



## СИНТЕЗ И ОЦЕНКА ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ КАРКАСНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛЬФА-ПИРРОЛИДОНА

© 2021 г. Ю. Н. Климочкин\*, И. М. Ткаченко\*, А. Н. Резников\*,  
В. А. Ширяев\*, М. С. Казачкова\*, Н. С. Ковалев\*\*, Д. А. Бакулин\*\*.,#  
Е. Е. Абросимова\*\*, Д. В. Куркин\*\*, И. Н. Тюренков\*\*

\*ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», кафедра органической химии,  
Россия, 443100 Самара, ул. Молодогвардейская, 244

\*\*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, лаборатория  
фармакологии сердечно-сосудистых средств НЦИЛС, Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Поступила в редакцию 07.12.2020 г.

После доработки 27.12.2020 г.

Принята к публикации 30.12.2020 г.

Производные альфа-пирролидона и некоторые производные адамантана обладают широким спектром психотропной активности. Осуществлен синтез и проведена оценка психотропной активности адамантановых и гомоадамантановых производных альфа-пирролидона. Синтезирован ряд каркасных соединений, содержащих фрагмент пирролидин-2-она либо в боковой цепи, либо в составе каркасной системы. Взаимодействием 1-бромадамантана с пирролидин-2-оном получен *N*-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-он (ТМ-2). Из β-дикарбонильных производных гомоадамантана получен конденсированный с гомоадамантановым каркасом пирролидин-2-он — *цис*-декагидро-4,8:6,10-диметаноциклононан[*b*]пиррол-2(1*H*)-он (ТМ-1). Синтез исходной 2-(5-оксогомоадамантил)уксусной кислоты проводили путем расщепления соответствующего кетодиэфира или цианокетодиэфира гомоадамантана в условиях реакции Холлера–Бауэра при сонохимической активации. Далее полученную γ-кетокислоту вводили в реакцию Лейкарта–Валлаха с получением ТМ-1. Оценку психотропной активности соединений проводили на экспериментальных животных (крысах линии Wistar и мышях линии СВА) в стандартных поведенческих тестах. Соединение ТМ-2 проявило выраженную анксиолитическую, антидепрессантную и ноотропную активность. Анализ связывания соединений проводили при помощи молекулярного докинга синтезированных соединений к ГАМК-В-рецептору, который также показал высокую энергию связывания с рецептором для ТМ-2.

*Ключевые слова:* пирролидин-2-он, адамантан, гомоадамантан, анксиолитики, антидепрессанты, ноотропы

DOI: 10.31857/S0132342321060105

### ВВЕДЕНИЕ

ГАМК и глутаминовая кислота — основные нейромедиаторы центральной нервной системы (ЦНС), принимающие участие в регуляции различных функций ЦНС в условиях нормы и пато-

логии, в том числе при тревожных и депрессивных расстройствах. Тревожные расстройства характеризуются иррациональным неконтролируемым страхом и стойким чувством тревоги, сопровождаются нарушениями в модуляции мозговых цепей, которые регулируют эмоциональные реакции на потенциально опасные стимулы. Множество работ доказывают, что мозговые цепи в миндалевидном теле (часть лимбической системы) содержат ингибирующие сети гамма-аминомасляной кислоты, и этот нейротрансмиттер играет ключевую роль в модуляции как нормальных, так и патологических тревожных реакций. Воздействие на аллостерические сайты на поверхности ГАМК-рецепторов позволяет регулировать уровень ингибирования нейронов в миндалевидном теле. Именно на этом основано дей-

Сокращения: ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ОП — тест «Открытое поле»; ПКЛ — тест «Приподнятый крестообразный лабиринт»; ПМХ — тест «Подвешивание мышей за хвост»; РСА — рентгеноструктурный анализ; ТЭИ — тест экстраполяционного избегания; ANR-10 — 4-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-он; IE-1 — 1-(3-Гидроксиадамантан-1-ил)-пирролидин-2-он; ТМ-1 — (3aS\*,10aS\*)-декагидро-4,8:6,10-диметаноциклононан[*b*]пиррол-2(1*H*)-он; ТМ-2 — 1-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-он.

# Автор для связи: (тел.: +7 (919) 545-33-67; эл. почта: mbfdoc@gmail.com).

ствие многих классов анксиолитиков. Изменения концентрации эндогенных модуляторов этих аллостерических сайтов, а также изменения в составе субъединиц рецептора ГАМК могут выступать механизмом, посредством которого подавляется нейрональное торможение в патологических состояниях тревоги [1].

Для производных ГАМК характерен широкий спектр фармакологической активности, который включает в себя анксиолитические, антиамнестические, седативные, противосудорожные и противогипоксические свойства, выраженность которых в значительной степени зависит от способности проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). В данную группу препаратов входят линейные производные ГАМК (пикамилон, фенибут, баклофен, толибут и др.) и ее циклические производные из семейства рацетамов (фенотропил, пирацетам, прамирацетам, анирацетам, фазорацетам и др.) [2, 3].

Основу химической структуры рацетамов составляет молекула альфа-пирролидона (циклическая форма ГАМК). Препараты данной группы как ноотропные лекарственные средства, способствующие консолидации памяти, процессу обучения и повышающие умственную работоспособность, нашли широкое применение для лечения различных когнитивных нарушений, возникающих вследствие поражения ЦНС (ишемии, травмы и различные дегенеративные процессы) [4]. Анализ спектра фармакологической активности рацетамов показал, что производные альфа-пирролидона оказывают не только ноотропный, но и анксиолитический, антидепрессантный, противосудорожный, церебропротекторный и другие эффекты [4].

Другой подход к модуляции системы ГАМК–глутаминовая кислота – блокирование глутаматных NMDA-рецепторов, приводящее к опосредованному усилению ГАМКергического воздействия [5]. Такими свойствами обладают производные адамантана, которые широко применяются при лечении заболеваний, связанных со снижением выработки дофамина (астения, синдром хронической усталости, болезнь Паркинсона), судорожным синдромом, депрессивным и/или тревожным состоянием. В настоящее время в клинической практике применяется около 20 производных адамантана [6].

Уникальность адамантанового каркаса для биологического применения обусловлена его способностью повышать метаболическую стабильность и способствовать распределению препарата, что приводит к улучшению фармакокинетических свойств и увеличению способности препарата к взаимодействию с терапевтическими мишенями [7–14]. Кроме того, липофильная адамантановая структура способствует прохожде-

нию через гистогематические барьеры [7, 8, 10], что особенно важно при дизайне веществ с психотропной активностью. Многие психотропные средства недостаточно хорошо проходят через ГЭБ, что ослабляет их влияние на ЦНС. Модификация данных препаратов посредством введения адамантильного заместителя в ряде случаев повышало способность к проникновению через ГЭБ и способствовало повышению концентрации препарата в головном мозге [7, 8, 10, 11, 14].

Представленные данные обосновывают целесообразность поиска и изучения нейропсихотропных и церебропротекторных свойств у каркасных производных пирролидона. Цель настоящей работы – синтез новых производных пирролидин-2-она, содержащих структурные фрагменты адамантана и гомоадамантана, и изучение их психотропных свойств на лабораторных животных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Методы синтеза.** 4-(Адамантан-1-ил)пирролидин-2-он (ANR-10) получен в соответствии с методикой, приведенной в работе [15].

1-(3-Гидроксиадамантан-1-ил)-пирролидин-2-он (IE-1) получен в соответствии с методикой, приведенной в работе [16].

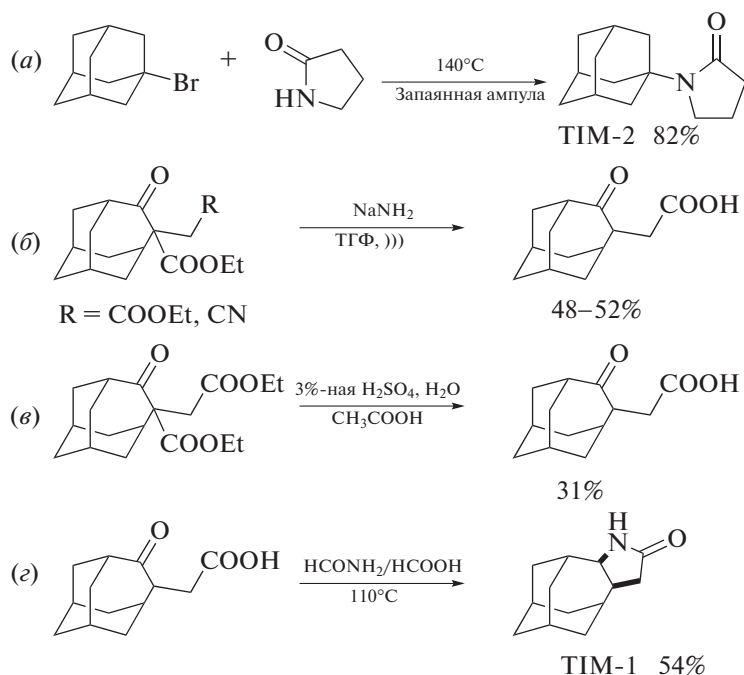
1-Адамантилпирролидин-2-он (TIM-2) был получен путем нагревания 1-бромадамантана в запаянной ампуле при 140°C в течение 20 ч (рис. 1).

(3aS\*,10aS\*)-Декагидро-4,8:6,10-диметаноциклононан[b]пиррол-2(1H)-он (TIM-1) был получен в две стадии из этил-4-(2-этоксикарбонилметил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата или этил-4-(цианометил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата гидролизом и последующим восстановлением в условиях реакции Лейкарта–Валлаха (рис. 1). Относительная конфигурация стереоцентров была предположена исходя из модели Фелкина–Ана и подтверждена совокупностью данных двумерных экспериментов ЯМР НМРС, НМВС, NOESY.

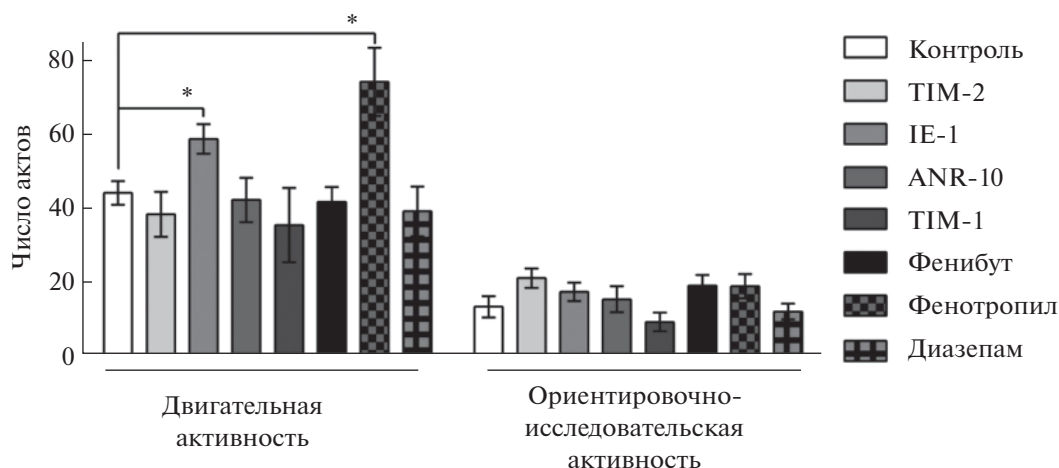
Строение полученных соединений подтверждено совокупностью результатов физико-химических методов анализа, таких как ЯМР- и ИК-спектроскопия, а также соотношением температуры плавления образца полученного соединения с литературными данными при наличии таковых.

**Влияние исследуемых соединений на поведение животных.** Изучение психотропных свойств исследуемых соединений проводили на крысах линии Wistar и мышьях линии СВА (см. “Эксперим. часть”). Животным контрольной группы вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

**Тест “Открытое поле”.** В тесте “Открытое поле” по сравнению с крысами контрольной группы, двигательная активность была значимо выше



**Рис. 1.** Схемы синтеза соединений. Синтез 1-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-она (TIM-2) (а); синтез 2-(5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)уксусной кислоты по реакции Холлера–Бауэра (б); гидролиз-декарбоксилирование этил-4-(2-этоксикарбонилметил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата (в); синтез (3аS\*,10аS\*)-декагидро-4,8:6,10-диметаноциклононан[б]пиррол-2(1*H*)-она (TIM-1) (г).



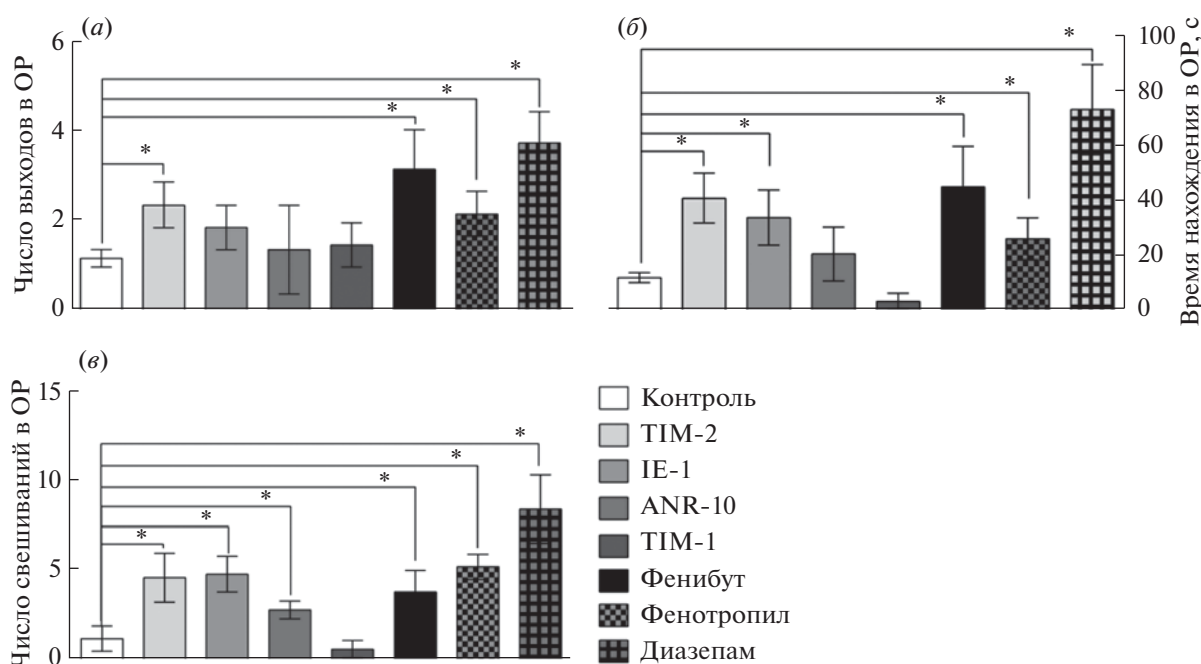
**Рис. 2.** Показатели двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс линии Wistar в тесте “Открытое поле” (ОП). Двигательная активность – количество пересеченных квадратов; ориентировочно-исследовательская активность – суммарное количество стоек и количество обследованных отверстий-норок; в группе “Контроль”  $n = 10$ , в опытных группах  $n = 8$ .

\* Различия достоверны относительно группы “Контроль” при  $p < 0.05$  (критерий Данна).

в группах крыс, которым вводили соединение IE-1 или фенотропил (рис. 2). Ориентировочно-исследовательская активность была незначимо выше в группах крыс, которым вводили соединение TIM-2 или препараты сравнения фенибут и фенотропил. У животных, которым вводили соеди-

нение TIM-1, двигательная и ориентировочно-исследовательская активность была незначимо ниже, чем у контрольных.

**Тест “Приподнятый крестообразный лабиринт”.** Тест “Приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ) использовали для изучения поведения



**Рис. 3.** Число выходов в открытые рукава (а), продолжительность нахождения в открытых рукавах (б) и количество свешиваний с их краев (в) крыс линии Wistar в тесте ПКЛ. ПКЛ – Приподнятый крестообразный лабиринт, ОР – открытый рукав установки; в группе “Контроль”  $n = 10$ , в опытных группах  $n = 8$ .

\* Различия достоверны относительно группы “Контроль” при  $p < 0.05$  (критерий Данна).

крыс в условиях переменной стрессогенности (при свободном выборе комфортных условий): фиксировали время, проведенное животным в открытых рукавах, которые не были защищены стенками (потенциально стрессогенной зоне), а также количество выходов в открытые рукава и число свешиваний с их края.

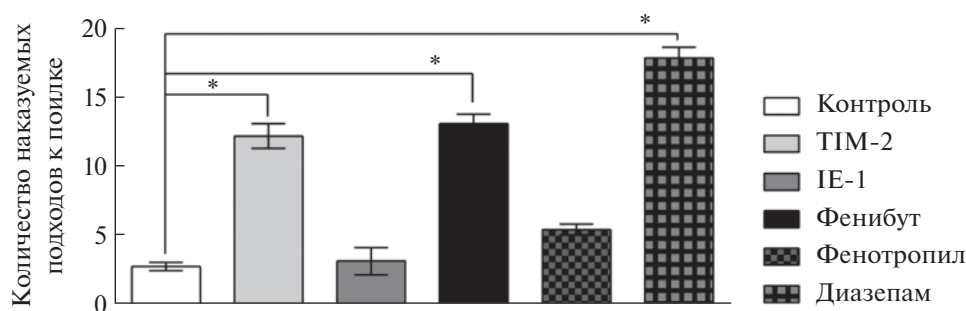
В тесте ПКЛ животные, которым вводили некоторые исследуемые соединения или препараты сравнения, по сравнению с контрольной группой, чаще выходили (соединение TIM-2) и дольше пребывали в открытых рукавах (соединения TIM-2 и IE-1), а также совершали больше свешиваний с их краев (соединения TIM-2, IE-1 и ANR-10). Это свидетельствует об отсутствии тревоги и страха у животных, которым вводили исследуемые соединения или референтные препараты, при выходе и нахождении на открытых, ярко освещенных и значительно поднятых над уровнем пола рукавах лабиринта (рис. 3). Для уточнения специфичности и выраженности анксиолитического действия наиболее активных соединений на следующем этапе был выполнен тест конфликтной ситуации по Vogel.

#### Тест “Конфликтная ситуация в варианте Vogel”.

Тест “Конфликтная ситуация в варианте Vogel” – высокоспецифичный тест при оценке анксиолитической активности соединений. Данный тест основывается на конфликте мотиваций между утолением жажды (после 48-часовой водной де-

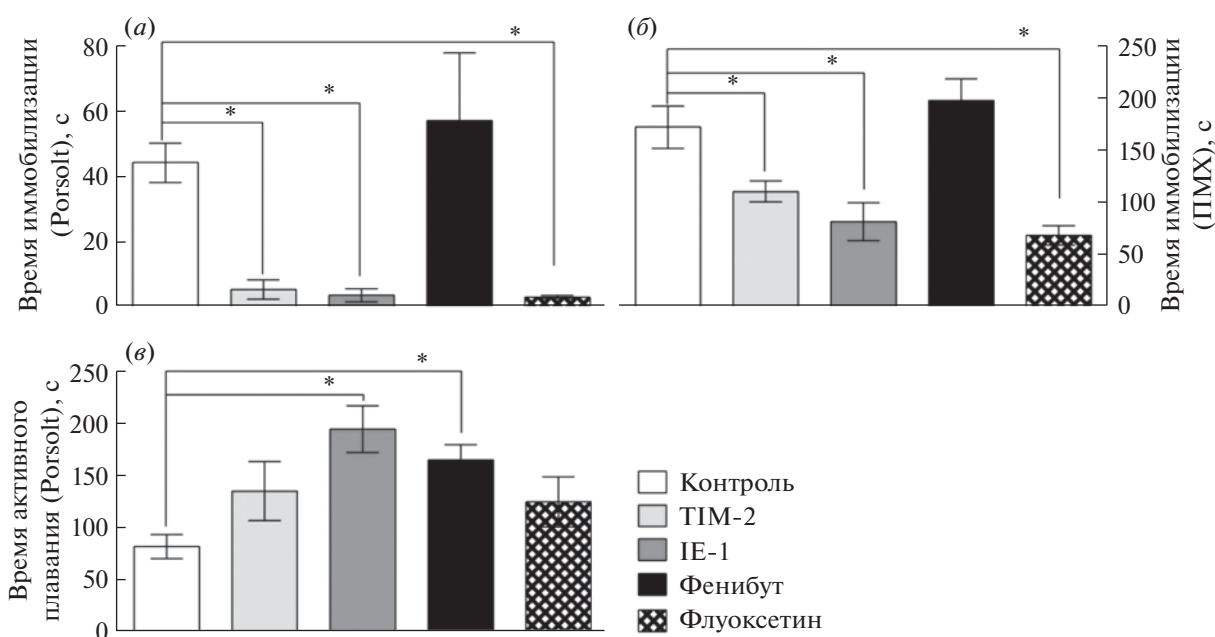
привации) и страхом получить болевое раздражение при попытке взятия воды через поилку (которая находится под электрическим напряжением). Крысы, которым за 60 мин до тестирования ввели исследуемое производное пирролидона-2 (соединение TIM-2) или референтные препараты фенибут, диазепам, несмотря на действие сильного авersive фактора, продолжали подходить к поилке, чтобы утолить жажду: количество подходов за 10 мин наблюдения составило, соответственно,  $12.8 \pm 1.1$ ,  $13 \pm 0.7$  и  $18 \pm 0.8$  ( $p < 0.05$ ) (рис. 4). У животных, получивших соединение IE-1 и препарат сравнения фенотропил, поведение в данном тесте значимо не отличалось от такового у животных контрольной группы.

**Тесты “Принудительное плавание по Porsolt” и “Подвешивание мышей за хвост” (ПМХ).** В обоих тестах (“Принудительное плавание по Porsolt” и “Подвешивание мышей за хвост”) время иммобилизации, характеризующее поведение отчаяния крыс и мышей, которым ввели соединение TIM-2, было значительно ниже относительно контрольных животных (на 86 и 35% в обоих тестах соответственно) и животных, которым ввели соединение IE-1 (на 90 и 52% соответственно), что было сопоставимо с действием референтного препарата флуоксетина (91 и 60% соответственно) (рис. 5а, 5б). Это указывает на выраженную антидепрессантную активность данных соединений.



**Рис. 4.** Количество наказуемых подходов к поилке в тесте “Конфликтная ситуация в варианте Vogel” (крысы линии Wistar). В группе “Контроль”  $n = 10$ , в опытных группах  $n = 8$ .

\* Различия достоверны относительно группы “Контроль” при  $p < 0.05$  (критерий Данна).



**Рис. 5.** Время иммобилизации в тесте “Принудительное плавание по Porsolt” (крысы линии Wistar) (а) и тесте “Подвешивание мышей за хвост” (мыши линии СВА) (б); продолжительность активного плавания в тесте Porsolt (е). В группе “Контроль”  $n = 10$ , в опытных группах  $n = 8$ .

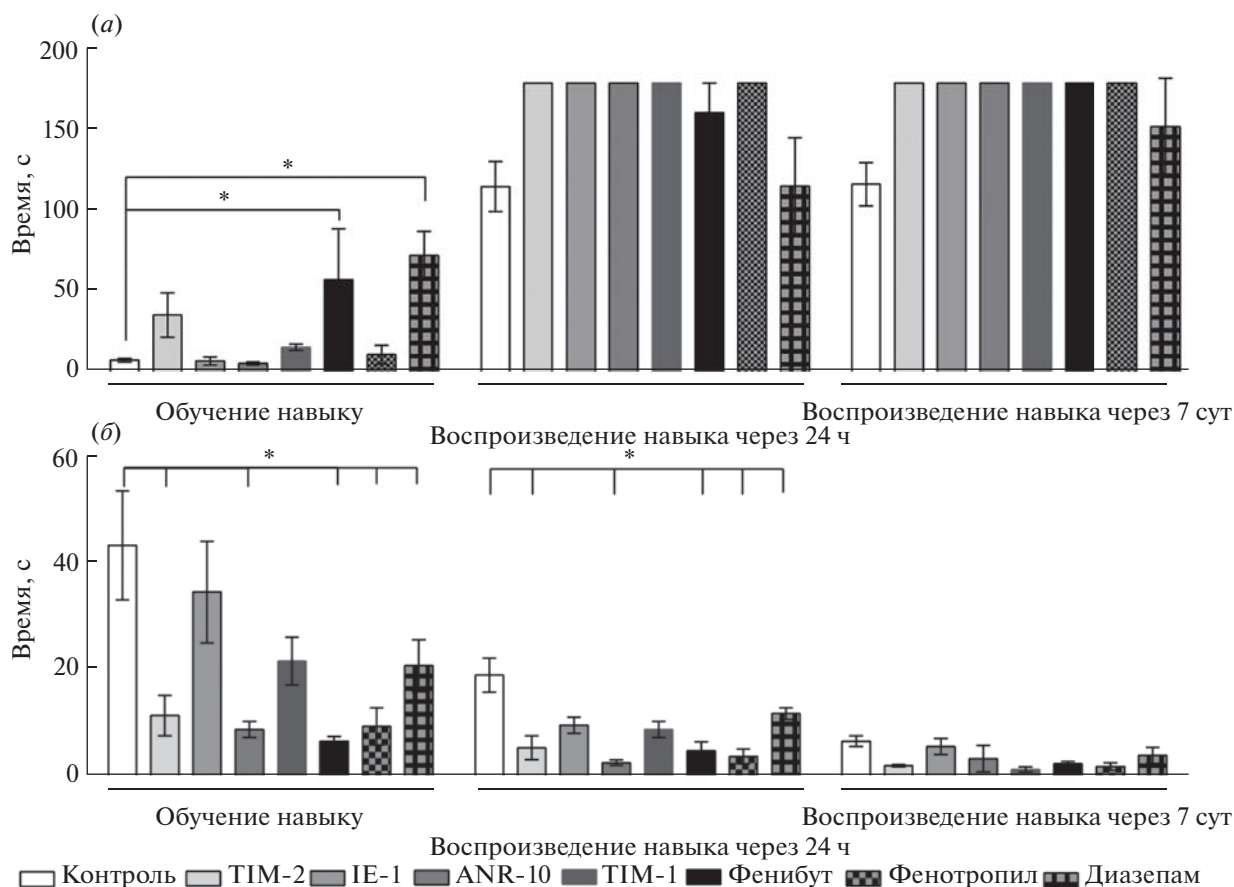
\* Различия достоверны относительно группы “Контроль” при  $p < 0.05$  (критерий Данна).

В тесте “Принудительное плавание по Porsolt” у крыс, которым вводили соединения ИЕ-1 и, в меньшей степени, ТИМ-2, фенибут или флуоксетин продолжительность активного плавания была на 138, 65, 80 и 52% соответственно больше, чем у контрольных животных (рис. 5е).

**Влияние исследуемых соединений на формирование и сохранение памятного следа в тестах “Условная реакция пассивного избегания” (УРПИ) и “Тест экстрополяционного избегания” (ТЭИ).** Тесты УРПИ и ТЭИ принципиально отличаются по принятию решений ухода от воздействия негативных факторов. В тесте УРПИ животное в первом обучающем сеансе, при переходе из ярко освещенного отсека в темный (более комфорт-

ный для нее), получает электро-болевое раздражение через электродный пол, затем покидает темную камеру и остается до конца теста в светлом отсеке. При повторном тестировании (через 24 ч), если животное помнит о возможном электро-болевом раздражении в темной камере, то оно не заходит в нее и предпочитает оставаться в некомфортном ярко освещенном отсеке. Это указывает на то, что животное обучено.

В тесте ТЭИ животное помещается в цилиндр, который закреплен вертикально в центре емкости с водой и погружен в нее на 2 см. Температура воды составляет 17–18°C, что является сильной авersiveй средой, для избавления от которой крысе необходимо поднырнуть под край цилинд-



**Рис. 6.** Время захода в темный отсек с электродным полом в тесте УРПИ (а); время решения задачи (подныривания) в тесте ТЭИ (б). Тесты проводили на крысах линии Wistar; в группе "Контроль"  $n = 10$ , в опытных группах  $n = 8$ . \* Различия достоверны относительно группы "Контроль" при  $p < 0.05$  (критерий Данна).

дра и выбраться на сухую площадку. При первом сеансе животное затрачивает определенное время для экстраполяционного избавления. А при повторных сеансах животные, исходя из предыдущего опыта, находят выход значительно быстрее, а при последующих тестированиях уже реализуется выработанная стратегия поведения, и животные быстрее решают задачу экстраполяционного избавления. В нашем эксперименте, после обучения, животных тестировали через 24 ч и на 7-е сутки.

В тесте УРПИ у крыс, которым вводили адмантановые производные альфа-пирролидона, регистрировали быстрое (через 24 ч) и длительное (в течение 7 сут) сохранение памятного следа (рис. 6а). Напротив, у животных, которым вводили диазепам, наблюдалось амнезирующее действие, что проявлялось и в формировании, и в сохранении памятного следа.

В условиях активного избегания аверсивной среды в тесте ТЭИ у крыс, которым вводили соединения TIM-2, ANR-10 или препарат сравнения фенибут, быстрее формировалось и в течение 7 сут сохранялось наиболее рациональное пове-

дение в условиях активного избавления от аверсивного фактора (воды низкой температуры) (рис. 6б). У животных, которым вводили диазепам в тесте ТЭИ, как и у животных контрольной группы, в аверсивных условиях наблюдалась наименее рациональная стратегия поведения. Сравнивая психотропные свойства соединения TIM-2 и препарата сравнения диазепам следует отметить, что диазепам существенно превосходит по анксиолитической активности адмантановое производное альфа-пирролидона, но последний обладает выраженным антидепрессантным и ноотропным действием.

Для уточнения возможного механизма действия соединения-лидера (TIM-2) на следующем этапе было проведено исследование его взаимодействия с рядом нейромедиаторных систем головного мозга на мышах линии СВА.

**Взаимодействие исследуемых соединений с нейромедиаторными системами головного мозга.** Для соединения TIM-2 было отмечено выраженное влияние на систему ГАМК: при введении коразола и пикротоксина (антагонистов ГАМК-А) у живот-

**Таблица 1.** Взаимодействие соединения ТИМ-2 с агонистами/антагонистами различных нейромедиаторных систем *in vivo*

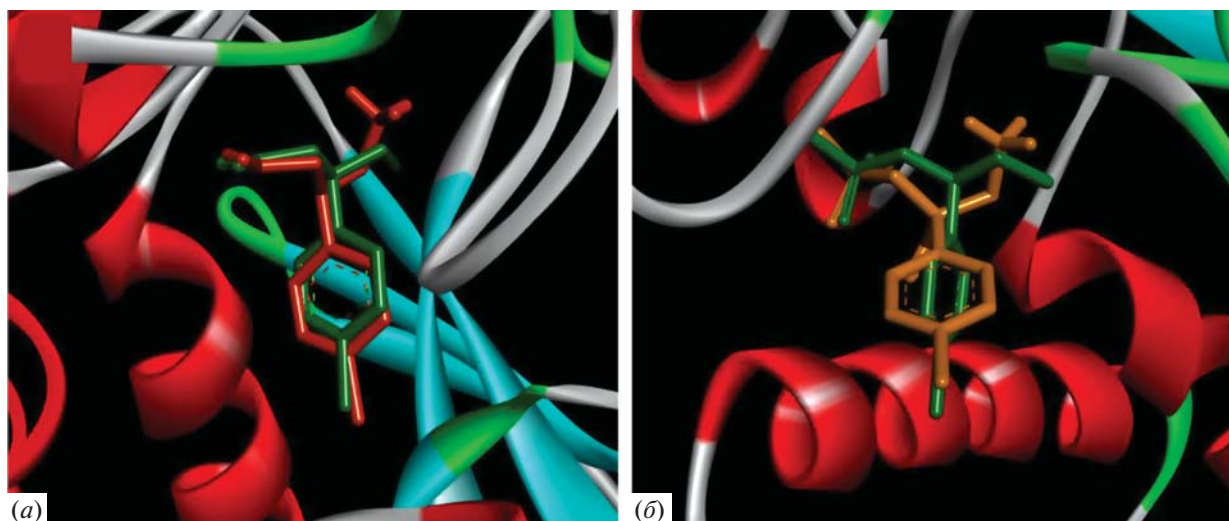
Группа	<i>n</i>	Регистрируемый показатель
<b>ГАМКергическая система</b>		
Латентный период гибели при введении коразола (в течение часа), мин		
Контроль	10	20.0 ± 2.3
ТИМ-2	8	34.4 ± 6.6*
Диазепам	8	60.0 ± 0.0*
Латентный период гибели при введении пикротоксина (в течение часа), мин		
Контроль	10	12.1 ± 0.8
ТИМ-2	8	23.0 ± 2.7*
Диазепам	8	56.5 ± 3.5*
<b>Дофаминергическая система</b>		
Продолжительность каталепсии при введении галоперидола, с		
Контроль	8	105.3 ± 5.1
ТИМ-2	8	109.9 ± 3.9
Продолжительность апоморфиновой вертикализации, с		
Контроль	8	35 ± 2.2
ТИМ-2	8	35.8 ± 1.8
<b>Холинергическая система</b>		
Продолжительность тремора, вызванного введением никотина, мин		
Контроль	8	5 ± 0.1
ТИМ-2	8	5.1 ± 0.1
Продолжительность тремора, вызванного введением ареколина, мин		
Контроль	8	8.4 ± 0.2
ТИМ-2	8	8.4 ± 0.1
<b>Серотонинергическая система</b>		
Количество кивательных движений (гиперкинез), после введения 5-окситриптофана		
Контроль	8	17.0 ± 1.0
ТИМ-2	8	15.8 ± 1.6

Примечание: исследование проводили на мышах линии СВА; *n* – число животных в группе.

\* Различия достоверны относительно группы “Контроль” при  $p < 0.05$  (критерий Данна).

ных, которым вводили ТИМ-2, отмечалось значимое повышение латентного периода гибели по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Учитывая связь судорожного действия коразола и пикротоксина с подавлением тормозящей функции ГАМК, можно предположить, что выявленные психотропные свойства соединения ТИМ-2 обусловлены активацией ГАМКергической системы. В ходе дальнейшего исследования для соединения ТИМ-2 не было обнаружено взаимодействие с дофаминергической (не влиял на продолжительность каталепсии при введении галоперидола и продолжительность вертикализации при введении апоморфина), холинергической (не влиял на продолжительность тремора после введения ареколина или никотина) и серотонинергической системами (не влиял на интенсивность гиперкинеза при введении 5-окситриптофана) (табл. 1).

**Молекулярный докинг исследуемых соединений.** Для объяснения действия синтезированных соединений на ГАМКергическую систему проводили их докинг к рецептору ГАМК (4ms4 для активированного сайта связывания и 4mqf для дезактивированного сайта из базы данных RCSB) в программном обеспечении AutoDock Vina. Используемые модели белка содержали в качестве лигандов молекулу баклофена в структуре 4ms4 и саклофена в структуре 4mqf. Для оценки корректности процедуры докинга использовали оптимизированные модели баклофена и 2-гидрокси-саклофена, в результате докинга которых расположение лигандов в сайте связывания белка, определенные методом рентгеноструктурного анализа (РСА), практически полностью воспроизводилось (рис. 7).



**Рис. 7.** Расположение молекул баклофена в сайте связывания ГАМК-рецептора 4ms4 (а) и 2-гидроксисаклофена в сайте 4mqf (б), определенные экспериментально при помощи РСА-экспериментов (зеленые) и докинга (оранжевые).

Молекулярный докинг тестируемых соединений выявил достаточно близкие энергии связывания, однако набор аминокислотных остатков, обеспечивающих нахождение лиганда в активном центре рецептора, оказался различным (табл. 2).

Данные молекулярного докинга позволяют утверждать, что препарат сравнения фенибут, соединения ТИМ-2, IЕ-1 и ANR-10 обладают похожим влиянием на рецептор, в то время как соединение ТИМ-1 не связывается с сайтом ГАМК-рецептора.

Анализ литературных данных позволил спрогнозировать высокую перспективность поиска среди адамантильных производных ГАМК и пирролидин-2-она соединений с выраженной психотропной и нейропротекторной активностью. Проведенное исследование подтвердило обоснованность поиска веществ с анксиолитической, антидепрессантной и ноотропной активностью в ряду производных ГАМК. В рамках настоящей работы среди исследованных производных было выявлено соединение с высокой анксиолитической активностью в сочетании с антидепрессантным и ноотропным действием, представляющее собой 1-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-он (ТИМ-2). Анксиолитическая активность производного ТИМ-2 была выраженной как в условиях переменной стрессогенности (ПКЛ), так и в условиях конфликтной ситуации по Vogel и была сопоставима с таковой у референтного препарата фенибута и незначительно уступала таковой у сильного транквилизатора диазепам. Антидепрессантное действие соединения ТИМ-2 было сопоставимо по выраженности с флуоксетином из группы СИОЗС при оценке поведения отчаяния в условиях выученной беспомощности в двух тестах (“Прину-

дительное плавание по Porsolt” и “Подвешивание мышей за хвост”). Ноотропная активность соединения ТИМ-2 была выявлена по положительному влиянию на процесс запоминания и воспроизведения обученного навыка в тестах УРПИ и ТЭИ. Для уточнения возможного механизма действия соединения-лидера было проведено исследование взаимодействия с рядом нейромедиаторных систем головного мозга *in vivo*, в ходе которого было выявлено выраженное влияние производного ТИМ-2 на ГАМКергическую систему (при введении коразола и пикротоксина), а данные молекулярного докинга также подтверждают возможное взаимодействие соединения ТИМ-2 с системой ГАМК.

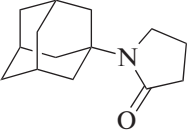
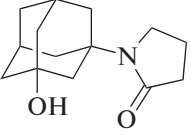
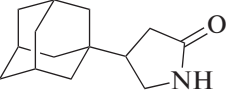
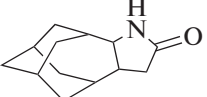
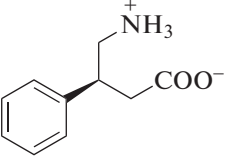
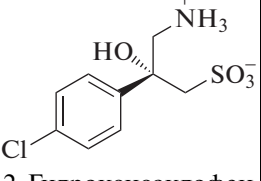
Также было обнаружено соединение с психостимулирующей, антидепрессантной и умеренной анксиолитической активностью – 1-(3-гидроксиадамантан-1-ил)пирролидин-2-он (IЕ-1).

Введение адамантильного заместителя в 4-е положение пирролидона привело к получению вещества с низкой психотропной активностью (ANR-10). Каркасное соединение под лабораторным шифром ТИМ-1 ((3aS\*,10aS\*)-декагидро-4,8:6,10-диметаноциклононан[b]пиррол-2(1H)-он) также не проявляло психотропной активности во всех используемых поведенческих моделях.

Различное влияние соединений на ГАМК-систему, вероятно, вызвано их различным взаимодействием с ГАМК-рецептором. В статье [17] описано исследование методом РСА связывания ряда соединений с ГАМК-B-рецептором. Авторы пришли к заключению, что связывание лигандов данного рецептора осуществляется при помощи ряда взаимодействий с аминокислотными остатками серина 130 и 153, гистидина 170, глутамино-



**Таблица 2.** Результаты молекулярного докинга соединений TIM-2, IE-1, ANR-10 и TIM-1, а также препаратов сравнения фенибута и 2-гидроксисаклофена

Формула	Энергия связывания 4ms4, ккал/моль	Связанные аминокислотные остатки	Энергия связывания 4mqf, ккал/моль	Связанные аминокислотные остатки
 TIM-2	-6.2	Trp65 Trp278	-6.0	Trp65 Cys129 Ser130 Ser131
 IE-1	-6.5	Trp65 His170 Tyr250 Trp278	-6.5	Trp65 Cys129 Ser130 Ser131 Ser153
 ANR-10	-7.2	Trp65 Val201 Thr205 Tyr250 Trp278	-6.0	Trp278
 TIM-1	-5.4	Thr199	-6.1	Ser153 Trp278
 Фенибут	-8.4	Trp65 Ser130 Ser153 Gly151 Phe202 Tyr250 Ile276 Tyr279 Glu349	-5.8	Ser153 Ala173 His176 Val201 Leu248 Tyr250 Ile276
 2-Гидроксисаклофен	-8.0	Trp65 Ser130 Ser153 Gly151 Phe202 Tyr250 Ile276 Trp278 Tyr279 Glu349	-5.5	Trp65 Ser130 Gly151 Ser153 Glu349

вой кислоты 349. Однако наиболее значимыми оказались взаимодействия с остатками триптофана 65 и 278, поскольку именно они вызывают перестройку третичной структуры рецептора. Сравнение карт связывания тестируемых соединений (рис. 8) показывает, что соединения TIM-2, IE-1, ANR-10, фенибут и баклофен образуют контакты

с ключевыми аминокислотами, в то время как TIM-1 не удерживается в сайте связывания ГАМК-рецептора и, по всей видимости, не оказывает влияния на ГАМКергическую систему.

Учитывая широкое распространение у населения тревожно-депрессивных расстройств, сочетающихся с дементными нарушениями, наличие

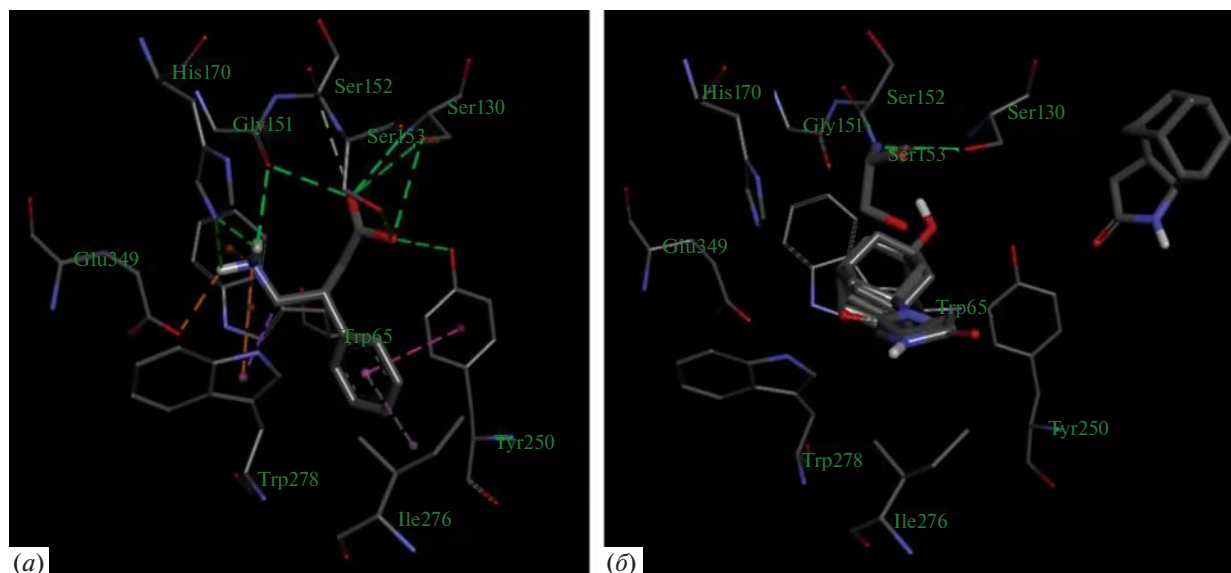


Рис. 8. Карты связывания фенибута (а) и соединений TIM-2, 1E-1, ANR-10 и TIM-1 в наложении (б), полученные при помощи молекулярного докинга к ГАМК-рецептору 4ms4.

у соединения TIM-2 антидепрессантной, анксиолитической и ноотропной активности может свидетельствовать о его терапевтическом потенциале. Было отмечено, что анксиолитическая активность соединения TIM-2, в отличие от диазепема, не сопровождается амнезирующим действием.

#### ЭКСПЕРИМЕНАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Реагенты и оборудование.** Строение соединений подтверждено данными ИК- и масс-спектров, а также одномерных и двумерных экспериментов ЯМР. ИК-спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 (Япония) с помощью приставки НПВО Specac DiamondATR GS 10800-B. Контроль за ходом реакции и проверку на индивидуальность соединений проводили с помощью ТСХ (пластинки Merck M60 F<sub>254</sub>; проявление парами йода, УФ-облучением или разбавленной серной кислотой). Спектры <sup>1</sup>H- и <sup>13</sup>C-ЯМР, DEPT, HMBSC, HMQC, NOESY зарегистрированы с использованием спектрометра JEOL JNM-ECX400 (Япония) в CDCl<sub>3</sub> и DMSO-d<sub>6</sub>. Внутренний стандарт – сигнал остаточного растворителя. Химические сдвиги сигналов определены в шкале δ, м.д., КССВ определены в Гц. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA100. Использовали коммерчески доступные реагенты (Sigma-Aldrich) и растворители (ООО “Реактив”). Очистку растворителей и реагентов проводили в соответствии с литературными методами [18]. Исходные соединения: этил-4-(2-этоксикарбонилметил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат, этил-4-(цианометил)-5-оксотри-

цикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилат, 2-(5-(этоксикарбонил)-4-оксогемоадамantan-5-ил)уксусная кислота были получены в соответствии с методиками, представленными в работе [19].

**1-(Адамтан-1-ил)пирролидин-2-он (TIM-2).** Раствор 5.00 г (0.023 моль) 1-бромадамтана в 15 мл (16.7 г, 0.197 моль) пирролидин-2-она нагревали в запаянной ампуле при 140°C в течение 20 ч, охлаждали, выливали в 100 мл ледяной воды. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из ацетона. Выход 4.16 г (82%). Серые кристаллы с т. пл. 98–99°C (лит. т. пл. 93°C [20]). ИК (НПВО) ν: 2906, 2848, 1660, 1406, 1259 см<sup>-1</sup>. Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР: 1.55–1.67 (м, 6H, 2CH<sub>2</sub> + 2CH), 1.82 (псевдопентет, 2H, J = 7.5, CH<sub>2</sub>), 2.00–2.12 (м, 9H, 4CH<sub>2</sub> + CH), 2.27 (т, 2H, <sup>3</sup>J = 8.2, CH<sub>2</sub>), 3.38 (т, 2H, <sup>3</sup>J = 6.8, CH<sub>2</sub>N). Спектр <sup>13</sup>C-ЯМР: 18.2 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (3CH), 33.6 (2CH<sub>2</sub>), 39.6 (4CH<sub>2</sub>), 44.8 (2CH<sub>2</sub>), 55.1 (C), 175.5 (C=O).

**2-(5-Оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)уксусная кислота. Метод 1.** К раствору 1.00 г (3.11 ммоль) этил-4-(2-этоксикарбонилметил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата или 1.00 г (3.63 ммоль) этил-4-(цианометил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата в безводном THF (20 мл) добавляли NaNH<sub>2</sub> (98%, 5 экв.), затем выдерживали при ультразвуковом облучении в атмосфере аргона в течение 40 ч, растворитель отгоняли, остаток разбавляли 20 мл воды, полученный раствор промывали петролевым эфиром (2 × 5 мл), доводили до pH 3 с помощью 10 М HCl, полученную эмульсию экстрагировали CHCl<sub>3</sub> (5 × 3 мл), органические

вытяжки объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли на роторном испарителе. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент –  $\text{CHCl}_3$ :  $\text{EtOH}$ , 20 : 1), перекристаллизовывали из воды. Выход 0.33 (48%) из этил-4-(2-этоксикарбонилметил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата или 1.00 г (3.63 ммоль) и 0.42 г (52%) из этил-4-(цианометил)-5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-карбоксилата, бесцветные кристаллы с т. пл. 118–120°C. ИК (НПВО)  $\nu$ : 3100, 2906, 2852, 1724, 1660, 1444  $\text{cm}^{-1}$ . Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР: 1.40–1.43 (м, 2H,  $2\text{CH}^{\text{HomoAd}}$ ), 1.53–1.61 (м, 3H,  $3\text{CH}^{\text{HomoAd}}$ ), 1.73–1.90 (м, 7H,  $7\text{CH}^{\text{HomoAd}}$ ), 1.97–2.02 (м, 1H,  $\text{CH}^{\text{HomoAd}}$ ), 2.04–2.12 (м, 1H,  $\text{CH}^{\text{HomoAd}}$ ), 2.57–2.65 (м, 2H,  $\text{CH}_2\text{COOH}$ ), 2.85–2.88 (м, 1H,  $\text{CH}^{\text{HomoAd}}$ ), 12.05 (с, 1H, OH). Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 26.6 (CH), 26.7 (CH), 30.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 (CH), 34.4 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 ( $\text{CH}_2$ ), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.0 (CH), 53.8 (CH), 174.3 (COOH), 216.5 (C=O).

**Метод 2.** Раствор 0.31 г (1.05 ммоль) 2-(5-(этоксикарбонил)-4-оксогомоадамантан-5-ил)уксусной кислоты в смеси 3 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3%) и 1 мл ледяной  $\text{CH}_3\text{COOH}$  нагревали при кипении в течение 50 ч, концентрировали с использованием роторного испарителя, остаток разбавляли 1 мл воды, оставляли кристаллизоваться. После выпадения осадка маточный раствор доводили до pH 3 с помощью  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  (2 × 5 мл), экстракт промывали водой (2 × 2 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняли растворитель, полученное масло кристаллизовали из воды, осадки объединяли. Выход 0.09 г (31%), бесцветные кристаллы с т. пл. 118–120°C.

**(3aS\*, 10aS\*)-Декагидро-4,8:6,10-диметаноциклононан[b]пиррол-2(1H)-он (ТИМ-1).** Раствор 1.00 г (4.50 ммоль) 2-(5-оксотрицикло[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]ундекан-4-ил)уксусной кислоты в 14 мл (15.82 г, 0.352 моль) формамида и 2.5 мл (3.05 г, 0.066 моль) муравьиной кислоты нагревали при 110°C в течение 20 ч. Далее реакцию смесь выливали в 20 мл воды, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой. Очищали перекристаллизацией из ацетона. Выход 0.50 г (54%), бесцветные кристаллы с т. пл. 135–136°C. ИК-спектр,  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ : 3400, 2900, 2845, 1658, 1448. Спектр  $^1\text{H}$ -ЯМР: 1.34–1.43 (м, 2H,  $\text{CH}_2^{\text{HomoAd}}$ ), 1.44–1.63 (м, 6H,  $2\text{CH}_2^{\text{HomoAd}}$ ,  $2\text{CH}^{\text{HomoAd}}$ ), 1.72–2.00 (м, 7H,  $2\text{CH}_2^{\text{HomoAd}}$ ,  $\text{CH}_2\text{C=O}$ ,  $\text{CH}^{\text{HomoAd}}$ ), 2.33–2.52 (м, 1H,  $\text{CH}^{\text{HomoAd}}$ ), 2.60–2.70 (м, 1H,  $\text{CH}-\text{CH}_2\text{C=O}$ ), 3.70–3.78 (д,д, 1H,  $\text{CH}-\text{NH}$ ,  $^3J = 9.9$ ,  $^3J = 4.4$ ), 7.47 (с, 1H, NH). Спектр  $^{13}\text{C}$ -ЯМР: 26.8 (CH), 26.9 (CH), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 31.3 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.3 (CH), 35.5 (CH), 36.6 ( $\text{CH}_2$ ), 36.7

( $\text{CH}_2$ ), 38.6 ( $\text{CH}_2\text{C=O}$ ), 41.8 (CH), 62.6 (CH–NH), 176.1 (C=O).

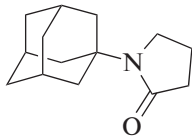
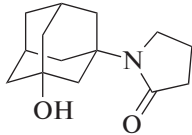
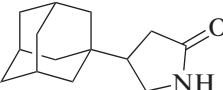
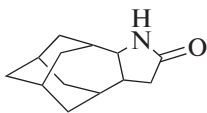
**Психотропная активность исследуемых соединений.** Экспериментальное исследование психотропного действия каркасных производных альфа-пирролидона проведено на 158 крысах-самцах линии Wistar, массой 260–280 г (возраст 6 мес.) и 174 мышах-самцах линии СВА, массой 20–25 г (возраст 5 мес.). Животные содержались в условиях вивария (ГОСТ Р 51849-2001) со свободным доступом к питьевой воде и пище (ООО “Лабораторкорм”, Москва).

Соединения вводили в эквимолярных (1/20 от  $M_r$ ) наиболее активных (по результатам предыдущих исследований) дозах перорально за 60 мин до выполнения поведенческих тестов (табл. 3). Препараты сравнения фенибут, фенотропил и флуоксетин вводили аналогичным образом, в дозах 20, 25 и 25 мг/кг соответственно. Препарат сравнения дизепам вводили внутривентриально в дозе 1 мг/кг. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

Влияние исследуемых соединений на психоэмоциональное состояние оценивали в тестах “Открытое поле” (ОП) и “Приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ). Анксиолитическую активность оценивали в тесте “Конфликтная ситуация в варианте Vogel”. Антидепрессантное действие изучали в тестах “Принудительное плавание по Porsolt” и “Подвешивание мышей за хвост” (ПМХ). Когнитивную функцию определяли в тестах формирования условной реакции пассивного избегания (УРПИ) и тесте экстраполяционного избегания (ТЭИ) [21–23].

Для уточнения возможного механизма действия соединения-лидера было проведено исследование его взаимодействия с рядом нейромедиаторных систем головного мозга *in vivo* (исследуемое соединение вводили за 1 ч до введения анализаторов). Взаимодействие с системой ГАМК оценивали по антагонизму с судорожной активностью коразола (80 мг/кг) и пикротоксина (3 мг/кг) (наблюдение продолжали в течение часа). Для оценки взаимодействия с дофаминергической системой было изучено влияние на продолжительность каталепсии, вызванной введением галоперидола (1 мг/кг, внутривентриально) (наблюдение продолжали в течение 2 мин). После введения апоморфина (3 мг/кг, подкожно) регистрировали продолжительность вертикализации мышей, которую оценивали в течение часа после введения апоморфина. Влияние на холинергическую систему оценивали по продолжительности тремора, вызванного введением никотина (0.2 мг/кг, подкожно) и ареколина (25 мг/кг, подкожно) при наблюдении в течение 60 мин. Взаимодействие с серотонинергической системой оценивали по выраженности гиперкинеза (количеству ки-

**Таблица 3.** Исследуемые каркасные производные альфа-пирролидона

№	Структура	$M_r$	Химическое название	Доза, мг/кг
1		219	TIM-2 1-(адамантан-1-ил)пирролидин-2-он	11
2		235	IE-1 1-(3-гидроксиадамантан-1-ил)пирролидин-2-он	12
3		219	ANR-10 4-(адамант-1-ил)пирролидин-2-он	11
4		205	TIM-1 (3a <i>S</i> *,10a <i>S</i> *)-декагидро-4,8:6,10-диметаноцикло- нан[ <i>b</i> ]пиррол-2(1 <i>H</i> )-он	10

вательных движений) в течение 60 мин после введения 5-окситриптофана (300 мг/кг, внутривенно) [22].

Статистическую обработку данных проводили в MS Excel 2019 и Prism 6, сравнение осуществляли по критериям Краскела–Уоллиса и Данна. Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  ошибка среднего.

**Молекулярный докинг.** Молекулярный докинг проводили на модели рецептора ГАМК (код 4ms4 для сайта агонистов и 4mqf для сайта антагонистов, база PDB RCSB). Предварительно из модели удаляли имеющиеся лиганды и молекулы воды и добавляли полярные атомы водорода. Структуры баклофена, саклофена, TIM-2, IE-1, ANR-10 и TIM-1 оптимизировали при помощи молекулярной механики в силовом поле MMFF94s с применением программного пакета Avogadro 1.2.0 и использовали для докинга при помощи программного пакета AutoDock Vina. Результаты молекулярного докинга анализировали и визуализировали при помощи программы Discovery Studio 2019.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе впервые получены новые производные пирролидин-2-она, содержащие структурные фрагменты адамантана и гомоада-

мантана, и изучены их психотропные свойства на крысах линии Wistar и мышях линии CBA.

Присоединение адамантана в 1-м положении цикла альфа-пирролидона (TIM-2) приводит к появлению у полученного соединения выраженной антидепрессантной активности в условиях поведения отчаяния (ПМХ и Porsolt), выраженной анксиолитической активности в условиях переменной стрессогенности (ПКЛ) и в условиях конфликтной ситуации (Vogel), а также ноотропной активности (ускорение решения задачи в стрессовой ситуации и при повторных тестированиях – ТЭИ).

Наличие 3-гидрокси-1-адамантильного фрагмента в 1-м положении цикла альфа-пирролидона (IE-1) приводит к появлению у полученного соединения психостимулирующей (в условиях теста “Открытое поле”), выраженной антидепрессантной активности в условиях поведения отчаяния (ПМХ и Porsolt) и анксиолитической активности в условиях переменной стрессогенности (ПКЛ).

Возможный механизм психотропного действия производного альфа-пирролидона с 1-адамантильным заместителем в 1-м положении (TIM-2) – взаимодействие с системой ГАМК, поскольку при введении коразола и пикротоксина (антагонистов ГАМК-А) у животных, получив-

ших Т1М-2, отмечалось значимое повышение латентного периода гибели.

Выявленное соединение Т1М-2 представляет интерес для дальнейших исследований с целью разработки на его основе средства для коррекции тревожных и депрессивных расстройств.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтетическая часть работы выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках проектной части государственного задания (№ 0778-2020-0005).

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все исследования проведены в соответствии с законодательством и техническими стандартами Евразийского экономического союза по надлежащей лабораторной практике (ГОСТ 53434-2019, ГОСТ D 51000.4-2011, Директивой 2010/63/ЕС, Европейского парламента и Совета Европейского союза, межгосударственного стандарта (ГОСТ 33044-2014). Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (Региональный исследовательский этический комитет Волгоградской области) № 2010-2019 от 02 апреля 2019 года.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nuss P. // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015. V. 11. P. 165–175.  
<https://doi.org/10.2147/NDT.S58841>
2. Тюренков И.Н., Перфилова В.Н. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. Т. 74. № 2. С. 47–52.  
<https://doi.org/10.30906/0869-2092-2011-74-2-47-52>
3. Boonstra E., Kleijn R., Colzato L.S., Alkemade A., Forstmann B.U., Nieuwenhuis S. // *Front. Psychol.* 2015. V. 6. P. 1520.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01520>
4. Берестовицкая В.М., Тюренков И.Н., Васильева О.С., Перфилова В.Н., Остроглядоев Е.С., Багметова В.В. Рацетамы: методы синтеза и биологическая активность. Санкт-Петербург: Астерион, 2016. 287 с.
5. Spasov A.A., Yakovlev D.S., Brigadirova A.A., Maltsev D.V., Agatsarskaya Y.V. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2019. V. 45. P. 76–88.  
<https://doi.org/10.1134/S1068162019020146>
6. Литвин Е.А., Колыванов Г.Б., Жердев В.П. // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2012. № 1. С. 18–24.
7. Štímac A., Šekutor M., Mlinarić-Majerski K., Frkanec L., Frkanec R. // *Molecules.* 2017. V. 22. № 2. P. 297.  
<https://doi.org/10.3390/molecules22020297>
8. Wanka L., Iqbal K., Schreiner P.R. // *Chem. Rev.* 2013. V. 113. № 5. P. 3516–3604.  
<https://doi.org/10.1021/cr100264t>
9. Morozov I.S., Ivanova I.A., Lukicheva T.A. // *Pharm. Chem. J.* 2001. V. 35. № 5. P. 235–238.  
<https://doi.org/10.1023/A:1011905302667>
10. Artavia G., Lamoureux G. // *Curr. Med. Chem.* 2010. V. 17. № 26. P. 2967–2978.  
<https://doi.org/10.2174/092986710792065027>
11. Spilovska K., Zemek F., Korabecny J., Nepovimova E., Soukup O., Windisch M., Kuca K. // *Curr. Med. Chem.* 2016. V. 23 № 29. P. 3245–3266.  
<https://doi.org/10.2174/0929867323666160525114026>
12. Spasov A.A., Khamidova T.V., Bugaeva L.I., Morozov I.S. // *Pharm. Chem. J.* 2000. V. 34. № 1. P. 1–7.  
<https://doi.org/10.1007/bf02524549>
13. Shokova É.A., Kovalev V.V. // *Pharm. Chem. J.* 2016. V. 50. № 2. P. 63–75.  
<https://doi.org/10.1007/s11094-016-1400-7>
14. Liu J., Obando D., Liao V., Lifa T., Codd R. // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. V. 46. № 6. P. 1949–1963.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.01.047>
15. Sibiryakova A.E., Shiryayev V.A., Reznikov A.N., Kabanova A.A., Klimochkin Y.N. // *Synthesis.* 2019. V. 51. № 2. P. 463–469.  
<https://doi.org/10.1055/s-0037-1610824>
16. Лаврова Л.Н., Шальминова Ю.А., Климова Н.В., Арцимович Н.Г. // *Химико-фармацевтический журнал.* 1982. Т.16. № 10. P. 1197–1201.
17. Geng Y., Bush M., Mosyak L., Wang F., Fan Q.R. // *Nature.* 2013. V. 504. № 7479. P. 254–259.  
<https://doi.org/10.1038/nature12725>
18. Armarego W.L.F. *Chemical Methods Used in Purification // Purification of Laboratory Chemicals / Butterworth Heinemann Books – Elsevier – Oxford, 2017. Ed. 8. P. 71–94. ISBN 9780128054574.*
19. Tkachenko I.M., Mankova P.A., Rybakov V.B., Golovin E.V., Klimochkin Y.N. // *Org. Biomol. Chem.* 2020. V. 18. № 3. P. 465–478.  
<https://doi.org/10.1039/c9ob02060h>
20. No B.I., Mokhov V.M., Vishnevetskii E.N. // *Rus. J. Org. Chem.* 2003. V. 39. № 8. P. 1193–1194.  
<https://doi.org/10.1023/b:rujo.0000010194.16138.0b>
21. Куркин Д.В., Морковин Е.И., Осадченко Н.А., Кнышова Л.П., Бакулин Д.А., Абросимова Е.Е., Горбунова Ю.В., Тюренков И.Н. // *Фармация и фармакология.* 2019. Т. 7. № 5. С. 291–299.  
<https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-5-291-299>
22. Spasov A.A., Zhukovskaya O.N., Maltsev D.V., Miroshnikov M.V., Skripka M.O., Sultanova K.T., Morkovnik A.S. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2020. V. 46. P. 107–114.  
<https://doi.org/10.1134/S1068162020010124>
23. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. Миронова А.Н. М.: Гриф и К, 2013. 994 с.

## Synthesis and Psychotropic Activity Assessment of Adamantane Derivatives of Pyrrolidine-2-One

Yu. N. Klimochkin\*, I. M. Tkachenko\*, A. N. Reznikov\*, A. K. Shiryaev\*, M. S. Kazachkova\*, N. S. Kovalev\*\*, D. A. Bakulin\*\*, #, E. E. Abrosimova\*\*, D. V. Kurkin\*\*, and I. N. Tyurenkov\*\*

#Phone: +7 (919) 545-33-67; e-mail: mbfdoc@gmail.com

\*Samara Polytech, Department of Organic Chemistry, ul. Molodogvardeyskaya 244, Samara, 443100 Russia

\*\*Volgograd State Medical University, Scientific Center of Innovative Medicine, pl. Pavshikh Bortsov 1, Volgograd, 400131 Russia

Derivatives of 2-pyrrolidinone and some derivatives of adamantane have a wide spectrum of psychotropic activity. Derivatives of 2-pyrrolidinone are characterized by nootropic, anticonvulsant, anxiolytic and psycho-stimulating activity, and some derivatives of adamantane have a nootropic and antidepressant effect. The aim of the study was to synthesize and evaluate the psychotropic activity of adamantane and homoadamantane derivatives of 2-pyrrolidone – *cis*-decahydro-4,8:6,10-dimethanocyclononan[*b*]pyrrol-2(1*H*)-one (TIM-1). Synthesis of such compounds with pyrrolidine-2-one moiety in side chain or into cage system was performed for that purpose. The heating of 1-bromoadamantane with pyrrolidine-2-one in the sealed vessel gave *N*-[adamant-1-yl]pyrrolidine-2-one (TIM-2). Homoadamantane-fused pyrrolidine-2-one was synthesized using  $\beta$ -dicarbonyl derivatives of homoadamantane. The synthesis of parent 2-(5-oxohomoadamantyl)acetic acid was performed by cleavage of corresponding keto diester or cyano-ketoester using Holler–Bauer reaction conditions with sonication. Leuckart–Wallach reductive amination of resulting  $\gamma$ -ketoacid gave target TIM-1 as exclusive diastereomer. Stereochemical result of this reaction is determined by steric hindrance of carboxyl group according. The assessment of the psychotropic activity of the compounds was carried out on experimental animals (Wistar rats and CBA mice) in standard behavioral tests. The TIM-2 compound was found to exhibit pronounced anxiolytic (elevated plus maze test and Vogel conflict drinking test), antidepressant (Porsolt forced swimming test and tail suspension test) and nootropic (passive avoidance task) activity. An increase in the time of death of mice after administration of picrotoxin and corazole indicates the effect of TIM-2 on the GABA-ergic system. Compound binding assays were performed by molecular docking of the synthesized compounds to the GABA-B receptor, which also showed high binding energies for TIM-2.

*Keywords:* pyrrolidin-2-one, adamantane, homoadamantane, anxiolytics, antidepressants, nootropics