
Памяти учителя — профессора
В. В. Перекалина — посвящается

B. M. Берестовицкая, M. M. Зобачева, O. C. Васильева

Создание новых лекарственных средств — приоритетное направление развития современной науки

Ноотропные вещества — это психоаналептики, стимулирующие умственную и интеллектуальную деятельность мозга. Это средства, улучшающие память и обучение [1].

Профессор Г. В. Ковалев

*Обобщены результаты исследований по синтезу и биологической активности производных γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и α -пирролидона. Рассмотрено разделение рацематов гидрохлоридов 3-фенил-3-(*n*-толил)-4-аминобутановых кислот и соответствующих им 2-пирролидонов на R- и S-анантиомеры. Даны характеристики их биологической активности: психотропная активность (+) изомеров аминокислот в два раза выше, чем соответствующих рацематов, а в ряду 4-арил-2-пирролидонов рацемат и каждый из анантиомеров обладают одинаковой биологической активностью. Представлен анализ способа получения серии 4-арил-2-пирролидон-1-ацентамидов — анильных аналогов пирацетама; обобщены данные по их влиянию на сердечно-сосудистую активность.*

Одним из крупнейших научных достижений XX века является создание современных лекарственных средств; при этом существенно, что свыше 95% препаратов, применяемых в мире, внедрены в медицинскую практику в последние несколько десятилетий.

В настоящее время имеется большой «арсенал» препаратов (в России их около 4000 [2–5]), успешно используемых для лечения и профилактики заболеваний, способствующих улучшению «качества» жизни больных, а в ряде случаев и увеличению продолжительности жизни [6].

Сейчас интенсивно разрабатываются многие тысячи биологически активных веществ, из которых львиная доля приходится на нейрологические, сердечно-сосудистые, антиинфекционные и противоопухолевые. По данным статистики на создание одного нового препарата уходит около 10 лет и затрачивается от 100 до 500 млн долларов, причем для выявления такого препарата приходится испытать около 10 тысяч веществ [7].

Все сказанное свидетельствует о том, что поиск лекарственных средств — это трудо-

емкая, дорогостоящая, но вместе с тем исключительно важная и благородная задача.

С 1960 года и по сей день одна из ведущих тем научных исследований кафедры органической химии и проблемной лаборатории нитросоединений РГПУ им. А. И. Герцена связана с проблемой создания отечественных эффективных нетоксичных лекарственных средств, структурно близких нормальному метаболиту мозга — γ -аминомасляной кислоте (ГАМК) и ее лактаму — α -пирролидону.

Интерес к ГАМК и ее известным синтетическим аналогам не случаен. Эти соединения обладают широким спектром физиологической активности, поэтому вполне обоснованным представляется синтез новых биологически активных замещенных ГАМК и их применение для коррекции целого ряда патологических состояний человека.

Вообще, идея использовать ГАМК и ее замещенные в качестве медицинских препаратов — это часть эффективной стратегии поиска лекарств со структурой, подобной эндогенным соединениям. Такой подход позволяет гарантировать селективность их центрального действия и низкую токсичность [7].

Известные биохимические свойства ГАМК давали основание предположить, что химическая модификация этого соединения позволит получить вещества — перспективные как препараты, улучшающие мозговое кровообращение, повышающие устойчивость организма к дефициту кислорода (антигипоксических), нормализующие деятельность сердечно-сосудистой и центральной нервной системы [8–10].

Одним из побудительных мотивов развития нашего исследования было то, что среди детей дошкольного и школьного возраста достаточно много таких, которые отстают в развитии и испытывают затруднения при обучении из-за того, что они страдают различными неврозами, логоневрозами, отличаются малой подвижностью, обусловленной нарушением нормальной деятельности сердечно-сосудистой системы.

В ведущих медицинских учреждениях страны систематически изучались фармакологические свойства синтезированных веществ и результаты этих исследований подтвердили правильность выбранного пути получения модификаций ГАМК и альфа-пирролидона — нетоксичных соединений, обладающих интересующей биологической активностью [11–31].

В настоящее время представитель синтезированного ряда ГАМК — гидрохлорид 4-амино-3-фенилбутановой кислоты — первый отечественный препарат фенибут, отнесенный к группе мягких транквилизаторов, широко применяется в медицинской практике, в том числе в детской клинике. Фенибут не только успокаивает нервную систему, уменьшает напряженность, тревогу, вызывает нормальный физиологический сон, но и обладает ноотропной активностью, т. е. стимулирует умственную деятельность, улучшает процессы памяти, кроме того, он успешно применяется при лечении заикания, облегчая контакт больного с логопедом [32–37].

Фармакологическое изучение фенибути продолжает развиваться, расширяется диапазон его клинического применения, в том числе и в области нефрологии [38–40].

Особо следует отметить успех в создании уникальных препаратов, обладающих антиишиемической, гипотензивной, антигипоксической, а также ноотропной активностью [41–43].

Эффективность применения в медицинской практике самой γ -аминомасляной кислоты (гаммалон, аминалон), γ -амино- β -фенилмасляной кислоты (фенибут), γ -амино- β -*n*-хлорфенилмасляной кислоты (лиоресал, баклофен), γ -амино- β -гидроксимасляной кислоты (гамибетал) [7], а также производных α -пирролидона — N-карбамоилметил-2-пирролидона (ноотропил, пирацетам) вызвала повышенный интерес многих химиков и фармакологов к созданию новых лекарственных препаратов на основе соединений, генетически связанных с γ -аминомасляной кислотой, о чем можно судить по возрастающему числу публикаций, посвященных этой проблеме [44–59].

γ -Аминокислоты и α -пирролидоны связаны взаимными превращениями, их синтез имеет ряд общих стадий.

На основе доступных промышленных продуктов, и прежде всего нитросоединений, на нашей кафедре был разработан общий метод синтеза замещенных γ -аминомасляной кислоты и α -пирролидона, синтезированы разнообразные функциональные производные этих соединений.

В разработанном методе получения этих веществ базовыми соединениями являются нитроалкены, малоновый эфир и альдегиды. Ключевая стадия синтеза — получение эфиров γ -нитрокарбоновых кислот двумя путями: конденсацией альдегидов с нитроалканами и последующим присоединением малонового эфира к сопряженному непредельному нитросоединению [60–67] либо первоначальным взаимодействием ароматического или гетероциклического альдегида с малоновым эфиром и дальнейшей конденсацией 2-арил- или 2-гетерил-1,1-диалкокси-карбонилнитроэтена с нитроалканом [68–71].

Каталитическое гидрирование 4-нитробутаноатов в нейтральной или щелочной среде (скелетный никелевый катали-

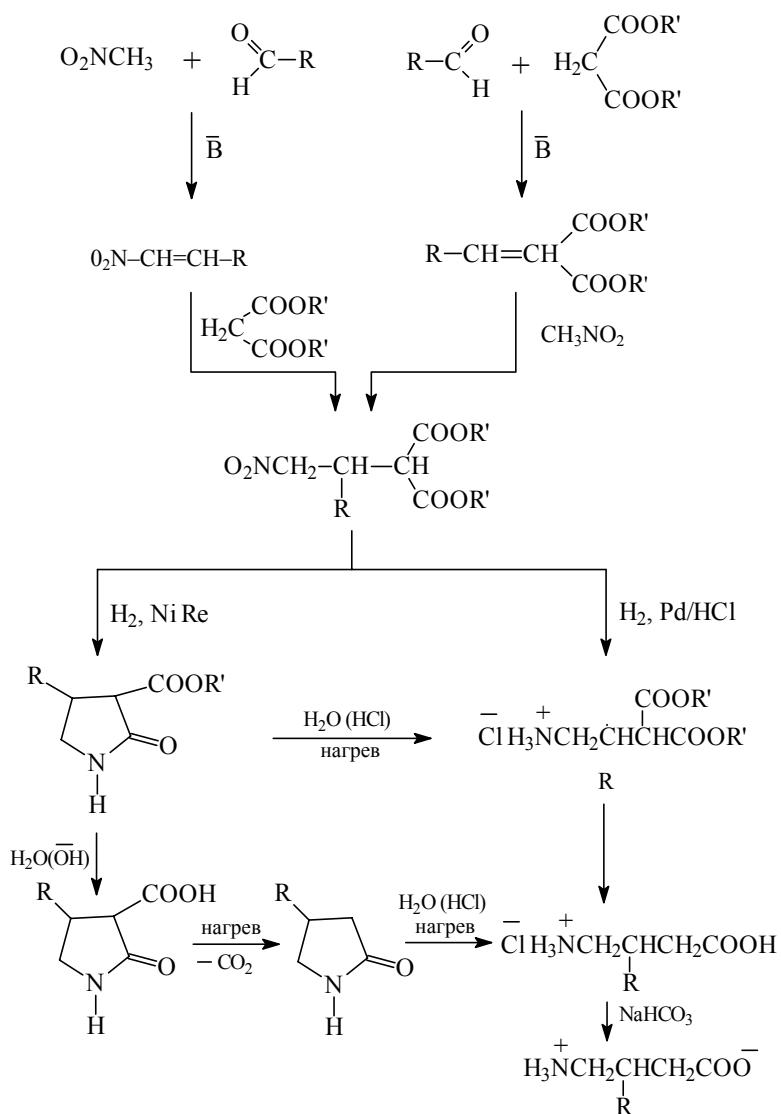
затор) приводит к продуктам внутримолекулярного ацилирования эфиров 4-аминодикарбоновых кислот — 3-алкоксикарбонил-2-пирролидонам, которые гидролизом в щелочной среде и последующим декарбоксилированием превращаются в С-замещенные 2-пирролидоны. Кислотный гидролиз 3-алкоксикарбонил-2-пирролидонов завершается образованием гидрохлоридов замещенных γ -аминомасляной кислоты.

Использование при гидрировании палладиевого катализатора позволяет осуществлять реакцию в водно-кислотной среде. В этом случае восстановление

нитроэфира не сопровождается циклизацией. Продукт реакции — гидрохлорид эфира γ -аминодикарбоновой кислоты не выделяется, а при нагревании реакционной массы гидролизуется и в условиях гидролиза декарбоксилируется. Таким образом, синтез соответствующей γ -аминомасляной кислоты сокращается на две стадии [72–74].

Описанным способом получались главным образом β -алкил-, арил- и гетероцилзамещенные γ -аминокислоты и соответствующие α -пирролидоны [75–85].

Синтез β -замещенных аналогов ГАМК



R = Alk, Ar, Het; R' = Alk

Синтез нитропредшественников β -гидрокси- γ -аминокислот, среди которых выявлены вещества, обладающие анальгетической [27] и гипертензивной [28–30] активностью, осуществлялся на основе ацетоуксусного эфира [86].

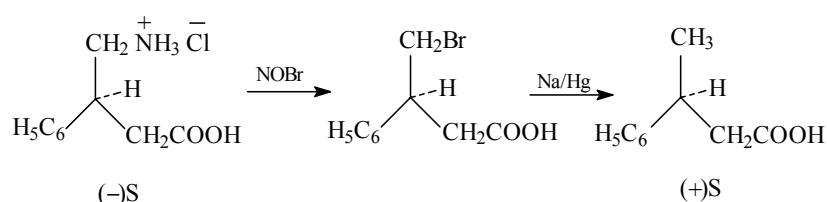
Для систематических фармакологических исследований были получены N-замещенные γ -аминокислот и α -пирролидонов [87], а также эфиры γ -аминокислот [88].

Синтезированные γ -аминокислоты содержат хиральный центр и могут существовать в виде энантиомеров. Однако фармакологическому исследованию подвергались рацематы. Естественно было изучить биологическую активность энантиомеров соединений, обладающих наиболее ярко выраженной психотропной активно-

стью — гидрохлоридов 3-фенил- и 3-(n-толил)-4-аминобутановых кислот [89].

Энантиомеры этих соединений были впервые получены в результате фракционной кристаллизации диастереоизомерных солей N-карбобензоксипроизводных кислот с цинхонидином [68, 90]. Далее энантиомерные N-карбобензоксипроизводные подвергались гидрогенолизу на палладиевой черни и затем превращались в гидрохлориды энантиомеров 3-фенил- и 3-(n-толил)-4-аминобутановой кислоты.

Абсолютная S-конфигурация левовращающего изомера 4-амино-3-фенилбутановой кислоты определена превращением его в правовращающий энантиомер 3-фенилбутановой кислоты, S-конфигурация которого была установлена ранее [91].



Абсолютная S-конфигурация (–) энантиомера гидрохлорида 4-амино-3-(n-толил)-бутановой кислоты и R-конфигурация (+) энантиомера установлены в результате сравнения кривых дисперсии оптического вращения этих соединений и родственных энантиомеров гидрохлорида 4-амино-3-фенилбутановой кислоты [68].

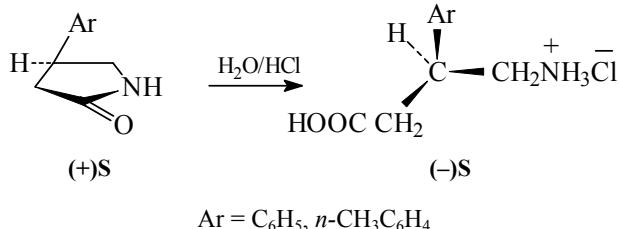
Исследования показали, что психотропная активность (+) R изомеров гидрохлоридов 4-амино-3-фенилбутановой кислоты [92] и 4-амино-3-(n-толил)-бутановой кислоты примерно в два раза выше, чем соответствующих рацематов, в то же время (–) S-изомер психотропной активностью не обладает. Поскольку (–) S-изомер гидрохлорида 4-амино-3-бутановой кислоты не является токсичным, в качестве лекарственного препарата используется рацемат.

Предполагалось, что некоторые психотропные производные 2-пирролидона способны в организме животного гидро-

лизоваться в биологически активные производные 4-аминобутановой кислоты [93]. Логично, что обнаруженная стереоспецифичность биологической активности энантиомеров 4-амино-3-арилбутановых кислот вызвала интерес к изучению связи между конфигурацией 4-арил-2-пирролидонов и их биологической активностью. В связи с этим были получены энантиомеры 4-фенил и 4-(n-толил)-2-пирролидонов и установлена их абсолютная конфигурация [94].

Фракционной кристаллизации подвергались диастереоизомерные цинхонидиновые соли (E)-4-фенил- и (E)-4-(n-толил)-3-карбокси-2-пирролидонов, а затем полученные энантиомеры подвергались декарбоксилированию с образованием соответствующих энантиомеров пирролидонов. Абсолютная конфигурация 4-арил-2-пирролидонов устанавливалась по конфигурации соответствующих энантиомеров 4-амино-3-арилбутановых кислот [68, 90], в которые они превраща-

лись в результате гидролиза в разбавленной соляной кислоте.



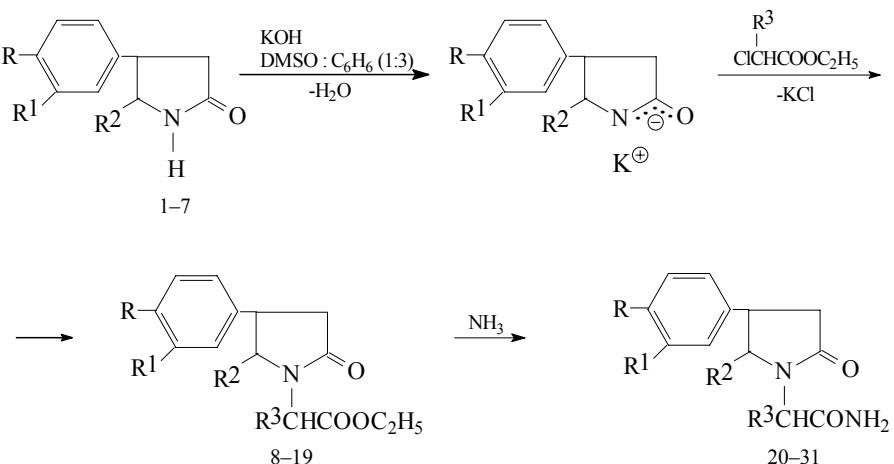
Рацемат и каждый из энантиомеров 4-фенил- и 4-*n*-толил-2-пирролидонов в отличие от соответствующих аминокислот обладают одинаковой биологической активностью. Этот факт дает возможность предположить, что в организме животных 4-арил-2-пирролидоны играют фармакологически самостоятельную роль и не подвергаются ферментативному расщеплению до аминокислот.

В результате всесторонних фармакологических исследований синтезированных на кафедре замещенных γ -аминомасляной кислоты и их лактамов — α -пирролидонов [95–97] было установлено, что 4-фенил-2-пирролидон и его N-метилзамещенный аналог проявляют противосудорожную активность, не свойственную соответствующим γ -аминокислотам [98].

В то же время было известно о получении новой группы лекарственных препаратов — ноотропов, родоначальником которых явился пирацетам — N-карбамоилметил-2-пирролидон [99–105]. Можно было предположить, что модификация N-карбамоилметил-2-пирролидона приведет к новым веществам широкого спектра фармакологического действия.

Нами продолжено изучение реакции алкилирования 4-замещенных 2-пирролидонов [96] другими алкилирующими агентами, в частности, эфирами α -галогенкарбоновых кислот [106]. Последующее аминирование синтезированных эфиров арилпирролидон-1-карбоновых кислот привело к образованию серии арильных [107–109] аналогов пирацетама.

Синтез арильных аналогов пирацетама



R=R¹=R²=H (1): R³=H (8, 20), CH₃ (9, 21), C₂H₅ (10, 22), COOC₂H₅ (11, 23)

R=R¹=H, R²=CH₃ (2): R³=H (12, 24); R=Cl, R¹=R²=H (3): R³=H (13, 25); CH₃ (14, 26)

R=CH₃, R¹=R²=H (4), R³=H (15, 27); R=OCH₃, R¹=R²=H (5), R³=H (16, 28), CH₃ (17, 29)

R=R¹=OCH₃, R²=H (6), R³=H (18, 30); R, R¹=O₂CH₂, R²=H (7), R³=H (19, 31)

Наиболее детально исследовано влияние арильных аналогов пирацетама на сердечно-сосудистую систему; среди изученных соединений обнаружены вещества с гипотензивной активностью [19].

Однако наиболее интересным и перспективным препаратом оказался 4-фенил-2-пирролидон-1-ацетамид [41]. Это новое оригинальное средство получило фармакологическое название карфедон.

Установлено, что карфедон малотоксичен, он обладает гипотензивной активностью (значительно снижает артериальное давление) и не угнетает дыхания. Одновременно карфедон проявляет психостимулирующую и противосудорожную активность.

Наличие у карфедона психоактивирующего компонента принципиально отличает его от применяемых ныне антигипертензивных средств с центральным механизмом действия, основным недостатком которых является седативный компонент [42, 43].

Углубленное изучение фармакологической активности 4-фенил-2-пирролидон-1-ацетамида привело к созданию антиишемического средства [42], а его модификацией получен препарат, обладаю-

щий антиишемической, гипотензивной и антигипоксической активностью [43].

Биологическая активность синтезированных амидов изучалась в Институте медико-биологических проблем МЗ СССР, Волгоградской медицинской академии [109–119], Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И. П. Павлова, Институте фармакологии АМН России и Тартуском государственном университете (Эстония) [37].

В целом, плодотворные результаты работы химиков нашей научной школы, полученные ранее и в настоящее время, свидетельствуют о перспективности поиска препаратов медицинского назначения в ряду производных ГАМК и α-пирролидона. На необходимость интенсивной работы в этом направлении указывает и включение проблемы «Синтез лекарственных средств» в перечень критических технологий Российской Федерации [120].

В заключение мы хотим отметить, что наш университет называется педагогическим, и поэтому главное направление деятельности всего коллектива — это поиск наиболее эффективных форм обучения, наиболее современных путей усвоения знаний. С этой точки зрения на-

ши усилия по созданию ноотропов — препаратов, улучшающих память и обучение, — являются достойным вкладом в общее дело университета и как нельзя

лучше отвечают современным задачам химии и фармакологии, педагогики и медицины.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ковалев Г. В. Ноотропные средства. — Волгоград, 1990.
2. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. — М., 2000.
3. Елинов Н. П., Громова Э. Г. Современные лекарственные препараты (спутник врача). — СПб., 2000.
4. Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2 т. — Харьков, 1997.
5. Лекарственные препараты зарубежных фирм в России: Справочник. — М., 1993.
6. Машковский М. Д. Лекарства XX века. — М., 1998.
7. Солдатенков А. Л., Колядина Н. М., Шендрек И. В. Основы органической химии лекарственных веществ. — М., 2001.
8. Roberts E., Frankel S. γ -Aminobutyric acid in Brain: ITS Formation from glutamic acid // J. Biol. Chem. 1950. Vol. 187. P. 55–63.
9. Сытинский И. А. Гамма-аминомасляная кислота в деятельности нервной системы. — Л., 1972; Гамма-аминомасляная кислота — медиатор торможения. — Л., 1977.
10. Сытинский И. А. Средства для лечения заболеваний головного мозга, воздействующие на метаболизм γ -аминомасляной кислоты // ЖВХО им. Д. И. Менделеева. 1973. № 18. С. 182–192.
11. Хаунина Р. А. Влияние бета-фенил-гамма-аминомасляной кислоты на центральные эффекты фармакологических средств // Фармакология и токсикология. 1964. Т. 27. С. 399.
12. Хаунина Р. А. Транквилизирующие эффекты бета-фенил-гамма-аминомасляной кислоты («Фенигамы») // Бюл. экспер. биол. и мед. 1964. С. 54.
13. Хаунина Р. А. Зависимость между структурой и биологическим действием среди фенильных производных гамма-аминомасляной кислоты // Фармакология и токсикология. 1968. № 2. С. 202–205.
14. Латин И. П., Хаунина Р. А. Фармакология и клиническое применение гамма-аминомасляной кислоты и ее производных // Роль гамма-аминомасляной кислоты в деятельности нервной системы. — Л., 1964. С. 101–105.
15. Бобровская М. Н., Латин И. П., Туцин Ю. Я. Предварительные данные о применении β -фенил- γ -аминомасляной кислоты у больных с неврозами и нарушениями сна // Физиол., биохим., фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе: Матер. к симп. — Л., 1964. С. 32–34.
16. Хвиливицкий Т. Я., Беляев В. П., Колесникова М. Я. Результаты лечебного применения в психиатрической клинике фенигамы — нового отечественного транквилизатора // Психофармакология и лечение нервных и психических заболеваний. — Л., 1964. С. 22–23.
17. Хвиливицкий Т. Я., Беляев В. П., Колесникова М. Я. Первый опыт применения β -фенил- γ -аминомасляной кислоты в психиатрической клинике // Физиол., биохим., фармакол. эффекты гамма-аминомасляной кислоты в нервной системе: Матер. к симп. — Л., 1964. С. 42–43.
18. Перекалин В. В., Зобачева М. М., Смирнова А. А., Поддернева В. С., Хаунина Р. А., Хвиливицкий Т. Я., Латин И. П. γ -Аминомасляные кислоты — новые психотропные лекарственные вещества // IX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. — М., 1965. С. 63–64.
19. Хаунина Р. А. Сравнение фармакологической активности гамма-аминомасляной кислоты и ее производных // Фармакология и химия. 1965. С. 362.
20. Ураков И. Г., Мозачис М. Р. Применение фенибуата при лечении хронического алкоголизма: Тез. докл. Тамбовской обл. конф. невропатологов и психиатров по борьбе с алкоголизмом. — Тамбов, 1971. С. 135–137.
21. Перекалин В. В., Зобачева М. М., Хвиливицкий Т. Я., Неумывакин И. П., Замах В. П. Синтез и лечебное применение новой группы психотропных лекарственных веществ — замещенных гамма-аминомасляной кислоты и альфа-пирролидона // Синтез и механизм действия физиологически активных веществ: Тез. докл. Всесоюзной конф. — Одесса, 1976. С. 35–37.
22. Перекалин В. В., Зобачева М. М., Ковалев Г. В., Морозов И. С., Гофман С. М., Шарковская Т. В. Влияние производных 4-аминобутановой кислоты и 2-пирролидона на сердечно-сосудистую систему // Синтез и механизм действия физиологически активных веществ: Тез. докл. Всесоюзной конф. — Одесса, 1976. С. 299.

-
23. Морозов И. С. Действие фенильных аналогов ГАМК на бульбо-спинальные механизмы сосудистой регуляции // Фармакология процессов регуляции кровообращения: Труды ВГМИ. — Волгоград, 1977. Т. XXX. Вып. 3.
24. Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов: Труды ВГМИ. — Волгоград, 1979. Т. XXXI. Вып. 3.
25. Годовалова Л. А., Ковалев Г. В., Косцина А. Ф., Морозов И. С., Перекалин В. В., Зобачева М. М., Гужеса Е. Р. Изучение действия аналогов ГАМК на центральные механизмы сосудистой регуляции. Центральная регуляция кровообращения: Материалы III Всесоюзного симпоз. — Волгоград, 1979. С. 55–57.
26. Дмитриев А. В., Перекалин В. В., Васильева О. С. и др. Доклиническое изучение спектра и механизмов болеутоляющего действия производных гамма-аминомасляной кислоты // Экспериментальная и клиническая фармакология болеутоляющих средств: Тез. докл. Всесоюзн. конф. — Л., 1986. С. 33–36.
27. А. с. (СССР) № 1205520. Гидрохлорид метилового эфира 4-амино-3-окси-3-метилбутановой кислоты, обладающий анальгетической активностью / В. В. Перекалин, О. С. Васильева, А. А. Смирнова, М. М. Зобачева, Н. В. Усик, Ю. Д. Игнатов, А. В. Дмитриев, Н. Ю. Андреев, И. Н. Тюренков, Г. В. Ковалев.
28. А. с. (СССР) № 959386. Гидрохлорид 4-амино-3-окси-3-фенилбутановой кислоты, обладающий гипертензивной активностью / В. В. Перекалин, О. С. Васильева, А. А. Смирнова, М. М. Зобачева, Г. В. Ковалев, И. Н. Тюренков, Т. Н. Щербакова, Ю. К. Фомин.
29. Перекалин В. В., Васильева О. С., Зобачева М. М., Тюренков И. Н., Ковалев Г. В. Поиск вазоактивных веществ в ряду линейных и циклических производных ГАМК // Фармакология производных гамма-аминомасляной кислоты: Тез. докл. Всесоюзн. симпоз. — Тарту, 1983. С. 120–121.
30. А. с. (СССР) № 1031132. Гидрохлорид 4-амино-3-окси-3-фенилбутановой кислоты, обладающий гипертензивной активностью / В. В. Перекалин, О. С. Васильева, А. А. Смирнова, М. М. Зобачева, Г. В. Ковалев, И. Н. Тюренков.
31. Ковалев Г. В., Тюренков И. Н., Морозов И. С., Перекалин В. В., Зобачева М. М., Васильева О. С., Гринева В. С., Киселева И. Н., Жданова М. П., Соболев С. Г. Исследование зависимости между химической структурой и вазоактивными свойствами ГАМК // Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов: Труды ВГМИ. — Волгоград, 1979. Т. 31. Вып. 3. С. 26–35.
32. Ковалев Г. В. Препараты ГАМК и ее аналогов в эксперименте и клинике // Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов: Труды ВГМИ. — Волгоград, 1979. Т. 31. Вып. 3. С. 11–25.
33. Тюренков И. Н., Перекалин В. В., Ковалев Г. В., Морозов И. С., Гринева В. С., Киселева И. Н. Зависимость между химическим строением и гипотензивным действием среди производных альфа-пирролидона // Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов: Труды ВГМИ. — Волгоград, 1979. Т. 31. Вып. 3. С. 35–39.
34. А. с. (СССР) № 245996. Лекарственное средство / И. П. Лапин, И. П. Хаунина, А. С. Сопова, В. В. Перекалин, М. М. Зобачева, Т. Я. Хвиливицкий // Откр. Изобр. Пром. обр. тов. зн. 1969. № 20. С. 67.
35. Хвиливицкий Т. Я. Фенибут. Центральное бюро научно-технической информации Мин. мед. пром. Рег. № 74/1126/6.
36. Фенибут и замещенные гамма-аминомасляной кислоты и α -пирролидоны (клиника, фармакология, химия, производство): Тез. докл. Всесоюзн. симпоз. — Черкассы, 1981.
37. Мехилане Л. С., Ряго Л. К., Алликметс Л. Х. Фармакология и клиника фенибута. — Тарту, 1990.
38. Оглуздина М. В., Барабанова Т. А., Берестовицкая В. М., Усик Н. В. Влияние фенильного производного аминомасляной кислоты — фенибута на авторитмическую сократительность воротной вены // Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 1998. Т. 84. № 1–2. С. 103–110.
39. Оглуздина М. В., Барабанова Т. А., Пенчул Н. А., Шишкина Л. И., Берестовицкая В. М. Влияние фенибута на функциональную активность гладкомышечных клеток сосудов и миокарда у крыс // Нефрология: Науч.-практ. журн. 1997. Т. 1. С. 98–102.
40. Оглуздина М. В., Барабанова Т. А., Зобачева М. М. Влияние фенибута на функциональную активность гладкомышечных клеток сосудов и развитие экспериментальной почечной недостаточности // Нефрология: Сб. материалов раб. совещ. нефрологов Северо-Запада России. — СПб., 1996. С. 77–78.
41. А. с. (СССР) № 797219. N-Карбамоилметил-4-фенил-пирролидон, обладающий гипотензивной активностью / В. В. Перекалин, Б. М. Новиков, М. М. Зобачева, И. Н. Киселева, В. С. Гринева, Г. В. Ковалев, И. Н. Тюренков, Л. Г. Полевой.

-
42. Евразийский патент 002380. Антиишемическое средство / В. М. Берестовицкая, О. С. Васильева, Б. М. Новиков, Н. В. Усик, М. М. Зобачева, И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова // Бюл. изобр. Евразийского патентного ведомства № 1 от 26.02.2001.
43. Евразийский патент № 002379. Средство, обладающее антиишемической, гипотензивной и антигипоксической активностью / В. М. Берестовицкая, О. С. Васильева, Б. М. Новиков, Н. В. Усик, М. М. Зобачева, И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова, П. А. Галенко-Ярошевский, З. И. Тюхтенева // Бюл. изобр. Евразийского патентного ведомства № 1 от 26.02.2001.
44. Копелевич В. М. Успехи поиска лекарственных средств на основе γ -аминомасляной кислоты // Усп. химии. 1979. Т. XLVIII. Вып. 7. С. 1273–1296.
45. Анисимова И. А., Белавин И. Ю., Орлова И. А., Сергеев В. Н., Шипов А. Г., Бауков Ю. И. Сильный метод реакции N-амидоалкилирования // ЖОХ. 1983. Т. 5. Вып. 5. С. 1198–1199.
46. Eur. Pat. № 224256. Alkyl-4-alkoxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetates, their preparation, and their use as intermediates for cerebrally active 4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide / T. Meul, J. Megarryt., A. G. Lonza. C. A. 1987. Vol. 107. 175879y.
47. Пат. USSR № 1245573. 5-Alkyl-1-N-carboethoxymethyl-2-pyrrolidinones / I. V. Lizak, V. A. Sedavkina, L. V. Donskaia. C. A. 1986. Vol. 105. 208761t.
48. Katahira J., Nakao K., Inukai T., Doyama M., Morino H., Hasegawa K., Hishmori K., Odaqiri T., Taneda S. General pharmacology of oxiracetam // Ya kuri to Chiryo. 1991. Vol. 19. № 3. Р. 899–924.
49. Воронина Т. А., Глозман О. М., Мещерякова Л. М., Жмуренко Л. А., Розанцев Г. Г., Рахманкулова Э. Х. и др. Синтез и ноотропная активность N-ацильных производных 4-фенил-2-пирролидона // ЖФХ. 1955. № 12. С. 34–37.
50. Глозман О. М., Жмуренко Л. А., Лезина В. П., Чичканов Г. Г. и др. Синтез и сердечно-сосудистые свойства 1-дialкил-аминоалкил-4-арил-пирролидонов-2 // ЖФХ. 1996. № 4. С. 11–14.
51. Пат. США № 5461157. Process for preparing N-aryl-2-pyrrolidinylacetamide derivatives via alkylation of 2-pyrrolidinone metal salt with a haloacetamide / S. Kamichara, T. Kaneuchi, Uchiyama, T. Terada. C. A. 1996. Vol. 124. 201934k.
52. Аветисян С. А., Кочаров С. Л., Азарян Л. В. Синтез 2- и 4-аризамещенных кислот на основе арилмалонового эфира // ЖОрХ. 1996. № 11. С. 1719–1723.
53. Лизак И. В., Седавкина В. А., Беспалова Г. В. Новый метод получения 5-алкил-1-(карбамидометил)-1-пирролидонов // Изв. высш. учебн. завед. Химия, химическая технология. 1997. Т. 40. Вып. 3. С. 108–110.
54. Hiramatau M., Kameyamama T., Nabeshima T. Effects of nefiracetam on amnesia animal models with neoronal disjunctions // Bech. Brain. Res. 1997. Vol. 83. № 1/2. Р. 107–115.
55. Пат. Rus. № 2009126. Preparation of 5-propyl-N-carbaylmethyl-2-pyrrolidone / I. V. Lizak, V. A. Sedavkina, G. V. Bespalova. C. A. 1995. Vol. 123. 285761S.
56. Аветисян С. А., Кочаров С. Л., Азарян Л. В., Джагацянян З. М., Меликян Г. Г. Синтез и психотропная активность новых производных 2-пирролидона // ХГС. 1998. № 2. С. 3–6.
57. Peng Z.-Y., Sun Y.-J., Oi C. Synthesis of pramiracetam // Zh. Yiyao Gongye Zazhi. 1998. Vol. 29. Р. 344–345.
58. Klittgaard H., Matagne A., Gobert J., Wielfert E. Evidance for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy // Eur. J. Pharmacol. 1998. Vol. 353. № 2/3. Р. 191–206.
59. Seungki Kim, Joon-Ho Park, Scung Woon Myung, Dong Seok Lho. Determination of carphedon in human urine by solid — phase microextraction using capillary gas chromatography with nitrogen — phosphorus detection // Analyst. 1999. Vol. 124(11). С. 1559–1562.
60. Перекалин В. В., Сопова А. С. Взаимодействие нитроэтилола с некоторыми соединениями, содержащими метиленовые группы, активированные карбонильными и карбоксильными группами // ЖОХ. 1954. Т. 24. С. 513–516.
61. Зобачева М. М., Перекалин В. В. Взаимодействие нитроолефинов с малоноводиметиловым эфиром // Научные доклады высшей школы. Химия и химическая технология. 1958. № 4. С. 740–742.
62. Perekalin V. V., Lipina E. S., Berestovitskaya V. M., Efremov D. A. Nitroalkenes. Conjugated Nitrocompounds. — London, 1994.
63. Берестовицкая В. М., Липина Э. С., Перекалин В. В., Васильева О. С., Зобачева М. М. Химия нитроалканов и синтез на их основе лекарственных веществ: Тез. докл. I регион. науч. конф. по орг. химии. — Липецк, 1997. С. 6–7.
64. Перекалин В. В., Зобачева М. М. Синтез γ -аминокислот и α -пирролидонов // ЖОХ. 1959. Т. 29. Вып. 9. С. 2905–2910; Зобачева М. М. Метод синтеза γ -аминокислот // Ученые записки ЛГПИ им. А. И. Герцена. Хим. отдел. 1959. Т. 160. С. 85–112.

-
65. Перекалин В. В., Смирнова А. А., Щербаков В. А. Синтез γ -аминокислот и α -пирролидонов // ЖОХ. 1968. Т. 4. С. 2245–2255.
66. Кобзарева В. Н., Васильева О. С., Берестовицкая В. М., Зобачева М. М. 2-(β -индолил)-1-нитроэтен в реакциях с СН-кислотами // ЖОрХ. 1997. Т. 33. Вып. 10. С. 1598–1599.
67. Witczuk B., Zobacheva M., Khaunina R., Perekalin V., Kupryszewski G. 3-(p-Tolyl)-4-aminobutanoic acid, synthesis, resolution into enantiomers and pharmacological activity // Pol. J. Pharm. 1978. Vol. 30. P. 95–103.
68. Органические реакции: Сборник 10. — М., 1963. С. 477.
69. Кобзарева В. Н., Васильева О. С., Берестовицкая В. М. Индолсодержащие нитро- и диметоксикарбонилэтены в реакции с СН-кислотами // Тезисы докл. I регион. науч. конф. по орг. химии. — Липецк, 1997. С. 67–68.
70. Остроглядов Е. С., Александрова С. М., Кобзарева В. Н. Синтез 2-(индолил)-1-нитро- и 1,1-диалкоксикарбонилэтенов // Проблемы теор. и экспер. химии: Тез. докл. IX Всероссийской студенческой науч. конф. — Екатеринбург, 1999. С. 137–138.
71. Берестовицкая В. М., Васильева О. С., Александрова С. М., Усик Н. В., Новиков Б. М. Синтез 2-индолил-1,1-диалкоксикарбонилэтенов // ЖОХ. 2000. Т. 70. Вып. 7. С. 1229–1300.
72. Перекалин В. В., Зобачева М. М., Васильева О. С., Смирнова А. А. Синтез 4-аминобутановых кислот и их производных гидрированием эфиров 4-нитрокарбоновых кислот на Pd-катализаторе // Аминокислоты для сельского хозяйства, пищевой промышленности, медицины и научных исследований: Тез. докл. IV Всесоюзн. конф. — Ереван, 1989. С. 16–17.
73. А. с. (СССР) № 382337. Способ получения хлоргидрата γ -амино- β -(n-толил)-масляной кислоты / В. В. Перекалин, А. А. Смирнова, М. М. Зобачева, Р. А. Хаунина, Т. Я. Хвиливицкий.
74. Зобачева М. М., Смирнова А. А., Васильева О. С. Усовершенствованный метод получения фенибута: Отчет о выполнении договора с НПО «Биолар». — Олайне; Л., 1983, инв. № 02-83.0050126.
75. А. с. (СССР) № 238479. Способ получения хлоргидрата β -фенил- γ -аминомасляной кислоты / В. В. Перекалин, А. С. Сопова, М. М. Зобачева, Р. Я. Спунде, М. П. Крузите, У. Я. Микстайс.
76. А. с. (СССР) № 328337. Способ получения хлоргидрата γ -амино- β -(n-толил)масляной кислоты / М. М. Зобачева, В. В. Перекалин, А. А. Смирнова // Откр. Изобр. Пром. обр. тов. зн. 1976. № 2. С. 83.
77. Мамаев В. П., Родина О. А. Аминокислоты индолинового ряда. Синтез γ -амино- β -(3-индолил)масляной кислоты // Изв. СО АН СССР. 1962. № 8. С. 72–75.
78. Зобачева М. М., Перекалин В. В., Смирнова А. А., Новиков Б. М., Андреева О. А. Направленный синтез биологически активных соединений — замещенных гамма-аминомасляной кислоты и альфа-пирролидона // Химия физиологически активных соединений: Тез. докл. Всесоюзн. семинара. — Черноголовка, 1989. С. 194–195.
79. Соковицина И. Ф. Синтез производных γ -амино- β -фенилмасляной кислоты, содержащих аминогруппу в ароматическом кольце // Синтез, строение и химические превращения органических соединений азота: нитросоединений, аминов и аминокислот. — Л., 1991. С. 89–95.
80. Васильева О. С., Гринева В. С., Зобачева М. М., Киселева И. Н., Смирнова А. А. Синтез фармакологически активных α -пирролидонов и γ -аминокислот // XXVI Герценовские чтения. Химия. Научные доклады. — Л., 1973. С. 10.
81. Жеведь Т. Д., Зобачева М. М., Шевелева А. О. Синтез γ -амино- β -(o-толил) и γ -амино- β -(m-толил)-масляных кислот // XXVI Герценовские чтения. Химия. Научные доклады. — Л., 1973. С. 107.
82. Кленкина К. А., Смирнова А. А., Зобачева М. М., Розентал И. Н. Синтез метильных аналогов γ -аминомасляной кислоты // XXVI Герценовские чтения. Химия. Научные доклады. — Л., 1973. С. 98.
83. Данилова Е. М., Буханова Н. Ф., Евграфова Т. В., Зобачева М. М. Синтез γ -амино- β -(m-оксифенил) и γ -амино- β -(n-оксифенил)-масляных кислот // XXVIII Герценовские чтения. Химия. Научные доклады. — Л., 1976. С. 148.
84. Киселева И. Н., Васильева О. С., Гринева В. С., Зобачева М. М., Смирнова А. А. Реакции нитроэтенов с СН-кислотами // Методы синтеза и химические превращения нитросоединений. — Л., 1980. С. 6–11.
85. Васильева О. С., Смирнова А. А., Зобачева М. М., Перекалин В. В. Синтез 3,3-дизамещенных 4-аминобутановых кислот // ЖОрХ. 1978. Т. 14 Вып. 7. С. 1420–1422.
86. Васильева О. С., Смирнова А. А., Зобачева М. М. Синтез β , β -дизамещенных γ -аминомасляных кислот // XXVIII Герценовские чтения. Химия. Научные доклады. — Л., 1976. С. 153–154.

-
87. Киселева И. Н., Перекалин В. В., Зобачева М. М. Синтез новых производных 2-пирролидонов и 4-аминобутановых кислот // ЖОрХ. 1974. Т. 10. Вып. 10. С. 2224.
88. Киселева И. Н., Гринева В. С., Зобачева М. М. Синтез производных γ -аминомасляной кислоты // Методы синтеза и химические превращения нитросоединений. — Л., 1980. С. 18–20.
89. Хаунина Р. А. Зависимость между структурой и действием среди фенильных производных гамма-аминомасляной кислоты // Фармакология и токсикология. 1968. № 2. С. 202–205.
90. Sobocinska M., Kupryszewski G., Zobacheva M. Resolution of racemic β -phenyl- γ -aminobutyric acid into its enantiomers and determination of their absolute configuration // Roczniki chemii ann. Socchim. Polonorum. 1974. Vol. 48. P. 461–466.
91. Prelog V., Scherrer H. Über den sterischen Verlauf asymmetrischer Hydrierungen von β -Methylzimtsaureestern optisch aktiver Alkohole mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom // Helv. Chim. Acta. 1959. Vol. 42. F. 6. № 238–239. S. 2227–2232.
92. Хаунина Р. А. Фармакологическая активность оптических изомеров бета-фенил-гамма-аминомасляной кислоты // Бюл. экспер. биол. и мед. 1971. № 11. С. 49–51.
93. Carvajal G., Russek M., Tapia R., Massieu G. Anticonvulsive action of substances designed as inhibitors of γ -aminobutyric acid- α -keetoglutaric acid transaminase // Biochem. Pharmacol. 1964. Vol. 13. № 7. P. 1059–1069.
94. Sobocinska M., Zobacheva M., Perekalin V., Kupryszewski G. Configuration of 4-арил-2-pyrrolidinones and their 3-carboxy derivatives // Polish journal of chemistry. 1979. Vol. 53. P. 435–446.
95. А. с. (СССР) № 477623. Способ получения 4-арил-2-пирролидонов / М. М. Зобачева, В. В. Перекалин, А. А. Смирнова, И. Н. Киселева, А. Х. Зицманис, З. М. Лилье, И. П. Лапин, Р. А. Хаунина, Т. Я. Хвиливицкий.
96. Киселева И. Н., Зобачева М. М., Перекалин В. В. Синтез новых производных 2-пирролидонов и 4-аминобутановых кислот // XXVII Герценовские чтения. Химия. Научные доклады. — Л., 1975. С. 38–40.
97. Перекалин В. В., Васильева О. С., Зобачева М. М., Смирнова А. А. Синтез, строение, химия и применение в народном хозяйстве биологически активных γ -аминокислот и α -пирролидонов // Аминокислоты для сельского хозяйства, пищевой промышленности, медицины и научных исследований: Тез. докл. IV Всесоюзной конф. — М., 1988. С. 16–17.
98. Хаунина Р. А. Фармакологическая активность фенильных производных гамма-аминомасляной кислоты и альфа-пирролидона // Проблемы аминомасляных кислот и пирролидонов: Материалы симпоз. — Олайне, 1974.
99. Пат. Бельгии № 1039113. N-carbomoylmethyl lactams. UCB (Belgium). С. А. 1966. Vol. 65. 13672a.
100. Genkova-Parazova M. G., Lazarova-Bakarova M. V. Piracetam and fipexide prevent PTZ-kindling-provoked amnesia in rats // Eur. Neuropharmacol. 1996. Vol. 6. № 4. P. 285–290.
101. Hazmi M. A., Warsy A. S., Fowaz I. Al., Opawoye A. D., Abu T. H., Howsawi Z., Mohamed A. A., Aly A. W., Pefai S. Piracetam is useful in the treatment of children with sickle cell disease // Acta Halmatol. 1996. Vol. 96. № 4. P. 221–226.
102. Кресюн В. И., Кравченко Л. С., Кадирова Л. Л. Профилактическое и терапевтическое применение пирацетама при воспроизведенном инфаркте миокарда // Фармакол. Токсикол. 1990. Т. 53. № 2. С. 29–31.
103. Stockmans F., Deberdt W., Nystroem A., Nystroem E., Vermylen J. M., Deckyn H. Inhibitory effect № 1. P. 222–237.
104. Пат. США № 5691324. Treatment of neurological and mental disorders related to deficient serotonin neurotransmission and impaired pineal melatonin function. S. Reuven. С. А. 1998. Vol. 128. 30408t.
105. Аведисова А. С., Ахапкин Р. В., Ахапкина В. И., Вериго Н. Н. Анализ зарубежных исследований ноотропных препаратов (на примере пирацетама) // Российский психиатрический журнал. 2001. № 1. С. 46–54.
106. Зобачева М. М., Новиков Б. М., Васильева О. С., Усик Н. В., Перекалин В. В. 4-арил-2-пирролидоны в реакциях с эфирами α -хлоркарбоновых кислот // ЖОрХ. 1996. Т. 32. С. 474–475.
107. Новиков Б. М., Гринева В. С., Киселева И. Н., Зобачева М. М. Новые биологически активные аналоги пирацетама, содержащие арильные заместители в пирролидоновом цикле // Методы синтеза, строения и химические превращения нитросоединений и аминокислот. — Л., 1983. С. 32–37.
108. Berestovitskaya V. M., Zobacheva M. M., Novikov B. M., Vasileva O. S., Usik N. V., Aleksandrova S. M., Tyurenkov I. N. Synthesis and structure of 2-oxo-1-pyrrolidinylacetamides // The chemistry and Biological Fctivity of Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids. — М., 2001. Vol. 1. P. 216–220.

-
109. Берестовицкая В. М., Зобачева М. М., Новиков Б. М., Васильева О. С., Усик Н. В., Александрова С. М., Тюренков И. Н. 2-Оксо-1-пирролидинил ацетамиды: методы получения и строение // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. — М., 2001. Т. 1. С. 229–233.
110. Тюренков И. Н. Сравнительная характеристика гемодинамических свойств аминалона, пирацетами, фенибута и его аналогов // Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов: Труды ВГМИ. — Волгоград, 1979. Т. 31. Вып. 3. С. 116–119.
111. Тюренков И. Н., Перфилова В. Н., Берестовицкая В. М., Васильева О. С., Усик Н. В., Новиков Б. М. Создание противоаритмических средств на основе соединений ГАМК позитивного действия // Тез. докл. VII Российского нац. конгресса «Человек и лекарство». — М., 2000. С. 553.
112. Бородкина Л. Е., Тюренков И. Н., Ковтун В. В., Берестовицкая В. М., Васильева О. С., Зобачева М. М., Новиков Б. М., Усик Н. В., Воронков А. В. Поиск церебропротекторных средств в ряду новых производных карфедона // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2001. Т. 10. № 2. С. 130–131.
113. Бородкина Л. Е., Тюренков И. Н., Ковтун В. В., Берестовицкая В. М., Васильева О. С., Зобачева М. М., Новиков Б. М., Усик Н. В. Противосудорожное действие производных фенибута // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2001. Т. 10. № 2. С. 226–227.
114. Бородкина Л. Е., Ковтун В. В., Тюренков И. Н., Берестовицкая В. М., Васильева О. С., Зобачева М. М., Новиков Б. М., Усик Н. В. Противосудорожное действие производных карфедона // Тез. докл. 56-й регион. конф. по фармакологии и подготовке кадров. — Пятигорск, 2001. С. 175.
115. Бородкина Л. Е., Ковтун В. В., Тюренков И. Н., Берестовицкая В. М., Васильева О. С., Зобачева М. М., Новиков Б. М., Усик Н. В. Поиск церебропротекторных средств в ряду новых производных фенибута // Тез. докл. 56-й регион. конф. по фармакологии и подготовке кадров. — Пятигорск, 2001. С. 176.
116. Тюренков И. Н., Перфилова В. Н., Берестовицкая В. М., Васильева О. С., Зобачева М. М., Новиков Б. М., Усик Н. В. Влияние новых производных карфедона на состояние очага ишемии миокарда // Тез. докл. 56-й регион. конф. по фармакологии и подготовке кадров. — Пятигорск, 2001. С. 214–215.
117. Глозман О. М., Морозов И. С., Жмуренко Л. А., Загоревский В. А. Синтез и противосудорожная активность амидов 4-фенилпирролидон-2-уксусной-1-кислоты // ХФЖ. 1980. Т. 14. № 11. С. 43–48.
118. Бобков Ю. Г., Морозов И. С. Фармакологические характеристики нового фенильного аналога пирацетами — 4-фенилпирацетами // Бюл. экспер. биол. и мед. 1983. Т. 95. № 4. С. 50–53.
119. Копелевич В. М., Сытинский И. А., Гунар В. И. Современный подход к созданию новых ноотропных средств на основе γ -аминомасляной кислоты // ХФЖ. 1981. Т. 15. № 5. С. 27–39.
120. Газета «Поиск». 2002. № 16(674). С. 10.

V. Berestovitskaya, M. Zobacheva, O. Vassilieva

**CREATING NEW MEDICINE
AS A PRIORITY TREND OF MODERN SCIENCE**

*The results of studies of the synthesis and biological activity of γ -aminobutyric acid (GABA) and α -pirrolidone derivatives are generalized. The separation of the racemates of hydrochlorides of 3-phenyl-3-(*p*-tolyl)-4-aminobutyric acids and of corresponding 2-pyrrolidones to R- and S-enantiomers is examined. The characteristic of their biological activity is presented: psychotropic activity of (+) R isomers is twice higher than of corresponding racemates; in the series of 4-aryl-2-pyrrolidones both racemate and each of enantiomers have the same biologically activity. The analysis of the method for the synthesis of 4-aryl-2-pyrrolidone-1-aceto-amides — aryl analogs of pyracetam — is presented; data on their influence on the heart-vessel system activity are generalized.*