

В. М. Берестовицкая¹, **О. С. Васильева¹**, **Е. С. Остроглядов¹**,
С. М. Александрова², **И. Н. Тюренков³**, **О. В. Меркушенкова³**, **В. В. Багметова³**

СИНТЕЗ И НЕЙРОПСИХОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ИНДОЛСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ γ -АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

¹ Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Россия, 191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48; e-mail: kohrgpu@yandex.ru

² Псковский государственный университет, Россия, 180000, Псков, пл. Ленина, д. 2; e-mail: superkandidat@rambler.ru

³ Волгоградский государственный медицинский университет, Россия, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1; e-mail: vlmed@avtlg.ru

Щелочным гидролизом 4-(индол-3-ил)-2-пирролидонов синтезирована серия индолсодержащих производных γ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Их строение подтверждено методами ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии. Изучение фармакологических свойств 4-амино-3-индолилбутановых производных ГАМК показало, что они обладают нейрпсихотропным эффектом, спектр которого зависит от структуры молекулы изучаемой кислоты. У 4-амино-3-(индол-3-ил)бутановой кислоты преобладают ноотропные свойства, а у 4-амино-3-(1-бензилиндол-3-ил)бутановой кислоты более выражена анксиолитическая активность.

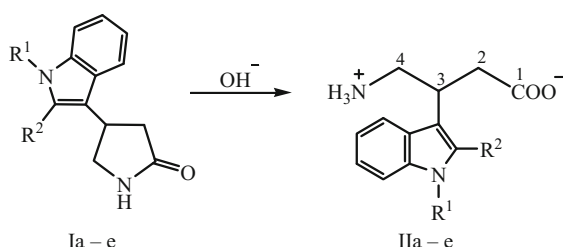
Ключевые слова: 2-пирролидоны; 4-аминобутановые кислоты; γ -аминомасляные кислоты; ГАМК; нейрпсихотропная активность.

Известно, что среди производных γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в медицинской практике успешно применяются её β -арилзамещённые производные [1]. Например, гидрохлорид 4-амино-3-фенилбутановой кислоты (фенибут) используется как ноотроп и транквилизатор [2], 4-амино-3-(4-хлорфенил)бутановая кислота (баклофен) — как центральный миорелаксант и анальгетик [2]. В литературе отсутствуют сведения о биологической активности ГАМК, содержащих в составе молекул широко распространённый в природе фармакофорный индольный заместитель [3]. Между тем такие соединения представляют несомненный интерес как гибридные субстанции, сочетающие в молекуле 2 фармакофорные структуры — индол и ГАМК. В качестве базовых соединений для синтеза индолсодержащих аналогов ГАМК целесообразно использовать соответствующие 4-(индол-3-ил)-2-пирролидоны, так как их реакции гидролиза могут привести к соответствующим целевым индолилГАМК.

Нами изучено химическое поведение индолилпирролидонов (Ia – e) в условиях реакции гидролиза в щелочной среде. Так, кипячение веществ (Ia – e) в 10 % водном растворе гидроксида натрия в течение 4 ч сопровождалось раскрытием лактамного цикла и привело к выделению целевых 4-амино-3-(индол-3-ил)бута-

новых кислот (IIa – e) с хорошими выходами (60 – 75 %). Выбор условий щелочного гидролиза веществ (Ia – e) обусловлен ацидофобными свойствами индольного цикла. Отметим, что аминокислота (IIa) получена ранее, но другим способом [6, 7]. Однако спектральные характеристики её в этих работах не приводятся. Синтез исходных веществ (IIa – e) описан нами ранее в работах [4, 5].

Полученные 3-индолсодержащие ГАМК (IIб – e) — это бесцветные или с желтоватым оттенком кристаллические вещества, их строение подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии (табл. 1 – 3). Например, ИК-спектр аминокислоты (IIб) в области карбонильного поглощения карбоксилат-аниона содержит интенсивные полосы с частотами 1663 и 1406 cm^{-1} . В высокочастотной области присутствует широкая интенсивная полоса (3384 – 2625 cm^{-1}), которую следует отнести к валентным колебаниям NH_3^+ группы (табл. 3). В спектре ЯМР ^1H соединения (IIб) протоны метиленовых [2,94, 3,01 м.д. $\text{H}_2\text{C}(4)$; 2,57 м.д., 2,69 м.д. $\text{H}_2\text{C}(2)$] и метиновой [3,39 м.д. $\text{HC}(3)$] групп прописываются в виде мультиплетов; в слабом поле протоны группы NH_3^+ образуют синглет (7,70 м.д.), а индольного цикла — мультиплет (6,92 – 7,60 м.д.) (табл. 2). В спектре ЯМР ^{13}C аминокислоты (IIб)



- a: $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$;
- б: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{H}$
- в: $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2 = \text{H}$
- г: $\text{R}^1 = \text{H}$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$
- д: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$
- е: $\text{R}^1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; $\text{R}^2 = \text{CH}_3$

присутствуют сигналы атомов углерода линейной цепи {175,04 м.д. [C(1)], 44,66 м.д. [C(2)], 32,79 м.д. [C(3)], 45,89 м.д. [C(4)]} и гетероцикла [110,27, 115,98, 119,01, 119,33, 121,77, 126,45, 126,77, 137,13 м.д. (индол) и 32,85 м.д. (CH₃)].

Полученные 4-амино-3-(индол-3-ил)бутановые кислоты (Па – е) могут быть использованы для синтеза новых производных индолзамещённых ГАМК, а также представляют самостоятельный интерес как перспективные биологически активные соединения. В связи с этим нами изучена нейрорепрессивная активность аминокислот (Па, Пв).

Экспериментальная химическая часть

Спектральные характеристики и данные элементного анализа синтезированных продуктов получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования факультета химии Российского государственного педагогического университета им. А. И. Герцена.

Элементный анализ синтезированных веществ выполнен на анализаторе EuroVector EA 3000 (CHN Dual mode). Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям. Температуры плавления определены на приборе ПТП (М). ИК-спектры получены на Фурье-спектрометре Shimadzu “IRPrestige-21” в таблетке КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в диметилсульфоксиде-d₆ на спектрометре Jeol ECX400A с рабочими частотами 399,78 (¹H), 100,525 МГц (¹³C) с использованием остаточного сигнала нейтротерированного растворителя как внутреннего стандарта.

Исходные индолсодержащие 2-пирролидоны (Ia-e) получены по методикам [4].

4-Амино-3-(индол-3-ил)бутановая кислота (Па). Общая методика получения аминокислот (Па – е). Смесь 0,80 г (4 ммоль) 3-(индол-3-ил)-2-пирролидона (Ia) и 4,4 мл 10 % водного раствора гидроксида натрия кипятят в течение 4 ч. Затем гидролизат охлаждают и осторожно подкисляют разбавленной (1:1) соляной кислотой до pH ~ 4. Растворитель упаривают в вакууме водоструйного насоса на 3/4 первоначального объема. Осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход 0,55 г (63 %), *T*_{разл.} 205 – 206 °С (из воды), лит. *T*_{разл.} 218 – 219 °С [6], 231 – 232 °С [7]. Спектр ЯМР

Таблица 1

Выходы и характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	<i>T</i> _{разл.} , °С	Брутто-формула
Па	63	205 – 206	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂
Пб	75	198 – 200	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂
Пв	60	173 – 175	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂
Пг	70	182 – 184	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂
Пд	68	174 – 176	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂
Пе	62	169 – 171	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂

¹³C, δ, м.д.: 32,04; 38,12; 43,59; 112,20; 113,25; 119,05; 121,72; 123,68; 126,59; 126,60; 137,04; 173,49.

Аналогично получают аминокислоты (Пб – е).

4-Амино-3-(1-метилиндол-3-ил)бутановая кислота (Пб). Аналогично из 0,86 г (4 ммоль) 3-(1-метилиндол-3-ил)-2-пирролидона (Iб) получают 0,7 г Пб (75 %), *T*_{разл.} 198 – 200 °С (из воды).

4-Амино-3-(1-бензилиндол-3-ил)бутановая кислота (Пв). Аналогично из 1,16 г (4 ммоль) 3-(1-бензилиндол-3-ил)-2-пирролидона (Iв) получают 0,74 г Пв (60 %), *T*_{разл.} 173 – 175 °С (из смеси вода — спирт, 1:1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 32,98; 44,88; 46,02; 49,53; 110,76; 116,87; 119,23; 119,33; 121,92; 126,23; 127,51; 127,56; 127,80; 129,03; 129,07; 136,55; 138,82; 138,87; 173,42.

4-Амино-3-(2-метилиндол-3-ил)бутановая кислота (Пг). Аналогично из 0,85 г (4 ммоль) 3-(2-метилиндол-3-ил)-2-пирролидона (Iг) получают 0,65 г Пг (70 %), *T*_{разл.} 182 – 184 °С (из смеси вода — эфир, 1:1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12,03; 31,24; 37,30; 47,93; 47,95; 111,19; 111,32; 118,42; 118,75; 120,52; 126,75; 132,30; 136,02; 177,06.

4-Амино-3-(1,2-диметилиндол-3-ил)бутановая кислота (Пд). Аналогично из 0,91 г (4 ммоль) 3-(1,2-диметилиндол-3-ил)-2-пирролидона (Iд) получают 0,67 г Пд (68 %), *T*_{разл.} 174 – 176 °С (из эфира). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10,77; 29,94; 33,28; 44,30; 44,33; 109,85; 110,25; 118,99; 119,01; 120,63; 125,94; 134,55; 137,15; 174,53.

4-Амино-3-(1-бензил-2-метилиндол-3-ил)бутановая кислота (Пе). Аналогично из 1,22 г (4 ммоль) 3-(1-бензил-2-метилиндол-3-ил)-2-пирролидона (Iе) получают 0,80 г Пе (62 %), *T*_{разл.} 169 – 171 °С (из воды). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10,81; 34,83; 45,95;

Таблица 2

Характеристики ЯМР ¹H спектров синтезированных соединений

Соединение	H _{индол}	R ¹	R ²	NH ₃ ⁺	H ₂ C(2)	HC(3)	H ₂ C(4)
Па	6,88 – 7,65 м (5H), 11,06 с (1H)	–	–	7,82 с	2,65 м, 2,83 м	3,62 м	3,10 м, 3,15 м
Пб	6,92 – 7,60 м (5H)	3,68 с	–	7,70 с	2,57 м, 2,69 м	3,39 м	2,94 м, 3,01 м
Пв	6,92 – 7,60 м (5H)	5,32 м, 7,10 – 7,32 м	–	7,35 с	2,57 м, 2,70 м	3,34 м	2,91 – 3,02 м
Пг	6,82 – 7,38 м (4H), 10,81 с (1H)	–	2,30 с	7,78 с	2,40 м, 2,46 м	3,79 м	3,37 м, 3,51 м
Пд	6,88 – 7,52 м (4H)	3,58 с	2,31 с	7,50 с	2,35 м, 2,87 м	3,33 м	2,93 м, 3,20 м
Пе	6,89 – 7,60 м (4H)	5,33 м, 6,89 – 7,25 м	2,26 с	7,23 с	2,32 м, 2,82 м	3,37 м	2,96 м, 3,22 м

Таблица 3

Характеристики ИК-спектров синтезированных соединений

Соединение	ИК-спектр, см ⁻¹
Па	3345, 3060, 3028, 2967, 2921, 2857, 2736, 2620, 1697, 1618, 1545, 1397, 1182, 1098, 919
Пб	3384, 3055, 3025, 2959, 2920, 2886, 2784, 2625, 1663, 1614, 1537, 1406, 1136, 1070, 975
Пв	3392, 3030, 2920, 2675, 1630, 1539, 1466, 1170, 1027, 970
Пг	3395, 3192, 3088, 2940, 2920, 2870, 1683, 1615, 1581, 1563, 1460, 1058, 1015
Пд	3310, 3047, 2983, 2901, 2872, 2853, 2782, 2695, 2605, 1698, 1665, 1535, 1470, 1370, 1190, 1100, 932
Пе	3397, 3085, 3061, 3029, 2967, 2921, 2750, 1671, 1556, 1452, 1415, 1067, 974

46,01; 46,17; 110,08; 113,66; 119,11; 119,38; 120,77; 126,55; 126,73; 127,50; 129,52; 136,80; 139,09; 175,45.

Экспериментальная фармакологическая часть

Исследование выполнено в соответствии с ГОСТ Р-53434-2009 “Принципы надлежащей лабораторной практики” и требованиями Директивы 2010/63/еу Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, одобрено Региональным независимым этическим комитетом (ГУ ВМНЦ): протокол № 140 – 2011 от 11.06.2011 г. Эксперименты проводили на аутбредных крысах-самцах 5-месячного возраста (200 – 220 г) (ФГУП “Питомник лабораторных животных “Рапполово” РАМН), содержащихся в стандартных условиях вивария.

Изучение нейропсихотропной активности аминокислот (Па, Пв) проводили по стандартным нейропсихофармакологическим тестам: “открытое поле” (ОП) [8], “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ) [8], “условная реакция пассивного избегания” (УРПИ) [8], “тест экстраполяционного избегания” (ТЭИ) [8], “конфликтная ситуация” в модификации Vogel [8],

тест принудительного неизбежного плавания с грузом (масса груза — 20 % от массы тела животного) [8] и “удержания на горизонтальной сетке” [8]. В эксперименте использованы по 8 животных в каждом тесте. В тестах УРПИ и ТЭИ на предварительном этапе у животных вырабатывали условный рефлекс избегания аверсивного фактора. Выработку и сохранность рефлекса в тесте УРПИ оценивали в динамике через 24 ч, 7 и 14 сут после обучения, в тесте ТЭИ — однократно через 24 ч после обучения.

В качестве препарата сравнения использовали гидрохлорид 4-амино-3-фенилбутановой кислоты (фенибут).

Плохо растворимые в воде аминокислоты (Па, Пв) вводили животным в растворе 2 % крахмальной слизи в дозе, численно равной 1/10 молекулярной массы: Па – 21,8 мг/кг, Пв – 30,8 мг/кг. Препарат сравнения фенибут вводили также в растворе 2 % крахмальной слизи в дозе 25 мг/кг эффективной в экспериментальных исследованиях [9]. Контрольные животные получали раствор 2 % крахмальной слизи в эквивалентном объеме. Вещества Па, Пв, фенибут и раствор крахмальной слизи вводили животным однократно внутривентрикулярно через зонд за 1 ч до выполнения тестов и непосредственно после обучения в тестах УРПИ и ТЭИ.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft, USA), Statistica 6,0 (StatSoft, Inc., USA). Для проверки распределения на нормальность использовали критерий Шапиро — Уилка, для анализа полученных данных применяли ранговый однофакторный дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса в сочетании с апостериорным критерием Ньюмена — Кейлса. Эффекты считали достоверными при $p < 0,05$.

В работе изучена острая токсичность аминокислоты Па, проявившей наиболее широкий спектр действия — ноотропные свойства и способность повышать физическую выносливость. Аминокислоту Па вводили опытным группам животных ($n = 6$) в возрастающих

Таблица 4

Влияние 4-амино-3-индолилбутановых кислот (Па, Пв) на эмоциогенное поведение животных ($M \pm m$)

Регистрируемый показатель	Контроль	Па	Пв	Фенибут
Тест ОП				
Двигательная активность	54,12 ± 3,16	46,37 ± 2,65	51,5 ± 3,14	66,5 ± 3,3*
Исследовательская активность	20,5 ± 1,13	19,12 ± 0,96	20,87 ± 1,09	29 ± 2,11*
Число выходов в центр	0,37 ± 0,18	0,5 ± 0,18	1,37 ± 0,32*	1,38 ± 0,18*
Число актов незавершенного груминга	1,5 ± 0,32	1,12 ± 0,22	1 ± 0,26	0,38 ± 0,18*
Тест ПКЛ				
Время в открытых рукавах, с	22,12 ± 1,48	25,25 ± 1,76	32 ± 1,99 *	35,38 ± 2,63*
Число заходов в открытые рукава	1,25 ± 0,16	1,12 ± 0,12	1,37 ± 0,18	2,13 ± 0,23*
Тест “конфликтная ситуация” по Vogel				
ЛП первого наказуемого взятия воды	134 ± 6,07	83,5 ± 4,63*	56,87 ± 3,45*	99,88 ± 6,25*
Число наказуемых подходов к поилке	1,12 ± 0,29	1,62 ± 0,41	3,12 ± 0,35 *	2,88 ± 0,35*

Здесь и в табл. 5, 6: ЛП — латентный период от момента обучения до первой наказуемой попытки утолить жажду (время, с).

* $p < 0,05$ — по отношению к контролю.

Влияние соединений Па, Пв на когнитивные функции животных ($M \pm m$)

Регистрируемые показатели	Контроль	Па	Пв	Фенибут
Тест УРПИ				
ЛП через 24 ч, с	180 ± 0	180 ± 0	163,12 ± 16,87	180 ± 0
Число заходов через 24 ч (%)	0/8(0)	0/8 (0)	1/8 (12,5)	0/8 (0)
ЛП через 7 сут, с	166,87 ± 7,59	180 ± 0**	162,37 ± 11,9	173,5 ± 6,3
Число заходов через 7 сут (%)	4/8 (50)	0/8 (0)	2/8 (25)	2/8 (25)
ЛП через 14 сут, с	123,33 ± 25,36	178,25 ± 1,75**	139,75 ± 15,88	153,63 ± 17,48**
Число заходов через 14 сут	5/8 (62,5)	1/8 (12,5)	4/8 (50)	2/8 (25)
Тест ТЭИ				
Изменение времени решения экстремальной задачи, % ± Δ (%)	— 64,39 ± 4,46	— 63,78 ± 3,53	— 51,66 ± 3,74**	— 76,73 ± 3,58**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — по отношению к контролю.

токсических дозах: 750, 1000, 1250 и 1500 мг/кг. Для приготовления рабочих растворов в качестве растворителя использовали дистиллированную воду. Ввиду плохой растворимости вещества Па дозу испытуемой субстанции для каждого животного разводили в отдельном флаконе в объеме растворителя из расчета 2 мл/100 г массы тела [8]. Полученную суспензию вводили животным однократно внутривенно через зонд. Животные контрольной группы получали дистиллированную воду в эквивалентном объеме. Наблюдение в течение 14 дней за животными, получавшими аминокислоту Па, показало, что в диапазоне доз 750 – 1000 мг/кг отсутствовали проявления токсического действия изучаемого вещества; в дозах 1250 и, в большей степени, 1500 мг/кг на 10 – 15 мин после введения наблюдались явления двигательного возбуждения, которые к 30 мин сменялись симптомами угнетения ЦНС: отсутствие спонтанной двигательной активности без утраты рефлекса переворачивания; диффузная мышечная гипотония; снижение реакции на тактильные, звуковые и болевые раздражители. Перечисленные симптомы полностью нивелировались после 2 ч наблюдения. Во всех изучаемых дозах в течение 14 дней наблюдения гибель животных не отмечалась. Из-за плохой растворимости аминокислоты Па вводить её большие дозы не представлялось возможным. Согласно классификации токсичности ксенобиотиков И. В. Саноцкого, И. П. Улановой (1975), аминокислоту Па можно отнести к разряду умеренно или

малотоксичных веществ (LD_{50} при внутривенном введении более 1500 мг/кг) [10].

Аминокислота (Пв), содержащая бензильный заместитель у атома азота индольного цикла, в тестах ОП, ПКЛ и конфликтной ситуации по Vogel оказывает анксиолитический эффект, сопоставимый с эффектом препарата сравнения — фенибута (табл. 4). Следует отметить, что соединение (Па) не оказывало влияния на спонтанное поведение и эмоциональный статус животных, так как значения показателей в тестах ОП, ПКЛ, конфликтной ситуации по Vogel статистически значимо не изменялись (табл. 4).

Вместе с тем в тесте УРПИ (табл. 5) аминокислота Па проявляет отчетливые ноотропные свойства, в то время как N-бензилиндолил-ГАМК (Пв) статистически значимого влияния в этом тесте не оказывает (табл. 5). При этом ноотропные свойства аминокислоты Па в тесте УРПИ сопоставимы по выраженности с ноотропным эффектом препарата сравнения фенибута. Однако в тесте ТЭИ (табл. 5) ноотропный эффект аминокислоты (Па) не нашел подтверждения, в то время как под действием вещества Пв у животных статистически значимо снижался процент уменьшения времени решения задачи в период воспроизведения рефлекса. Последний факт может быть обусловлен анксиолитическими свойствами аминокислоты Пв, на фоне которых возможно подавление мотивации избегания аверсивной среды в тесте ТЭИ. Результаты изучения поведения животных в тестах УРПИ и ТЭИ (табл. 5) свидетельствуют о том, что соединение Пв не оказыва-

Влияние соединений Па, Пв на физическую работоспособность животных в условиях форсированной динамической и статической нагрузки ($M \pm m$)

Регистрируемый показатель	Контроль	Па	Пв	Фенибут
Тест принудительного плавания с грузом				
Время плавания до утомления, с	203 ± 8,56	344,12 ± 12,14 **	158,12 ± 4,73**	368,88 ± 18,79**
Тест подвешивания крыс на горизонтальную сетку				
ЛП первого падения с сетки, с	73,13 ± 2,81	86,63 ± 3,35*	52,38 ± 2,72*	81 ± 3,01
Общее время удержания на сетке, с	89 ± 2,71	109,5 ± 3,87**	86,62 ± 2,92	99,13 ± 4,14*

* $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — по отношению к контролю.

ет выраженного влияния на когнитивные функции животных.

Изучение поведения животных в тестах “принудительного плавания с грузом” и “удержания на горизонтальной сетке” показало, что под действием вещества Па наблюдалось повышение физической работоспособности крыс (табл. б). Введение животным соединений Пв в этих тестах статистически значимо уменьшало время плавания крыс и ЛП первого падения с сетки (табл. б), что может быть связано со снижением мышечного тонуса и силы мышц животных под действием вещества Пв.

Таким образом, изучение фармакологической активности индолсодержащих ГАМК показало, что аминокислоты Па и Пв проявляют нейрорепрессивную активность, спектр которой существенно зависит от наличия заместителя в индольном цикле. У 4-амино-3-(индол-3-ил)бутановой кислоты Па преобладают ноотропные свойства, а у 1-бензилиндолсодержащей ГАМК Пв более выражена анксиолитическая активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части государственного задания.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Сытинский, *Гамма-аминомасляная кислота — медиатор торможения*, Наука, Ленинград (1977).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Новая Волна, Москва (2012), с. 121.
3. V. Sharma, P. Kumar, D. Pathak, *J. Heterocycl. Chem.*, **47**(3), 491 – 502 (2010).
4. Е. С. Остроглазов, О. С. Васильева, С. М. Александрова и др., *Ж. общей химии*, **85**(8), 1280 – 1287 (2015); Е. S. Ostrogladov, O. S. Vasil'eva, S. M. Aleksandrova, et al., *Rus. J. Gen. Chem.*, **85**(8), 1838 – 1844 (2015); DOI: 10.1134 / S1070363215080095.
5. В. М. Берестовицкая, М. М. Зобачева, О. С. Васильева, *Известия РГПУ им. А. И. Герцена: Естеств. точные науки*, **4**(2), 133 – 144 (2002).
6. В. П. Мамаев, О. А. Родина, *Изв. СО АН СССР*, № 8, 72 – 75 (1962).
7. M. Safdy, E. Kurchacova, R. Schut, et al., *J. Med. Chem.*, **25**, 723 – 730 (1982).
8. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Медицина, Москва (2005).
9. В. Н. Перфилова, Н. В. Садикова, В. М. Берестовицкая и др., *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(9), 13 – 17 (2014).
10. И. В. Саноцкий, И. П. Уланова, *Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений*, Медицина, Москва (1975).

Поступила 22.06.16

SYNTHESIS AND NEUROPSYCHOTROPIC ACTIVITY OF INDOLE-CONTAINING DERIVATIVES OF GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID

V. M. Berestovitskaya^{1*}, O. S. Vasil'eva¹, E. S. Ostrogladov¹, S. M. Aleksandrova², I. N. Tyurenkov³, O. V. Merkusheva³, and V. V. Bagmetova³

¹ A. I. Herzen State Pedagogical University of Russia, St. Petersburg, 191186 Russia;

² Pskov State University, Pskov, 180000 Russia;

³ Volgograd State Medical University, Volgograd, 400131 Russia;

* e-mail: kohrgpu@yandex.ru

A series of indole-containing gamma-aminobutyric acids (GABAs) were synthesized by alkaline hydrolysis of 4-(indol-3-yl)-2-pyrrolidones. Their structures were confirmed by IR and NMR (¹H and ¹³C) spectroscopy. The pharmacological study revealed neuropsychotropic effects of the synthesized compounds. It was found that the spectrum of the pharmacological activity of these substances essentially depends on the substituent introduced into the structure of main molecule. The nootropic effect prevailed in the initial 4-amino-3-(indol-3-yl)butyric acid, whereas the change of its structure to 4-amino-3-(1-benzylindol-3-yl)butyric acid made the anxiolytic activity more pronounced.

Keywords: 2-pyrrolidones; 4-aminobutyric acids; gamma-aminobutyric acids; GABA; psychotropic activity.