

УДК 547.466.3; 615.012.1

## УСПЕХИ ПОИСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ $\gamma$ -АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ

*B. M. Копелевич*

Рассмотрены вопросы, связанные с поиском новых психотропных средств на основе  $\gamma$ -аминомасляной кислоты — медиатора центрального торможения. Обсуждены принципы рационального построения новых лекарственных средств в ряду производных  $\gamma$ -аминомасляной кислоты и представлены методы их химического синтеза. Приведены данные о конформации  $\gamma$ -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. $\gamma$ -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  $\gamma$ -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 млекопитающих<sup>1—3</sup>. 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 распаде<sup>4</sup>, а также о механизме торможения с участием системы ГАМК<sup>5</sup>. Было отмечено, что при некоторых психических заболеваниях происходит нарушение обмена ГАМК<sup>6</sup>. Эти факты в последние годы послужили основанием для построения ряда гипотез патогенеза психических заболеваний<sup>7, 8</sup>, однако использование ГАМК и ее производных в качестве лекарственных средств началось значительно раньше. Фармакологическое и клиническое исследование  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, начатое в начале 50-х годов, завершилось созданием эффективного лекарственного препарата<sup>9</sup>, 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-

6 - C - C - C - 000  
1 m.

полняя определенную роль в обмене углеводов, аминокислот, биогенных аминов, гормонов, фосфолипидов<sup>10</sup> и являясь предшественником ряда физиологически активных веществ<sup>11</sup>. Работы последних лет показали важную роль ГАМК в синтезе белков<sup>12, 13</sup>. 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<sup>1, 2</sup>, ее биохимических функциях<sup>4, 14</sup> и клиническом применении<sup>9, 15</sup>. Однако в обзورах 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  $\gamma$ -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. Флори<sup>16</sup>. До последнего времени считалось, что этот фактор идентичен  $\gamma$ -аминомасляной кислоте. Однако в 1975 г. тот же Флори экспериментально показал, что ингибирующее действие фактора торможения лишь на 35% обусловлено наличием в нем ГАМК<sup>17</sup>. В составе этого фактора подобным эффектом обладают также аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и таурин (30%); остальная часть тормозного действия обусловлена, по-видимому, присутствием  $\beta$ -гуанидинопропионовой,  $\gamma$ -гуанидиномасляной и  $\gamma$ -амино- $\beta$ -оксимасляной кислот<sup>17, 18</sup>. 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 receptor ГАМК. Ряд работ последних лет посвящен установлению особенностей структуры этого receptor, методам его выделения, условиям взаимодействия с ним производных ГАМК.

Исходя из представлений о взаимодополняемости структур лекарственного вещества и receptor, один из путей решения вопроса о строении ГАМК-reцептора состоял в изучении таких структурных черт ГАМК и ее агонистов, которые обеспечивают оптимальное взаимодействие с receptorом. Кир<sup>19</sup> предположил, что энергетически предпочтительная конформация вещества идентична той конформации, в которой оно взаимодействует с receptorом. 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 показали<sup>20</sup>, что в такой конформации аммониевая и  $\alpha$ -метиленовая группы ГАМК (I) находятся в трансoidных положениях, в то время как группа  $\text{COO}^-$  может свободно вращаться. Расстояние между  $\text{N}^+$  и  $\text{O}^-$  находится в пределах 5,0—6,1 Å. Расчет молекулы мусцимоля (II), вызывающего тормозной эффект, подобный действию ГАМК<sup>21</sup>, и действующего на тот же рецептор<sup>22</sup>, 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 азота<sup>20</sup>. Подобный расчет группы ГАМК-подобных веществ показал, что в  $\beta$ -окси-ГАМК (III)<sup>23</sup>,  $\beta$ -гидразинопропионовой кислоте (IV), гомотаурине (V) и имидазолилуксусной кислоте (VI)<sup>24</sup> расстояние между  $\text{N}^+$  и  $\text{O}^-$  равно 5—6 Å. Было также установлено, что вещества с «жесткой конформацией» —  $\gamma$ -аминотетроловая (VII)<sup>25</sup> и *транс*- $\gamma$ -аминокротоновая (VIII)<sup>26</sup> кислоты, которые подобны ГАМК в ее полностью вытянутой форме и имеют расстояние между  $\text{N}^+$  и  $\text{O}^-$  в пределах 5,2—5,8 Å, вызывают тормозной эффект, сходный с действием ГАМК. В алкалоиде биккуллине (IX)<sup>27</sup>, который является сильным конкурентным антагонистом ГАМК<sup>28</sup>, 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 Å<sup>29</sup>. Рентгеноструктурное изучение кристаллического цвиттер-иона ГАМК также приводит к заключению о некоторой степени сложности ее молекулы<sup>30,31</sup>, в то время как кристаллический хлоргидрат ГАМК имеет вытянутую структуру<sup>32</sup>. Пюльман на основании расчетов по методу молекулярных орбиталей предлагает для изолированной молекулы ГАМК свернутую конформацию, являющуюся следствием сильного взаимодействия двух ее заряженных концов<sup>33</sup>. 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 рецепторами<sup>33</sup>.

За последние 3—4 года появился ряд публикаций<sup>34—39</sup> о непосредственном изучении рецептора ГАМК с помощью методов, использованных для холинорецептора. Хотя эти работы не исчерпывают всей проблемы, связанной со строением рецептора  $\gamma$ -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 позволяют 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  $\text{COOH}$  и  $\text{NH}_2$  или триметиленовой цепочкой (структурные аналоги), а также сложные эфиры и N-ацильные производные ГАМК (связанные формы), которые и будут рассмотрены далее.

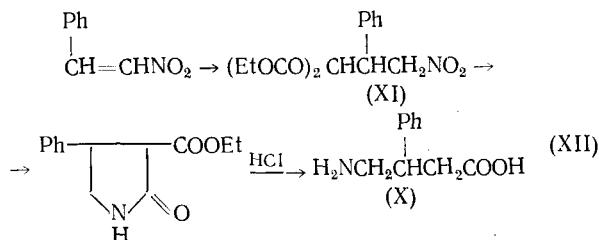
### III. $\gamma$ -АМИНОКИСЛОТЫ С ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ В УГЛЕВОДОРДНОЙ ЦЕПИ

Основные синтетические методы получения  $\gamma$ -аминомасляной кислоты описаны в работе<sup>9</sup>, поэтому в настоящем обзоре они не рассматриваются. Следует лишь остановиться на одностадийном способе получения ГАМК<sup>40</sup> селективным окислением  $n$ -оксифенилпропиламина четырехокисью рутения (выход 69%). Для синтеза меченой  $^{14}\text{C}$ -ГАМК восстанавливают этиловый эфир меченой  $\beta$ -цианпропионовой кислоты под давлением<sup>41</sup>. Селективным замещением  $\alpha$ -атомов водорода на дейтерий получена  $\alpha$ -дейтеро-ГАМК с высоким выходом<sup>42</sup>. Некоторый интерес для получения ГАМК может представить ферментативное декарбоксилирование глутаминовой кислоты, а также микробиологический синтез ГАМК из *L*-глутаминовой кислоты или орнитина<sup>43</sup>.

До середины 50-х годов методы получения замещенных  $\gamma$ -аминомасляных кислот были мало изучены, и лишь после того, как стала известна медиаторная функция ГАМК у млекопитающих, внимание химиков-синтетиков было привлечено к этой проблеме. Целью исследований явился синтез соединений, сохраняющих углеродный скелет ГАМК и обе ее функциональные группы, но содержащих в боковой цепи липофильные заместители, способные повысить жирорастворимость всей молекулы, и, таким образом, улучшить ее проницаемость через ГЭБ.

На кафедре органической химии Ленинградского Государственного педагогического института в течение многих лет проводятся систематические исследования по синтезу и изучению химических свойств непредельных соединений, одно из направлений которого привело к получению производных ГАМК и  $\alpha$ -пирролидонов. В 1954 г. Перекалин и Соловьевой<sup>44</sup> был осуществлен синтез  $\beta$ -фенил- $\gamma$ -аминомасляной кислоты (X), фармакологическое изучение которой показало наличие у нее свойств малого транквилизатора<sup>45</sup>. Последующий цикл исследований, выполненный сотрудниками этой кафедры и Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В. М. Бехтерева, завершился созданием нового психотропного препарата фенибути ( $\beta$ -фенил-ГАМК)<sup>46</sup>. В 1974 г. в Олайне был проведен симпозиум, посвященный в основном химии, фармакологии и клиническому применению фенибути; в настоящее время организовано промышленное производство этого препарата. Фенибути синтезирован конденсацией  $\beta$ -нитrostирола с диэтилмалонатом, последующим восстановлением образующегося этилового эфира  $\alpha$ -карбэтокси- $\beta$ -фенил- $\gamma$ -нитромасляной кислоты (XI) в присутствии никелевого катализатора в 3-карбэтокси-4-фенилпирролидон (XII) и обработкой последнего 20%-ной соляной кислотой<sup>47</sup>. В последние годы Перекалин и сотр. разработали и запатентовали технологический вариант этой схемы синтеза<sup>47</sup>.

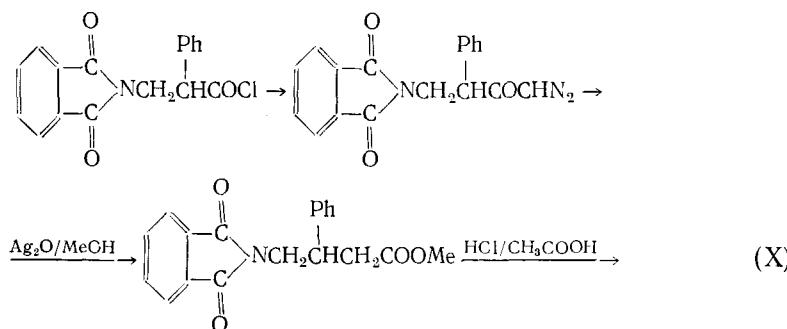
Схема 1



Купришевский и сотр.<sup>48</sup> получили (X) восстановлением  $\beta$ -циан- $\beta$ -фенилпропионовой кислоты. Недавно описан подобный способ синтеза  $\beta$ -фенил-

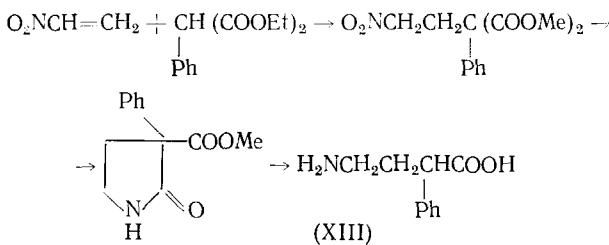
ГАМК реакцией фенилацетонитрила с этилбромацетатом с последующим восстановлением и гидролизом образующегося этилового эфира  $\beta$ -циано- $\beta$ -фенилпропионовой кислоты<sup>49</sup>.

В 1974 г. описан новый синтез вещества (X) из  $\alpha$ -фенил- $\beta$ -аланина с использованием реакции Аринта — Айстерта<sup>50</sup>:

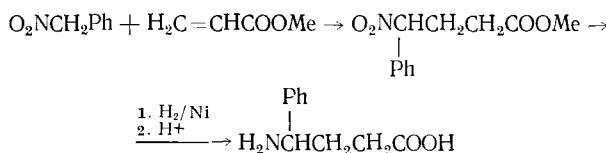


Исследования Перекалина и сотр., посвященные разработке общего метода синтеза замещенных  $\gamma$ -аминомасляных кислот, привели к получению различных производных, что способствовало выяснению зависимости между структурой и фармакологической активностью этого типа соединений. При использовании вместо нитростирола ряда других нитроолефинов по схеме (1) получены  $\beta$ -изопропил-,  $\beta$ -*n*-метоксифенил-,  $\beta$ -*n*-окси-*m*-метоксифенил-,  $\beta$ -2-фурил- и  $\beta$ -2-тиенил-ГАМК<sup>51</sup>,  $\beta$ -(*o*-толил)-,  $\beta$ -(*m*-толил)-<sup>52, 53</sup> и  $\beta$ -(*n*-толил)-ГАМК<sup>54</sup>, а также ряд производных  $\beta$ -фенил-ГАМК, содержащих различные заместители в бензольном кольце<sup>55</sup>.

Для получения  $\alpha$ -фенил-ГАМК (XIII)<sup>56</sup> конденсировали нитроэтилен с фенилмалоновым эфиrom, и образующийся эфир  $\gamma$ -нитрокарбоновой кислоты восстанавливали в соответствующий эфир  $\alpha$ -пирролидон- $\beta$ -карбоновой кислоты; гидролиз последнего приводил к соединению (XIII):

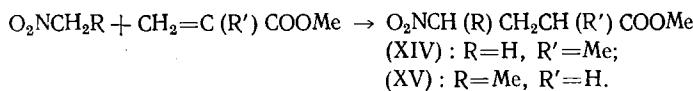


Взаимодействием фенилнитрометана с метакрилатом<sup>52</sup> в присутствии фтористого калия удалось получить метиловый эфир  $\gamma$ -нитро- $\gamma$ -фенилмасляной кислоты, который затем обычным методом превращали в  $\gamma$ -амино- $\gamma$ -фенилмасляную кислоту:

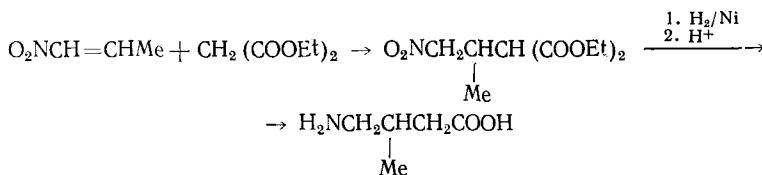


Подобным образом нуклеофильным присоединением нитрометана к метилметакрилату и нитроэтану к метилакрилату<sup>57</sup> получали метиловые

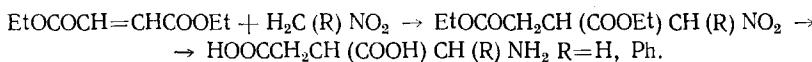
эфиры  $\gamma$ -нитро- $\alpha$ -метиласпиральной кислоты (XIV) и  $\gamma$ -нитровалериановой кислоты (XV), которые затем переводили в  $\alpha$ - и  $\gamma$ -метил- $\gamma$ -аминаспиральные кислоты:



Из 1-нитро-1-пропена и диэтилмалоната получена  $\beta$ -метил-ГАМК<sup>57</sup>:

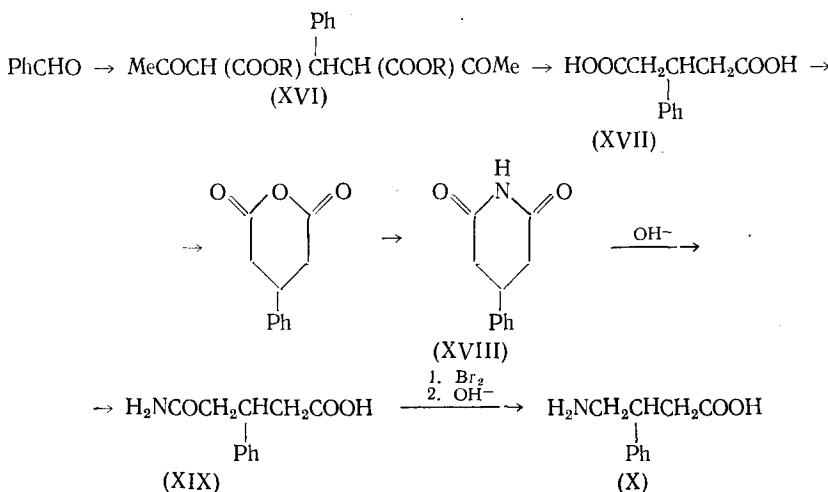


Нуклеофильное присоединение нитрометана и фенилнитрометана к диэтиловому эфиру фумаровой кислоты<sup>58</sup> приводит к соответствующим нитродикарбоновым эфирам, из которых получают  $\beta$ -карбокси-ГАМК и  $\beta$ -карбокси- $\gamma$ -фенил-ГАМК:

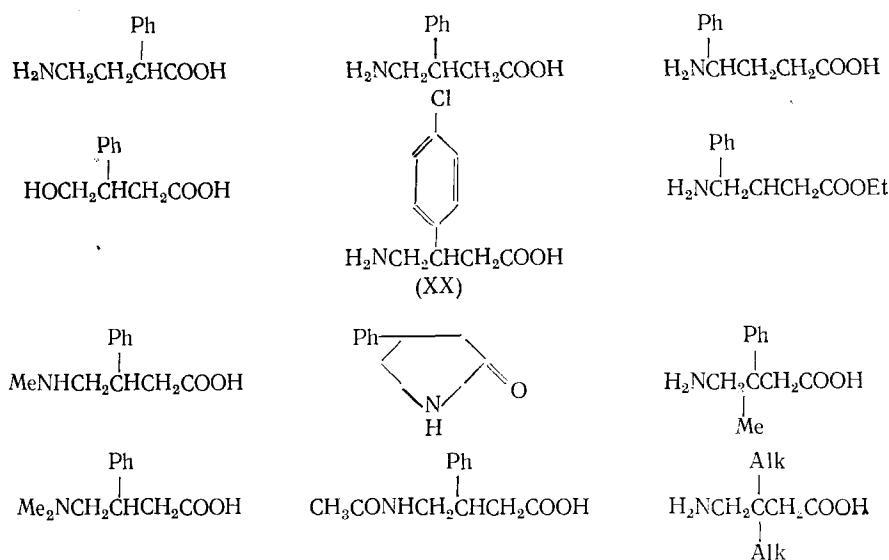


Фармакологические свойства фенибута подробно рассмотрены в обзорах<sup>4, 15</sup>, а также в работе<sup>45</sup>. В настоящее время продолжаются клинические и фармакологические исследования соединений этого ряда. В 1975 г. опубликовано сообщение о сравнительном изучении  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -фенилзамещенных ГАМК и соответствующих лактамов. Наиболее активной по тестам потенцирования эффектов барбитуратов, этанола и морфина оказалась  $\beta$ -фенил-ГАМК<sup>59</sup>. Соответствующие лактамы, в отличие от аминокислот, обладали противосудорожным действием<sup>60</sup>. У отдельных соединений этого ряда отмечена гипотензивная и гипертензивная активность<sup>61</sup>.

Аналогичный поиск лекарственных средств среди фенилзамещенных ГАМК осуществлялся в отделе фармацевтической химии фирмы «Циба — Гейги»<sup>62, 63</sup>. Первоначально был осуществлен синтез  $\beta$ -фенил- $\gamma$ -аминомасляной кислоты (X) по схеме:



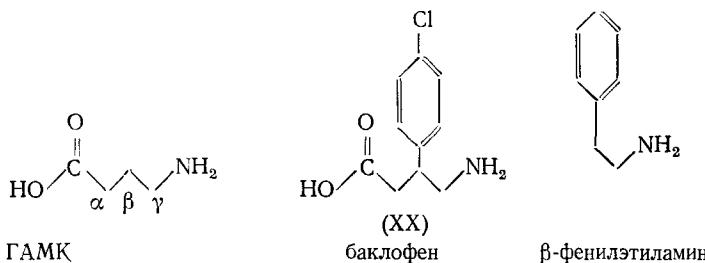
Конденсация 1 моля бензальдегида с 2 молями ацетоуксусного эфира приводит к эфиру  $\alpha,\alpha'$ -диацетил- $\beta$ -фенилглутаровой кислоты (XVI), который при обработке щелочью отщепляет обе ацетильные группы и омыляется в  $\beta$ -фенилглутаровую кислоту (XVII). Дегидратация и циклизация кислоты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



Из полученных производных, способных проникать через ГЭБ<sup>62</sup>, наибольшей фармакологической активностью обладала  $\beta$ -(*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 параличом<sup>64</sup>, включая рассеянный склероз<sup>65</sup>. Большой интерес вызывают сообщения об использовании баклофена в сочетании с фенотиазиновыми препаратами при лечении больных хронической шизофренией<sup>66</sup>. 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 нейролептиков<sup>67</sup>.

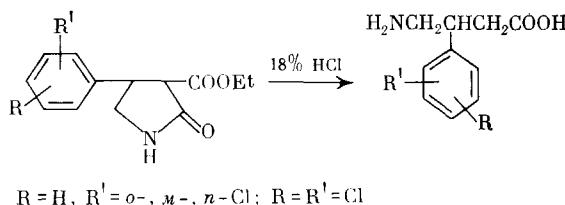
Сходство химической структуры  $\beta$ -(*n*-хлорфенил)-ГАМК и ГАМК давало основание предположить, что механизм действия баклофена связан с активированием ГАМК-рецептора, а также что он, возможно, оказывает влияние на процессы образования и деградации ГАМК. Однако в эксперименте на изолированном мозге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

сравнению с ГАМК баклофен обладает лишь слабым угнетающим эффектом<sup>68</sup>. Кроме того, поскольку тормозное действие баклофена не уменьшалось под влиянием бикукуллина (антагониста ГАМК)<sup>69, 70</sup> и стрихнина (антагониста глицина)<sup>69</sup>, 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 мозге<sup>71</sup>. Все это дает основание считать, что ГАМК и баклофен имеют различные механизмы действия. Авторы работы<sup>67</sup> 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-ГАМК<sup>72</sup>.

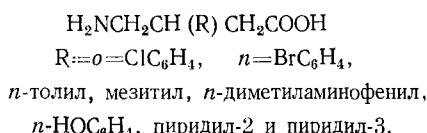


Было также изучено действие β-(*m*-хлорфенил)-, β-(*o*-хлорфенил)-, β-(*n*-фторфенил)- и β-(*n*-изопропилфенил)-ГАМК, а также β-2-нафтил-ГАМК на корковую активность у животных<sup>72</sup>. Все изученные производные обладали ингибирующим действием, но меньшим, чем баклофен.

Ряд производных β-фенил-ГАМК, включая баклофен, предположено применять в качестве седативных средств. Они были получены кислотным гидролизом 4-(R, R'-фенил)-3-карбоксипирролидонов-2<sup>73</sup>.



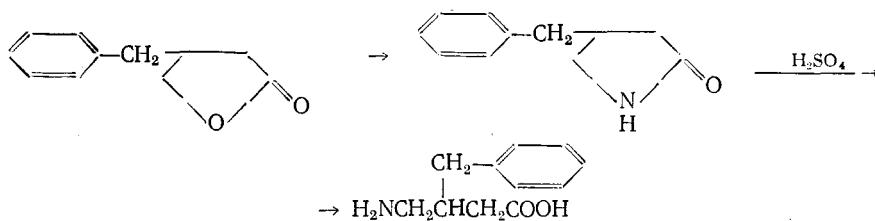
Запатентован аналогичный способ получения целого ряда β-фенилзамещенных ГАМК, состоящий в гидролизе соответствующих пирролидонов<sup>74</sup>.



Для выяснения зависимости между структурой вещества и его физиологическим действием может представить интерес изучение гетероциклических аналогов фенибута, однако в патенте<sup>74</sup> отсутствуют подробные

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

Седативное и противосудорожное действие проявляет также  $\beta$ -бензил- $\gamma$ -аминомасляная кислота, которая получена аминированием  $\beta$ -бензил- $\gamma$ -бутиrolактона жидким аммиаком под давлением с последующей обработкой образующегося 4-бензилпиролидона-2 гидратом окиси бария и серной кислотой<sup>75</sup>:

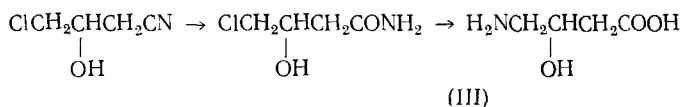


Психотропную активность проявляет и 4-фенилпирролидон-2, образующийся при циклизации  $\beta$ -фенил-ГАМК<sup>76</sup>, а также 4-(полиалкоксифенил)-пирролидоны-2<sup>77</sup>.

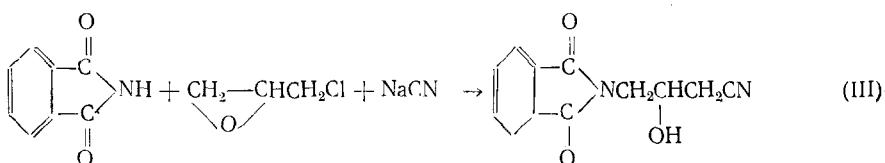
Следует отметить, что при фармакологическом и клиническом изучении  $\beta$ -фенилпроизводных ГАМК использовались их рацематы. Для изучения молекулярного механизма действия этих соединений большой интерес может представить исследование их стереоспецифичности. Первый шаг в этом направлении был сделан Купришевским и сотр.<sup>78</sup>, которым удалось расщепить рацемическую  $\beta$ -фенил- $\gamma$ -аминомасляную кислоту на ее энантиомеры ( $[\alpha]_D$  равно  $+3,2^\circ$  и  $-3,7^\circ$ ) фракционной кристаллизацией диастереомерных солей N-карбобензокси- $\beta$ -фенил- $\gamma$ -аминомасляной кислоты с цинхонидином. Для определения абсолютной конфигурации полученных энантиомеров была проведена их корреляция с  $\beta$ -фенилмасляной кислотой, конфигурация которой известна, посредством их дезаминирования нитрозилбромидом с последующим восстановлением образующейся  $\beta$ -фенил- $\gamma$ -бромомасляной 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 Хауниной<sup>79</sup>, L- $\beta$ -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 автора<sup>79</sup>, 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  $\beta$ -окси- $\gamma$ -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 клинике<sup>15</sup>. Впервые  $\beta$ -окси-ГАМК получил Томита<sup>80</sup> в 1923 г. В СССР синтез этого препарата, которому было присвоено название буксамин, был осуществлен Мамаевым и Шкуро в Институте органической химии СО АН СССР<sup>81</sup>. Для получения (III) японские химики<sup>82</sup> исходили из ГАМК, которая при облучении ртутью лампой хлорируется в  $\beta$ -положение. Обработка  $\beta$ -хлор-ГАМК щелочью приводит к (III).

Другой метод синтеза заключается в обработке  $\beta$ -окси- $\gamma$ -хлорбутиронитрила перекисью водорода с последующим аминированием и гидролизом образующегося  $\beta$ -окси- $\gamma$ -хлорбутирамида<sup>83</sup>:

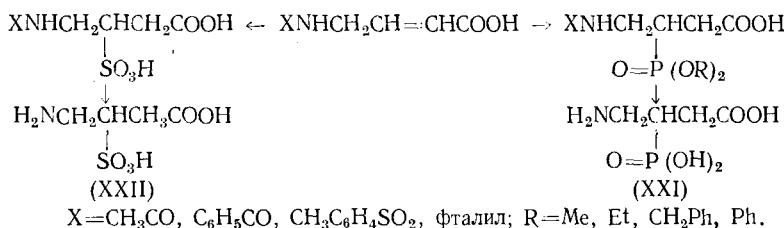


Удобный метод получения (III) состоит во взаимодействии эпихлоргидрина с фталимидом и цианистым натрием с последующим гидролизом образующегося  $\gamma$ -фталимидо- $\beta$ -оксибутиронитрила<sup>84</sup>:



Противоэpileптическим действием обладает  $\beta$ -хлор-ГАМК, полученная действием  $\text{PCl}_5$  на метиловый эфир  $\beta$ -окси-ГАМК и кислотным гидролизом образующегося эфира<sup>49</sup>.

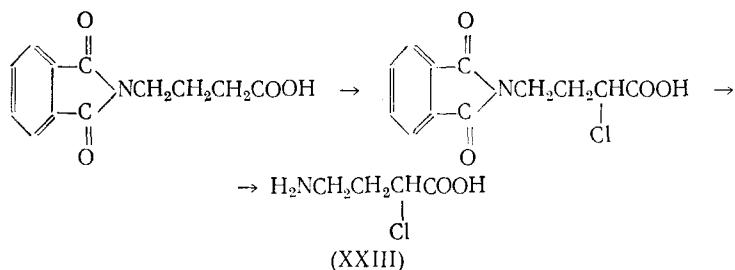
Синтезирована  $\beta$ -fosфорно-ГАМК (XXI), которая проявляет седативное действие и, как указано авторами, может применяться при лечении эpileпсии<sup>85</sup>. Она получена реакцией N-замещенной  $\gamma$ -аминокротоновой кислоты с триалкил(арил)fosфитами и последующим удалением защитных групп кипячением с бромистоводородной кислотой:



Обработка  $\gamma$ -фталимидокротоновой кислоты бисульфитом натрия или калия приводит к  $\beta$ -сульфо-ГАМК (XXII), обладающей противоэpileптической и противосудорожной активностью<sup>86</sup>.

Среди  $\alpha$ -замещенных ГАМК широкому фармакологическому исследованию были подвергнуты хлор-, амино-, окси- и меркаптопроизводные, из числа которых  $\alpha$ -амино- и  $\alpha$ -окси-ГАМК обнаружены в мозге млекопитающих<sup>1</sup>. Для получения  $\alpha$ -хлор- $\gamma$ -аминомасляной кислоты (XXIII) гидролизуют соляной кислотой этиловый эфир  $\alpha$ -бром- $\gamma$ -фталимидомасляной кислоты, в результате чего наряду с удалением фтаильной группы происходит замена атома брома на хлор<sup>87</sup>. В 1971 г. описан улучшенный метод, состоящий во взаимодействии  $\gamma$ -фталимидомасляной

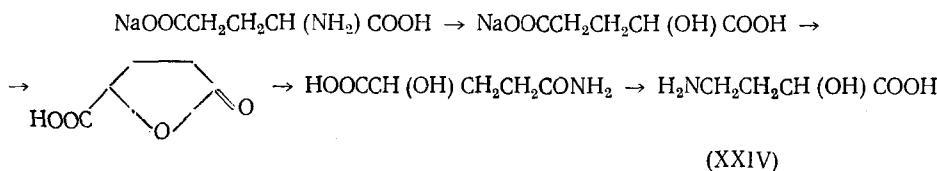
кислоты с газообразным хлором и последующем гидролизе соляной кислотой<sup>88</sup>.



Фармакологический эксперимент показал, что  $\alpha$ -хлор-ГАМК, по-видимому, хорошо проходит через ГЭБ и оказывает нормализующее действие при нарушениях функции мозга<sup>89</sup>. С целью получения оптически активных изомеров фталильное производное рацемата (XXIII) расщеплено с помощью хинина<sup>90</sup>, однако фармакологические свойства полученных энантиомеров ( $[\alpha]_D^{25} = \pm 9,2^\circ$ ) описаны не были.

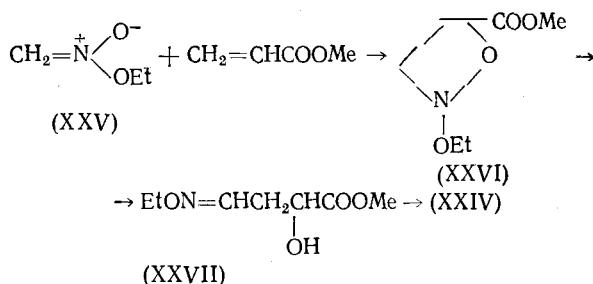
Высокой степенью нейротоксичности обладает  $\alpha$ ,  $\gamma$ -диаминомасляная кислота<sup>91</sup>. Введение животным  $\alpha$ ,  $\gamma$ -диаминомасляной кислоты приводит к клоническим судорогам, которые заканчиваются гибелью животных<sup>92</sup>. Эта кислота является одним из главных структурных элементов ряда пептидных антибиотиков, в связи с чем синтез ее детально изучен<sup>93</sup>. Противосудорожное действие, сравниваемое с действием  $\beta$ -окси-ГАМК, при внутрибрюшинном введении мышам оказывает  $\alpha$ -окси-ГАМК (XXIV), причем токсичность ее меньше, чем у ГАМК;  $\alpha$ -меркапто-ГАМК не обладает противосудорожной активностью<sup>94</sup>.

В последние годы значительный интерес был проявлен к  $\alpha$ -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  $\alpha$ -окси- $\gamma$ -аминомасляной кислотой<sup>95-98</sup>, и разработаны новые методы получения самой аминокислоты. Простой способ получения (XXIV) — замена  $\alpha$ -амино-группы в  $\alpha$ ,  $\gamma$ -диаминомасляной кислоте на окси-группу с помощью диазотирования<sup>99, 100</sup>. Японские ученые получили с хорошим выходом *R*- и *S*-энантиомеры (XXIV) реакцией *RS*- $\alpha$ -окси- $\gamma$ -бутиrolактона с фталимидом калия в ДМФА, последующим расщеплением фталимидного производного на изомеры через *L*-амфетаминовые соли и их гидролизом соляной кислотой<sup>101</sup>. При обработке натриевой соли *L*-глутаминовой кислоты нитритом натрия и соляной кислотой образуется  $\gamma$ -карбокси- $\gamma$ -бутиrolактон, который при взаимодействии с аммиаком превращается в *L*-2-оксиглутарамовую кислоту; реакция последней с гипохлоритом приводит к *L*-изомеру (XXIV)<sup>102</sup>.



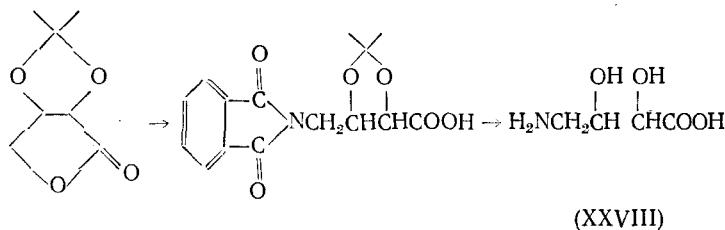
Возможно также получение *L*-энантиомера (XXIV) аэробной ферментацией некоторых штаммов *Acetobacter* на питательной среде, содержащей рацемическую смесь, с выходом 15,3%<sup>103</sup>. Принципиально новый

метод синтеза  $\alpha$ -окси-ГАМК предложен недавно японскими исследователями<sup>104</sup>. При региоспецифическом диполярном 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  $\alpha$ -окси-ГАМК<sup>104</sup>:



По аналогичной схеме, используя метилкroтонат, получают  $\alpha$ -окси- $\beta$ -метил-ГАМК<sup>104</sup>. Отметим также, что реакцией пантолактона ( $\alpha$ -окси- $\beta$ , $\beta$ -диметил- $\gamma$ -бутиrolактона) с фталимидом калия и последующим удалением фталильной группы синтезирована  $\alpha$ -окси- $\beta$ , $\beta$ -диметил-ГАМК ( $\gamma$ -пантонин) — аналог пантоевой кислоты, предшественника пантотеновой кислоты (витамина B<sub>5</sub>)<sup>105</sup>.

Интересным физиологически активным соединением, содержащим в своей структуре  $\alpha(R), \beta(R)$ -диокси-ГАМК (XXVIII), является эритаденин —  $\alpha(R), \beta(R)$ -диокси- $\gamma$ -(9-аденил) масляная кислота. В связи с осуществлением полного синтеза эритаденина<sup>106</sup> был разработан способ получения кислоты (XXVIII) из 2,3-*O*-изопропилиден-*D*-эритроно-лактона по следующей схеме:



Наряду с изучением  $\beta$ -фенилзамещенных ГАМК широко исследовались синтез и фармакология  $\alpha$ -фенилзамещенных<sup>107</sup>. 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  $\beta$ -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  $\alpha$ - или  $\gamma$ -положение не влияет на прохождение через ГЭБ, но при-

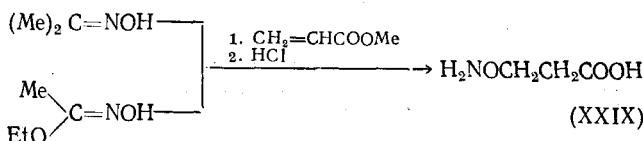
водит к значительному снижению угнетающего эффекта, хотя в ряде случаев введение заместителей в  $\alpha$ -положение (хлор, гидроксил, аминогруппа) придает соединениям ценные фармакологические свойства. Наличие в молекуле ГАМК в  $\beta$ -положении одновременно фенильной и алкильной групп, а также одной или двух алкильных групп не приводит к появлению у этих соединенийнейротропных свойств. В то же время  $\beta$ -фенил- $\alpha$ -окси-ГАМК по силе действия на ЦНС не отличается от  $\beta$ -фенил-ГАМК<sup>108</sup>. Некоторое повышение активности было отмечено при введении заместителей в фенильное кольцо  $\beta$ -фенил-ГАМК, причем наиболее значительное увеличение отмечено для *пара*-производных<sup>63</sup>.

Как уже отмечалось, реализация тормозного действия ГАМК обусловлена ее взаимодействием с рецептором. Можно предположить, что  $\beta$ -замещение является наиболее благоприятным для сохранения такой конформации молекулы, которая соответствует предполагаемой структуре ГАМК-рецептора (для  $\beta$ -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  $\beta$ -фенил-ГАМК.

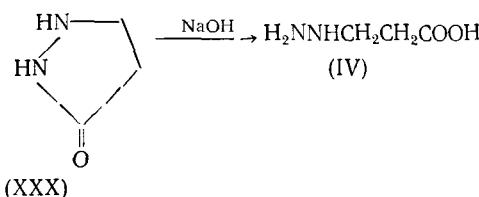
#### IV. СТРУКТУРНЫЕ АНАЛОГИ ГАМК

Один из приемов, который был использован для создания новых лекарственных средств направленного действия, состоял в замене групп  $\text{CH}_2$ ,  $\text{COOH}$  и  $\text{NH}_2$  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 —  $\beta$ -аминооксипропионовая (XXIX) и  $\beta$ -гидразинопропионовая кислоты (IV), в которых  $\text{CH}_2$ -группа ГАМК замещена соответственно на атом кислорода и  $\text{NH}$ -группу. Эти соединения обладают исключительно высокой ингибирующей активностью в отношении трансаминазы ГАМК; такая активность определяется наличием остатков гидроксиламина<sup>109</sup> и гидразина<sup>110</sup>, 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.

$\beta$ -Аминооксипропионовая кислота (XXIX) синтезирована реакцией ацетоксима<sup>109</sup> или оксиминоуксусного эфира<sup>111</sup> с метилакрилатом по Михаэлю и последующим удалением защитных групп:

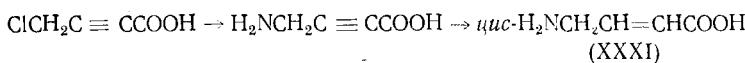


Ван-Гельдер<sup>110</sup> получил  $\beta$ -гидразинопропионовую кислоту (IV) омылением 3-пиразолидона (XXX):



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

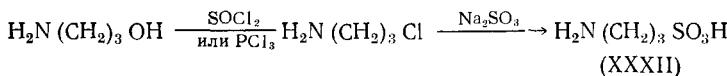
Авторы работы<sup>115</sup> сообщили о синтезе  $\gamma$ -аминоэтроловой кислоты (VII) аминированием  $\gamma$ -хлортетроловой кислоты:



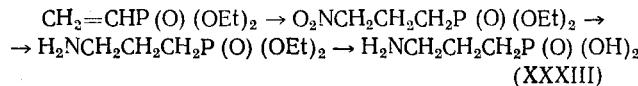
Кислота (VII) является простейшим аналогом ГАМК с фиксированной за счет наличия ацетиленовой связи конформацией.

Восстановлением (VII) над 10%-ным палладием на сульфате бария получают *цис*-4-аминокротоновую кислоту (XXXI); *транс*-изомер (VIII) образуется при дегидратации  $\beta$ -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<sup>26</sup>, соответственно. Аналоги (VII) и (VIII) в экспериментах на верхнем шейном ганглии крыс вызывают тормозной эффект, сходный с действием ГАМК<sup>16</sup>. Ацетиленовое производное (VII) является также сильным конкурентным ингибитором трансаминазы ГАМК<sup>17</sup>; весьма вероятно, что и этиленовый аналог (VIII) будет угнетать активность этого фермента.

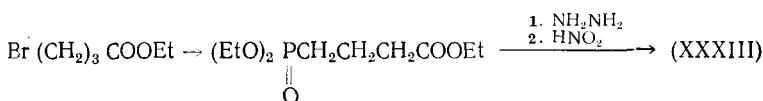
Сульфоаналог ГАМК — 3-аминопропансульфокислота (гомотаурин) (XXXII) — обладает сильным тормозным эффектом<sup>118</sup>, а также проявляет гипотензивное и кардиотоническое действие<sup>119</sup>. В патенте<sup>120</sup> указывается, что гомотаурин может применяться как депрессант ЦНС. Сообщается также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



Фосфоновый аналог ГАМК,  $\gamma$ -аминопропилфосфоновая кислота (XXXIII), получена присоединением нитрометана к О,О-диэтилвинилфосфонату с последующим  $\beta$ -составлением нитрогруппы гидролизом фосфонового эфира<sup>122</sup>.



Описан также синтез (XXXIII) взаимодействием эфира  $\gamma$ -броммасляной кислоты с триэтилfosфитом и последующим аминированием по Курциусу<sup>123</sup>:



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

Замена группы  $\text{NH}_2$  ГАМК на группу OH приводит к  $\gamma$ -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<sup>124, 125</sup>.

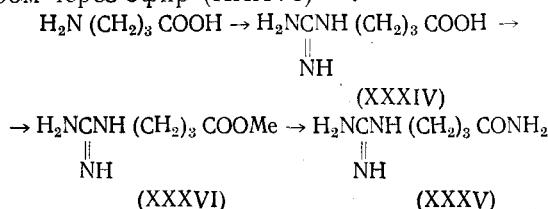
#### V. СВЯЗАННЫЕ ФОРМЫ ГАМК

При обмене ГАМК в ткани головного мозга она дезаминируется, что приводит к образованию  $\gamma$ -оксимасляной кислоты и полуальдегида янтарной кислоты<sup>1</sup>. 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.

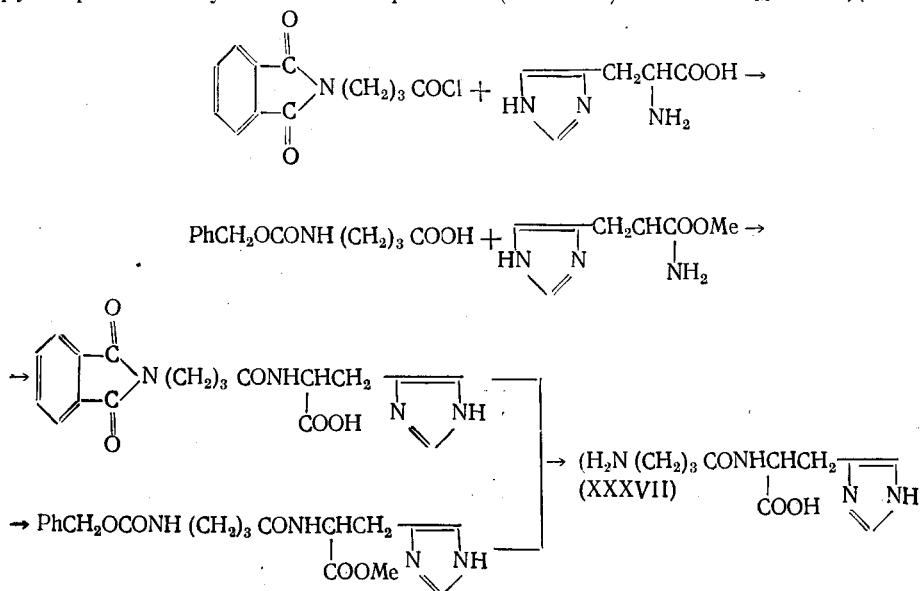
Этерификацией ГАМК получены ее сложные эфиры, которые при обычных путях введения показали выраженное нейротропное действие, сходное по характеру с действием самой ГАМК<sup>126</sup>; наибольшую активность в дозах, далеких от токсических, проявил цетиловый эфир, имеющий наиболее длинную цепь из всех изученных эфиров<sup>127</sup> (исключением являлся только октадециловый эфир<sup>128</sup>). Холиновый эфир ГАМК,  $\gamma$ -аминобутирилхолин, обнаруженный в мозге млекопитающих, обладает тормозным действием в различных отделах головного мозга<sup>129</sup>. Хоуэлл<sup>130</sup> считает, что  $\gamma$ -аминобутирилхолин является медиатором торможения в нервной системе, так как он обладает большей степенью стерохимического подобия со специфическим антагонистом ГАМК — бикукуллином, чем сама  $\gamma$ -аминомасляная кислота; однако это предположение не получило дополнительного экспериментального доказательства. Данные об изучении фармакологического эффекта  $\gamma$ -аминобутирилхолина весьма незначительны, что, по-видимому, связано с его высокой токсичностью (в 600 раз большей, чем у ГАМК<sup>131</sup>); он обладает противосудорожным действием<sup>129</sup>.

Гуанидиновое производное ГАМК —  $\gamma$ -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

далнейшем оно расщепляется с образованием мочевины и ГАМК. В отличие от ГАМК, соединение (XXXIV) оказывает возбуждающий эффект на ЦНС<sup>132</sup>.  $\gamma$ -Гуанидино- $\beta$ -фенилмасляная кислота проявляет центральное действие, хотя и более слабое, чем  $\beta$ -фенил-ГАМК<sup>63</sup>. Недавно было показано, что амид (XXXV) снижает содержание мочевины и глюкозы в крови больных диабетом<sup>133</sup>. Кислота (XXXIV) синтезирована взаимодействием ГАМК с *o*-метилизотиомочевиной<sup>134</sup>; амид (XXXV) получен обычным способом через эфир (XXXVI)<sup>135</sup>:

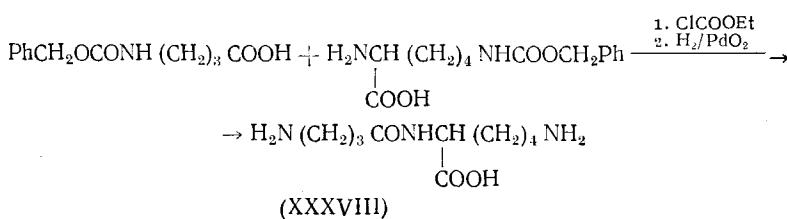


За последние 15 лет в тканях головного мозга различных животных обнаружен ряд дипептидов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты, включая  $\gamma$ -амино-бутирил-*L*-гистидин, гомокарнозин (XXXVII),  $\gamma$ -аминообутирил-*N*-метилгистидин, гомоансерин и  $\alpha$ -( $\gamma$ -аминообутирил)-*L*-лизин (XXXVIII). 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 ЦНС<sup>136</sup>, ранее было отмечено противосудорожное действие гомокарнозина<sup>137</sup>. Это соединение, наряду с карнозином и другими пептидами гистидина, предложено также применять в качестве средств, повышающих устойчивость организма животных и человека к различным бактериальным инфекциям<sup>138</sup>. Для его получения используются обычные методы синтеза пептидов. Реакция хлорангидрида *N*-фталил- $\gamma$ -аминомасляной кислоты с *L*-гистидином и последующее удаление фтаильной защиты приводит к дипептиду (XXXVII). По другому способу *N*-карбобензокси-ГАМК конденсируют с метиловым эфиром *L*-гистидина в присутствии этилхлорформиата и после удаления защитных группировок получают гомокарнозин (XXXVII) с высоким выходом<sup>139</sup>:

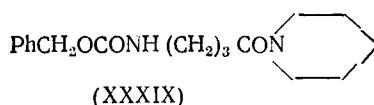


В качестве исходного соединения для синтеза (XXXVII) можно использовать и *n*-нитрофениловый эфир N-карбобензокси-ГАМК<sup>140</sup>.

Группа Накаяма обнаружила в тканях мозга кролика<sup>141</sup> и выделила в кристаллическом виде<sup>142</sup> дипептид, который был идентифицирован как  $\alpha$ -( $\gamma$ -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 детей<sup>142</sup>. Возможно, что уровень пептидов (XXXVII) и (XXXVIII) в тканях мозга имеет важное физиологическое значение, однако их функция пока не установлена. Для получения  $\alpha$ -( $\gamma$ -аминобутирил)-*L*-лизина использован метод смешанных ангидридов, включающий конденсацию N-карбобензокси-ГАМК с N-карбобензокси-*L*-лизином в присутствии этилхлорформиата, с последующим удалением защитных групп над окисью палладия<sup>141</sup>.



Фоскер и Лоу<sup>143</sup> получили различные глутамилпроизводные ГАМК в надежде, что они будут проникать через ГЭБ и являться дополнительным источником ГАМК; однако полученные соединения в исследованных биологических системах были неактивны. Полупродукт в синтезе пептидов ГАМК, N-карбобензокси- $\gamma$ -аминомасляная кислота, обладала выраженной противосудорожной активностью по тесту коразоловых судорог и электрошоковому тесту<sup>94</sup>; это, по-видимому, связано с улучшением транспорта ГАМК в мозг. Реакцией N-карбобензокси-ГАМК в присутствии конденсирующих агентов с пиперидином получают N-карбобензокси- $\gamma$ -аминобутирилпиперидин (XXXIX), обладающий анальгетической и антиacetилхолиновой активностью<sup>144</sup>.



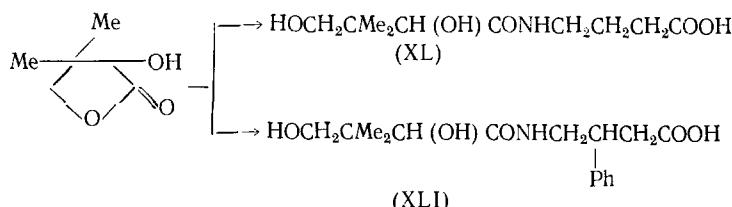
Перекалин и сотр.<sup>145</sup> осуществили синтез дипептидов  $\beta$ -фенил-ГАМК с целью пролонгирования ее действия и улучшения проникновения через ГЭБ. Конденсация метилового эфира  $\beta$ -фенил-ГАМК с N-карбобензокси- $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -аминокислотами или метиловых эфиров  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -аминокислот с N-карбобензокси- $\beta$ -фенил-ГАМК 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 B<sub>5</sub>) — *D*-N-пантотиол- $\gamma$ -аминомасляная кислота (гомопантотеновая кислота) (XL) найдена в тканях головного мозга животных, в которых она присутствует в количестве 4—5 мкг на 1 г ткани<sup>146</sup>.

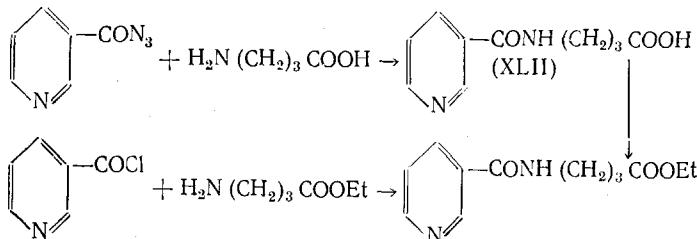
Сообщалось, что в ацетоновом порошке мозговой ткани теленка присутствует фермент, который катализирует конденсацию пантотевой кислоты и ГАМК, приводящую к образованию *D*-гомопантотеновой кисло-

ты<sup>147</sup>; подобный фермент был обнаружен также у крыс<sup>146</sup>. Однако, эта синтетаза не была выделена в чистом виде и ее специфичность не изучена. В обзоре<sup>4</sup> выражается сомнение по поводу наличия гомопантотено-вой кислоты в мозге.

Гомопантотеновая кислота хорошо проникает в мозг<sup>148</sup>, что указывает на важность пантоильной части молекулы для преодоления веществом липидной мембранны ГЭБ. Недавно изучено распределение <sup>14</sup>C-гомопантотено-вой кислоты в различных отделах головного мозга мышей после парентерального введения<sup>149</sup> и ее фармакодинамика в мозге мышей<sup>150</sup>. К настоящему времени проведено широкое исследование биологических свойств<sup>148</sup> и лечебного действия<sup>148, 151</sup> соединения (XL); это исследование дает основание заключить, что препарат представляет собой новое эффективное лекарственное средство. Для получения кислоты (XL) конденсируют D-пантолактон с солями  $\gamma$ -аминомасляной кислоты<sup>152-154</sup>. Введение фенильного остатка в  $\beta$ -положение аминокислотной части D-гомопантотено-вой кислоты значительно увеличило ее противосудорожную активность по антагонизму с тиосемикарбазидом. Синтез D-пантолил- $\beta$ -фенил-ГАМК (XLI) осуществлен реакцией D-пантолактона с  $\beta$ -фенил-ГАМК в присутствии диэтиламина<sup>155</sup>:

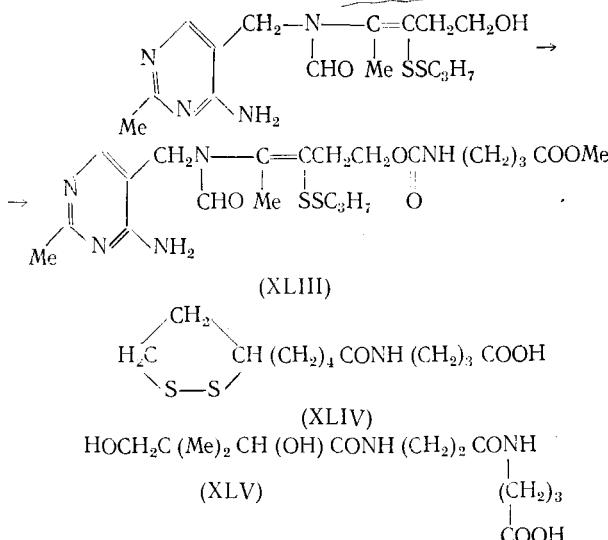


Одна из гипотез о причинах, вызывающих психические заболевания, выдвинутая Полингом<sup>156</sup>, связывает их с нарушением оптимальной концентрации витаминов в мозге, и для лечения этих заболеваний предлагаются использование высоких доз витаминов. В частности, показано, что применение сверхдоз пантотено-вой кислоты<sup>157</sup> и особенно никотиновой кислоты<sup>158</sup> помогает больным, страдающим шизофренией. Эти представления были положены в основу поиска новых нейротропных веществ на основе ГАМК и витаминов, учитывая также транспортные функции некоторых витаминов и их влияние на нервную систему. Представлялось целесообразным изучить, в частности, фармакологические свойства никотиноил-ГАМК (XLII), которая была получена взаимодействием азода никотиновой кислоты с ГАМК; ее этиловый эфир синтезирован конденсацией хлорангидрида никотиновой кислоты с эфиrom ГАМК или этирификацией кислоты (XLII)<sup>159</sup>.



Никотиноил-ГАМК и ее эфир проявляют высокую физиологическую активность<sup>160</sup>. Для фармакологического обследования было синтезиро-

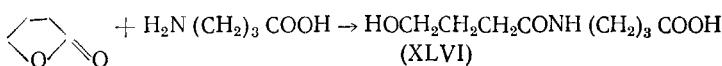
вано ГАМК-производное тиамина (XLIII). При действии фосгена на тиаминпропилдисульфид получают о-хлоркарбонилтиамин-S-пропилдисульфид, который реакцией с метиловым эфирем ГАМК образует соответствующее уретановое производное (XLIII)<sup>161</sup>:



Сообщалось о дезинтексирующем действии N- $\alpha$ -липоил-ГАМК (XLIV) при ртутных и мышьяковистых отравлениях<sup>162</sup>. Соединение (XLIV) получено конденсацией смешанного ангидрида  $\alpha$ -липоевой кислоты<sup>163</sup> или ее хлорангидрида<sup>164</sup> с ГАМК.

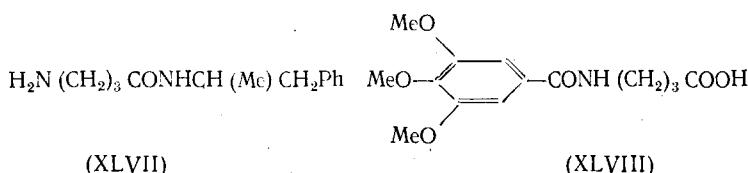
Синтез N-D-пантотеноил-ГАМК (XLV) осуществлен реакцией смешанного ангидрида D-пантотеновой и этилугольной кислот с ГАМК<sup>164</sup>. Несомненно, широкое изучение фармакологических свойств соединений (XLIII)—(XLV), а также производных ГАМК с некоторыми другими витаминами может представить большой практический 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  $\gamma$ -оксимасляной кислоты (ГОМК) и ее высокую нейротропную активность конденсацией  $\gamma$ -бутиrolактона с ГАМК была синтезирована  $\gamma$ -оксибутирил- $\gamma$ -аминомасляная кислота (XLVI)<sup>165, 166</sup>:



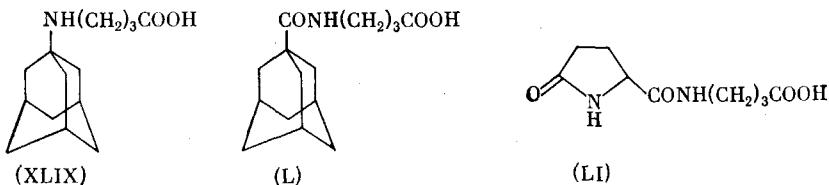
Внутрибрюшинное введение (XLVI) оказывает более сильное седативное и гипотермическое действие, чем введение ГОМК или ГАМК. Это, по-видимому, обусловлено в первую очередь специфическим влиянием целой молекулы  $\gamma$ -оксибутирил-ГАМК на мембранны и энергетические процессы в ткани мозга, а не действием продуктов ее распада<sup>167</sup>.

Продукт конденсации ГАМК с фенамином, гаммофен (XLVII), легко проникает через ГЭБ и угнетает ориентировочные эффекты у белых мышей. Препарат обладает гипотермическим действием, потенцирует действие барбамила и хлоральгидрата, но, в отличие от большинства угнетающих средств, усиливает судорожное действие коразола<sup>168</sup>.

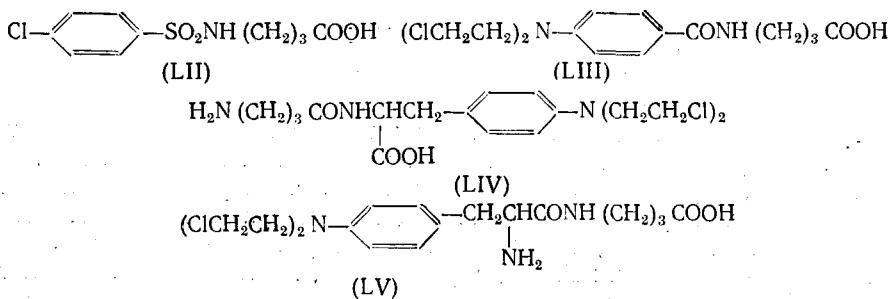


Производное галловой кислоты — 3,4,5-триметоксибензоил-ГАМК (XLVIII) в фармакологическом эксперименте (в дозах 100 мг/кг) эффективно предупреждает и подавляет мускульный трепет у белых мышей, вызванный троморином или окситроморином. Предварительные клинические эксперименты показали возможность применения этого соединения для лечения паркинсонизма<sup>169</sup> и инфаркта миокарда<sup>170</sup>. Производное (XLVIII) синтезировано ацилированием ГАМК по Шоттен — Бауману посредством 3,4,5-триметоксибензоилхлорида<sup>171</sup> или реакцией смешанного ангидрида 3,4,5-триметоксибензойной и этилугольной кислот с этиловым эфиром ГАМК и омылением образующегося эфира<sup>170</sup>.

Введение адамантильного радикала в молекулу ГАМК приводит к  $\gamma$ -*(1-адамантилиамино)масляной кислоте* (XLIX), которая может найти применение при лечении паркинсонизма<sup>172</sup>. Однако сообщается<sup>128</sup>, что этиловый эфир этой кислоты не проявляет признаков нейтропной активности. Адамантоильное производное (L), наряду с антибиотическим действием<sup>173</sup>, обладало и седативным эффектом<sup>174</sup>. Амидное производное *L*-пироглутаминовой кислоты и ГАМК (LI) проявляет психотропную активность<sup>175</sup>.



С целью получения новых антидиабетиков в числе других соединений синтезирована N-(*n*-хлорбензолсульфонил)-ГАМК (LII) <sup>176</sup>. 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)амина — (LIII) <sup>177</sup>, (LIV) и (LV) <sup>178</sup> 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  $\beta$ -положении и свободными амино- и карбоксильной группами. Некоторые данные указывают, что для проявления фармакологической активности ГАМК необходимо наличие свободных амино- 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 мембранны 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, Ergeb. Physiol., 69, 97 (1974).
4. Г. Х. Бунятыян, 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. Плещаков, Р. А. Альтишулер, С. Я. Скачилова, Там же, 1975, № 9, 60.
10. Б. А. Казарян, Вопр. биохимии мозга, Ереван, 7, 203 (1972).
11. J. Pisano, J. Wilson, S. Undenfriend, в кн. Inhibition in the Nervous System and  $\gamma$ -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. Pharmac., 17, 2488 (1968).
22. R. Walker, G. Woodruff, G. Kerkut, Comp. Gen. Pharmac., 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. Felix, 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. Schutte, A. Unverricht, Z. Chem., 11, 107 (1971).
42. В. П. Кумарев, Г. А. Алманов, Ж. физ. химии, 49, 1361 (1975).
43. Пат. Японии 01196 (1969); С. А., 70, 86262 (1969).
44. В. В. Перекалин, А. С. Соловьева, Ж. общ. химии, 24, 513 (1954).
45. Р. А. Хаунинга, Фармакол. и токсикол., 27, 399 (1964).
46. И. П. Лапин, Р. А. Хаунинга, А. С. Соловьева, 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. Vuij, N. van Gelder, Brit. J. Pharmac., 52, 401 (1974).
50. M. Sobocinska, B. Witezuk, G. Kupryszewski, Roczn. 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. Щербаков, 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. Соловьева, 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. Sytniewska, Arch. immunol. et ther. exp., 23, 733 (1975).
60. E. Chojnacka-Wojcik, J. Hano, J. Sieroslawska, M. Sytniewska, Там же, 23, 747 (1975).
61. М. М. Зобачева, Г. В. Ковалев, И. 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. Märtensson, 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. Fuxé, 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, Roczn. chem. 48, 461 (1974).
79. Р. А. Хаунинга, Бюлл. эксп. биол. и мед., 72, 49 (1971).
80. M. Tomita, Z. Physiol. Chem., 124, 253 (1923).
81. И. М. Винницкий, 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. Koerpe, Toxicol. Appl. Pharmacol., 23, 399 (1972).
92. E. Roberts, J. Wein, D. Simonsen, Vitamines and Hormones, 22, 503 (1964).
93. Э. Шредер, К. Любке, Пептиды, т. 1, «Мир», М., 1967, стр. 218.
94. Y. Nishizawa, T. Kodema, 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. A., 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. Image, H. Kakisawa, Chem. Letters, 1975, 965.
105. В. М. Копелевич, Л. Н. Булатова, 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. Хаунана, 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. Pharmacol., 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. Оксифутират 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. Скодинов, 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. Fujisawa, 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. Копелевич, М. А. Израэлит, Л. М. Шмуилович, 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. Савлучинская, В. М. Копелевич, Т. Д. Мариева, Там же, стр. 170.
151. Б. Ф. Дорофеев, В. М. Копелевич, Л. А. Костенко, А. Г. Мойсеенок, Там же, стр. 172.
152. Пат. Японии 732 (1962); Dervent, 5, № 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. Бендиков, Н. В. Каверина, Авт. свид. СССР № 325232 (1971); Бюлл. изобр., 1972, № 3, 71.
160. Э. А. Бендиков, Л. М. Шмуйлович, В. М. Копелевич, Бюлл. эксп. биол. и мед., 73, 65 (1972).
161. В. М. Турсын, 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, Республикаанская 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. Kupryszevski, 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  
витаминный институт, Москва