонкой с толуолом. Получают 0,4 г маслообразного вещества ([α]<sub>D</sub><sup>25</sup> – 0,24° (с 2; 5 М HCl), R<sub>f</sub> 0,5 (этанол — аммиак, 8:2, Silufol Serva), которое используют для получения метилового эфира L(α-метил)тирозина без очистки.

**Метилловый эфир L(α-метил)тирозина, L(α-Ме)Тур-ОМе (V).** В охлажденный до – 10 °С раствор 0,4 г IV в 5 мл метанола вводят 0,15 мл (2 ммоль) хлористого тионилла. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем нагревают 30 мин с обратным холодильником. Растворитель удаляют на роторном испарителе, остаток растворяют

в 3 мл воды. Затем добавляют 8 мл эфира и 5 мл 5 % раствора бикарбоната натрия, органический и водный слой разделяют. Последний промывают еще раз эфиром. Объединенные эфирные слои упаривают и получают 0,09 г (22 %) вещества ( $R_f$  0,55, диоксан — вода, 9:1, Silufol Serva), которое используют в следующей стадии без очистки.

**Метилловый эфир N-капроил-L-пролил-L( $\alpha$ -метил)тирозина,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{-L-Pro-L}(\alpha\text{-Me})\text{Tyr-OMe}$  (I).** К раствору 0,09 г (0,43 ммоль) N-капроил-L-пролина в 3 мл хлороформа при охлаждении ( $-10^\circ\text{C}$ ) и перемешивании добавляют 0,06 мл (0,43 ммоль) N-этилморфолина и 0,06 мл (0,43 ммоль) изобутилхлорформата из разных пипеток. Через 2–3 мин медленно прибавляют 0,09 г (0,43 ммоль) метилового эфира L( $\alpha$ -метил)тирозина (IV) в 3 мл ДМФА и 2 мл хлороформа. Перемешивают 1 ч при охлаждении и 1 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривают. К остатку добавляют 5 мл хлороформа, промывают 5 % раствором бикарбоната натрия, водой, 1 н. HCl. Сушат безводным сульфатом магния. Растворитель удаляют в вакууме. Получают 0,03 г вещества I (18 %) в виде масла  $[\alpha]_D^{20} - 35,2^\circ$  (с 0,4; хлороформ);  $R_f$  0,59 (Silufol Serva, хлороформ — этанол, 8:2). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,85 и 0,88 (два т,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4$ , 3H); 1,17 и 1,20 (два с,  $\text{C}^\alpha\text{CH}_3$ , 3H); 1,25 (м,  $(\text{CH}_2)_2$ , 4H); 1,45 (м,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ , 2H); 1,75–1,95 (м,  $\text{C}^\beta\text{H}_2\text{-C}^\gamma\text{H}_2$  Pro, 4H); 2,25 (т,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ , 2H); 3,35–3,85 (м,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  Tyr,  $\text{C}^\delta\text{H}_2$  Pro, 4H); 3,6 и 3,61 (два с,  $\text{OCH}_3$ , 3H); 4,28 (м,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  Pro, 1H); 6,9 и 7,4; 6,95 и 7,00 (два д, NH, 1H); 7,1 и 7,3 (каждый м,  $\text{C}_6\text{H}_4$  Tyr, 4H).  $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ .

**Метилловые эфиры 2-[S- и (R)-3-(капроиламино)-2-оксо-1-пирролидин]-3-(4-гидроксифенил)-2-(S)-пропионовых кислот (II, III), (см. схему).**

**N-Капроил-L-метионин,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{-L-Met-OH}$ .** К раствору 50 ммоль L-метионина в 25 мл 2 н. NaOH при перемешивании и охлаждении до  $0^\circ\text{C}$  (вода со льдом) одновременно прибавляют по каплям из разных капельных воронок 12,5 мл (50 ммоль) 4 н. NaOH и 50 ммоль хлористого капроила. Реакционную смесь перемешивают еще 15 мин, затем промывают этилацетатом для удаления примесей и водную фазу при охлаждении льдом подкисляют 1 н. HCl до  $\text{pH} \approx 3$ . Выделившееся масло экстрагируют хлороформом, экстракт сушат безводным сульфатом магния, растворитель удаляют в вакууме. Выход 68 %, т. пл.  $58-61^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} - 17^\circ$  (с 0,5; ДМФА);  $R_f$  0,48 (Silufol Kavalier, хлороформ — метанол — уксусная кислота, 80:10:5). Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,85 (т,  $\text{CH}_3$ , 3H); 1,25 (м,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$ , 4H); 1,50 (м,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ , 2H); 1,88 (м,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  Met, 2H); 2,05 (с,  $\text{SCH}_3$ , 3H); 2,10 (т,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ , 2H); 2,48 (м,  $\text{C}^\gamma\text{H}_2$  Met, 2H); 4,29 (м,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  Met, 1H); 8,09 (д, NH, 1H); 12,6 (с, OH, 1H).

**N-Капроил-D-метионин,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{-D-Met-OH}$**  получают по вышеописанной методике с выходом 53 %, т. пл.  $50-53^\circ\text{C}$   $[\alpha]_D^{25} + 14^\circ$  (с 0,5; ДМФА);  $R_f$  0,49 (Silufol Kavalier, хлороформ — метанол — уксус-

ная кислота, 80:10:5). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,85 (т,  $\text{CH}_3$ , 3H); 1,25 (м,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$ , 4H); 1,47 (м,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ , 2H); 1,80–1,97 (м,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  Met, 2H); 2,05 (с,  $\text{SCH}_3$ , 3H); 2,10 (т,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ , 2H); 2,48 (м,  $\text{C}^\gamma\text{H}_2$  Met, 2H); 4,25 (м,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  Met, 1H); 8,10 (д, NH, 1H); 12,6 (с, OH, 1H).

**Метилловый эфир N-капроил-L-метионил-L-тирозина,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{-L-Met-L-Tyr-OMe}$**  получают из  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{-L-Met-OH}$  и L-Tyr-OMe · HCl аналогично синтезу дилепта [1] с выходом 79 % в виде кристаллического вещества с т. пл.  $139-141^\circ\text{C}$  (этилацетат),  $[\alpha]_D^{20} + 37,8^\circ$  (с 0,4; хлороформ);  $R_f$  0,51 (Silufol Kavalier, хлороформ — этанол, 8:2). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,85 (т,  $\text{CH}_3$ , 3H); 1,2 (м,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$ , 4H); 1,45 (м,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ , 2H); 1,81 (м,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  Met, 2H); 2,05 (с,  $\text{SCH}_3$ , 3H); 2,10 (т,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ , 2H); 2,40 (м,  $\text{C}^\gamma\text{H}_2$  Met, 2H); 2,85 (м,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  Tyr, 2H); 3,58 (с,  $\text{OCH}_3$ , 3H); 4,33 (м,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  Met, 1H); 4,37 (м,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  Tyr, 1H); 6,65 и 7,01; 6,68 и 6,99 (каждый м,  $\text{C}_6\text{H}_4$  Tyr, 4H); 8,03 (д, NH Met, 1H); 8,26 (д, NH Tyr, 1H); 9,50 (ш.с, OH Tyr, 1H).

**Метилловый эфир N-капроил-D-метионил-L-тирозина,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{-D-Met-L-Tyr-OMe}$**  получают из  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{-D-Met-OH}$  и L-Tyr-OMe · HCl аналогично синтезу дилепта [1] с выходом 69 % в виде масла,  $[\alpha]_D^{20} + 36,3^\circ$  (с 0,4; хлороформ);  $R_f$  0,45 (Silufol Kavalier, хлороформ — этанол, 8:2). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,85 (т,  $\text{CH}_3$ , 3H); 1,2 (м,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$ , 4H); 1,45 (м,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ , 2H); 1,55–1,85 (м,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  Met, 2H); 2,00 и 2,04 (два с,  $\text{SCH}_3$ , 3H); 2,10 (т,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ , 2H); 2,25 (м,  $\text{C}^\gamma\text{H}_2$  Met, 2H); 2,60–3,00 (м,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  Tyr, 2H); 3,56 и 3,60 (два с,  $\text{OCH}_3$ , 3H); 4,35 (м,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  Met,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  Tyr, 2H); 6,60 и 7,00; 6,65 и 6,95 (каждый м,  $\text{C}_6\text{H}_4$  Tyr, 4H); 7,88 и 7,95 (два д, NH Met, 1H); 8,20 и 8,30 (два д, NH Tyr, 1H); 9,30 (с, OH Tyr, 1H).

**Йодметилат метилового эфира N-капроил-L-метионил-L-тирозина,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{-L-Met-L-Tyr-OMe} \cdot \text{MeI}$ .** К 0,96 г (2,26 ммоль) метилового эфира N-капроил-L-метионил-L-тирозина при комнатной температуре добавляют 10 мл йодистого метила и оставляют на 4 сут. Раствор декантируют, из оставшейся гелеобразной массы в вакууме удаляют остатки йодистого метила. Остаток растирают с эфиром и получают йодметилат метилового эфира N-капроил-L-метионил-L-тирозина в виде желтоватых кристаллов с выходом 94 % с т. пл.  $56-60^\circ\text{C}$ ,  $R_f$  0,50 (Silufol Kavalier, бутанол — уксусная кислота — вода, 5:1:2). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,85 (т,  $\text{CH}_3$ , 3H); 1,25 (м,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2$ , 4H); 1,48 (м,  $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$ , 2H); 1,85–2,10 (м,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  Met, 2H); 2,15 (т,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ , 2H); 2,90 (м,  $\text{S}^+(\text{CH}_3)_2$ , два дд  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  Tyr, 8H); 3,20 (м,  $\text{C}^\gamma\text{H}_2$  Met, 2H); 3,60 (с,  $\text{OCH}_3$ , 3H); 4,38 (м,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  Met, 1H); 4,45 (м,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  Tyr, 1H); 6,63 и 7,01; 6,65 и 6,95 (каждый м,  $\text{C}_6\text{H}_4$  Tyr, 4H); 8,07 (д, NH Met, 1H); 8,33 (д, NH Tyr, 1H); 9,27 (с, OH Tyr, 1H).

**Йодметилат метилового эфира N-капроил-D-метионил-L-тирозина,  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{-D-Met-L-Tyr-OMe} \cdot \text{MeI}$**  получают по описанной выше методике в

виде желтоватых кристаллов с выходом 53 %, т. пл. 100 – 104 °С (после обработки с эфиром),  $R_f$  0,50 (Silufol Kavalier, бутанол — уксусная кислота — вода, 5:1:2). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,85 (т,  $\text{CH}_3$ , 3H); 1,25 (м,  $\text{CH}_3(\underline{\text{CH}_2})_2$ , 4H); 1,46 (м  $(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2}$ , 2H); 1,70 – 2,00 (м,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  Met, 2H); 2,15 (т,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ , 2H); 2,7 – 2,8 (м,  $\text{S}^+(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  Туг, 8H); 3,1 и 3,25 (два т,  $\text{C}^\gamma\text{H}_2$  Met, 2H); 3,60 и 3,65 (два с,  $\text{OCH}_3$ , 3H); 4,35 – 4,5 (м,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  Met,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  Туг, 2H); 6,67 и 6,96; 6,65 и 7,00 (каждый м,  $\text{C}_6\text{H}_4$  Туг, 4H); 8,05 и 8,10 (два д, NH Met, 1H); 8,40 и 8,50 (два д, NH Туг, 1H); 9,33 и 9,35 (два с, OH Туг, 1H).

**Метилловый эфир 2-[(S)-3-(капроиламино)-2-оксо-1-пирролидин]-3-(4-гидроксибензил)-2-(S)-пропионовой кислоты (II).** Растворяют 1,09 г (1,92 ммоль) йодметилата метилового эфира N-капроил-L-метионил-L-тирозина в 60 мл смеси ДМФА — хлористый метилен, 1:1. Раствор охлаждают до 0 °С и далее работают в токе азота. Добавляют 0,18 г (3,85 ммоль) 55 – 65 % суспензии гидрида натрия. Смесь перемешивают при 0 °С в течение 2,5 ч. Добавляют 13 мл этилацетата, затем 5 мл воды и оставляют полученный раствор на ночь при комнатной температуре. Растворитель удаляют в вакууме, к остатку добавляют 10 мл воды и 10 мл хлороформа. Водный слой подкисляют 0,01 н. Раствором HCl до pH 4. Продукт экстрагируют хлороформом, экстракт сушат сульфатом магния. Растворитель упаривают и получают 2-[(S)-3-(капроиламино)-2-оксо-1-пирролидин]-3-(4-гидроксибензил)-2-(S)-пропионовую кислоту, которую без стадии очистки используют для получения метилового эфира с действием хлористого тионила в метаноле [8]. Продукт очищают с помощью колоночной хроматографии, используя смесь хлороформ — этанол (2 %) в качестве элюента, и получают в виде масла (выход в расчете на сульфониевую соль 20 %)  $[\alpha]_D^{25} - 60,0^\circ$  (с 0,7; метанол);  $R_f$  0,44 (Silufol Kavalier, хлороформ — этанол, 85:15). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,85 (т,  $\text{CH}_3$ , 3H); 1,25 (м,  $\text{CH}_3(\underline{\text{CH}_2})_2$ , 4H); 1,45 (м  $(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2}$ , 2H); 1,64 и 2,23 (два м,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  кольца, 2H); 2,07 (с,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ , 2H); 2,85 и 3,1 (два дд,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  Туг, 2H); 3,25 (м,  $\text{C}^\gamma\text{H}_2$  кольца, 2H); 3,60 и 3,66 (два с,  $\text{OCH}_3$ , 3H); 4,20 и 4,40 (два м,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  кольца, 1H); 4,70 (м,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  Туг, 1H); 6,65 и 7,01; 6,68 и 6,98 (каждый м,  $\text{C}_6\text{H}_4$  Туг, 4H); 7,95 и 8,14 (два д, NH, 1H); 9,25 (с, OH Туг, 1H).  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ .

**Метилловый эфир 2-[(R)-3-(капроиламино)-2-оксо-1-пирролидин]-3-(4-гидроксибензил)-2-(S)-пропионовой кислоты (III)** получают по вышеописанной методике в виде масла (выход в расчете на сульфониевую соль 18 %)  $[\alpha]_D^{25} - 12,5^\circ$  (с 1; метанол);  $R_f$  0,45 (Silufol Kavalier, хлороформ — этанол, 85:15). Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 0,85 (т,  $\text{CH}_3$ , 3H); 1,25 (м,  $\text{CH}_3(\underline{\text{CH}_2})_2$ , 4H); 1,46 (м  $(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2}$ , 2H); 1,6 и 2,25 (два

м,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  кольца, 2H); 2,05 (с,  $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$ , 2H); 2,9 (м,  $\text{C}^\beta\text{H}_2$  Туг, 2H); 3,1 и 3,15 (два т,  $\text{C}^\gamma\text{H}_2$ , кольца, 2H); 3,65 и 3,66 (два с,  $\text{OCH}_3$ , 3H); 4,20 и 4,40 (два м,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  кольца, 1H); 4,70 (м,  $\text{C}^\alpha\text{H}$  Туг, 1H); 6,54 и 7,03; 6,65 и 6,95 (каждый м,  $\text{C}_6\text{H}_4$  Туг, 4H); 8,08 и 8,14 (два д, NH, 1H); 9,30 (с, OH Туг, 1H).  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$ .

#### Экспериментальная фармакологическая часть

**Ослабление вертикализации, вызванной апоморфином.** Эксперименты проводили на мышах-самцах линии CC57/BL6 массой 22 – 25 г. Изучаемые вещества суспендировали в 0,9 % растворе NaCl, содержащем 2,5 % Твина-80, и вводили внутривентриально животным опытной группы. Через 15 мин вводили апоморфин в дозе 5 мг/кг подкожно в 0,9 % растворе NaCl, содержащем 0,1 % аскорбиновой кислоты. Группе активного контроля вместо исследуемых веществ вводили физиологический раствор. Группе интактных животных (пассивный контроль) дважды вводили физиологический раствор. После введения апоморфина животное помещали в проволочный цилиндр диаметром 12 см и высотой 14 см, спустя 15 мин снимали показатели вертикализации в течение 1 ч с двухминутным интервалом, используя следующую шкалу: 4 лапки на полу — 0 баллов (нет вертикализации), 1 лапка на стене — 1 балл, 2 лапки на стене — 2 балла, 3 лапки на стене — 3 балла, 4 лапки на стене — 4 балла (полная вертикализация). Общее количество баллов в контроле принимали за 100 %. Антидофаминовую активность выражали в величинах ЭД<sub>50</sub> — дозах, вызывающих 50 % ослабление апоморфиновой вертикализации. Статистическую обработку данных проводили по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 02-04-48817) и Регионального общественного фонда содействия отечественной медицине.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Т. А. Gudasheva, Т. А. Voronina, R. 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 России № 2091390 (1997); *Chem. Abstr.*, **125**, 453a (1998).
3. Л. С. Гузевых, Р. У. Островская, Т. А. Гудашева и др., *Эксперим. клин. фармакол.*, **65** (1), 3 – 6 (2002).
4. Т. S. Sudha, and P. Balarm, *Int. J. Pept. Protein Res.*, **21**, 381 – 383 (1983).
5. R. M. Freidinger, D. F. Veber, D. S. Perlow, et al., *Science*, **210**(4470), 656 – 658 (1980).
6. G. M. Anantharamaiah, and R. W. Roeske, *Tetrahedron Lett.*, **23**(33), 3335 – 3336 (1982).
7. B. Costall, R. J. Naylor, and V. Nohria, *Eur. J. Pharmacol.*, **50**, 39 – 50 (1978).
8. M. Brenner and W. Huber, *Helv. Chim. Acta*, **36**(5), 1109 – 1115 (1953).

Поступила 14.01.03