

УДК 547.466.3; 615.012.1

УСПЕХИ ПОИСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ γ -АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

В. М. Копелевич

Рассмотрены вопросы, связанные с поиском новых психотропных средств на основе γ -аминомасляной кислоты — медиатора центрального торможения. Обсуждены принципы рационального построения новых лекарственных средств в ряду производных γ -аминомасляной кислоты и представлены методы их химического синтеза. Приведены данные о конформации γ -аминомасляной кислоты и строении ее рецептора; обсуждены некоторые закономерности связи между строением и биологической активностью в этом ряду соединений.

Библиография — 178 ссылок.

ОГЛАВЛЕНИЕ

I. Введение	1273
II. Конформация ГАМК и строение ГАМК-рецептора	1274
III. γ -Аминокислоты с заместителями в углеводородной цепи	1276
IV. Структурные аналоги ГАМК	1285
V. Связанные формы ГАМК	1287

I. ВВЕДЕНИЕ

С тех пор как в 1950 г. было обнаружено, что γ -аминомасляная кислота (ГАМК) находится в высоких концентрациях в центральной нервной системе (ЦНС), ученые различных специальностей ведут обширные исследования по установлению роли этого соединения в функционировании мозга. В последние годы получены новые данные, свидетельствующие о том, что ГАМК является медиатором торможения у позвоночных, в том числе у млекопитающих¹⁻³. Развитие более совершенных методов идентификации ГАМК и ее метаболитов привело к получению дополнительных сведений об обмене ГАМК в центральной и периферической нервной системе, о ферментах, участвующих в ее синтезе и распаде⁴, а также о механизме торможения с участием системы ГАМК⁵. Было отмечено, что при некоторых психических заболеваниях происходит нарушение обмена ГАМК⁶. Эти факты в последние годы послужили основанием для построения ряда гипотез патогенеза психических заболеваний^{7,8}, однако использование ГАМК и ее производных в качестве лекарственных средств началось значительно раньше. Фармакологическое и клиническое исследование γ -аминомасляной кислоты, начатое в начале 50-х годов, завершилось созданием эффективного лекарственного препарата⁹, хотя его применение при лечении ряда заболеваний нервной системы осложняется низкой проницаемостью через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ). В связи с этим в течение целого ряда лет ведутся исследования по синтезу и комплексному изучению веществ, близких к ГАМК по структуре и обладающих аналогичной активностью, а также различных производных ГАМК, способных проникать в мозг и оказывать действие на ЦНС.

По-видимому, значение ГАМК не ограничивается ее медиаторной функцией. Она встречается не только в мозге, но и в других органах, вы-

5-5-5-5-0001
1
и.и.

полняя определенную роль в обмене углеводов, аминокислот, биогенных аминов, гормонов, фосфолипидов¹⁰ и являясь предшественником ряда физиологически активных веществ¹¹. Работы последних лет показали важную роль ГАМК в синтезе белков^{12, 13}. Эти данные открывают возможность использования производных ГАМК не только в качестве нейротропных препаратов, но и в ряде других областей медицины.

В связи с большим интересом, проявляемым к изучению медиаторной функции ГАМК, литература в этой области исключительно велика. Лишь за последние годы опубликован ряд обзоров о физиологической роли ГАМК^{1, 2}, ее биохимических функциях^{4, 14} и клиническом применении^{9, 15}. Однако в обзорах практически не отражены вопросы, связанные с химическими аспектами поиска новых лекарственных средств на основе ГАМК, хотя за последние 10—15 лет химиками было синтезировано значительное число производных этой аминокислоты. В ходе этих работ накопился обширный материал по методам синтеза, физико-химическим свойствам и биологической активности полученных соединений; обобщение этих сведений может сыграть определенную роль при направленном поиске лекарственных препаратов на основе ГАМК. Настоящий обзор преимущественно посвящен методам получения и свойствам производных γ -аминомасляной кислоты, применяемых в качестве лекарственных средств или изученных экспериментально на животных, а также установлению зависимости между строением и биологической активностью в этом ряду; основное внимание уделено исследованиям последних 5—10 лет.

II. КОНФОРМАЦИЯ ГАМК И СТРОЕНИЕ ГАМК-РЕЦЕПТОРА

Общепринятым является представление, что физиологическое действие ГАМК сходно с действием «фактора торможения», открытого в 1953 г. Флори¹⁶. До последнего времени считалось, что этот фактор идентичен γ -аминомасляной кислоте. Однако в 1975 г. тот же Флори экспериментально показал, что ингибирующее действие фактора торможения лишь на 35% обусловлено наличием в нем ГАМК¹⁷. В составе этого фактора подобным эффектом обладают также аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и таурин (30%); остальная часть тормозного действия обусловлена, по-видимому, присутствием β -гуанидинопропионовой, γ -гуанидиномасляной и γ -амино- β -оксимасляной кислот^{17, 18}. Известна также большая группа природных и синтетических соединений, близких к ГАМК по структуре и обладающих подобной ингибиторной активностью. Эти факты свидетельствуют о возможности взаимодействия ГАМК и ее аналогов с одной и той же биохимической системой, присутствующей в ЦНС; эту систему можно определить как рецептор ГАМК. Ряд работ последних лет посвящен установлению особенностей структуры этого рецептора, методам его выделения, условиям взаимодействия с ним производных ГАМК.

Исходя из представлений о взаимодополняемости структур лекарственного вещества и рецептора, один из путей решения вопроса о строении ГАМК-рецептора состоял в изучении таких структурных черт ГАМК и ее агонистов, которые обеспечивают оптимальное взаимодействие с рецептором. Кирп¹⁹ предположил, что энергетически предпочтительная конформация вещества идентична той конформации, в которой оно взаимодействует с рецептором. Эта гипотеза оправдала себя при изучении большой и разнородной группы препаратов, в том числе противовоспалительных, адренергических, производных гистамина и др. Предпочтительная конформация ГАМК была определена с помощью метода молекулярных орбиталей (ЛКАО МО) с учетом принципа минимизации общей энергии

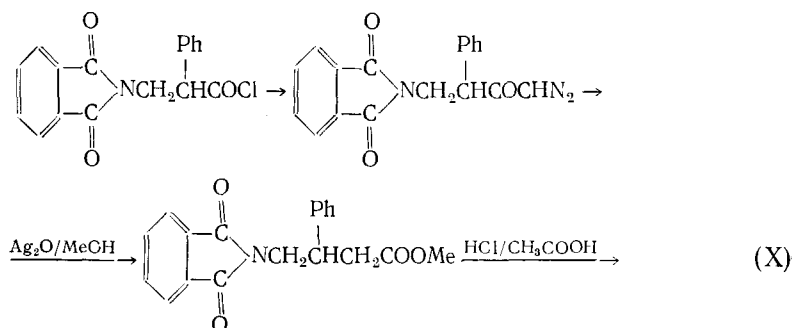
молекулы. Расчеты показали²⁰, что в такой конформации аммониевая и α -метиленовая группы ГАМК (I) находятся в трансoidных положениях, в то время как группа COO^- может свободно вращаться. Расстояние между N^+ и O^- находится в пределах 5,0—6,1 Å. Расчет молекулы мусцимола (II), вызывающего тормозной эффект, подобный действию ГАМК²¹, и действующего на тот же рецептор²², показал, что в предпочтительной конформации боковая цепь копланарна кольцу и направлена к атому кислорода кольца. В этой конформации заряженный экзоциклический атом кислорода расположен на расстоянии 5,8 Å от ониевого атома азота²⁰. Подобный расчет группы ГАМК-подобных веществ показал, что в β -окси-ГАМК (III)²³, β -гидразинопропионовой кислоте (IV), гомо-таурине (V) и имидазолилуксусной кислоте (VI)²⁴ расстояние между N^+ и O^- равно 5—6 Å. Было также установлено, что вещества с «жесткой конформацией» — γ -аминотетроловая (VII)²⁵ и *транс*- γ -аминокротоновая (VIII)²⁶ кислоты, которые подобны ГАМК в ее полностью вытянутой форме и имеют расстояние между N^+ и O^- в пределах 5,2—5,8 Å, вызывают тормозной эффект, сходный с действием ГАМК. В алкалоиде бикуккуллине (IX)²⁷, который является сильным конкурентным антагонистом ГАМК²⁸, расстояние между ониевой группой и атомом кислорода карбонила составляет 5,6 Å. Таким образом, расстояния между заряженными группами в ГАМК и в соединениях (II)—(IX) приблизительно одинаковы. Это указывает на важность вытянутой конформации ГАМК для ее взаимодействия с рецептором центрального торможения, активный участок которого должен иметь две заряженные области противоположного знака, расположенные на расстоянии 5—6 Å одна от другой. Однако ван-Гельдер предложил для ГАМК свернутую конформацию с расстоянием между атомами азота и кислорода 3,7—4,5 Å²⁹. Рентгеноструктурное изучение кристаллического цвиттер-иона ГАМК также приводит к заключению о некоторой степени сложности ее молекулы^{30,31}, в то время как кристаллический хлоргидрат ГАМК имеет вытянутую структуру³². Пюльман на основании расчетов по методу молекулярных орбиталей предлагает для изолированной молекулы ГАМК свернутую конформацию, являющуюся следствием сильного взаимодействия двух ее заряженных концов³³. С фармакологической точки зрения наиболее важной является конформация в растворе, в которой реализуется тормозной эффект в физиологических условиях. По данным Пюльмана, в водных растворах существует значительное число стабильных конформаций молекулы ГАМК, что, по-видимому, дает ей возможность взаимодействовать с различными рецепторами³³.

За последние 3—4 года появился ряд публикаций^{34–39} о непосредственном изучении рецептора ГАМК с помощью методов, использованных для холинорецептора. Хотя эти работы не исчерпывают всей проблемы, связанной со строением рецептора γ -аминомасляной кислоты, однако полученные сведения могут в значительной степени облегчить поиск новых синтетических агонистов и антагонистов ГАМК. С другой стороны, систематические исследования зависимости между строением и фармакологической активностью в этом ряду позволят получить более полное представление о структуре ГАМК-рецептора.

Среди большого числа исследованных природных и синтетических аналогов ГАМК значительное место занимают производные с заместителями в углеродной цепи, соединения с модифицированными группами COOH и NH_2 или триметиленовой цепочкой (структурные аналоги), а также сложные эфиры и N-ацильные производные ГАМК (связанные формы), которые и будут рассмотрены далее.

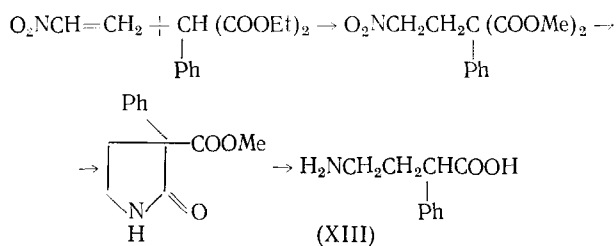
ГАМК реакцией фенилацетонитрила с этилбромацетатом с последующим восстановлением и гидролизом образующегося этилового эфира β -циан- β -фенилпропионовой кислоты⁴⁹.

В 1974 г. описан новый синтез вещества (X) из α -фенил- β -аланина с использованием реакции Арндта — Айстерта⁵⁰:

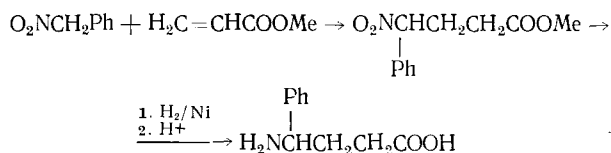


Исследования Перекалина и сотр., посвященные разработке общего метода синтеза замещенных γ -аминомасляных кислот, привели к получению различных производных, что способствовало выяснению зависимости между структурой и фармакологической активностью этого типа соединений. При использовании вместо нитростирола ряда других нитроолефинов по схеме (1) получены β -изопропил-, β -*n*-метоксифенил-, β -*n*-окси-*m*-метоксифенил-, β -2-фурил- и β -2-тиенил-ГАМК⁵¹, β -(*o*-толил)-, β -(*m*-толил)-^{52, 53} и β -(*n*-толил)-ГАМК⁵⁴, а также ряд производных β -фенил-ГАМК, содержащих различные заместители в бензольном кольце⁵⁵.

Для получения α -фенил-ГАМК (XIII)⁵⁶ конденсировали нитроэтилен с фенилмалоновым эфиром, и образующийся эфир γ -нитрокарбоновой кислоты восстанавливали в соответствующий эфир α -пирролидон- β -карбоновой кислоты; гидролиз последнего приводил к соединению (XIII):

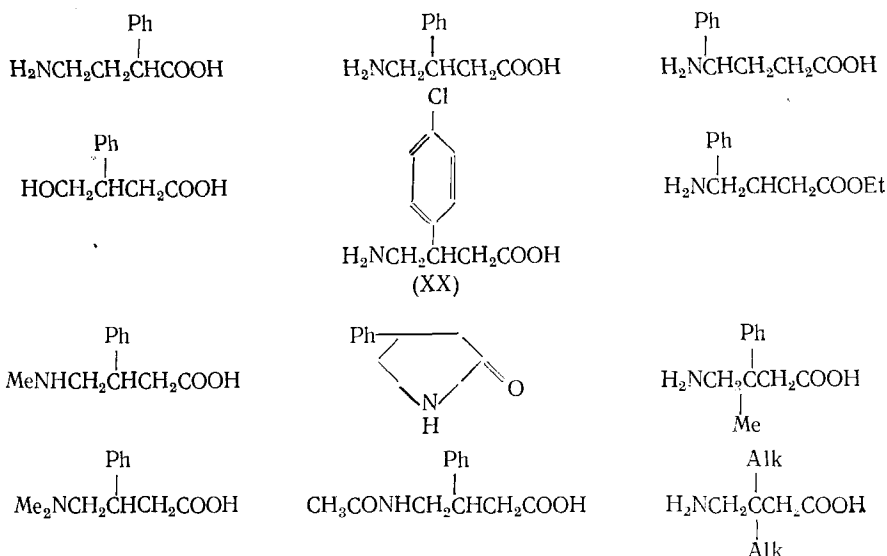


Взаимодействием фенилнитрометана с метакрилатом⁵² в присутствии фтористого калия удалось получить метиловый эфир γ -нитро- γ -фенилмасляной кислоты, который затем обычным методом превращали в γ -амино- γ -фенилмасляную кислоту:



Подобным образом нуклеофильным присоединением нитрометана к метилметакрилату и нитроэтана к метилакрилату⁵⁷ получали метиловые

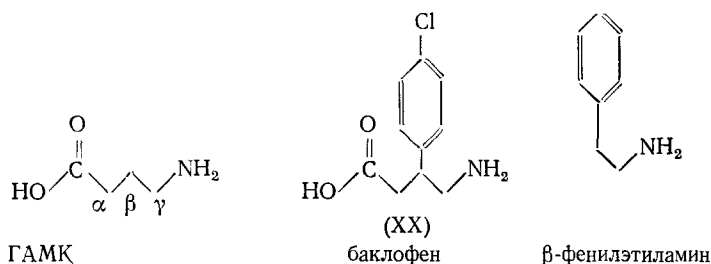
Конденсация 1 моля бензальдегида с 2 молями ацетоуксусного эфира приводит к эфиру α, α' -диацетил- β -фенилглутаровой кислоты (XVI), который при обработке щелочью отщепляет обе ацетильные группы и омыляется в β -фенилглутаровую кислоту (XVII). Дегидратация и циклизация кислоты (XVII) под действием уксусного ангидрида и последующее нагревание с аммиаком приводят к имиду β -фенилглутаровой кислоты (XVIII), который затем превращают в амид (XIX). Последний при перегруппировке Гофмана дает β -фенил- γ -аминомасляную кислоту (X). Интенсивные синтетические исследования, проводимые химиками фирмы «Циба — Гейги», привели к получению целого ряда производных ГАМК^{62, 63}:



Из полученных производных, способных проникать через ГЭБ⁶², наиболеешей фармакологической активностью обладала β -(*n*-хлорфенил)-ГАМК (XX). После широких клинических исследований было выявлено, что это соединение является эффективным мышечным релаксантом, и препарат на его основе под фирменным названием лиоресал или баклофен (последнее более распространено) стал выпускаться для медицинского применения. В 1971 г. в Вене состоялся международный симпозиум, посвященный применению этого препарата в терапевтической практике. Основным показанием для применения баклофена является лечение больных со спастическим параличом⁶⁴, включая рассеянный склероз⁶⁵. Большой интерес вызывают сообщения об использовании баклофена в сочетании с фенотиазиновыми препаратами при лечении больных хронической шизофренией⁶⁶. Предполагают, что использование баклофена (и ряда других производных ГАМК) в сочетании с нейролептиками обеспечивает более эффективное подавление дофаминергических механизмов мозга, а следовательно, и более успешное лечение шизофрении при снижении дозы нейролептиков⁶⁷.

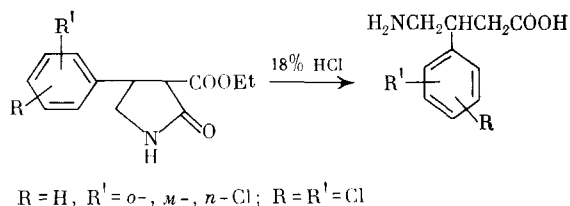
Сходство химической структуры β -(*n*-хлорфенил)-ГАМК и ГАМК давало основание предположить, что механизм действия баклофена связан с активированием ГАМК-рецептора, а также что он, возможно, оказывает влияние на процессы образования и деградации ГАМК. Однако в эксперименте на изолированном мозге лягушки установлено, что по

сравнению с ГАМК баклофен обладает лишь слабым угнетающим эффектом⁶⁸. Кроме того, поскольку тормозное действие баклофена не уменьшалось под влиянием бикукуллина (антагониста ГАМК)^{69, 70} и стрихнина (антагониста глицина)⁶⁹, его действие на ЦНС нельзя объяснить активацией рецепторов ГАМК и глицина на нейронах спинного мозга. Введение животным высоких доз баклофена (30 мг/кг) не вызывало сколько-нибудь заметного влияния на концентрацию ГАМК в мозге⁷¹. Все это дает основание считать, что ГАМК и баклофен имеют различные механизмы действия. Авторы работы⁶⁷ считают, что действие баклофена обусловлено активацией не ГАМК-рецептора, а адренорецептора. Можно предположить, что терапевтическое действие баклофена, а также и фенибута связано с наличием в их молекуле β-фенилэтиламинной функции, тем более что было отмечено сходство в угнетающем действии катехоламинов и производных β-фенил-ГАМК⁷².

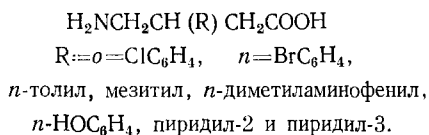


Было также изучено действие β-(*m*-хлорфенил)-, β-(*o*-хлорфенил)-, β-(*n*-фторфенил)- и β-(*n*-изопропилфенил)-ГАМК, а также β-2-нафтил-ГАМК на корковую активность у животных⁷². Все изученные производные обладали ингибирующим действием, но меньшим, чем баклофен.

Ряд производных β-фенил-ГАМК, включая баклофен, предположено применять в качестве седативных средств. Они были получены кислотным гидролизом 4-(*R*, *R'*-фенил)-3-карбалкокиспирролидонов-2⁷³.



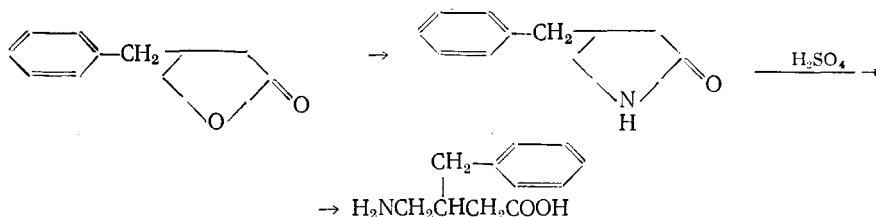
Запатентован аналогичный способ получения целого ряда β-фенил-замещенных ГАМК, состоящий в гидролизе соответствующих пирролидонов⁷⁴.



Для выяснения зависимости между структурой вещества и его физиологическим действием может представлять интерес изучение гетероциклических аналогов фенибута, однако в патенте⁷⁴ отсутствуют подробные

данные о биологической активности и лишь указано, что все полученные соединения обладают седативным и снотворным действием.

Седативное и противосудорожное действие проявляет также β -бензил- γ -аминомасляная кислота, которая получена аминированием β -бензил- γ -бутиролактона жидким аммиаком под давлением с последующей обработкой образующегося 4-бензилпиролидона-2 гидратом окиси бария и серной кислотой⁷⁵:

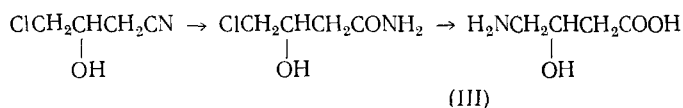


Психотропную активность проявляет и 4-фенилпиirroлидон-2, образующийся при циклизации β -фенил-ГАМК⁷⁶, а также 4-(полиалкоксофенил)-пиirroлидоны-2⁷⁷.

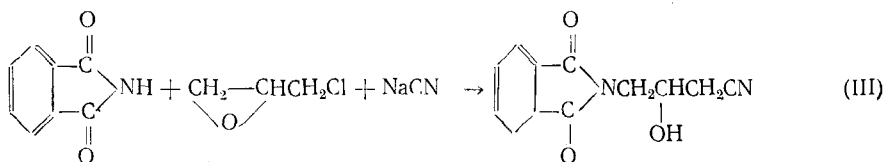
Следует отметить, что при фармакологическом и клиническом изучении β -фенилпроизводных ГАМК использовались их рацематы. Для изучения молекулярного механизма действия этих соединений большой интерес может представить исследование их стереоспецифичности. Первый шаг в этом направлении был сделан Купришевским и сотр.⁷⁸, которым удалось расщепить рацемическую β -фенил- γ -аминомасляную кислоту на ее энантиомеры ($[\alpha]_D$ равно $+3,2^\circ$ и $-3,7^\circ$) фракционной кристаллизацией диастереомерных солей N-карбобензокси- β -фенил- γ -аминомасляной кислоты с цинхонидином. Для определения абсолютной конфигурации полученных энантиомеров была проведена их корреляция с β -фенилмасляной кислотой, конфигурация которой известна, посредством их дезаминирования нитрозилбромидом с последующим восстановлением образующейся β -фенил- γ -броммасляной кислоты амальгамой натрия. Было установлено, что правовращающий изомер имеет *L*-конфигурацию (или по системе Прелога — Кана *S*-конфигурацию), а левовращающий — *D(R)*-конфигурацию. Как показано Хауниной⁷⁹, *L*- β -фенил-ГАМК вдвое активнее *DL*-соединения, тогда как *D*-изомер совершенно неактивен. Увеличение активности при переходе от рацемата к *L*-изомеру не сопровождается ростом токсичности, что, по мнению автора⁷⁹, дает основание предположить у *L*-изомера большую силу лечебного эффекта и большую терапевтическую широту действия по сравнению с применяемым в настоящее время рацематом. Надо полагать, что один из энантиомеров баклофена также будет эффективнее рацемата.

Впервые данные о наличии в мозге β -окси- γ -аминомасляной кислоты (III) были представлены Хаяши в 1956 г., а его последующие исследования позволили высказать предположение о важной роли этого вещества в деятельности мозга. Было показано, что соединение (III) является чрезвычайно интересным фармакологическим агентом, и в настоящее время под фирменным названием гамибетал оно нашло широкое применение в клинике¹⁵. Впервые β -окси-ГАМК получил Томита⁸⁰ в 1923 г. В СССР синтез этого препарата, которому было присвоено название буксамин, был осуществлен Мамаевым и Шкуро в Институте органической химии СО АН СССР⁸¹. Для получения (III) японские химики⁸² исходили из ГАМК, которая при облучении ртутной лампой хлорируется в β -положение. Обработка β -хлор-ГАМК щелочью приводит к (III).

Другой метод синтеза заключается в обработке β -окси- γ -хлорбутиронитрила перекисью водорода с последующим аминированием и гидролизом образующегося β -окси- γ -хлорбутирамида⁸³:

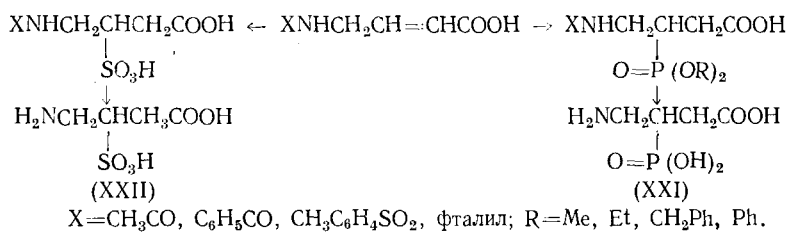


Удобный метод получения (III) состоит во взаимодействии эпихлоргидрина с фталимидом и цианистым натрием с последующим гидролизом образующегося γ -фталимидо- β -оксибутиронитрила⁸⁴:



Противоэпилептическим действием обладает β -хлор-ГАМК, полученная действием PCl_5 на метиловый эфир β -окси-ГАМК и кислотным гидролизом образующегося эфира⁴⁹.

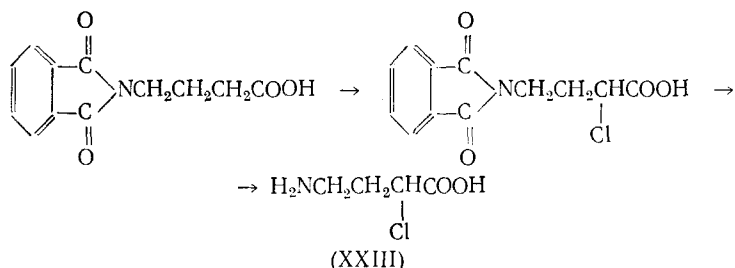
Синтезирована β -фосфорно-ГАМК (XXI), которая проявляет седативное действие и, как указано авторами, может применяться при лечении эпилепсии⁸⁵. Она получена реакцией N-замещенной γ -аминокроотоновой кислоты с триалкил (арил) фосфитами и последующим удалением защитных групп кипячением с бромистоводородной кислотой:



Обработка γ -фталимидокроотоновой кислоты бисульфитом натрия или калия приводит к β -сульфо-ГАМК (XXII), обладающей противоэпилептической и противосудорожной активностью⁸⁶.

Среди α -замещенных ГАМК широкому фармакологическому исследованию были подвергнуты хлор-, amino-, окси- и меркаптопроизводные, из числа которых α -амино- и α -окси-ГАМК обнаружены в мозге млекопитающих¹. Для получения α -хлор- γ -аминомасляной кислоты (XXIII) гидролизуют соляной кислотой этиловый эфир α -бром- γ -фталидомасляной кислоты, в результате чего наряду с удалением фталильной группы происходит замена атома брома на хлор⁸⁷. В 1971 г. описан улучшенный метод, состоящий во взаимодействии γ -фталидомасляной

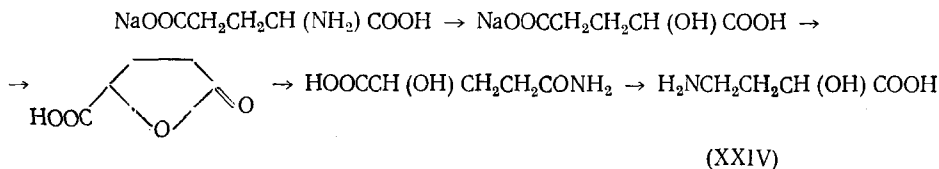
кислоты с газообразным хлором и последующем гидролизе соляной кислотой⁸⁸.



Фармакологический эксперимент показал, что α -хлор-ГАМК, по-видимому, хорошо проходит через ГЭБ и оказывает нормализующее действие при нарушениях функции мозга⁸⁹. С целью получения оптически активных изомеров фталильное производное рацемата (XXIII) расщеплено с помощью хинина⁹⁰, однако фармакологические свойства полученных энантиомеров ($[\alpha]_D^{25} = \pm 9,2^\circ$) описаны не были.

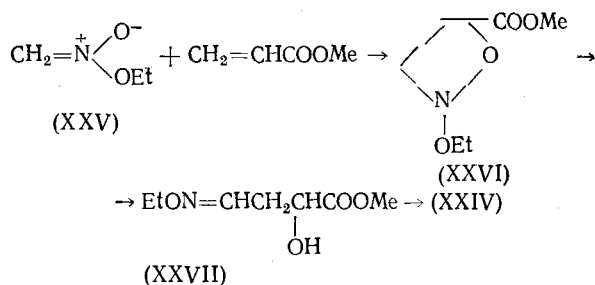
Высокой степенью нейротоксичности обладает α , γ -диаминомасляная кислота⁹¹. Введение животным α , γ -диаминомасляной кислоты приводит к клоническим судорогам, которые заканчиваются гибелью животных⁹². Эта кислота является одним из главных структурных элементов ряда пептидных антибиотиков, в связи с чем синтез ее детально изучен⁹³. Противосудорожное действие, сравниваемое с действием β -окси-ГАМК, при внутривбрюшинном введении мышам оказывает α -окси-ГАМК (XXIV), причем токсичность ее меньше, чем у ГАМК; α -меркапто-ГАМК не обладает противосудорожной активностью⁹⁴.

В последние годы значительный интерес был проявлен к α -окси-ГАМК после того, как было установлено, что новые аминогликозидные антибиотики, бутирозины А и В, обладающие высокой противомикробной активностью, содержат эту аминокислоту. В связи с этим был осуществлен синтез целого ряда модифицированных аминогликозидных антибиотиков, ацилированных α -окси- γ -аминомасляной кислотой⁹⁶⁻⁹⁸, и разработаны новые методы получения самой аминокислоты. Простой способ получения (XXIV) — замена α -амино-группы в α , γ -диаминомасляной кислоте на окси-группу с помощью диазотирования^{99, 100}. Японские ученые получили с хорошим выходом *R*- и *S*-энантимеры (XXIV) реакцией *RS*- α -окси- γ -бутиролактона с фталимидом калия в ДМФА, последующим расщеплением фталимидного производного на изомеры через *L*-амфетаминовые соли и их гидролизом соляной кислотой¹⁰¹. При обработке натриевой соли *L*-глутаминовой кислоты нитритом натрия и соляной кислотой образуется γ -карбокси- γ -бутиролактон, который при взаимодействии с аммиаком превращается в *L*-2-оксиглутарамовую кислоту; реакция последней с гипохлоритом приводит к *L*-изомеру (XXIV)¹⁰².



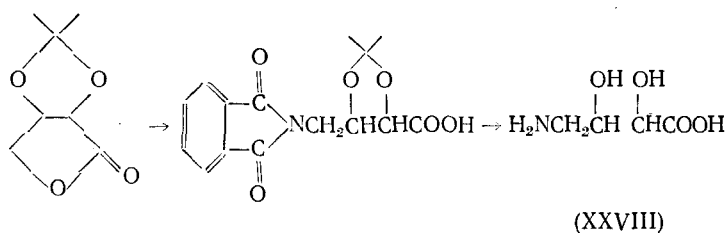
Возможно также получение *L*-энантиомера (XXIV) аэробной ферментацией некоторых штаммов *Acetobacter* на питательной среде, содержащей рацемическую смесь, с выходом 15,3%¹⁰³. Принципиально новый

метод синтеза α -окси-ГАМК предложен недавно японскими исследователями¹⁰⁴. При региоспецифическом дипольном циклоприсоединении нитронового эфира (XXV) к метилакрилату образуется 5-карбометокси-2-этокси-изоксазолидин (XXVI). Нагревание соединения (XXVI) при 100° приводит к этоксииминосоединению (XXVII), гидрированием которого и последующим кислотным гидролизом получают α -окси-ГАМК¹⁰⁴:



По аналогичной схеме, используя метилкротонат, получают α -окси- β -метил-ГАМК¹⁰⁴. Отметим также, что реакцией пантолактона (α -окси- β,β -диметил- γ -бутиролактона) с фталимидом калия и последующим удалением фталильной группы синтезирована α -окси- β,β -диметил-ГАМК (γ -пантонин) — аналог пантовой кислоты, предшественника пантотеновой кислоты (витамина B₃)¹⁰⁵.

Интересным физиологически активным соединением, содержащим в своей структуре $\alpha(R), \beta(R)$ -диокси-ГАМК (XXVIII), является эритаденин — $\alpha(R), \beta(R)$ -диокси- γ -(9-аденил) масляная кислота. В связи с осуществлением полного синтеза эритаденина¹⁰⁶ был разработан способ получения кислоты (XXVIII) из 2,3-*O*-изопропилиден-*D*-эритронолактона по следующей схеме:



Наряду с изучением β -фенилзамещенных ГАМК широко исследовались синтез и фармакология α -фенилзамещенных¹⁰⁷. Однако полученные соединения обладали лишь незначительной стимулирующей активностью, поэтому дальнейшие работы в этом направлении продолжены не были.

Анализируя имеющуюся информацию о фармакологических свойствах замещенных по углеродной цепи производных ГАМК, можно сделать некоторые выводы о зависимости между химической структурой и физиологическим действием в этом ряду соединений. Введение в β -положение заместителей (хлорфенильная, окси-, сульфо- и фосфонатная группы) приводит к веществам, которые обладают сильным угнетающим действием. Это дает основание предположить, что такие соединения проникают через ГЭБ, хотя прямых доказательств их прохождения в мозг в большинстве случаев получено не было. Перемещение этих группировок в α - или γ -положение не влияет на прохождение через ГЭБ, но при-

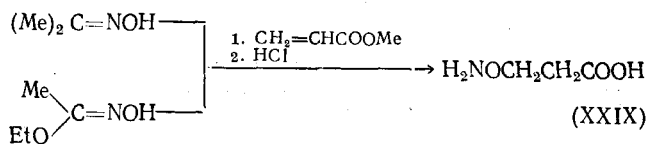
водит к значительному снижению угнетающего эффекта, хотя в ряде случаев введение заместителей в α -положение (хлор, гидроксил, амино-группа) придает соединениям ценные фармакологические свойства. Наличие в молекуле ГАМК в β -положении одновременно фенильной и алкильной групп, а также одной или двух алкильных групп не приводит к появлению у этих соединений нейротропных свойств. В то же время β -фенил- α -окси-ГАМК по силе действия на ЦНС не отличается от β -фенил-ГАМК¹⁰⁸. Некоторое повышение активности было отмечено при введении заместителей в фенильное кольцо β -фенил-ГАМК, причем наиболее значительное увеличение отмечено для *para*-производных⁶³.

Как уже отмечалось, реализация тормозного действия ГАМК обусловлена ее взаимодействием с рецептором. Можно предположить, что β -замещение является наиболее благоприятным для сохранения такой конформации молекулы, которая соответствует предполагаемой структуре ГАМК-рецептора (для β -окси-ГАМК это показано расчетами), причем наличие определенных заместителей может обеспечить дополнительное взаимодействие с активной поверхностью рецептора. О важной роли пространственного строения молекулы убедительно свидетельствует тот факт, что фармакологическую активность проявляет лишь один из стереоизомеров β -фенил-ГАМК.

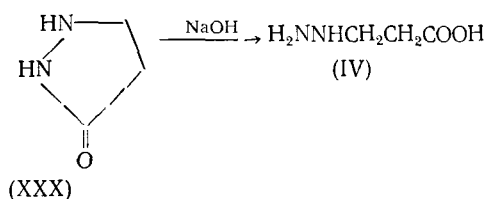
IV. СТРУКТУРНЫЕ АНАЛОГИ ГАМК

Один из приемов, который был использован для создания новых лекарственных средств направленного действия, состоял в замене групп CH_2 , COOH и NH_2 в молекуле ГАМК на структурно родственные им группировки. Такая модификация в ряде случаев привела к получению веществ, которые специфически ингибируют активность ферментов, участвующих в метаболизме ГАМК, а следовательно, влияющих на ее содержание в мозге. Наиболее интересными веществами этого типа являются изостерные аналоги ГАМК — β -аминооксипропионовая (XXIX) и β -гидразинопропионовая кислоты (IV), в которых CH_2 -группа ГАМК замещена соответственно на атом кислорода и NH -группу. Эти соединения обладают исключительно высокой ингибирующей активностью в отношении трансаминазы ГАМК; такая активность определяется наличием остатков гидроксилamina¹⁰⁹ и гидразина¹¹⁰, способных реагировать с альдегидной группой пиридоксаль-5'-фосфата, а также сходством структуры соединений со структурой субстрата. Можно ожидать, что соединения (XXIX) и (IV), ингибируя трансаминирование ГАМК и тем самым повышая ее содержание, будут обладать психотропной активностью.

β -Аминооксипропионовая кислота (XXIX) синтезирована реакцией ацетоксима¹⁰⁹ или оксиминоуксусного эфира¹¹¹ с метилакрилатом по Михаэлю и последующим удалением защитных групп:

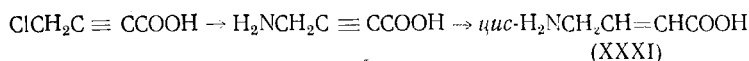


Ван-Гельдер¹¹⁰ получил β -гидразинопропионовую кислоту (IV) омылением 3-пиразолидона (XXX):



Другой способ получения (IV) основан на взаимодействии β-хлорпропионовой кислоты ¹¹² или ее *трет*-бутилового эфира ¹¹³ с гидразином. При обычных путях введения β-гидразинопропионовая кислота проникает через ГЭБ и вызывает у мышей отчетливый седативный эффект, который связан, по мнению автора ¹¹⁴, с повышением содержания ГАМК в мозге.

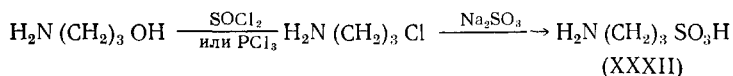
Авторы работы ¹¹⁵ сообщили о синтезе γ-аминотетроловой кислоты (VII) аминированием γ-хлортетроловой кислоты:



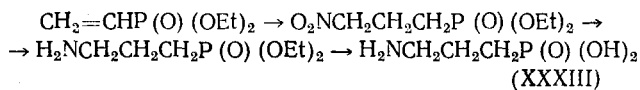
Кислота (VII) является простейшим аналогом ГАМК с фиксированной за счет наличия ацетиленовой связи конформацией.

Восстановлением (VII) над 10%-ным палладием на сульфате бария получают *цис*-4-аминокротоновую кислоту (XXXI); *транс*-изомер (VIII) образуется при дегидратации β-окси-ГАМК концентрированной серной кислотой. Благодаря наличию двойной связи, ограничивающей подвижность молекулы, соединения (VIII) и (XXXI) можно рассматривать как жесткие аналоги ГАМК в раскрытой и сложенной конформации ²⁶, соответственно. Аналоги (VII) и (VIII) в экспериментах на верхнем шейном ганглии крыс вызывают тормозной эффект, сходный с действием ГАМК ¹¹⁶. Ацетиленовое производное (VII) является также сильным конкурентным ингибитором трансаминазы ГАМК ¹¹⁷; весьма вероятно, что и этиленовый аналог (VIII) будет угнетать активность этого фермента.

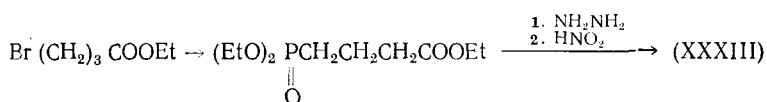
Сульфoаналог ГАМК — 3-аминопропансульфокислота (гомотаурин) (XXXII) — обладает сильным тормозным эффектом ¹¹⁸, а также проявляет гипотензивное и кардиотоническое действие ¹¹⁹. В патенте ¹²⁰ указывается, что гомотаурин может применяться как депрессант ЦНС. Сообщается также о противоэпилептическом действии гомотаурина. Для синтеза сульфокислоты (XXXII) 3-аминопропанол переводят в 3-амино-1-хлорпропан, который затем обрабатывают сульфитом натрия ¹²⁰:



Фосфоновый аналог ГАМК, γ-аминопропилфосфоновая кислота (XXXIII), получена присоединением нитрометана к О,О-диэтилвинилфосфонату с последующим восстановлением нитрогруппы гидролизом фосфонового эфира ¹²²:



Описан также синтез (XXXIII) взаимодействием эфира γ-броммасляной кислоты с триэтилфосфитом и последующим аминированием по Курциусу ¹²³:



К сожалению, сведения о фармакологическом изучении соединений (VII), (VIII), (XXIX), (XXXI) и (XXXIII) весьма ограничены или вообще отсутствуют.

Замена группы NH_2 ГАМК на группу OH приводит к γ -оксимасляной кислоте. Это соединение в виде натриевой соли широко используется в медицине в качестве малотоксичного неингаляционного наркотика. Исследованиям, связанным с изучением этого препарата, посвящен ряд обзоров^{124, 125}.

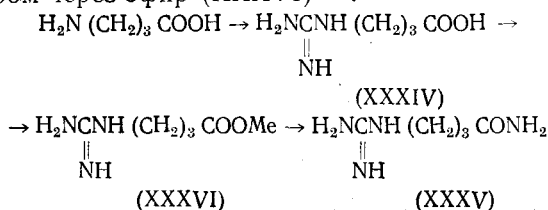
V. СВЯЗАННЫЕ ФОРМЫ ГАМК

При обмене ГАМК в ткани головного мозга она дезаминируется, что приводит к образованию γ -оксимасляной кислоты и полуальдегида янтарной кислоты¹. В организме животных и человека существуют и иные пути утилизации, приводящие к связанным формам ГАМК, которые являются физиологически активными соединениями. Содержание таких веществ в мозге колеблется от 0,0002 до 0,012%, но для большинства из них не изучены конкретные метаболические пути образования; очень мало известно об их физиологическом значении в нормальном функционировании мозга. Экспериментальное изучение связанных форм ГАМК показало наличие у них ценных фармакологических свойств, и возможность их использования в медицинской практике продолжает изучаться. В то же время весьма перспективным направлением поиска новых лекарственных средств на основе ГАМК оказался путь химического соединения молекулы ГАМК с другими физиологически активными веществами по аминной или карбоксильной функциональным группам, что способствует снижению полярности, а в ряде случаев и повышению липофильности молекулы, и приводит к получению веществ, хорошо проникающих через ГЭБ и оказывающих преимущественно центральное действие.

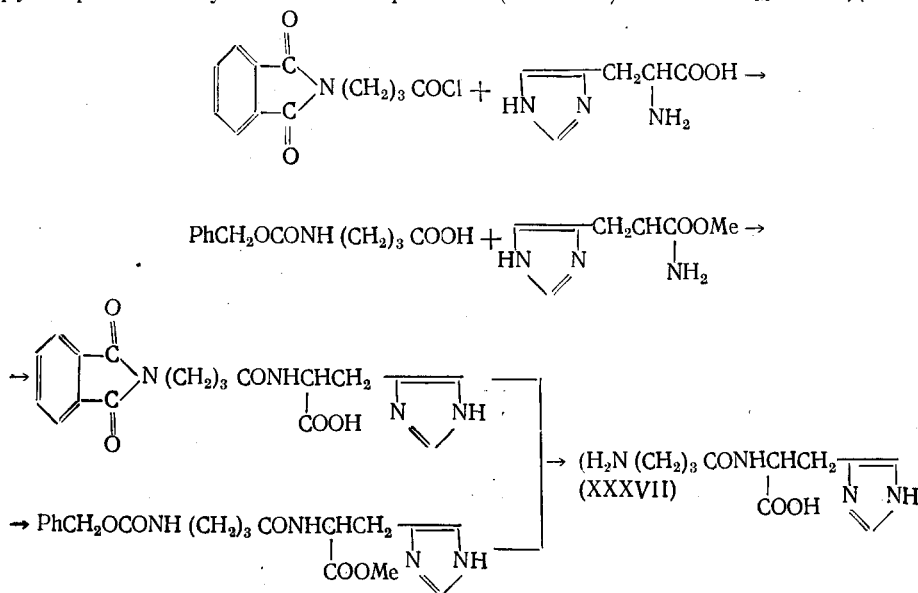
Этерификацией ГАМК получены ее сложные эфиры, которые при обычных путях введения показали выраженное нейротропное действие, сходное по характеру с действием самой ГАМК¹²⁶; наибольшую активность в дозах, далеких от токсических, проявил цетиловый эфир, имеющий наиболее длинную цепь из всех изученных эфиров¹²⁷ (исключением являлся только октадециловый эфир¹²⁸). Холиновый эфир ГАМК, γ -аминобутирилхолин, обнаруженный в мозге млекопитающих, обладает тормозным действием в различных отделах головного мозга¹²⁹. Хоуэлл¹³⁰ считает, что γ -аминобутирилхолин является медиатором торможения в нервной системе, так как он обладает большей степенью стерохимического подобия со специфическим антагонистом ГАМК — бикукуллином, чем сама γ -аминомасляная кислота; однако это предположение не получило дополнительного экспериментального доказательства. Данные об изучении фармакологического эффекта γ -аминобутирилхолина весьма незначительны, что, по-видимому, связано с его высокой токсичностью (в 600 раз большей, чем у ГАМК¹³¹); он обладает противосудорожным действием¹²⁹.

Гуанидиновое производное ГАМК — γ -гуанидиномасляная кислота (XXXIV) обнаружена в различных органах животных, включая мозг. Предполагают, что это соединение образуется в организме животных при связывании ГАМК с гуанидиновой группой аргинина, причем в

дальнейшем оно расщепляется с образованием мочевины и ГАМК. В отличие от ГАМК, соединение (XXXIV) оказывает возбуждающий эффект на ЦНС¹³². γ -Гуанидино- β -фенилмасляная кислота проявляет центральное действие, хотя и более слабое, чем β -фенил-ГАМК⁶³. Недавно было показано, что амид (XXXV) снижает содержание мочевины и глюкозы в крови больных диабетом¹³³. Кислота (XXXIV) синтезирована взаимодействием ГАМК с *o*-метилизотиомочевинной¹³⁴; амид (XXXV) получен обычным способом через эфир (XXXVI)¹³⁵:

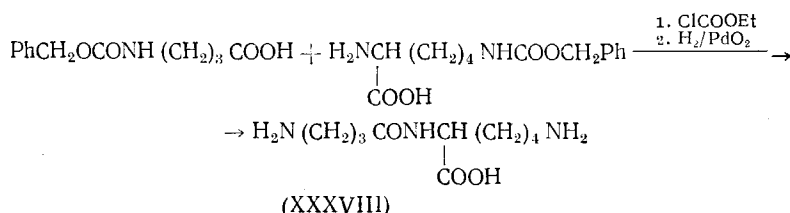


За последние 15 лет в тканях головного мозга различных животных обнаружен ряд дипептидов γ -аминомасляной кислоты, включая γ -аминобутирил-*L*-гистидин, гомокарнозин (XXXVII), γ -аминобутирил-*N*-метилгистидин, гомоансерин и α -(γ -аминобутирил)-*L*-лизин (XXXVIII). Гомокарнозин впервые выделен из мозга быка в 1961 г., а позднее обнаружен в мозге других животных (в значительных количествах — в мозге человека). Описаны фармакологические свойства гомокарнозина, в частности, его действие на ЦНС¹³⁶; ранее было отмечено противосудорожное действие гомокарнозина¹³⁷. Это соединение, наряду с карнозином и другими пептидами гистидина, предложено также применять в качестве средств, повышающих устойчивость организма животных и человека к различным бактериальным инфекциям¹³⁸. Для его получения используются обычные методы синтеза пептидов. Реакция хлорангидрида *N*-фталил- γ -аминомасляной кислоты с *L*-гистидином и последующее удаление фталильной защиты приводит к дипептиду (XXXVII). По другому способу *N*-карбобензоксиг-ГАМК конденсируют с метиловым эфиром *L*-гистидина в присутствии этилхлорформната и после удаления защитных группировок получают гомокарнозин (XXXVII) с высоким выходом¹³⁹:

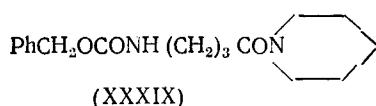


В качестве исходного соединения для синтеза (XXXVII) можно использовать и *n*-нитрофениловый эфир N-карбобензоксиг-АМК¹⁴⁰.

Группа Накаяма обнаружила в тканях мозга кролика¹⁴¹ и выделила в кристаллическом виде¹⁴² дипептид, который был идентифицирован как α-(γ-аминобутирил) лизин (XXXVIII). Концентрация этого пептида в мозге значительно меньше, чем концентрация гомокарнозина; отмечено, что его содержание в мозге и цереброспинальной жидкости взрослого человека выше, чем у детей, в то время как содержание гомокарнозина в этих же тканях выше у детей¹⁴². Возможно, что уровень пептидов (XXXVII) и (XXXVIII) в тканях мозга имеет важное физиологическое значение, однако их функция пока не установлена. Для получения α-(γ-аминобутирил)-L-лизина использован метод смешанных ангидридов, включающий конденсацию N-карбобензоксиг-АМК с N-карбобензоксиг-L-лизином в присутствии этилхлорформиата, с последующим удалением защитных групп над окисью палладия¹⁴¹.



Фоскер и Лоу¹⁴³ получили различные глутамилпроизводные АМК в надежде, что они будут проникать через ГЭБ и явятся дополнительным источником АМК; однако полученные соединения в исследованных биологических системах были неактивны. Полупродукт в синтезе пептидов АМК, N-карбобензоксиг-аминомасляная кислота, обладала выраженной противосудорожной активностью по тесту коразоловых судорог и электрошоковому тесту⁹⁴; это, по-видимому, связано с улучшением транспорта АМК в мозг. Реакцией N-карбобензоксиг-АМК в присутствии конденсирующих агентов с пиперидином получают N-карбобензоксиг-γ-аминобутирилпиперидин (XXXIX), обладающий анальгетической и антиацетилхолиновой активностью¹⁴⁴.

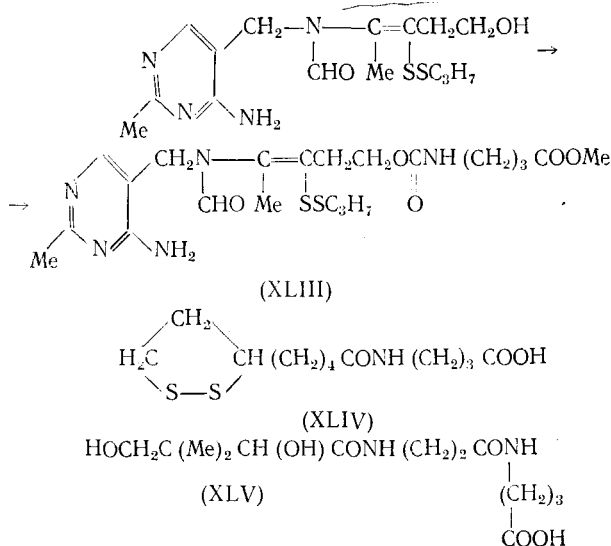


Перекалин и сотр.¹⁴⁵ осуществили синтез дипептидов β-фенил-АМК с целью пролонгирования ее действия и улучшения проникновения через ГЭБ. Конденсация метилового эфира β-фенил-АМК с N-карбобензоксиг-α-, β- и γ-аминокислотами или метиловых эфиров α-, β- и γ-аминокислот с N-карбобензоксиг-β-фенил-АМК в присутствии хлорокиси фосфора приводит к соответствующим защищенным дипептидам, при кислотном гидролизе которых удаляются защитные группы и образуются свободные дипептиды.

Природный гомолог D-пантотеновой кислоты (витамина В₃) — D-N-пантоил-γ-аминомасляная кислота (гомопантотеновая кислота) (XL) найдена в тканях головного мозга животных, в которых она присутствует в количестве 4—5 мкг на 1 г ткани¹⁴⁶.

Сообщалось, что в ацетоновом порошке мозговой ткани теленка присутствует фермент, который катализирует конденсацию пантотеновой кислоты и АМК, приводящую к образованию D-гомопантотеновой кисло-

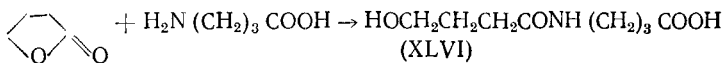
вано ГАМК-производное тиамина (XLIII). При действии фосгена на тиаминпропилдисульфид получают о-хлоркарбонилтиамин-S-пропилди-
сульфид, который реакцией с метиловым эфиром ГАМК образует соот-
ветствующее уретановое производное (XLIII) ¹⁶¹:



Сообщалось о дезинтоксицирующем действии N- α -липоил-ГАМК (XLIV) при ртутных и мышьяковистых отравлениях¹⁶². Соединение (XLIV) получено конденсацией смешанного ангидрида α -липоевой кислоты¹⁶³ или ее хлорангидрида¹⁶⁴ с ГАМК.

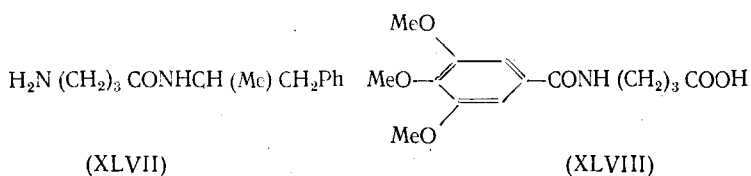
Синтез *N-D*-пантотеноил-ГАМК (XLV) осуществлен реакцией смешанного ангидрида *D*-пантотеновой и этилугольной кислот с ГАМК¹⁶⁴. Несомненно, широкое изучение фармакологических свойств соединений (XLIII)—(XLV), а также производных ГАМК с некоторыми другими витаминами может представить большой практический интерес.

Присоединение молекулы ГАМК к некоторым биологически активным веществам также привело в ряде случаев к получению соединений с различным спектром фармакологической активности. Учитывая относительно хорошую проницаемость γ -оксимасляной кислоты (ГОМК) и ее высокую нейротропную активность конденсацией γ -бутиролактона с ГАМК была синтезирована γ -оксипутирил- γ -аминомасляная кислота (XLVI) ^{165, 166}:



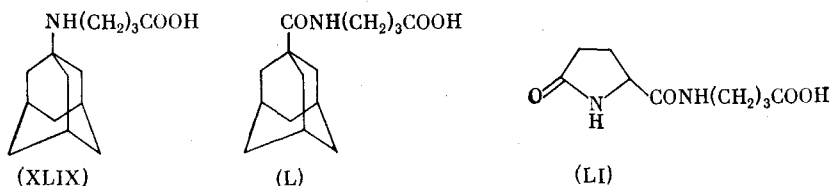
Внутрибрюшинное введение (XLVI) оказывает более сильное седативное и гипотермическое действие, чем введение ГОМК или ГАМК. Это, по-видимому, обусловлено в первую очередь специфическим влиянием целой молекулы γ -оксибутирил-ГАМК на мембраны и энергетические процессы в ткани мозга, а не действием продуктов ее распада¹⁶⁷.

Продукт конденсации ГАМК с фенамином, гаммофен (XLVII), легко проникает через ГЭБ и угнетает ориентировочные эффекты у белых мышей. Препарат обладает гипотермическим действием, потенцирует действие барбитала и хлоральгидрата, но, в отличие от большинства угнетающих средств, усиливает судорожное действие коразола¹⁶⁸.

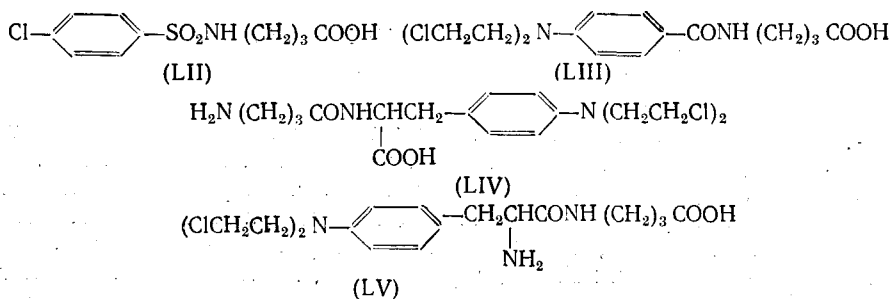


Производное галловой кислоты — 3,4,5-триметоксибензоил-ГАМК (XLVIII) в фармакологическом эксперименте (в дозах 100 мг/кг) эффективно предупреждает и подавляет мускульный тремор у белых мышей, вызванный треморином или оксотреморином. Предварительные клинические эксперименты показали возможность применения этого соединения для лечения паркинсонизма¹⁶⁹ и инфаркта миокарда¹⁷⁰. Производное (XLVIII) синтезировано ацилированием ГАМК по Шоттен — Бауману посредством 3,4,5-триметоксибензоилхлорида¹⁷¹ или реакцией смешанного ангидрида 3,4,5-триметоксибензойной и этилугольной кислот с этиловым эфиром ГАМК и омылением образующегося эфира¹⁷⁰.

Введение адамантильного радикала в молекулу ГАМК приводит к γ -(1-адамантиламино)масляной кислоте (XLIX), которая может найти применение при лечении паркинсонизма¹⁷². Однако сообщается¹²⁸, что этиловый эфир этой кислоты не проявляет признаков нейтропной активности. Адамантоильное производное (L), наряду с антибиотическим действием¹⁷³, обладало и седативным эффектом¹⁷⁴. Амидное производное L-пироглутаминовой кислоты и ГАМК (LI) проявляет психотропную активность¹⁷⁵.



С целью получения новых антидиабетиков в числе других соединений синтезирована N-(*n*-хлорбензолсульфонил)-ГАМК (LII)¹⁷⁶. Предпринимались попытки использования производных ГАМК в качестве противоопухолевых средств путем введения ее в структуру канцеролитического агента. Пептиды ГАМК, содержащие цитотоксическую группу N-бис-(2-хлорэтил)амин — (LIII)¹⁷⁷, (LIV) и (LV)¹⁷⁸ показали высокую избирательную противоопухолевую активность.



* *
*

Таким образом, исследование фармакологических свойств большого числа производных ГАМК позволило выявить и внедрить в медицинскую практику ряд эффективных препаратов, а также получить значительную информацию о связи между структурой, физико-химическими свойствами и активностью. В частности показано, что наиболее активными веществами с угнетающим типом действия явились соединения с заместителями в β -положении и свободными amino- и карбоксильной группами. Некоторые данные указывают, что для проявления фармакологической активности ГАМК необходимо наличие свободных amino- и карбоксильных функций. В то же время многие природные и синтетические амиды или сложные эфиры ГАМК обладают ценными фармакологическими, в том числе и нейротропными, свойствами; это, с одной стороны, может определяться их повышенной способностью проникать через биологические мембраны с последующим гидролизом сложноэфирной или амидной связи в организме, а с другой стороны, указывает на важность свойств остатка, введенного в молекулу ГАМК. Анализ и обобщение результатов, полученных эмпирическим путем, может сыграть важную роль для стимулирования более рационального синтеза физиологически активных производных ГАМК. Однако важнейшим условием направленного поиска новых психотропных препаратов в этом ряду является выяснение молекулярных механизмов действия ГАМК и ее активных производных.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. А. Сытинский, Гамма-аминомаслянная кислота в деятельности нервной системы, «Наука», Л., 1972.
2. M. Otsuka, Pharmacology and the Future of Man, Proc. V Int. Congr. Pharmacol., San Francisco, 1973, v. 4, p. 186.
3. D. Curtis, G. Johnston, *Ergebn. Physiol.*, **69**, 97 (1974).
4. Г. Х. Бунятян, ЖВХО им. Менделеева, **31**, 130 (1976).
5. Ю. Робертс, Журн. эвол. биох. и физиол., **9**, 445 (1973).
6. И. А. Сытинский, ЖВХО им. Менделеева, **31**, 137 (1976).
7. E. Roberts, *Biochem. Pharmacol.*, **23**, 2637 (1974).
8. М. Д. Машковский, Хим. фарм. ж., 1976, № 7, 3.
9. М. Д. Машковский, Н. Г. Плешаков, Р. А. Альтшулер, С. Я. Скачилова, Там же, 1975, № 9, 60.
10. Б. А. Казарян, Вopr. биохимии мозга, Ереван, **7**, 203 (1972).
11. J. Pisano, J. Wilson, S. Undenfriend, в кн. Inhibition in the Nervous System and γ -Aminobutyric acid., Pergamon Press, N. Y., 1960, p. 286.
12. S. Snodgrass, *Brain Res.*, **59**, 339 (1973).
13. R. Tapia, Там же, **69**, 225 (1974).
14. C. Baxter, в кн.: Handbook of Neurochemistry, Pergamon Press, N. Y., 1970, v. 3, p. 289.
15. И. А. Сытинский, ЖВХО им. Менделеева, **18**, 182 (1973).
16. E. Florey, *Naturwiss.*, **40**, 295 (1953).
17. B. Koide, E. Florey, *Comp. Biochem. Physiol.*, **51C**, 13 (1975).
18. A. Takeuchi, N. Takeuchi, *Neuropharmacology*, **14**, 627 (1975).
19. L. Kier, *Molecular Orbital Theory in Drug Research*, Academic, N. Y., 1971.
20. L. Kier, E. Truitt, *Experientia*, **26**, 988 (1970).
21. G. Johnston, *Biochem. Pharmacol.*, **17**, 2488 (1968).
22. R. Walker, G. Woodruff, G. Kerkut, *Comp. Gen. Pharmacol.*, **2**, 168 (1971).
23. L. Kier, J. George, *Experientia*, **29**, 501 (1973).
24. L. Kier, J. George, H. Holtje, *J. Pharm. Sci.*, **63**, 1435 (1974).
25. P. Beart, D. Curtis, G. Johnston, *Nature New Biol.*, **234**, 80 (1971).
26. G. Johnston, D. Curtis, P. Beart et al., *J. Neurochem.*, **24**, 157 (1975).
27. P. Andrews, G. Johnston, *Nature New Biol.*, **243**, 29 (1973).
28. D. Curtis, A. Duggan, D. Fellix, G. Johnston, *Nature*, **226**, 1222 (1970).
29. N. van Gelder, *Canad. J. Physiol. Pharmacol.*, **49**, 513 (1971).
30. E. Steward, R. Player, J. Quilliam, D. Brown, *Nature New Biol.*, **233**, 87 (1971).

31. E. Steward, *Acta Cryst.*, B29, 2038 (1973).
32. E. Steward, Там же, B29, 2825 (1973).
33. B. Pullman, H. Berthod, *Theor. Chim. Acta*, 36, 317 (1975).
34. R. Olsen, J. Lee, *Mol. Pharmacol.*, 11, 566 (1975).
35. S. Zukin, A. Young, S. Snyder, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71, 4802 (1974).
36. S. Enna, S. Snyder, *Brain Res.*, 100, 177 (1975).
37. M. Fujiwara, *Brit. J. Pharmacol.*, 55, 561 (1975).
38. R. Walker, M. Azanza, G. Kerkut, G. Woodruff, *Comp. Biochem. Physiol.*, 50C, 147 (1975).
39. M. Azanza, R. Walker, Там же, 50C, 155 (1975).
40. D. Ayres, *Chem. Commun.*, 1975, 440.
41. H. Schuette, A. Unverricht, *Z. Chem.*, 11, 107 (1971).
42. В. П. Кумарев, Г. А. Алмазов, *Ж. физ. химии*, 49, 1361 (1975).
43. Пат. Японии 01196 (1969); С. А., 70, 86262 (1969).
44. В. В. Перекалин, А. С. Сопова, *Ж. общ. химии*, 24, 513 (1954).
45. Р. А. Хаунина, *Фармакол. и токсикол.*, 27, 399 (1964).
46. И. П. Лапин, Р. А. Хаунина, А. С. Сопова, В. В. Перекалин, М. М. Зобачева, Т. Я. Хвильвицкий, Авт. свид. СССР № 245996 (1968); *Бюлл. изобр.*, 1969, № 2067.
47. Брит. пат. 1385846 (1974); С. А. 83, 3062 (1975); заявка ФРГ 2317180 (1974); С. А., 83, 43750 (1975).
48. Пат. Польши 64648 (1972); С. А., 78, 148196 (1973).
49. N. T. Вии, N. van Gelder, *Brit. J. Pharmac.*, 52, 401 (1974).
50. M. Sobocinska, B. Witezuk, G. Kupryszewski, *Rocz. Chem.*, 48, 1103 (1974).
51. В. В. Перекалин, М. М. Зобачева, *Ж. общ. химии*, 29, 2905 (1959).
52. А. А. Смирнова, В. В. Перекалин, В. А. Шербаков, *Ж. орг. химии*, 4, 2245 (1968).
53. Л. О. Шевелева, М. М. Зобачева, Т. Д. Жеведь, И. Д. Островская, в сб. XXVI Герценовские чтения, *Химия*, Научн. докл., Л., 1973, стр. 107.
54. М. М. Зобачева, В. В. Перекалин, А. С. Сопова, Авт. свид. СССР, № 382337 (1976); *Бюлл. изобр.*, 1976, № 2, 183.
55. И. С. Белостоцкая, К. М. Дюмаев, *Синтез природных соединений, их аналогов и фрагментов*, М.—Л., 1965, стр. 212.
56. О. С. Васильева, В. С. Гринева, М. М. Зобачева и др., в сб. XXVI Герценовские чтения, *Химия*, Научн. докл., Л., 1973, стр. 25.
57. К. А. Кленкина, И. Н. Розенталь, Г. П. Кострова, А. А. Смирнова, Там же, стр. 98.
58. Е. М. Данилова, М. М. Зобачева, Л. А. Мищенко, Там же, стр. 102.
59. E. Chojnacka-Wojcik, J. Hano, J. Sieroslawska, M. Sypniewska, *Arch. immunol. et ther. exp.*, 23, 733 (1975).
60. E. Chojnacka-Wojcik, J. Hano, J. Sieroslawska, M. Sypniewska, Там же, 23, 747 (1975).
61. М. М. Зобачева, Г. В. Ковалев, Н. С. Морозов, С. М. Гофман, В. В. Перекалин, Т. В. Шарковская, Всесоюзн. конф. «Синтез и механизм действия физиологически активных веществ», Тезисы докладов, Одесса, 1976, стр. 299.
62. J. Faigle, H. Keberle, *Postgrad. Med. J.*, 48, Supp. 5, 9 (1972).
63. H. Keberle, J. Faigle, J. Spasticity — a Topical Survey, Huber, Bern, 1972, p. 241.
64. E. Knutsson, U. Lindblom, A. Mårtensson, *Acta neurol. Scand.*, 48, 449 (1972).
65. R. Brogden, T. Speight, G. Avery, *Drugs*, 8, 1 (1974).
66. P. Frederiksen, *Lancet*, 1975, № 7908, 702.
67. A. Ljungdahl, K. Fuxe, T. Hokfelt, M. Mora, *Exp. Brain Res.*, 23, Suppl. 127 (1975).
68. A. Nistri, *Experientia*, 31, 64 (1975).
69. R. Davidoff, E. Sears, *Neurology*, 24, 957 (1974).
70. D. Curtis, C. Game, G. Johnston, R. McCulloch, *Brain Res.*, 70, 493 (1974).
71. W. Birkmayer, Spasticity — a Topical Survey, Huber, Bern, 1972, p. 117.
72. J. Davies, J. Watkins, *Brain Res.*, 70, 501 (1974).
73. Пат. Японии 29132 (1971); РЖХим., 1972, 5Н321.
74. Пат. Японии 40460 (1974); РЖХим., 1975, 15079.
75. Пат. Японии 28769 (1970); С. А., 74, 13424 (1971).
76. Пат. Японии 23733 (1971); РЖХим., 1972, 8Н334.
77. Заявка ФРГ 2413935 (1975); С. А., 84, 30878 (1976).
78. M. Sobocinska, G. Kupryszewski, M. Zobaczewa, *Rocz. chem.* 48, 461 (1974).
79. Р. А. Хаунина, *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, 72, 49 (1971).
80. M. Tomita, *Z. Physiol. Chem.*, 124, 253 (1923).
81. И. М. Виницкий, *Изв. СО АН СССР*, 1964, 154.
82. Пат. Японии 08682 (1971); С. А., 75, 36680 (1971).
83. Пат. ФРГ 2323043 (1973); С. А., 80, 37450 (1974).
84. Пат. Испании 391718 (1974); С. А., 80, 47461 (1974).
85. Пат. Японии 9688 (1971); РЖХим., 1971, 23Н263.
86. Пат. Японии 32689 (1970); С. А., 74, 76017 (1971).
87. Пат. Японии 13847 (1965); С. А., 63, 13048 (1965).
88. Пат. Японии 3964 (1971); С. А., 74, 124854 (1971).

89. T. Shiraishi, K. Watanabe, J. Physiol. Soc. Japan, 30, 399 (1968).
90. Пат. Японии 34689 (1972); РЖХим., 1973, 12Н233.
91. C. Che, W. Flory, R. Koeppe, Toxicol. Appl. Pharmacol., 23, 399 (1972).
92. E. Roberts, J. Wein, D. Simonsen, Vitamines and Hormones, 22, 503 (1964).
93. Э. Шпедер, К. Любке, Пептиды, т. 1, «Мир», М., 1967, стр. 218.
94. Y. Nishizawa, T. Kodama, G. Tsujino, J. Vitaminol., 14, 331 (1968).
95. P. Woo, H. Dion, Q. Bartz, Tetrahedron Letters, 1971, 2617.
96. H. Kawaguchi, T. Naito, S. Nakagawa, K. Fujisawa, J. Antibiotics, 25, 695 (1972).
97. Y. Takagi, D. Ikeda, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, Bull. Chem. Soc. Japan, 47, 3139 (1974).
98. J. Watanabe, T. Tsuchiya, S. Umezawa, H. Umezawa, Там же, 48, 2124 (1975).
99. L. Fowden, Biochem. J., 64, 323 (1956).
100. Пат. Японии 24917 (1974); С. А., 81, 4264 (1974).
101. Y. Saito, M. Heshimoto, H. Seki, T. Kamiyama, Tetrahedron Letters, 1970, 4863.
102. Пат. США 3823187 (1974); РЖХим., 1975, 12017.
103. Пат. США 3823069 (1974); РЖХим., 1975, 1005.
104. H. Sato, T. Kusumi, K. Imae, H. Kakisawa, Chem. Letters, 1975, 965.
105. В. М. Конелевич, Л. Н. Буланова, В. И. Гунар, Ж. общ. химии, 46, 2632 (1976).
106. T. Kamiya, Y. Saito, H. Hashimoto, H. Seki, Tetrahedron, 28, 899 (1972).
107. F. Leonard, A. Weingurt, M. Klein, H. Meyer, J. Med. Chem., 6, 539 (1963).
108. Р. А. Хаунина, Фармакол. и токсикол., 31, 202 (1968).
109. N. Schulmann, L. Paquette, R. Heinzelman, D. Wallach, J. Da Vanzo, M. Greig, Med. Pharm. Chem., 5, 464 (1962).
110. N. van Gelder, J. Neurochem., 15, 747 (1968).
111. Р. М. Хомутов, Ж. общ. химии, 31, 1992 (1961).
112. J. Howard, C. Gever, P. Wei, J. Org. Chem., 28, 868 (1963).
113. Пат. ГДР 76519 (1971); РЖХим., 1972, 6Н262.
114. N. van Gelder, J. Neurochem., 16, 1355 (1969).
115. P. Beart, G. Johnston, Austral. J. Chem., 25, 1359 (1972).
116. N. Bowery, G. Jones, Brit. J. Pharmac., 56, 323 (1976).
117. P. Beart, M. Uhr, G. Johnston, J. Neurochem., 19, 1849 (1972).
118. D. Curtis, J. Watkins, Pharmacol. Rev., 17, 347 (1965).
119. T. Furukawa, T. Hata, T. Okade, Folia Pharmacol. Japan, 67, 131 (1971).
120. Пат. Японии 02012 (1971); РЖХим., 1971, 21Н335.
121. G. Adembri, A. Bartolini, R. Bartolini, Brit. J. Pharm., 52, 439 (1974).
122. Т. А. Мастюкова, М. В. Лазарева, В. В. Перекалин, Изв. АН СССР, сер. хим., 1971, 1353.
123. J. Berrey, A. Isbell, G. Hunt, J. Org. Chem., 37, 4396 (1972).
124. Оксibuтират натрия, «Медицина», М., 1968.
125. А. Лабори, Регуляция обменных процессов, «Медицина», М., 1970, стр. 236.
126. A. Bertelli, L. Donati, V. Lami, G. Prino, M. Rossano, Int. J. Neuropharmacol., 7, 149 (1968).
127. Р. У. Островская, В. В. Парин, Н. М. Цыбина, Бюлл. экспер. биол. и мед., 73, 53 (1972).
128. Н. М. Цыбина, Р. У. Островская, Т. В. Протопопова, В. В. Парин, Н. И. Селезнев, А. П. Сколдинов, Хим. фарм. журн., 1974, № 9, 10.
129. H. Ashida, N. Takeuchi, A. Mori, D. Jinnai, Nature, 206, 514 (1965).
130. D. Howells, J. Pharm. Pharmac., 23, 794 (1971).
131. R. Gryglewski, Diss. Pharm., 15, 125 (1963).
132. D. Purpura, M. Girodo, H. Grundfest, Science, 127, 1179 (1958).
133. A. Miller, P. Chu, Biochem. Pharmacol., 20, 423 (1971).
134. T. Maeda, T. Fujiwara, K. Tomita, Bull. Chem. Soc. Japan, 45, 3628 (1972).
135. J. Edelson, J. Douglas, B. Ludwig, Arch. Int. Pharmacodyn., 197, 14 (1972).
136. M. Turnbull, P. Slater, J. Briggs, Там же, 196, 127 (1972).
137. T. Hayashi, в кн. Enzymes in Mental Health, Plenum Press, N. Y.—Toronto, 1966, p. 311.
138. Брит. пат. 1349415 (1974); РЖХим., 1975, 60235.
139. A. Fujii, K. Tanaka, Y. Tsuchiya, E. Cook, J. Med. Chem., 14, 354 (1971).
140. Пат. Японии 4783 (1973); РЖХим., 1973, 24Н338.
141. T. Nakajima, Y. Kakimoto, A. Kumon, J. Neurochem., 16, 417 (1969).
142. A. Kumon, Y. Kakimoto, T. Nakajima, Biochim. Biophys. Acta, 170, 200 (1970).
143. A. Fosker, H. Low, J. Chem. Soc., 1965, 7305.
144. Пат. Японии 1078 (1973); РЖХим., 1973, 22Н362.
145. Т. К. Буримова, М. М. Зобачева, Г. Б. Купришевский, В. В. Перекалин, А. А. Смирнова, Ж. общ. химии, 7, 537 (1972).
146. M. Davril, G. Biserte, P. Boulanger, Biochimie, 53, 419 (1971).
147. R. Fuerst, L. Li-chun, Biochem. Biophys. Acta, 86, 26 (1964).
148. А. Г. Мойсеенок, В. М. Конелевич, М. А. Израэлит, Л. М. Шмуйлович, Фармакол. и токсикол., 36, 385 (1973).

149. В. А. Розанов, Р. В. Амброх, В. И. Гунар, Всесоюзн. конф. «Синтез и механизм действия физиологически активных веществ», Тезисы докладов, Одесса, 1976, стр. 168.
150. Л. М. Карпов, Л. Г. Савлущинская, В. М. Копелевич, Т. Д. Мариева, Там же, стр. 170.
151. Б. Ф. Дорофеев, В. М. Копелевич, Л. А. Костенко, А. Г. Мойсеев, Там же, стр. 172.
152. Пат. Японии 732 (1962); *Dervent*, 5, N 4 (1966).
153. В. М. Копелевич, Г. С. Евдокимова, Т. Д. Мариева, Хим. фарм. ж., 1971, № 9, 21.
154. Т. Д. Мариева, В. М. Копелевич, В. И. Гунар, Там же, 1976, № 9, 67.
155. В. М. Копелевич, Л. М. Шмуйлович, Ф. М. Шемякин, А. Н. Кудрин, Л. Г. Полевой, Авт. свид. СССР № 382608 (1973); Бюлл. изобр., 1973, № 23, 57.
156. L. Pouling, *Science*, 167, 314 (1971).
157. J. Monro, *Lancet*, 173, № 7797, 262.
158. J. Ananth, *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., Toxicol.*, 5, 406 (1972).
159. В. М. Копелевич, Л. М. Шмуйлович, В. И. Трубников, Ф. М. Шемякин, Э. А. Бендигов, Н. В. Каверина, Авт. свид. СССР № 325232 (1971); Бюлл. изобр., 1972, № 3, 71.
160. Э. А. Бендигов, Л. М. Шмуйлович, В. М. Копелевич, Бюлл. эксп. биол. и мед., 73, 65 (1972).
161. В. М. Турсин, Т. И. Канина, Ж. орг. химии, 7, 2621 (1971).
162. Y. Oshima, A. Kasahara, M. Shibata, M. Mogi, *J. Pharm. Soc. Japan*, 85, 463 (1965).
163. Пат. Японии 8536 (1964); С. А., 61, 12006 (1964).
164. В. М. Копелевич, Л. Н. Буланова, Т. Д. Мариева, В. И. Гунар, Л. Г. Полевой, Всесоюзн. конф. «Синтез и механизм действия физиологически активных веществ», Тезисы докладов, Одесса, 1976, стр. 41.
165. В. М. Копелевич, Г. С. Евдокимова, Н. Д. Смашевский, Ж. общ. химии, 44, 1174 (1974).
166. В. М. Копелевич, Л. М. Шмуйлович, Л. Г. Полевой, Авт. свид. СССР № 313432 (1971); Бюлл. изобр., 1972, № 4, 59.
167. А. И. Балаклеевский, Республиканская конф. «Механизмы мозга в норме и патологии», Тезисы докладов, Минск, 1972, стр. 62.
168. С. Я. Арбузов, Фармакол. и токсикол., 31, 373 (1968).
169. M. Baraldi, A. Bertolini, G. Baggio, *Riv. Farmacol. Ter.*, 3, 179 (1972).
170. Пат. Испании 406424 (1975); С. А., 84, 73939 (1976).
171. Пат. ФРГ 2034192; С. А., 75, 5513 (1971).
172. Пат. США 3891697 (1975); РЖХим., 1976, 6068.
173. Пат. США 3625985; С. А., 76, 60079 (1972).
174. A. Bottazzi, *Riv. Farmacol. Ter.*, 4, 137 (1973).
175. Заявка ФРГ 2423390 (1974); С. А., 84, 122346 (1976).
176. F. Muzalevski, G. Kupryszewski, *Diss. Pharm.*, 24, 43 (1972).
177. S. Fu, *J. Med. Chem.*, 9, 214 (1966).
178. В. В. Лаукайтис, Вопр. онкологии, 18, 83 (1972).

Всесоюзный научно-исследовательский
витаминовый институт, Москва