

УДК 615.012.1:547.466.64+547.747

## СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХОТРОПНЫХ СВОЙСТВ 1-ЗАМЕЩЕННЫХ 4-АМИНО-5-ОКСОПРОЛИНОВ

© 2020 г. А. Ю. Вигоров<sup>1</sup>, В. П. Краснов<sup>1,2,\*</sup>, И. А. Низова<sup>1</sup>, Л. Ш. Садретдинова<sup>1</sup>,  
Г. Л. Левит<sup>1</sup>, Т. В. Матвеева<sup>1</sup>, П. А. Слепухин<sup>1</sup>, Д. А. Бакулин<sup>3</sup>, Н. С. Ковалев<sup>3</sup>,  
член-корреспондент РАН И. Н. Тюренков<sup>3</sup>, академик РАН В. Н. Чарушин<sup>1,2</sup>

Поступило 04.08.2020 г.

После доработки 24.08.2020 г.

Принято к публикации 02.09.2020 г.

Методом нуклеофильного замещения брома в диметилево-эфире (2*S*,4*R**S*)-4-бром-*N*-фталойлглутаминовой кислоты с последующим выделением преобладающего (2*S*,4*S*)-диастереомера и удалением защитных групп получены 1-замещенные (2*S*,4*S*)-4-амино-5-оксопролины. Изучены психотропные свойства полученных соединений при однократном введении экспериментальным животным. 4-Амино-1-(4-бромфенил)- и, особенно, 4-амино-1-(4-аминофенил)-5-оксопролины проявили выраженную анксиолитическую активность в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт”. (2*S*,4*S*)-4-Амино-5-оксопролины, содержащие 4-метилфенильный, 4-бромфенильный, 4-аминофенильный и 2,3-диметил-5-оксо-1-фенил-3-пирозолин-4-ильный заместители в положении 1, проявили ноотропную активность: улучшали формирование и сохранение памятного следа в тесте “условная реакция пассивного избегания” и “тесте экстраполяционного избегания”.

**Ключевые слова:** пироглутаминовая кислота, 5-оксопролин, ароматические амины, нуклеофильное замещение, диастереомеры, психотропные свойства, анксиолитическая активность, ноотропная активность

DOI: 10.31857/S2686953520050155

Тревожно-депрессивные состояния, по данным Всемирной организации здравоохранения, являются самыми распространенными психическими заболеваниями, которые не только ухудшают качество жизни, но и являются причиной развития соматической патологии [1]. Дементные нарушения часто сопутствуют и усложняют лечение психических заболеваний, что с учетом старения населения делает актуальным разработку новых препаратов для коррекции подобных расстройств.

5-Оксопролин (пироглутаминовая кислота) нашел широкое применение в клинической и экспериментальной фармакологии. Пироглутамат повышает биодоступность многих вводимых

веществ, таких как Mg<sup>2+</sup>, 2-(диметиламино)этанол и пирролидон. Пироглутамат магния используется в неврологической практике для купирования судорог, тиков, подергиваний [2]. В экспериментальных исследованиях установлено, что пироглутамат в сочетании с 2-(диметиламино)этанолом улучшает и восстанавливает память, повышает способность к обучаемости и понижает уровень тревожности [3, 4].

Среди производных 5-оксопролина известны соединения, обладающие психотропной активностью, например, фасорацетам (Fasoracetam, Nirron Shinyaku, Япония) (рис. 1) применяется для улучшения памяти, снижения симптомов депрессии и синдрома дефицита внимания и гиперактивности, а также для смягчения возрастного спада когнитивных функций [5]. Аликапистат (Alicapistat, AbbVie, США) – селективный ингибитор синтеза кальпаина – может найти применение в лечении болезни Альцгеймера [6].

Соединения, обладающие психотропной активностью, известны и среди C(4)-производных 5-оксопролина (рис. 1). Например, соединение IKM-159 и его аналоги – ингибиторы AMPA-рецепторов [7], соединение OptoGluNAM4.1 – антагонист NMDA-рецепторов [8]. Циклические

<sup>1</sup> Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург, Россия

<sup>2</sup> Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup> Кафедра фармакологии и фармации Института НМФО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия

\*E-mail: ca@ios.uran.ru

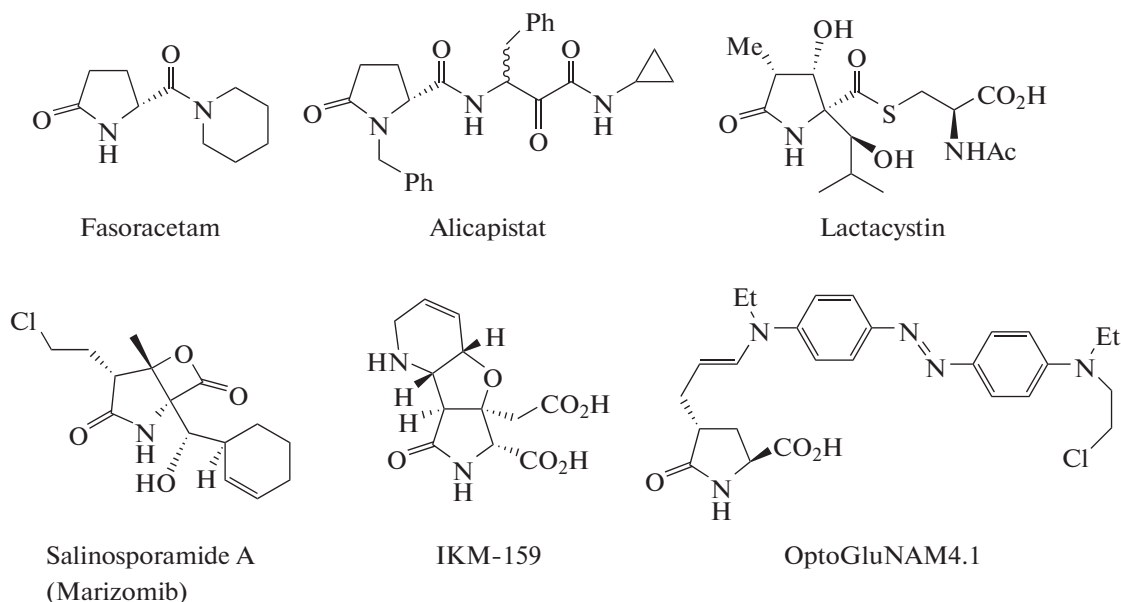


Рис. 1. Структурные формулы производных 5-оксoproлина, обладающих психотропной активностью.

амиды C(4)-замещенных 5-оксoproлинов исследовались как антагонисты P2X7-рецептора (возможное применение для лечения воспалительных и неврологических заболеваний) [9].

В настоящее время в литературе отсутствуют данные о психотропной активности производных 4-амино-5-оксoproлина. В связи с этим представлялось актуальным исследование психотропных свойств производных 5-оксoproлина с целью возможного создания на их основе средств для лечения психоневрологических патологий и последствий нарушения мозгового кровообращения.

Целью данной работы был синтез и исследование психотропной активности ряда 1-замещенных 4-амино-5-оксoproлинов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нуклеофильное замещение атома брома в диметилвом эфире (2*S*,4*RS*)-4-бром-*N*-фталойлглютаминной кислоты **1** в результате взаимодействия с первичными ароматическими аминами (анилин, 4-метиланилин, 4-броманилин, 4-ацетидаанилин и 4-аминоантипирин) в качестве нуклеофилов проведено по методу [10] (схема 1).

Исходное соединение **1** представляет собой смесь (2*S*,4*S*)- и (2*S*,4*R*)-диастереомеров в соотношении 60 : 40 (по данным спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР и ВЭЖХ). В результате реакции образуются диметилвые эфиры (2*S*,4*RS*)-4-ариламино-*N*-фталойлглютаминных кислот **2a–e** в виде смеси диастереомеров. Соотношение (2*S*,4*S*)- и (2*S*,4*R*)-диастерео-

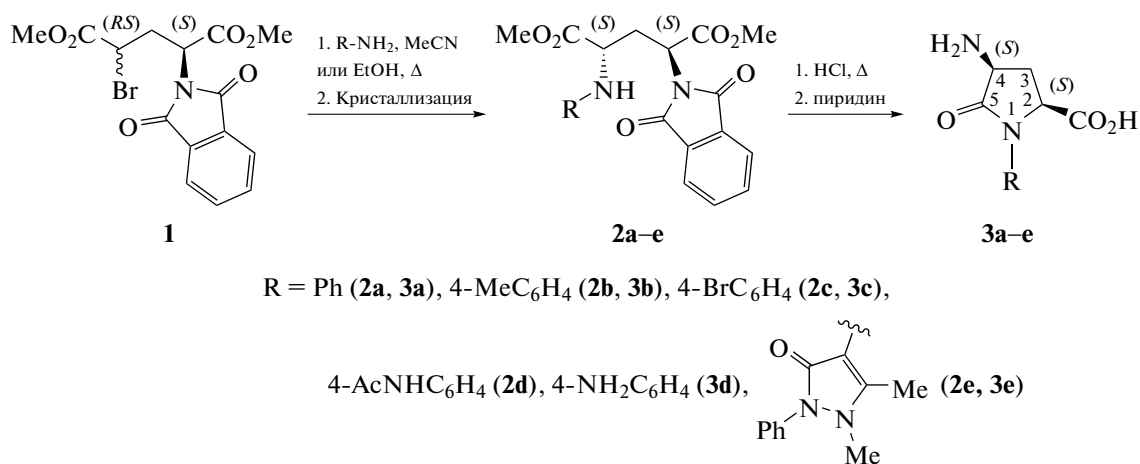


Схема 1. Синтез 1-замещенных 4-амино-5-оксoproлинов **3a–e**.

меров в продуктах реакции составляет (79–74) : (21–26) (по данным спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР и ВЭЖХ) и слабо зависит от строения взятого в реакцию ароматического амина и растворителя (ацетонитрил или этанол). Индивидуальные (2*S*,4*S*)-диастереомеры **2a–d** выделены дробной кристаллизацией из этанола с выходами 36–50%, считая на соединение **1**; соединение **2e** выделено переосаждением водой из ацетона по методу [11] с выходом 40%, считая на соединение **1** (схема 1).

Кислотный гидролиз диметилвых эфиров **2a–e** по методу [11] приводит к удалению сложноэфирных групп, фталоильной группы и к замыканию лактамного цикла с образованием аминокислот **3a–e** с выходами 74–85% (схема 1).

Аминокислоты **3a–d** представляют собой бесцветные мелкокристаллические вещества, растворимые в ДМСО, воде, водных растворах кислот и оснований, малорастворимые в этаноле и нерастворимые в хлороформе и бензоле.

Строение аминокислот **3a** и **3e** установлено нами ранее [11]. Строение аминокислот **3b–d** подтверждено данными спектроскопии  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР (в сравнении с известными соединениями **3a** и **3e**), масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа.

Поскольку биологическое действие веществ существенно зависит от их конфигурации, особое внимание уделяли синтезу целевых соединений в энантиомерно чистой форме. Ранее нами было показано, что нуклеофильное замещение брома в диметилвом эфире (2*S*,4*RS*)-4-бром-*N*-фталоил-глутаминовой кислоты **1** под действием ароматических аминов не сопровождается рацемизацией C(2)-асимметрического центра [12, 13] и приводит, после разделения диастереомеров, к энантиомерно чистым диметилвым эфирам (2*S*,4*S*)-4-ариламино-*N*-фталоил-глутаминовых кислот. Отсутствие рацемизации в процессе нуклеофильного замещения было продемонстрировано нами на примере диметилвого эфира (2*S*,4*S*)-**2a**, энантиомерная чистота которого (*ee* > 99%) была подтверждена методом ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе в сравнении с рацемическим *трео*-диастереомером (2*R*\*,4*R*\*)-**2a**, специально синтезированным из рацемического соединения **1** по методу [14]. Кислотный гидролиз для удаления защитных групп также не сопровождается рацемизацией [11]. Это позволило получить соединения **3a–e** в виде индивидуальных (2*S*,4*S*)-диастереомеров. Следует особо отметить устойчивость лактамного цикла соединений **3a–e** в кислой среде (в растворе 6 М HCl) [11]. Гидролитическая устойчивость лактамов такого типа изучена нами ранее методом спектроскопии  $^1\text{H}$  ЯМР [15].

Строение аминокислоты **3c** было также подтверждено данными РСА. Монокристаллы, полу-

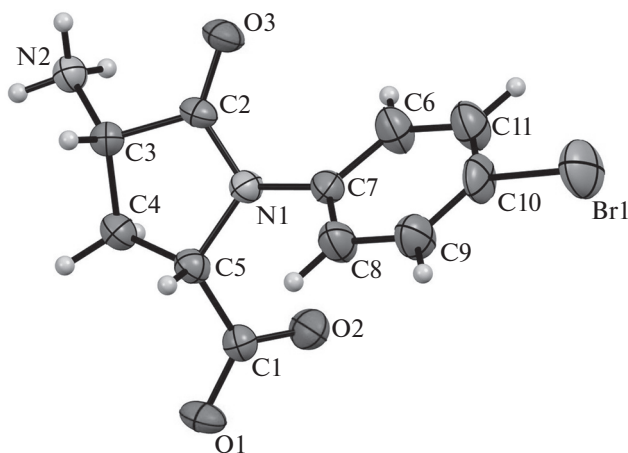


Рис. 2. Структура аминокислоты **3c** по данным РСА (сольватная часть не показана).

ченные кристаллизацией из 95% водного этанола, представляют собой сольват с EtOH и H<sub>2</sub>O (1 : 1 : 1). Общий вид молекулы показан на рис. 2.

Кристаллографические данные: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, моноклинная сингония, пространственная группа *P*<sub>2</sub><sub>1</sub>. Параметры элементарной ячейки при *T* = 295(2) К: *a* = 6.1278(6) Å, *b* = 8.1090(6) Å, *c* = 15.7801(10) Å, β = 97.073(7)°. Молекула соединения **3c** находится в цвиттер-ионной форме и имеет (2*S*,4*S*)-конфигурацию, что подтверждено эффектом аномального рассеяния. Данные РСА депонированы в Кембриджском банке структурных данных (номер CCDC 2019536).

Исследование психотропной активности соединений **3a–e** проведено на 56 крысах-самцах линии Wistar (ФГУП “ПЛЖ “Рапполово”, Ленинградская обл., Россия) массой 240–260 г (возраст 5–6 мес.). В виварии животные акклиматизировались в течение 14 дней перед началом эксперимента при температуре 20 ± 2°C и влажности 40–60% в условиях стандартного 12-и часового цикла “день–ночь” со свободным доступом к пище и питьевой воде (*ad libitum*). Все эксперименты проводились в соответствии со стандартами исследований на животных, установленными законодательством Российской Федерации и техническими стандартами EASC по надлежущей лабораторной практике (ГОСТ Р 53434-2009 и ГОСТ Р 51000.4-2011).

Соединения вводили внутрибрюшинно (в/б) за 30 мин до поведенческих экспериментов в эквивалентных дозах, определенных как наиболее эффективные в предварительных экспериментах (8, 8, 10, 12 и 13 мг/кг для соединений **3a**, **3b**, **3c**, **3d** и **3e** соответственно). Исследуемые соединения относятся к классу малотоксичных веществ (LD<sub>50</sub> > 3.5 г/кг). Продолжительность тестов составляла 3 мин. В тесте “открытое поле” (ОП)

**Таблица 1.** Показатели двигательной\* и ориентировочно-исследовательской\*\* активности в тесте “открытое поле” ( $n = 8$ )

| Группа    | Двигательная активность | Ориентировочно-исследовательская активность |
|-----------|-------------------------|---|
| Контроль  | $35.6 \pm 5.3$          | $15.5 \pm 2.1$                              |
| <b>3a</b> | $34.9 \pm 5.2$          | $8.2 \pm 1.9$                               |
| <b>3b</b> | $43.3 \pm 6.1$          | $12.6 \pm 3.3$                              |
| <b>3c</b> | $37.8 \pm 6.0$          | $13.0 \pm 4.7$                              |
| <b>3d</b> | $40.6 \pm 4.1$          | $14.0 \pm 2.2$                              |
| <b>3e</b> | $34.0 \pm 6.7$          | $14.0 \pm 2.9$                              |
| Фенибут   | $33.7 \pm 4.0$          | $22.0 \pm 2.8^{***}$                        |

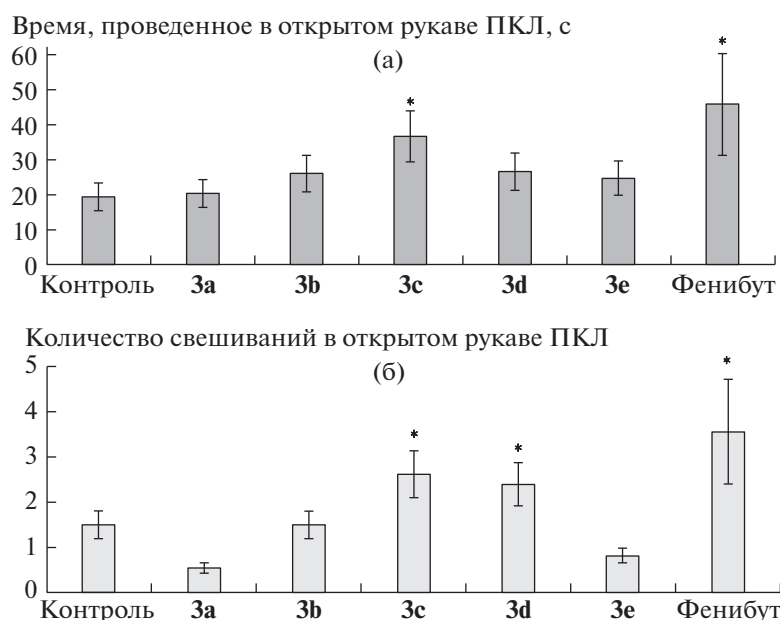
\* Двигательная активность – количество пересеченных секторов; \*\* ориентировочно-исследовательская активность – суммарное количество стоек и обследованных отверстий-норок; \*\*\* различия статистически значимы по сравнению с группой “Контроль” при  $p < 0.05$  по критериям Краскела–Уоллиса и Дана.

оценивали двигательную активность (по количеству пересеченных квадратов) и ориентировочно-исследовательскую активность животных (по сумме актов стоек и числу обследованных отверстий-норок). В тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ) оценивали уровень тревожности животных: фиксировали суммарное время, проведенное в открытом рукаве и количество актов свешиваний с края открытого рукава. Возможное влияние соединений на формирова-

ние и воспроизведение памятного следа было оценено в тесте “условная реакция пассивного избегания” (УРПИ) и “тесте экстраполяционно-го избавления” (ТЭИ), в которых после этапа обучения проверяли сохранность памятного следа о выученном навыке через 24 ч и 7 суток. В тесте УРПИ фиксировали латентный период (ЛП) захода из ярко освещенного отсека (аверсивной среды) в темный отсек с электродным полом, на который подавали напряжение только на этапе обучения ( $U = 40$  В,  $I < 50$  мА). В ТЭИ на каждом этапе фиксировали ЛП подныривания под край погруженного на 2 см в воду ( $t = 18-19^\circ\text{C}$ ) цилиндра, в который сверху помещалась крыса (оценивалась скорость решения экстраполяционной задачи) [16]. В качестве препарата сравнения использовали фенибут (Усолье-Сибирский химфармзавод, Россия) (20 мг/кг, в/б), обладающий анксиолитической и ноотропной активностью и применяющийся для коррекции тревожных, когнитивных и астенических расстройств.

В тесте ОП в группе животных, получавших соединения **3b**, двигательная активность была незначимо выше по сравнению с контрольной ( $p > 0.05$ ) (табл. 1). Ориентировочно-исследовательская активность была значимо выше только в группе, получавшей фенибут.

В тесте ПКЛ в группах, которые получали соединения **3c, d**, а также препарат сравнения фенибут, показатели тревожности – суммарное время, проведенное в открытом рукаве (**3c**) и количество актов свешиваний в нем (**3c, d**) – значимо отлича-



**Рис. 3.** Продолжительность нахождения крыс в открытых рукавах (а) и число свешиваний в открытом рукаве (б) в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ) ( $n = 8$ ). \* Различия статистически значимы по сравнению с группой “Контроль” при  $p < 0.05$  по критериям Краскела–Уоллиса и Дана.

**Таблица 2.** Латентный период (ЛП) захода в темный отсек (ТО) с электродным полом в тесте “условная реакция пассивного избегания” (УРПИ). Латентный период подныривания в тесте “экстраполяционного избавления” (ТЭИ) ( $n = 8$ )

| Группа    | ЛП захода в ТО (УРПИ), секунды |              |              | ЛП подныривания (ТЭИ), секунды |             |             |
|-----------|--------------------------------|--------------|--------------|--------------------------------|-------------|-------------|
|           | обучение                       | через 24 ч   | через 7 сут  | обучение                       | через 24 ч  | через 7 сут |
| Контроль  | 37.0 ± 12.3                    | 172.8 ± 8.6  | 163.0 ± 16.3 | 40.4 ± 8.1                     | 21.2 ± 4.2  | 10.3 ± 5.2  |
| <b>3a</b> | 50.7 ± 10.1                    | 180.0 ± 0.0  | 180.0 ± 0.0  | 27.6 ± 5.5                     | 31.0 ± 6.2  | 26.4 ± 5.3  |
| <b>3b</b> | 55.0 ± 11.0                    | 180.0 ± 0.0  | 180.0 ± 0.0  | 5.1 ± 1.0*                     | 8.0 ± 4.0*  | 4.5 ± 2.3   |
| <b>3c</b> | 51.1 ± 10.2                    | 149.1 ± 14.9 | 180.0 ± 0.0  | 12.5 ± 2.5*                    | 11.8 ± 2.9* | 5.0 ± 2.5   |
| <b>3d</b> | 67.6 ± 13.5                    | 175.6 ± 17.6 | 164.5 ± 16.5 | 12.6 ± 2.5*                    | 5.9 ± 2.9*  | 5.0 ± 2.5   |
| <b>3e</b> | 48.3 ± 9.7                     | 180.0 ± 0.0  | 165.1 ± 15.0 | 8.1 ± 1.6*                     | 4.3 ± 2.1*  | 4.5 ± 2.3   |
| Фенибут   | 67.8 ± 22.6                    | 154.4 ± 25.6 | 180.0 ± 0.0  | 6.8 ± 0.9*                     | 5.0 ± 1.7*  | 2.6 ± 0.4   |

\* Различия статистически значимы по сравнению с группой “Контроль” при  $p < 0.05$  по критериям Краскела–Уоллиса и Дана.

лись от показателей в контрольной группе (рис. 3), что указывает на наличие анксиолитической активности, более выраженной у соединения **3c**.

В тесте УРПИ спустя 7 дней после обучения в группах, получавших соединения **3a–c** и фенибут, ни одно животное не зашло в темный отсек (который для них более предпочтителен, чем светлая, ярко освещенная площадка) после формирования памятного следа о нанесении болевого раздражителя.

В ТЭИ в группах, получавших соединения **3b–e** и фенибут, животные лучше обучались, а спустя 24 ч за более короткое время решали задачу избавления от аверсивной (холодной) воды. Эти данные свидетельствуют о когнитивном потенциале соединений **3b–e** (табл. 2).

Таким образом, в результате реакции нуклеофильного замещения брома в диметилево-эфире (2*S*,4*R*)-4-бром-*N*-фталойлглутаминовой кислоты действием первичных ариламинов с последующим выделением преобладающего (2*S*,4*S*)-диастереомера и удалением защитных групп получены (2*S*,4*S*)-изомеры 1-замещенных 4-амино-5-оксопролинов. Проведено изучение психотропных свойств синтезированных соединений в экспериментах на животных. Установлено, что 4-амино-1-(4-бромфенил)-5-оксопролин **3c** и в большей степени 4-амино-1-(4-аминофенил)-5-оксопролин **3d** проявляют выраженное анксиолитическое действие в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт”, а производные 5-оксопролина, содержащие 4-метилфенильный, 4-бром-фенильный, 4-аминофенильный и 2,3-диметил-5-оксо-1-фенил-3-пиразолин-4-ильный заместители (соединения **3b–e**), обладают ноотропной активностью (улучшают формирование и сохранение памятного следа) по результатам “теста экстраполяционного избавления”. Выявленное соединение-лидер **3c** сопоставимо с референтным препаратом (фенибут) по анксиолити-

ческой и ноотропной активности, но при этом не проявляет активирующего действия, что может рассматриваться как недостаток, но в ряде случаев при купировании тревожного состояния незначительный активирующий эффект может оказаться нежелательным, поэтому исследуемые производные 5-оксопролина являются перспективными для дальнейшего изучения в качестве средств с противотревожным и ноотропным действием.

## БЛАГОДАРНОСТИ

В работе использовано оборудование Центра коллективного пользования “Спектроскопия и анализ органических соединений” Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 20-43-660045 p\_a).

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Информация о получении разрешения на проведение исследований с участием животных.** Все эксперименты проводились в соответствии со стандартами исследований на животных, установленными законодательством Российской Федерации и техническими стандартами EASC по надлежащей лабораторной практике (ГОСТ Р 53434-2009 и ГОСТ Р 51000.4-2011).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Depression. World Health Organization [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (дата обращения: 25.08.2020).

2. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Федотова Л.Э., Рудаков К.В. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т. 116. № 12. С. 96–103.
3. Naftalin R.J., Cunningham P., Afzal-Ahmed I. // Br. J. Pharmacol. 2004. V. 142. № 3. P. 594–608.
4. Сысоев Ю.И., Титович И.А., Оковитый С.В., Лалаев Б.Ю., Болотова В.Ц., Кимаев А.Н., Загладкина Е.В. // Фармация. 2019. Т. 68. № 1. С. 48–55.
5. Malykh A.G., Sadaie M.R. // Drugs. 2010. V. 70. № 3. P. 287–312.
6. Jantos K., Kling A., Mack H., Hornberger W., Moeller A., Nimmrich V., Lao Y., Nijssen M. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019. V. 29. № 15. P. 1968–1973.
7. Chiba M., Ishikawa Y., Sakai R., Oikawa M. // ACS Comb. Sci. 2016. V. 18. № 7. P. 399–404.
8. Rovira X., Trapero A., Pittolo S., Zussy C., Faucherre A., Jopling C., Giraldo J., Pin J.-P., Gorostiza P., Goudet C., Llebaria A. // Cell Chem. Biol. 2016. V. 23. № 8. P. 929–934.
9. Homerin G., Lipka E., Rigo B., Millet R., Dezitter X., Furman C., Ghinet A. // Tetrahedron. 2017. V. 73. № 35. P. 5327–5336.
10. Низова И.А., Краснов В.П., Коротовских О.В., Алексеева Л.В. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1989. № 12. С. 2781–2785.
11. Krasnov V.P., Nizova I.A., Vigorov A.Yu., Matveeva T.V., Levit G.L., Slepukhin P.A., Ezhikova M.A., Kodess M.I. // Eur. J. Org. Chem. 2008. № 10. P. 1802–1810.
12. Краснов В.П., Королева М.А., Евстигнеева Н.Г., Низова И.А. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. № 4. С. 656–659.
13. Krasnov V.P., Vigorov A.Yu., Nizova I.A., Matveeva T.V., Grishakov A.N., Vazhov I.V., Tumashov A.A., Ezhikova M.A., Kodess M.I. // Eur. J. Org. Chem. 2007. № 25. P. 4257–4266.
14. Krasnov V.P., Bukrina I.M., Zhdanova E.A., Kodess M.I., Korolyova M.A. // Synthesis. 1994. № 9. P. 961–964.
15. Вигоров А.Ю., Низова И.А., Тумашов А.А., Ежикова М.А., Кодес М.И., Краснов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 6. С. 1317–1321.
16. 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.

## SYNTHESIS AND STUDY OF PSYCHOTROPIC ACTIVITY OF 1-SUBSTITUTED 4-AMINO-5-OXOPROLINES

**A. Yu. Vigorov<sup>a</sup>, V. P. Krasnov<sup>a,b,#</sup>, I. A. Nizova<sup>a</sup>, L. Sh. Sadretdinova<sup>a</sup>, G. L. Levit<sup>a</sup>, T. V. Matveeva<sup>a</sup>,  
P. A. Slepukhin<sup>a</sup>, D. A. Bakulin<sup>c</sup>, N. S. Kovalyov<sup>c</sup>, Corresponding Member of the RAS I. N. Tyurenkov<sup>c</sup>,  
and Academician of the RAS V. N. Charushin<sup>a,b</sup>**

<sup>a</sup> Postovsky Institute of Organic Synthesis, Russian Academy of Sciences (Ural Branch), Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>b</sup> Ural Federal University named after the first president of Russia B.N. Yeltsin, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>c</sup> Department of Pharmacology and Pharmacy, Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation

<sup>#</sup>E-mail: ca@ios.uran.ru

1-Substituted (2*S*,4*S*)-4-amino-5-oxoprolines were obtained by nucleophilic substitution of bromine in dimethyl (2*S*,4*RS*)-4-bromo-*N*-phthaloylglutamate followed by isolation of the predominant (2*S*,4*S*)-diastereomer and removal of protecting groups. The psychotropic properties of the obtained compounds were studied after a single administration to experimental animals. 4-Amino-1-(4-bromophenyl)-5-oxoproline and especially 4-amino-1-(4-aminophenyl)-5-oxoproline showed pronounced anxiolytic activity in the Elevated plus maze test. 4-Amino-5-oxoprolines containing 4-methylphenyl, 4-bromophenyl, 4-aminophenyl, and 2,3-dimethyl-5-oxo-1-phenyl-3-pyrazolin-4-yl substituents at the position 1 exhibited nootropic activity: they improved the formation and retention of the memory trace in the Passive avoidance test and Active avoidance test (Extrapolation escape test).

**Keywords:** pyroglutamic acid, 5-oxoproline, nucleophilic substitution, aromatic amines, diastereomers, psychotropic activity, anxiolytic activity, nootropic activity