

**В. М. Берестовицкая, И. Н. Тюренков,
О. С. Васильева, В. Н. Перфилова,
Е. С. Остроглядов, В. В. Багметова**

**РАЦЕТАМЫ:
МЕТОДЫ СИНТЕЗА
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский государственный педагогический
университет им. А. И. Герцена»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**В. М. Берестовицкая, И. Н. Тюренков, О. С. Васильева,
В. Н. Перфилова, Е. С. Остроглазов, В. В. Багметова**

РАЦЕТАМЫ: МЕТОДЫ СИНТЕЗА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Монография

 **Астерион**
Санкт-Петербург
2016

УДК 547.74 + 615.31
ББК 24.236 + 52.81
Б48

Рецензенты:

академик РАН, доктор медицинских наук, проф. Спасов А.А. (ВолГМУ),
доктор химических наук, проф. Ефремова И.Е. (РГПУ им. А.И. Герцена)

**Берестовицкая В.М., Тюренков И.Н., Васильева О.С., Перфилова
Б48 В.Н., Остроглядов Е.С., Багметова В.В.** Рацетамы: методы синтеза и
биологическая активность. Монография / В.М. Берестовицкая,
И.Н. Тюренков, О.С. Васильева, В.Н. Перфилова, Е.С. Остроглядов,
В.В. Багметова. – СПб.: Астерион, 2016. – 287 с.

ISBN 978-5-00045-409-1

Монография посвящена анализу методов синтеза и биологической активности *рацетамов* - структурных аналогов ноотропного препарата *пирацетам*. В книге систематизированы литературные данные и результаты собственных исследований по методам синтеза и фармакологическим свойствам наиболее известных *рацетамов*, содержащих пирролидоновый цикл. В первой главе представлены сведения о способах получения *рацетамов*, применяемых в медицинской практике или находящихся на разных стадиях разработки, а также о свойствах и строении со-кристаллических форм *рацетамов* с различными органическими кислотами и неорганическими солями. Вторая глава содержит анализ фармакологических свойств *рацетамов*, используемых в медицине или изучаемых в качестве биологически активных субстанций.

Книга предназначена для преподавателей, научных сотрудников, аспирантов, студентов магистратуры и бакалавриата, работающих в области органической, медицинской химии и фармакологии.

УДК 547.74 + 615.31
ББК 24.236 + 52.81

ISBN 978-5-00045-409-1

© Берестовицкая В.М.,
Тюренков И.Н.,
Васильева О.С.,
Перфилова В.Н.,
Остроглядов Е.С.,
Багметова В.В., 2016

Перечень принятых сокращений

АД –	артериальное давление
АОС –	антиоксидантная система
АДФ –	аденозиндифосфат
АТФ –	аденозинтрифосфат
АФК –	активные формы кислорода
БДЗ –	бензодиазепиновые рецепторы ацетилхолина
БИНАП –	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
БОК –	<i>трет</i> -бутоксикарбонильная защитная группа
ВАДА –	Всемирное антидопинговое агентство
ВАК –	возбуждающая аминокислота
ВНД –	высшая нервная деятельность
ВЭЖХ –	высокоэффективная жидкостная хроматография
ГАМК –	γ -аминомасляная кислота
ГЖХ –	газожидкостная хроматография
Глу –	глутаминовая кислота
ГМДС –	гексаметилдисилазан, гексаметилдисилиламид, гексаметилдисилилазид
ГМФТА –	гексаметилфосфортриамид
ГРДВ –	гиперактивное расстройство с дефицитом внимания
ГЭБ –	гемато-энцефалический барьер
ДА –	дофамин
ДИБАЛ –	диизобутиллитийгидрид
ДМФА –	диметилформамид
ДНК –	дезоксирибонуклеиновая кислота
ДЦГК –	N,N'-дициклогексилкарбодиимид
ИК –	инфракрасный
КБ –	коэффициента Блумбергера
КБЗ –	карбобензоксид-защитная группа
КК –	коронарный кровоток
ККкд –	коронарный кровоток в конце диастолы
ЛД ₅₀	полулетальная доза
ЛДА	литийдиизопропиламид
ЛДГ –	лактатдегидрогеназа
ЛЖД –	левожелудочковое давление
ЛП –	латентный период
ЛСДК –	линейной скорости движения крови
МАО –	моноаминоксидаза
МДА –	малоновый диальдегид
МИФС –	максимальная интенсивность функционирования структур
МОК –	минутный объем крови
МЭШ –	максимальный электрошок
НА –	норадреналин

ОНВЛКА –	окклюзия нисходящей ветви левой коронарной артерии
ОПСС –	общее периферическое сопротивление
ОСВК –	объемной скорости выброса крови
ОСКК –	объемная скорость коронарного кровотока
ПДКС _{кд} –	перфузионного давления в коронарных сосудах в конце диастолы
ПМК –	потребность миокарда в кислороде
ПОЛ –	перекисное окисление липидов
РДИ –	реографический диастолический индекс
РСА –	рентгеноструктурный анализ
СКС _{кд} –	сопротивление коронарных сосудов в конце диастолы
СРО –	свободнорадикальное окисление
ТГП –	тетрагидропиран
ТГФ –	тетрагидрофуран
УО –	ударный объем
ФКК –	фазовый коронарный кровоток
ФНО –	фактор некроз опухоли
ФСОИ –	функциональное состояние очага ишемии миокарда
ЦНС –	центральная нервная система
ЧМТ –	черепно-мозговая травма
ЧСС –	частота сердечных сокращений
Шкала MMSE –	шкала оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination)
ЭИМ –	экспериментальный инфаркт миокарда
ЭКГ –	электрокардиограмма
ЭЭГ –	электроэнцефалограмма
ЯМР –	ядерный магнитный резонанс

*

*

*

AF64A –	холинергический нейротоксин, азиридиновый аналог ацетилхолина (ethylcholineaziridiniumion)
Alk –	алкил
AMPA –	альфа-аминометилизоксазолпропионовая кислота
AMPA –	рецептор - (рецептор α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты, AMPAR), ионотропный рецептор глутамата
Ar –	арил
BDNF –	нейротрофический фактор мозга (brain-derivedneurotrophicfactor)
Bn –	бензил
Bu –	бутил
CPBA –	хлорпербензойная кислота
DBU –	1,8-диазабисцикло(5.4.0)ундец-7-ен
DCC –	N,N'-дициклогексилкарбодиимид

DEAD –	диэтилазодикарбоксилат
DIAD –	диизопропилазодикарбоксилат
DMAP –	4-диметиламинопиридин
DMF –	диметилформамид
DNQX –	конкурентный антагонист AMPA-рецепторов (6,7-динитрохиноксалин-2,3-дион)
DPPA –	дифенилфосфорилазид
Dppm –	бис(дифенилфосфино)метан
EDC –	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид
Et –	этил
Ht –	гетарил
5-HT –	5-гидрокситриптами́н (серотонин)
5HT-рецептор –	рецептор серотонина
HOBT –	1-гидроксibenзотриазол
IL-1 –	интерлейкин-1
LDA –	литийдиизопропиламид
MEM –	2-метоксиэтоксиметил ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2-$)
Mes –	мезитил (2,4,6-триметилфенил)
mGluR –	метаботропные рецепторы глутамата
MIA –	монойодоацетат
MIBK –	метилизобутилкетон
MK-801 –	антагонист NMDA-рецепторов глутамата (дизоцилпин)
nACh-рецептор –	никотиновый ацетилхолиновый рецептор (н-холинорецептор, nACh-receptor)
NiRe –	никель Ренея
NMDA –	N-метил-D-аспартат
NMDA-рецептор –	ионотропный рецептор глутамата (NMDAR; НМДА-рецептор), селективно связывающий N-метил-D-аспартат
NMO –	4-метилморфолин-N-оксид
NO –	монооксид азота
PEA –	фенилэтиламин
Ph –	фенил
PPTS –	пириди́ний <i>n</i> -толуолсульфонат
R –	радикал
SHR –	спонтанно гипертензивные крысы (spontaneously hypertensive rats)
SV2A –	белок 2A синаптических везикул (synaptic vesicle 2A)
TEAF –	триэтиламмонийформиат
TEMPO –	2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидинилоксил
TMP –	2,2,6,6-тетраметилпиперидин,
TMT –	нейротоксин триметилтин (trimethyltin)
TPAP –	тетрапропиламмоний перрутенат
Ts –	тозил (<i>n</i> -метилфенилсульфонил: $n\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2-$)

• • •

В книге названия *рацетамов* приведены, преимущественно, в соответствии с номенклатурой первоисточника. Например, *оксирацетам* называют:

(R,S)-2-(4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид;

(R,S)-2-(4-гидрокси-2-оксо-1-пирролидинил)ацетамид;

(R,S)-N-карбамоилметил-4-гидрокси-2-пирролидон;

(R,S)-1-карбамоилметил-4-гидрокси-2-пирролидон;

(R,S)-4-гидрокси-2-пирролидонацетамид

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	10
ГЛАВА 1. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ РАЦЕТАМОВ	14
1.1. Пирацетам: методы синтеза	14
1.2. Структурные аналоги пирацетама: методы синтеза	19
1.2.1. <i>Аналоги пирацетама, содержащие ароматические заместители в пирролидиноновом цикле (фенотропил)</i>	<i>19</i>
1.2.2. <i>Аналоги пирацетама, содержащие гидроксигруппу в пирролидиноновом цикле (оксирацетам)</i>	<i>30</i>
1.2.3. <i>Аналоги пирацетама, содержащие α-этилацетамидный заместитель (этирацетам, леветирацетам, бриварацетам, селетрацетам)</i>	<i>41</i>
1.2.4. <i>Аналоги пирацетама, содержащие заместители в амидной группе (нефирацетам, прамирацетам, колурацетам)</i>	<i>72</i>
1.2.5. <i>Аналоги пирацетама, содержащие ацетогидразидный заместитель (дупрацетам)</i>	<i>75</i>
1.3. Рацетами, не содержащие ацетамидный заместитель	77
1.3.1. <i>Методы получения ролипрама</i>	<i>77</i>
1.3.2. <i>Методы получения анирацетама, небрацетама, фазорацетама</i>	<i>105</i>
1.3.3. <i>Методы получения имурацетама, ролзирацетама, димирацетама</i>	<i>112</i>
1.4. Строение пирацетама и его аналогов	120
1.5. Совместные кристаллы (со-кристаллы) пирацетама и его структурных аналогов с органическими кислотами и неорганическими солями	124
ГЛАВА 2. ФАРМАКОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАЦЕТАМОВ	133
2.1. Пирацетам	133
2.1.1. <i>Ноотропные свойства пирацетама</i>	<i>133</i>
2.1.2. <i>Анксиолитические свойства пирацетама</i>	<i>133</i>
2.1.3. <i>Антидепрессантные свойства пирацетама</i>	<i>134</i>

2.1.4. Анальгетические и противовоспалительные свойства пирацетама	134
2.1.5. Участие нейромедиаторных систем в реализации фармакологических эффектов пирацетама.....	135
2.1.6. Антиоксидантные свойства пирацетама.....	137
2.1.7. Мембраностабилизирующее действие пирацетама	137
2.1.8. Клиническое применение пирацетама.....	139
2.1.9. Кардиотропное действие пирацетама.....	144
2.2. Фенотропил	154
2.2.1. Ноотропные и психостимулирующие свойства фенотропила.....	155
2.2.2. Анксиолитические и антидепрессантные свойства фенотропила.....	156
2.2.3. Противосудорожные свойства фенотропила.....	156
2.2.4. Нейроиммунотропные свойства фенотропила	156
2.2.5. Участие нейромедиаторных систем в реализации фармакологических эффектов фенотропила	157
2.2.6. Стереоселективность фенотропила	159
2.2.7. Кардиоваскулярные свойства фенотропила	160
2.2.8. Центральные симпатикотропные эффекты фенотропила	162
2.2.9. Кардиопротекторное действие фенотропила	163
2.2.10. Антигипоксическая активность фенотропила	165
2.2.11. Нейропротекторное действие фенотропила	165
2.2.12. Влияние фенотропила на мозговое кровообращение.....	166
2.2.13. Использование фенотропила в клинической практике	167
2.3. Оксирацетам	174
2.3.1. Ноотропные свойства оксирацетама	174
2.3.2. Нейропротекторные свойства оксирацетама.....	174
2.3.3. Участие нейромедиаторных систем в реализации фармакологических эффектов оксирацетама.....	177
2.3.4. Влияние оксирацетама на электрическую активность нейронов церебрального кортекса.....	178
2.3.5. Противогипоксические свойства оксирацетама	178
2.3.6. Особенности фармакокинетики оксирацетама	179

2.3.7. Клинические исследования оксиацетама	180
2.4. Этирацетам и леветирацетам	181
2.4.1. Нейропротекторные свойства леветирацетама	181
2.4.2. Противосудорожная активность леветирацетама	184
2.4.3. Клиническое применение леветирацетама	184
2.5. Бриварацетам	187
2.6. Селетрацетам	190
2.7. Прамирацетам	192
2.8. Колурацетам	196
2.9. Ролипрам	199
2.9.1. Ноотропные свойства ролипрама	199
2.9.2. Нейропротекторные свойства ролипрама	200
2.9.3. Антидепрессантные и антипсихотические свойства ролипрама	203
2.9.4. Другие фармакологические эффекты ролипрама	204
2.9.5. Клиническое применение ролипрама	205
2.10. Анирацетам	207
2.10.1. Ноотропные и нейропротекторные свойства анирацетама	207
2.10.2. Анксиолитические и антидепрессивные свойства анирацетама	208
2.10.3. Участие нейромедиаторных систем в реализации фармакологических эффектов анирацетама	209
2.10.4. Клиническое применение анирацетама	211
2.11. Небрацетам	212
2.12. Фазорацетам	214
2.13. Ролзирацетам	216
2.14. Димирацетам	217
2.14.1. Психотропные свойства димирацетама	217
2.14.2. Анальгетическое действие димирацетама	217
ЛИТЕРАТУРА	220

ВВЕДЕНИЕ

Конец 70-х и начало 80-х годов XX века - это период создания и внедрения в клиническую практику новой группы психотропных средств – ноотропных препаратов, первым представителем которых является 2-оксо-1-пирролидинилацетамид - *пирацетам*, имеющий также и ряд других названий, а именно - *ноотропил*, *луцетам*, *винпцетин*, *ойкамид*, *пирабене*.

Ноотропы (от греч. *noos* - мышление, разум; *tropos* - направление) - средства, оказывающие специфическое позитивное влияние на высшие интегративные функции мозга. Они улучшают умственную деятельность, стимулируют познавательные функции, обучение и память, повышают устойчивость мозга к различным повреждающим факторам, в том числе к экстремальным нагрузкам и гипоксии. Кроме этого, нейрометаболические стимуляторы обладают способностью снижать неврологический дефицит и улучшать кортикально-субкортикальные связи.

Концепция ноотропных средств разработана в середине 1960-х годов, когда бельгийскими фармакологами С. Giurgea и V. Skondia (UCB Pharma) была изучена биологическая активность первого препарата этой группы — *пирацетама* (*ноотропила*) [1]. Первоначально он использовался для лечения морской болезни. Наиболее интенсивно велись исследования по изучению фармакологической активности *пирацетама* в период между 1968 и 1972 гг. (к 1972 г. по результатам этих исследований опубликовано около 700 статей). В это время была открыта его способность улучшать процессы обучения, а также предупреждать амнезию, вызываемую гипоксией, и нормализовать электроэнцефалограмму после перенесённой гипоксии. Последующие исследования показали, что *пирацетам*, подобно психостимуляторам, повышает умственную работоспособность, однако не оказывает присущих психостимуляторам побочных эффектов [2].

В 1972 году К. Giurgea предложил для обозначения класса препаратов, положительно воздействующих на высшие интегративные функции мозга, использовать термин «*ноотропы*» [1].

После успешного внедрения в лечебную практику *пирацетама* на основе производных 2-пирролидона было синтезировано более десяти оригинальных ноотропных препаратов, получивших название - «*рацетамы*». Особенности строения их молекул позволяют различать несколько групп *рацетамов*:

- структурные аналоги *пирацетама* (или пирацетамоподобные препараты), молекулы которых содержат ацетамидный фрагмент;
- производные 2-пирролидона, не содержащие ацетамидный заместитель.

В настоящее время в ряде стран зарегистрированы в качестве лекарственных препаратов или находятся в третьей фазе клинических испытаний следующие представители *рацетамов* [3]:

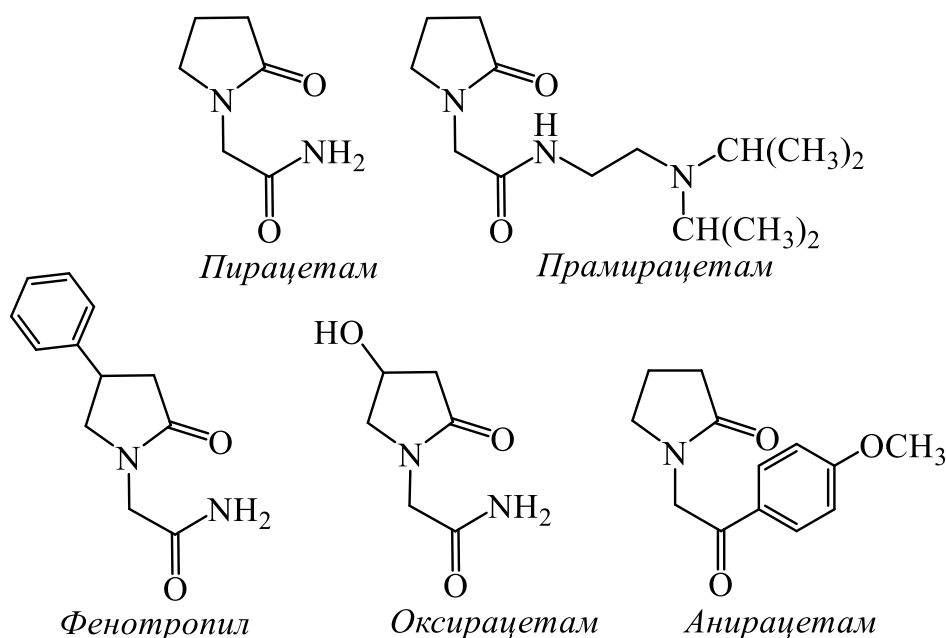
- *пирацетам*, *леветирацетам* (*Керпра*®), *селетрацетам* и *бриварацетам* (разработаны UCB Pharma, Бельгия);
- *оксирацетам* (разработан ISF, Италия);
- *анирацетам* (разработан Roche Pharmaceuticals, Швейцария);
- *прамирацетам* (разработан Warner–Lambert, США);
- *фенилпирацетам* (*карфедон*, *фенотропил*) (разработан совместно сотрудниками РГПУ им. А. И. Герцена и Волгоградского медицинского университета, выпускается фармацевтической компанией ПАО «Валента Фарм», Россия).

Несмотря на структурное сходство, все *рацетамы* являются производными 2-пирролидона [4]. Клинические эффекты, наблюдаемые при использовании *рацетамов*, достаточно многообразны, что позволяет разделить их на три подгруппы [3]:

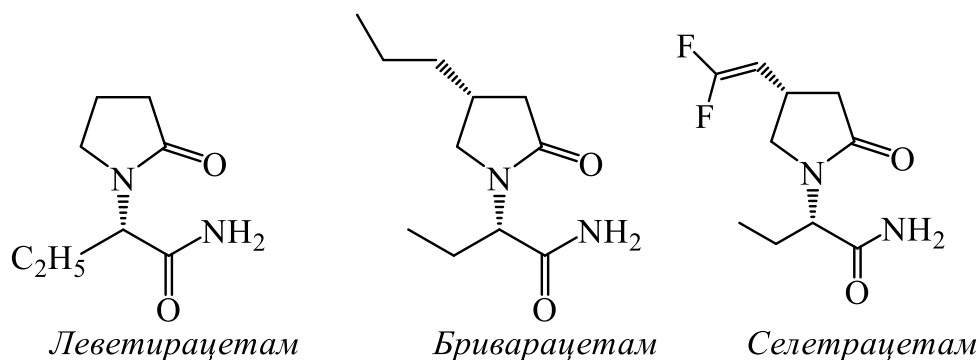
1. *Препараты, преимущественно используемые для лечения когнитивных нарушений*. К этой подгруппе относятся *пирацетам*, *прамирацетам*, *фенотропил*, *оксирацетам* и *анирацетам* (последние два препарата в клинической практике в настоящее время не используются). Следует отметить, что препараты этой группы могут применяться также при лечении нарушений равновесия, кортикальной миоклонии* и дислексии**.

* *Миоклония* – это судорожное повторное подергивание крупных групп мышц.

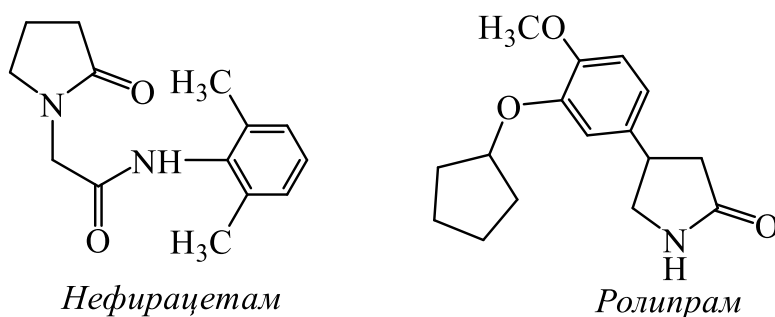
** *Дислексия* – избирательное нарушение способности к овладению навыком чтения и письма при сохранении общей способности к обучению.



2. Препараты для лечения эпилепсии. В эту подгруппу входят леветирацетам, бриварацетам и селетрацетам. Влияние этих препаратов на когнитивные функции не выяснено.



3. Препараты, клиническая эффективность которых неизвестна. К этой подгруппе относятся нефирацетам (эффективность его в улучшении когнитивных функций у пациентов, перенесших инсульт, не доказана) и роллипрам (в настоящее время проходит исследования как антидепрессант).



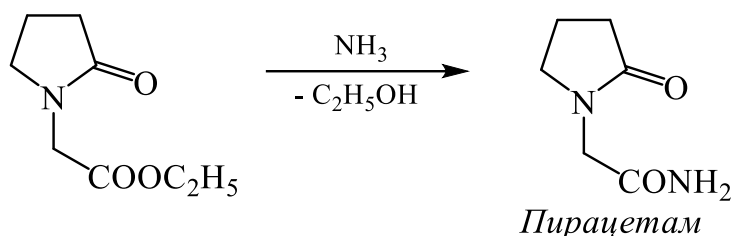
Таким образом, на протяжении 40 лет *пирацетам* и его аналоги применялись в терапии достаточно широкого спектра неврологических заболеваний [5]. В то же время, не прекращаются исследования, направленные на поиск новых представителей *рацетамов* с эффективными фармакологическими свойствами, о чём свидетельствует множество публикаций в различных научных изданиях. Так, в 1994-95 гг. А. Gouliaev с сотрудниками опубликовали обзорные статьи, в которых обобщили сведения о биологической активности [6] и способах синтеза [7] структурных аналогов *пирацетама* (*оксирацетам*, *этирацетам*, *леветирацетам*, *анирацетам*, *дупрацетам*, *прамирацетам* и др.). В 2010 году А. Malykh и М. Sadaie в обзорной статье [8] обобщили данные по результатам клинических исследований значительного числа известных *рацетамов* (*пирацетама*, *фенотропила*, *оксирацетама*, *прамирацетама*, *анирацетама*, *леветирацетама*, *бриварацетама*, *селетрацетама*, *нефирацетама*, *небрацетама*, *ролипрама*, *фазорацетама*, *колурацетама*, *ролзирацетама* и *димирацетама*), проводимых в течение десяти лет. Однако за последние 20 лет в литературных источниках отсутствуют сведения об анализе и систематизации обобщённых данных по фармакологии, способам синтеза и новым подходам к получению *рацетамов*.

В настоящей монографии обобщены и систематизированы наиболее важные представленные в литературе и собственные результаты исследований по способам получения и фармакологической активности *пирацетама* и его структурных аналогов - *рацетамов*.

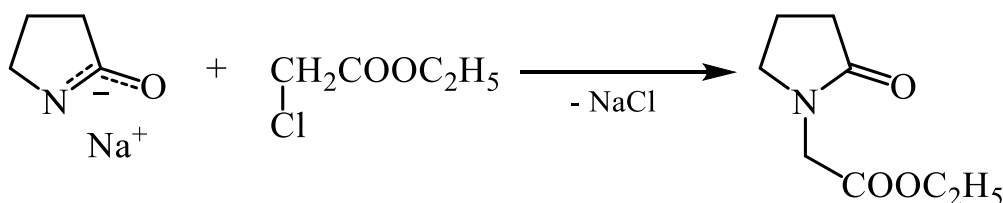
ГЛАВА 1. СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ РАЦЕТАМОВ

1.1. Пирацетам: методы синтеза

Впервые *пирацетам* был получен фирмой UCB Pharma (Бельгия) в 1964 году путём аминирования газообразным аммиаком этил 2-оксо-1-пирролидинацетата [9].



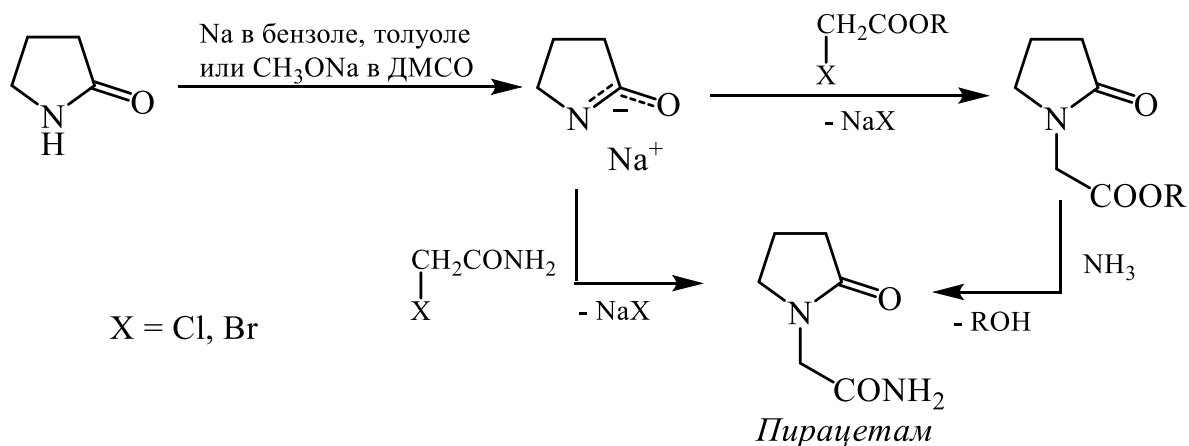
В свою очередь, этил 2-оксо-1-пирролидинацетат синтезирован реакцией алкилирования 2-пирролидона (его натриевой соли) этил монохлор-ацетатом [9].



Следует отметить, что впервые алкилирование 2-пирролидона этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты осуществил J. Tafel ещё в 1907 году [10].

Всесторонние фармакологические исследования *пирацетама* и широкое использование в медицинской практике стимулировали поиск наиболее удобных методов его получения.

В настоящее время известно, что в основе большинства разработанных методик получения *пирацетама* лежат реакции алкилирования 2-пирролидона амидами либо эфирами галогенкарбоновых кислот с последующим аминированием полученных N-эфиров.

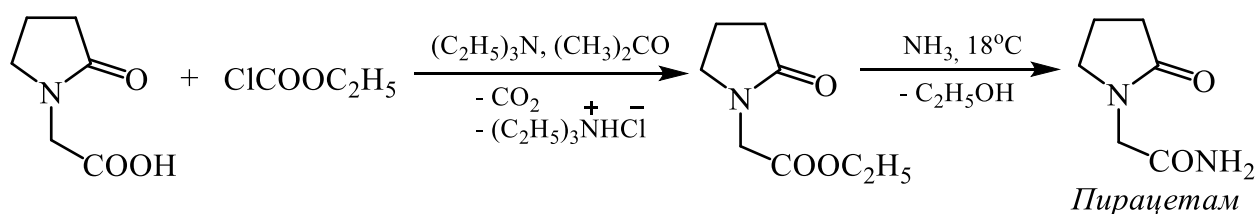


Эти методики отличаются способами получения аниона 2-пирролидона [11-13], алкилирующими агентами [11-14], а также методами аминирования синтезированных N-эфиров [11, 13]. Так, например, натриевую соль 2-пирролидона получают при взаимодействии лактама с металлическим натрием в толуоле при 105⁰С [11] или в бензоле при 75 °С [13]. Для этих целей успешно используют и метилат натрия в диметилсульфоксиде (ДМСО) при температуре 80 °С [12, 14].

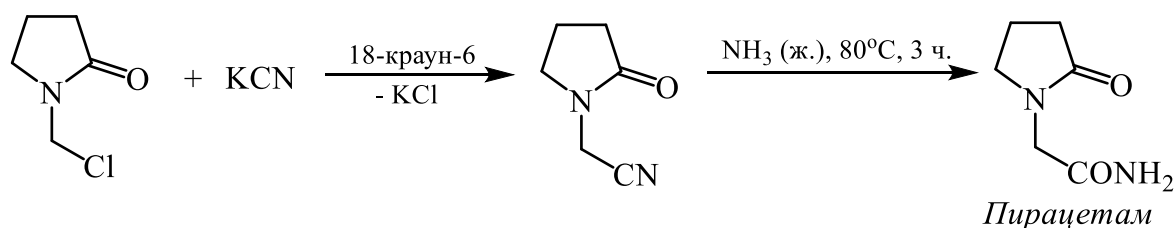
В качестве алкилирующих агентов наиболее часто используются эфиры галогенкарбоновых кислот [11-13]; амиды соответствующих кислот применяются довольно редко [14].

Аминирование эфиров 2-(2-оксопирролидин-1-ил)уксусной кислоты осуществляется, как правило, газообразным аммиаком в растворителе – метиловом спирте при 65÷70 °С [11] или аммиаком в водном растворе без нагревания при атмосферном давлении [13]. Выход *пирацетама* по описанным методикам [11-14] колеблется от 50 % до 80 %.

В патентной литературе [15-17] приводятся и другие способы получения *пирацетама*. Например, он синтезирован с довольно высоким выходом (80 %) из 2-(2-оксопирролидин-1-ил)уксусной кислоты и хлорформиата с последующим аминированием полученного эфира 2-(2-оксопирролидин-1-ил)уксусной кислоты газообразным или водным аммиаком [15].

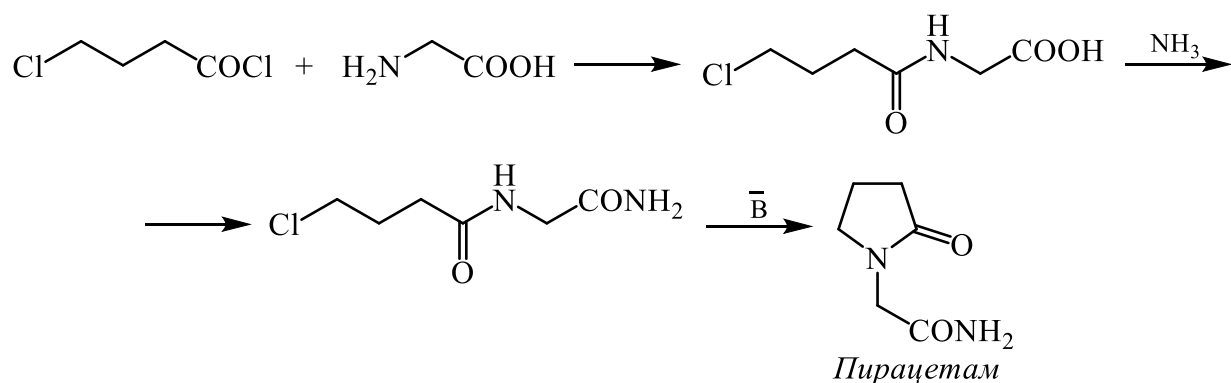


S. Artus и J. Juan [18] осуществили синтез *пирацетама*, используя в качестве исходного вещества 1-хлорметил-2-окспирролидин. Конденсация его с цианистым калием в присутствии катализатора краун-эфира и последующее взаимодействие цианопроизводного 2-пирролидона с аммиаком привели к выделению *пирацетама*.



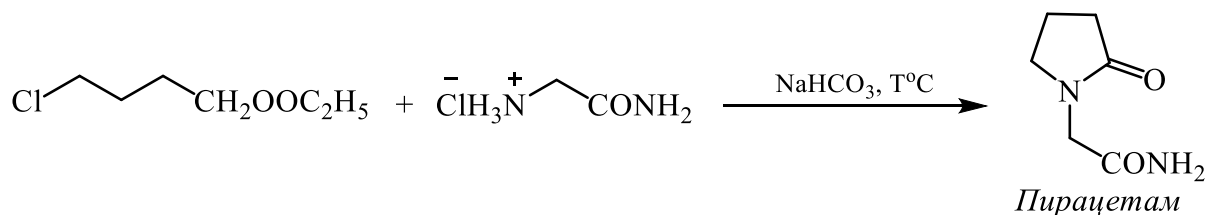
Использование ядовитых цианидов и дорогостоящих краун-эфиров делает этот метод малоперспективным, несмотря на хороший выход *пирацетама* (68 %).

Фармацевтическая фирма «PLIVA» (Югославия) запатентовала способ получения *пирацетама*, основанный на реакции хлорангирида γ -галогенмасляной кислоты с глицином, дальнейшем аминировании продукта реакции и последующей циклизации амида в присутствии основания [19].

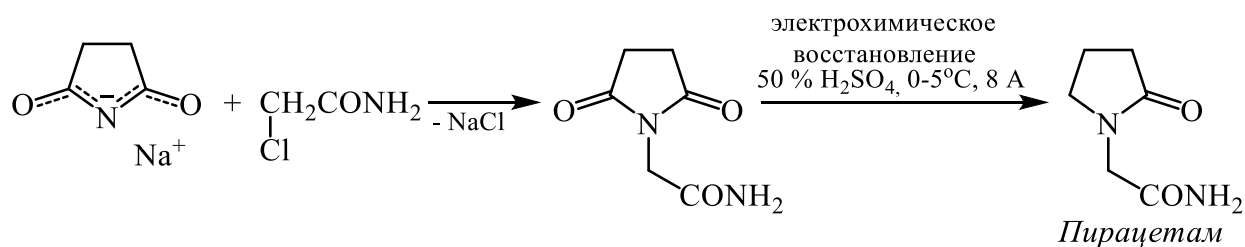


Однако, использование в подобной реакции этилового эфира γ -хлормасляной кислоты и гидрохлорида глицинамида позволило авторам работы [20] получить *пирацетам* в одну стадию. Так, кипячение указанных реагентов

в абсолютном этаноле в присутствии основного катализатора в течение 20 часов привело к выделению *пирацетама* с выходом 58 %.

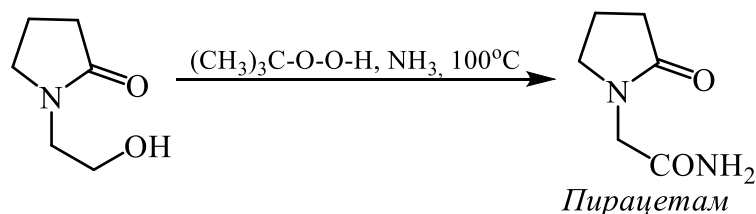


Ещё один способ получения *пирацетама* запатентован фирмой «PLIVA». Он заключается в алкилировании аниона сукцинимиды амидом монохлоруксусной кислоты и последующем электрохимическом восстановлении продукта реакции (амида 2,5-диоксопирролидина) в 50 %-ном растворе серной кислоты при 0÷5 °С [21].



В более поздней работе [22] авторы предложили применять в качестве алкилирующего агента не только хлор-, но и бромацетамид. Существенным недостатком этого метода является необходимость использования электрохимического восстановления и низкий выход *пирацетама* (40 %).

Х-Ф. Wu с соавторами [23], изучая процессы окисления спиртов до первичных амидов в условиях «зелёной химии», разработали простой способ получения *пирацетама* путём кипячения N-гидроксиэтил-2-оксопирролидина с *трет*-бутилгидропероксидом в водном растворе аммиака; эта реакция приводит к выделению *пирацетама* с хорошим выходом (73 %).



Авторы отмечают, что побочными продуктами этой реакции являются вода и *трет*-бутиловый спирт, что вполне соответствует современным требованиям «зелёной химии» [23].

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что в настоящее время разработаны разнообразные методы получения *пирацетама*. Однако некоторые из них требуют использования дорогостоящих реактивов или оборудования, для других необходимо сложное аппаратное оформление синтезов и т. д. Наиболее удобным способом синтеза *пирацетама* по-прежнему остаётся метод, основанный на реакции алкилирования 2-пирролидона галогенацетатом и последующем аминировании образующегося эфира 2-оксо-1-пирролидинилуксусной кислоты.

1.2. Структурные аналоги пирацетама: методы синтеза

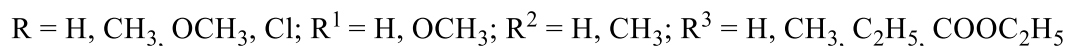
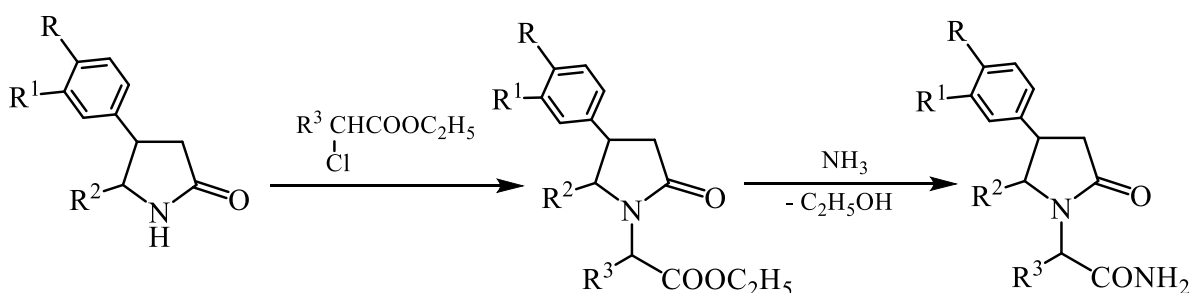
Ценные фармакологические свойства *пирацетама* стимулировали поиск биологически активных веществ в ряду его структурных аналогов. Следует отметить, что модификация структуры молекулы 2-оксо-1-пирролидинаацетамида осуществляется по следующим направлениям:

- варьирование заместителей и функциональных групп при C(3), C(4) и C(5) атомах гетероцикла;
- одновременное варьирование заместителей в гетероцикле и амидной группе;
- изменение длины углеводородной цепи в заместителе при атоме азота гетероцикла;
- введение в амидную функцию различных групп.

В результате этих исследований синтезирована серия новых биологически активных производных *пирацетама*. Среди них наиболее изученными и интересными для фармакологов являются: *фенотропил* (карфедон), *оксирацетам*, *этирацетам*, *леветирацетам*, *бриварацетам*, *селетрацетам*, *нефирацетам*, *прамирацетам*, *колурацетам*, *дупрацетам*.

1.2.1. Аналоги пирацетама, содержащие ароматические заместители в пирролидоновом цикле (фенотропил)

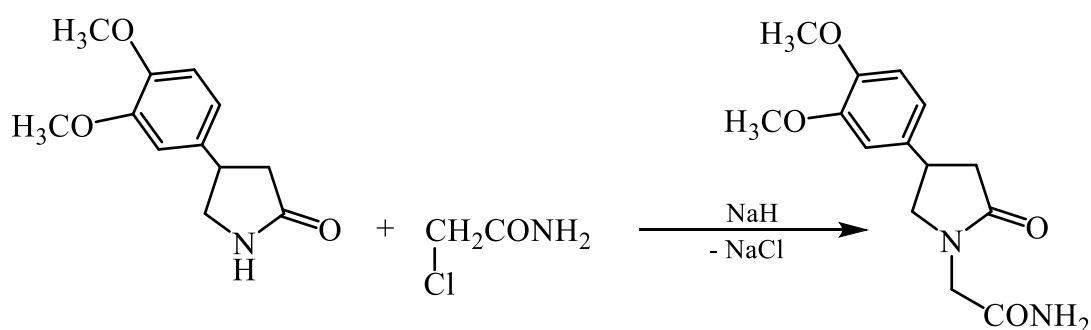
В результате систематического изучения химии и биологической активности арилпроизводных 2-пирролидона на кафедре органической химии РГПУ им. А. И. Герцена разработан общий способ получения амидов 2-(4-арил-2-оксопирролидин-1-ил)карбоновых кислот и синтезирован большой ряд арилсодержащих аналогов *пирацетама* [4, 24 – 29].



В основе метода лежит реакция алкилирования 4-арил-2-пирролидонов эфирами галогенкарбоновых кислот. Последующее аминирование образующихся эфиров позволяет получать различные арилпроизводные *пирацетама*.

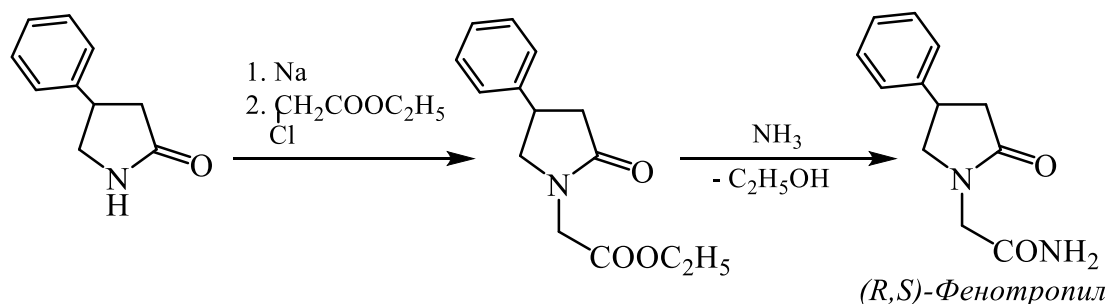
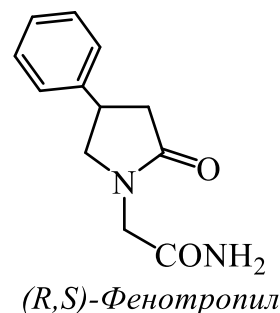
4-Арил-2-пирролидоны вводились в реакцию алкилирования в виде высокореакционных анионов, получаемых на основе взаимодействия первых с металлическим натрием в толуоле или с гидроксидом калия в смеси растворителей диметилсульфоксид : бензол. В дальнейшем алкилирование солей эфирами галогенкарбоновых кислот было осуществлено и без выделения их из реакционной массы. Синтезированные эфиры 2-(4-арил-2-пирролидин-1-ил)уксусных кислот подвергались аминированию газообразным аммиаком (в растворе метанола при 50 °С) или при взаимодействии с 25 %-ным водным раствором аммиака [25].

Французскими химиками [30] был описан метод синтеза амида 2-[4-(3,4-диметоксифенил)-2-оксопирролидин-1-ил]уксусной кислоты, основанный на реакции алкилирования соответствующего 2-пирролидона хлор-ацетамидом в присутствии гидрида натрия. Однако выход целевого продукта по методике [30] составляет 23 %, тогда как выход этого соединения, получаемого по вышеуказанному способу [25] равен 41 %.



В ряду производных амидов 4-арил-2-пирролидон-1-карбоновых кислот особое место занимает (RS)-1-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон – фенильный аналог *пирацетама* – *фенотропил* (*карфедон*).

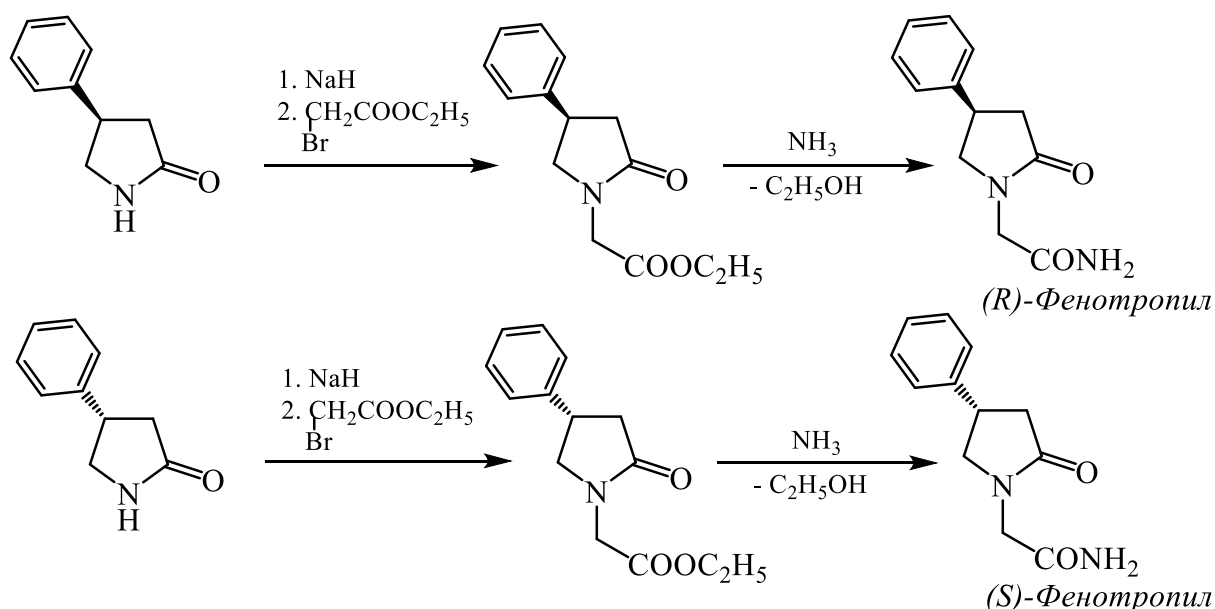
Фенотропил впервые синтезирован в 1976 году на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета имени А.И. Герцена и оказался высоко активным отечественным структурным аналогом *пирацетама* [26, 31 - 33]. Он легко получается путём алкилирования 4-фенил-2-пирролидона этилмо-
нохлорацетатом и последующим аминированием образующегося эфира 2-(4-фенил-2-оксопирролидин-1-ил)уксусной кислоты газообразным аммиаком [31].



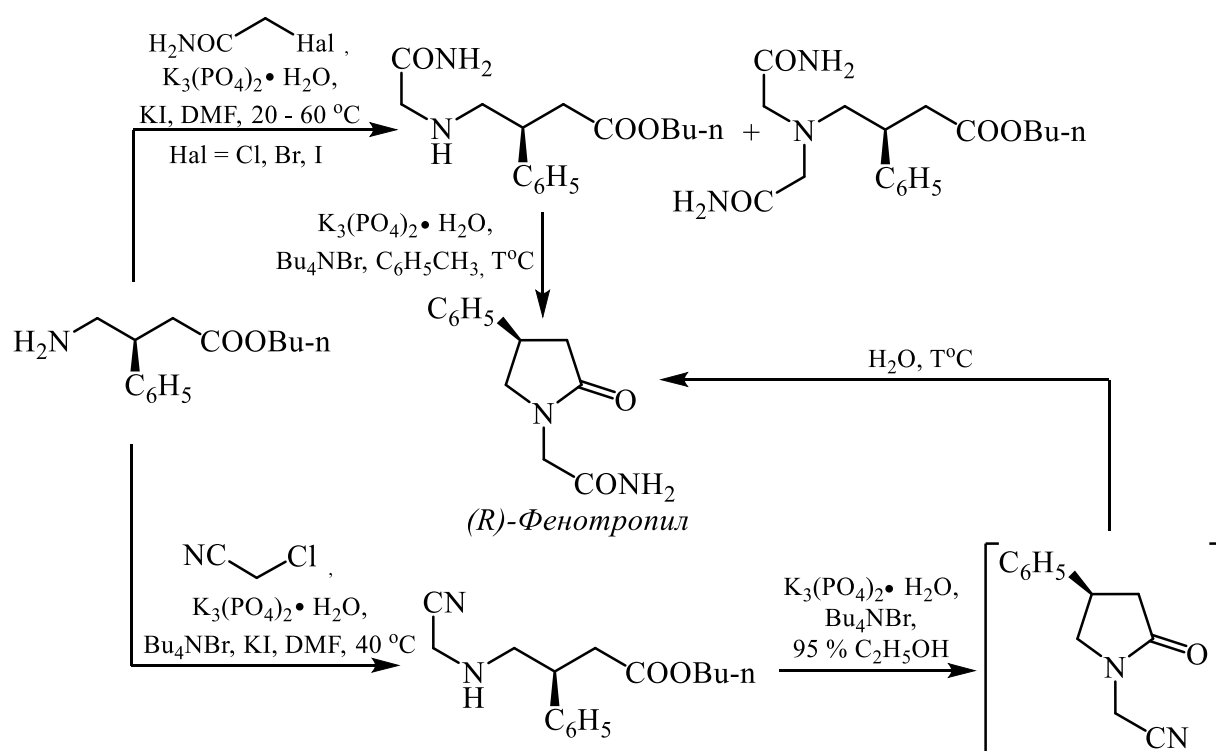
Установлено, что *фенотропил* относится к малотоксичным препаратам (ЛД₅₀ 0.8 г/кг); он вызывает значительное и продолжительное снижение артериального давления, не угнетает дыхания [26, 31 – 34]. *Карфедон* обладает психостимулирующей активностью [32] и проявляет противосудорожное действие и антигипоксическую активность [33]. Он улучшает мозговое и коронарное кровообращение, обладает умеренным психостимулирующим и транквилизирующим действием. [31, 33]. Такое сочетание выявленных фармакологических свойств *карфедона* (*фенотропила*) делают его весьма перспективным лекарственным препаратом.

Исследование биологической активности индивидуальных (R)- и (S)-энантиомеров *фенотропила* показало, что его (R)-изомер обладает более выраженным миорелаксантным, анальгетическим и антидепрессантным эффектом по сравнению с оптическим антиподом [35, 36]. Авторы патента [35] приводят примеры методов синтеза (R)- и (S)-изомеров *фенотропила*.

Например, алкилирование натриевых солей энантиомеров (4R)- и (4S)-4-фенил-2-пирролидона, которые получались взаимодействием соответствующих 2-пирролидонов с гидридом натрия, этилмонобромацетатом и последующий аммонолиз аммиаком образующихся N-эфиров позволили получить целевые (R)- и (S)-изомеры *фенотропила* с хорошими выходами (до 55 % в расчёте на 4-фенил-2-пирролидон).

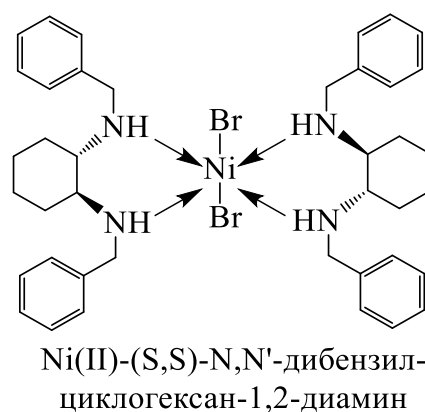


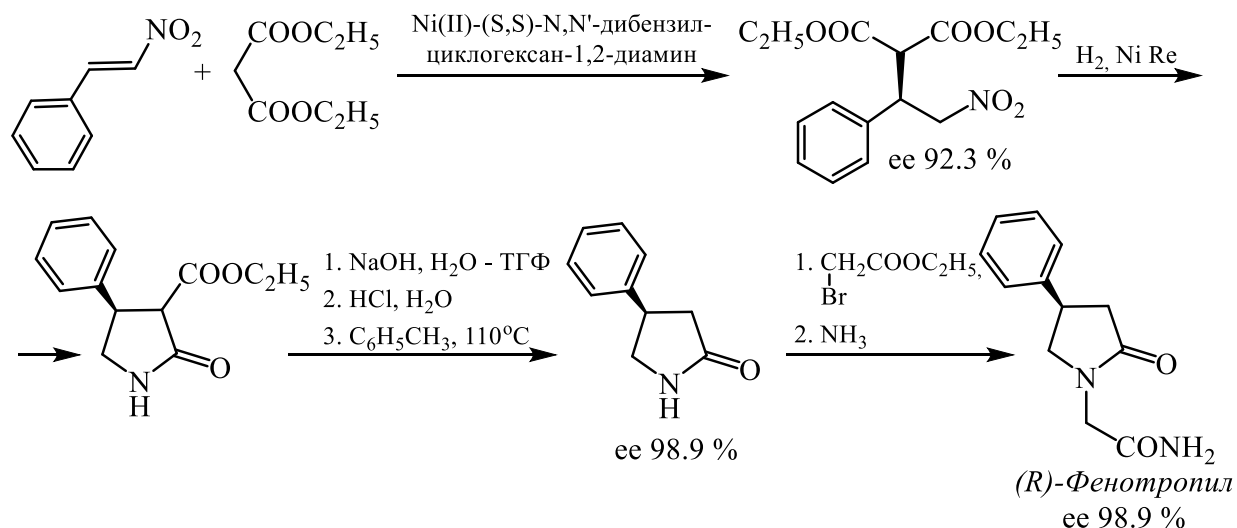
Описаны и другие способы синтеза R-изомера *фенотропила*. Так, например, авторы работы [36] осуществили алкилирование *n*-бутилового эфира (3R)-4-амино-3-фенилбутановой кислоты галогенацетамидом в диметилформамиде (ДМФА) в присутствии моногидрата фосфата калия. Последующая циклизация промежуточного эфира 4-карбамоилметиламино-3-фенилбутановой кислоты путём кипячения в толуоле в присутствии моногидрата фосфата калия и бромида тетрабутиламмония не сопровождалась изомеризацией и привела к выделению (R)-изомера *фенотропила*. Эти же авторы [36] осуществили синтез (R)-энантиомера *фенотропила* в аналогичных условиях с использованием в качестве алкилирующего агента хлорацетонитрила вместо галогенацетамида.



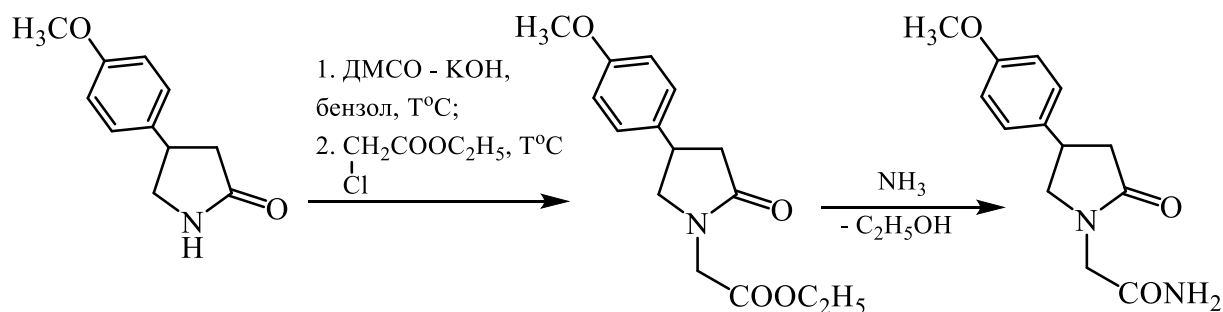
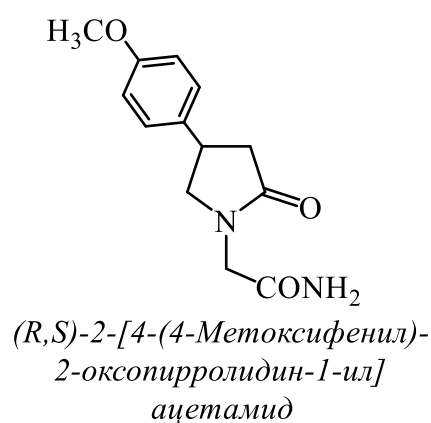
Оба эти метода позволяют получать (R)-изомер *фенотропила* с выходами от 40 % до 60 % в расчёте на *n*-бутиловый эфир (3R)-4-амино-3-фенилбутановой кислоты.

А. Н. Резников с соавторами [37], используя метод синтеза 2-пирролидонов, основанный на реакции восстановления 4-нитробутаноатов, получили (4R)-2-(2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)ацетамид. Они осуществили энантиоселективное присоединение диэтилмалоната к β -нитростиролу в присутствии хирального катализатора комплекса Ni(II) с (S,S)-N,N'-дибензилциклогексан-1,2-диамином в толуоле, что привело к выделению энантиооднородного этилнитробутаноата (ее 92.3 %). Последующий ряд превращений нитроэфира позволил авторам работы [37] получить (R)-изомер *фенотропила* с высокой степенью оптической чистоты (ее 98.9 %).





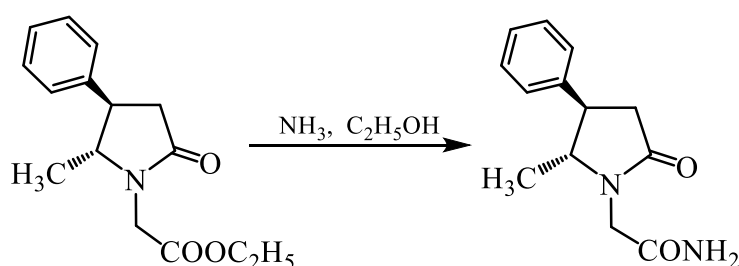
Среди арильных производных 2-оксопирролидин-1-илацетамидов, кроме *карфедона*, выявлена весьма перспективная субстанция – (R,S)-2-[4-(4-метоксифенил)-2-оксопирролидин-1-ил]ацетамид [34], полученный N-алкилированием соответствующего 2-пирролидона этилмонохлорацетатом в суперосновной среде и последующим аммонолизом аммиаком образовавшегося эфира.



Целевой продукт обладает оригинальным спектром фармакологической активности [34]. Сочетание выраженных антидепрессивного и анксиолитического эффектов с ноотропным действием определяет для него собственную нишу терапевтического применения определенными группами пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами. Важным преимуществом (R,S)-2-[4-(4-метоксифенил)-2-оксопирролидин-1-ил]ацетамида перед многими антидепрессантами, используемыми на сегодняшний день в медицинской

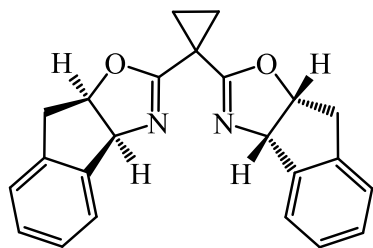
практике, является его способность оказывать клинически значимый эффект уже после однократного применения. Кроме этого, (R,S)-2-[4-(4-метоксифенил)-2-оксопирролидин-1-ил]ацетамид в отличие от целого ряда применяемых антидепрессантов не нарушает память и внимание. Анксиолитический эффект его также не сопровождается нарушением памяти и внимания, снижением физической и умственной работоспособности, что выгодно отличает его от многих транквилизаторов, в частности, бензодиазепинового ряда [34].

I. Stonans с соавторами [38] запатентовали способ получения и фармакологические свойства представителя 4,5-дизамещённых *пиррацетама* - энантиомера (4R,5R)-2-(5-метил-4-фенил-2-оксопирролидин-1-ил)ацетамида. Это вещество с высоким выходом было получено ими при пропускании в течение пяти часов газообразного аммиака через этанольный раствор этилового эфира (4R,5R)-2-[5-метил-4-фенил-2-оксопирролидин-1-ил]уксусной кислоты. Авторы патента [38] сообщают, что энантиомер (4R,5R)-2-(5-метил-4-фенил-2-пирролидон-1-ил)ацетамида обладает ноотропными свойствами, улучшает познавательную активность и является аллостерическим модулятором рецепторов «сигма-1» центральной нервной системы.

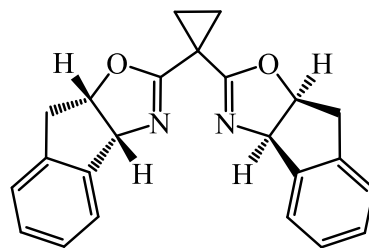


Позднее S. Belyakov с соавторами в работе [39] подробно описали метод синтеза биологически активных энантиооднородных 2-(5-метил-4-фенил-2-пирролидон-1-ил)ацетамидов. Разработанный ими метод основан на михаэлевской конденсации α -метил- β -нитростирола с малоновым эфиром в присутствии хиральных катализаторов - оптических антиподов 2,2'-циклопропилиден-бис-оксазолинового производного (ЦОП), трифлата (трифторме-

тилсульфоната) магния и органических оснований - морфолина и тетраметилгуанидина.

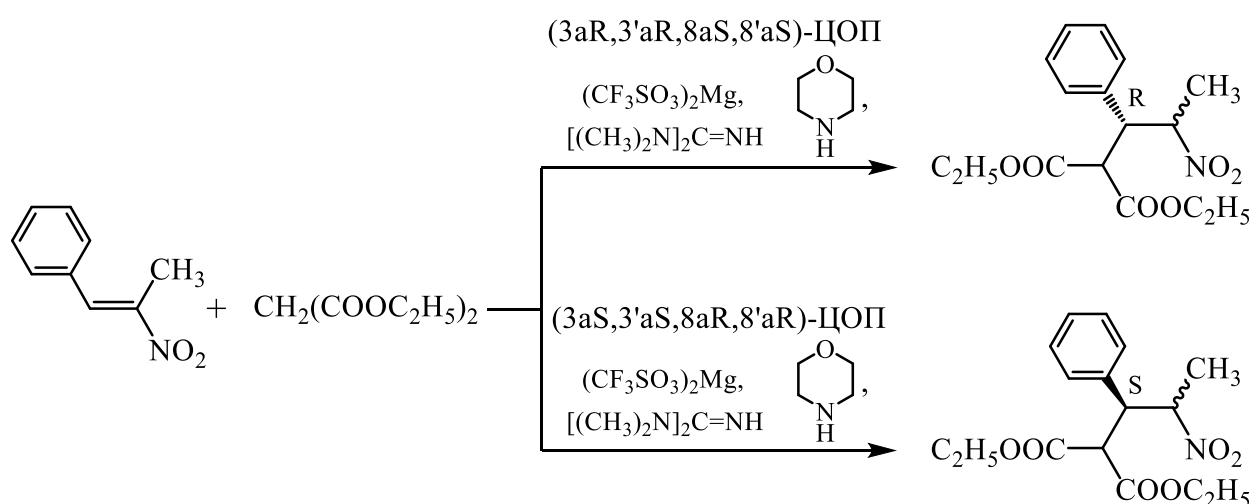


(3aR,3'aR,8aS,8'aS)-ЦОП

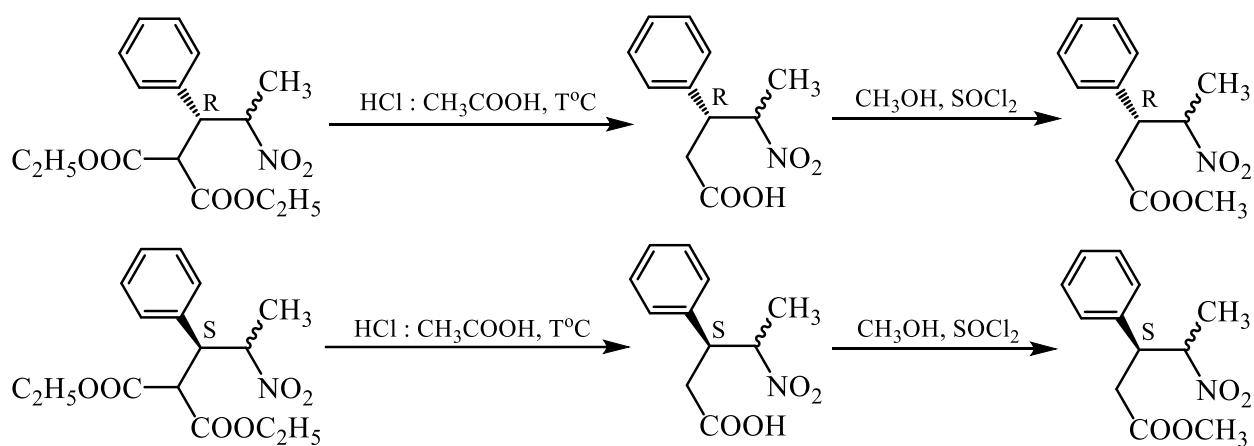


(3aS,3'aS,8aR,8'aR)-ЦОП

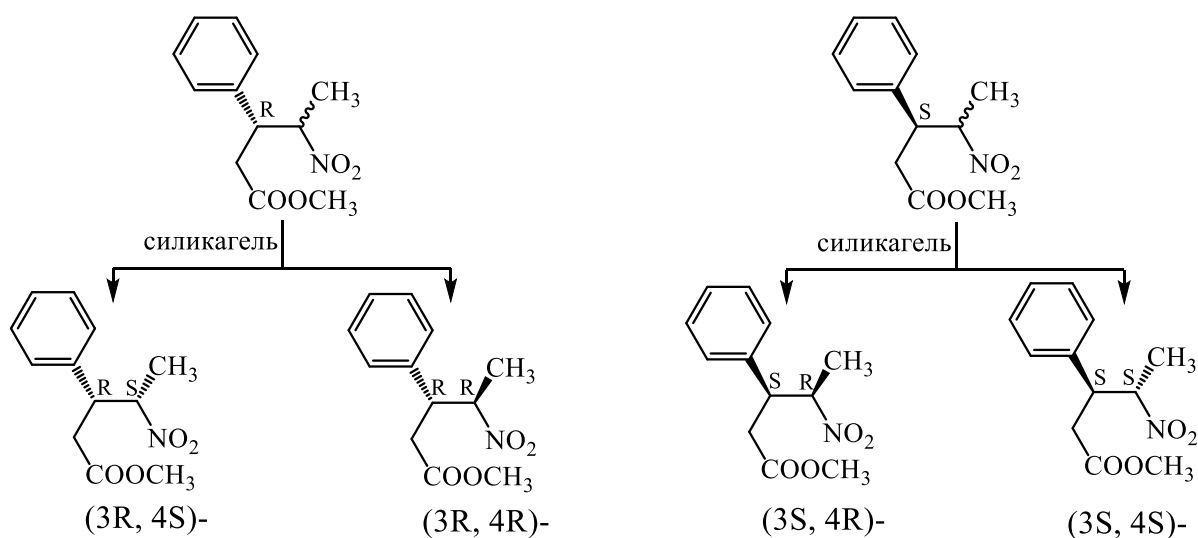
Так, при использовании (3aR,3'aR,8aS,8'aS)-2,2'-циклопропилиденбис-[3a,8a]-дигидро-8H-индено-[1,2-d]-оксазола [(3aR,3'aR,8aS,8'aS)-ЦОП] был выделен диэтил-(R)-2-(2-нитро-1-фенилпропил)малонат в виде смеси *эритро*- и *трео*- диастереомеров с выходом 87 % и оптической чистотой 94 %. Проведение этой же реакции в присутствии (3aS,3'aS,8aR,8'aR)-ЦОП позволило получить диэтил-(S)-2-(2-нитро-1-фенилпропил)малонат в виде смеси *эритро*- и *трео*- диастереомеров с выходом 85 % и оптической чистотой 95 % [39].



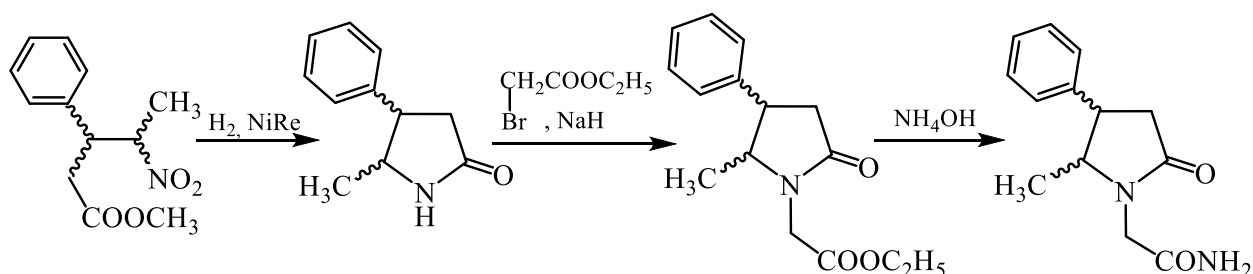
4-Нитропентаноаты с (3S)- и (3R)-конфигурацией путём кислотного гидролиза и последующей этерификацией превращены в метиловые эфиры замещённых бутановых кислот.



Авторам работы [39] методом колоночной хроматографии удалось разделить полученные эфиры на индивидуальные энантиомеры.

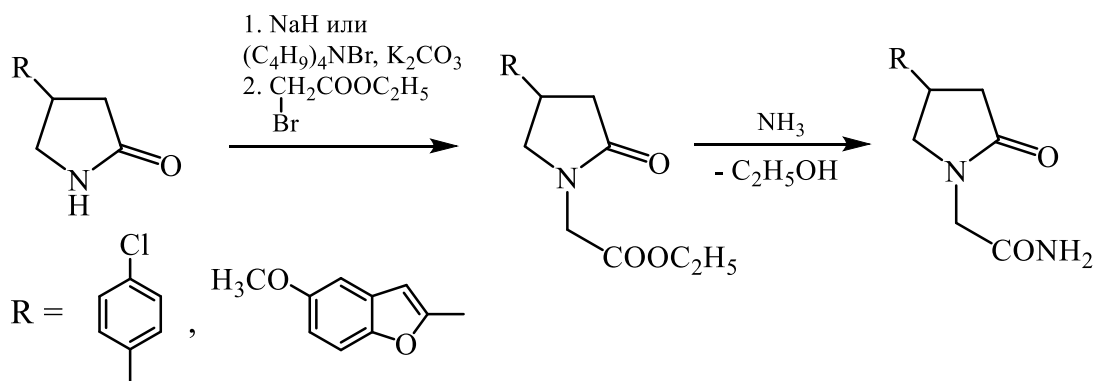


Последующее восстановление энантиомеров электролитическим водородом на скелетном никелевом катализаторе сопровождалось внутримолекулярным ацилированием первоначально образующейся аминогруппы и привело к синтезу соответствующих энантиооднородных 5-метил-4-фенил-2-пирролидонов. Проведение последовательных стадий их алкилирования этилмонобромацетатом в присутствии гидрида натрия и аммонолиза в среде водного раствора аммиака (25 %) позволило авторам работы [39] в конечном итоге получить целевые (4R,5S)-, (4R, 5R)-, (4S, 5R)- и (4S,5S)-2-(5-метил-4-фенил-2-оксопирролидин-1-ил)ацетамиды с выходами до 80 %. Строение всех промежуточных и конечных соединений подтверждено ими современными физико-химическими методами.



Изучение биологической активности синтезированных энантиомеров показало, что (4R, 5S)- и (4R, 5R)-2-(5-метил-4-фенил-2-оксопирролидин-1-ил)ацетамида, то есть энантиомеры, имеющие R-конфигурацию при C(4)-хиральном центре пирролидинового цикла, являются более эффективными положительными аллостерическими модуляторами «сигма-1» рецепторов, по сравнению с их оптическими антиподами [39].

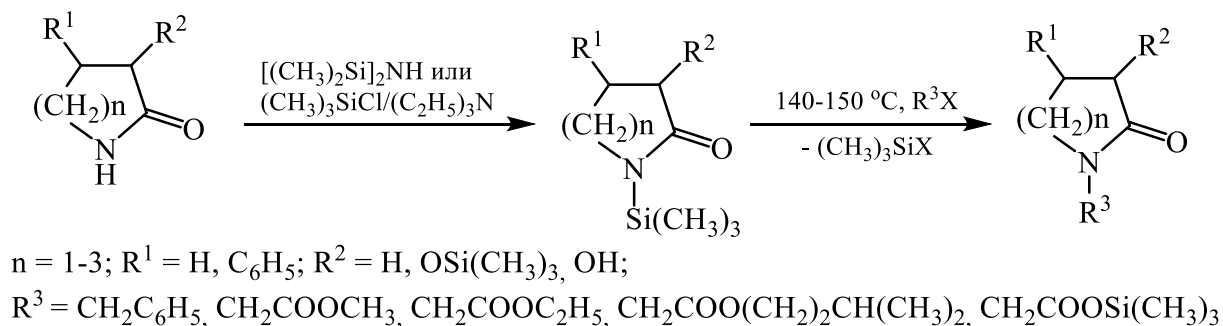
Разрабатывая новые методы синтеза γ -аминомасляных кислот и их циклических аналогов, S. Ebric с соавторами [40] получили 1-[2-оксо-4-(4-хлорфенил)]- и 2-[2-оксо-4-(5-метоксибензо[b]фуран-2-ил)пирролидин-1-ил]ацетамида. Так, они осуществили алкилирование 4-арил(гетарил)-2-пирролидонов этилмонобромацетатом в присутствии гидрида натрия при кипячении в тетрагидрофуране в течение 16 часов и получили целевые продукты с выходами 60 % и 70 % соответственно. Использование условий межфазного катализа в реакции 4-арил-2-пирролидонов с этилмонобромацетатом в присутствии карбоната калия позволило этим же авторам [40] повысить выход продуктов алкилирования до 66 % и 86 % соответственно.



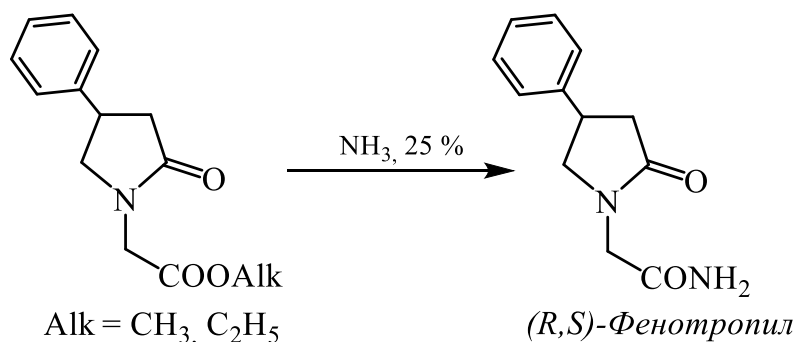
Аммонолиз N-эфиров действием аммиака в водной среде привёл к выделению арил- и гетарилзамещённых аналогов *пирацетама*. Структуры полу-

ченных соединений подтверждены авторами современными спектральными методами [40], а их образцы подготовлены для биологических испытаний.

Оригинальный метод получения производных *пирацетама* предложил Ю.И. Бауков с соавторами [41 - 48]. Ключевой стадией этого метода явилось алкилирование N-силилзамещённых лактамов. В работе [48] авторы приводят сравнительные данные по результатам N-алкилирования лактамов с использованием их N-триметилсилильных производных и калиевых солей, получаемых из лактамов и гидроксида калия в диметилсульфоксиде или другом растворителе. Оказалось, что N-силилзамещённые соединения удаётся ввести в реакцию N-алкилирования лишь при сравнительно высокой температуре (140÷150°C и выше) и только с достаточно активными галогенопроизводными (бензилбромид и эфиры бромуксусной кислоты) при одновременной отгонке триметилгалогенсилана. Выходы конечных продуктов составляют 45 - 85 %.



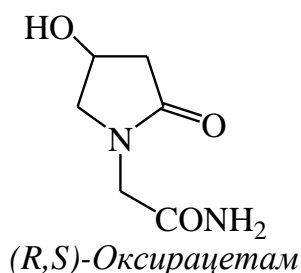
Некоторые из синтезированных метиловых и этиловых эфиров 2-(2-окспирролидин-1-ил)уксусных кислот использованы авторами для синтеза соответствующих амидов, в том числе для получения *фенотропила* [48].



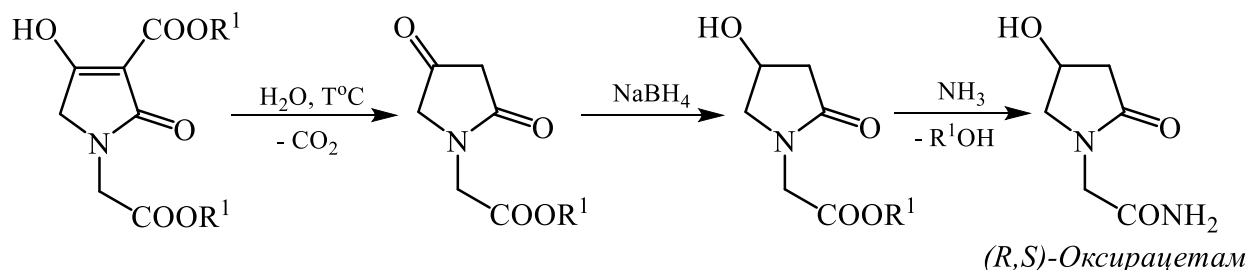
Несмотря на то, что синтезы *пирацетама* и его аналогов на основе силильных производных лактамов на стадии алкилирования протекают с достаточно высоким выходом (до 85 %), этот метод имеет существенные недостатки - он многостадийен и требует проведения реакции при высоких температурах (~ 150°C).

1.2.2. Аналоги пирацетама, содержащие гидроксигруппу в пирролидоновом цикле (оксирацетам)

Наиболее изученным гидроксилсодержащим аналогом *пирацетама* является *оксирацетам* - (R,S)-2-(4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид.

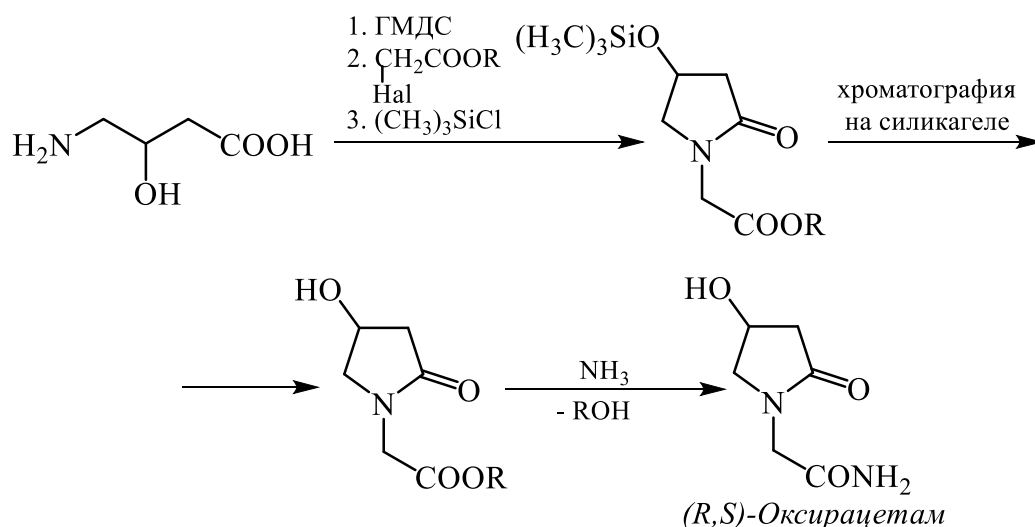


Впервые 4-гидрокси-2-оксо-1-пирролидинил-ацетамид был синтезирован в 1975 году [49]. Предложенный способ его получения заключается в нагревании гидроксипроизводного Δ^3 -пирролин-2-она в протонном растворителе в присутствии воды. Процесс сопровождается гидролизом сложноэфирной группы при C(3) углеродном атоме и последующим декарбоксилированием, что приводит к образованию соответствующего пирролидин-2,4-диона. Далее стадии селективного восстановления C(4) карбонильной группы и аминирования образующегося этил 4-гидрокси-2-пирролидин-1-илацетата приводят к синтезу *оксирацетама* [49].

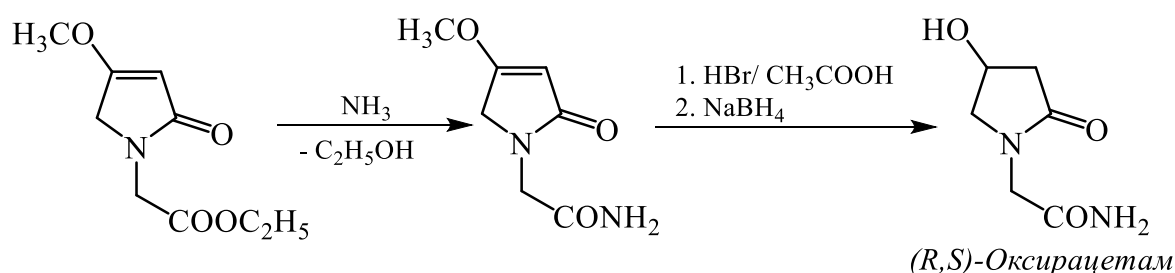


Позднее с целью повышения выхода *оксирацетама* был разработан иной способ его получения [50]. Он заключается в следующем: взаимодействие γ -амино- β -оксимасляной кислоты с гексаметилендисилазаном (ГМДС) в кипящем ацетонитриле в присутствии триметилхлорсилана приводит к об-

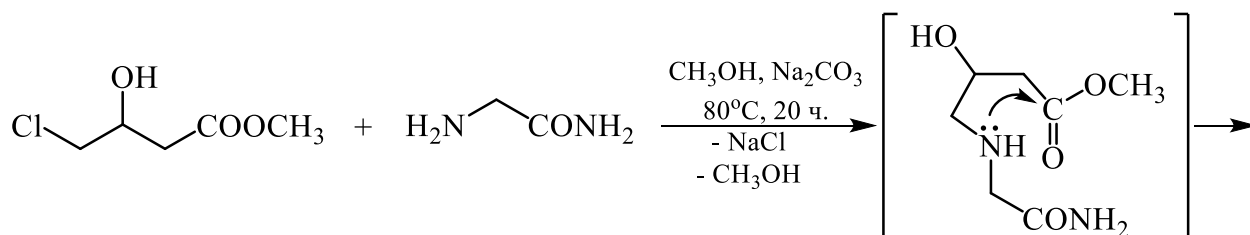
разованию гидроксипроизводного 2-пирролидона; далее путём его последовательных превращений - алкилирование галогенацетатом, снятие силильной защиты и аминирование в водном растворе аммиака - получают *оксирацетам* с выходом ~ 40 %.

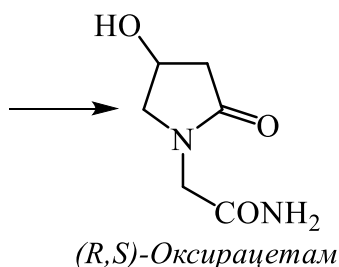


В патентной литературе [51 - 54] описаны способы получения *оксирацетама*, в которых исходным соединением является метоксипроизводное Δ^3 -пирролин-2-она.

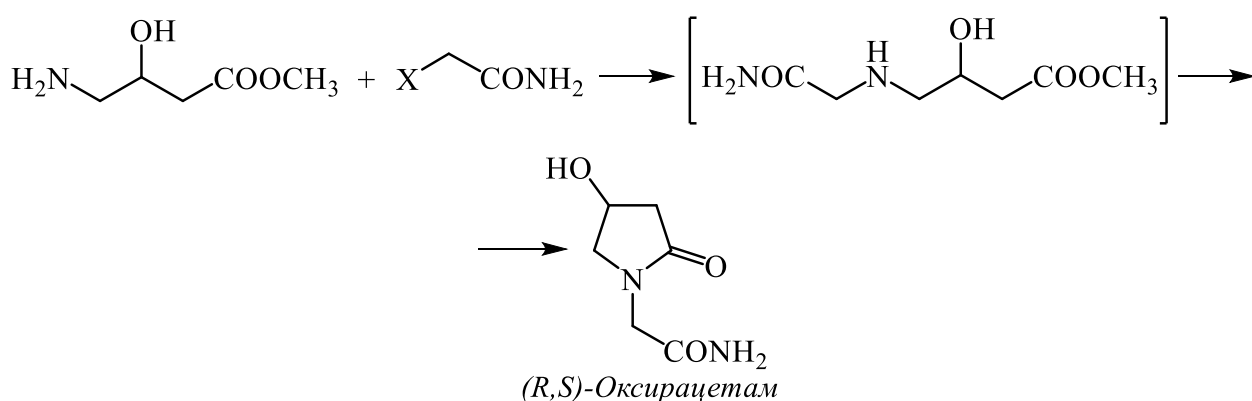


Известен метод получения *оксирацетама* на основе реакции циклоконденсации эфира γ -галоген- β -оксимазляной кислоты с амидом глицина при температуре 80°C в метаноле в присутствии карбоната натрия [55-57].

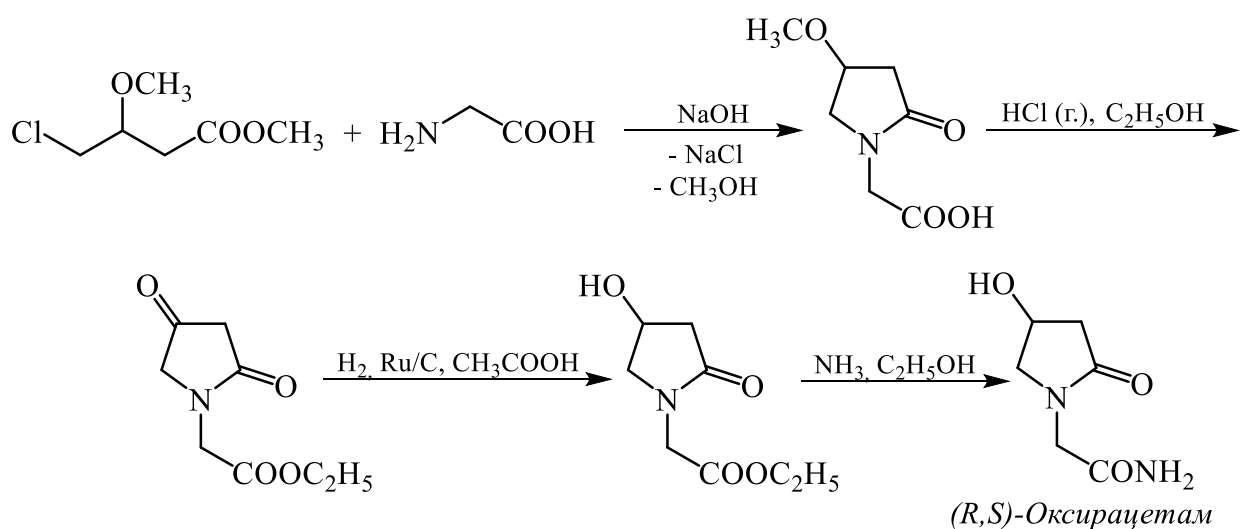




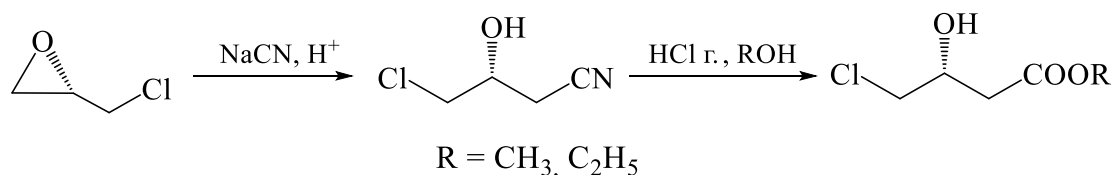
Кроме этого, для синтеза *оксирацетама* по подобной схеме в качестве исходных соединений успешно использованы метиловый эфир γ -амино- β -оксимасляной кислоты и амид галогенуксусной кислоты [58].



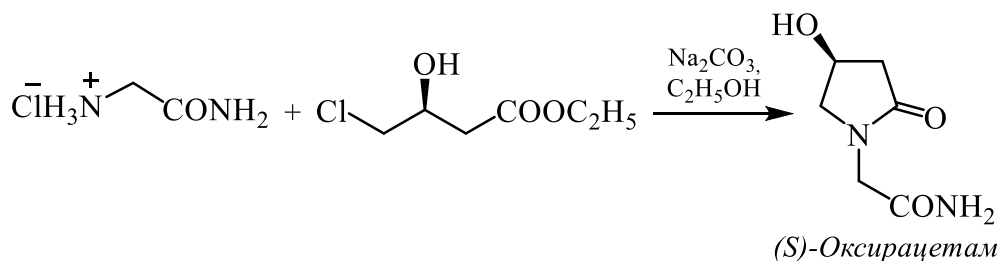
В 1990 году D. Laffan с соавторами [59] запатентовали новый способ синтеза *оксирацетама*, который заключается во взаимодействии метил-4-хлор-3-метоксибутаноата с глицином и поэтапном гидролизе, восстановлении и аминировании полученного лактама.



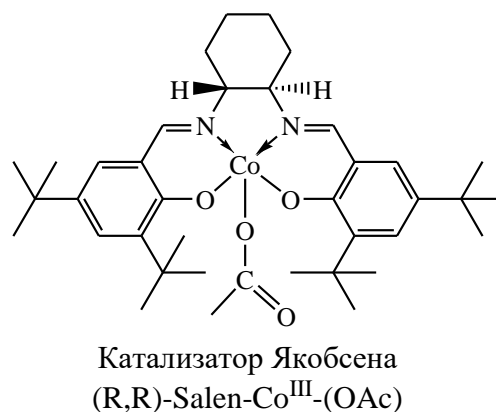
Следует отметить, что разработка методов получения индивидуальных энантиомеров *оксиацетама* и изучение их биологической активности представляет несомненный интерес для последующего использования в клинической практике. Например, авторами патентов [60, 61] описан трёхстадийный способ получения (4*S*)-2-(4-гидрокси-2-оксо-1-пирролидон-1-ил)ацетамида. На первой стадии они вводили хиральный эпихлоргидрин в реакцию с цианистым натрием в присутствии лимонной кислоты и получили (2*S*)-3-хлор-2-гидроксибутиронитрил. Затем полученный продукт этирифицировали метиловым или этиловым спиртами в присутствии хлороводорода, в результате чего был выделен хиральный эфир 4-хлор-3-гидроксимасляной кислоты.



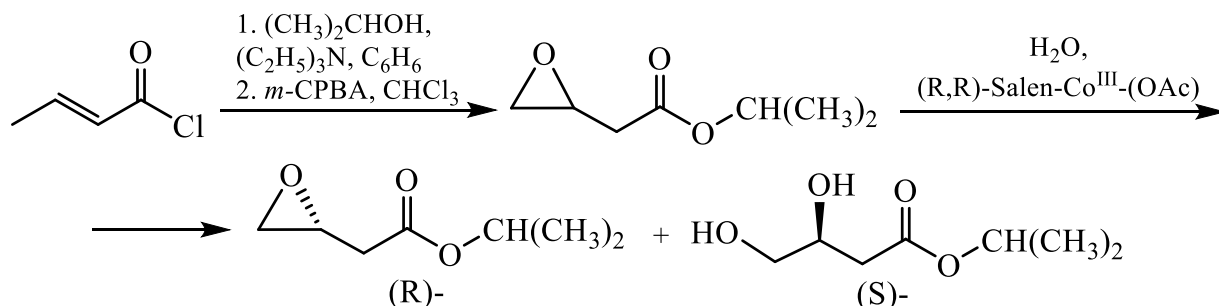
Конденсация его с глицинамидом в присутствии основного катализатора не затрагивала хиральный центр и привела к выделению целевого (4*S*)-2-(4-гидрокси-2-пирролидон-1-ил)ацетамида. Выход его в расчёте на исходный эпихлоргидрин составил 30 %.



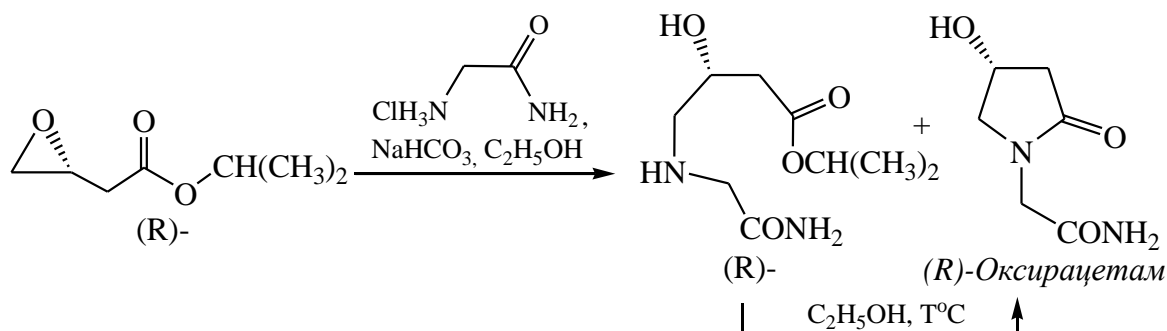
В 2005 году опубликован [62] метод асимметрического синтеза другого энантиомера *оксиацетама* - (4*R*)-2-(4-гидрокси-2-оксо-1-пирролидон-1-ил)ацетамида. Ключевой стадией этого способа является синтез оптически активного (R)-изопропил-3,4-эпоксибутаноата. С этой целью проводи-



лась этерификация хлорангидрида кротоновой кислоты изопропиловым спиртом и окисление эфира *m*-хлорпербензойной кислотой, в результате получали изопропиловый эфир эпоксибутановой кислоты в виде рацемата. Последующий стереоселективный гидролиз его в присутствии катализатора Якобсена привёл к образованию ключевого (*R*)-изопропил-3,4-эпоксибутаноата с высокой степенью оптической чистоты (ее 99 %) и выходом 41.3 % [62].

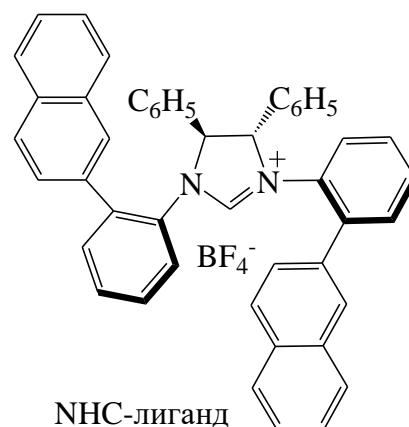


Затем полученный (*R*)-изомер эфира вводился в реакцию с гидрохлоридом амида глицина в присутствии гидрокарбоната натрия в растворе этанола. Процесс сопровождался раскрытием трёхчленного цикла и частичной внутримолекулярной гетероциклизацией первоначально образующегося продукта присоединения. В результате реакции была выделена смесь (*R*)-оксиацетама и (*R*)-изомера линейного аддукта, который при кипячении в этаноле легко превращался в (*R*)-оксиацетам. Суммарный выход (*R*)-оксиацетама в расчёте на эпоксибутаноат составил 43 % [62].

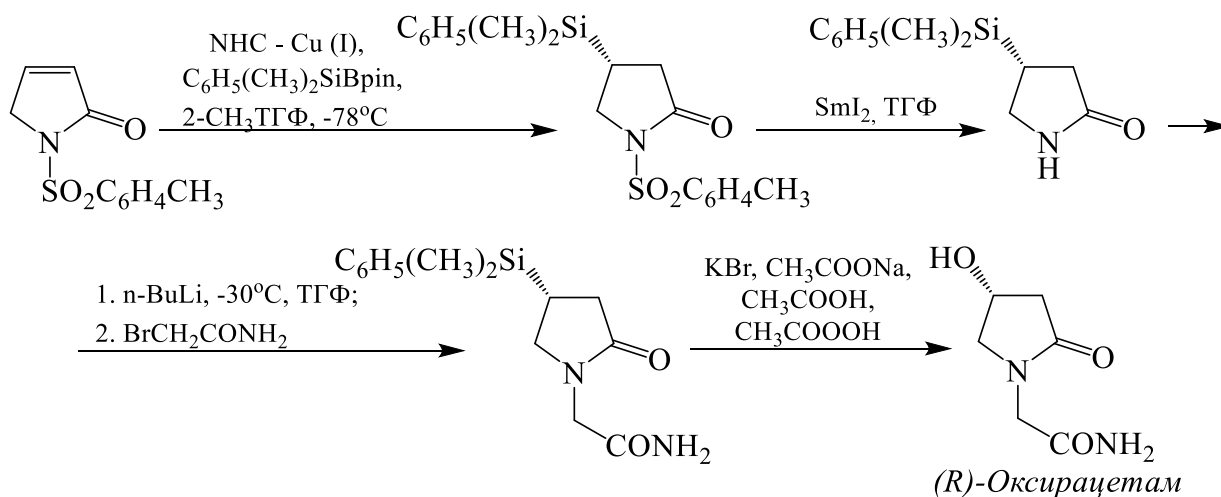


Данный метод можно рассматривать как относительно простой и доступный способ получения (*R*)-изомера *оксиацетама*.

Другой способ синтеза (*R*)-энантиомера *оксиацетама* предложил V. Расе с соавторами [63]. При изучении реакции асимметрического силилирования ненасыщенных лактамов силилбораном ($\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_3)_2\text{SiBpin}$) в присутствии различных хиральных лигандов с ионами Cu (I), им удалось найти оптимальные условия проведения синтезов.

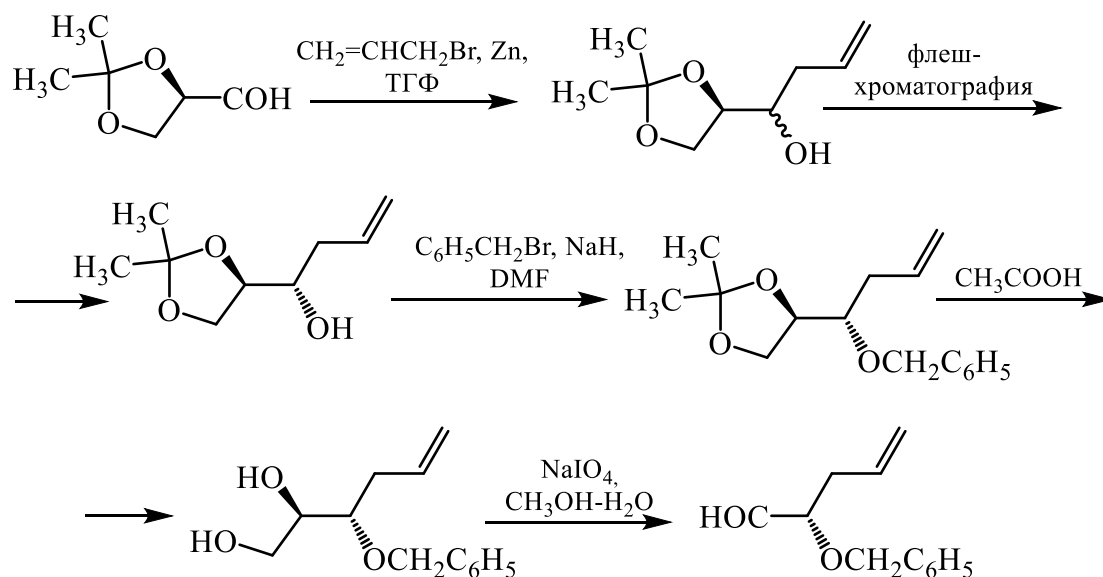


Оказалось, что наибольшая селективность процесса (96 : 4) достигается при силилировании N-тозилзамещённого 3,4-ненасыщенного лактама в присутствии NHC-лиганда. Полученный таким способом оптически активный замещённый 2-пирролидон авторы работы [63] обрабатывали йодидом самария в растворе тетрагидрофурана и удаляли из его молекулы N-защитную группу. Последующее N-алкилирование пирролидона бромацетамидом в присутствии бутиллития и окисление силильной группы образующегося ацетамида по методу Флеминга-Тамао привело, в конечном итоге, к выделению целевого (*R*)-оксиацетама с общим выходом 49 %.

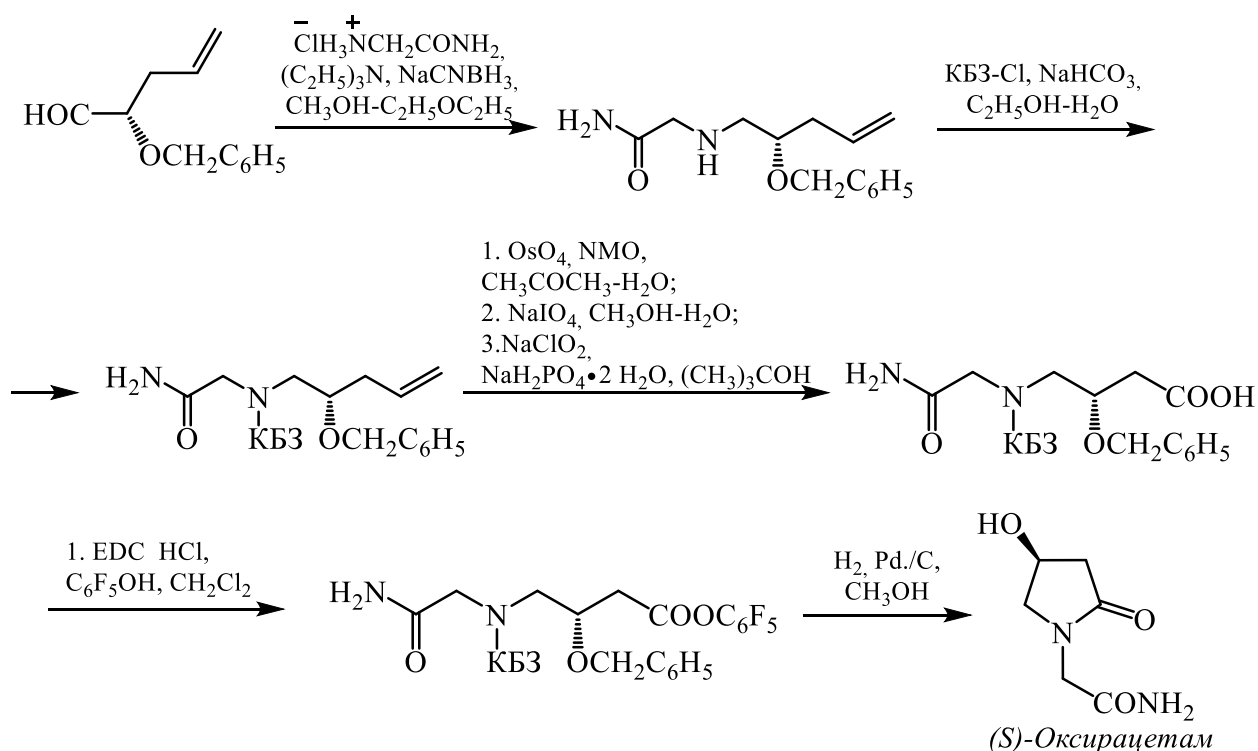


Предложенный авторами статьи [63] метод, несмотря на хорошие выходы на всех стадиях, интересен лишь с теоретических позиций. Необходимость использования сложного лабораторного оборудования и экзотических реагентов делает его малодоступным для промышленного использования.

Стереоселективный способ получения другого энантиомера *оксирацетама* - (*S*)-*оксирацетама* предложил I. Sanjal с соавторами [64]. Этот многостадийный метод базируется на использовании ацетонида (*R*)-глицеральдегида. Так, в результате реакции хирального ацетонида альдегида с аллилбромидом в условиях Zn-органического синтеза они получили ацетонид гидроксиалкена в виде смеси изомеров (*син* : *анти* = 95 : 5). Затем, с помощью флеш-хроматографии отделяли преобладающий в смеси *син*-изомер и подвергали его *о*-алкилированию бромбензилом. В результате последующих стадий - гидролиза в уксусной кислоте полученного хирального ацетонида и окислительного расщепления образовавшегося диола был выделен непредельный альдегид.



Восстановительное аминирование его гидрохлоридом глицинамида в присутствии триэтиламина привело к синтезу соответствующего амида, поэтапное окисление олефинового фрагмента которого привело к выделению соответствующей кислоты; её превращали в соответствующий активированный эфир, гидрирование которого сопровождалось внутримолекулярной гетероциклизацией с образованием целевого (*S*)-*оксирацетама* с общим выходом 18 %.

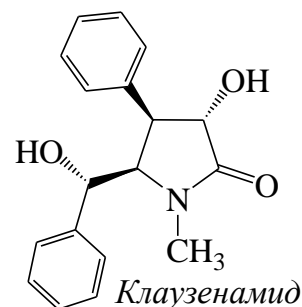


Несмотря на многостадийность предложенного метода, по мнению авторов статьи [64], он вполне пригоден для синтеза *S*-изомера *оксирацетама*, так как все стадии легко воспроизводятся, а промежуточные продукты образуются с высокими выходами.

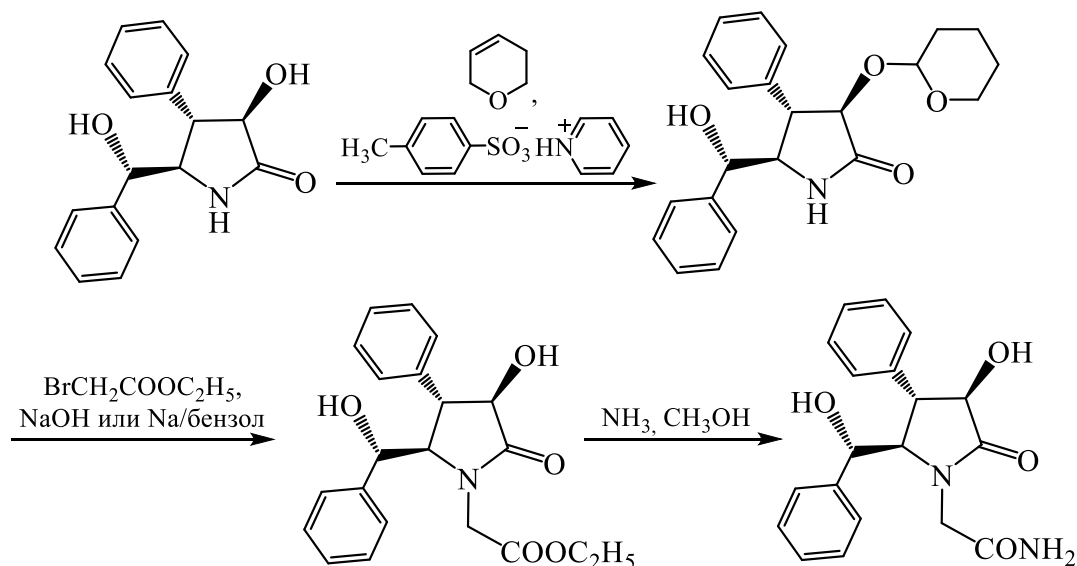
Проведенный анализ литературных источников показывает, что для синтеза аналогов *пирацетама*, содержащих гидроксигруппу при C(4) атоме пирролидинового цикла, в частности, *оксирацетама*, используются главным образом методы, принципиально близкие способам получения *пирацетама*.

В патентной литературе [65] приведены примеры синтеза оригинальных представителей 3-гидрокси-замещённых *пирацетама* - структурных аналогов природного гепатопротектора *клаузенамида* - (3*S*,4*R*,5*R*)-3-гидрокси-5-[(*R*)-гидроксибензил]-1-метил-4-фенил-2-оксопирролидина) и *пирацетама*. Например,

(3*R*,4*S*,5*R*)-3-гидрокси-5-[(*R*)-гидроксибензил]-4-фенил-2-пирролидон конденсировали с 3,4-дигидропираном в присутствии *n*-толуолсульфоната пиридиния, полученное производное алкилировали монобромацетатом в присут-



ствии гидроксида натрия или натрия в бензоле с последующим аммонолизом продукта алкилирования. В результате с высоким выходом получали (3R,4S,5R)-2-(3-гидрокси-5-[(R)-гидроксибензил]-1-метил-4-фенил-2-оксо-пирролидин-1-ил)ацетамид.



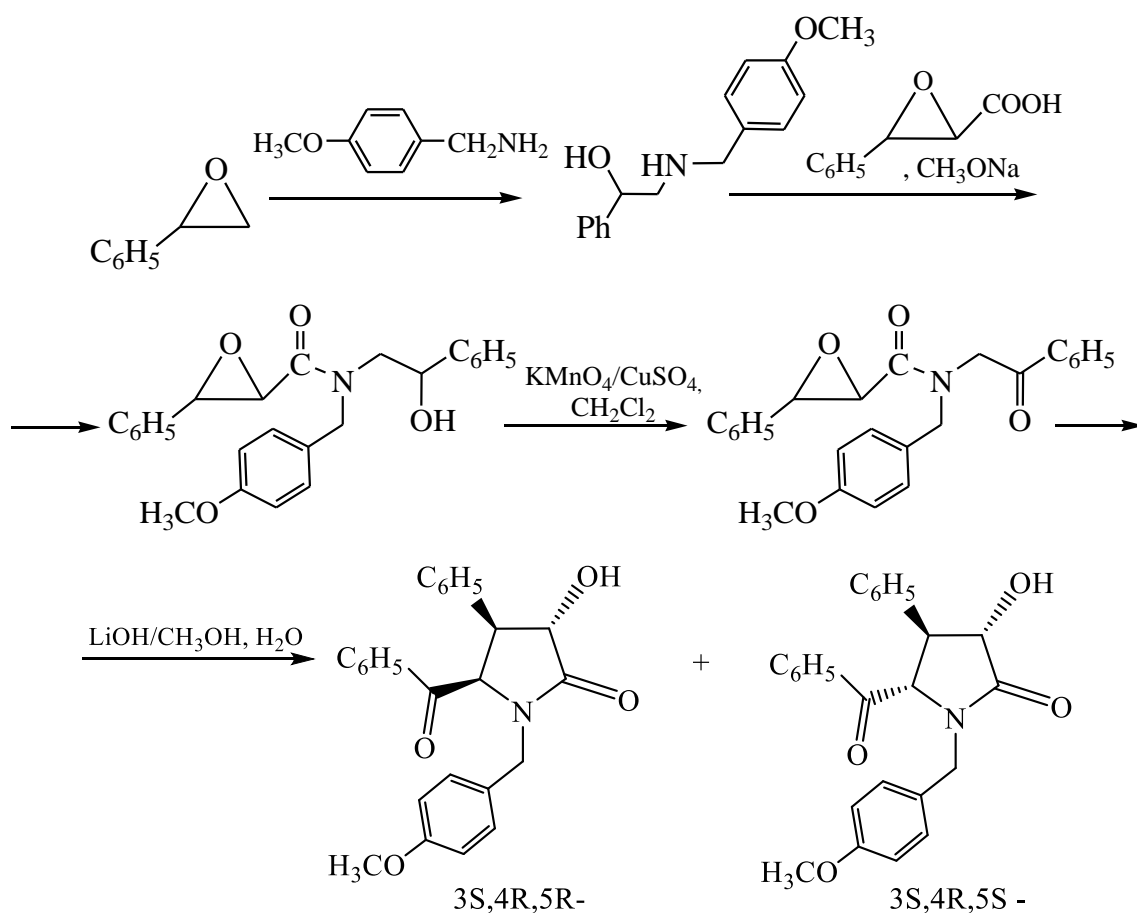
Синтезированные производные 2-пирролидона авторы патента [65] предлагают использовать для лечения преждевременного старения и улучшения памяти.

Синтез новых оптически активных аналогов *клаузенамида* описан в патенте [66]. В нём также содержатся сведения о биологической активности (-)-*клаузенамида*, который в 5-10 раз превышает таковую у рацемата. Новые оптически активные аналоги *клаузенамида* предлагается использовать для лечения церебральной ишемии, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции [66].

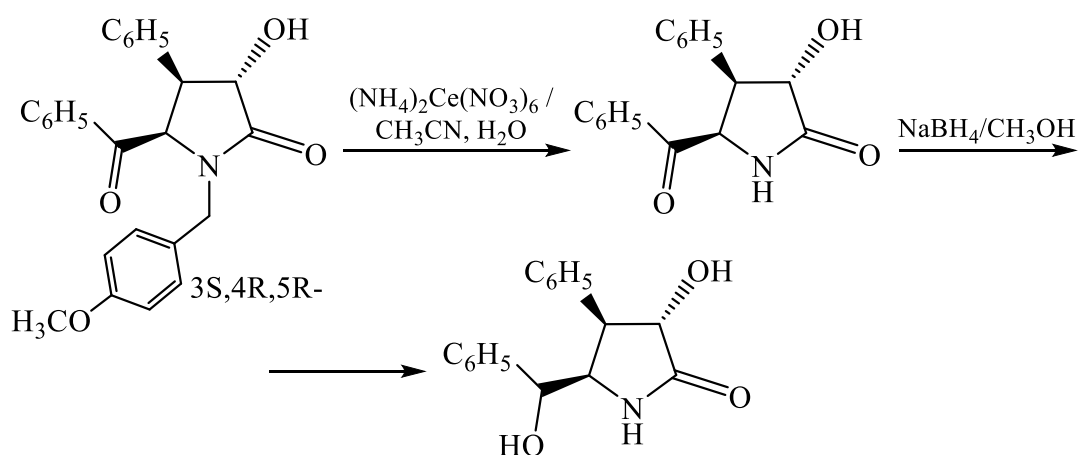
Необходимо отметить, что синтез структур, в состав которых одновременно входят заместители, характерные для *клаузенамида* и представителей *рацетамов*, обладающих фармакологической активностью, безусловно, представляет как теоретический, так и практический интерес.

Например, авторы работы [67] разработали стратегию синтеза веществ, молекулы которых можно рассматривать как новые аналоги *клаузенамида*, так и *тирацетама* или *нефирацетама*. Синтез этих веществ включает не-

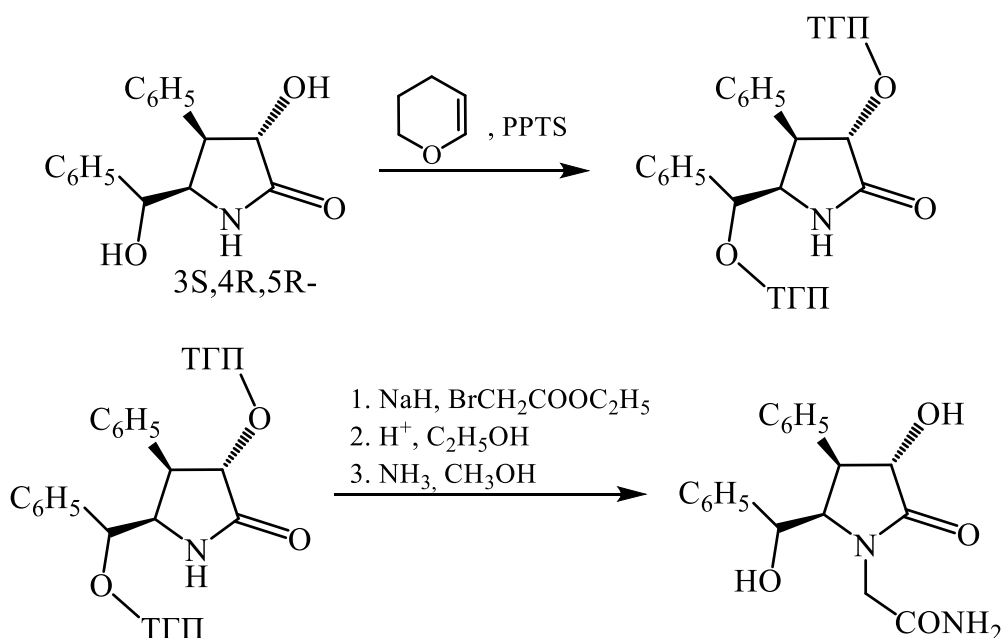
сколько стадий, причём базовой является формирование пирролидинового цикла (фрагмента *клаузенамида* со свободной NH-группой). Отметим, что на этой стадии авторами выделена смесь геометрических изомеров (*цис*-, *транс*-изомеры) N-замещённых пирролидонов в соотношении 1 : 1, которую им удалось разделить на индивидуальные диастереомеры методом колоночной хроматографии. При этом *rel*-(3*S*,4*R*,5*R*)-диастереомер выделяли с выходом 24 % в расчёте на исходный эпоксид.

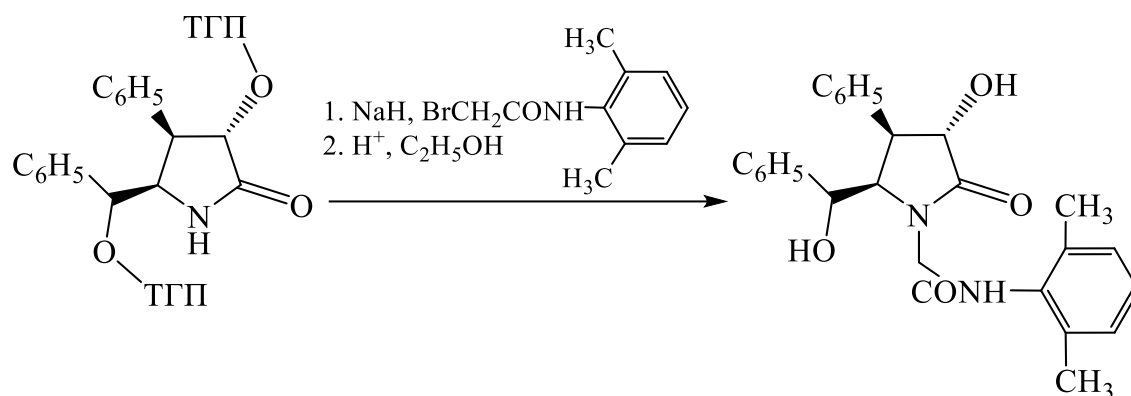


Полученный таким способом *rel*-(3*S*,4*R*,5*R*)-изомер N-замещённого 2-пирролидона (аналога *клаузенамида*) обрабатывали церийаммонийнитратом в водном ацетонитриле и получали 3,4,5-тризамещённый 2-пирролидон. Последующее восстановление его в метаноле в присутствии натрийборгидрида привело к образованию аналога *клаузенамида* со свободной NH-группой с выходом 74 %.



Поэтапные превращения 3,4,5-тризамещённого 2-пирролидона (защита гидроксигрупп 3,4-2Н-дигидропираном, N-алкилирование 2-бром-N-(2,6-диметилфенил)ацетамидом или этилмонобромацетатом в присутствии гидрида натрия и снятие защитных групп кислотным гидролизом) позволили авторам работы [67] получить N-(2,6-диметилфенил)ацетамид-2-пирролидон (аналог *клаузенамида* и *нефирацетама*) и N-(этоксикарбонилметил)-3-гидрокси-4-фенил-5-гидроксibenзил-2-пирролидон соответственно. В результате аммонолиза полученного N-эфира газообразным аммиаком в спирте они выделили 1-карбамоилметил-3-гидрокси-4-фенил-5-гидроксibenзил-2-пирролидон (аналог *клаузенамида* и *тирацетама*) с выходом 53 % (в расчёте на пирролидон).

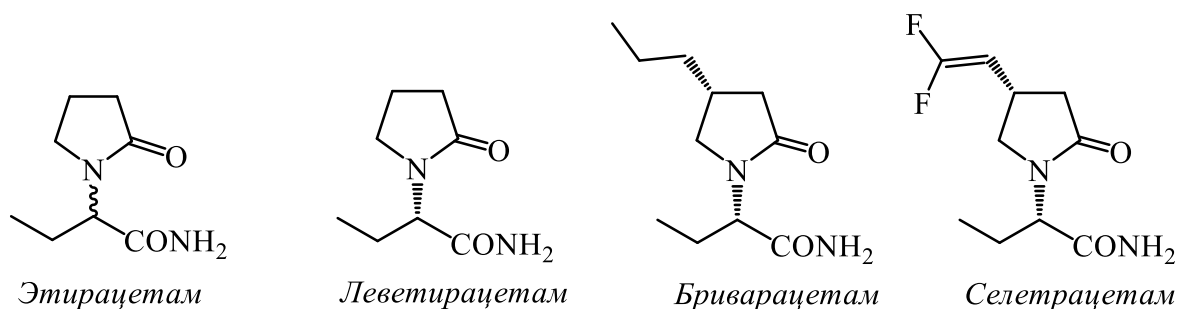




Изучение ноотропной активности синтезированных диастереооднородных *rel*-(3*S*,4*R*,5*R*)-изомеров аналогов *пирацетама* и *нефироцетама* [67] показало, что эти вещества проявляют более выраженную ноотропную активность по сравнению с (-)-*клаузенамидом*. Таким образом, строение боковой цепи при атоме азота в данном случае оказывает существенное влияние на ноотропные свойства *рацетамов*.

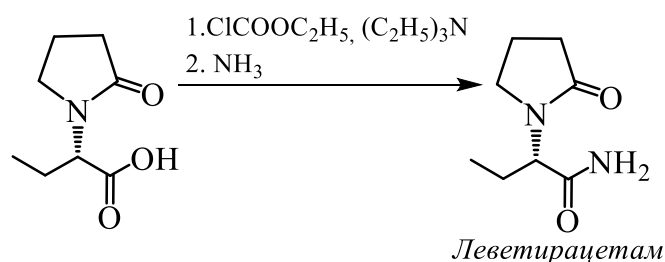
1.2.3. Аналоги пирацетама, содержащие α-этилацетамидный заместитель (этирацетам, леветирацетам, бриварацетам, селетрацетам)

Известно несколько производных *пирацетама*, содержащих этильный заместитель в ацетамидном остатке, которые применяются в медицинской практике или находятся на стадии клинических испытаний. К ним относятся *этирацетам* [(*RS*)-α-этил-(2-оксо-1-пирролидинил)ацетамид], его активный (*S*)-энантиомер *леветирацетам* (Keppra®) [(*S*)-α-этил-(2-оксо-1-пирролидинил)-ацетамид] - антиконвульсант, обладающий антиэпилептическим действием и антиишемической активностью [68 - 72], а также *бриварацетам* {(*S*)-α-этил-[(*R*)-4-пропил-2-оксо-1-пирролидинил]ацетамид} [8, 72, 73] и *селетрацетам* {(*S*)-α-этил-[(*R*)-4-(3,3-дифторпропенил)-2-оксо-1-пирролидинил]-ацетамид} [8, 72, 74, 75] – высокоэффективные антиконвульсанты, перспективные для терапии эпилепсии.

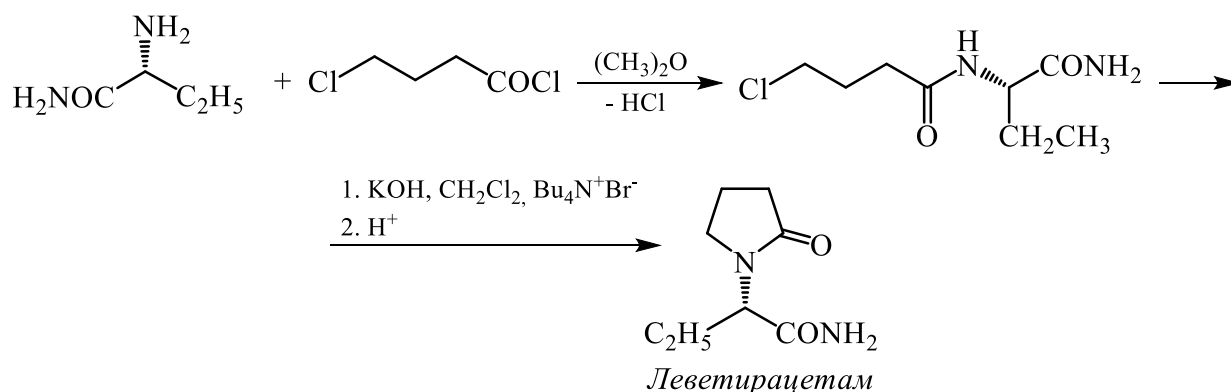


Отметим, что *этирацетам* и его (R)-изомер впервые были получены С. Giurgea с соавторами в 1984 году (UCB Pharma, Бельгия) [76], а его (S)-изомер (*леветирацетам*) – в 1985 году (UCB Pharma, Бельгия) [7, 77]. *Леветирацетам* применяется в медицинской практике в качестве антиэпилептического препарата с 1999 года в США и с 2003 года в РФ [78].

Леветирацетам был синтезирован алкилированием (S)- α -этил-(2-пирролидон-1-ил)уксусной кислоты этилхлорформиатом и последующим аммонолизом полученного эфира аммиаком [77]. Целевой *леветирацетам* выделен с выходом 72.3 %.



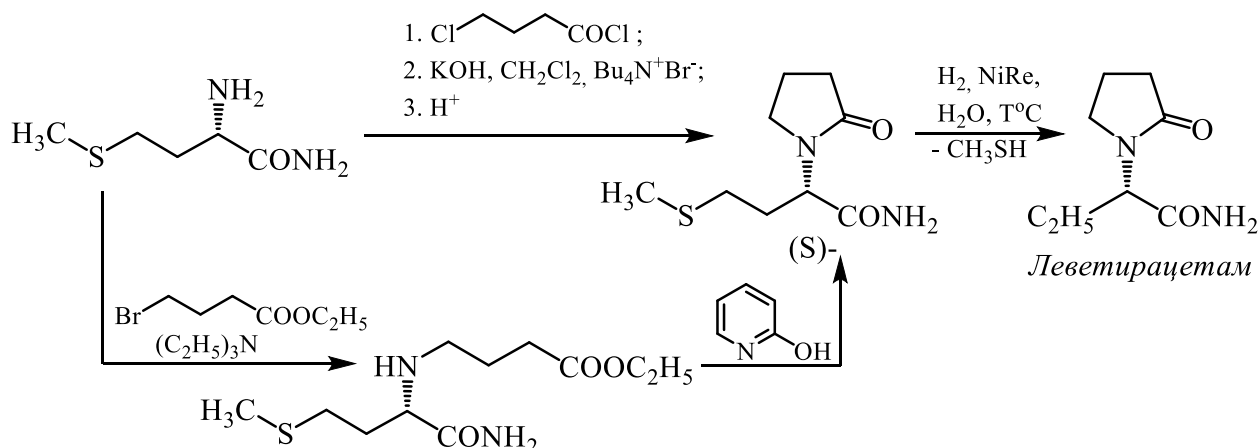
В этом же патенте [77] описан другой способ получения *леветирацетама*. Он основан на реакции амида (S)- α -аминомасляной кислоты с хлорангидридом γ -галогенмасляной кислоты и последующей циклизации аддукта с образованием целевого продукта с высоким выходом (75 %).



Эти же методы С. Giurgea с соавторами [76, 79] использовали для получения (R)-энантиомера *этирацетама*. Так, целевой продукт они получали из (R)- α -этил-(2-пирролидон-1-ил)уксусной кислоты с выходом 66 % или из амида (S)- α -аминомасляной кислоты с выходом 75.4 %.

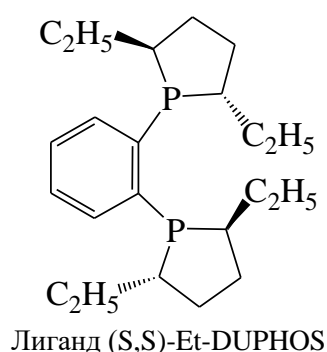
Изучение биологической активности полученных субстанций *этирацетама* показало, что *леветирацетам* (S-изомер *этирацетама*) превосходит рацемический *этирацетам* по антиишемической и антигипоксической активности, соответственно, в 10 и 4 раза [77]. По-видимому, по этой причине (S)-изомер *этирацетама* получил самостоятельное название «*леветирацетам*». Отметим, что (R)-изомер *этирацетама*, по сравнению с *этирацетамом*, в 10 раз активнее влияет на процессы запоминания и в 3 раза менее токсичен [79].

В патентной литературе [80] описаны оригинальные способы синтеза *леветирацетама*, основанные на использовании в качестве исходных веществ (S)-2-амино-4-(метилтио)бутанамида. Например, авторы патента [80] осуществили конденсацию тиобутанамида с хлорангидридом 4-хлорбутановой кислоты в присутствии катализатора тетрабутиламмоний бромида и получили (S)- α -[2-(метилтио)этил]-2-оксо-1-пирролидинацетамид. Процесс его гидрогенолиза в присутствии никелевого катализатора Ренея Т-1 в водном растворе при температуре 75°C сопровождался десульфированием и завершился образованием *леветирацетама* с выходом 61 %.

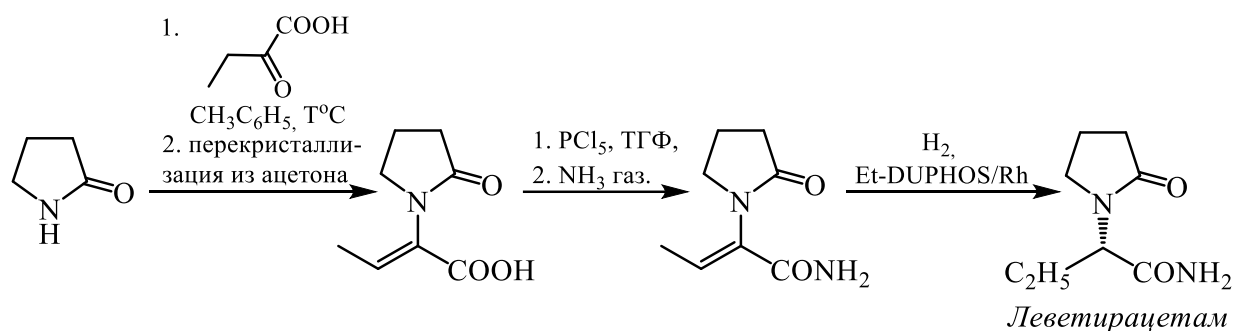


Эти же авторы [80] предложили другой способ синтеза *леветирацетама*. Он отличается тем, что (S)-2-амино-4-(метилтио)бутанамид алкилировали этиловым эфиром 4-бромбутановой кислоты в присутствии триэтиламина и получали аддукт с выходом 35 %. Затем аминоэфир подвергали гетероциклизации в присутствии 2-гидроксипиридина, циклический продукт гидрировали и выделяли (S)- α -[2-(метилтио)этил]-2-оксо-1-пирролидинацетамид с выходом 36 % [80]. Этот способ является более простым в аппаратном оформлении, однако *леветирацетам* при этом получается с гораздо меньшим выходом.

Интересные способы получения *леветирацетама* и ряда его структурных аналогов разработали авторы патентов [81, 82]. Эти методы базируются на реакциях асимметрического гидрирования производных 2-пирролидон-1-бутеновой кислоты в присутствии Rh(I)- или Ru(II)-комплексов энантиооднородных дифосфинов [(S,S)-Et-DUPHOS/Rh], в результате

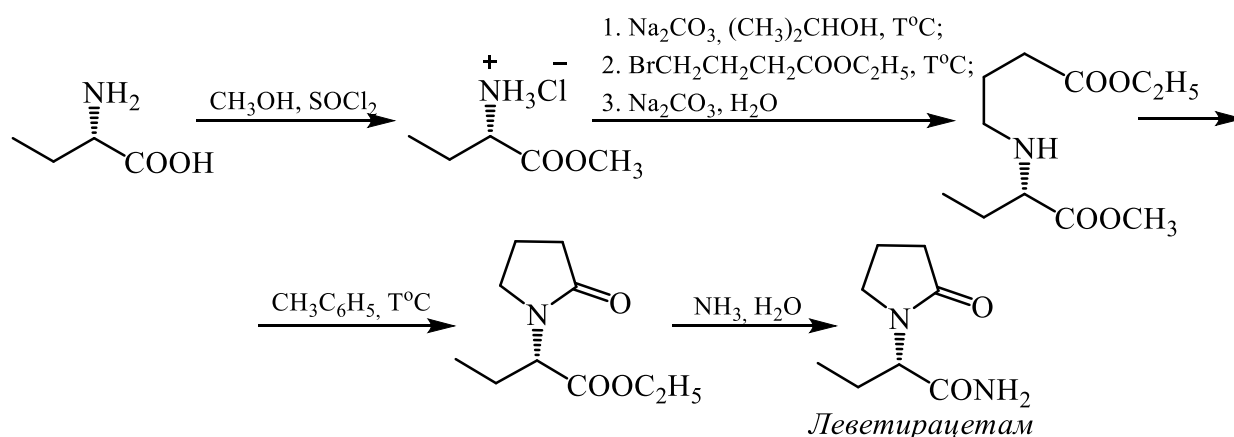


чего получается (S)-энантиомер *этирацетама*. Например, авторы патента [81] путём кипячения 2-пирролидона с 2-кетобутановой кислотой в растворе толуола с отгонкой азеотропа из колбы с насадкой Дина-Старка, выделяли 2-пирролидон-1-бутеновую кислоту в виде смеси Z- и E- изомеров в соотношении Z : E = 149 : 1, перекристаллизовывали её из ацетона и получали Z-изомер пирролидонбутеновой кислоты. Аммонолиз этого продукта газообразным аммиаком в тетрагидрофуране в присутствии пентахлорида фосфора при температуре 0°C привёл к синтезу прекурсора *леветирацетама* - амида 2-[2-оксо-1-пирролидинил]-2-бутеновой кислоты. Последующее асимметрическое восстановление амида в присутствии хирального родийсодержащего катализатора – (S,S)-Et-DUPHOS/Rh завершилось образованием *леветирацетама* с общим выходом 27 % [81].

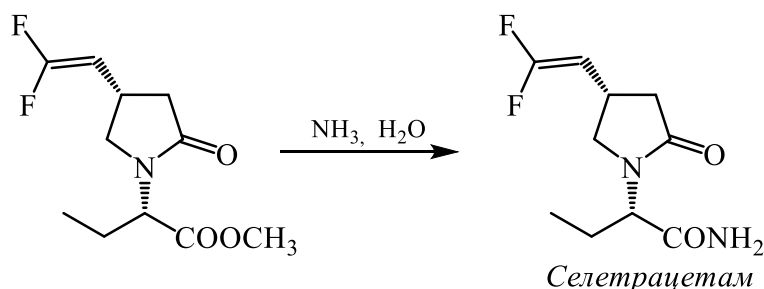


Авторы отмечают, что стадия асимметрического гидрирования амида 2-пирролидон-1-бутеновой кислоты протекает при комнатной температуре и атмосферном давлении, а выход целевого продукта на этой стадии достигает 98 % [81].

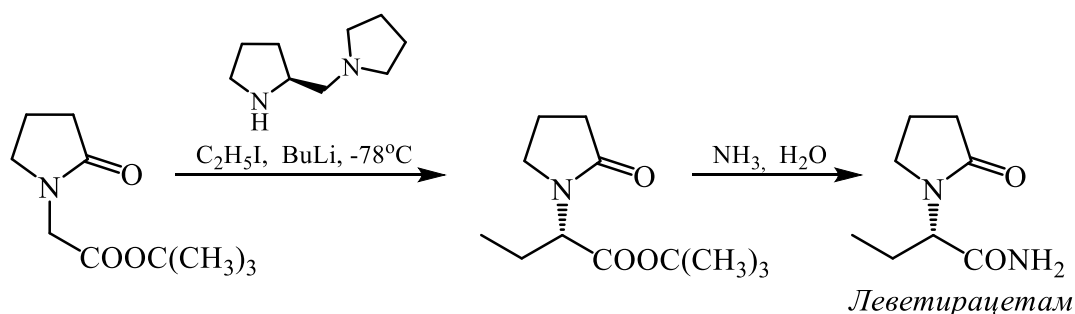
Проводя исследования по разработке новых методов получения леветирацетама С. Аtes с соавторами [74] предложили усовершенствованный способ синтеза леветирацетама и его структурных аналогов (бриварацетама и селетрацетама). С этой целью для синтеза леветирацетама они использовали (S)-2-аминобутановую кислоту. Этерификация её метанолом в присутствии тионилхлорида и последующее алкилирование полученного эфира этил-4-бромбутаноатом не сопровождалось рацемизацией, в результате был получен соответствующий аминоэфир. Кипячение последнего в растворе толуола в течение 24 часов сопровождалось внутримолекулярной циклизацией фрагмента эфира аминокислоты с образованием 2-(2-пирролидон-1-ил)этилбутирата. Затем был осуществлён его амонолиз в водном растворе аммиака и получен целевой леветирацетам с общим выходом 74.5 % [74].



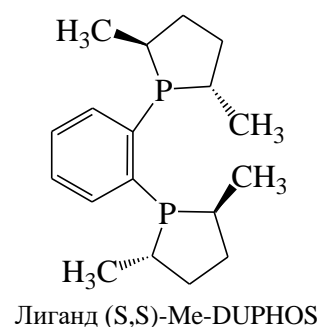
При использовании в качестве исходного алкилирующего агента 2,2-дифторвинил-3-замещённого этил-4-бромбутаноата аналогичным способом был получен *селетрацетам* [74].

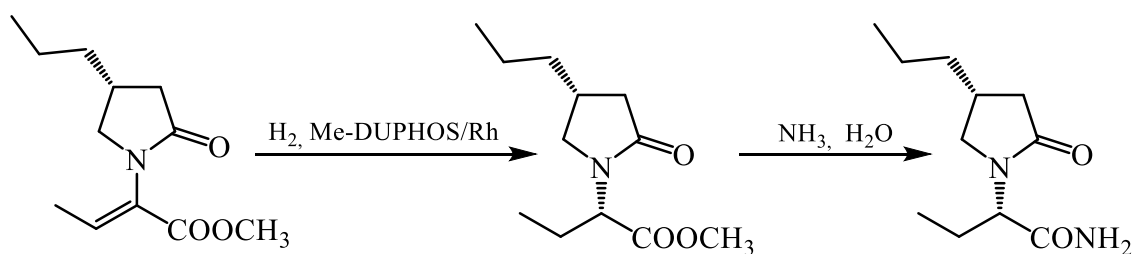


Другой способ синтеза *леветирацетама*, описанный в этом патенте [74], заключается в асимметрическом алкилировании *трет*-бутилового эфира пирролидонуксусной кислоты в присутствии хирального амина (S)-(+)-1-(2-пирролидинметил)пирролидина и последующего аммонолиза сложноэфирной группы. Таким методом целевой *леветирацетам* был получен с общим выходом 76.5 %. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) установлено, что аммонолиз сопровождается незначительной рацемизацией, в результате чего конечный продукт содержит до 2 % примеси (R)-энантиомера [74].



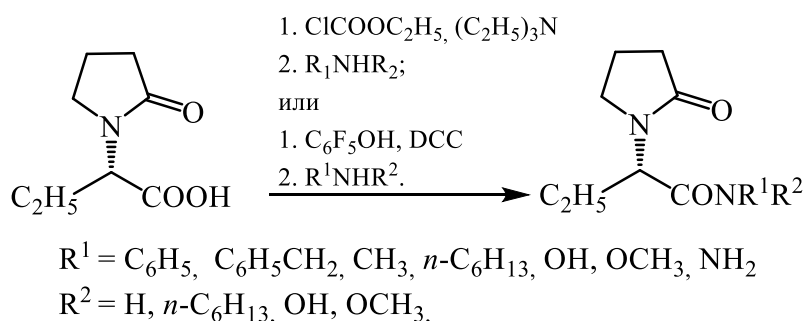
В этом же патенте [74] описан синтез ещё одного представителя рацетамов - *бриварацетама*. Он заключается в асимметрическом гидрировании метил-(Z)-2-[2-оксо-(4S)-4-пропилпирролидин-1-ил]-2-бутеноата в присутствии хирального катализатора (S,S)-Me-DUPHOS/Rh.





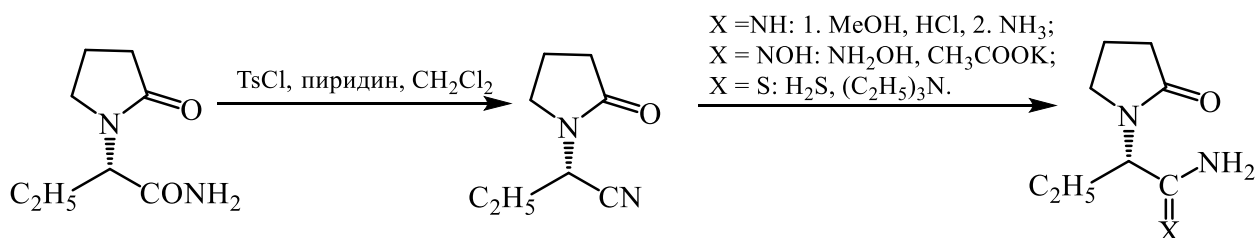
Однако, если выход продукта восстановления составил 97 %, то соответствующий амид после азеотропной перегонки с толуолом выделяли с выходом не более 24 %.

В рамках программы по разработке новых противоэпилептических средств М. Kenda с соавторами [72] получили *леветирацетам* и серию его структурных аналогов, отличающихся сочетанием разных заместителей как в пирролидоновом цикле, так и в ацетамидном фрагменте. Например, с целью изучения влияния структуры заместителей в ацетамидном фрагменте *леветирацетама* на биологическую активность его аналогов авторы работы [72] получили ряд его производных по ацетамидной функции. Были осуществлены реакции (S)-2-(2-пиррролидон-1-ил)бутановой кислоты с аминами различного строения: триэтил-, метил-, бензиламинами в присутствии этилхлорформиата или дициклогексилкарбодиимидом (DCC), гидрохлоридами гидроксиметил-, метоксиаминов в присутствии пентафторфенола, а также с гидразин гидратом.



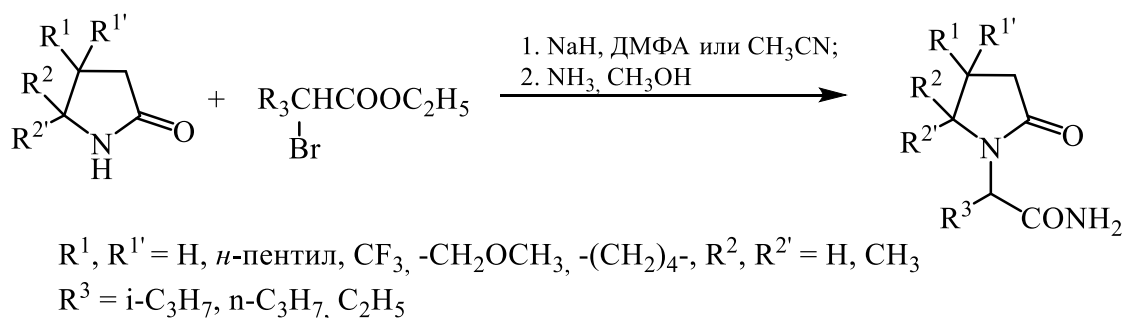
Отметим, что некоторые производные *леветирацетама* по карбамоильной группе были синтезированы непосредственно из *леветирацетама* [72]. Так, взаимодействие *леветирацетама* с тозилхлоридом в присутствии пиридина в растворе хлористого метилена сопровождалось дегидратацией с образованием соответствующего нитрила, последующие превращения которого

позволили получить ряд оригинальных аналогов *леветирацетама*: 2-(2-пирролидон-1-ил)бутанимидаид, N-гидрокси-2-(2-пирролидон-1-ил)-бутанимидаид и 2-(2-пирролидон-1-ил)бутантиоамид.



Продукты превращений *леветирацетама* выделены с высокой степенью оптической чистоты ($ee > 95\%$) за исключением карбоксамида ($\text{X}=\text{NH}$), полученного в виде рацемата.

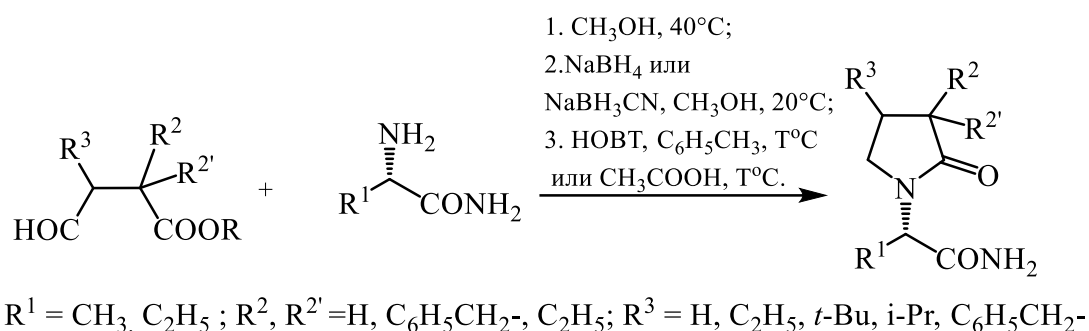
Для изучения влияния заместителей в пирролидоновом цикле на биологическую активность эти же авторы [72] получили серию C-замещённых аналогов *леветирацетама*. Ряд таких производных они получили по классическому пути синтеза производных *тирацетама*: алкилирование натриевых солей пирролидона замещёнными монобромацетата при кипячении в ацетонитриле и последующий аммонолиз продуктов нуклеофильного замещения.



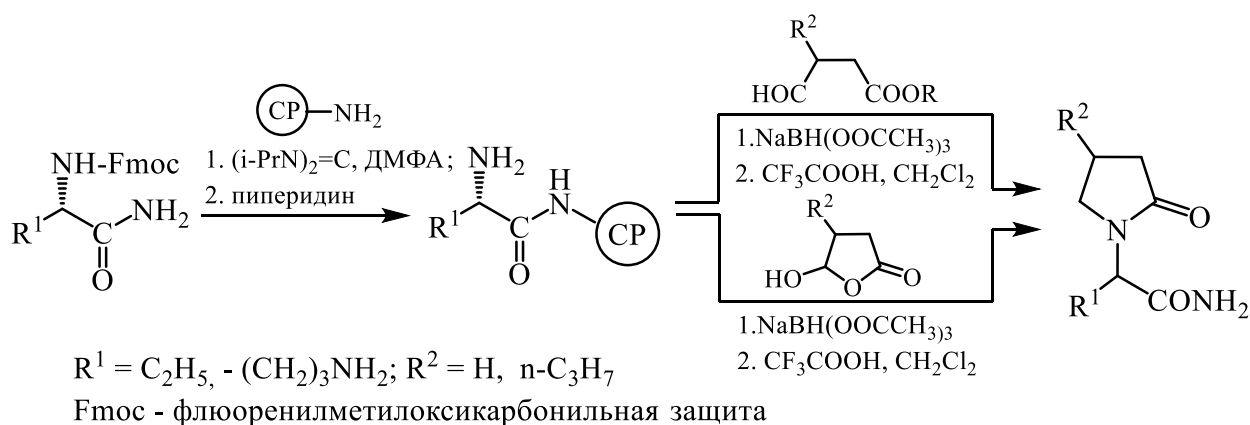
Авторы работы [72] отмечают, что, несмотря на относительную простоту описанных синтезов, этот метод имеет существенный недостаток - аналоги *леветирацетама* образуются в виде рацематов, требующих дальнейшего разделения на оптические антиподы.

В связи с этим, они разработали относительно простой метод синтеза оптически активных аналогов *леветирацетама*. Так, авторы [72] осуществили реакции восстановительного аминирования альдегидоэфиров энантиомерно чистым (S)-2-аминобутирамином. Этот процесс сопровождался внутримо-

лекулярной циклизацией первоначально образующихся линейных аддуктов, в результате чего были получены с высокими выходами соответствующие аналоги *леветирацетама* [72].

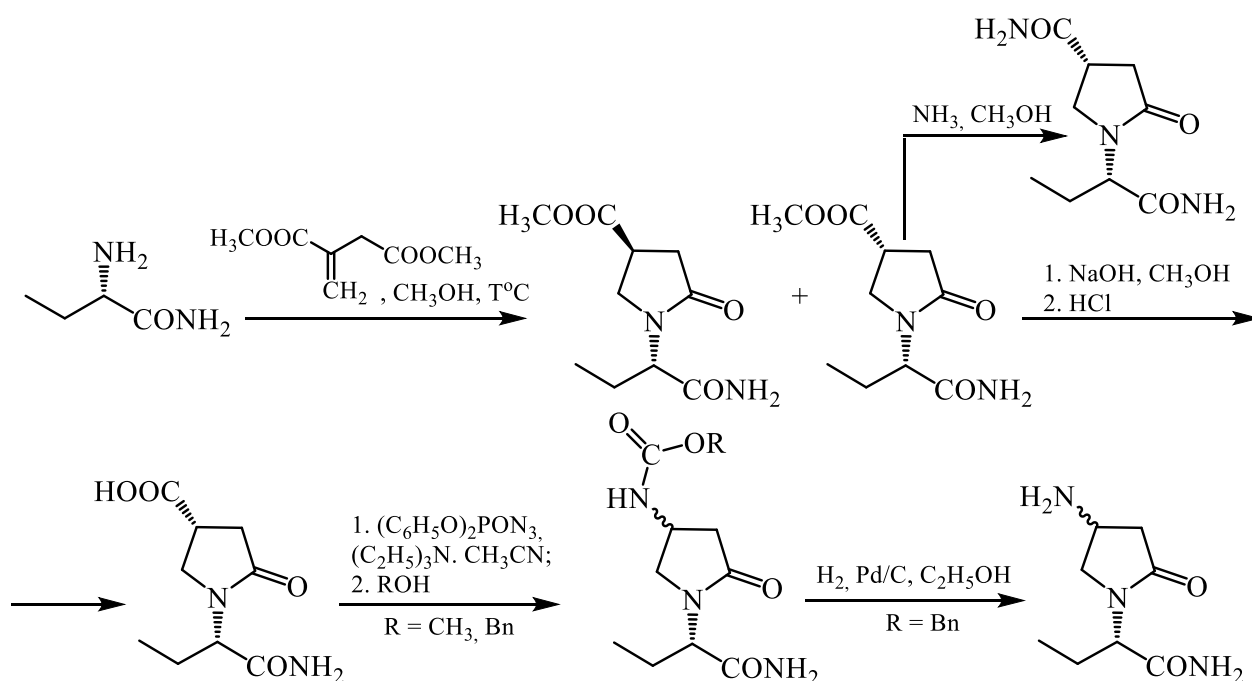


В подобных реакциях хорошей альтернативой альдегидоэфирам оказались более стабильные и доступные 5-гидроксилактоны [72]. Кроме этого, в условиях твёрдофазного синтеза на смоле Ринка (CP) было успешно проведено восстановительное аминирование альдегидоэфиров или лактонов различными коммерчески доступными α -аминокислотами. Однако, несмотря на использование оптически активных α -аминокислот, процесс в этих условиях сопровождался рацемизацией и завершался образованием смесей диастереомеров, разделение которых на индивидуальные изомеры было осуществлено с помощью колоночной хроматографии [72].



Была получена также серия оригинальных аналогов *леветирацетама*, содержащих при С(4)-атоме пирролидинового цикла амино-, амидную группы, галоген, азидную функции и др. Например, в результате реакции амида

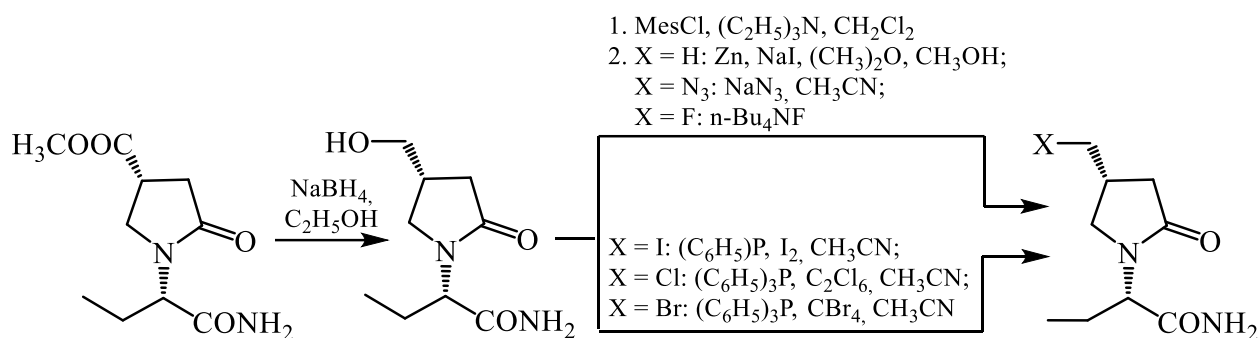
(S)- α -аминобутановой кислоты с метилитаконатом была выделена диастереомерная смесь (1 : 1) лактамов, которую удалось разделить с помощью колоночной хроматографии на оптические антиподы.



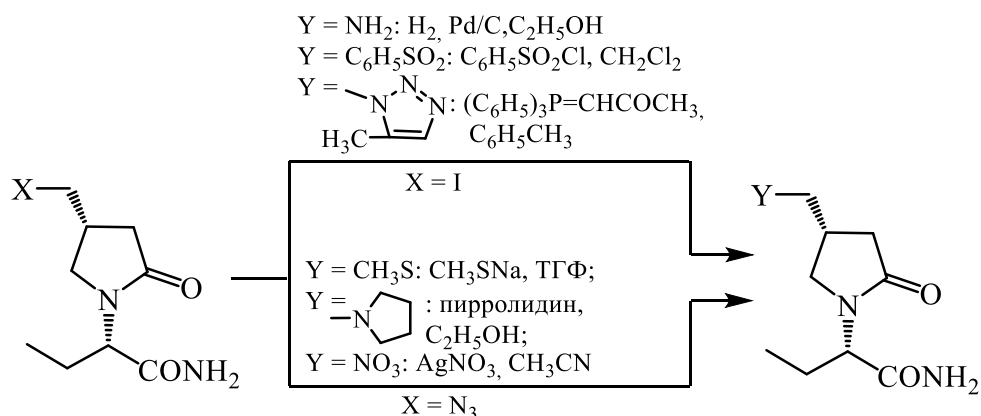
Затем, леветирокарбоксилат вводили в реакцию с аммиаком в растворе метанола, что привело к синтезу аналога *леветирацетама*, содержащего при C(4)-атоме амидную группу. Другие последовательные превращения леветирокарбоксилата - щелочной гидролиз, азидирование карбоксилата и каталитическое гидрирование в присутствии палладиевого катализатора, позволили получить аналог *леветирацетама*, содержащий аминогруппу.

Восстановление сложноэфирной группы в лактамном цикле аналога *леветирацетама* и последующая активация карбинольной группы дали возможность ввести в его молекулу фтор или азидную функции.

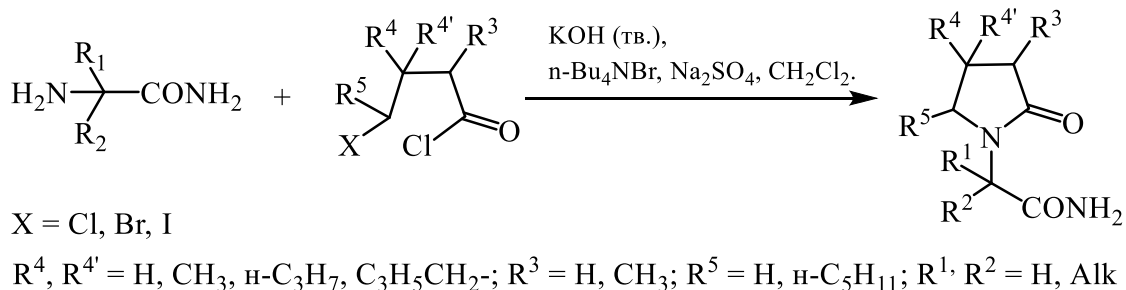
Замещение гидроксильной группы карбинольного фрагмента молекулы на галоген проводили соответствующим галогенирующим агентом в присутствии трифенилфосфина.



Полученные йодпроизводные превращены в аналоги *леветирацетама*, содержащие amino, бензолсульфо- и триазолильную группы. Путём модификации азидной группы удалось получить соответствующие метилтио-, пирролидин- и нитросодержащие аналоги *леветирацетама*.

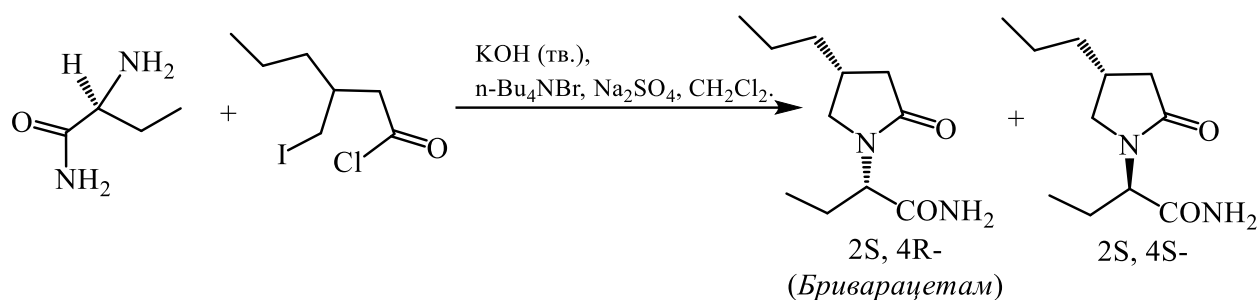


Был разработан ещё один способ синтеза *леветирацетама* и его C-замещённых аналогов [72]. В его основе лежат реакции замещённых амидов α-аминомасляной кислоты с производными хлорангирида γ-галогенмасляной кислоты и последующая циклизация образующихся аддуктов.



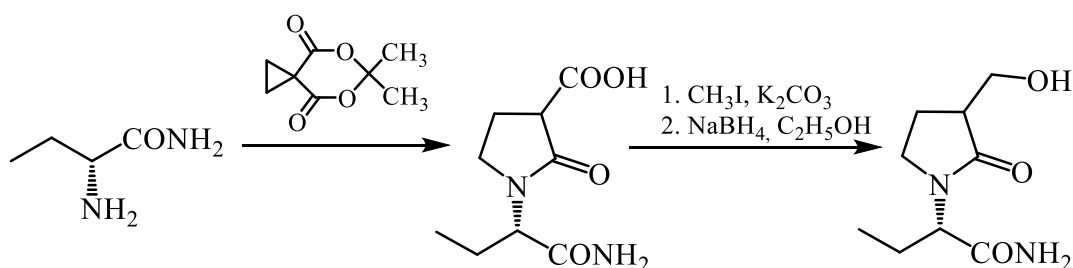
Использование подобного способа позволило получить *бриварацетам* и гидроксиметильный аналог *леветирацетама*. Так, конденсацией

2-аминобутирамида с хлорангидридом 4-йод-3-пропилбутановой кислоты в присутствии тетрабутиламмоний бромида был получен *бриварацетам* [(2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]-бутанамид] в смеси с его диастереомером.



При разделении диастереомеров методом колоночной хроматографии на силикагеле *бриварацетам* выделяли с выходом 31 %.

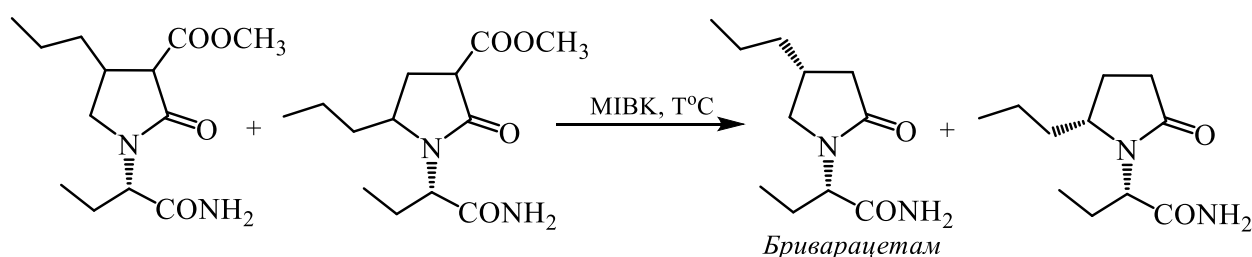
Для получения гидроксиметил производного *леветирацетама* использовался амид 2-аминобутановой кислоты; взаимодействие его со спироэфиром протекало с раскрытием циклопропанового фрагмента и приводило к образованию *леветирацетама*, содержащего при C(3)-атоме лактама карбоксильную группу. Однако последующее превращение её в гидроксиметильную группу сопровождалось рацемизацией, что привело к выделению смеси диастереомеров гидроксиметильных аналогов *леветирацетама*, для разделения которой использовался метод колоночной хроматографии.



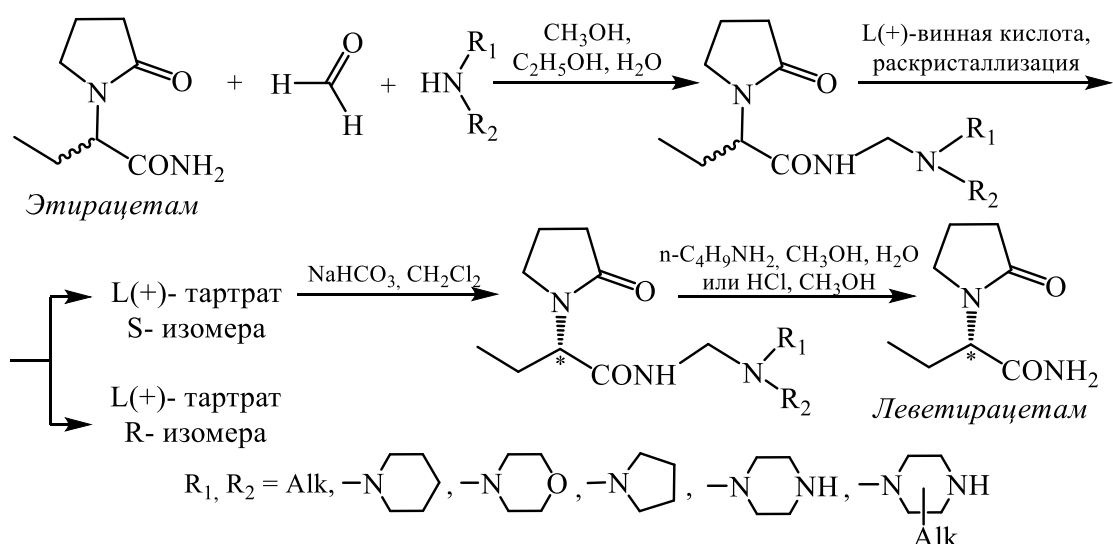
Сравнительный анализ биологической активности синтезированных соединений позволил выявить наиболее значимые фармакофорные фрагменты в структуре их молекул [72]. Было показано, что наибольшей биологической активностью обладают производные *леветирацетама*, в молекулы которых входит остаток (S)-бутанамида, а пирролидоновый цикл при атоме C(4) со-

держит небольшие гидрофобные заместители. В то же время, наличие каких-либо заместителей при C(3) и C(5) атомах лактамного цикла снижает противосудорожную активность веществ такого типа. Среди полученных аналогов *леветирацетама* выявлены субстанции, обладающие более высокой противосудорожной активностью, в частности, в опытах на лабораторных животных активность *бриварацетама* оказалась в 10 раз выше, чем *леветирацетама*.

Методика синтеза аналога *пирацетама* – *бриварацетама*, представленная в патенте [83], заключается в длительном кипячении смеси C(4) и C(5) замещённых 2-пирролидон-3-карбоксиметил-1-бутанамидов в метилизобутилкетоне (МИБК). Реакция сопровождается гидролизом и декарбоксилированием сложноэфирных групп и завершается образованием целевого продукта в смеси с его C(5)-изомером. После их разделения методом колоночной хроматографии выделяли *бриварацетам* с выходом 26 % (ее 96 %).

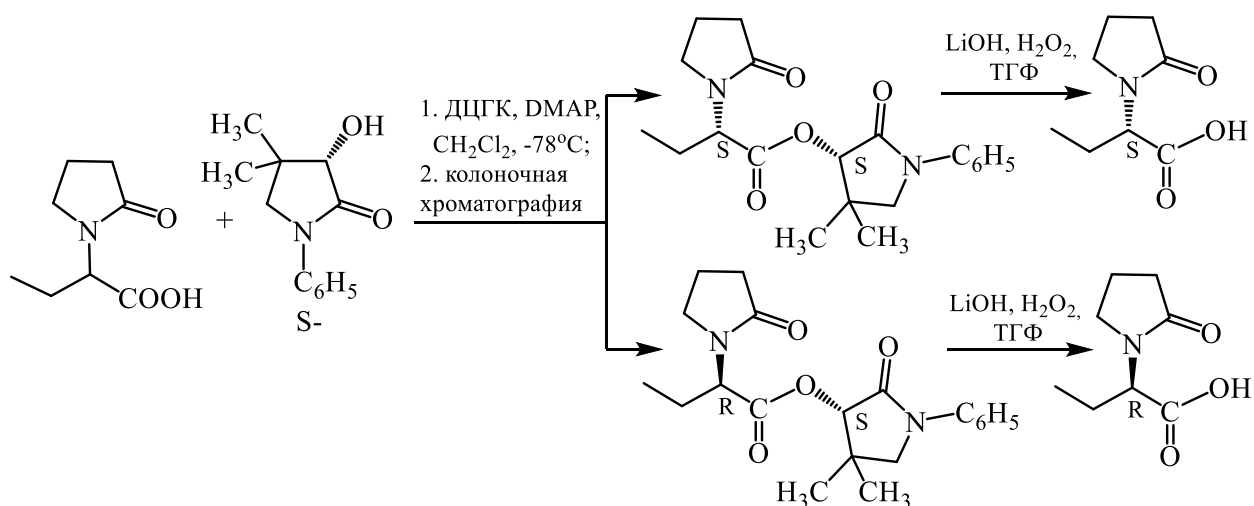


Метод синтеза *леветирацетама* из рацемата *этирацетама* по данным патента [84] включает получение 1-пирролидинил-, 1-пиперидинил-, 1-морфолинил-, 1-пиперазинил- и 1-[4-(C₁-C₄)-алкилпиперазинил]производных *этирацетама* в мягких условиях с высокими выходами (до 81 %). Последующие их реакции с L(+)-винной кислотой и раскристаллизация смеси диастереомеров тартратов из метанольного раствора или из смесей метилового спирта с другими растворителями привели к выделению оптически чистых тартратов N-замещённых *этирацетама*. Деаминометилирование их в щелочной или кислой средах позволило авторам патента [84] получить (S)-изомер *этирацетама*, то есть *леветирацетам* с высоким выходом.

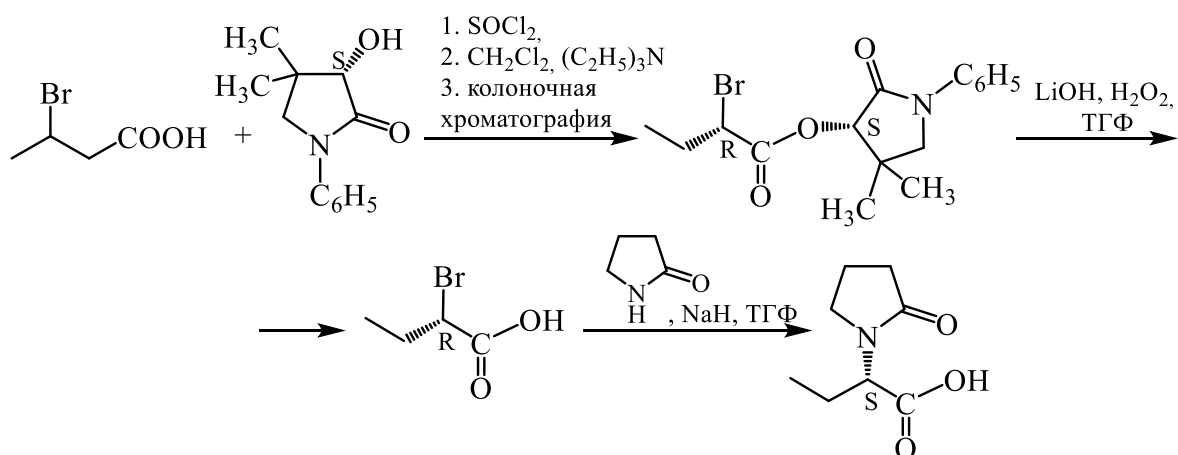


Они отмечают, что наилучший результат разделения *этирацетама* достигается на примере его производного, содержащего при аминогруппе остаток диэтиламина. По мнению авторов [84] разработанная ими методика вполне пригодна для получения *леветирацетама* в промышленных масштабах.

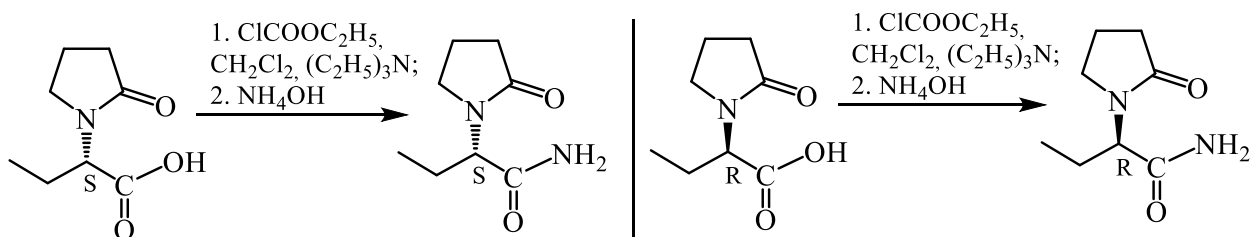
Удобные методы синтеза *леветирацетама* и его (R)-энантиомера на основе хиральных (S)-3-гидрокси-4,4-диметил-1-фенил-2-пирролидона представлены в статье [85]. Так, конденсацией хирального агента (S)-N-фенилпантолактама с 2-(2-пирролидон-1-ил)бутановой кислотой получают смесь диастереомеров (R : S = 2 : 3), легко разделяемую методом колоночной хроматографии. Последующий гидролиз диастереомеров в присутствии гидроксида лития в тетрагидрофуране привёл к соответствующим (S)- и (R)-изомерам *этирацетама* с выходами 15 % и 16 % соответственно.



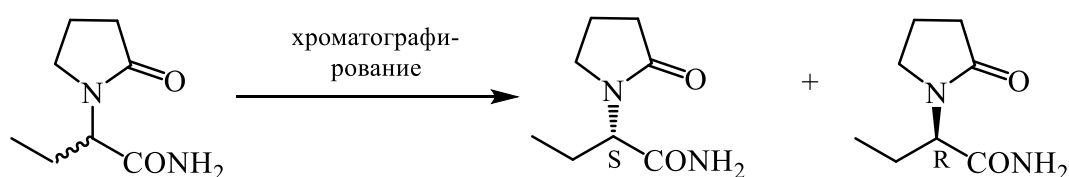
В этой же статье [85] описан другой метод получения *леветирацетама*, ключевой стадией которого является синтез энантиомеров 2-галогенбутановых кислот; в ней представлен также анализ дерацемизации 2-хлор- и 2-бромбутановых кислот. Однако авторы отмечают, что из-за склонности 2-хлорпроизводных к рацемизации положительных результатов удалось достичь только на примере 2-бромбутановой кислоты. Так, взаимодействием её с (S)-хиральным синтоном [(S)-N-фенилпантактамом] в присутствии тионилхлорида получена смесь диастереомеров (R : S = 9 : 1), из которой после очистки колоночной хроматографией на силикагеле и последующего щелочного гидролиза в тетрагидрофуране была выделена (R)-2-бромбутановая кислота с выходом 61 %. Далее, конденсацией 2-пирролидона с R-изомером бромбутановой кислоты получен предшественник *леветирацетама* - (S)-2-(2-пирролидон-1-ил)бутановая кислота с выходом 55 %.



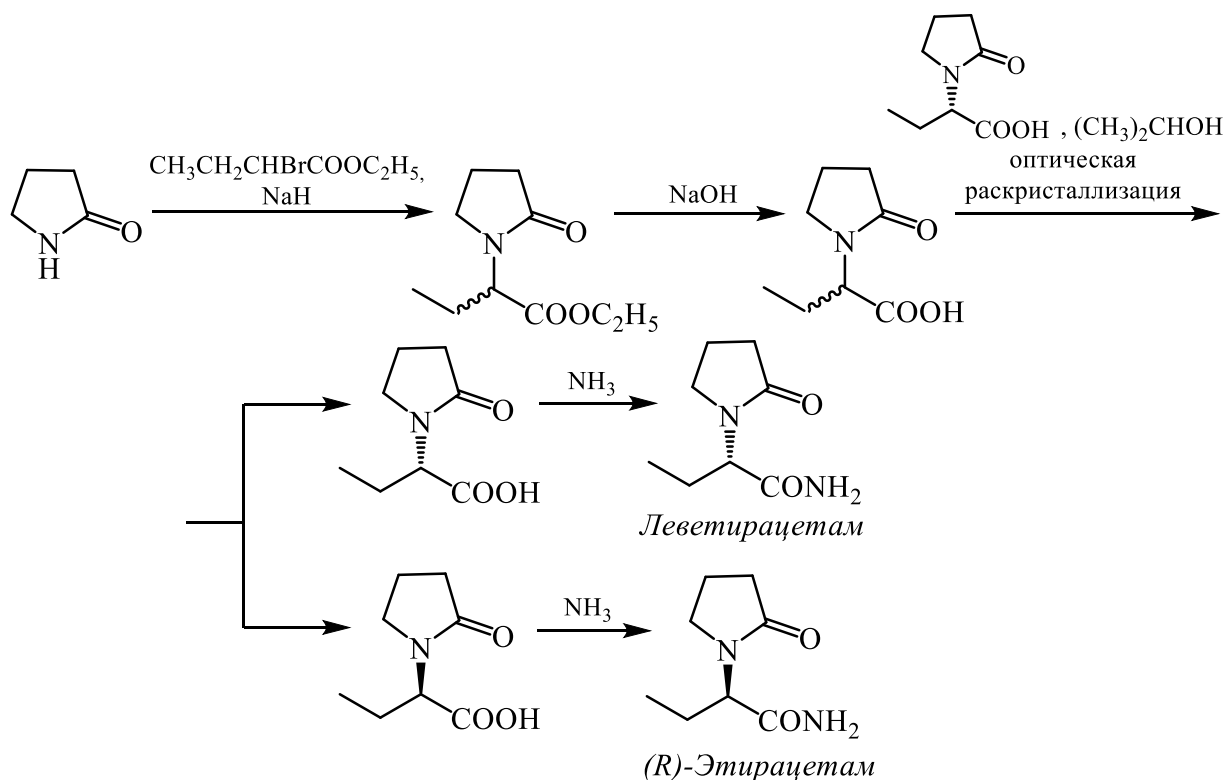
Синтезированные различными способами (S)- и (R)-2-(2-пирролидон-1-ил)бутановые кислоты по стандартным методикам были превращены в *леветирацетам* и его R-изомер с выходами 65 % (ее 99 %) и 63 % (ее 99 %) соответственно [85].



Отметим, что наиболее простые и эффективные методы получения *леветирацетама* основаны на физических методах разделения рацематов [86-88]. Так, в патенте [86] описано разделение *этирацетама* методом жидкостной хроматографии на носителе химически модифицированной амилозе (*трис*-фенилкарбамат амилозы), при этом *леветирацетам* получают с использованием в качестве элюента смеси этанола с гептаном (3 : 2). В другом патенте [87] предложено получать *леветирацетам* методом хроматографирования *этирацетама* на псевдодвижущемся слое адсорбента (SMB-хроматография).

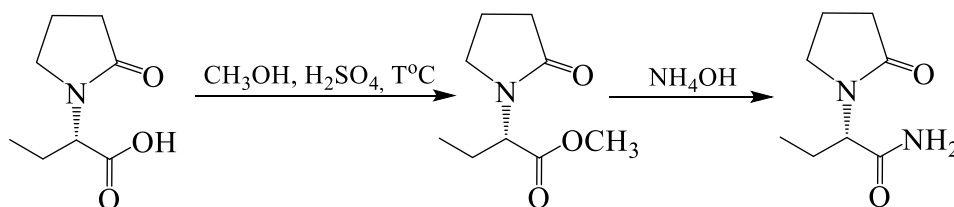


Удобный метод синтеза *леветирацетама* описан в статье [88]. Его центральной стадией является раскристаллизация на энантиомеры рацемата пирролидонуксусной кислоты, которую получали алкилированием 2-пирролидона α -этилмонобромацетатом и последующим щелочным гидролизом образующегося эфира.



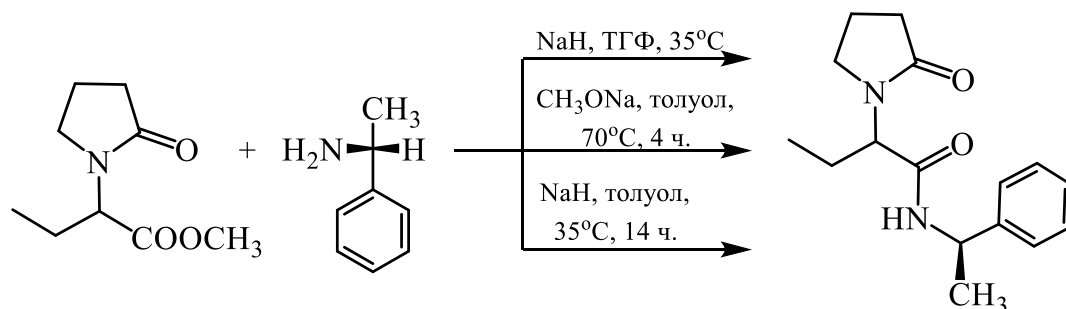
Полученный рацемат пирролидонуксусной кислоты растворялся в кипящем изопропанол. В процессе остывания раствора в качестве затравки вносили минимальное количество оптически чистой (S)-пирролидонуксусной кислоты. В результате из раствора первоначально выделяли (S)-энантиомер, а из маточника - второй энантиомер с выходами 20.25 % и 18.25 % соответственно. Аммонолиз оптически чистых (S)- и (R)-пирролидонуксусных кислот позволил получить *леветирацетам* и его (R)-изомер [88].

В патенте [89] представлен способ синтеза *леветирацетама*, включающий этерификацию соответствующей (S)-(-)- α -этил- α -(2-оксопирролидин-1-ил)уксусной кислоты и последующий аммонолиз полученного метилового эфира в водном растворе аммиака. Выход *леветирацетама* достигает 62.2 % (в расчёте на метиловый эфир).

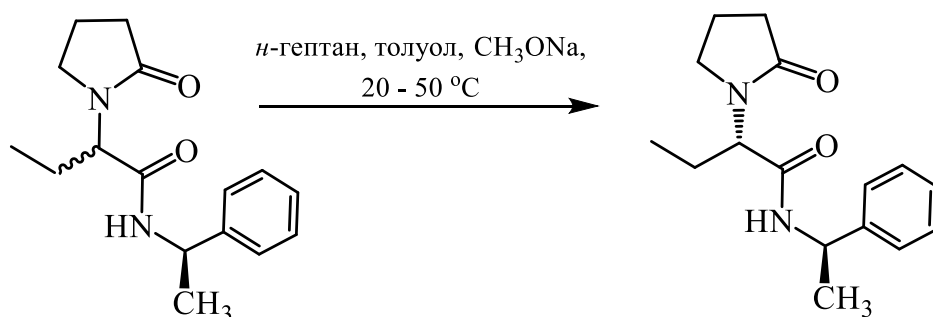


Представляет интерес описанный в этом же патенте [89] синтез *леветирацетама* с использованием рацемата метилового эфира (R,S)- α -этил- α -(2-пирролидон-1-ил)уксусной кислоты. Центральной стадией этого метода является получение (R,S)- α -этил- α -(2-пирролидон-1-ил)ацет-N-(R)-(1-фенилэтил)амида и его раскристаллизация на индивидуальные энантиомеры, причём этот продукт получен несколькими способами. Так, при проведении реакции (R,S)- α -этил- α -(2-пирролидон-1-ил)уксусной кислоты с (R)-(1-фенилэтил)амином в присутствии гидрида натрия в тетрагидрофуране (ТГФ) в инертной атмосфере при небольшом нагревании (35°C) в течение суток продукт конденсации выделяли с выходом 61.6 %. В то же время, при взаимодействии тех же исходных реагентов в присутствии метилата натрия при кипячении в толуоле в инертной атмосфере в течение 4 часов выход фенилэтиламида оказался несколько выше (74.1 %), а при проведении реакции в присут-

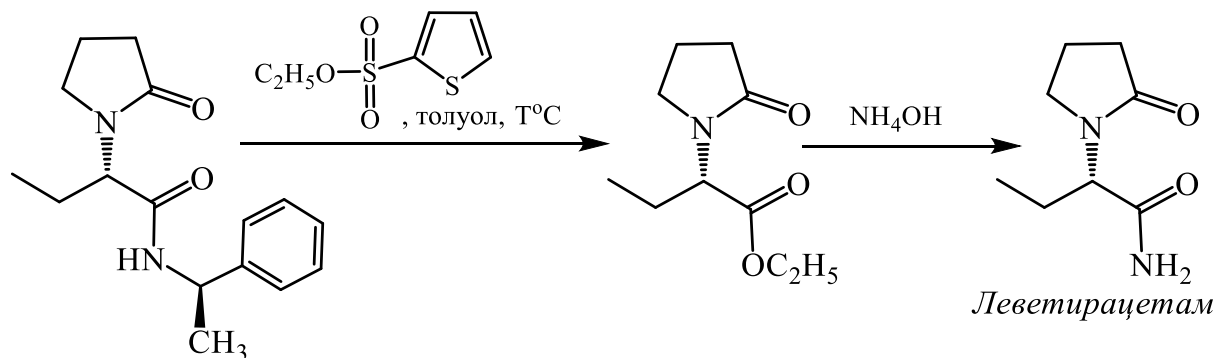
ствии гидрида натрия в толуоле и температуре 35°C в течение 14 часов был достигнут наибольший выход (83.2 %) целевого продукта.



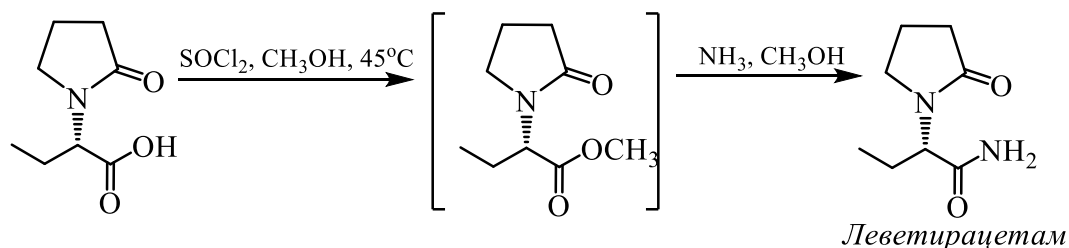
Из полученного рацемата (R,S)-α-этил-2-пирролидонацет-N-(R)-(1-фенилэтил)амида методом динамической перекристаллизации из смеси *n*-гептан : толуол : метилат натрия был выделен оптически активный (S)-α-этил-2-пирролидонацет-N-(R)-(1-фенилэтил)амид с выходом 73.3 % и оптической чистотой до 91.8 % [89].



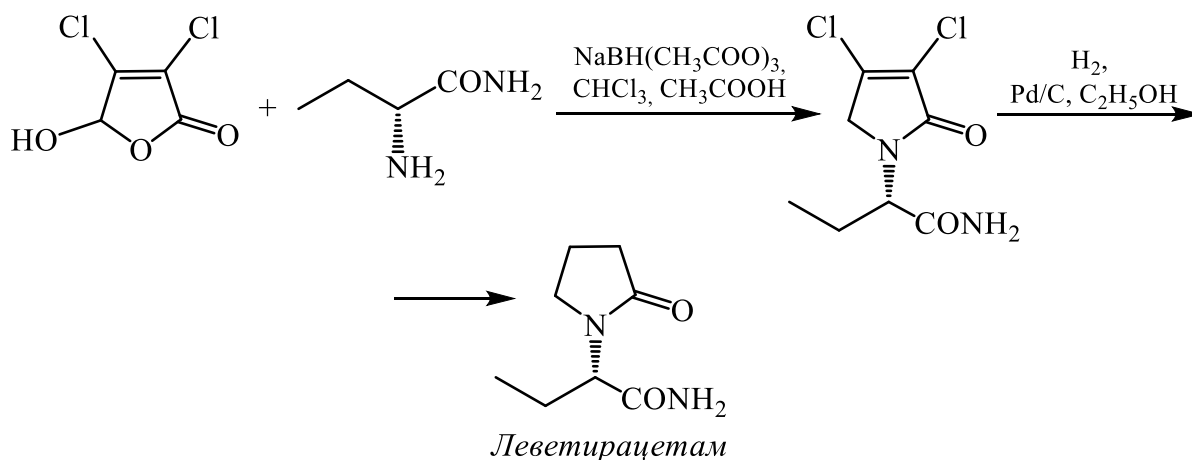
На основе взаимодействия (S)-изомера с этиловым эфиром тиофенсульфокислоты и последующего аммонолиза образовавшегося эфира в водном растворе аммиака был получен *леветирацетам* с хорошим выходом (44.6 %) [89].



Позже описан способ синтеза *леветирацетама*, заключающийся во взаимодействии (S)- α -этил-2-оксо-1-пирролидинуксусной кислоты со стехиометрическим количеством хлористого тионила в спирте с последующей обработкой полученного раствора газообразным аммиаком; выход продукта составил 78.4 % [90, 91].



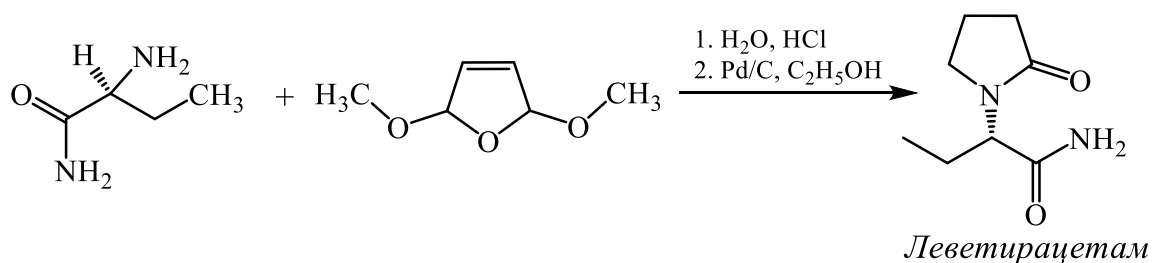
В результате изучения синтетического потенциала мукохлорной кислоты как удобного реагента для синтеза различных производных γ -лактамов был разработан двухстадийный метод получения *леветирацетама* [92]. Первая стадия - восстановительное аминирование мукохлорной кислоты 2-аминобутироамидом, которое приводит к (2S)-2-(3,4-дихлоро-2,5-дигидро-2-оксо-1H-пиррол-1-ил)бутанамиду. Его последующее гидрирование во второй стадии сопровождается дегалогенированием и завершается образованием *леветирацетама* с общим выходом 56 %.



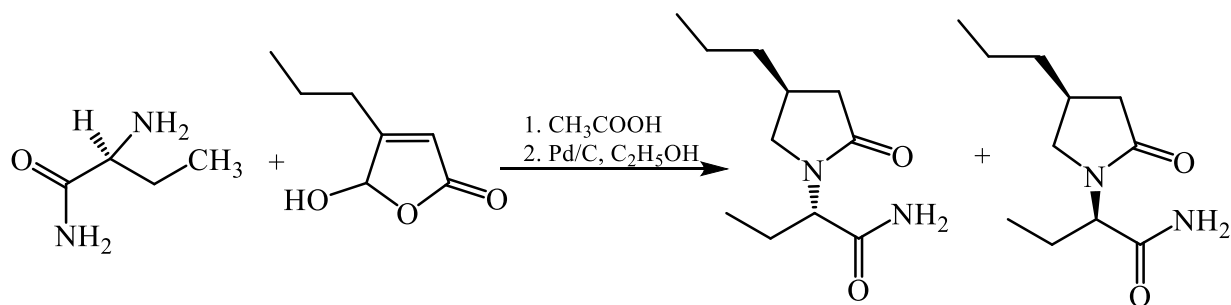
По аналогичной схеме [92] авторы работы [93] синтезировали *леветирацетам* с мечеными атомами. В этом случае восстановительное дегалогенирование проводили тритием и получали *леветирацетам* с четырьмя атома-

ми трития в молекуле. На препаратах мозга крысы показано [93], что такой «тяжёлый» леветирацетам, так же, как и его не меченый аналог, обладает высокой специфичностью связывания с мембранным белком SV2A и может быть успешно использован для маркировки и последующего изучения сайтов связывания* леветирацетама.

В патентах [94, 95] описаны способы получения леветирацетама, бриварацетама и родственных им структур конденсацией 2-аминобутирамида с производными дигидрофурана. В частности, леветирацетам синтезировали с выходом 13 % реакцией (2S)-2-аминобутирамида с 2,5-диметокси-2,5-дигидрофураном в водном растворе в присутствии соляной кислоты с последующим гидрированием аддукта на палладиевом катализаторе.



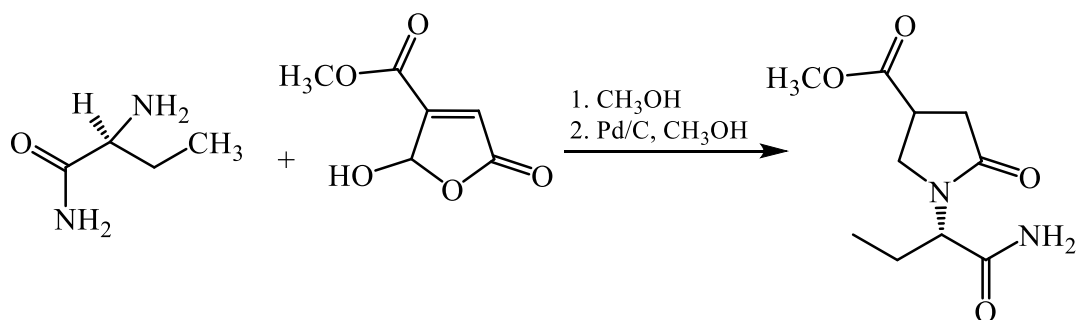
По аналогичной методике был получен бриварацетам в смеси с его диастереомером [94, 95]. Реакции осуществлялись взаимодействием (2S)-2-аминобутирамида с 5-гидрокси-4-пропил-2,5-дигидрофуран-2-оном и последующим гидрированием реакционной смеси (без выделения продукта конденсации) на палладиевом катализаторе в присутствии уксусной кислоты.



* Сайт связывания (*binding site*) [англ. *site* - участок, местоположение] - особый участок в целой молекуле, который способен вступать в стабильное взаимодействие с другими молекулами.

После нейтрализации реакционной массы и перекристаллизации была получена смесь диастереомеров (2S)-2-[(4R)- и (2S)-2-[(4S)-2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил]бутанамидов] с выходом 82.5 % [94, 95].

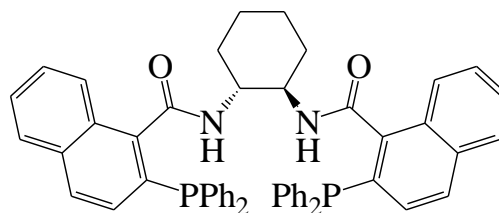
Аналогично получали и другие производные *пирацетама*. Например, конденсацией метилового эфира 5-гидрокси-2-оксо-2,5-дигидрофуран-4-карбоновой кислоты с 2(S)-2-аминобутирамидом в растворе метанола в течение 2 часов при комнатной температуре без катализатора и последующим гидрированием продукта конденсации на палладиевом катализаторе получен целевой аналог *бриварацетама* с выходом 43 % [94, 95].



Известны и другие способы асимметрического синтеза *леветирацетама* [96 - 100]. Так, например, S. Kotkar и A. Sudalai [96] разработали удобный энантиоселективный способ получения *леветирацетама* с высокой степенью оптической чистоты (> 99.5 % ee). Ключевой стадией этого процесса является α-аминооксилирование бутанала в присутствии пролина с образованием (R)-2-гидроксиаминобутанола, последующие превращения которого привели к синтезу бензил производного (R)-2-мезитилоксибутанола. Взаимодействие его с 2-пирролидоном в присутствии гидрида натрия в диметилформамиде завершилось образованием (S)-2-(2-оксопирридонил-1)бутанола – предшественника *леветироцетама*. В результате последующих стадий окисления, этерификации и аминирования был получен (S)-α-этил-2-оксопирролидин-ацетамид, то есть, *леветирацетам* с выходом 75 % (29.7 % в расчёте на исходный альдегид) [96].

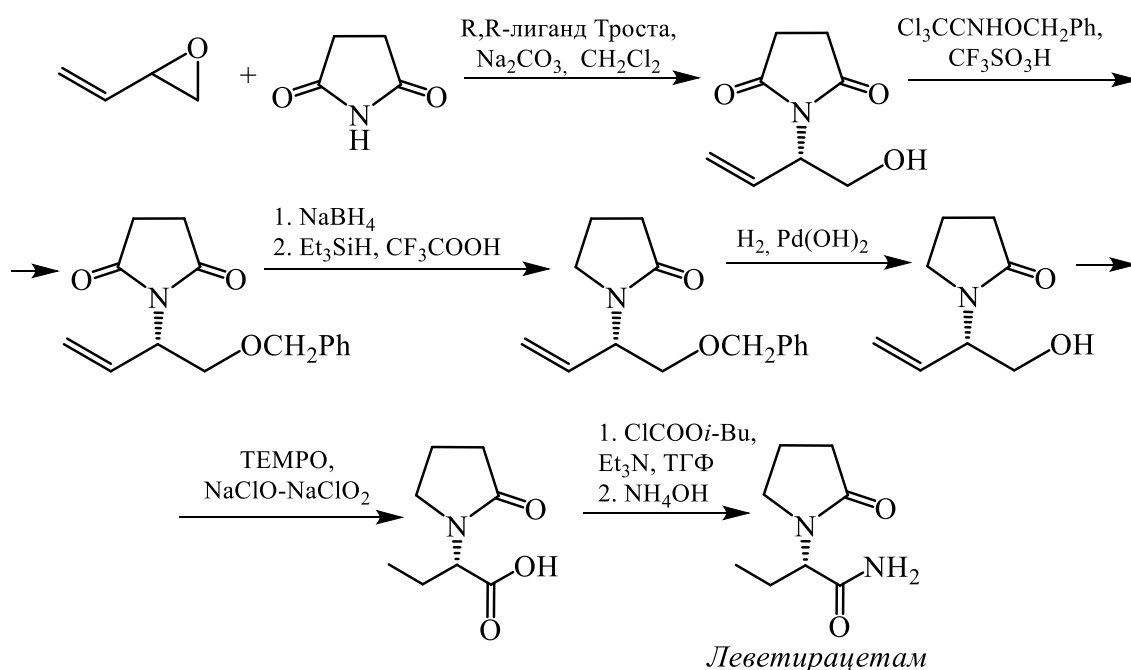
Общий выход *леветирацетама*, полученного по такой схеме, достигает 30 %, что делает возможным использование этого метода для синтеза больших количеств субстанции [100].

Т. Imahori с соавторами [97] предложили способ асимметрического синтеза *леветирацетама*, ключевой стадией которого является взаимодействие бутадиенмоноэпоксида с сукцинимидом в присутствии



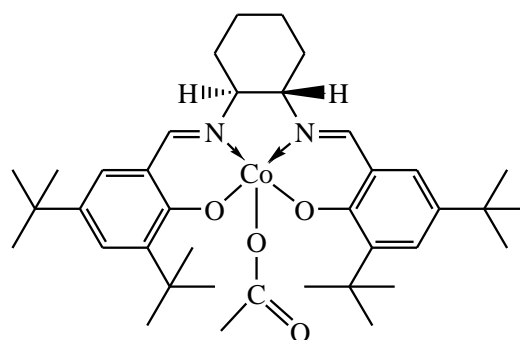
Лиганд Троста

нафтильного лиганда Троста. Полученный таким способом оптически активный N-замещённый сукцинимид они восстанавливали натрийборгидридом до соответствующего N-производного 2-пирролидона, снимали бензильную защиту и по аналогичным методикам, описанным в работе [96], превращали полученный продукт в целевой *леветирацетам* с общим выходом 34 % (из расчёта на бутадиенмоноэпоксид).

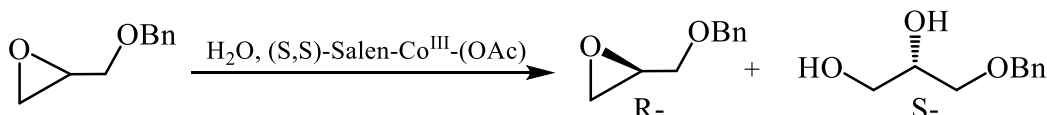


Все полученные соединения охарактеризованы данными ЯМР¹H, ¹³C, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии [97].

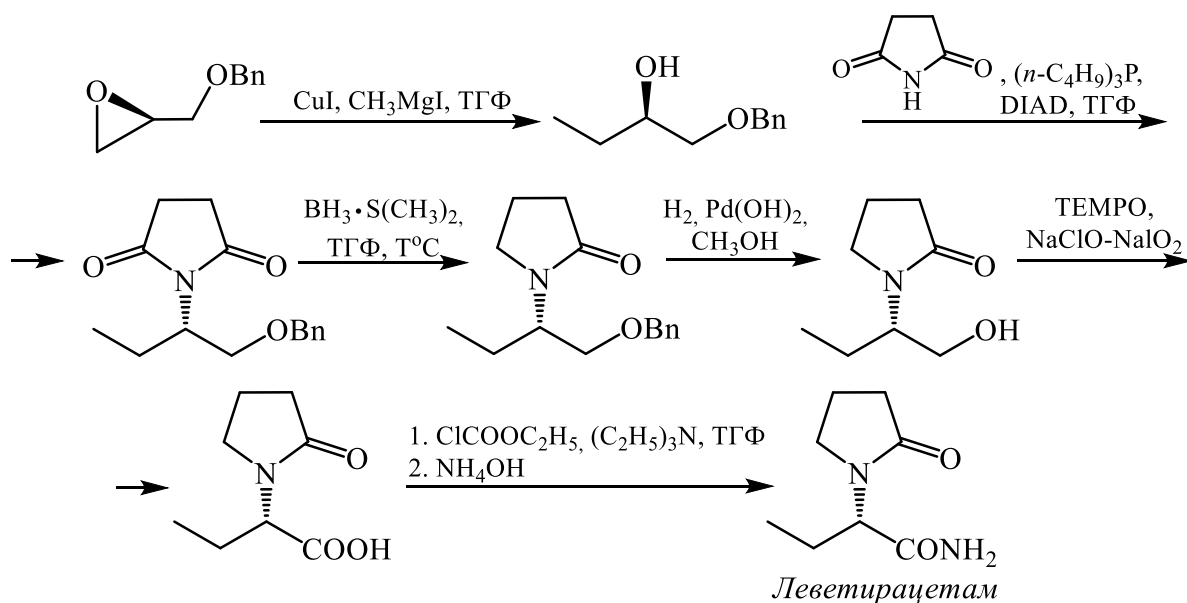
Другой способ синтеза энантиомерно чистого *леветирацетама* с использованием эпоксида предложили М. Mujahid с соавторами [98]. Они подвергали гидролизу рацемический бензилглицидиловый простой эфир в присутствии хирального катализатора Якобсена и получали (R)-изомер эпоксида с выходом 48 % и высокой энантиомерной чистотой (ее 99 %).



Катализатор Якобсена
(S,S)-Salen-Co^{III}-(OAc)

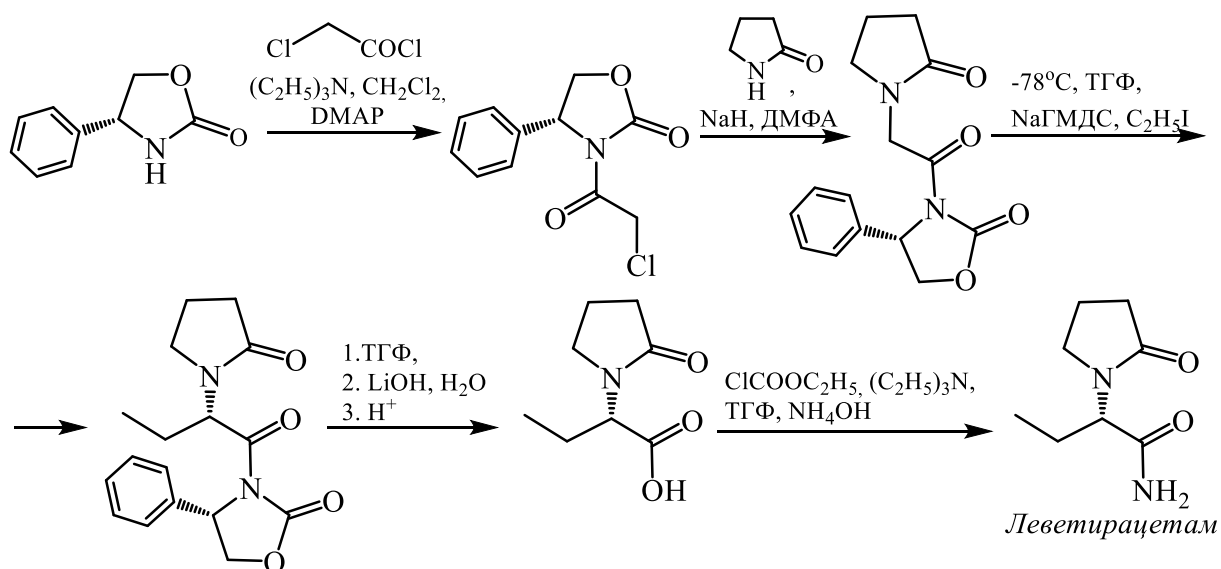


Затем взаимодействием (R)-эпоксида с метилмагний йодидом в присутствии катализатора CuI в тетрагидрофуране был получен моноэфир соответствующего бутандиола, который в условиях реакции Митцунобу в присутствии диизопропилазодикарбоксилата (DIAD) и трибутилфосфина в ТГФ за счёт вторичной гидроксильной группы приводил к образованию (S)-1-[1-(бензилокси)бутан-2-ил]пирролидин-2,5-диона.



Этот продукт восстанавливали комплексом $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$, затем гидрированием на палладиевом катализаторе снимали *o*-бензильную защиту и, в конечном итоге, по методикам, аналогичным описанным в работе [96], получали *леветирацетам* с общим выходом 32.2 % [из расчёта на (R)-эпоксид] [98].

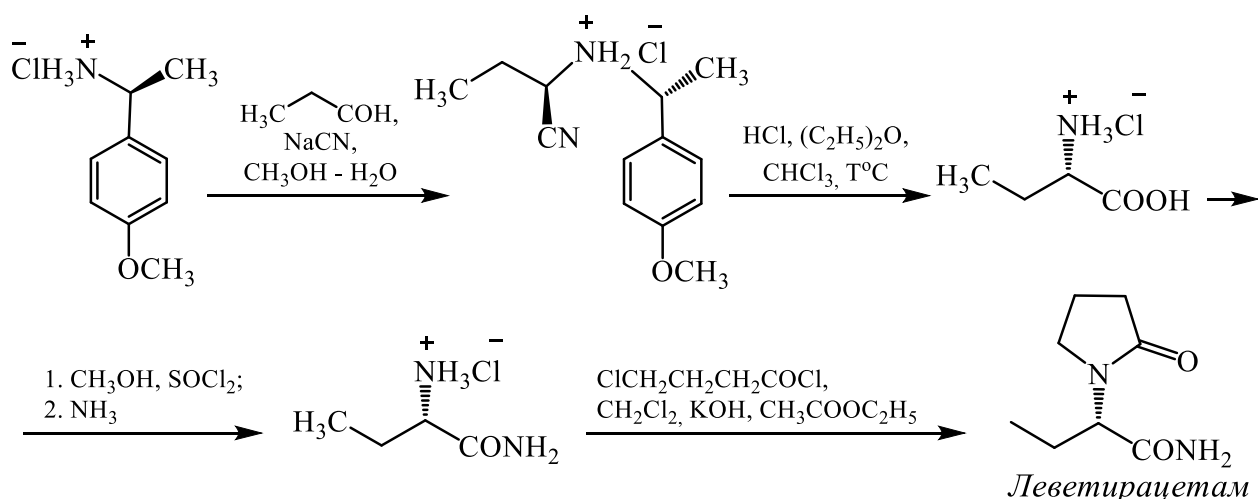
Известен также пятистадийный энантиоселективный синтез *леветирацетама* [99]. Он заключается во взаимодействиях (S)-4-фенилоксазолидин-2-она с хлорангидридом хлоруксусной кислоты и последующего восстановительного присоединения образующегося аддукта к 2-пирролидону. Полученный (S)-3-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетил]-4-фенилоксазолидин-2-он подвергали асимметрическому α -алкилированию йодэтилом по Эвансу. Эта стадия является ключевой в синтезе *леветирацетама*. Полученный энантиооднородный продукт алкилирования гидролизовали в щелочной среде, нейтрализовали неорганической кислотой и выделяли 2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутановую кислоту - предшественник *леветирацетама* [99].



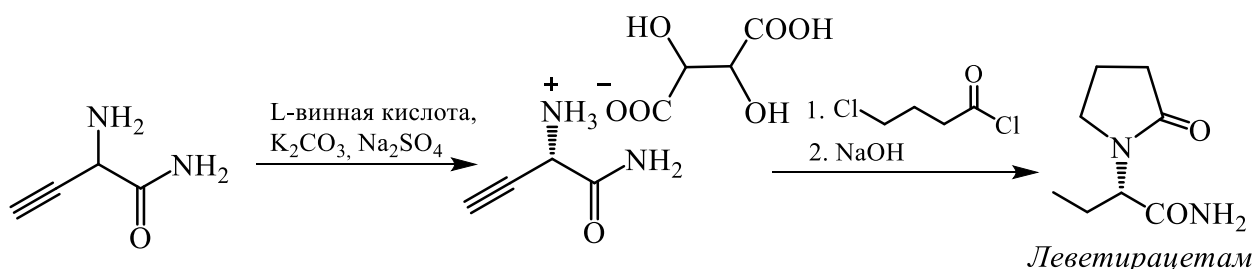
Аммонолиз его в присутствии этилхлорформиата позволяет получать *леветироцетам* с общим выходом 37.3 % [99].

В литературных источниках описан относительно простой метод синтеза *леветирацетама* из оптически активного гидрохлорида [(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]аминa [101]. Его конденсацией с пропаналем в присутствии циа-

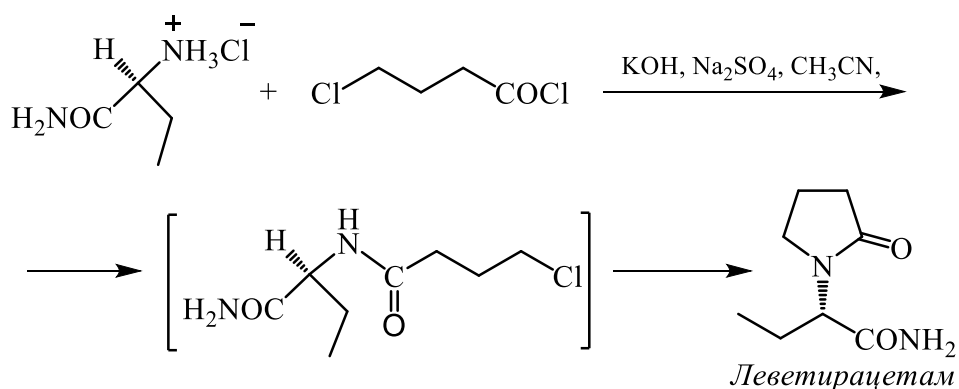
нистого натрия по методу Штрекера получен диастереооднородный гидрохлорид амина, кислотный гидролиз которого привёл к энантиооднородному гидрохлориду (S)-2-аминобутановой кислоты. Затем этерификацией аминокислоты в присутствии тионилхлорида и аммонолиза полученного эфира аммиаком выделяли гидрохлорид (S)-2-аминобутирамида [101]. Последующая конденсация его с 4-хлорбутирилхлоридом в присутствии щёлочи в этилацетате позволила авторам работы [101] одnoreакторно получить целевой *леветирацетам* с общим выходом 42.4 %.



В патентной литературе [102, 103] описаны способы синтеза *леветирацетама*, ключевой стадией которых является реакция (S)-2-аминобутанамида или -бутинамида с хлорангидридом 4-хлорбутановой кислоты. Так, например, А. Mandal с соавторами [103] разработали экономически эффективный не многостадийный метод синтеза *леветирацетама* на основе 2-аминобутинамида. Он заключается в образовании соли рацемата 2-аминобутинамида с L-(+)-винной кислотой, раскристаллизация которой в спиртовом растворе приводит к выделению ключевого прекурсора - (S)-(+)-2-аминобутинамида тартрата. Взаимодействие его с 4-хлорбутирилхлоридом в присутствии неорганического или органического основания в соответствующем растворителе сопровождается формированием пирролидонового цикла и завершается образованием (S)-(-)-α-этил-2-оксо-1-пирролидинацетамида с выходом 67 %.

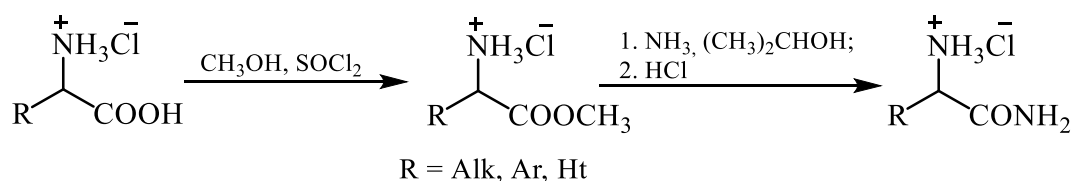


Другой пример синтеза (S)- α -этил-2-оксо-1-пирролидинацетамида (*леветирацетама*) на основе гидрохлорида (S)-2-аминобутанамида заключается во взаимодействии его с хлорангидридом 4-хлорбутановой кислоты в присутствии основания в ацетонитриле или *трет*-бутиловом эфире. При этом, максимальный выход (84 %) *леветирацетама* с оптической чистотой 99.5 % был достигнут конденсацией исходных реагентов в ацетонитриле в присутствии гидроксида калия и сульфата натрия при температуре 3 - 5 °C [102].

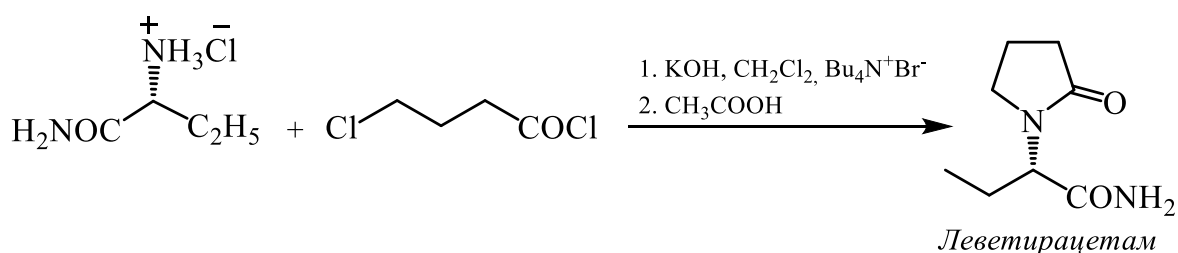


По мнению авторов [102], реакция протекает через стадию образования линейного продукта присоединения - (S)-N-[1-(аминокарбонил)пропил]-4-хлорбутанамида, последующая внутримолекулярная циклизация которого и приводит к целевому *леветирацетаму*. Анализ растворимости *леветирацетама* в различных растворителях и их смесях показал, что для перекристаллизации *леветирацетама* с минимальными потерями и получения субстанции с максимальной степенью чистоты лучше всего использовать этилацетат [102].

В патентной литературе [104, 105] описаны методы синтеза энантиомерно чистых амидов аминокислот реакцией аммонолиза соответствующих им эфиров.

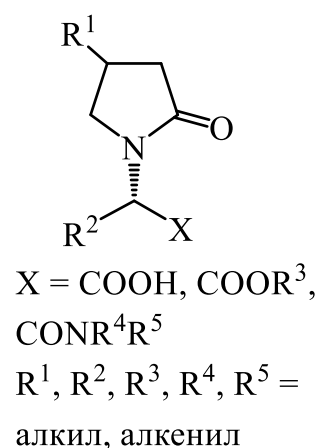


Полученные по этой методике амиды (S)-аминокислот являются хорошими прекурсорами для синтеза *леветирацетама* [104, 105]. Например, при взаимодействии гидрохлорида амида (S)-2-аминобутановой кислоты с хлорангидридом 4-хлорбутановой кислоты в дихлорметане в присутствии гидроксида калия и бромида тетрабутиламмония при температуре -5°C - 0°C . *Леветирацетам* выделяется с выходом 60-65 % и хиральной чистотой 99.8 % [104].

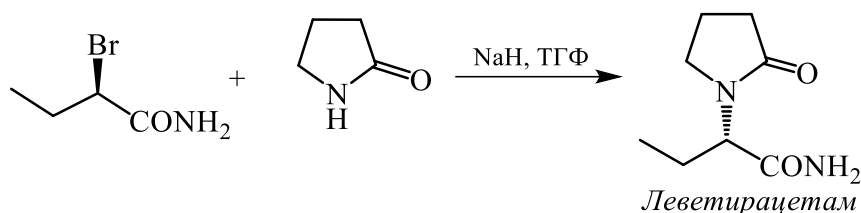


По аналогичной схеме *леветирацетам* был получен авторами работы [105] с суммарным выходом 45 % и использован для изготовления фармацевтических композиций.

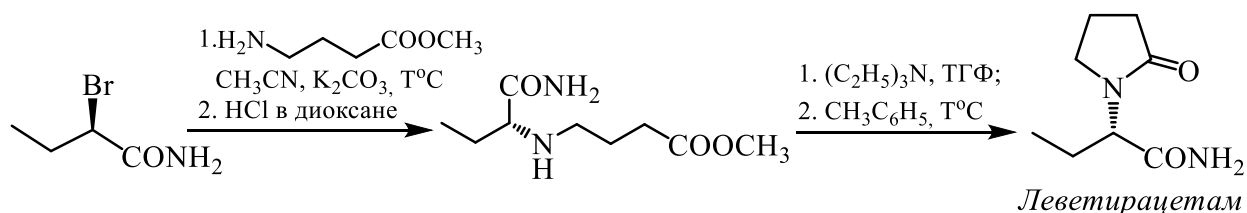
Авторы европейского патента [106] предложили общий способ синтеза структурных аналогов *пирацетама*, в том числе, *леветирацетама*, *бриварацетама* и *селетрацетама*. В качестве исходных соединений они использовали оптически активные производные бутановой кислоты или её эфиры и амиды, содержащие в α -положении хорошо уходящую функциональную группу. Используя вышеуказанные реагенты, они получили целевые аналоги *пирацетама* двумя путями.



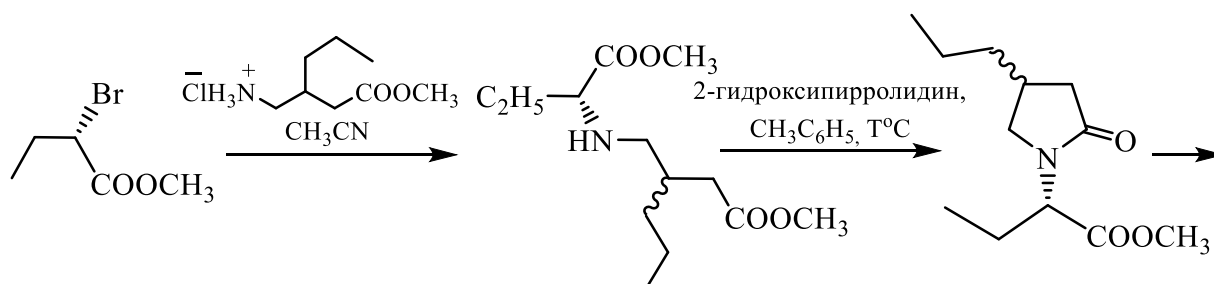
Так, например, *леветирацетам* был получен в одну стадию с выходом 40.3 % и хиральной чистотой 51 % реакцией алкилирования натриевой соли 2-пирролидона амидом (R)-2-бромбутановой кислоты в тетрагидрофуране.

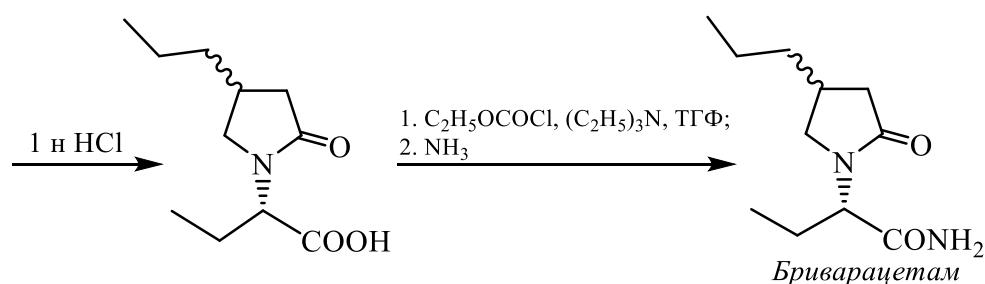


Другим способом [106] - конденсацией оптически активного амида (R)-2-бромбутановой кислоты с метил-4-аминобутаноатом в ацетонитриле в присутствии карбоната калия и последующей циклизацией аддукта кипячением в толуоле был получен *леветирацетам* с выходом 76 % и хиральной чистотой 98.6 %.



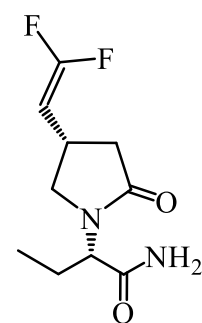
Для синтеза *бриварацетама* проводили реакции метилового эфира (S)-2-бромбутановой кислоты с гидрохлоридом метил-3-пропил-4-аминобутаноата в ацетонитриле в присутствии карбоната калия, последующую циклизацию линейного аддукта кипячением в толуоле с добавлением гидроксипиридина и гидролиз сложноэфирной группы [106]. В результате дальнейшего взаимодействия пирролидонуксусной кислоты с этилхлорформиадом в жидком аммиаке получали (S)-2-[4-пропил-2-оксопирролидин-1-ил]бутирамид - *бриварацетам* - с выходом 32 % [106].





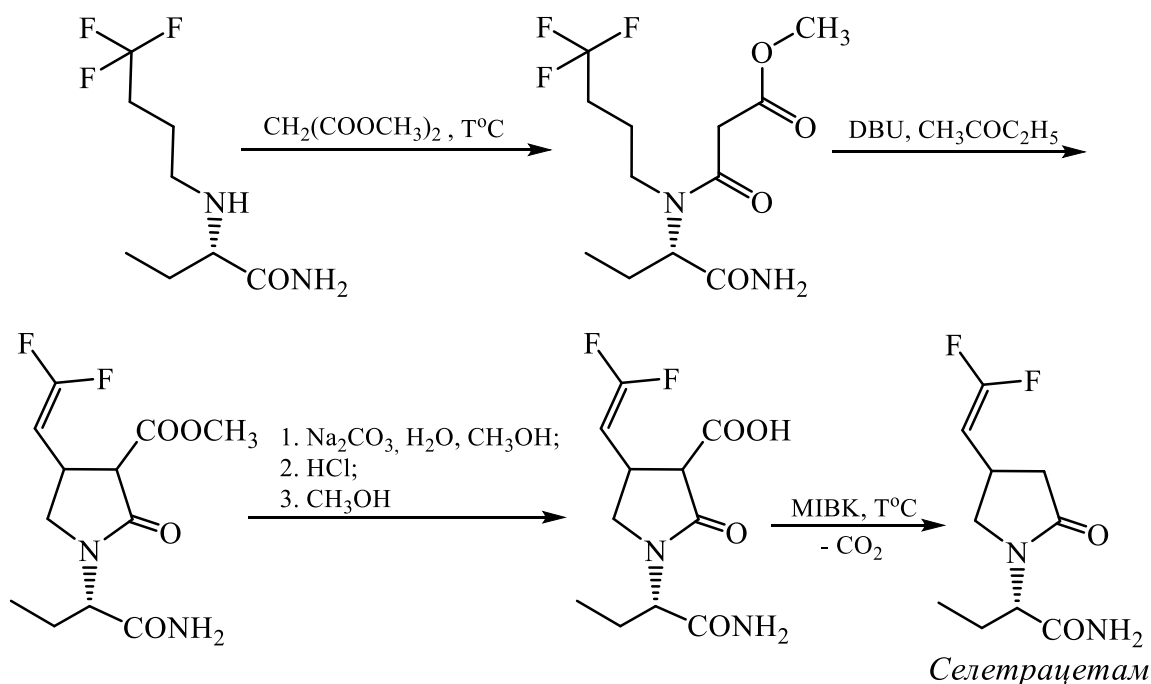
Примеры способов синтеза ещё одного структурного аналога *леветирацетама* – *селетрацетама* – приведены в описании патентов [107, 108].

Один из методов [107] получения *селетрацетама* базируется на реакции амида (2S)-2-[(4,4,4-трифторбут-2-ен-1-ил)амино]бутанамида с диметилмалонатом при 110°C и последующей циклизации образовавшегося аддукта в бутаноне в течение 1 часа в присутствии 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU). В результате получают соответствующий пирро-



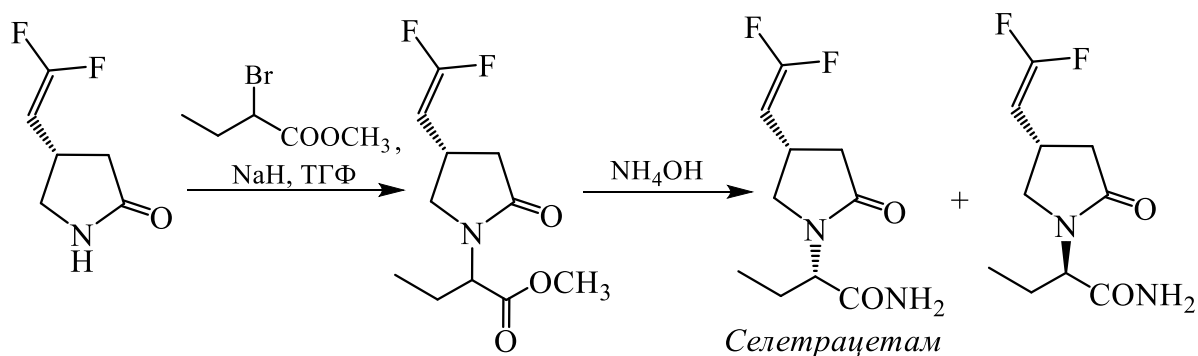
Селетрацетам

лидонкарбоксилат, гидролиз которого в присутствии карбоната натрия и последующее декарбоксилирование путём нагревания продукта гидролиза в метилизобутилкетоне (MIBK) в течение 6 часов приводит, в конечном итоге, к получению (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидин-1-ил]бутанамида – *селетрацетама* – с выходом 71 % [107].

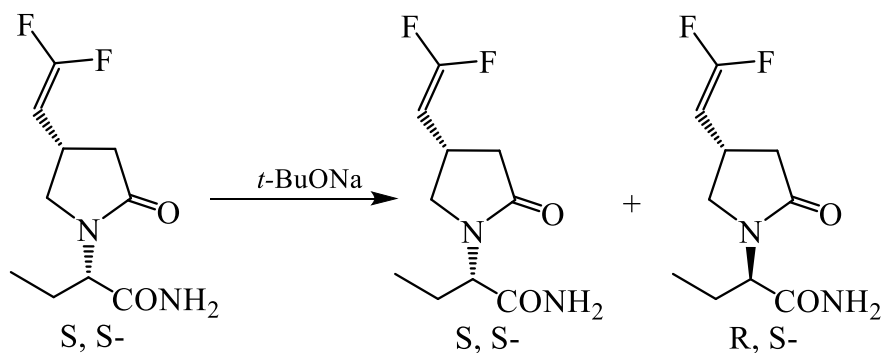


Преимуществами этого метода получения *селетрацетама* являются применение доступных реагентов, формирование пирролидонового цикла без использования токсичных и дорогих металлических катализаторов, а также выделение целевого продукта высокой степени чистоты [107].

Позднее F. Lurquin с соавторами [108] разработали общие способы получения оптически чистых 4-замещённых 2-пирролидона и использовали их для синтеза *бриварацетама* и *селетрацетама*. Так, на основе реакции алкилирования (S)-4-(2,2-дифторвинил)-пирролидин-2-она метил-2-бромбутаноатом в тетрагидрофуране получается смесь метиловых эфиров (S)- и (R)-2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидин-1-ил]бутановой кислоты, последующий аммонолиз которой в водном растворе аммиака завершался образованием смеси диастереомеров в соотношении 1 : 1. Затем эту смесь разделяли методом колоночной хроматографии, выделяя *селетрацетам* с выходом 49 %. Строение *селетрацетама* и его изомера охарактеризовано современными физико-химическими методами [108].

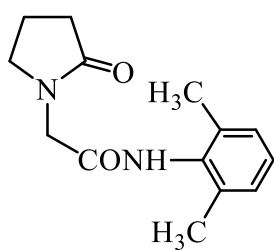


Кроме этого, в описании патента [108] приведен пример эпимеризации амида (R)-2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидин-1-ил]бутановой кислоты. Его выдерживали в растворе изопропанола в присутствии *трет*-бутилата натрия при комнатной температуре в течение 6 часов и получали смесь *селетрацетама* и его (R)-изомера в соотношении 47.9 % и 52.1%.

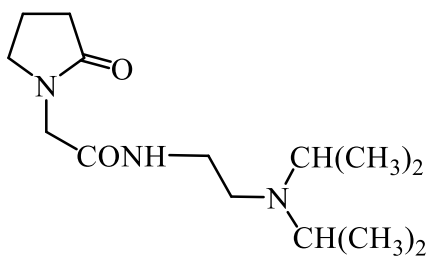


1.2.4. Аналоги пирацетама, содержащие заместители в амидной группе (нефирацетам, прамирацетам, колурацетам)

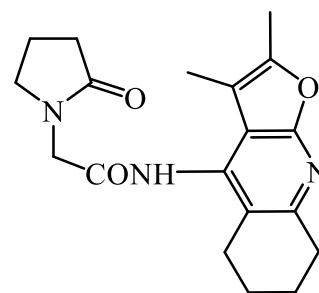
К группе структурных аналогов *пирацетама*, содержащих заместители при атоме азота ацетамидного фрагмента относятся такие *рацетамы* как *нефирацетам*, *прамирацетам* и *колурацетам*.



Нефирацетам



Прамирацетам



Колурацетам

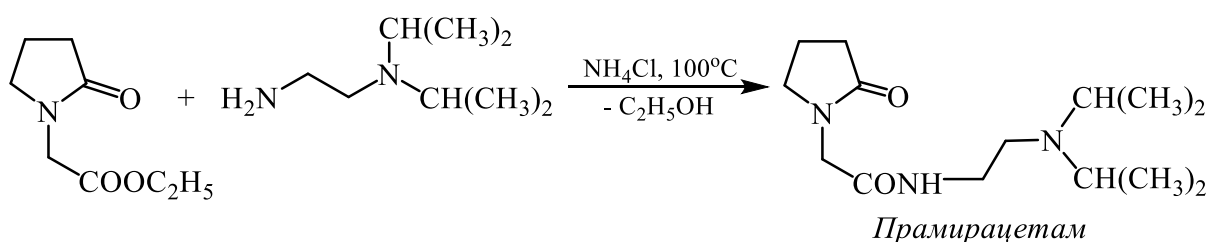
Нефирацетам - N-(2,6-диметилфенил)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид – ноотропный препарат; может быть применен как антиамнестическое средство; обладает церебральной активностью. *Нефирацетам* уменьшает зависимость от наркотических анальгетиков и придает устойчивость к наркотическим синдромам; улучшает обмен кальция, активизирует действие различных ферментов, а также увеличивает способность восприятия информации [109 - 113].

Прамирацетам - N-[2-(диизопропил-амино)этил]-2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамид - ноотроп; проявляет антиамнестическую активность, его рекомендуют применять при болезнях типа болезни Альцгеймера [114].

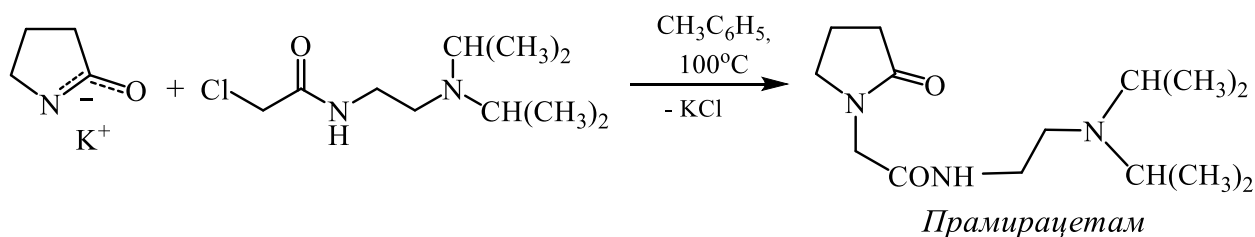
Колурацетам - 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-(2,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидрофурано(2,3-b)хинолин-4-ил)ацетамид – психоактивное соединение; проявляет антидепрессивную активность, снижает уровень тревожности [115].

Необходимо отметить, что основой большинства методов получения выше перечисленных аналогов *пирацетама* являются реакции алкилирования 2-пирролидона и последующее аминирование образующихся эфиров.

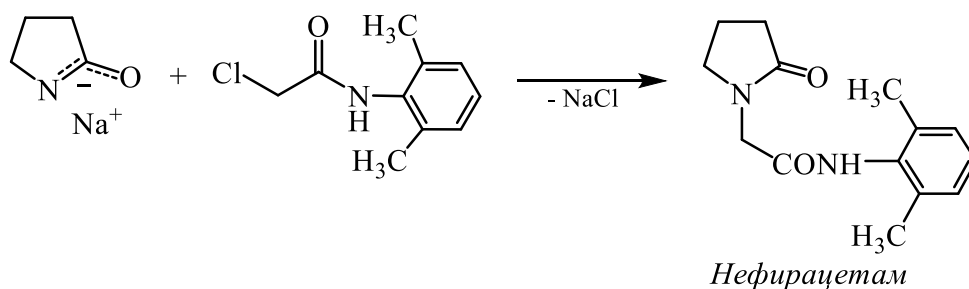
Например, *прамирацетам* получен в 1977 году [116] с высоким выходом (96 %) взаимодействием этил-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетата с N,N-бис-(1-метилэтил)-1,2-этандиамином в толуоле при 100 °С. Позднее *прамирацетам* и ряд его структурных аналогов были синтезированы этой реакцией в отсутствии растворителя и выделены в виде оснований [117] или гидрохлоридов [118, 119].



Другие авторы [120] осуществили синтез *прамирацетама* с выходом 82 % прямым алкилированием калиевой соли 2-пирролидона N-[2-(диизопропиламино)этил]-2-хлорацетамидом в толуоле.

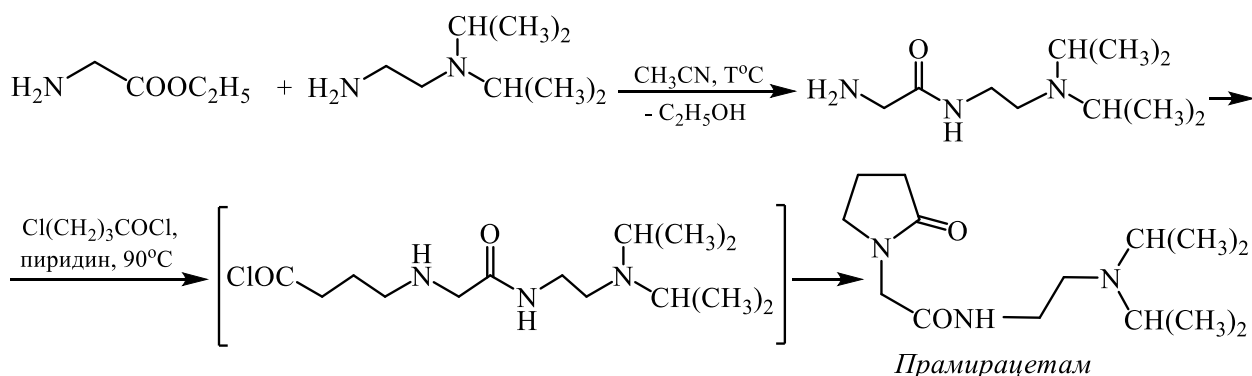


Подобный способ получения *нефирацетама* описан в патенте США [121] - прямое алкилирование натриевой соли 2-пирролидона 2,6-диметилфенилхлорацетамидом. Выход целевого продукта составляет 90 %.

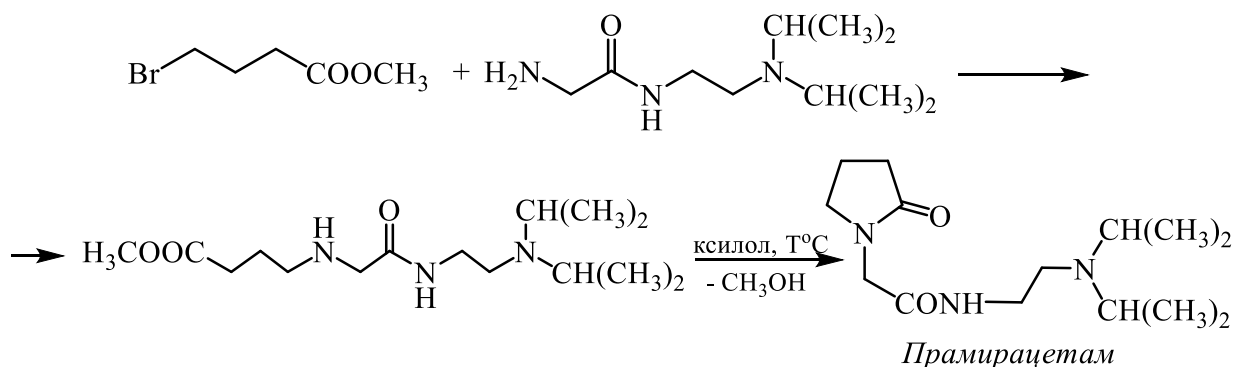


Опубликованы и другие способы получения аналогов *пирацетама*, содержащих заместители в амидном остатке, которые основаны на взаимодействии производных аминокислот, пирролидонуксусных кислот или их эфиров с аминами.

Так, в 1985 году V. Orjales и R. Rubio [122], используя эфир глицина и замещённый 1,2-этандиамин, синтезировали *прамирацетам*. Этот путь аналогичен методу получения *пирацетама*, описанному в работе [242].

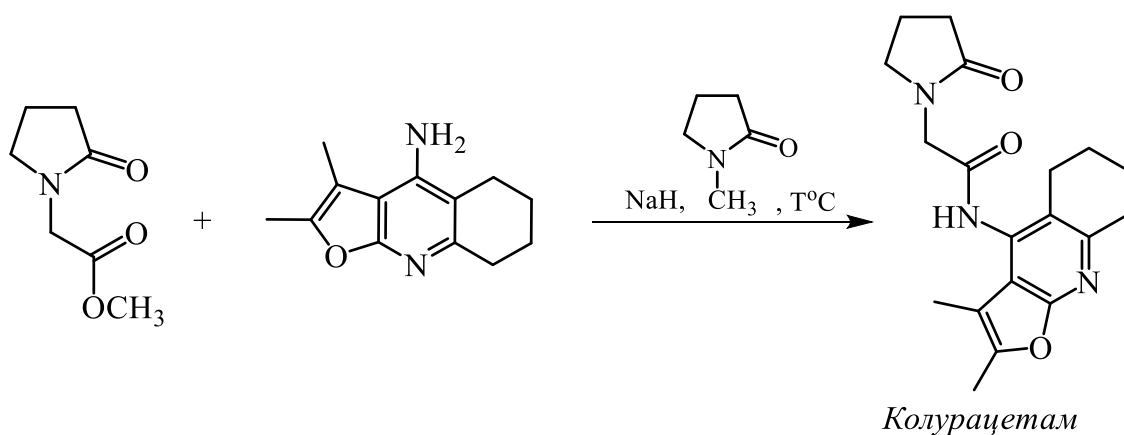


Кроме этого, *прамирацетам* был получен взаимодействием соответствующего амида глицина с бромбутаноатом и последующей циклизацией продукта алкилирования при кипячении в ксилоле [123].



В патенте США [124] описаны методы синтеза веществ ряда производных ациламинопиридина, являющихся перспективными субстанциями для создания на их основе лекарственных препаратов для лечения старческих деменций и болезни Альцгеймера. Среди них наибольшую эффективность показал 2-(2-пирролидон-1-ил)-N-(2,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидрофурано-(2,3-б)хи-

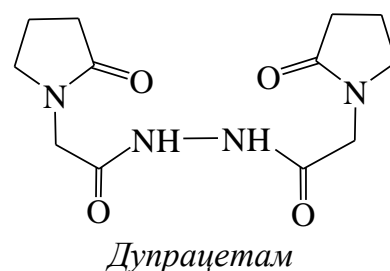
нолин-4-ил)ацетамид - *колурацетам*. Он получен конденсацией 2,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидрофуро(2,3-*b*)хинолин-4-амина с метиловым эфиром 2-пирролидон-1-илуксусной кислоты в присутствии гидрида натрия в растворе *N*-метилпирролидона. После очистки перекристаллизацией из смеси растворителей хлороформ-этилацетат *колурацетам* выделяли с выходом 83 % [124].



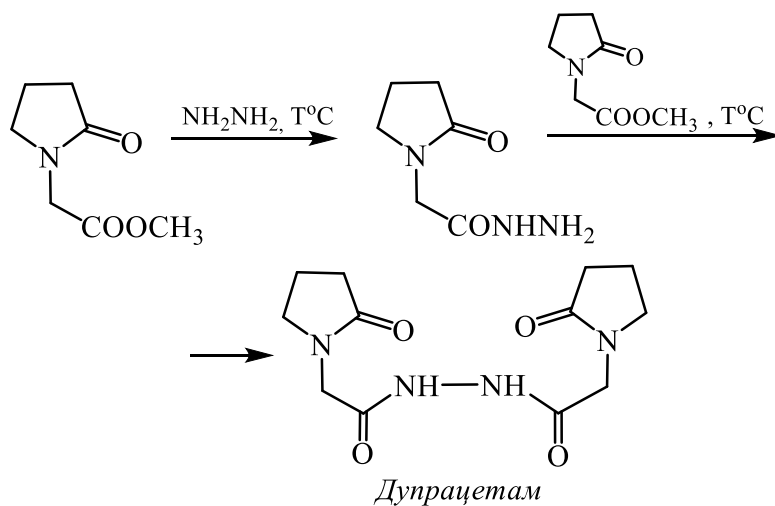
Позднее была разработана эффективная методика перекристаллизации *колурацетама*, по которой он получался в виде двух полиморфных форм (А и В); они отличались от исходного *колурацетама* температурами плавления, растворимостью, стабильностью, биодоступностью и более высокой степенью чистоты [125]. *Колурацетам* является перспективной субстанцией для создания лекарственных средств для лечения амнезий различной этиологии и других нарушений центральной нервной системы, а разработанная методика получения полиморфных форм пригодна для использования в промышленности [125].

1.2.5. Аналоги пирацетама, содержащие ацетогидразидный заместитель (*дупрацетам*)

К группе структурных аналогов *пирацетама*, содержащих ацетогидразидный фрагмента относится *дупрацетам* - 1,2-бис-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетогидразин — ноотропный препарат. Он впервые синтезирован в 1974 году [126, 127]. Ки-



плением метилового эфира 2-(2-оксопирролидин-1-ил)уксусной кислоты с безводным гидразином в изопропиловом спирте в течение 3 часов получался гидразид 2-(2-оксопирролидин-1-ил)уксусной кислоты с выходом 91 %. Далее, полученный гидразид вводили в реакцию с эквимольным количеством исходного эфира при температуре 150-170°C и получали 1,2-бис-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетогидразин - *дупрацетам* с выходом 83 % [126, 127].



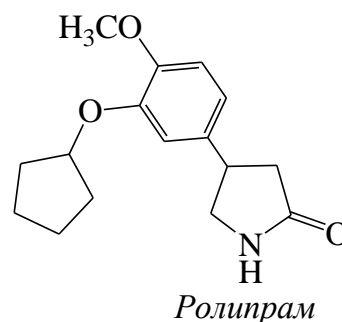
Полученные замещённые гидразиды также проявляют свойства нейротропекторов, однако наиболее активным является *дупрацетам*. Он может быть эффективным средством для лечения функциональных нарушений в коре головного мозга [126, 127].

1.3. Рацетамы, не содержащие ацетамидный заместитель

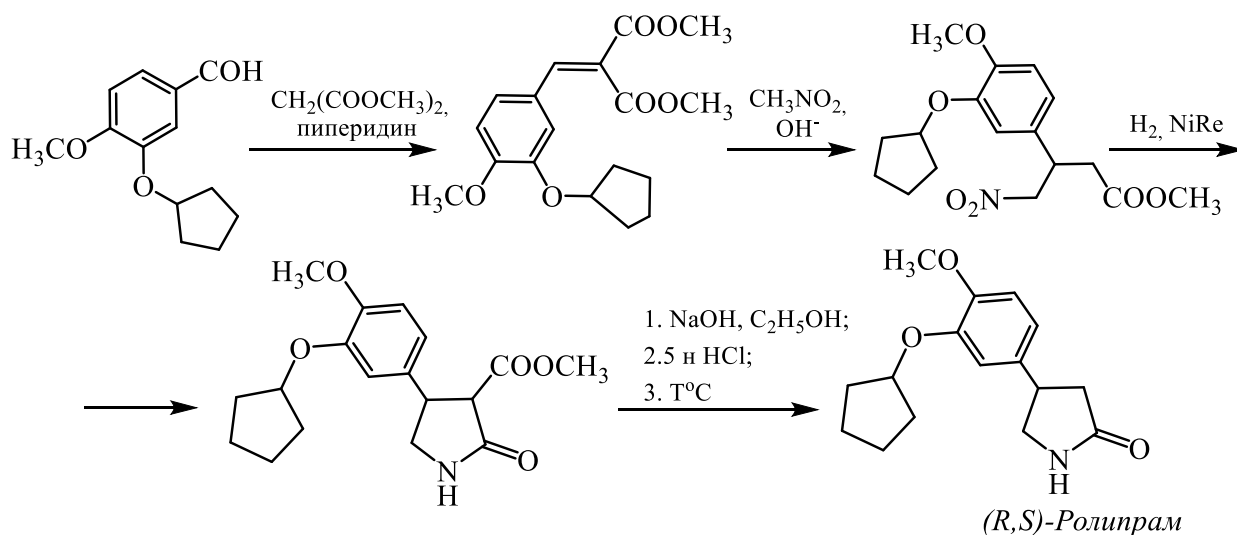
1.3.1. Методы получения ролипрама

1.3.1.1. Синтезы ролипрама в виде рацемата

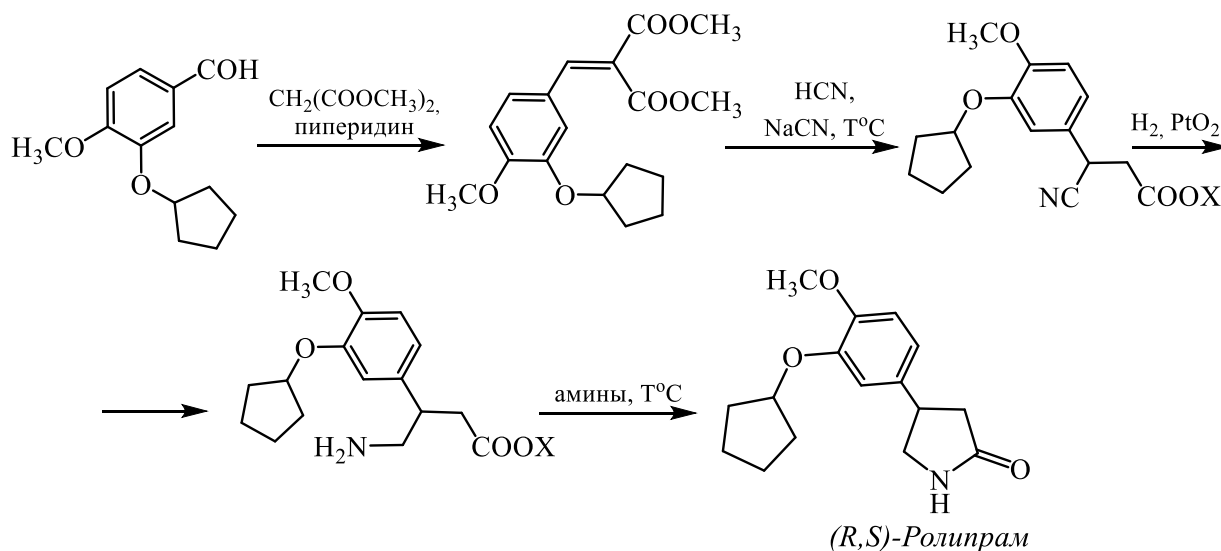
Одним из самых известных представителей *рацетамов*, не содержащих ацетамидный заместитель при атоме азота пирролидинового цикла, является лекарственный препарат *ролипрам* - (R,S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-пирролидон, разработанный фирмой Schering AG [128, 129]. *Ролипрам* представляет собой рацемат; его (R)-(-)-энантиомер обладает более выраженной биологической активностью [130]: в частности, он является ингибитором фосфодиэстеразы 4 [131, 132]. *Ролипрам* применяется в медицинской практике в качестве противовоспалительного средства [133].



Ролипрам впервые был получен в 1974 году двумя способами: на основе соответствующего эфира пирролидонкарбоновой кислоты и 3-замещённой 4-аминобутановой кислоты или её эфира [128, 129]. Оба метода предполагают использование 1,1-диалкоксикарбонилэтанов в качестве исходных реагентов. Например, конденсацией 3-циклопентилокси-4-метоксибензальдегида с малоновым эфиром авторы патентов [128, 129] получили 1,1-диалкоксикарбонилэтен, взаимодействие которого с нитрометаном в условиях реакции Михаэля завершалось образованием соответствующего нитробутаноата [129]. Его последующее восстановление электролитическим водородом на никеле Ренея привело к ключевому продукту - 2-пирролидон-3-карбоксилату, щелочной гидролиз которого и последующее декарбоксилирование пирролидонкарбоновой кислоты привели к синтезу 4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-пирролидона - *ролипрама* [129].



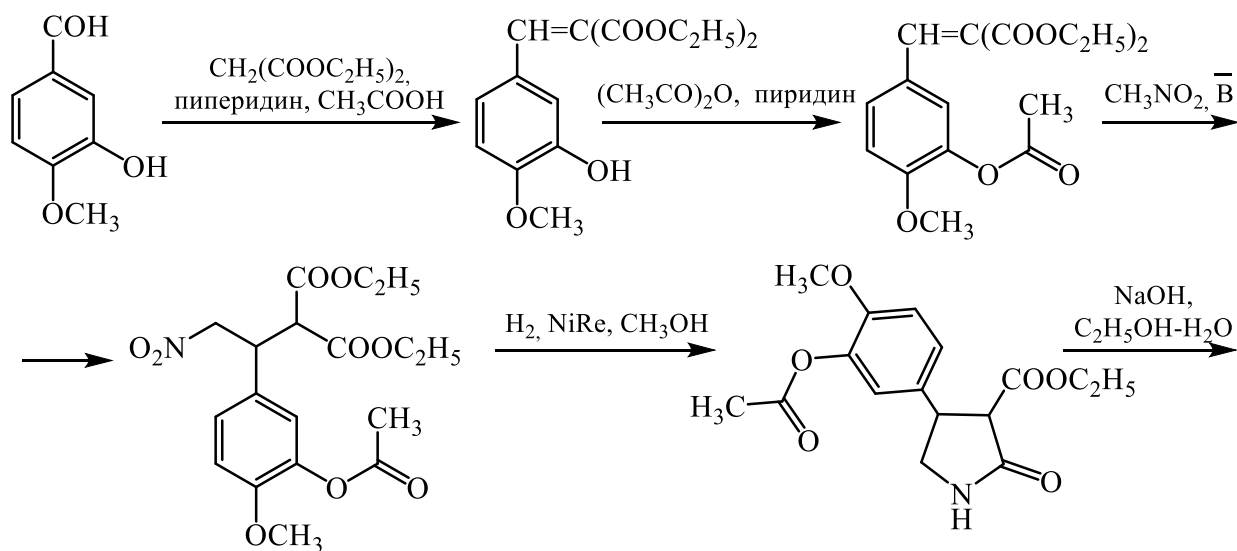
Базовыми структурами другого способа синтеза *ролипрама* являются гидрохлорид 3-замещённой 4-аминобутановой кислоты и её сложный эфир [129]. Эти соединения синтезировали по стандартной схеме. Конденсацией соответствующего альдегида с малоновым эфиром в условиях реакции Knoevenagеля получали 1,1-диалкоксикарбонилэтен, который вводили в реакцию с циановодородом в присутствии основания, выделяя соответствующий цианопропаноат и (или) цианопропановую кислоту. Далее проводили их восстановление электролитическим водородом в присутствии оксида платины, до аминокислоты и (или) её эфира, соответственно. Полученную кислоту, эфир или их смесь кипятили в различных растворителях в присутствии аминов; эти процессы сопровождалась внутримолекулярной гетероциклизацией с образованием *ролипрама* [129].

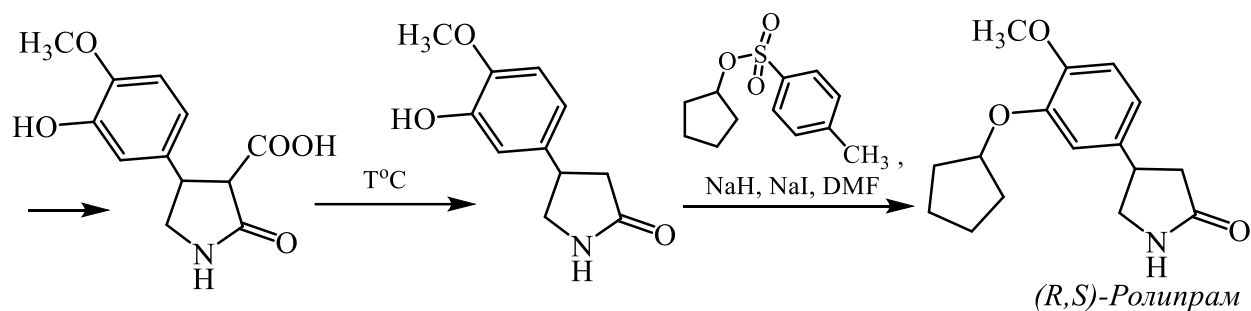


Однако этот путь синтеза требует использования опасных для здоровья и дорогостоящих реактивов, что делает практически невозможным его применение в промышленности. Кроме этого, таким способом *ролипрам* получается в виде рацемата.

В литературных источниках приведено значительное число различных методов синтеза *ролипрама* с использованием в качестве исходного продукта 3-гидрокси-4-метоксибензальдегида (изованилина) [134 - 148].

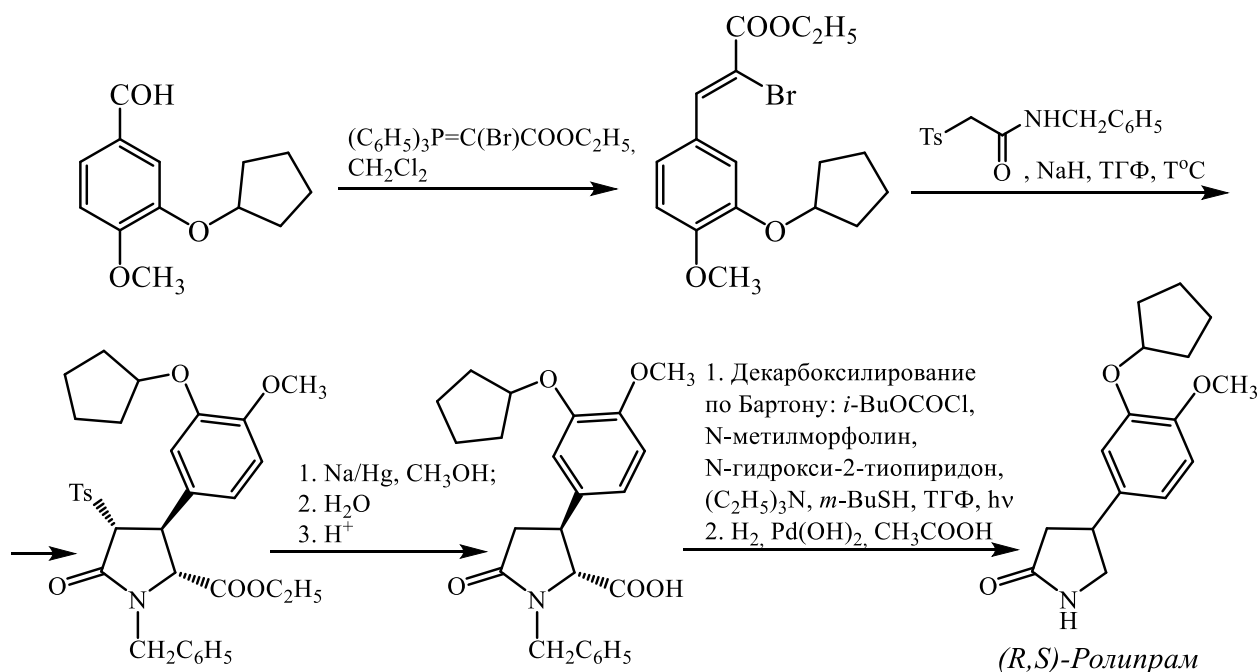
Например, конденсацией изованилина с диэтилмалонатом в присутствии основания (пиперидина) получают соответствующий 1,1-диалкоксикарбонилэтен, гидроксигруппу которого ацилировали уксусным ангидридом [144]. Последующая реакция его с нитрометаном в присутствии тетраметилгуанидина приводит к синтезу промежуточного нитробутаноата. Гидрирование этого нитроэфира в присутствии скелетного никелевого катализатора завершалось образованием эфира пирролидонкарбоновой кислоты. Кипячение последнего в водном этаноле в присутствии гидроксида натрия и нагревание образующейся пирролидонкарбоновой кислоты выше температуры плавления позволило авторам патента [144] получить соответствующий 4-замещённый 2-пирролидон. Конденсация его с циклопентилтозилатом завершилась, в конечном итоге, образованием целевого (R,S)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-пирролидона - *ролипрама*.





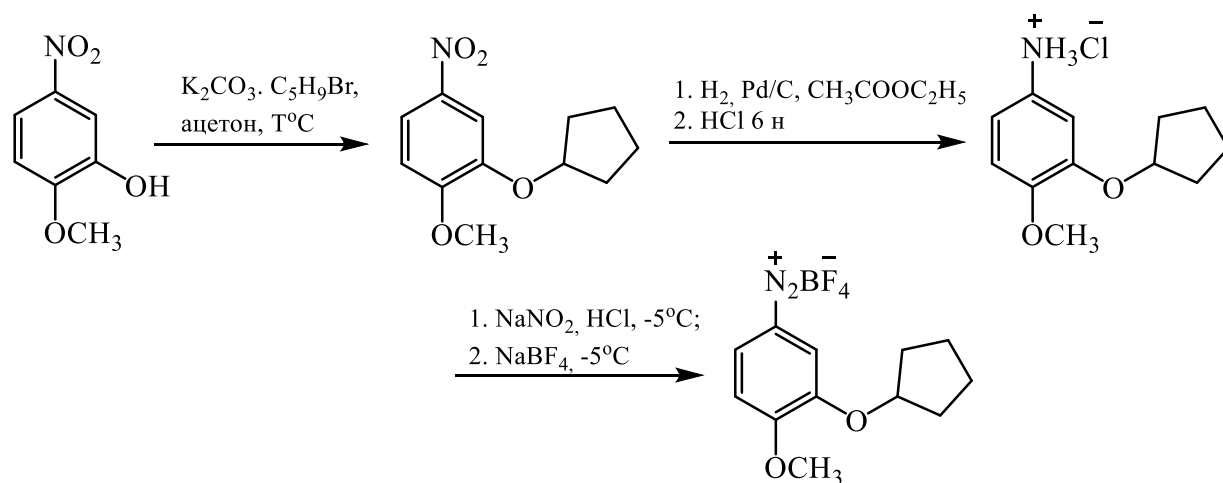
По этой схеме синтезирован дейтерированный аналог *ролипрама*, который использовался для изучения его фармакокинетики и фармакодинамики [144].

В 2003 году М.-Y. Chang с соавторами [148] синтезировали *ролипрам* в виде рацемата из 4-метокси-3-гидроксибензальдегида. Реакция альдегида с бромэтоксикарбонилметилентрифенилфосфораном в хлористом этилене (по Виттигу) привела к синтезу важного промежуточного продукта – 3-алкилзамещённому (Z)-метил-2-бромпропеноату. Его взаимодействие с α -толуолсульфониламидом в присутствии гидрида натрия в тетрагидрофуране сопровождалось внутримолекулярной гетероциклизацией и завершалось образованием замещённого эфира пироглутаминовой кислоты в виде одного диастереомера, пространственная конфигурация которого была определена методом РСА.



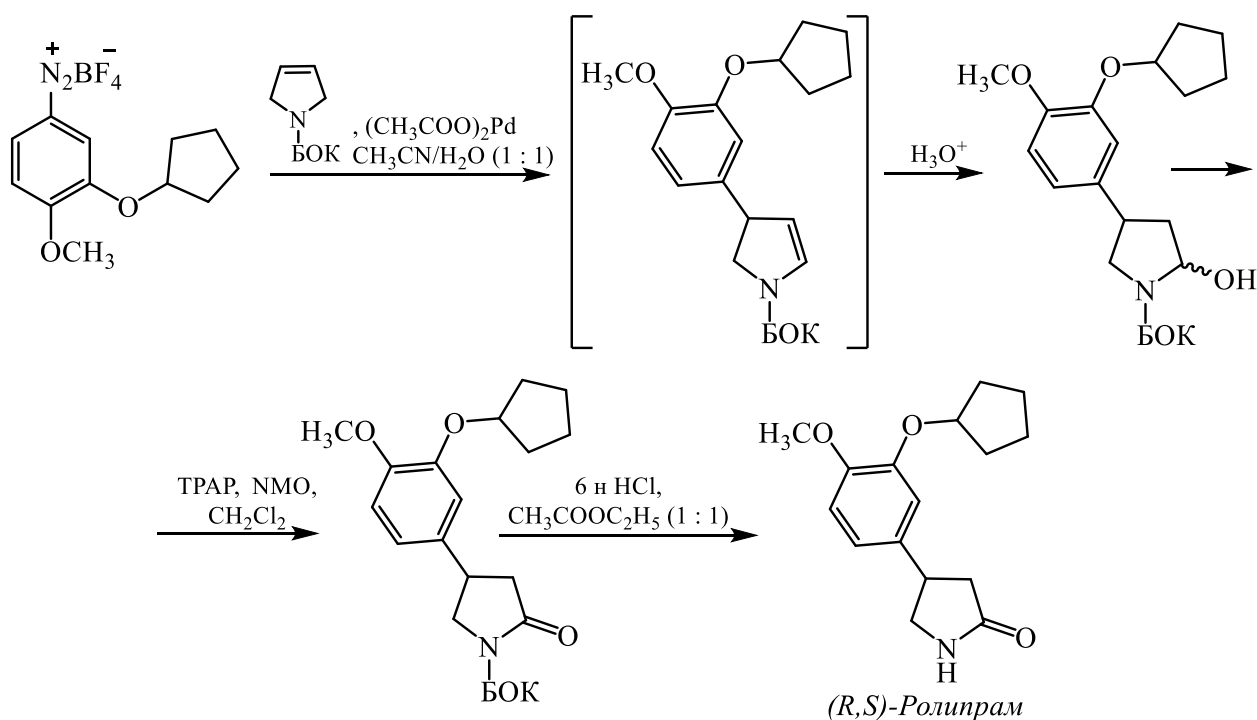
Затем одnoreакторно осуществляли несколько стадий превращений замещённой пироглутаминовой кислоты: десульфонилирование в присутствии амальгамы натрия, гидролиз эфира с последующим декарбоксилированием и снятие N-бензильной защиты. В результате получали (*R,S*)-ролипрам с выходом 12 % в расчёте на исходный альдегид [148]. Представленный метод синтеза (*R,S*)-ролипрама отличается небольшим количеством стадий. Однако, использование в процессе его получения амальгамы натрия и довольно сложной методики декарбоксилирования по Бартону существенно затрудняет применение рассмотренного способа в повседневной практике.

Более удобный и экономичный метод синтеза ролипрама в виде рацемата связан с использованием коммерчески доступного 5-нитро-2-метоксифенола [149]. Его алкилируют бромциклопентаном в присутствии карбоната калия в ацетоне, каталитическим восстановлением нитрогруппы с последующим подкислением получают соответствующий гидрохлорид анилина. Далее, используя стандартные методики, превращали его в соответствующий арилдiazоний с выходом 73 %.



Полученный арилдiazонийтетрафторборат использовали для арилирования N-БОК-3-пирролина в условиях реакции Хека-Матсуды: в присутствии ацетата палладия в смеси растворителей (ацетонитрил : вода) при температуре $30^\circ C$. Первоначально образующийся в процессе конденсации енкарбамат быстро гидролизовался в кислой реакционной среде и в качестве основного

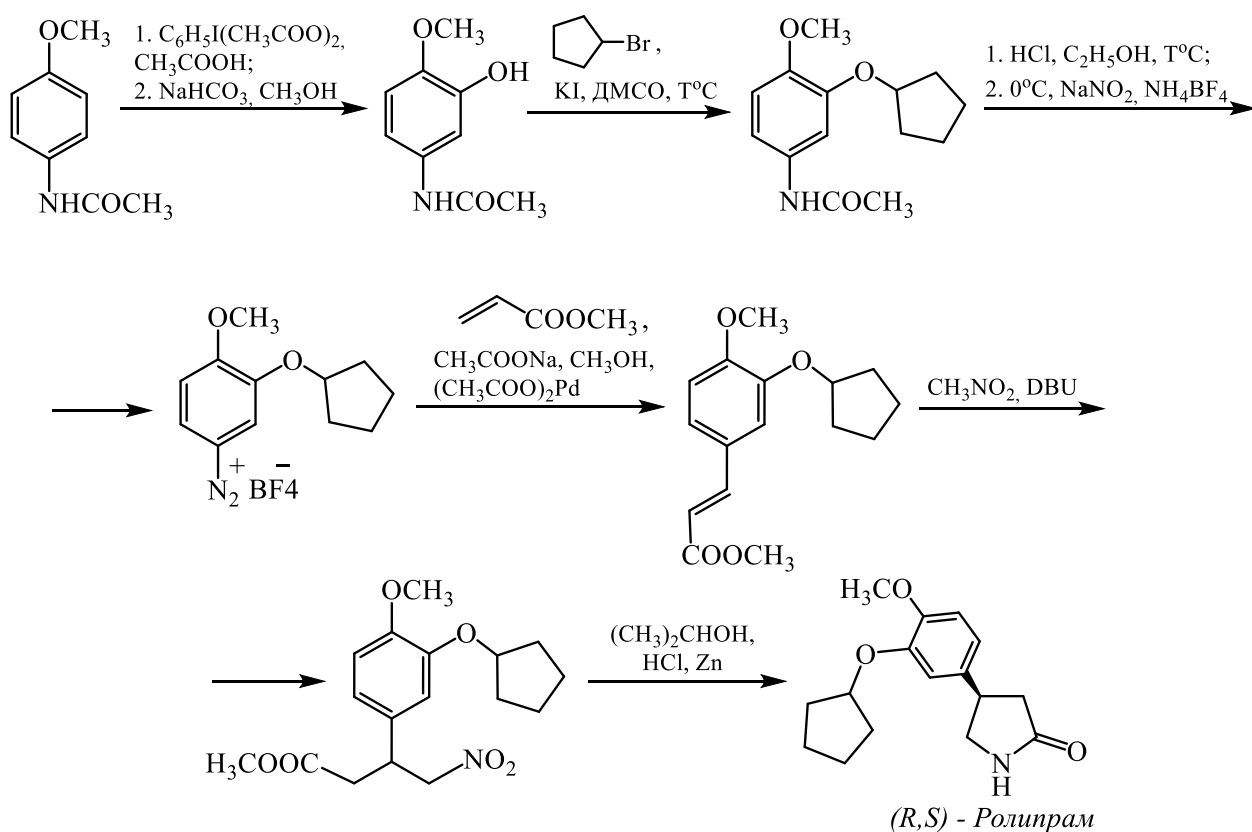
продукта выделялся соответствующий лактамол. Эта стадия, по мнению авторов [149], является ключевой в схеме синтеза *ролипрама*. Не очищенный лактамол подвергался каталитическому окислению тетрапропиламмоний перрутеном (ТРАР) с добавлением N-метилморфолин-N-оксида (NMO) (в качестве соокислителя) в хлороформе до N-БОК-2-пирролидона. И, наконец, кислотный гидролиз лактама в этилацетате с 6 М HCl привёл к получению целевого *ролипрама* с количественным выходом.



В связи с тем, что для фармацевтической отрасли важно получать энантиооднородные субстанции, авторы статьи [149] предложили удобный способ разделения рацемического *ролипрама* методом хроматографии псевдоподвижного слоя (хиральная SMB-хроматография) с применением триацетата целлюлозы. После одной перекристаллизации полученного энантиомера (ее 88 %) оптическая чистота R-(-)-энантиомера *ролипрама* достигала 96 %.

В работе [150] предложен шестистадийный путь синтеза рацемического *ролипрама* из коммерчески доступного парацетамола. Сначала эфир парацетамола подвергали взаимодействию с диацетоксийодбензолом в ледяной уксусной кислоте и последующему гидролизу гидроксиацетил производного в

смеси метанола и NaHCO_3 . Полученный гидроксиацетамид конденсировали с цикlopентилбромидом. На следующей стадии, снимали N-ацильную группу ацетанилида, диазотировали аминогруппу и осаждали продукт добавлением тетрафторбората аммония. Выделенную соль вводили в реакцию с метилакрилатом в присутствии ацетата палладия с образованием замещённого эфира коричной кислоты, который конденсировали с нитрометаном, получая соответствующий нитробутаноат. Затем, изучив реакцию его восстановления в различных условиях, авторы установили, что с наибольшим выходом (51 %) *ролипрам* образуется из восстанавливаемого нитробутаноата в присутствии цинка в соляной кислоте.

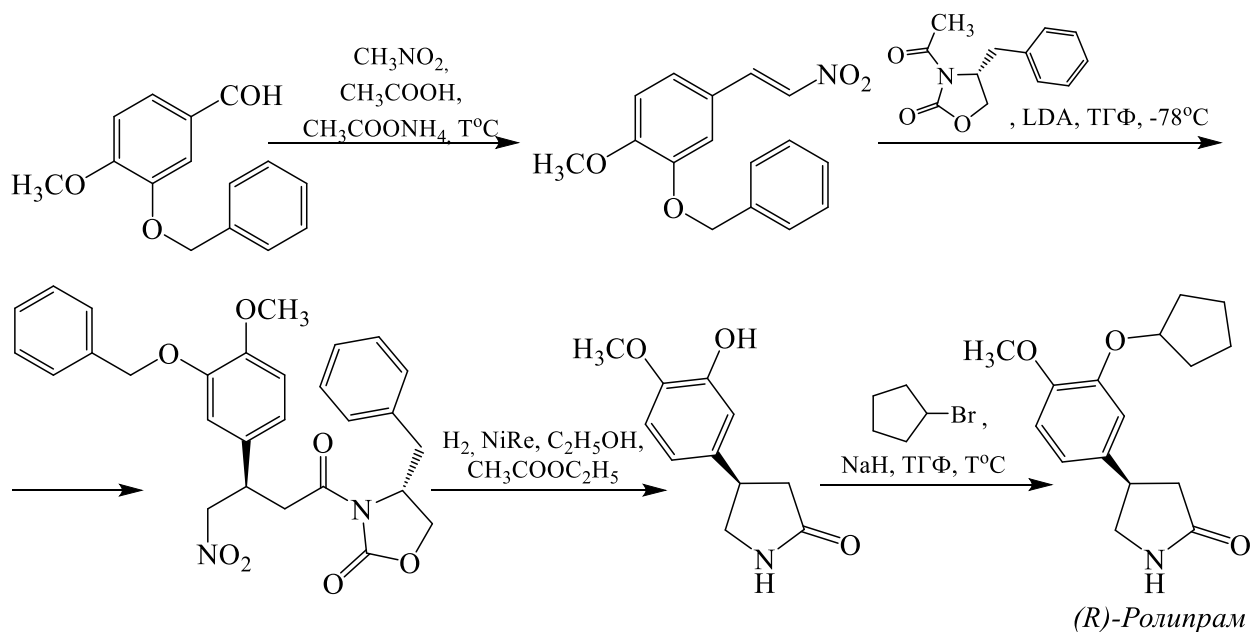


Общий выход *ролипрама*, получаемого по приведённой схеме, достигает лишь 15 %. Авторы считают, что такой способ получения оптически неактивного *ролипрама* коммерчески оправдан и удобен не смотря на многостадийность и невысокие выходы. Они продемонстрировали универсальность предложенного подхода, применив аналогичную схему синтеза для получе-

ния нескольких структурных аналогов *ролипрама*, отличающихся заместителями в бензольном кольце [150].

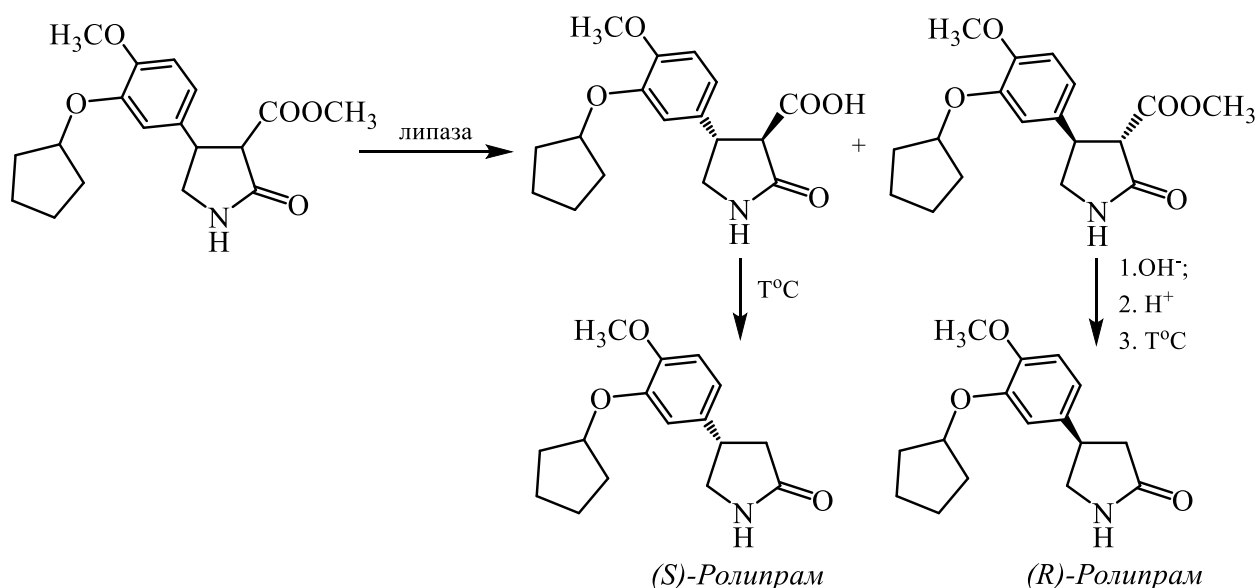
1.3.1.2. Синтезы *ролипрама* в виде *R*- и *S*-энантиомеров

На сегодняшний день установлено, что из двух энантиомеров *ролипрама* (*R*)-энантиомер является более эффективной субстанцией, кроме этого, присутствие (*S*)-изомера нежелательно, так как он оказывает побочные действия. В связи с этим, возникла необходимость разработки асимметрических способов получения (*R*)- и (*S*)- *ролипрама*. Метод синтеза (*R*)-(-)-энантиомера *ролипрама* впервые был разработан J. Mulzer с соавторами [139, 140]. Так, например, взаимодействием 4-метокси-3-циклопентилоксибензальдегида с нитрометаном они получили соответствующий нитроэтен. Его реакция с (*R*)-3-ацетил-4-бензилоксазолидин-2-оном привела к образованию оптически чистого замещённого нитробутаноата (ее 99 %), каталитическое восстановление которого сопровождалось внутримолекулярной гетероциклизацией и привело к выделению (*R*)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-пирролидона. Последующее алкилирование гидроксигруппы бромциклопентаном позволило авторам статьи [139] получить с высокой степенью оптической чистоты (ее < 99 %) (*R*)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-пирролидон (*ролипрам*).



По этой же схеме синтезированы (R)-4-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-, (R)-4-(3-бензилокси-4-метоксифенил)-2-пирролидоны [139].

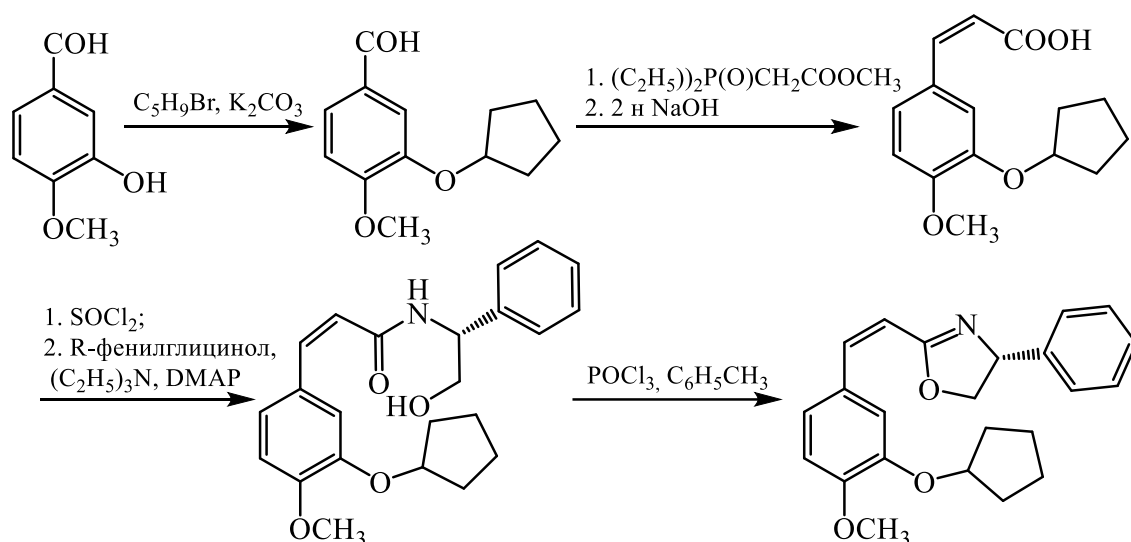
Промышленный способ получения (R)-энантиомера *ролипрама* основан на синтезе пирролидонкарбонового эфира по приведённому выше методу [129]. Полученный рацемат пирролидонкарбоксилата подвергают энантиоселективному гидролизу в присутствии фермента липазы и получают легко разделяемую методом ВЭЖХ смесь (S)-пирролидонкарбоновой кислоты и не прореагировавшего R-пирролидонкарбоксилата (ее 80 %).



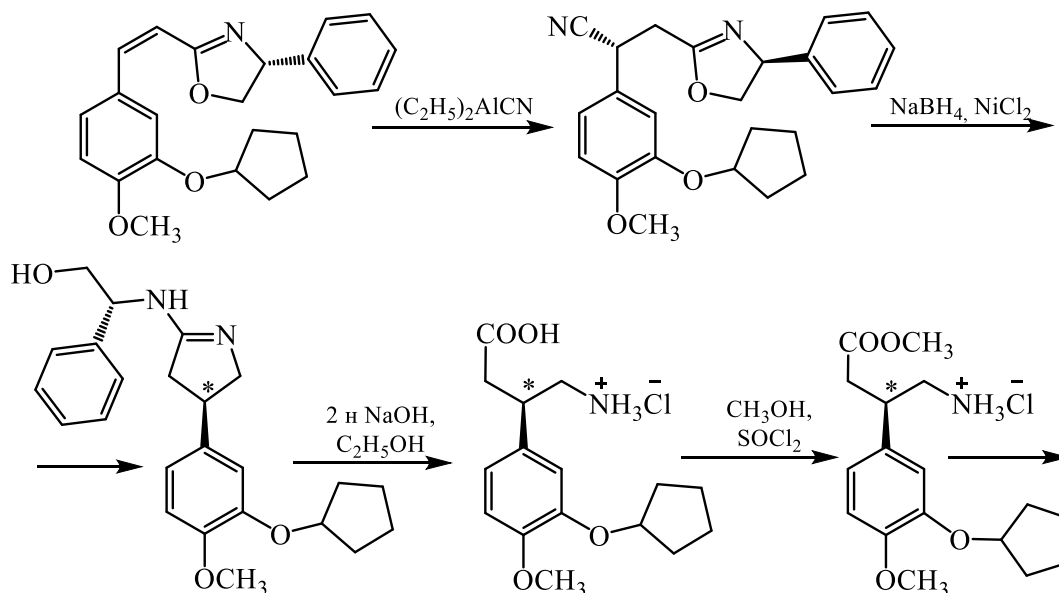
Щелочной гидролиз (R)-изомера и последующее декарбоксилирование приводит к (R)-ролипраму, а декарбоксилированием (S)-пирролидонкарбоновой кислоты получают (S)-ролипрам. После нескольких перекристаллизаций оптическая чистота продуктов достигала 99 % [151].

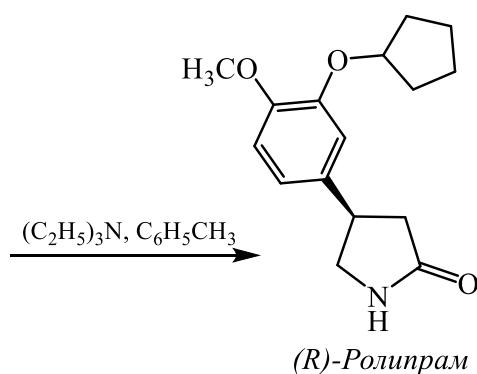
В литературных источниках описан ещё один оригинальный энантиоселективный метод синтеза (R)-(-)-ролипрама на основе 3-гидрокси-4-метоксибензальдегида [142]. На первом этапе изованилин подвергали О-алкилированию цикlopентилбромидом и полученный продукт вводили в реакцию с метилдиэтилфосфоацетатом в присутствии гидрида натрия в толуоле. Образующийся эфир омыляли и выделяли замещённую коричную кислоту. Реакцией её с тионилхлоридом получали хлорангидрид и конденсировали с его с (R)-фенилглицинолом в присутствии триэтиламина. В результате

выделяли амид замещённой коричной кислоты; его последующее превращение привело к синтезу энантимерно чистого 2-(2-арилэтинил)оксазолина с выходом 55 %.

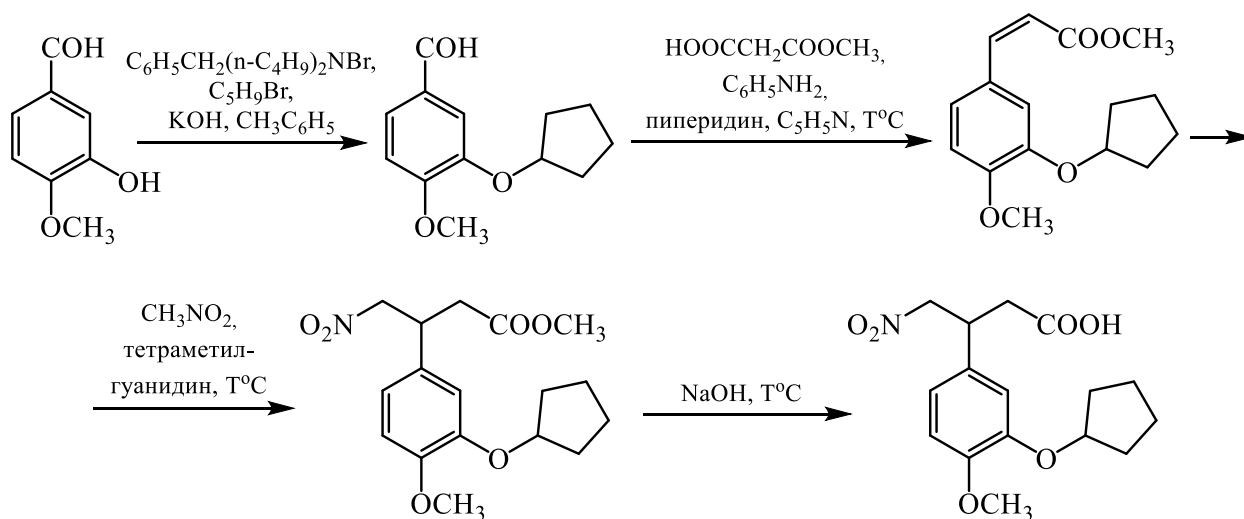


Затем, реакцией по кратной связи арилэтинил оксазолина с $(C_2H_5)_2AlCN$, получали смесь диастереомеров 2-(2-арил-2-цианоэтил)оксазолина в соотношении 63 : 37. Основной диастереомер отделяли методом хроматографии на силикагеле и восстанавливали цианогруппу натрийборгидридом до соответствующего амидина. Его гидролиз (гидроксид натрия в этаноле) и последовательные реакции образовавшегося гидрохлорида 3-арилГАМК - этерификации и гетероциклизации в присутствии триэтиламина позволил авторам работы [142] получить (*R*)-ролипрам с выходом 55 %.

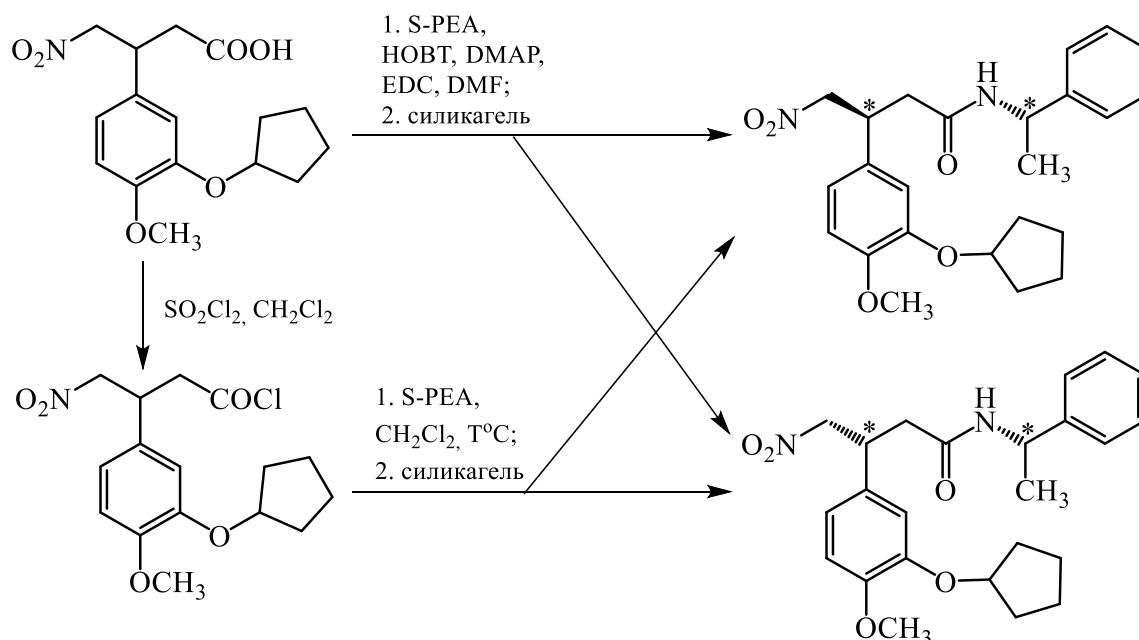




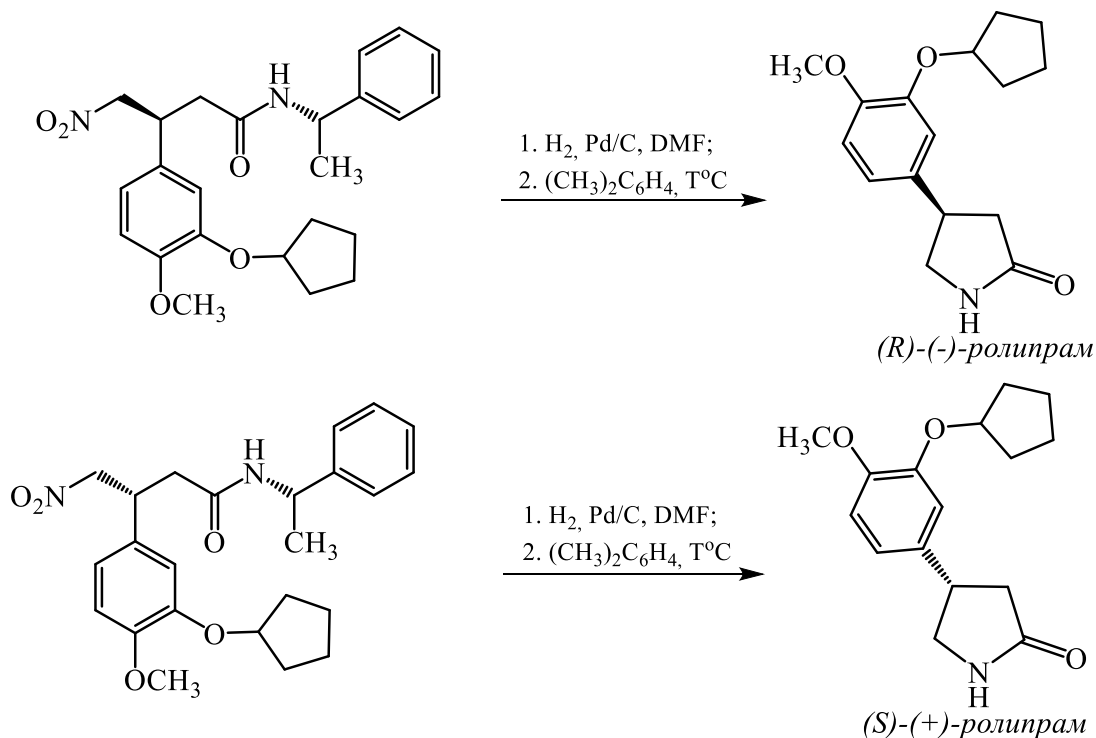
Осуществлён энантиоселективный синтез (S)- и (R)-энантиомеров *ролипрама* на основе общего исходного реагента - рацемической 3-(3'-циклопентилокси-4'-метоксифенил)-4-нитробутановой кислоты, синтезированной из изованилина с выходом 60.5 % [141].



3-Арил-4-нитробутановую кислоту или её хлорангидрид конденсировали с (S)-фенилэтиламином (S-PEA), при этом, по сравнению с галогенангидридом, кислота реагировала в более жёстких условиях и в присутствии стандартных конденсирующих агентов, но с более высоким выходом продукта реакции. Полученную смесь диастереомеров амидов разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Диастереооднородные амиды выделяли в соотношении, близком к 1 : 1 с выходами до 41.5 % [141].



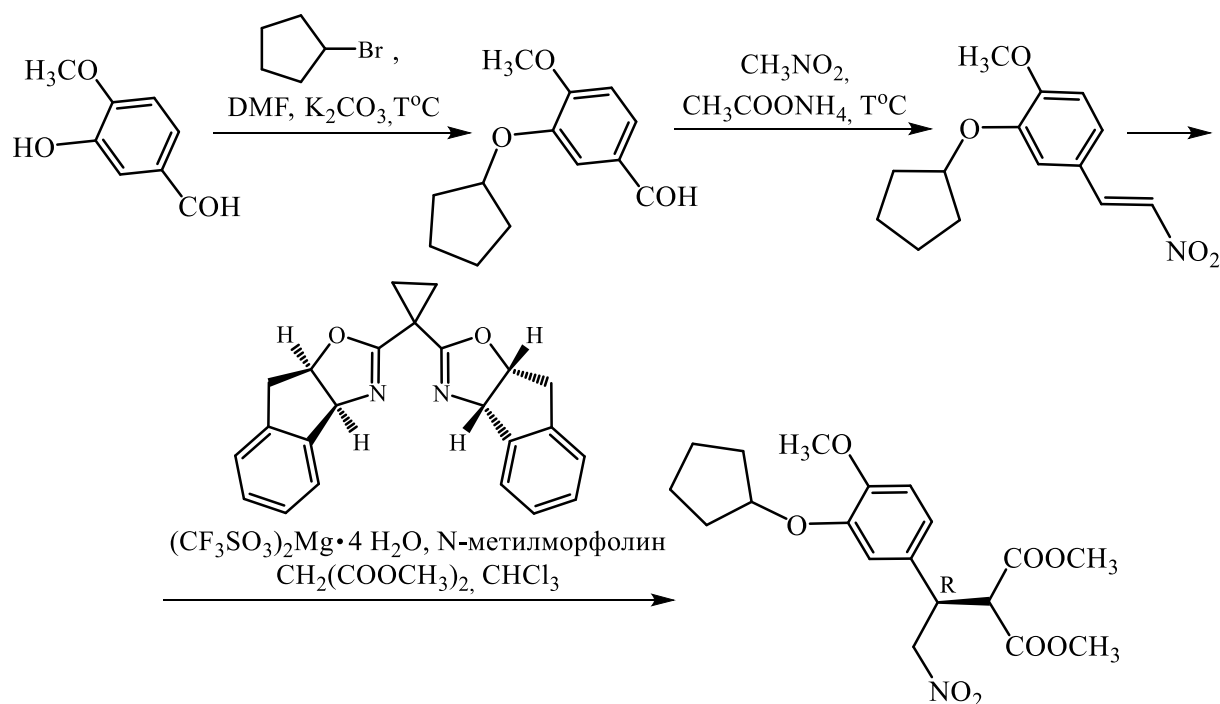
Далее, каждый диастереомер восстанавливали водородом на катализаторе Pd/C, полученные аминокислоты кипятили в ксилоле и выделяли (S)- и (R)-энантиомеры *ролипрама* с выходами до 54 % и высокой оптической чистотой [для (R)-(-)-изомера ее 99.70 %] [141].



По мнению авторов статьи [141], разработанный ими метод позволяет получать (S)- и (R)-энантиомеры *ролипрама* в больших количествах. Изучение биологической активности синтезированных энантиомеров показало, что

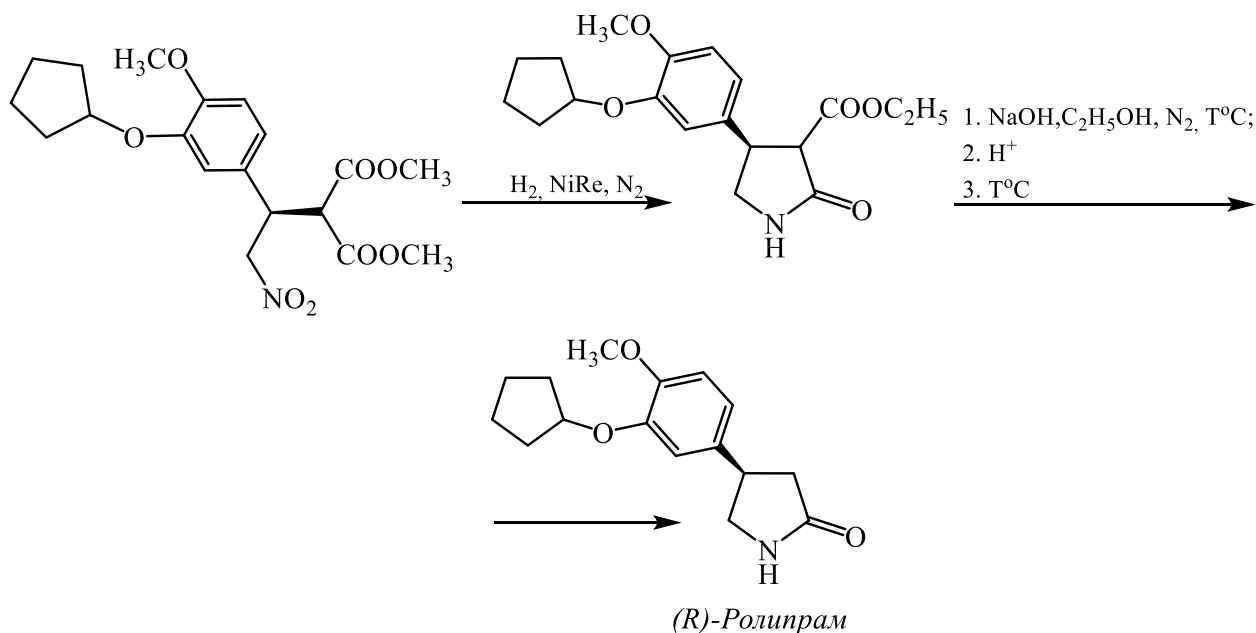
они одинаково хорошо ингибируют активность рекомбинантной цАМФ-зависимой фосфодиэстеразы 4 (PDE4) [141].

Известен другой энантиоселективный метод синтеза (*R*)-(-)-ролипрама на основе базового прекурсора – нитробутаноата [137]. Так, например, D. Barnes с соавторами [137], изучая реакции нитроалкенов с β-дикарбонильными соединениями в присутствии различных хиральных лигандов на основе 2-(4-метокси-3-циклопентоксид)-1-нитроэтена, осуществили синтез соответствующего (*R*)-3-арилнитробутаноата. В свою очередь, нитроэтен они получали по известной методике реакцией 4-метокси-3-циклопентоксибензальдегида с нитрометаном в присутствии ацетата аммония. Затем его конденсировали с малоновым эфиром в присутствии хирального катализатора – (3*aR*,3'*aR*,8*aS*,8'*aS*)-2,2'-циклопропилиденбис-[3*a*,8*a*]-дигидро-8*H*-индено-[1,2-*d*]-оксазола [(3*aR*,3'*aR*,8*aS*,8'*aS*)-ЦОП].



Выделенный оптически активный нитроэфир (ее 97 %) гидрировали на скелетном никелевом катализаторе в инертной атмосфере с образованием соответствующего эфира пирролидонкарбоновой кислоты. Гидролиз пирролидонкарбоксилата в щелочной среде и декарбоксилирование нагреванием об-

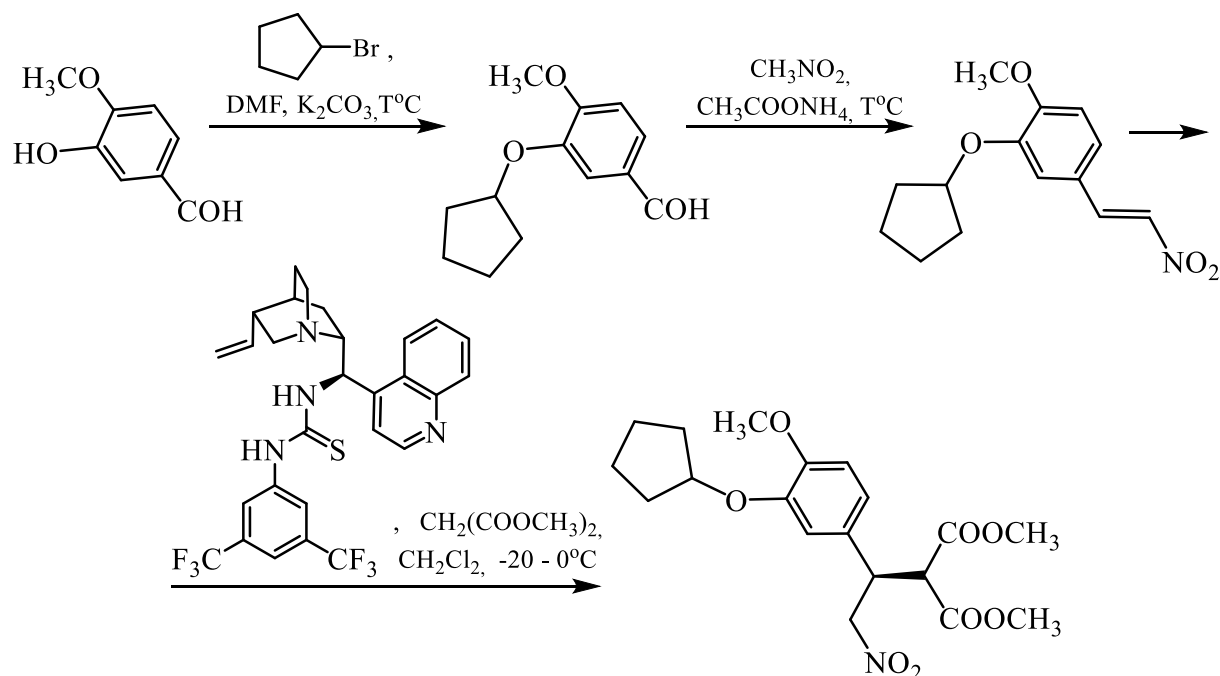
разовавшейся кислоты выше температуры плавления, позволил выделить (*R*)-(-)-ролипрам (ee > 99 %) с выходом 75 % в расчёте на исходный альдегид.



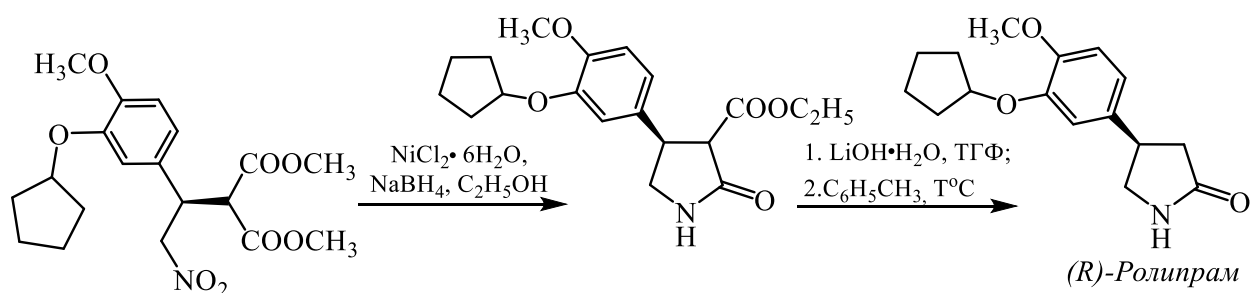
По аналогичной схеме с использованием на стадии михаэлевской конденсации нитроалкена с малоновым эфиром в качестве хирального катализатора (3*a*S,3'*a*S,8*a*R,8'*a*R)-ЦОП эти же авторы [137] с высоким выходом синтезировали (*S*)-(+)-ролипрам.

Таким образом, коммерческая доступность реагентов и используемых хиральных катализаторов, высокие выходы и оптическая чистота получаемых продуктов позволяют рекомендовать выше описанный метод синтеза *ролипрама* для применения в промышленности.

В литературных источниках [134] описан органокаталитический асимметрический способ получения (*R*)-энантиомера *ролипрама*, ключевой стадией которого также является синтез 3-арилнитробутаноата. Из коммерчески доступного изованилина получают 4-метокси-3-циклопентоксибенальдегид и конденсируют его с нитрометаном в присутствии ацетата аммония. Полученный *E*-2-(4-метокси-3-циклопентокси)-1-нитроэтен вводили в реакцию с малоновым эфиром в присутствии хирального катализатора - производного эпихинин тиомочевины и выделяли (*R*)-3-нитробутаноат (ee < 99 %), выход которого после перекристаллизации составил 87 % [134].



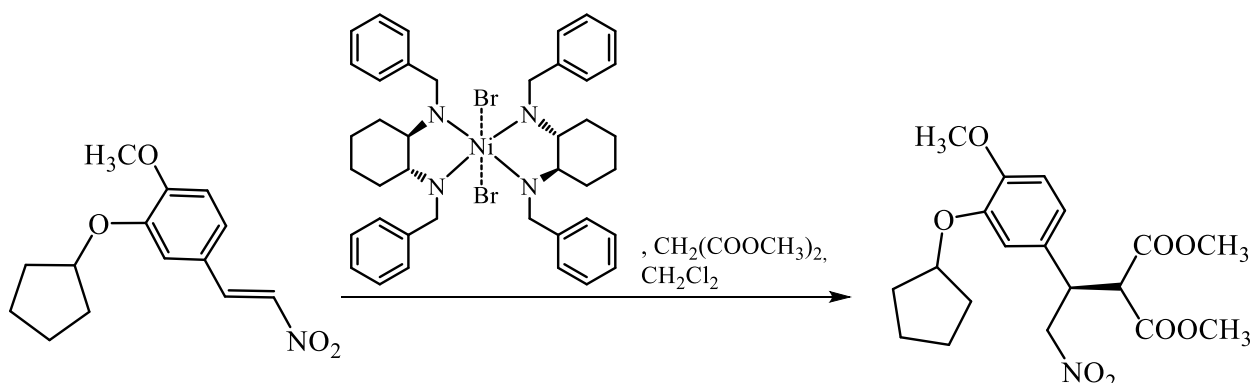
Последующее восстановление нитробутаноата натрийборгидридом сопровождалась внутримолекулярной гетероциклизацией, переэтерификацией сложноэфирной группы и приводило к синтезу (R)-4-арилпирролидон-3-карбоксилату. Гидролизом его в щелочной среде и декарбоксилированием кислоты удалось получить (R)-(-)-ролипрам.



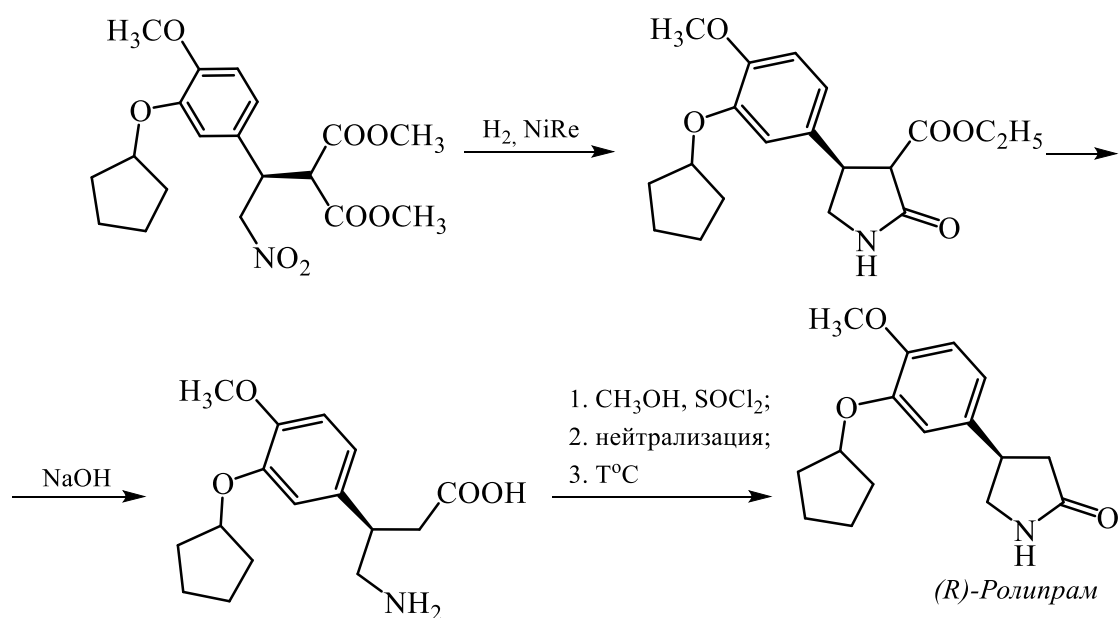
Этот пятистадийный метод прост в аппаратном оформлении и позволяет получать (R)-(-)-ролипрам с общим выходом 63 % [134].

Другие авторы [145] получали (R)-ролипрам по аналогичной схеме. Однако конденсацию E-2-(4-метокси-3-циклопентокси)-1-нитроэтена с малоновым эфиром они осуществили в присутствии хирального никелевого комплекса - никель(II)-бис[(S,S)-N,N'-дибензилцилогексан-1,2-диамин]бромид

и выделяли нитробутаноат с высокой энантиоселективностью (ее 97 %) и выходом 98 %.



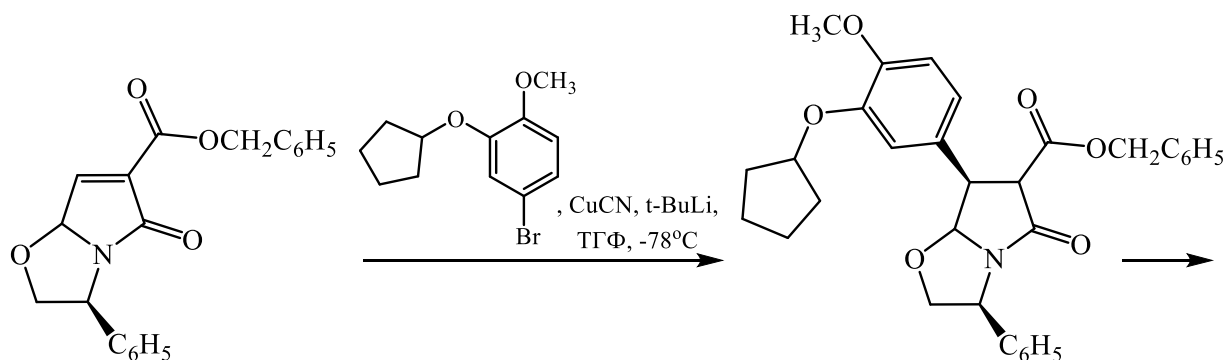
Нитроэфир гидрировали на никеле Ренея, а образовавшийся пирролидонкарбосилат подвергали щелочному гидролизу и выделяли 3-арилзамещённую 4-аминобутановую кислоту. В результате её этерификации и нейтрализации эфира был получен (*R*)-ролипрам (ее 99 %) с выходом 85.5 % в расчёте на нитробутаноат [145].

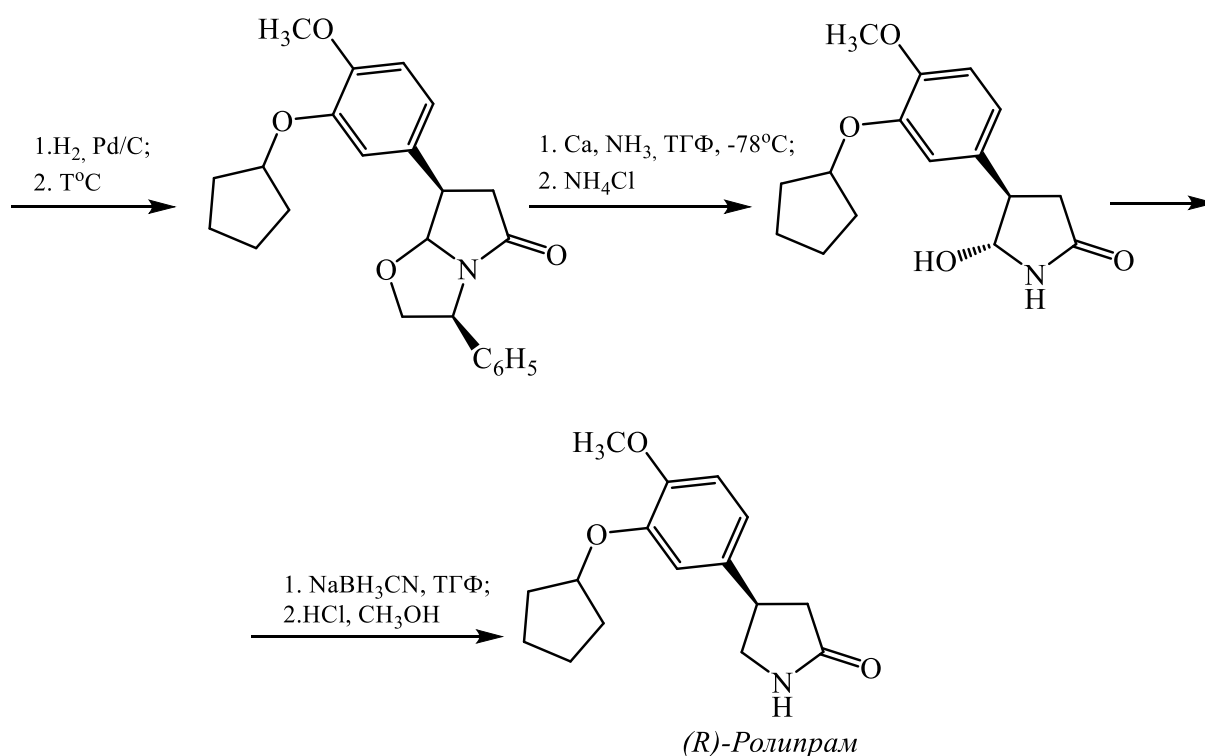


Авторы статьи [145] указывают на то, что преимуществами данного метода являются высокие выходы продуктов на всех стадиях, а также возможность повторного использования хирального никелевого комплекса в качестве катализатора без потери его активности.

Таким образом, использование в промышленности методов синтеза (*R*)-ролипрама, предложенных авторами работ [134, 145, 152], ограничено доступностью соответствующих хиральных катализаторов и, тем не менее, метод, предложенный в работе [145], является наиболее перспективным.

Известен асимметрический способ получения 4-замещённых 2-пирролидонов и, в частности, (*R*)-(-)-ролипрама, ключевой стадией которого является конденсация алкил-, арилзамещённых органокупратов (RCuCNLi) с α,β -ненасыщенными лактамами [153]. Установлено, что эти реакции протекают с высокой энантиоселективностью. Например, 4-бром-2-(циклопентилокси)-1-метоксибензол в присутствии изобутиллития при добавлении цианида меди в тетрагидрофуране при температуре -78°C образует арилорганокупрат, при взаимодействии которого с непределённым лактамом образуется бициклический 4-замещённый лактам. Его восстановление в токе аргона в присутствии формиата аммония и палладиевого катализатора сопровождается снятием бензильной защиты, а последующее декарбоксилирование приводит к выделению одного диастереомера соответствующего производного (+)-лактами. Далее авторам работы [153] методом восстановительной рециклизации при перемешивании бициклического лактама в течение 4 часов в среде жидкого аммиака в присутствии металлического кальция и в растворе тетрагидрофурана при -78°C удалось получить 4-арил-5-гидрокси-2-пирролидон. Затем, в результате его селективного восстановления натрийцианоборгидридом в кислой среде был получен целевой (*R*)-(-)-ролипрам (ее < 99 %).

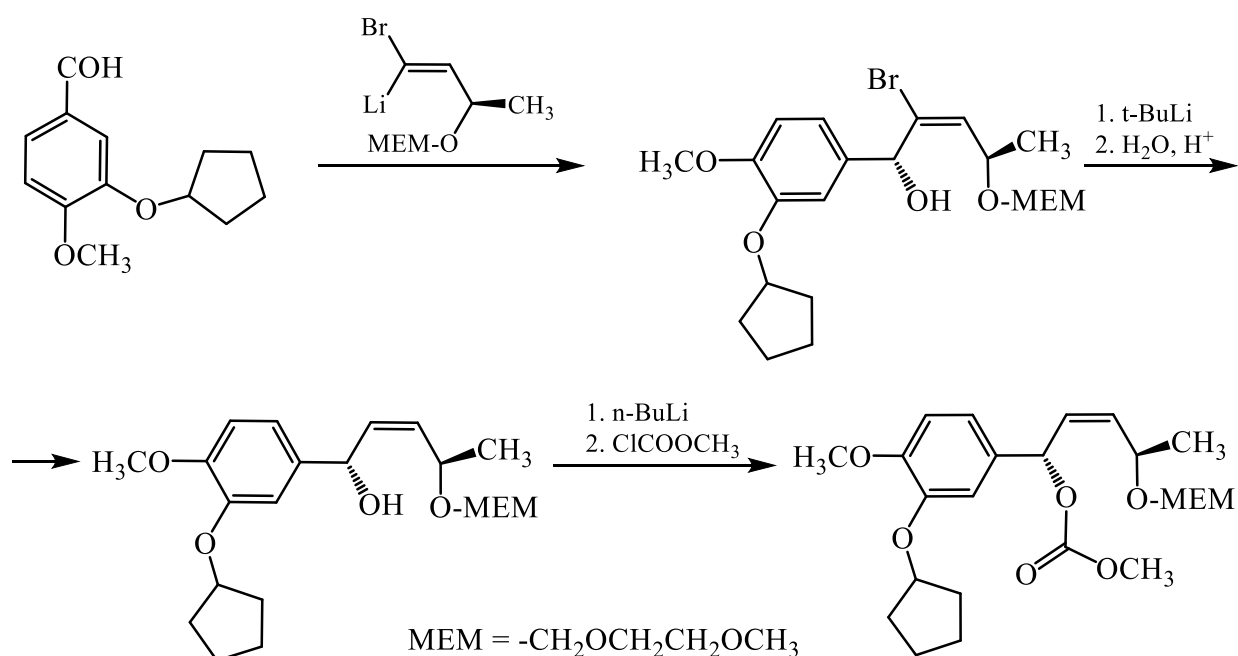




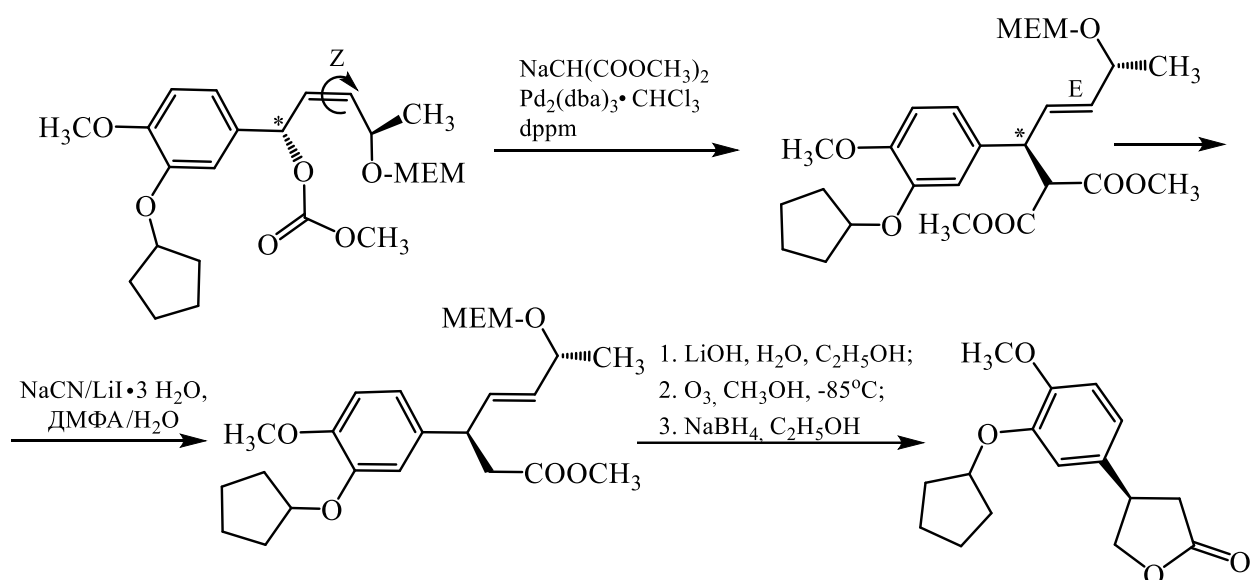
Авторы этой работы [153] считают, что разработанный ими асимметрический метод синтеза 4-замещённых 2-пирролидона открывает путь к получению энантиомерных γ -аминокислот – базовых субстанций известных лекарственных препаратов.

В 1994 г. J. Mulzer опубликовал обзор [154], в котором он обсуждает относительную эффективность асимметрических методов синтеза *(R)*-(-)-ролипрама, описанных в работах [129, 139, 140, 153]. По мнению автора обзора промышленный метод синтеза *(R)*-(-)-ролипрама на основе пирролидонкарбоксилата [129] представляет интерес, так как позволяет получать целевой продукт в больших количествах при сравнительно низких финансовых затратах. В то же время, рассмотренные в обзоре [154] методы асимметрического синтеза *(R)*-(-)-ролипрама [139, 140, 153] являются многостадийными, протяжёнными во времени и сложными в аппаратном оформлении, что затрудняет их масштабирование и использование в промышленности. Однако, эти методики интересны с точки зрения синтетической методологии и демонстрируют возможности асимметрического синтеза для получения оптически чистых фармакологически активных субстанций [154].

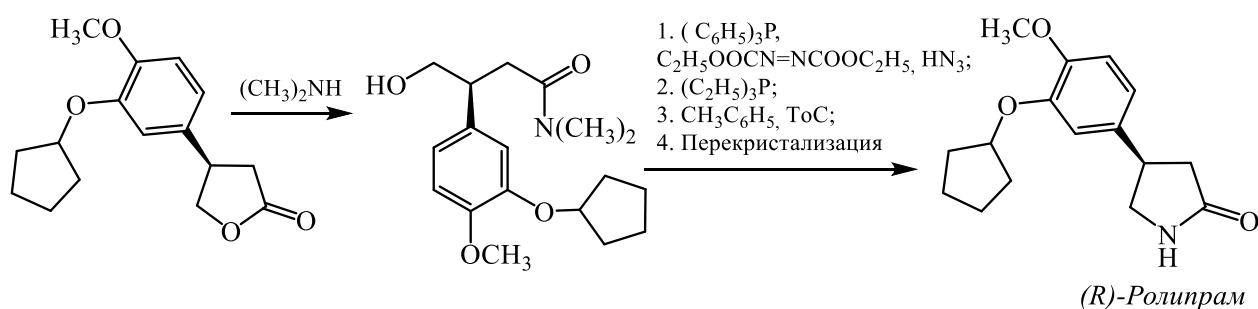
Оригинальный метод синтеза (R)-энантиомера *ролипрама* предложили М. Браун с соавторами [147]. Реакцией изованилина с (S)-1-бром-1-литийэтенем они получили карбинол с высокой степенью диастереоселективности (ее 98 %), который под действием *трет*-бутиллития с последующим подкислением превращали в Z-алкен. Далее, путём защиты гидроксигруппы был синтезирован основной промежуточный продукт - соответствующий аллилкарбонат.



Основной стадией синтетического маршрута, предложенного авторами работы [147], является конденсация аллилкарбоната с натриймалоновым эфиром в присутствии палладийдибензилиденацетона [Pd₂(dba)₃ · CHCl₃] в бис(дифенилфосфино)метане (dppm). Они установили, что этот процесс сопровождается Z/E-изомеризацией и конфигурационной инверсией стереогенного центра (C*) аллилкарбоната, что и приводит к образованию диастереооднородного диэфира с обращённой конфигурацией. Его последующим деалкоксикарбонилированием получали соответствующий моноэфир (de 88 %), который превращали в R-лактон (ее 98 %) путём введения в реакции щелочного гидролиза, озонлиза и восстановления.

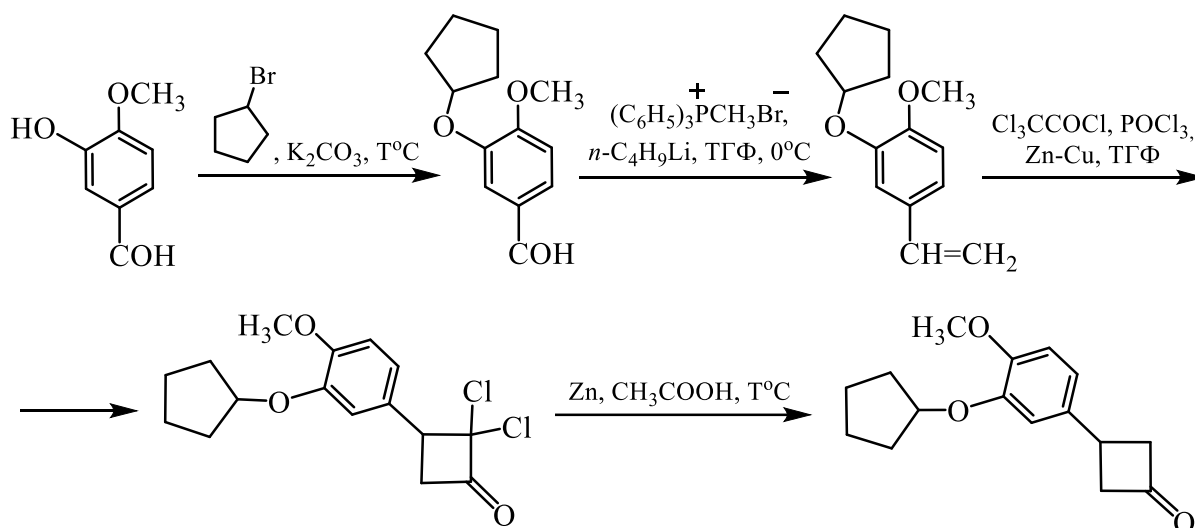


Затем, лактон обрабатывали диметиламином, превращая его в амид гидроксибутановой кислоты (ее 87 %), из которого в несколько стадий получали целевой (*R*)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-пирролидон идентичный *R*-ролипраму.

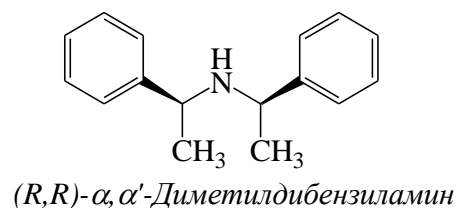


Описанный метод синтеза (*R*)-ролипрама [147] представляет несомненный теоретический интерес. Так, авторы подробно рассматривают механизм реакции аллилкарбоната с натриймалоновым эфиром, предлагая собственное объяснение обращению конфигурации продукта конденсации. Однако, практическое применение этого метода ограничивается многостадийностью, использованием дорогостоящего оборудования и реактивов, а также большими временными затратами при достаточно низком общем выходе целевого продукта.

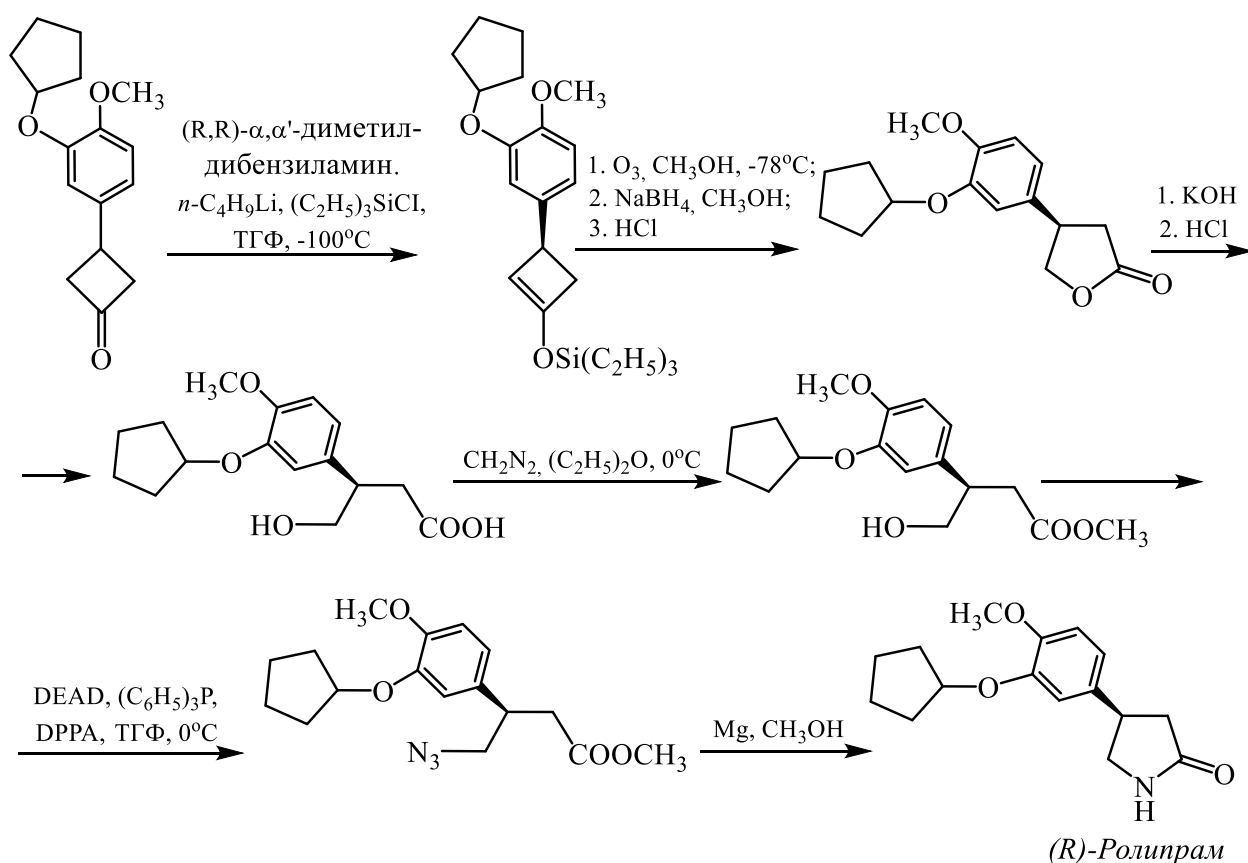
Ещё один сложный и многостадийный метод синтеза *(R)*-(-)-ролипрама с использованием в качестве прекурсора изованилина представлен в статье [135]. Базовой реакцией этого способа является энантиоселективное депротонирование производного циклобутанона. На первой стадии предложенной схемы изованилин вводили в реакцию с бромциклопентаном и выделяли 4-метокси-3-циклопентоксibenзальдегид. Конденсация его с бромидом метилтрифенилфосфония в присутствии бутиллития по Виттигу, [2+2]-циклоприсоединение арилэтена к трихлорметилацетилхлориду в присутствии хлорокиси фосфора в тетрагидрофуране и последующее дегалогенирование циклического аддукта путём кипячения его в уксусной кислоте с порошком цинка привели к целевому промежуточному продукту - 3-замещённому циклобутанону.



Затем производное циклобутанона в присутствии хирального основания *(R,R)*- α,α' -диметилдибензиламина подвергали энантиоселективному депротонированию с образованием оптически активного енолят-аниона. Его реакцией с триэтилсилилхлоридом и последующим озонолизом в присутствии натрия боргидрида силиловый эфир циклобутанона превращён в γ -лактон. Гидролизом лактона в водном растворе гидроксида калия и последующей реакцией образующейся кислоты

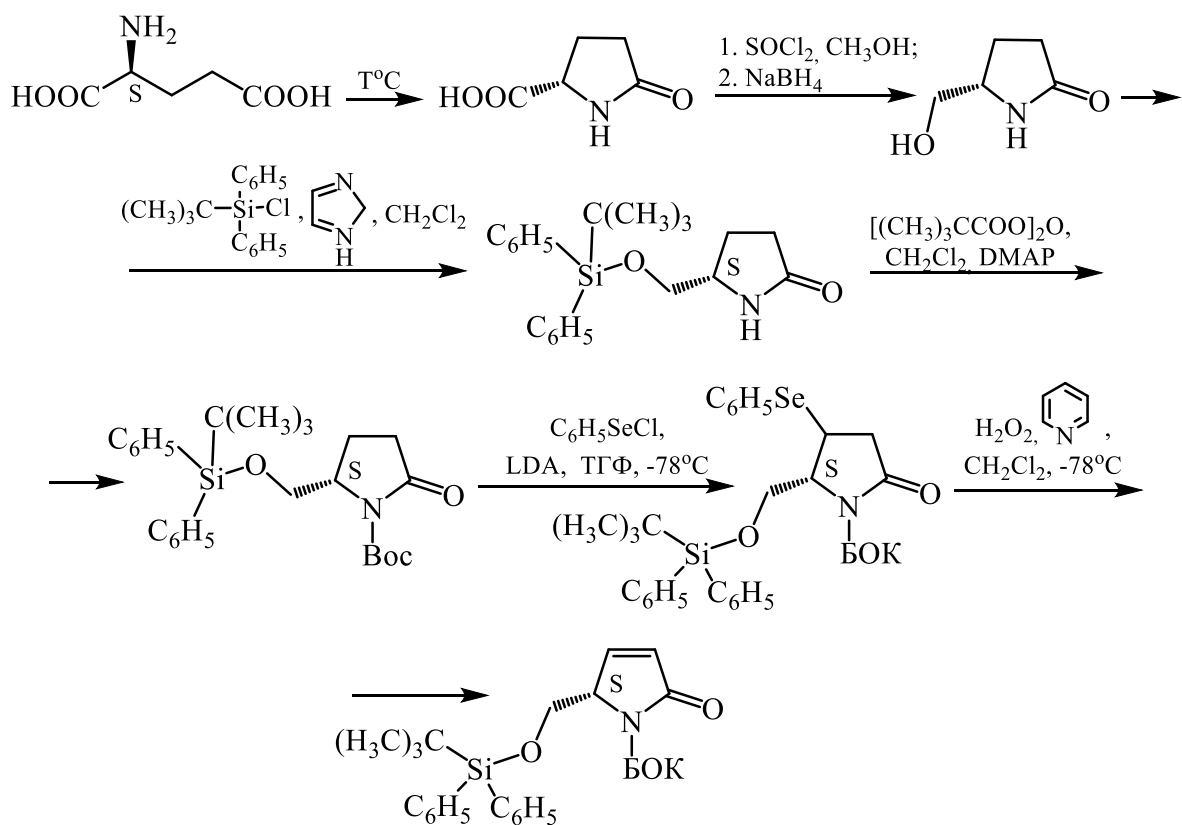


с диазометаном получен эфир γ -гидроксикислоты с выходом 98 % и энантиомерной чистотой 95 %. Завершающий этап синтеза *(R)*-(-)-ролипрама включает реакции эфира с дифенилфосфорилазидом (DPPA), трифенилфосфином и диэтилазодикарбоксилатом (DEAD) с образованием азидоэфира и его восстановительную гетероциклизацию в присутствии магния в метаноле. В конечном итоге выделен целевой *(R)*-(-)-ролипрам [135].

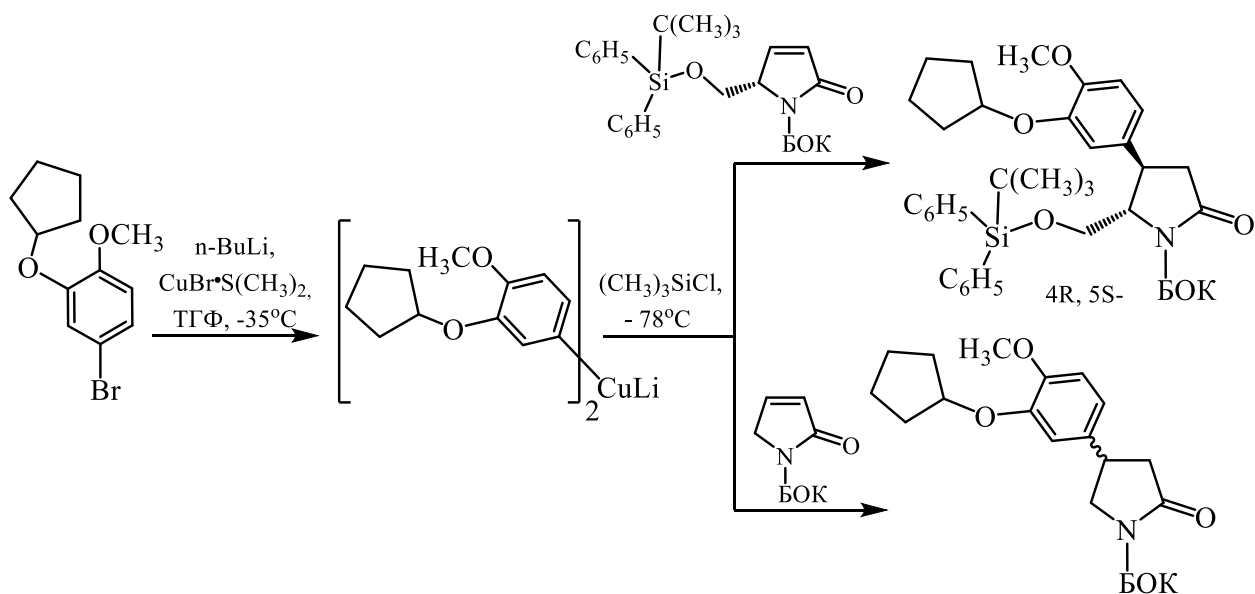


По мнению авторов работы [135], разработанная ими стратегия синтеза *(R)*-(-)-ролипрама, включающая энантиоселективное депротонирование как ключевую стадию, может использоваться для асимметрического синтеза других клинически важных препаратов.

Известно [155], что *(R)*-(-)-ролипрам с успехом можно получить из L-глутаминовой кислоты (Глу). С этой целью авторы работы [155] синтезировали из L-(Глу) силилоксиметильное производное пирролин-2-она в 6 стадий по описанным в литературе методиками [156, 157].

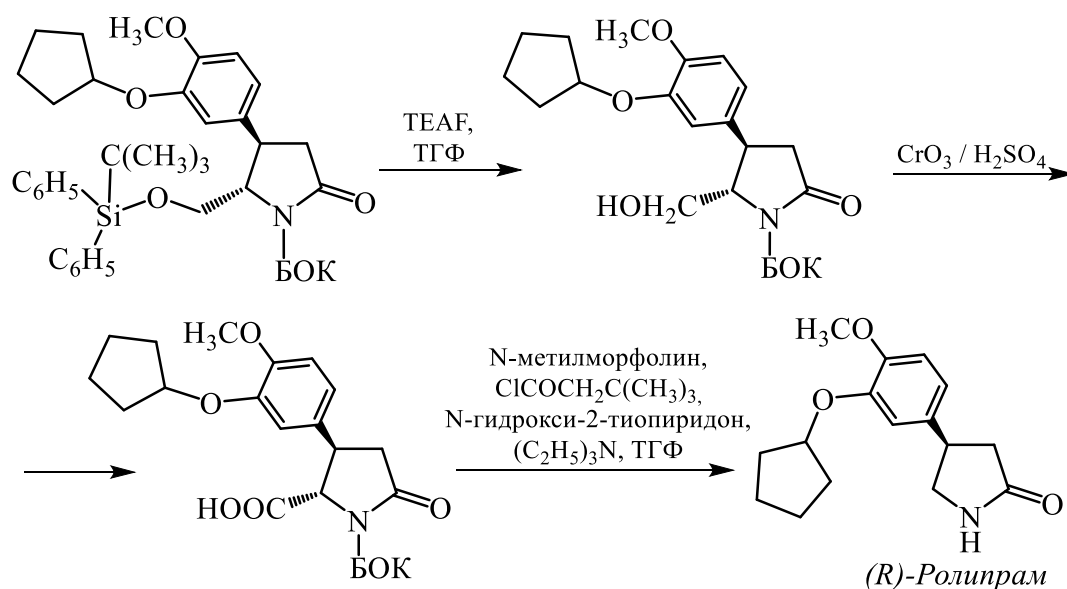


Затем, силилоксипроизводное α,β -ненасыщенного 2-пирролидона вводили в реакцию с полученным из арилбромида арилкупратом в присутствии триметилсилилхлорида.



По-видимому, вследствие стерического влияния силилоксигруппы, расположенной при C5-атоме пирролидинового цикла, указанная реакция проте-

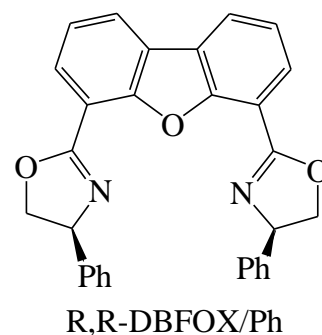
кает с высокой энантиоселективностью и является ключевой в синтезе (*R*)-(-)-ролипрама. Авторы отмечают, что при проведении аналогичной реакции с α,β -ненасыщенным 2-пирролидоном, не содержащим силилоксигруппу, они получали продукт в виде рацемата [155]. Взаимодействием силилоксиметильного производного 2-пирролидона с триэтиламмонийфторидом получали продукт со свободной гидроксильной группы, которую затем окисляли действием реагента Джонса (раствор CrO_3 в H_2SO_4).



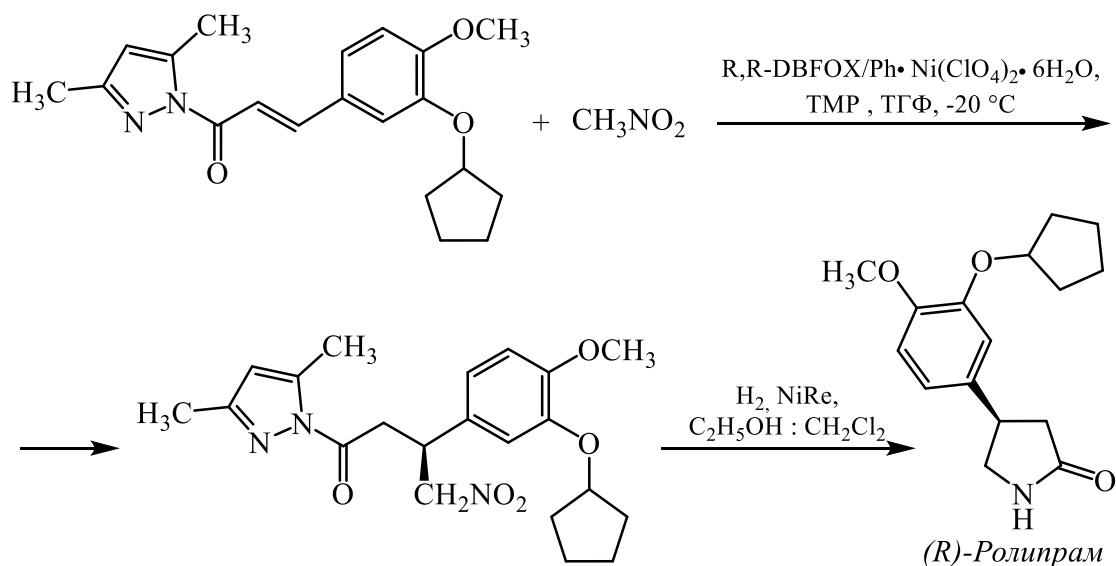
Таким способом было синтезировано производное (5*S*,4*R*)-пироглутаминовой кислоты. В результате его декарбоксилирования и снятия N-БОК-защиты получали (*R*)-(-)-ролипрам (ее 99 %) с выходом 24.7 % (в расчёте на исходный арилбромид) [155].

Описан оригинальный метод получения (*R*)-(-)-ролипрама на основе 1-(2-алкеноил)-3,5-диметилпиразола, полученного из изованилина по реакции Виттига-Хорнера олефинированием замещенного изованилина с последующим преобразованием в две стадии в пиразоламид [136, 158].

Определяющей стадией синтеза (*R*)-(-)-ролипрама является михаэлевская конденсация 1-(2-алкеноил)-3,5-диметилпиразола с нитрометаном в присутствии хираль-



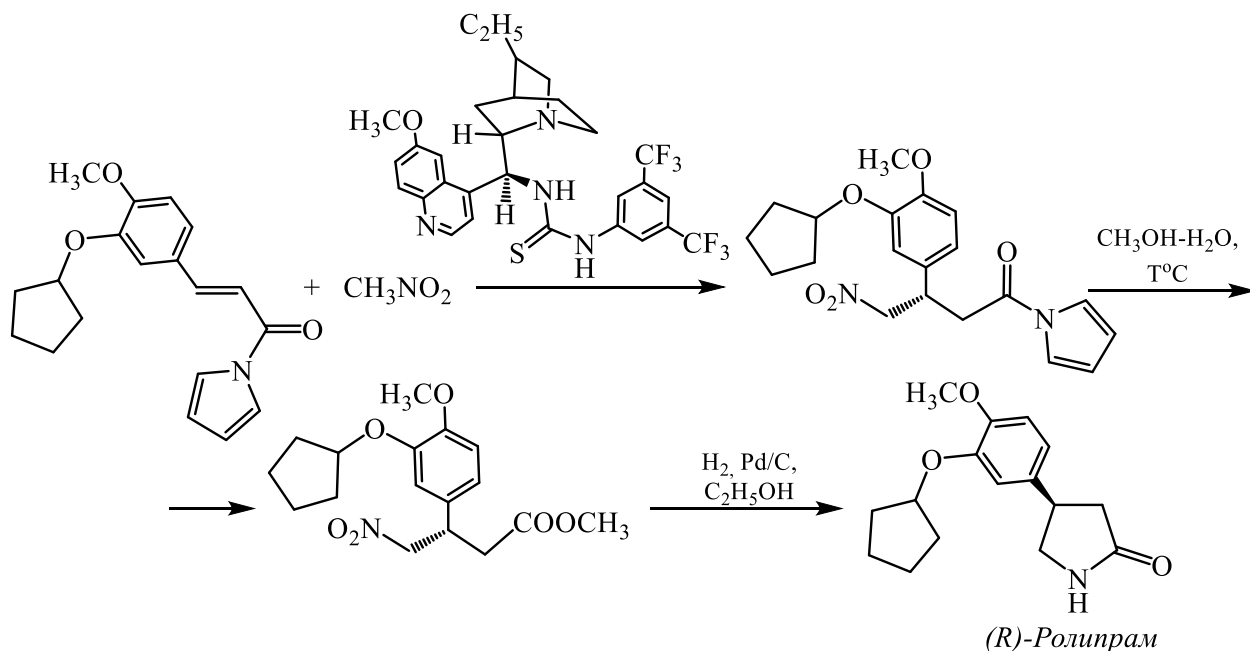
ного катализатора кислоты Льюиса и амина - водного комплекса (*R,R*)-4,6-дibenзофурандиил-2,2'-бис(4-фенилоксазолина) с перхлоратом никеля (*R,R*-DBFOX/Ph · Ni(ClO₄)₂ · 6H₂O) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидина (TMP). Эти катализаторы подобраны таким образом, что не взаимодействуют друг с другом, но при этом кислота Льюиса активирует нитрометан, а амин повышает активность 1-(2-алкеноил)-3,5-диметилпиразола.



Реакцию проводили в течение семи суток и выделяли оптически активный 3-метил-4-нитробутаноил-3,5-диметилпиразол. Затем его гидрировали на никеле Ренея и выделяли целевой (*R*)-(-)-ролипрам (ее 98 %) с выходом 77 %. Предложенный метод включает два синтетических этапа и позволяет получать (*R*)-(-)-ролипрам с высоким выходом и достаточно высокой степенью энантиоселективности [136].

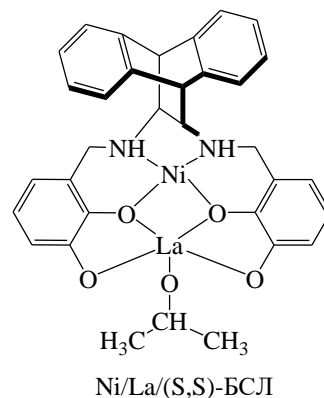
Изучая реакции энантиоселективного михаэлевского присоединения нитроалканов к ненасыщенным N-ацилпирролам в присутствии различных хиральных катализаторов – производных эпихининтиомочевина, В. Vakulya с соавторами [159] разработали удобный способ получения (*R*)-(-)-ролипрама. Они установили, что реакции этого типа протекают с хорошими выходами и высокой степенью энантиоселективности. В частности, в результате каталитического асимметрического присоединения нитрометана к производному

ненасыщенного N-ацилпиррола получен нитробутаноат, гидролиз которого и последующее каталитическое гидрирование метилнитробутаноата на катализаторе Pd/C и температуре 23°C привёл к (*R*)-(-)-ролипраму с оптической чистотой 95 %.

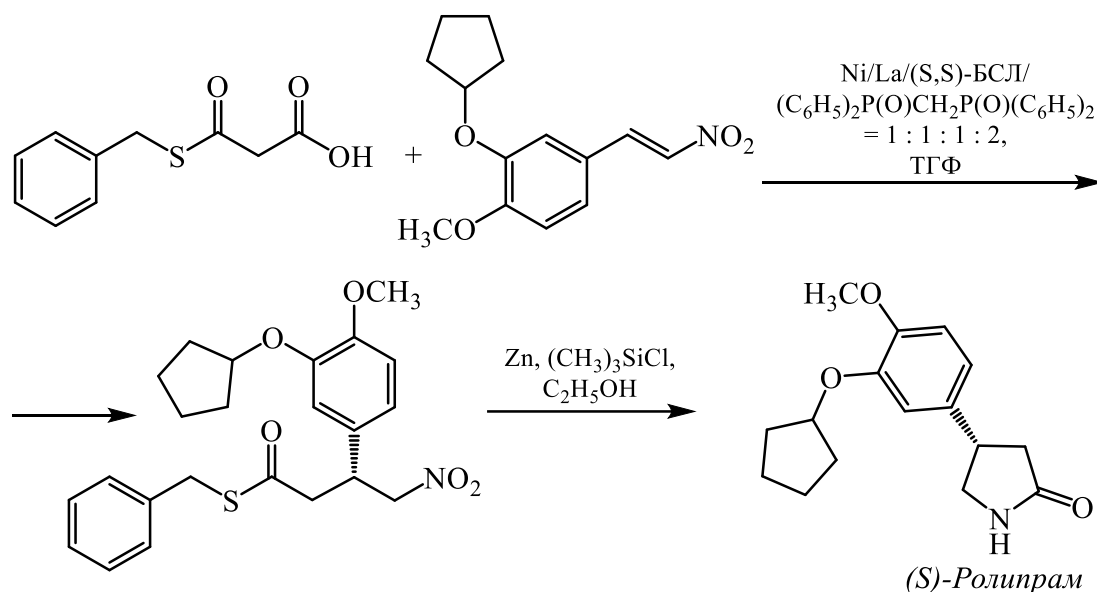


Доступность хиральных бифункциональных каталитических систем - производных эпихининтиомочевины и малостадийность этого метода делает его весьма эффективным при получении (*R*)-(-)-ролипрама в больших объёмах как в лабораториях так и в промышленных масштабах [159].

Исследование реакций асимметрической конденсации ряда нитроэтенон с полутиоэфиром малоновой кислоты в присутствии различных хиральных катализаторов позволило М. Furutachi с соавторами [160] разработать способ получения (*S*)-(+)-ролипрама. Например, они осуществили конденсацию соответствующего нитроалкена с полутиоэфиром малоновой кислоты в присутствии биметаллического никель-лантанового комплекса с биядерным салановым лигандом (БСЛ). Реакция сопровождалась декарбоксилированием и завершалась образованием тионитробутаноата (ее 93 %). Последующее

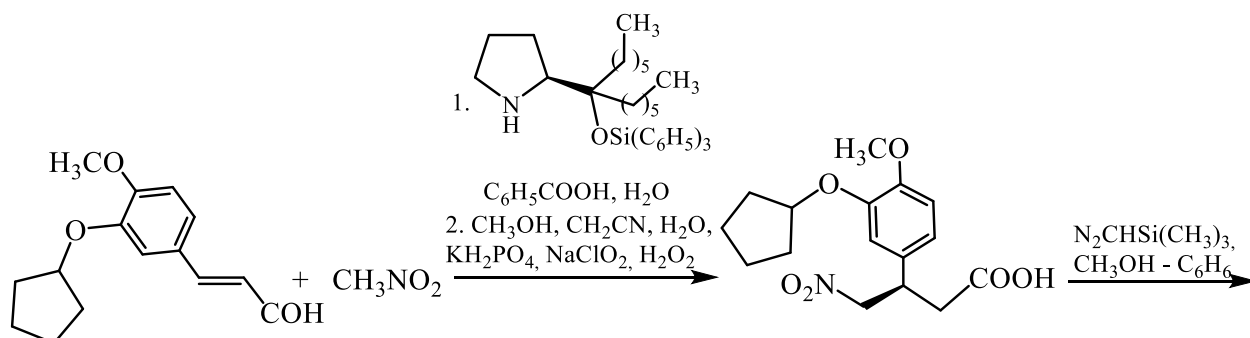


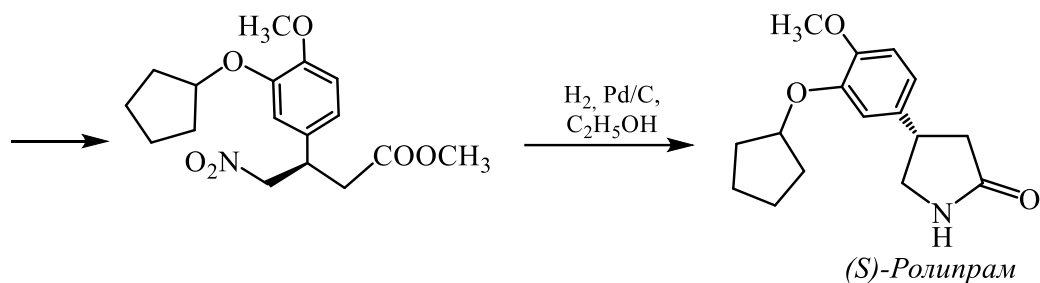
восстановление нитрогруппы в присутствии цинка и триметилсилилхлорида в этаноле привело к целевому энантиомеру (*S*)-(+)-ролипрама с общим выходом 66.4 %.



Таким образом, применение относительно доступного биметаллического хирального катализатора позволяет использовать предложенный метод для синтеза (*S*)-энантиомера *ролипрама* в больших количествах [160].

В литературных источниках [134, 152, 145, 161] приведены примеры способов синтеза *ролипрама*, базирующихся на реакции органокаталитической михаэлевской конденсации соединений с активированной кратной связью с СН-кислотами. Например, С. Palomo с соавторами [152] путём взаимодействия нитрометана с замещённым коричного альдегида в присутствии хирального катализатора (производного пирролидина) получили нитробутановую кислоту, из которой далее был синтезирован нитробутаноат с высокой степенью энантиоселективности.





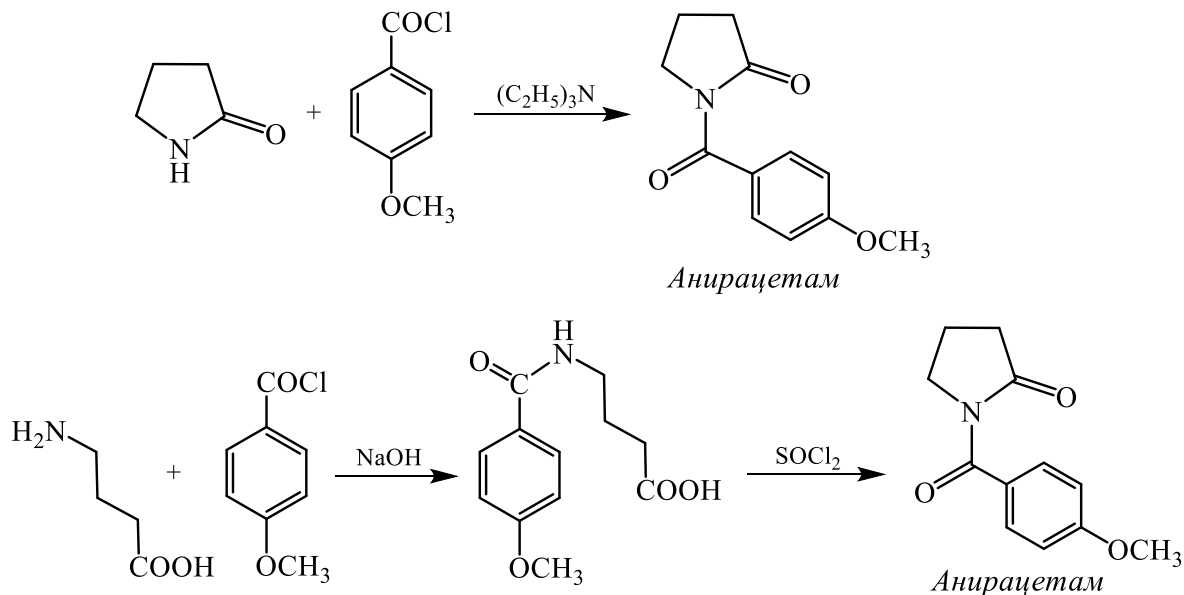
Нитроэфир гидрировали на палладиевом катализаторе. Восстановление сопровождалось гетероциклизацией с образованием целевого (S)-энантиомера *ролипрама* с выходом 44.6 % в расчёте на исходный альдегид [152]. По аналогичной схеме с использованием коричневого эфира вместо альдегида и палладиевого хирального катализатора с высоким выходом был получен (R)-*ролипрам* [161].

В литературных источниках приведено незначительное число примеров получения *ролипрама*, базирующихся на формировании пятичленных циклов с помощью Pd-катализируемой реакции кросс-сочетания Негиши [162, 163]. Они удобны вследствие наличия небольшого числа стадий синтеза и относительной доступности реагентов, однако, позволяют получать ролипрам только в виде его энантиомерной смеси. Разработаны также примеры синтеза (R)- и (S)-изомеров *ролипрама* методом асимметрического гидрирования (Z)-4-фталимидо-3-арил-2-бутеноатов в присутствии хиральных рутений-содержащих катализаторов [164 - 166] и другие [167, 168].

Рассмотренные способы получения *ролипрама* имеют, как правило, ряд недостатков, связанных с многостадийностью, большой длительностью синтезов и их высокой трудоёмкостью. Всё это вызывает трудности их использования в промышленных масштабах. Вместе с тем, среди разработанных методик синтеза как рацемата, так и индивидуальных энантиомеров *ролипрама*, имеются не многостадийные методы, которые относительно просты по аппаратурному оформлению и предполагают использование коммерчески доступных реагентов и катализаторов, в том числе, и хиральных. Эти методы отмечены выше и рекомендованы как перспективные для применения в качестве промышленных способов получения названных продуктов.

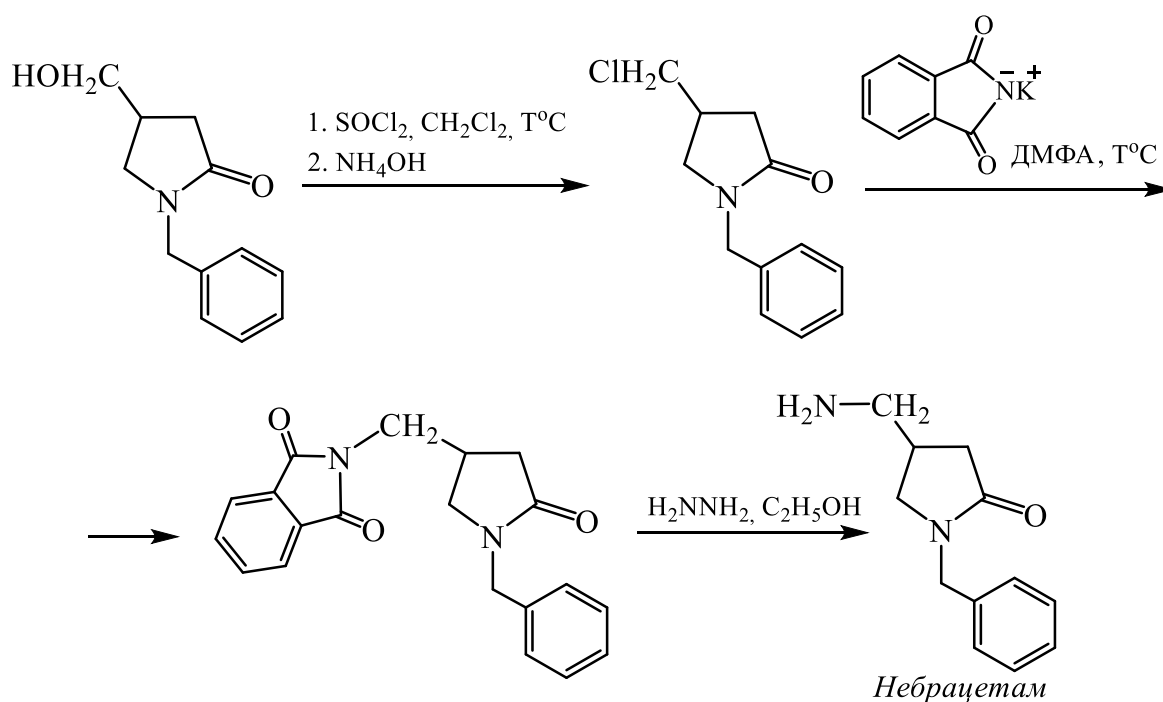
1.3.2. Методы получения анирацетама, небрацетама, фазорацетама

В 1970-х годах швейцарской фармацевтической компанией «HOFFMANN-LA ROCHE CO» разработан ноотропный лекарственный препарат *анирацетам* или *драгонол*, химической структурой которого является 1-(4-метоксибензоил)-2-пирролидон [169, 170]. Он был рекомендован для лечения когнитивных нарушений, но в настоящее время в медицинской практике не используется [8]. Основной способ его синтеза включает реакцию 2-пирролидона с анизоилхлоридом в присутствии триэтиламина. Вместе с тем, авторы работы [169] для синтеза *анирацетама* в качестве исходного вещества вместо 2-пирролидона предложили использовать γ -аминомасляную кислоту. Взаимодействием её с анизоилхлоридом в присутствии гидроксида натрия и последующей гетероциклизацией первоначально образующегося бензоильного производного ГАМК в присутствии тионилхлорида получен целевой *анирацетам* [169, 170].

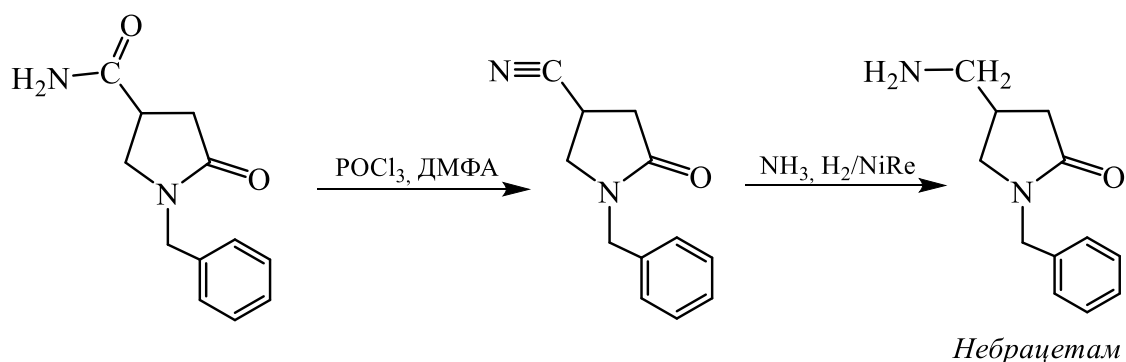


Разработаны способы получения биологически активных производных 1-бензил-4-аминоалкил-2-пирролидона, имеющих фармакофорную аминотетильную группу в пирролидоновом цикле [171]. Они синтезированы в форме оснований и солей (хлоридов, сульфатов, фосфатов, формиатов, ацетатов и

др.), которые проявляют ноотропную и антигипоксическую активность, причём, наилучшими характеристиками обладает (R,S)-4-(аминометил)-1-бензил-2-пирролидон – *небрацетам* [171]. Это вещество синтезировано авторами патента [171] путём галогенирования 1-бензил-4-гидроксиметил-2-пирролидона тионилхлоридом в растворе хлористого метилена. Последующее взаимодействие галогенметильного производного с фталимидом или его солью и удаление фталимидной защиты реакцией с гидразином в этаноле привело к выделению *небрацетама* с общим выходом порядка 45 %. Показано, что эту стадию можно проводить одnoreакторно - без выделения фталимидного производного [171].



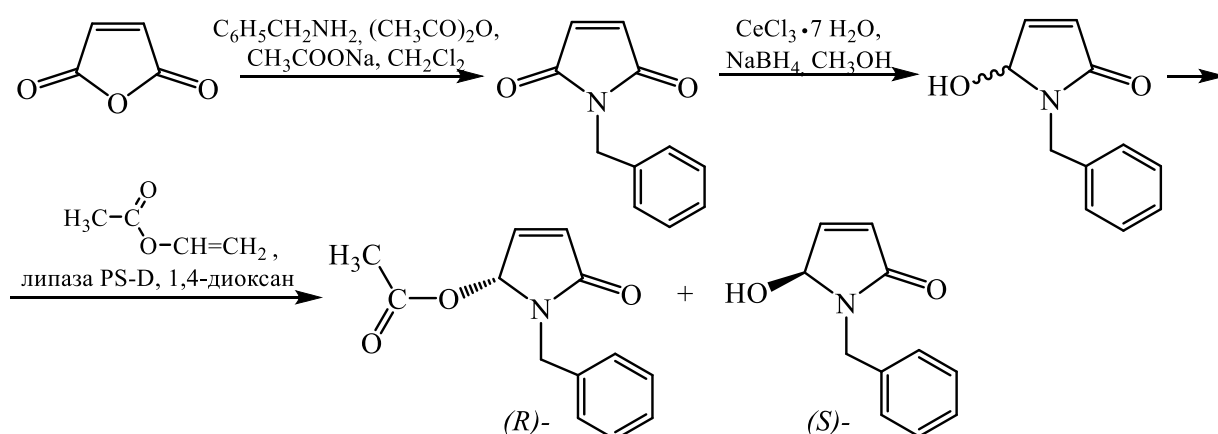
Позднее эти же авторы [172] предложили более простой способ синтеза *небрацетама*. Он заключается в дегидратации амида N-бензил-2-пирролидон-4-карбоновой кислоты в присутствии хлорокиси фосфора и последующего гидрирования полученного нитрила на никеле Ренея в метаноле или палладиевом катализаторе в смеси метанола с водой с добавлением аммиака. Выход *небрацетама* в расчёте на исходный амид составил 87 %.



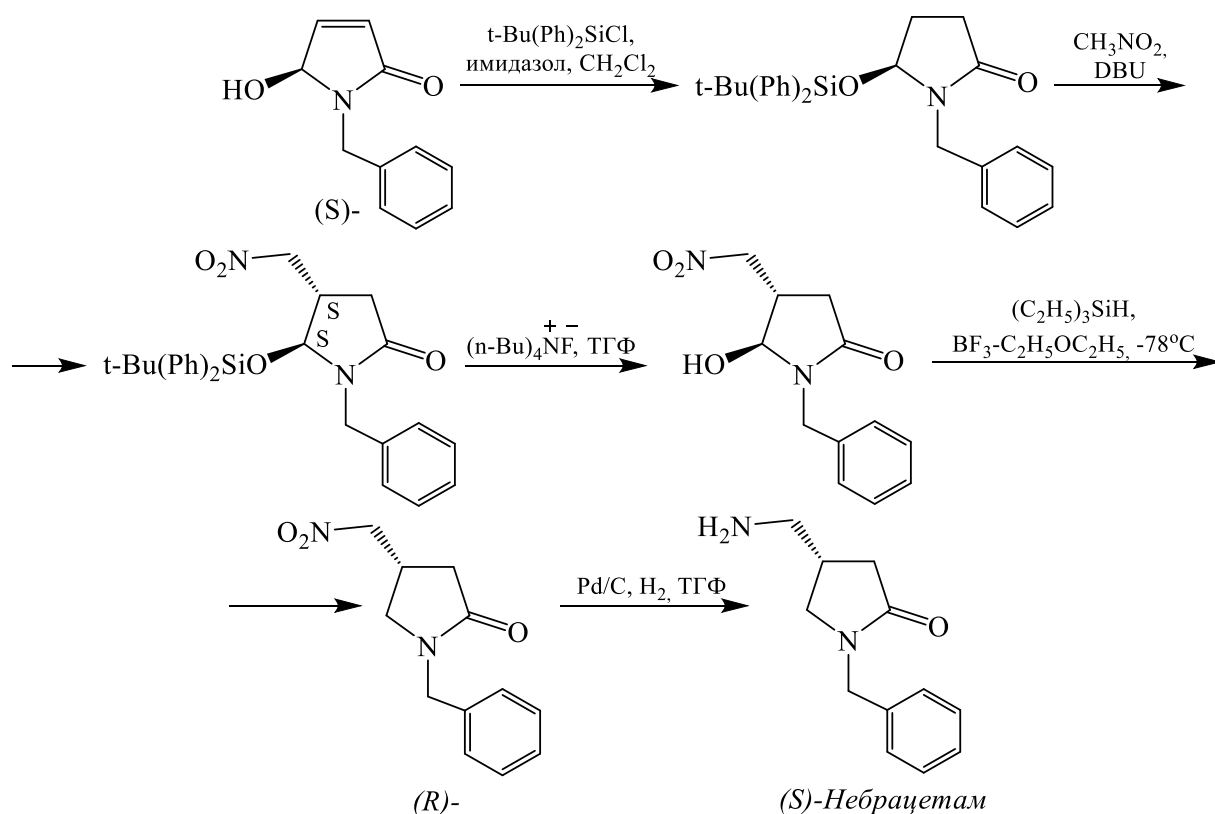
Рацемат *небрацетам* раскристаллизовывали в метаноле в присутствии L(+)- и D(-)-винной кислот. Последующей нейтрализацией выделенных тартратов гидроксидом натрия были получены (+) и (-)-энантиомеры *небрацетам* соответственно. Однако, их абсолютные конфигурации [(R)- или (S)-] определены не были [171, 172].

В литературных источниках [173, 174] содержатся сведения, что (-)-изомер *небрацетам* как активатор высвобождения ацетилхолина в звёздчатых ганглиях собаки в 10 раз активнее его (+)-изомера.

Энантиоселективный синтез (S)-энантиомера *небрацетам* впервые осуществлён N. Mase с соавторами в 2008 году [175]. Реакцией малеинового ангидрида с бензиламином в присутствии уксусного ангидрида и ацетата натрия в растворе хлористого метилена они получали 1-бензилпирролиндион. Его восстановление NaBH_4 в метаноле и последующая реакция рацемата гидроксилактама с винилацетатом в присутствии фермента липазы приводили к получению смеси не прореагировавшего (S)-гидроксилактама и его ацетильного производного.

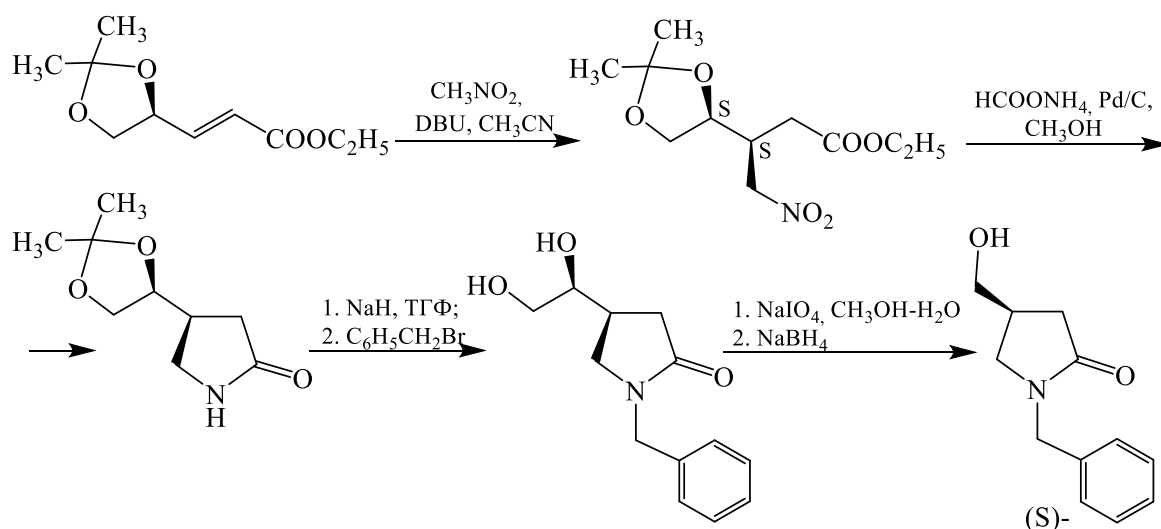


Методом дробной перекристаллизации полученной смеси авторы работы [175] получили хиральный (S)-лактам (ее >99 %) с выходом 38 % в расчёте на исходный малеиновый ангидрид. Ключевой стадией синтеза (S)-энантиомера *небрацетама* является михаэлевское присоединение нитрометана к *t*-Bu(Ph)₂Si-(S)-лактаму в присутствии хирального катализатора DBU, в результате которого образуется преимущественно (4S,5S)-диастереомер (ее 86 %). Последующие превращения аддукта путём последовательных стадий снятия защиты, дезоксигенирования и восстановления нитрогруппы на палладиевом катализаторе в тетрагидрофуране привели к целевому (-)-изомеру *небрацетама* с выходом 48 %.



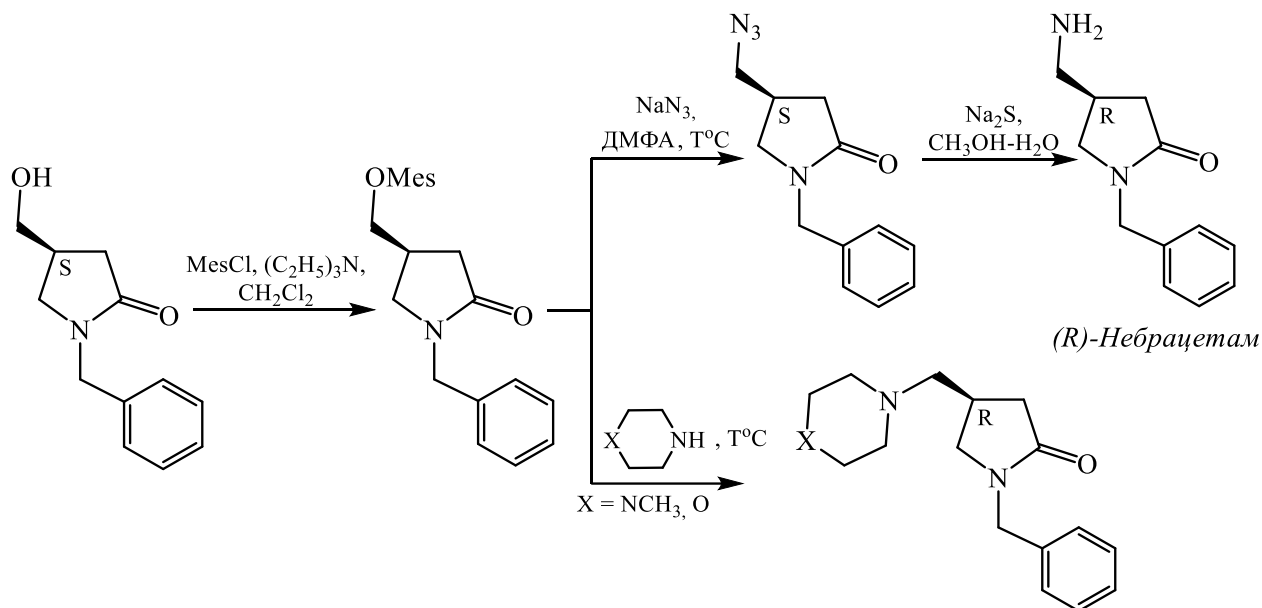
Изучение оптической активности синтезированного (S)-небрацетама показало, что он является левовращающим (-)-изомером. Таким образом, представленный в работе [175] хемоэнзиматический способ синтеза *небрацетама* позволил её авторам экспериментально доказать принадлежность (-)-энантиомера *небрацетама* к (S)-конфигурации.

Для синтеза (R)-энантиомера *небрацетама* авторы работ [176, 177] применили иную стратегию. По методике, описанной ими ранее в статье [176], получили гомохиральный (S)-(-)-N-бензил-(4S)-4-[(S)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-пирролидон. Для этого диоксаланзамещённый акрилат вводили в реакцию с нитрометаном в ацетонитриле в присутствии хирального катализатора DBU и выделяли *син*-аддукт (нитроэфир) с высокой степенью диастереоселективности (*син* : *анти* = 9 : 1). Дальнейшее его восстановление на палладиевом катализаторе в метаноле, сопровождалось гетероциклизацией. Последующие стадии снятия диоксалановой защиты, N-бензилирования пирролидонового цикла и окислительно-восстановительных превращений этиленгликолевого заместителя привели к (S)-(-)-1-бензил-4-гидроксиметил-2-пирролидону с общим выходом 28 % в расчёте на исходный акрилат [176].



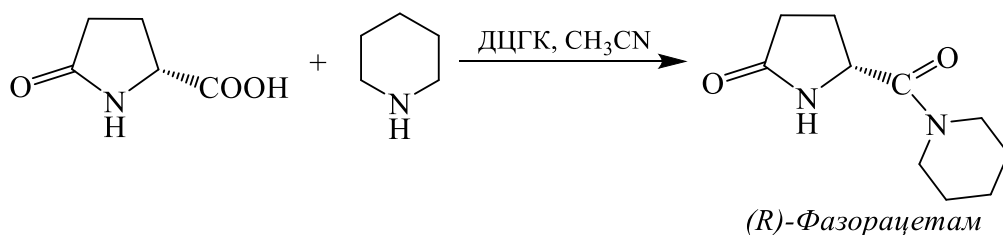
На основе этого соединения в более поздней работе эти авторы разработали синтез (R)-*небрацетама* [177]. С этой целью проведена серия последовательных превращений (S)-(-)-1-бензил-4-гидроксиметил-2-пирролидона: метилирование гидроксигруппы, нуклеофильное замещение метильной на азидную группу и восстановление её до аминогруппы. В результате (R)-(-)-*небрацетам* получен с выходом 68 % в расчёте на (S)-(-)-2-пирролидон. Разрабатывая метод синтеза *небрацетама*, авторы работы [177] показали, что метильное производное 2-пирролидона в реакциях с N-метилпиперазином или морфолином образует с высокими выходами соот-

ветствующие аналоги *небрацетама*, которые можно рассматривать как перспективные вещества для изучения их биологической активности.



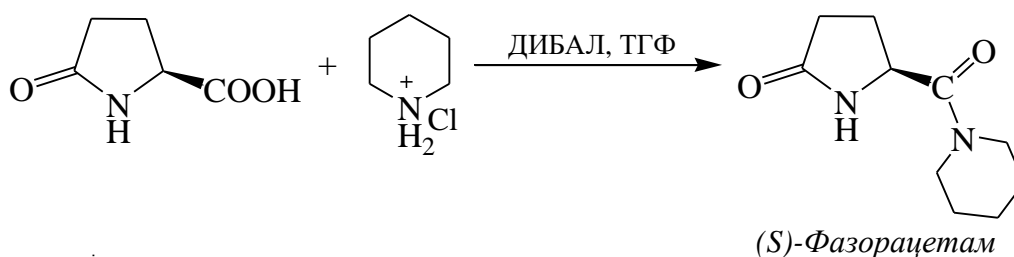
На основании проведённых исследований оптической активности (R)-изомера *небрацетама* авторы статьи [177] установили, что он обладает левым вращением (-). Однако этот вывод не согласуется с данными, полученными Mase N. с соавторами [175], которые установили левое (-) вращение для синтезированного ими (S)-изомера *небрацетама*.

Ещё один представитель рацетамов – *фазорацетам* (5R)-5-(пиперидин-1-карбонил)-2-пирролидон впервые был получен в 1992 году реакцией D-пироглутаминовой кислоты с пиперидином в присутствии дициклогексилкарбодиимида (ДЦГК). Выход *фазорацетама*, при этом, составил 88 % [178].

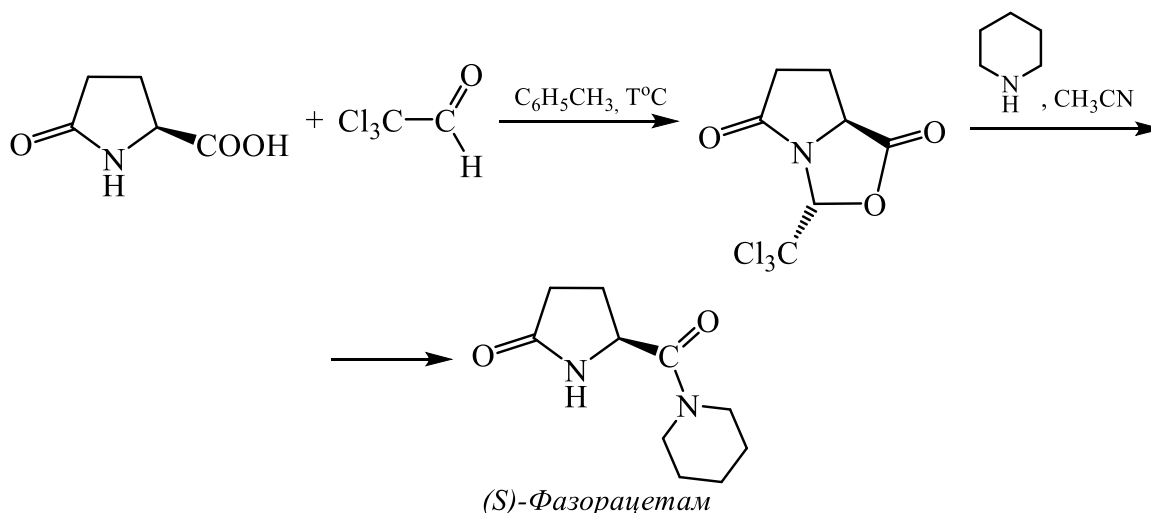


Результаты изучения биологической активности в опытах на крысах показали, что *фазорацетам* обладает ноотропными свойствами в сочетании с низкой токсичностью [178].

Изучая реакции восстановительного аммонолиза лактонов и сложных эфиров в присутствии диизобутиллитийгидрида (ДИБАЛ) Х.-М. Deng с соавторами [179] синтезировали (*S*)-*фазорацетам*. Так, реакция этилового эфира (*S*)-пироглутаминовой кислоты с гидрохлоридом пиперидиния в присутствии ДИБАЛ протекала без рацемизации асимметрического центра и завершалась выделением (5*S*)-5-(пиперидин-1-карбонил)-2-пирролидона (энантиомера *фазорацетама*) с выходом 52 %.



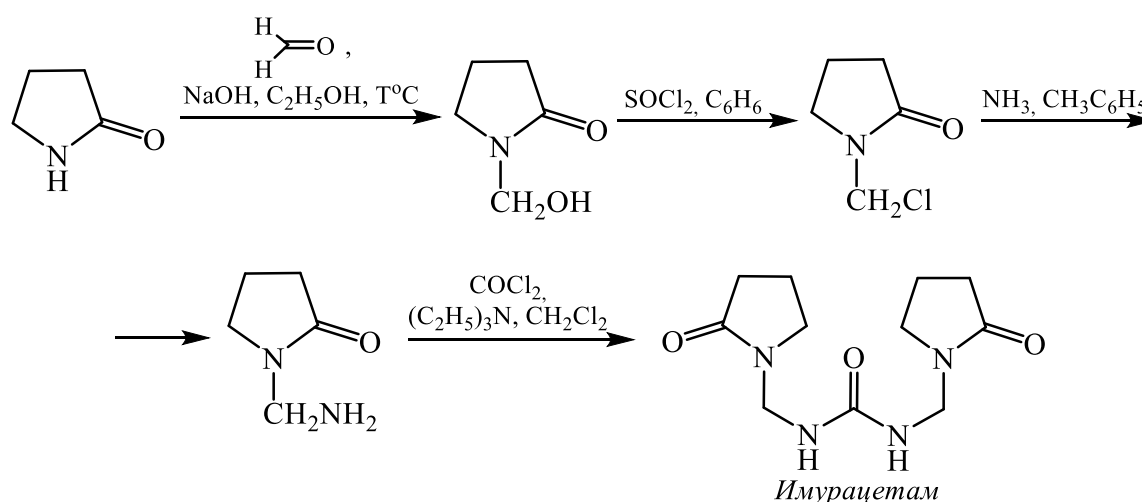
В литературных источниках [180] описан удобный способ получения амидов (*S*)-пролина и (*S*)-пироглутаминовой кислоты, в том числе, *фазорацетама* через стадию образования соответствующих 2-трихлорметил-оксазолидин-4-онов. Например, кипячение смеси (*S*)-пироглутаминовой кислоты с хлоралем в толуоле и удалением воды с помощью насадки Дина-Старка привело к синтезу трихлорметил-оксазолидинону. Последующее взаимодействие его с пиперидином в ацетонитриле не сопровождалось рацемизацией и привело к образованию (5*S*)-5-(пиперидин-1-карбонил)-2-пирролидону – *фазорацетаму* с общим выходом 68 %.



1.3.3. Методы получения имурацетама, ролзирацетама, димирацетама

Необходимо отметить, что в патенте США [181] представлены методы синтеза структурно однотипных рядов 1,3-дизамещённых производных мочевины и тиомочевины. Их субстанции и фармацевтические композиции обладают свойством влиять на мнемические* процессы животных в условиях гипоксии. Среди производных 1,3-дизамещённых мочевины автор патента Jean de Lannoy [181] синтезировал 1,3-бис[(2-пирролидон-1-ил)метил]карбамид, известный впоследствии как ноотропный препарат *имурацетам* [182, 183].

Исходным веществом для получения *имурацетама* является 2-пирролидон, при взаимодействии которого с формальдегидом в этаноле получают 1-гидроксиметил-2-пирролидон [181]. Последующие реакции его с тионилхлоридом в абсолютном бензоле и аммонолиз образовавшегося 1-хлорметил-2-пирролидона жидким аммиаком привели к выделению соответствующего N-аминометиллактама. На последней стадии N-аминометил-2-пирролидон конденсируют с фосгеном в растворе метиленхлорида в присутствии триэтиламина и получают целевой 1,3-бис[(2-пирролидон-1-ил)метил]карбамид - *имурацетам* - с выходом 64.4 %.

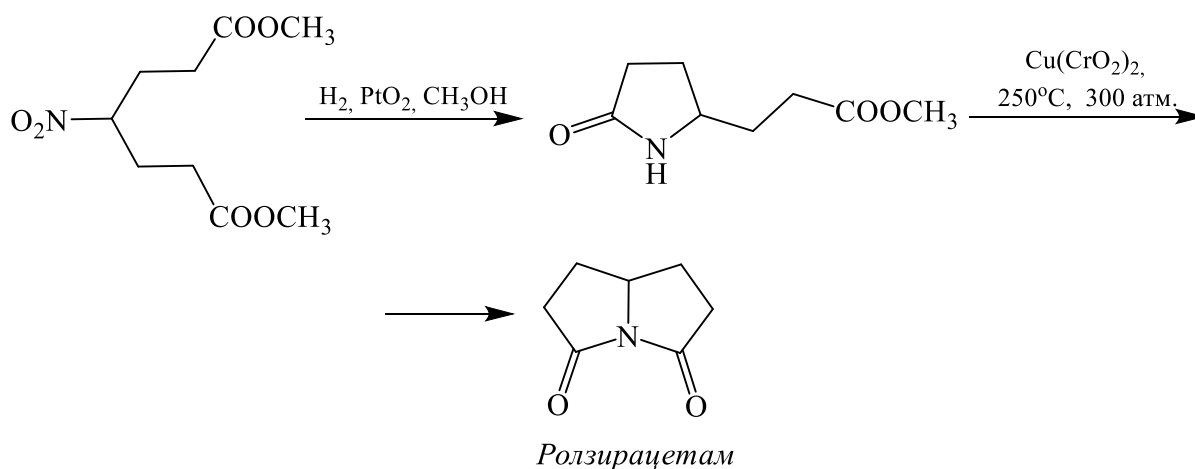


* Мнемические процессы – это процессы, обеспечивающие запоминание, сохранение и воспроизведение в головном мозге информации, полученной при взаимодействии человека с окружающим миром. Благодаря им человек может накапливать знания и использовать прошлый опыт в овладении новыми действиями и различными видами деятельности.

Несмотря на использование ядовитого фосгена Jean de Lannoy [181] характеризует разработанный им метод как простой в аппаратном оформлении и легко масштабируемый; вследствие этого он является пригодным для получения целевых 1,3-дизамещённых производных мочевины и тиомочевины в промышленных объёмах [181].

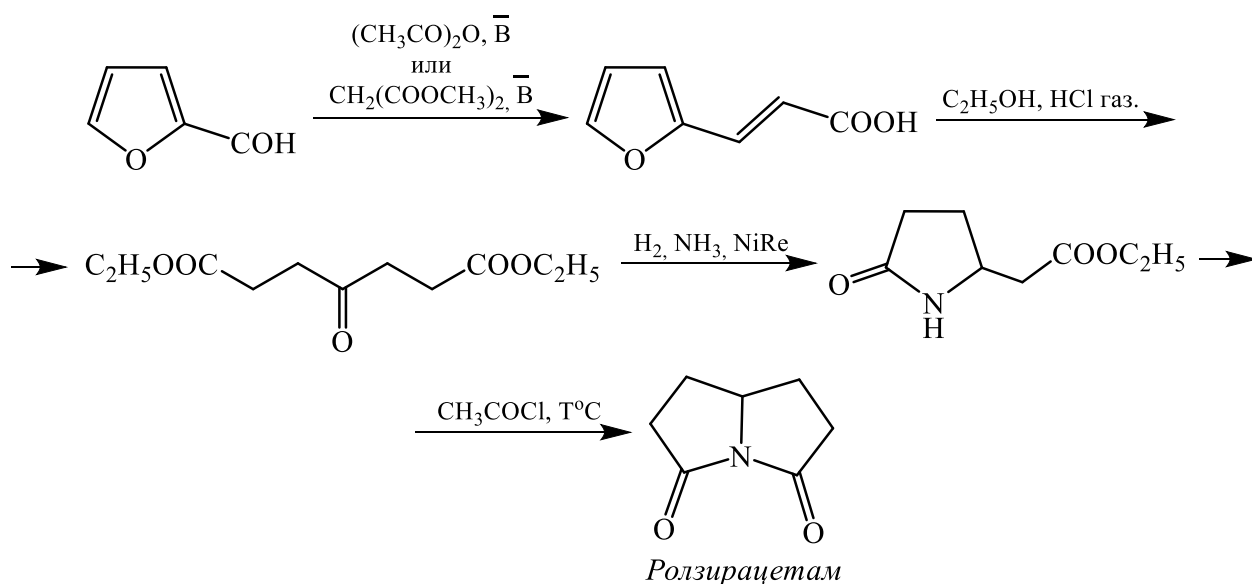
В 1947 году впервые был синтезирован оригинальный по своей структуре представитель рацетамов – *ролзирацетам* (3,5-дикетопирролизидин), молекулу которого можно рассматривать как состоящую из двух конденсированных пирролидоновых циклов [184].

В качестве исходного соединения для получения *ролзирацетама* N. Leonard с соавторами [184] использовали диметилловый эфир 4-нитропимелиновой кислоты. Гидрирование его в присутствии оксида платины сопровождалось внутримолекулярной гетероциклизацией с образованием 5-метоксикарбонилэтил-2-пирролидона, который затем выдерживали в атмосфере водорода в присутствии хромита меди $[\text{Cu}(\text{CrO}_2)_2]$ при высокой температуре и давлении 300 атм. в течение 30 часов. После очистки получали целевой 3,5-дикетопирролизидин с выходом более 60 % в расчёте на диметилловый эфир 4-нитропимелиновой кислоты.



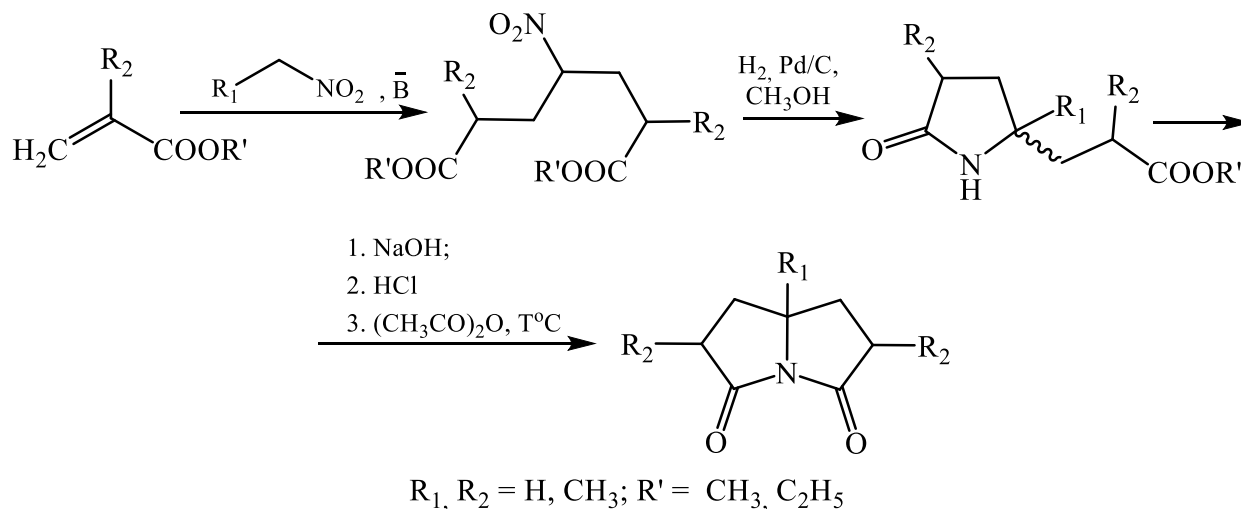
3,5-Дикетопирролизидин использовался в качестве хорошего прекурсора для получения пирролизидина, но и его биологическая активность не была изучена [184].

Известен более простой и дешёвый метод синтеза 3,5-дикетопирролизидина методом химической модификации фурилакриловой кислоты [185]. Она довольно легко может быть получена из фурфурола и уксусного ангидрида по реакции Перкина, или взаимодействием фурфурола с малоновым эфиром в присутствии основания. Далее фурилакриловую кислоту этерифицировали этанолом в присутствии сухого хлороводорода. Образовавшийся диэтиловый эфир 4-кетопимелиновой кислоты подвергали гидрированию на скелетном никелевом катализаторе в растворе аммиака и получали соответствующее производное 2-пирролидона. Затем сырой продукт кипятили с ацетилхлоридом и после обработки неочищенного вещества получали целевой пирролизидин с выходами 32 % (в расчёте на фурфурол при использовании уксусного ангидрида) или 25 % (в расчёте на фурфурол при использовании малонового эфира) [185].



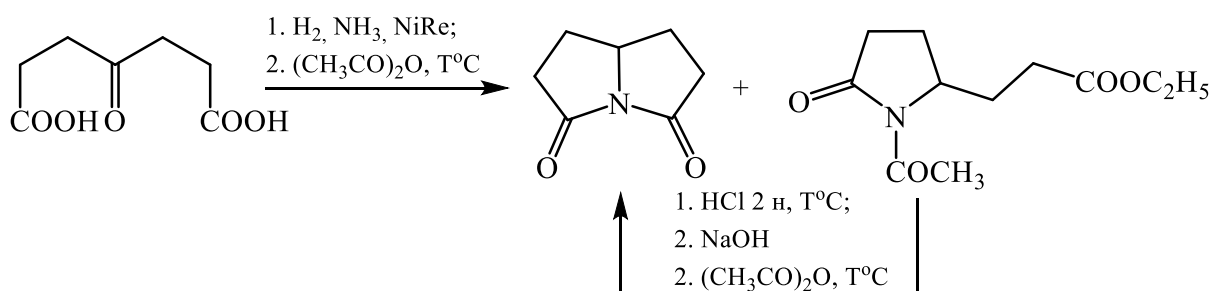
Отметим, что для проведения биоскрининга были получены 3,5-дикетопирролизидин (*ролзирацетам*) и несколько типов его замещённых аналогов [186]. Эти вещества синтезированы по схеме, предложенной в работе [184], но для осуществления реакций были выбраны другие условия. Так, например, эфиры 4-нитропимелиновой кислоты, синтезированные конденсацией акрилатов с нитроалканами, подвергали гидрированию на палладиевом катализаторе и получали производные 2-пирролидона. Последующие стадии

их превращений - щелочной гидролиз и кипячение в уксусном ангидриде в течение 18 часов - позволили авторам статьи [186] получить с хорошими выходами целевые 3,5-дикетопирролизидины, в том числе и *ролзирацетам*.



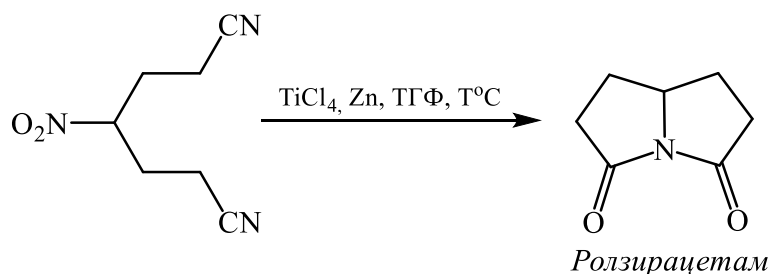
Изучение антиамнестической активности *ролзирацетама* и его производных на мышах в условиях судорожного синдрома, вызванного электрошоком, показало, что введение в пирролизидиновый цикл атома серы (как гетероатома) или алкильных заместителей снижает эффект их активности. Более того, в опытах на взрослых макаках резус обнаружено ускорение отложенных пространственных реакций под действием *ролзирацетама*, что указывает на перспективность его применения для лечения когнитивных нарушений у человека [186].

R. Alonso с соавторами [187] разработали метод синтеза *ролзирацетама*, который базируется на восстановительном аминировании 4-кетопимелиновой кислоты и последующем кипячении продукта восстановления в присутствии уксусного ангидрида.



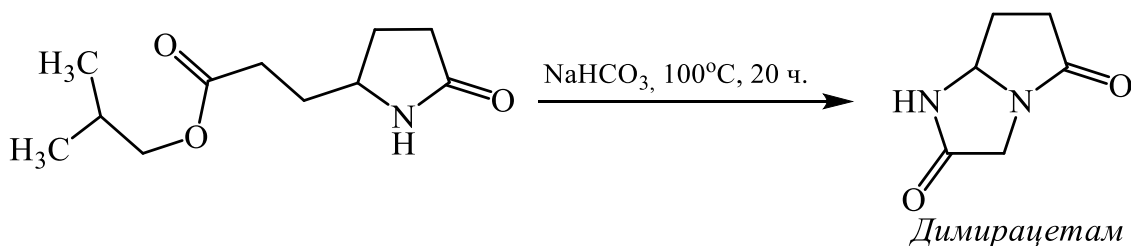
После выделения *ролзирацетама* из реакционной массы в маточном растворе содержалось значительное количество этилового эфира 2-(N-ацетил-2-пирролидон)пропановой кислоты. В связи с этим, пирролидонкарбоновый эфир гидролизovali в кислой среде, нейтрализовали реакционную массу, а затем кипятили полученную кислоту в уксусном ангидриде и выделяли дополнительное количество *ролзирацетама*, суммарный выход его составил 50 % [187].

Оригинальный метод получения *ролзирацетама* на основе динитрила 4-нитропимелиновой кислоты предложили J. Chen с соавторами [188]. Им удалось осуществить внутримолекулярную гетероциклизацию с участием циано- и нитрогруппы, индуцируемую титановым реагентом с низкой валентностью, образующимся из тетрахлорида титана и цинкового порошка в тетрагидрофуране.



Реакционную массу кипятили в течение 20 часов и выделяли *ролзирацетам* с выходом 38 %.

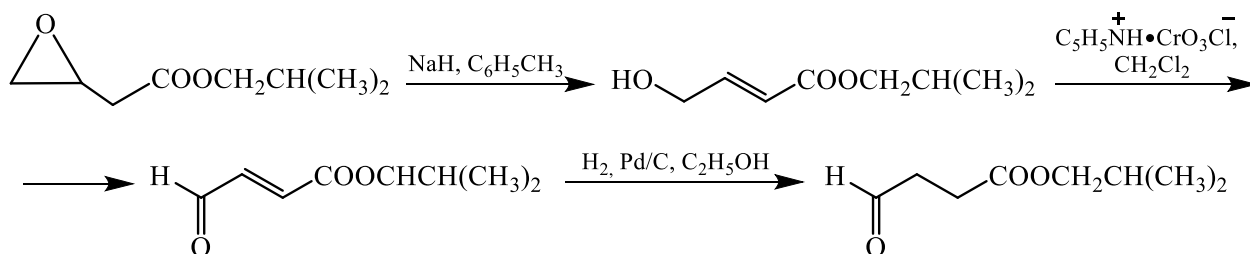
В 1991 году в патенте [189] был описан метод синтеза оригинального представителя рацетамов - *димирацетама* (R,S)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пиррол[1,5-a]имидазол-2,5-диона. Нагреванием в течение 20 часов водного раствора гидрохлорида 2-оксо-5-имидазолидинпропаната в присутствии гидрокарбоната натрия удалось получить *димирацетам*.



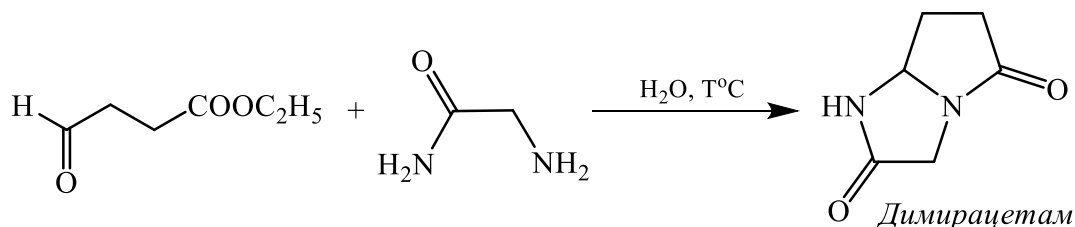
После очистки методом колоночной хроматографии сырого продукта выделяли *димирацетам* с выходом 37 %. Первичные биологические испытания показали, что он проявляет психотропную активность [189].

Позднее, этими же авторами был описан метод синтеза серии дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]имидазол-2,5(3Н,6Н)-дионов, содержащих в своей структуре конденсированные циклы 2-пирролидона и 4-имидазолидона и являющихся структурными аналогами *пирацетама* [190].

В этом случае стратегия синтеза *димирацетама* включает следующие стадии: превращение изобутилового эфира 3,4-эпоксибутановой кислоты в изобутиловый эфир γ -гидроксикротоновой кислоты, окисление спиртовой группы последнего пиридинхлорхроматом и восстановление кратной связи с образованием изобутилового эфира альдегидокислоты [190].

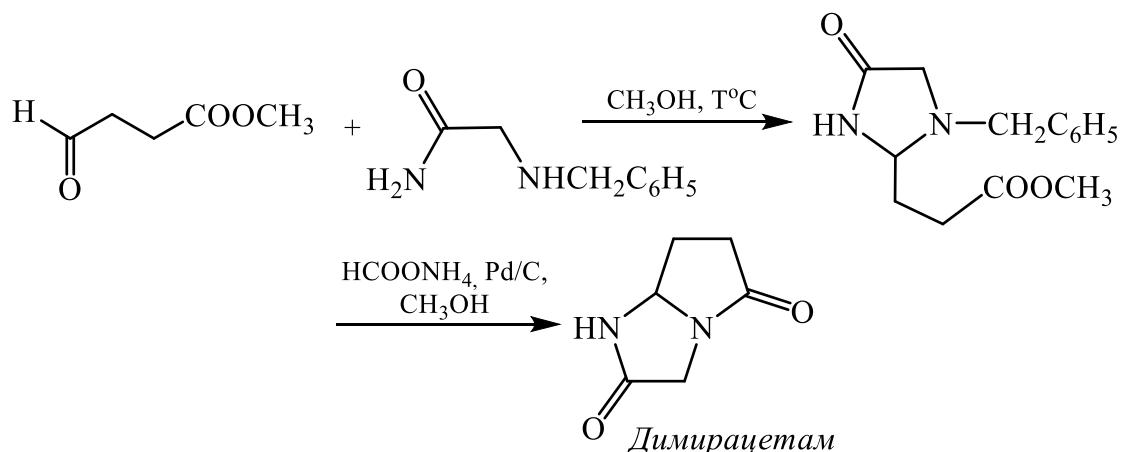


Последующее кипячение водного раствора альдегидоэфира с амидом глицина сопровождалось формированием бициклической системы без выделения промежуточного продукта (4-имидазолидинона). К сожалению, по этому методу *димирацетам* и его аналоги выделяли с низкими выходами (до 30 %) [190].



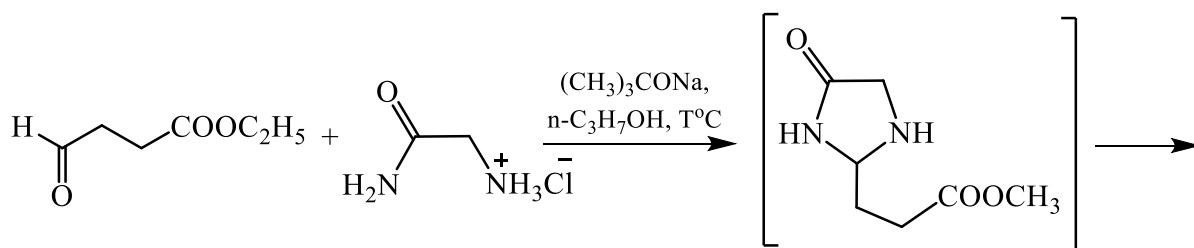
С целью увеличения выхода *димирацетама* эти же авторы [190] вместо амида глицина использовали более стабильный 2-(бензиламино)ацетамид, который при кипячении с метиловым эфиром альдегидокислоты в метаноле в течение 3 часов образовывал производное 4-имидазолидинона с выходом

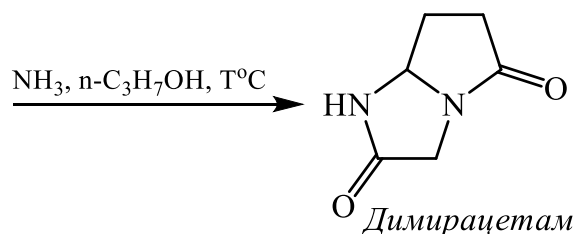
85.3 %. Дальнейшее восстановление его на катализаторе Pd/C в присутствии формиата аммония в метаноле сопровождалось отщеплением бензильной группы и гетероциклизацией, что приводило к *димирацетаму* с выходом 81 %.



Изучение биологическая активность *димирацетама* на крысах со скополамин-индуцированной амнезией в тестах пассивного избегания показало, что он обладает высокой антиамнестической активностью. Более того, *димирацетам* полностью сохранял свою активность при пероральном введении и оказался в 20-30 раз более активным по сравнению с эталоном сравнения - *оксирацетамом* [190].

В 2012 году С. Farina с соавторами [191] по аналогичной схеме осуществили однореакторный синтез *димирацетама*. Метод основан на конденсации этилового эфира 4-оксобутановой кислоты с гидрохлоридом глицинамида в присутствии трет-бутилата натрия с последующим добавлением в реакционную массу раствора аммиака в пропанол-1. Он может быть осуществлён как в водном, так и спиртовом растворе при длительном кипячении.





Существенно, что за один цикл было получено 65 г *димирацетама* (выход 58.1 %). Следовательно, преимуществом этого способа получения *димирацетама* является возможность его масштабирования, что делает его пригодным для использования в промышленности [191].

Таким образом, анализ литературы по способам синтеза *рацетамов* показал, что в последние десятилетия большое внимание исследователей уделяется разработке методов их получения, особенно, в виде индивидуальных энантиомеров. В связи с этим, довольно часто используются модификации методов, хорошо зарекомендовавших себя ранее. Усовершенствования методик синтеза *рацетамов*, направленные на получение их энантиомеров, связаны с использованием оптически чистых исходных реагентов либо применением асимметрических катализаторов на одной из стадий химических превращений. Продолжение исследований в этом направлении является важной предпосылкой для создания новых малотоксичных и высокоэффективных лекарственных препаратов.

1.4. Строение пирацетама и его аналогов

Строение 2-оксо-1-пирролидинилацетамида и его замещенных широко изучается методами ИК, ЯМР ^1H спектроскопии с привлечением теоретических расчетов и рентгеноструктурного анализа (РСА) [109, 192-206].

Согласно данным рентгеноструктурного анализа [205] (рис. 1.4.1), в молекуле *пирацетама* пятичленный цикл $\text{C}(1)\text{C}(2)\text{C}(3)\text{C}(4)\text{N}(1)\text{O}(1)$ имеет форму «полукресло». Внутренние углы пирролидинового цикла имеют величины от 105.1° до 116.3° , причем самый большой угол у атома $\text{N}(1)$ и наименьший - у атома $\text{C}(3)$. Атом $\text{O}(1)$ смещён от лактамного цикла на 0.042 \AA ; торсионные углы между атомом $\text{O}(1)$ и плоскостями $\text{O}(1)\text{C}(1)\text{N}(1)\text{N}(4)$ и $\text{O}(1)\text{C}(1)\text{N}(1)\text{C}(5)$ составляют 176.6° и 11.5° , соответственно. Атомы ацетамидной группы $\text{C}(5)\text{C}(6)\text{O}(2)\text{N}(2)$ лежат в одной плоскости. Угол между пятичленным циклом и ацетамидной группой приближается к 90° и составляет 89.8° . Кроме этого, по данным РСА для *пирацетама* характерно наличие внутри- и межмолекулярных водородных связей между атомами водорода амидной группы и кислорода карбонильной группы пирролидинового цикла. Наличие межмолекулярных водородных связей обуславливает нахождение молекул *пирацетама* в ассоциированном состоянии [198, 203].

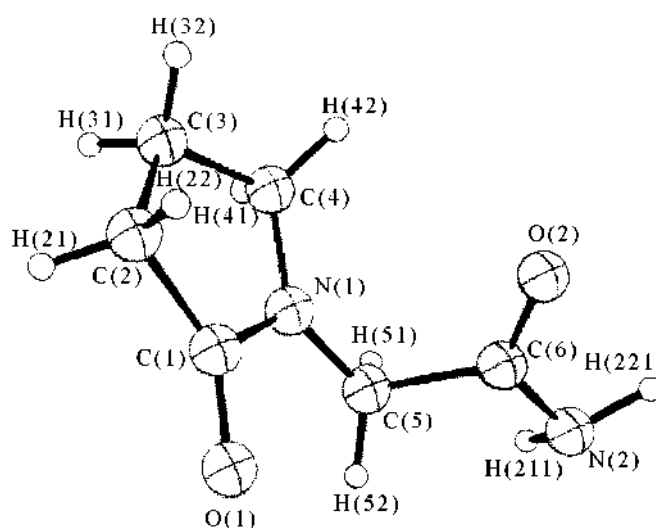


Рис. 1.4.1. Геометрия молекулы пирацетама по данным рентгеноструктурного анализа [205].

С помощью рентгеноструктурного анализа также изучено пространственное строение *оксирацетама* – 4-гидрокси-2-оксо-1-пирролидинил-ацетамида (рис. 1.4.2) [200, 202, 204].

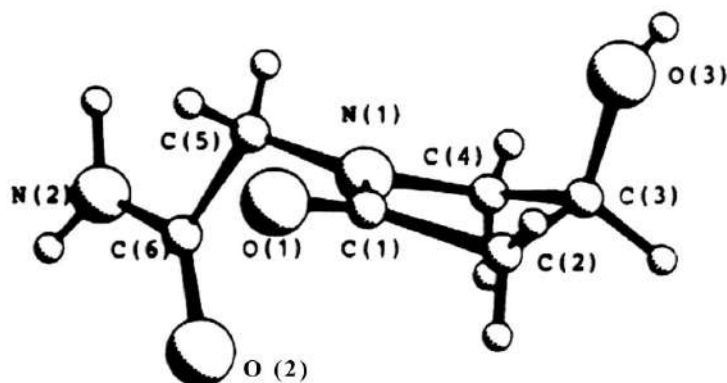


Рис. 1.4.2. Геометрия молекулы *оксирацетама* по данным рентгеноструктурного анализа [200].

Молекула *оксирацетама* при C(4) атоме пирролидинового цикла содержит гидроксигруппу в аксиальном положении, как наиболее выгодном. Пятичленный цикл имеет конформацию «конверт»; атом C(3) отклонён на 0.49 Å от атомов N(1)C(1)C(2)C(4). Кроме этого, в молекуле атомы C(5)C(6)N(2)O(2) ацетамидной группы находятся в одной плоскости. Плоскость ацетамидной группы и «конверт» практически перпендикулярны друг другу; соответствующий угол между ними $\sim 87.9^\circ$. В кристалле молекулы *оксирацетама* связаны двумя межмолекулярными водородными связями: OH...O=C(6) и NH...O=C(1) [200].

Кроме этого, в литературных источниках приводятся данные рентгеноструктурного анализа, ИК и ЯМР ^1H спектроскопии о строении и других аналогов *пирацетама* - *прамирацетама*, *нефирацетама*, *карфедона* [109, 201, 206].

Интересно, что в молекуле *прамирацетама*, как и в молекуле *оксирацетама*, пятичленный цикл C(1)C(2)C(3)C(4)N(1) имеет конформацию «конверт». Атом C(3) смещён от C(1)C(2)C(4)N(1) на 0.31 Å. «Конверт» формирует угол с плоскостью амидной группы равный 71.4° . Все валентные углы

и длины связей в молекуле соответствуют ожидаемым стандартным значениям (рис. 1.4.3) [201].

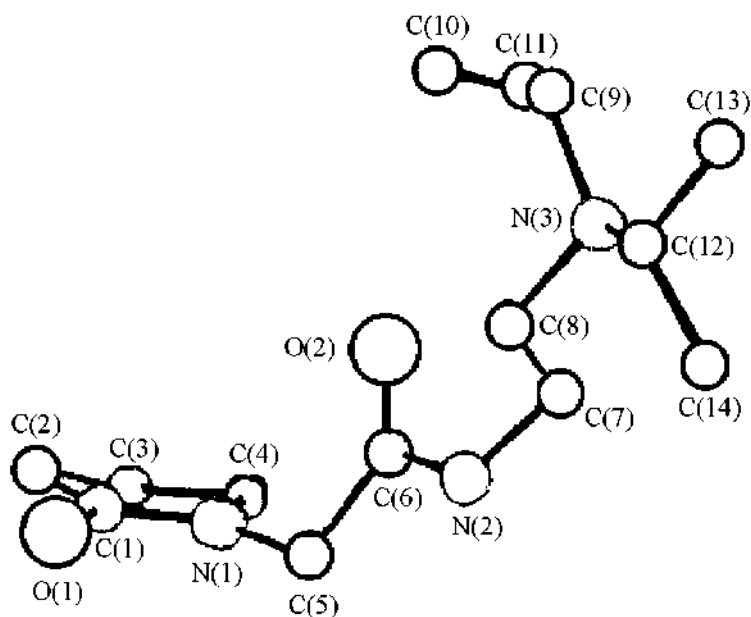


Рис. 1.4.3. Геометрия молекулы прамирацетама по данным рентгеноструктурного анализа [201].

Авторами работы [206] методом РСА изучено пространственное строение *карфедона (фенотропила)* (рис. 1.4.4.). Вещество кристаллизуется в виде рацемата – двух независимых энантиомерных молекул [206]. Их различие касается конфигурации асимметрических атомов C(4) и C(16) пятичленных циклов. Оба цикла имеют конформацию «конверт» с выходом из плоскости атомов C(4) и C(16) гетероцикла; торсионные углы C(6)N(2)C(3)C(4) и аналогичный ему C(18)N(4)C(15)C(16) составляют -23° и 25° соответственно. Таким образом, конформации лактамных циклов молекул энантиомеров совпадают довольно точно [206]. Молекулы в кристалле образуют межмолекулярные взаимодействия двух типов: контакты NH...O (ацетамидного фрагмента) и NH...O (лактamных циклов). Найденные водородные связи авторы характеризуют как средние по силе взаимодействия [206].

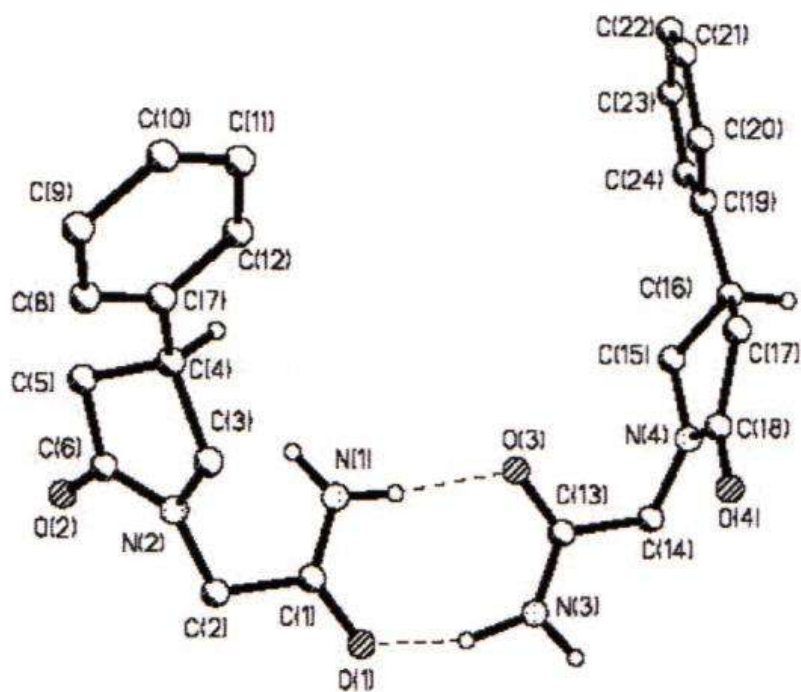


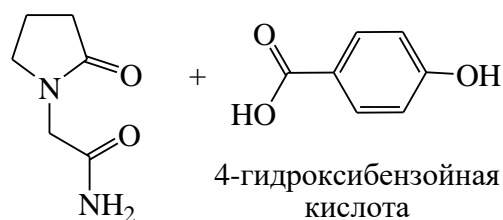
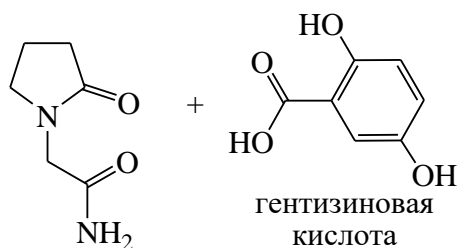
Рис. 1.4.4. Геометрия двух независимых молекул карфедона в кристалле по данным рентгеноструктурного анализа [206].

Изучение пространственного строения молекулы *пирацетама* и его наиболее фармакологически активных аналогов даёт исчерпывающую информацию об особенностях пространственного строения их молекул и упаковке молекул в кристаллах, однако эта информация не позволяет сделать корректный вывод о характере взаимодействия ноотропных агентов с рецепторами мембран.

1.5. Совместные кристаллы (со-кристаллы) пирацетама и его структурных аналогов с органическими кислотами и неорганическими солями

Создание многокомпонентных кристаллических композиций (или со-кристаллов), содержащих активные фармацевтические ингредиенты (АФИ), является перспективным направлением исследований медицинской химии и фармакологии, так как эти структуры отличаются от исходных субстанций физико-химическими свойствами (меньшая гигроскопичность, лучшая растворимость в воде, иные температуры плавления и др.) и биологической активностью.

В последние годы изучению многокомпонентных фармацевтических композиций, содержащих в качестве АФИ *рацетамы*, уделяется значительное внимание [207 - 216]. Разработаны методы получения со-кристаллических форм *рацетамов* с различными органическими кислотами и неорганическими солями. Например, со-кристаллы *пирацетама* и 2,5-дигидроксibenзойной (гентизиновой кислоты) получают путём нагревания их раствора в мольном соотношении 1 : 1 в ацетонитриле при 70°C в течение двух минут. Затем раствор охлаждают и медленно испаряют растворитель. Через 24 часа выделяют со-кристаллы *пирацетама* и гентизиновой кислотой в соотношении 1 : 1 [208]. Со-кристаллы *пирацетама* с 2,5-дигидроксibenзойной и 4-гидроксibenзойной кислотами, взятых в соотношении 1 : 1 получены механическим растиранием компонентов или медленным упариванием их растворов в ацетонитриле или воде [207].



Методом рентгеноструктурного анализа изучено строение всех полученных со-кристаллов. Они достаточно прочны и стабилизированы многочисленными межмолекулярными водородными связями (рис. 1.5.1).

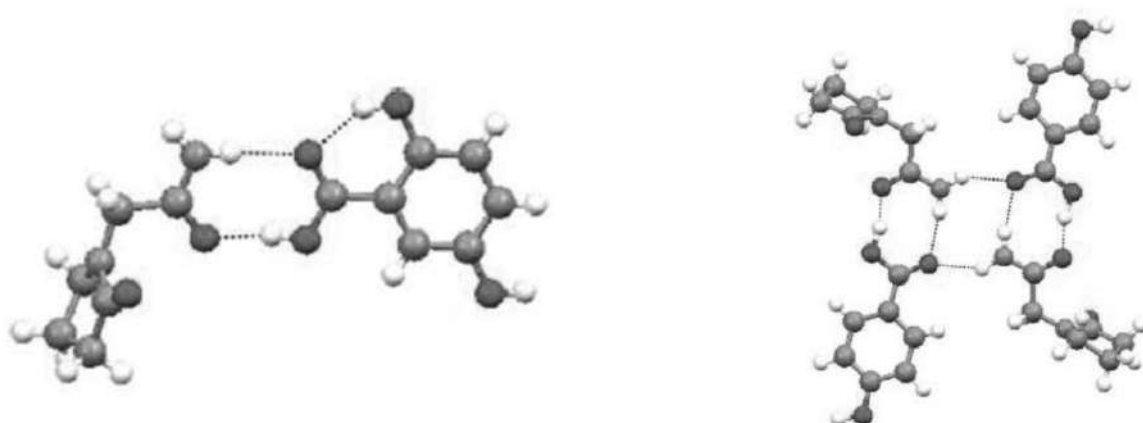


Рис. 1.5.1. Супрамолекулярные димерные и тетрамерные комплексы *пирацетама* с *гентиизиновой* и *4-гидроксibenзойной* кислотами в кристаллах по данным PCA [207].

Элементарным звеном со-кристалла *пирацетама* и *гентиизиновой* кислоты является димер, образующийся за счёт связей $O-H \cdots O=C$ и $N-H \cdots O=C$, а с *4-гидроксibenзойной* кислотой - тетрамеры [207].

Однако, со-кристаллы *пирацетама* и *4-гидроксibenзойной* кислоты в соотношении 1 : 1, полученные медленным упариванием их метанольного раствора, образуют со-кристаллогидраты, в которых лактамный карбонил молекулы *пирацетама* образует $N-H \cdots O=C$ водородные связи, карбонил молекулы *4-гидроксibenзойной* кислоты - бифуркатные водородные связи $O-H_{\text{кислоты}} \cdots O=C$ и $OH_{\text{воды}} \cdots O=C$, а гидроксильные группы кислоты образуют связи $O-H \cdots O_{\text{воды}}$. Общая супрамолекулярная структура со-кристаллогидрата состоит из лестничных слоёв, образующихся за счёт водородных связей между молекулами *пирацетама* и кристаллогидрата *гентиизиновой* кислоты (рис. 1.5.2). Показано, что дегидратация этих со-кристаллогидратов сопровождается значительными структурными перестройками [212].

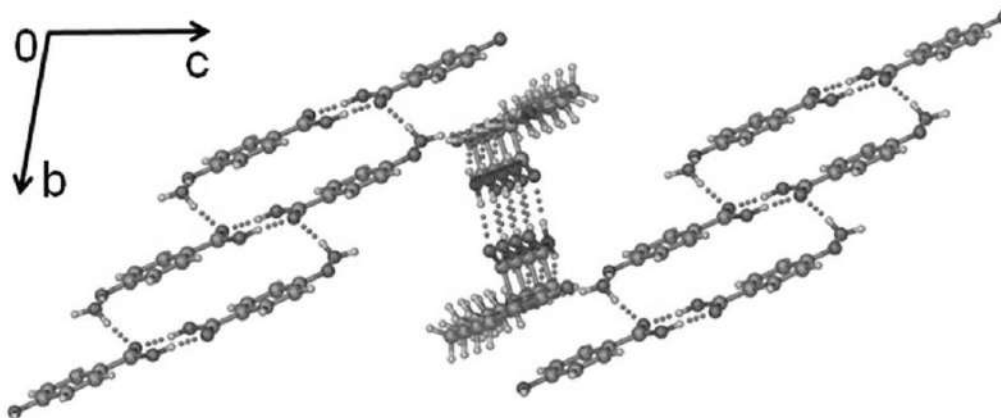
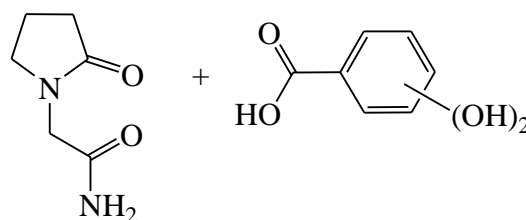


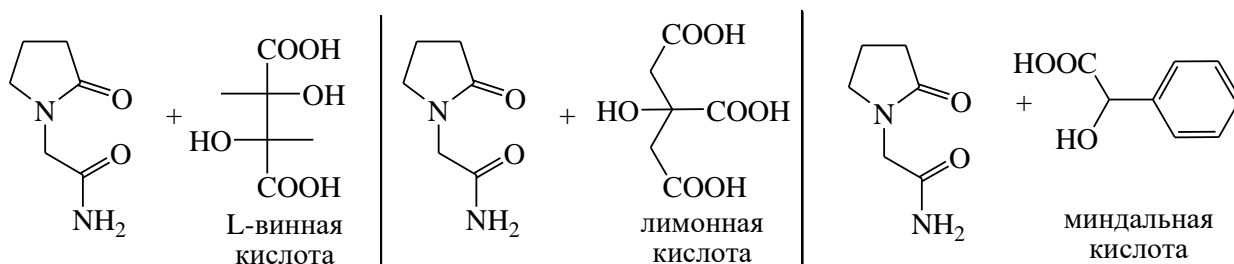
Рис. 1.5.2. Структура со-кристаллогидрата с чередующимися слоями молекул пирацетама и 4-гидроксibenзойной кислоты по данным РСА [212].

Изучено влияние положения гидроксигрупп в изомерных 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- и 3,5-дигидроксibenзойных кислотах на формирование их со-кристаллических форм с пирацетамом [208, 209]. Медленной кристаллизацией из ацетонитрила смеси пирацетама и соответствующей кислоты в молярном соотношении 1 : 1 были получены со-кристаллы практически со всеми дигидроксibenзойными кислотами, за исключением 2,6-изомера. По мнению авторов [209] такой результат связан с пространственными затруднениями, вызванными наличием двух гидроксильных групп и предпочтительным образованием внутримолекулярных водородных связей между гидроксильной и карбонильной группами. Оказалось, что положение гидроксильных групп в дигидроксibenзойной кислоте оказывает существенное влияние на формирование структуры со-кристалла с пирацетамом: со-кристалл с 2,3-изомером имеет ромбическую структуру, а с 2,4-, 3,4- и 3,5-измерами – моноклинную [209].



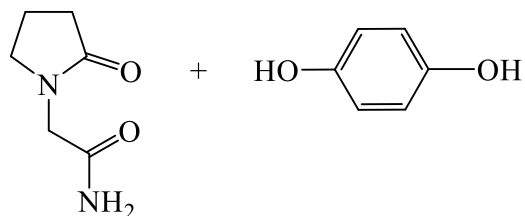
М. Viertelhaus с соавторами [210] изучали кристаллические структуры со-кристаллов пирацетама с другими органическими кислотами, содержащими гидроксигруппы: L-винной и лимонной кислотами в соотношениях 1 : 1

и 3 : 2, а также с рацематом миндальной кислоты и её L-изомером в соотношении 2 : 1.



Со-кристаллы получены в количествах нескольких сотен миллиграмм медленным выпариванием растворов исходных веществ в ацетонитриле или этилацетате, а также их перетиранием в присутствии минимальных количеств этих растворителей с добавлением воды. Показано, что со-кристаллы *пирацетама* с L-винной кислотой обладают повышенной гигроскопической устойчивостью по сравнению с *пирацетамом*. По данным РСА их кристаллическая структура также стабилизирована образованием прочных межмолекулярных водородных связей [210].

Результатам изучения различными физико-химическими методами (порошковый и монокристаллический рентгеноструктурный анализ, ЯМР¹H, ИК-спектроскопия, дифференциальная сканирующая калориметрия, термогравиметрический анализ) структуры со-кристалла такого важного АФИ как *пирацетам* с гидрохиноном посвящена статья авторов [211]. Они установили, что *пирацетам* и гидрохинон присутствуют в кристаллической структуре в соотношении 2 : 1 соответственно.



Сравнительный анализ кристаллических структур как супрамолекулярных синтонов показал, что в составе со-кристаллов присутствуют множественные прочные водородные связи как между молекулами *пирацетама* так и между ними и гидрохинона, образующиеся за счёт амидной, карбонильных групп лактама и гидроксильных групп гидрохинона (рис. 1.5.3, 1.5.4) [211].

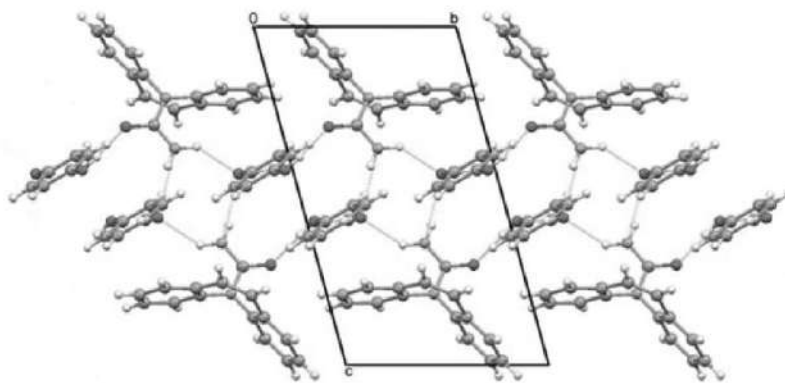


Рис. 1.5.3. Структура со-кристалла пирацетама и гидрохинона по данным РСА [211].

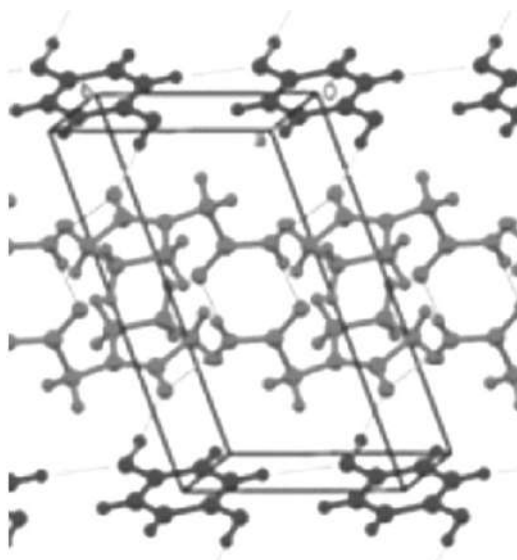
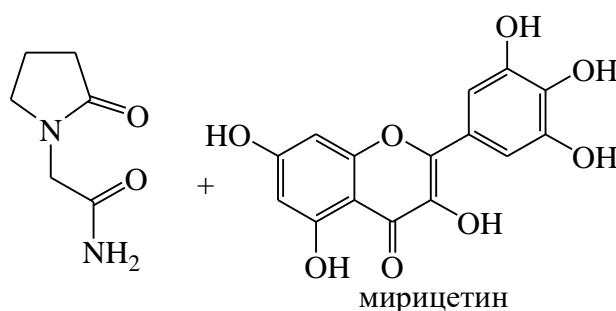


Рис. 1.5.4. Фрагмент слоистой кристаллической решётки со-кристалла пирацетама и гидрохинона по данным РСА [211].

М. Sowa с соавторами [215] получили оригинальный со-кристалл, содержащий два активных фармацевтических ингредиента - *пирацетам* и *мирицетин* в соотношении 1 : 1 двумя способами: путём медленного выпаривания из раствора изопропилового спирта в течение 13 суток или измельчением веществ с добавлением небольших количеств (две капли) различных растворителей. Последний метод даёт возможность получать со-кристаллы быстро и эффективно.



Структура полученных со-кристаллов изучена методами порошкового рентгеноструктурного анализа, спектроскопией комбинационного рассеяния, ЯМР¹H, ИК-спектроскопией и другими методами. Оказалось, что структуры всех со-кристаллов, независимо от метода их получения, идентичны. Так, в кристаллической решетке со-кристалла *пирацетама* и *мирицетина* реализуется трёхмерная связанная водородными связями структура, в которой молекулы *пирацетама* имеют ранее не описанную конформацию (рис. 1.5.5.).

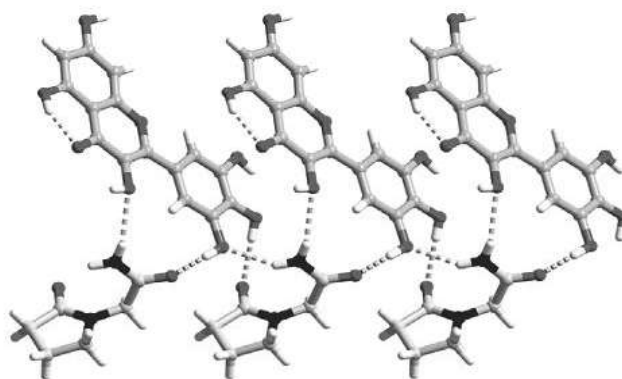
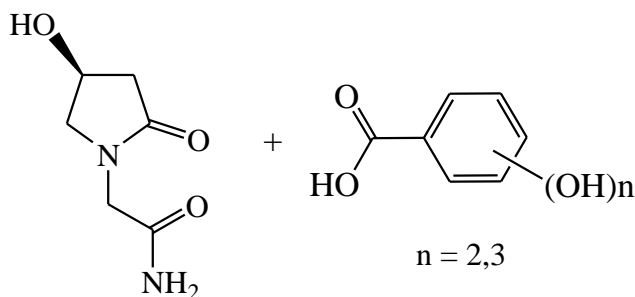


Рис. 1.5.5. Фрагмент кристаллической решётки со-кристалла *пирацетама* с *мирицетином* по данным PCA [215].

По мнению авторов [215] метод получения со-кристаллических форм измельчением компонентов с использованием небольших количеств растворителей может с успехом применяться в промышленных масштабах.

С целью повышения стабильности гигроскопичного *оксирацетама* получены со-кристаллы (S)- и (R,S)-*оксирацетама* с галловой и 3,4-дигидроксibenзойной кислотами [213]. Исходные ингредиенты растворяли в метаноле в эквимольных соотношениях, выдерживали при перемешивании, а затем упаривали в течение недели.



Установлено, что молекулы *оксиацетама* и соответствующей гидроксibenзойной кислоты присутствуют в кристаллической структуре сокристалла в соотношении 2 : 2 (на 2 молекулы *оксиацетама* приходится 2 молекулы галловой или 3,4-дигидроксibenзойной кислоты). Они образуют тетрамеры, стабилизированные межмолекулярными водородными связями. Например, две молекулы галловой кислоты и две молекулы (*S*)-*оксиацетама* за счёт межмолекулярных водородных связей (четыре O-H ... O и две N-H ... O) образуют тетрамеры, которые за счёт O-H ... O межмолекулярных водородных связей генерируют 2D-лист (рис. 1.5.6). Соседние 2D-листы, соединённые перекрёстными межлиственными водородными связями, формируют супрамолекулярную структуру - 3D-спираль.

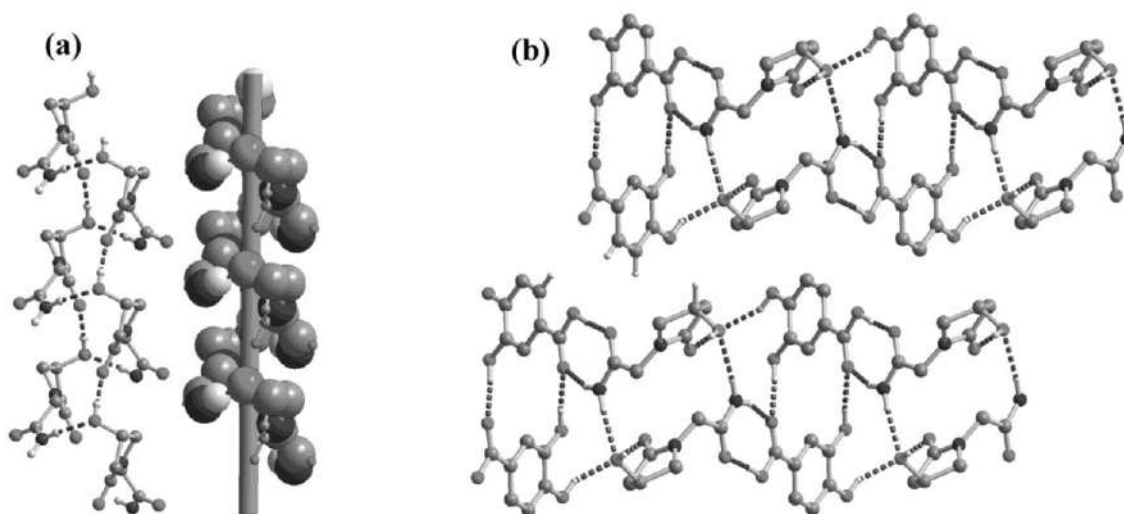
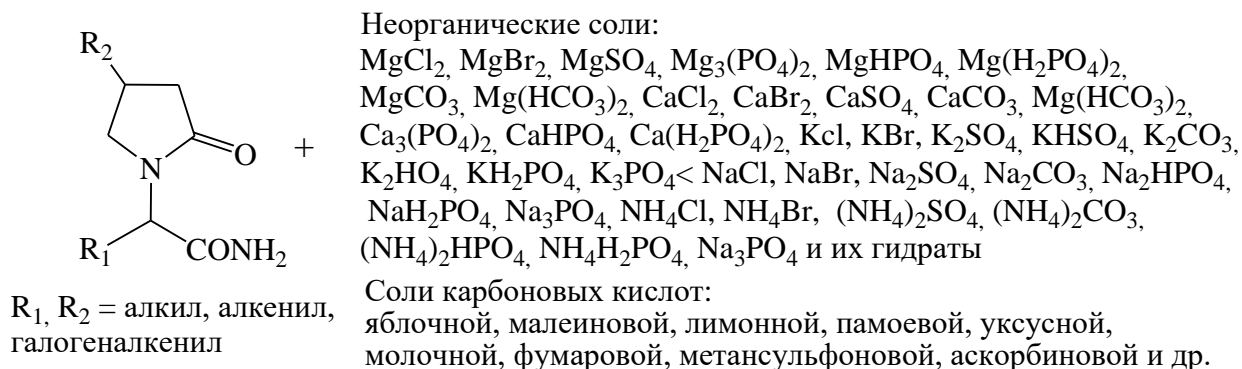


Рис. 1.5.6. Супрамолекулярные структуры со-кристаллов *S*-оксиацетама и галловой кислоты: левозакрученная 3D-спираль (а) и складчатый лист (б) по данным РСА [213].

Все полученные со-кристаллические структуры (*S*)- и (*R,S*)-*оксиацетама* проявляют повышенную гигроскопическую стабильность по сравнению с субстанцией (*S*)-*оксиацетама*, что имеет важное значение при изготовлении и применении лекарственных форм [213].

В описании патента [214] приведены методики получения сокристаллов структурных аналогов *пирацетама*, в частности таких фармакологически активных субстанций как *селетрацетам*

(2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-(2,2-дифторвинил)-2-оксопирролидин-1-ил]бутанамид и *бриварацетам* (2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-*n*-пропилпирролидин-1-ил]бутанамид, с неорганическими солями, а также с солями некоторых карбоновых кислот.



Например, медленным упариванием метанольного раствора *селетрацетама* или *бравирацетама* с хлоридом магния (мольное соотношение «*рацетам*» : «соль» = 2 : 1) получают со-кристаллы следующей стехиометрии: «*рацетам*»^x 0.5 MgCl₂ · 2 H₂O. Состав этих и других кристаллов изучен авторами патента [669] методом рентгенографии.

В 2012 году G. Springuel и T. Leyssens [216] впервые разработали новую методику энантиоспецифической сокристаллизации из раствора и показали перспективность этого подхода для разделения рацемических фармацевтических субстанций. Так, они установили, что в процессе сокристаллизации (R,S)-2-(2-пирролидон-1-ил)бутаноида с (S)-миндальной или S-винной кислотами в ацетонитриле образуются со-кристаллы, в состав которых входит только (S)-2-(2-пирролидон-1-ил)бутанамид (противоэпилептический препарат *леветирацетам*), в то время как его биологически неактивный (R)-изомер остаётся в растворе. Авторы работы [216] считают, что такой результат, по-видимому, связан с высокой направленностью образования межмолекулярных водородных связей в со-кристалле и, поэтому, хиральный компонент со-кристаллизуется только с одним из двух энантиомеров АФИ.

Этот метод энантиоспецифической сокристаллизации экономически весьма выгоден, так как позволяет за один технологически простой цикл выделить до

70 % *леветирацетама* из его энантиомерной смеси. Однако, *леветирацетам* в этом случае отделяется в виде со-кристалла и его фармакологические свойства могут отличаться от свойств индивидуального *леветирацетама* [216].

Таким образом, в последнее десятилетие значительно возрос интерес к изучению многокомпонентных со-кристаллических структур, содержащих активные фармацевтические ингредиенты. Эти исследования позволяют прогнозировать создание новых фармацевтических субстанций с улучшенными свойствами (гидратация, стабильность, растворимость, скорость растворения, биодоступность) на основе уже известных активных фармацевтических ингредиентов.

ГЛАВА 2. ФАРМАКОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ РАЦЕТАМОВ

2.1. Пирацетам

Пирацетам (Piracetam, лат. Piracetamum), действующее вещество *N*-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон. *Пирацетам* был разработан в середине 1960-х годов биофармацевтической компанией UCB (Union Chimique Belge) Pharmaceutical в Бельгии и первоначально использовался для лечения морской болезни. Наиболее интенсивно велись исследования по изучению фармакологической активности *пирацетама* между 1968 и 1972 годами. В это время были открыты его способность облегчать обучение, предупреждать амнезию, вызываемую гипоксией, а также нормализовать электроэнцефалограмму после перенесенной гипоксии [217].

2.1.1. Ноотропные свойства *пирацетама*

В настоящее время *пирацетам* применяется в медицинской практике как ноотропное лекарственное средство [2, 218 - 220]. *Пирацетам* стимулирует интегративную деятельность головного мозга и интеллектуальную активность, способствует консолидации памяти, облегчает процесс обучения, активизирует оперантную деятельность, повышает умственную работоспособность [220 - 222] – проявляет выраженную ноотропную активность. Показано также, что *пирацетам* обладает активирующим действием [2, 223], которое, в ряде случаев, может проявляться в виде таких побочных эффектов как возбуждение (гиперкинезия), нарушения сна [222].

2.1.2. Анксиолитические свойства *пирацетама*

Наряду с ноотропным действием, *пирацетам* проявляет анксиолитические свойства, что имеет важное значение для терапии когнитивных нарушений в сочетании с неврозоподобными расстройствами. В экспериментах на животных показано, что анксиолитический эффект *пирацетама* при длитель-

ном его применении сопровождается повышением эмоциональной реактивности, что в условиях конфликтной ситуации проявляется аффективной вокализацией, тахипноэ, тахикардией и, вероятно, является результатом влияния на катехоламин- и холинергические системы [223, 224]. Ранее было отмечено, что *пирацетам* проявляет аффинитет к «активированным» бензодиазепиновым рецепторам [225, 226]. В 2006 г. Г. М. Молодавкин с соавторами [227] доказали, что анксиолитический эффект пирацетама опосредован бензодиазепиновым участком ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса. Анксиолитический эффект *пирацетама* объясняют также его нейрометаболическим действием: улучшая метаболизм структур головного мозга, препарат способствует координации функциональных систем, ответственных за эмоционально-мотивационное поведение, направленное на достижение биологически полезного результата; повышая синтез нуклеиновых кислот ускоряет развитие адаптивных процессов в условиях стресса [223, 228].

2.1.3. Антидепрессантные свойства пирацетама

Помимо этого, известно, что *пирацетам* усиливает эффекты антидепрессантов и при комбинированном применении может повысить их эффективность [223, 229]. Г. Я. Авруцкий с соавторами [230, 231] показали наличие позитивного действия *пирацетама* у больных с депрессиями затяжного, торпидного характера. Авторы работ [230, 231] этот эффект *пирацетама* связывают с уменьшением резистентности депрессии к терапии антидепрессантами и его благоприятным влиянием преимущественно на интеллектуальную сферу.

2.1.4. Анальгетические и противовоспалительные свойства пирацетама

Недавние исследования показывают, что *пирацетам* может обладать обезболивающим и противовоспалительным действием. В экспериментах S. Navarro с соавторами [232] *пирацетам* при пероральном введении дозозависимо подавлял болевое поведение, индуцированное уксусной кислотой, формалином, фенил-п-бензохиноном, адьювантом Фрейнда. Кроме того, *пи-*

пирацетам уменьшал механическую и термическую гипералгезию, вызванную каррагенином, а также ФНО- α -индуцированную механическую гипералгезию, снижал активность миелопероксидазы. Механизмы обезболивающего действия *пирацетама*, по мнению этих авторов [232], связаны с ингибированием каррагенин- и ФНО- α -индуцированной продукции IL-1, а также предотвращением каррагенин-индуцированного снижения восстановленного глутатиона.

2.1.5. Участие нейромедиаторных систем в реализации фармакологических эффектов *пирацетама*

Ранее предполагалось, что *пирацетам* тормозит усиление продукции и утилизации ГАМК вследствие своего ГАМК-миметического постсинаптического действия с активацией компенсаторной функции шунта ГАМК, обеспечивающей альтернативный механизм превращения α -кетоглутарата в сукцинат [233]. Однако эти данные не нашли подтверждения в последующих исследованиях. На сегодняшний день доказано, что *пирацетам* как дипептид цикло-пролилглицина с одной стороны и как производное циклической формы ГАМК с другой стороны, не может являться источником физиологически активной ГАМК [234, 235]. Очевидно, *пирацетам* обладает поликомпонентным механизмом действия, который до конца не изучен. Метаболические эффекты его опосредованы позитивным влиянием на энергетический обмен, окислительно-восстановительные и репаративные процессы, особенно в условиях нарушения мозгового кровообращения [236 - 238]. Известно также, что под влиянием *пирацетама* улучшается утилизация глюкозы в ишемизированной области мозга больных с ишемическим инсультом [239, 240]. В работе [8] содержатся сведения, что *пирацетам* повышает проницаемость клеточных и митохондриальных мембран для промежуточных продуктов цикла Кребса путем воздействия на транспорт ионов в нейронах через ионотропные, лиганд- и потенциал-зависимые каналы, такие как [Na/Ca]/K насосы мембран нейронов и нервно-мышечных синапсов. Описана способность *пирацетама* увеличивать плотность холинорецепторов и высокоаффинного захвата холи-

на. Например, в литературе приводятся данные о том, что *пирацетам* увеличивает плотность М-холинорецепторов во фронтальной коре пожилых крыс [241].

Пирацетам модулирует активность нейротрансмиттерных и пластических процессов мозга [235, 242, 243]. В результате действия препарата усиливается биосинтез рибонуклеиновой кислоты и фосфолипидов, стимулируются гликолитические процессы. Препарат увеличивает энергетический потенциал организма за счёт ускорения оборота АТФ, повышения активности аденилатциклазы и ингибирования нуклеотидфосфатазы. *Пирацетам* улучшает энергетические процессы мозга, что приводит к повышению устойчивости его тканей при гипоксии и токсических воздействиях [237, 238, 244 - 246]. По данным авторов статьи [247] под влиянием *пирацетама* повышается содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF).

Выявлено влияние *пирацетама* на глутаматергическую нейропередачу. Описана способность *пирацетама* модулировать число рецепторов глутамата в мембранах мозга крыс. Ранее были получены данные о том, что *пирацетам* модулирует секрецию D-аспартата из изолированных нервных окончаний коры мозга крыс, вовлекая пресинаптические глутаматные рецепторы [248, 249]. В экспериментах субхроническое введение *пирацетама* (200 мг/кг) увеличивало на 70 % количество мест связывания для NMDA-рецепторов у мышей с низкой эффективностью исследовательского поведения и снижало на 55 и 40 % плотность никотиновых холинорецепторов коры в группах с низкой и высокой эффективностью исследовательского поведения соответственно [250]. Однако в прямых нейрохимических исследованиях установлено, что *пирацетам* в диапазоне концентраций 10^{-4} до 10^{-10} М не влияет на процесс связывания специфических лигандов с глутаматными AMPA-, NMDA- и mGlu-рецепторами мозга крыс [251]. Под воздействием 1-, 7- и 14-кратного введения *пирацетама* в ежедневной дозе 200 мг/кг, внутривенно, у мышей BALB/c с повышенной тревожностью и когнитивным дефицитом наблюдалось быстрое увеличение плотности NMDA-рецепторов и медленное нарас-

тание специфического ноотропного эффекта. Однако, анксиолитический эффект нарастал в течение первой недели без изменения плотности бензодиазепиновых (БДЗ) рецепторов, после чего исчезал к концу эксперимента с сопутствующим снижением БДЗ-рецепции. Таким образом, медленно проявляющееся специфическое ноотропное действие *пирацетама* формируется вслед за увеличением плотности NMDA-рецепторов, а быстро развивающийся анксиолитический эффект предшествует изменению БДЗ-рецепции [252].

2.1.6. Антиоксидантные свойства пирацетама

Выявлены антиоксидантные свойства *пирацетама*, связанные с уменьшением интенсивности свободно радикального окисления (СРО), которые нашли подтверждение в целом ряде исследований с использованием различных моделей патологии [243]. Например, в статье [253] сообщается, что профилактическое введение *пирацетама* крысам, инфицированным чумным микробом, снижает интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) в головном мозге и крови животных, повышает активность антиоксидантной системы (АОС) крови, способствует стабилизации эритроцитарных мембран, снижает активность кислых и повышает активность нейтральных протеиназ, препятствует чрезмерной активации калликреин-кининовой системы.

2.1.7. Мембраностабилизирующее действие пирацетама

Важным свойством *пирацетама* является способность оказывать выраженное мембраностабилизирующее действие, уменьшая микровязкость, нормализуя соотношение холестерина/фосфолипиды и проницаемость фосфолипидного бислоя мембран. Активность препарата значительно возрастает при их повреждении (например, при старении). Так, W. Müller с соавторами [254] показали, что *пирацетам* (0.1-1.0 ммоль/л, *in vitro*) усиливает текучесть мембран клеток старого мозга мышей, не оказывая влияние на мембраны молодых мышей. Такой же эффект наблюдался и при длительном введении *пирацетама* (300 мг/кг один раз в день) молодым и старым крысам - значительно

усиливалась текучесть мембран в некоторых регионах мозга старых животных, не оказывая влияния на молодых крыс [254].

В связи с этим, К. Scheuer с соавторами [255] высказали предположение, что *пирацетам* улучшает функции головного мозга и, в конечном итоге, процессы познания, в результате восстановления возрастных изменений мембран нейроцитов. Улучшение текучести под действием *пирацетама* выявлено у синапсомембранных мембран клеток мозга старых мышей и пациентов с болезнью Альцгеймера, а также митохондриальных мембран [226, 256]. Улучшение жидкостных свойств синапсомембранных мембран под действием *пирацетама*, по мнению ряда авторов, может объяснить положительное влияние препарата на возрастной дефицит нескольких механизмов передачи сигнала - плотность рецепторов и высвобождение нейротрансмиттеров, которые нарушаются в стареющем мозге, вероятно, в связи с уменьшением текучести мембран [257, 258]. Этот уникальный механизм действия обусловлен специфическим связыванием *пирацетама* с полярными «головками» мембранных фосфолипидов, что приводит к повышению гибкости структуры боковой цепи жирных кислот, которая снижается при старении и других состояниях, сопровождающихся окислительным стрессом [259]. Авторы статьи [260] предполагают, что улучшение утилизации глюкозы под действием *пирацетама* также может быть следствием его воздействия на текучесть мембран.

В ряде работ [237, 238, 246] сообщается, что *пирацетам* улучшает процессы дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях головного мозга, улучшает их функциональную активность при экспериментальных черепно-мозговых травмах. Известно также, что *пирацетам* уменьшает проявления митохондриальной дисфункции [261]. Митохондриальная дисфункция, в том числе снижение митохондриального мембранного потенциала и уменьшение продукции АТФ, представляет собой общий конечный путь многих патологических состояний, связанных с окислительным стрессом, например, гипоксии, гипогликемии, старения, нейродегенеративных процес-

сов. В связи с этим авторы [261] предполагают, что данные о положительном влиянии *пирацетама* на функциональную активность митохондрий могут внести вклад в объяснение его эффективности при перечисленных патологических состояниях. Митохондриальная дисфункция задействована в патогенезе болезни Альцгеймера, ее развитие, сопровождающееся снижением биоэнергетики, происходит в начале патогенеза и предшествует развитию бляшек. На культуре клеток PC12 показано, что *пирацетам* уже в концентрациях 0,1 мМ препятствует снижению мембранного потенциала митохондрий, вызванного обработкой фибриллярным бета-амилоидным пептидом (A β 1-42, 10 нМ) [262]. Получены данные о том, что *пирацетам* in vitro на культурах клеток нейробластомы человека в условиях, имитирующих старение, повышенную продукцию активных форм кислорода, а также на стабильно трансфицированных клетках дикого типа генома человека - предшественника бета-амилоида оказывает протективное влияние на митохондрии [263].

О мембранопротекторном действии *пирацетама* свидетельствует также увеличение резистентности мембран эритроцитов к механическому воздействию при хронической алкогольной интоксикации у животных, получавших препарат по сравнению с контрольными, на что указывает снижение степени механического гемолиза эритроцитов на 27.6 % в опытной группе [264, 265].

2.1.8. Клиническое применение пирацетама

Пирацетам с успехом используется в неврологической, психиатрической и наркологической практике для улучшения обменных процессов, происходящих в коре головного мозга. Его применяют при различных заболеваниях нервной системы у взрослых и детей, особенно связанных с сосудистыми нарушениями и патологией обменных процессов мозга, в том числе, в пожилом и старческом возрасте, проявляющихся в нарушениях памяти, внимания, речи, сопровождающихся снижением интеллектуально-мнестических функций и нарушениями эмоционально-волевой сферы [8, 230, 266, 267].

Пирацетам нашёл широкое применение в геронтологической практике - в комплексной терапии старческих деменций (в том числе болезни Альцгеймера). Положительные эффекты *пирацетама* были описаны в целом ряде клинических исследований. В исследовании с участием 162 пациентов, у которых были выявлены возрастные нарушения памяти, *пирацетам* в дозах 2.4 и 4.8 г/сутки способствовал улучшению как немедленного, так и отсроченного воспоминания, наиболее значимо в дозе 4.8 г/сутки [268]. В ряде исследований было показано, что *пирацетам* способен несколько улучшить когнитивный статус пациентов с деменцией. В исследовании с участием 130 пациентов с диагнозом деменция (от легкой до умеренной степени выраженности) сравнивался эффект *пирацетама* в дозе 4.8 г/сутки и плацебо. После 12 недель лечения в группе пациентов, принимавших *пирацетам*, отмечалось выраженное улучшение по сравнению с группой, принимавшей плацебо [269]. Длительное лечение *пирацетамом* также может замедлить прогрессирование когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера. Так, по результатам длившегося один год двойного слепого исследования в группе пациентов с болезнью Альцгеймера, принимавших *пирацетам*, ухудшение когнитивных функций наблюдалось лишь по одной из четырнадцати использованных шкал, тогда как в группе пациентов, принимавших плацебо, ухудшение когнитивных функций наблюдалось по 9 шкалам [270]. В литературе приводятся данные мета-анализов, в которых исследовалась эффективность *пирацетама* у пожилых пациентов с возрастными нарушениями когнитивных функций. Так например, мета-анализ, рассматривающий данные шести рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в группе пациентов (477) с сосудистой деменцией, не классифицируемой деменцией, болезнью Альцгеймера или когнитивными нарушениями, не соответствующими критериям деменции, содержит данные, что соотношение пациентов, у которых наблюдалось улучшение, и пациентов, у которых не выявлено изменений, составило 3.47 (доверительный интервал 95 %) или 3.55 (в зависимости от ис-

пользования модели с фиксированными или случайными эффектами) [271]. В другом мета-анализе, рассматривающем результаты 19 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (1972 - 1993 год), в группе пациентов (1500 человек в возрасте 50 лет и старше) с возрастными когнитивными нарушениями и дегенеративной деменцией, улучшение отмечалось более чем у 60 % пациентов, и лишь у 30 %, принимавших плацебо. При этом соотношение пациентов, у которых наблюдалось улучшение, и пациентов, у которых не выявлено изменений, составило 2.45 (доверительный интервал 95 %) или 3.35 (доверительный интервал 95 %) (в зависимости от используемого статистического метода) [272].

Отдельно следует остановиться на опыте применения *пирацетама* в терапии нарушений мозгового кровообращения. Установлено, что препарат улучшает церебральный кровоток, уменьшает адгезию и агрегацию тромбоцитов, увеличивает деформируемость мембран эритроцитов, снижает адгезию эритроцитов, нормализует вязкость крови [273]. При введении *пирацетама* животным с острой фокальной ишемией мозга было выявлено увеличение регионального мозгового кровотока [274]. В ряде работ [275, 276], посвященных изучению влияния *пирацетама* на неврологический статус животных с ишемией головного мозга, показано, что препарат статистически значимо снижает тяжесть неврологического дефицита, амнезию, степень угнетения спонтанной двигательной активности и исследовательского поведения, а также уменьшает степень падения мозгового кровотока. Продемонстрирована способность препарата уменьшать выраженность спазма мозговых артерий нейрогенного происхождения [277]. Предварительное (до индукции ишемии) применение *пирацетама* тормозило или предупреждало возникновение феномена «невосстановленного кровотока» (no-reflow) [223]. Клинико-фармакологическая оценка эффективности и безопасности применения *пирацетама* [инфузионного раствора в дозах 2-6 г/сутки (до 12 г/сутки) с последующим переходом на пероральные формы] группой 48 пациентов (48 че-

ловек) с инфарктом головного мозга показала, что инфузионный *пирацетам* эффективен в терапии инфаркта головного мозга. Он способствует регрессу неврологических нарушений и улучшению речевых функций, а также уменьшению степени инвалидизации пациентов. В данном исследовании не было отмечено нежелательных реакций и неудовлетворительной переносимости инфузионного *пирацетама* [217]. *Пирацетам* хорошо зарекомендовал себя в терапии хронических нарушений мозгового кровообращения [8, 266, 278]. В одном из клинических исследований показано, что *пирацетам* при сравнительно коротком трехнедельном курсе применения у больных ишемическим инсультом достоверно уменьшал выраженность когнитивных нарушений: повышал степень концентрации и устойчивости внимания, улучшал процессы запоминания, сохранения и воспроизведения аудиальной информации. Кроме этого, в процессе лечения *пирацетамом* отмечен регресс тревожных и депрессивных расстройств у больных ишемическим инсультом. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) выявлены положительные изменения биоэлектрической активности головного мозга под действием *пирацетама*, что свидетельствует о позитивном влиянии препарата на нейродинамические процессы и является косвенным подтверждением нормализации метаболизма ткани мозга [220].

В психиатрической практике *пирацетам* используют у больных с невротическими и астенодинамическими состояниями различного генеза с преобладанием в клинической картине признаков адинамии, астенических и сенесто-ипохондрических нарушений, явлений идеаторной заторможенности, а также при вяло апатических дефектных состояниях у больных шизофренией, при психоорганических синдромах различной этиологии [8, 222].

Препарат применяют также в педиатрической практике при различных церебростенических, энцефалопатических нарушениях, гипоксически-травматических поражениях ЦНС у новорожденных, задержке психомоторного развития и др. [8, 222]. Показана эффективность *пирацетама* в лечении вегетативных дисфункций у подростков [279]. В ходе открытого контролиру-

емого исследования, в которое были включены 42 пациента с гиперактивным расстройством с дефицитом внимания (ГРДВ) в возрасте от 6 до 13 лет подтверждена высокая эффективность *пирацетама*, применявшегося в виде монотерапии в суточной дозе 50-70 мг/кг в течение 6 недель [280]. В двойном слепом плацебо-контролируемом проспективном исследовании с участием сорока пациентов с аффективно-респираторными приступами (приступы задержки дыхания у детей) *пирацетам* уменьшал среднее количество атак в течение месяца, при этом, различия с показателями пациентов, получавших плацебо, были статистически значимыми ($p < 0.001$). Во время лечения *пирацетамом* в данной группе пациентов не было сообщений о побочных эффектах, что позволяет рассматривать *пирацетам* в качестве эффективного и безопасного средства терапии аффективно-респираторных приступов у детей [281].

Пирацетам используют также в комплексе средств купирования абстинентных, пре- и делириозных состояний при алкоголизме и наркоманиях. При хроническом алкоголизме *пирацетам* назначают для уменьшения явлений астении, интеллектуально-мнестических и других нарушений психической деятельности [282, 283]. Проведены исследования эффективности *пирацетама* при использовании его в комбинации с другими средствами лечения обострений патологического влечения к психоактивным веществам больных алкоголизмом и героиновой наркоманией. Показано, что дополнительное назначение *пирацетама* в повышенных (от 5 до 9 г/сутки) дозах на фоне обычной психофармакотерапии, направленной на подавление патологического влечения к психоактивным веществам, достоверно улучшает результаты лечения, при этом не выявлено нежелательных или побочных эффектов препарата [282]. В исследованиях *in vitro* обнаружена способность *пирацетама* модулировать каталитическую активность алкогольдегидрогеназы, что может быть одним из механизмов его эффективности при лечении больных хроническим алкоголизмом [284, 285]. Однако по данным одного из исследований (10-недельное, двойное слепое, плацебо-контролируемое пилотное исследо-

вание с участием 44 пациентов с кокаиновой зависимостью) *пирацетам* (4.8 г/день) не только не уменьшал патологического влечения к кокаину, но напротив увеличивал его потребление [286].

Пирацетам также используется с целью устранения или предотвращения вызываемых нейрорептиками соматовегетативных, неврологических и психических осложнений [8, 222]. Обладает противоукачивающими свойствами и умеренной эффективностью в профилактике и лечении дискинетозов [287].

Таким образом, представленные данные свидетельствуют об относительно широком спектре нейропсихотропного действия *пирацетама*, обусловленном сложным многогранным влиянием на метаболизм, нейромедиаторные процессы и др.

2.1.9. Кардиотропное действие пирацетама

Рацетамы представляют несомненный интерес при поиске среди них веществ с кардиотропным действием.

2.1.9.1. Противоишемическое действие пирацетама

В экспериментах на животных [наркотизированные (этаминал-натрия 40 мг/кг) кошки] на модели острой недостаточности коронарного кровообращения [окклюзия нисходящей ветви левой коронарной артерии (ОНВЛКА)] показано, что *пирацетам* в дозе 400 мг/кг улучшает функциональное состояние очага ишемии миокарда (ФСОИ): под его влиянием значительно снижается средняя величина подъема сегмента ST. При этом действие *пирацетама* было более выраженным во время 5-ти и 60 –ти минутной окклюзии коронарной артерии [288]. Подъем сегмента ST эпикардальной электрограммы является достоверным признаком ишемического повреждения миокарда и коррелирует с уровнем кровоснабжения и удовлетворением потребности сердца в кислороде. *Пирацетам* при внутривенном введении кошкам в дозе 300 мг/кг перед ОНВЛКА увеличивает объемную скорость коронарного кровотока (ОСКК), снижает сопротивление коронарных сосудов и потребление миокар-

дом кислорода, создавая, таким образом, кислородный резерв в сердце [288 - 291]. Известно [292] также, что *пирацетам* в условиях 20-ти минутной окклюзии и 30-ти минутной реперфузии коронарной артерии в значительной мере поддерживает сократительную и насосную функцию сердца кошек, на что указывают более высокие: среднее ускорение кровотока в аорте, систолический и сердечный выбросы.

Под действием препарата (внутривенно в дозе 400 мг/кг сразу после 60-ти минутной ОНВЛКА) снижается скорость прироста лактата/пирувата в крови, оттекающей из коронарного синуса, через 15, 30, 45 и 60 минут в условиях ОНВЛКА, при этом линейность нарастания сохраняется [291]. Соотношение лактат/пируват считается одним из наиболее чувствительных индексов региональной ишемии миокарда, уменьшение его в крови животных, получавших *пирацетам*, свидетельствует о кардиопротекторном действии препарата.

Авторы работ [293, 294] показали, что *пирацетам* при экспериментальном инфаркте миокарда (ЭИМ) ограничивает зону некроза у различных видов животных (крыс, кошек, собак), стабилизирует показатели гемодинамики и сократительной деятельности сердца. Кроме этого известно, что *пирацетам* в условиях ЭИМ оказывает ингибирующее действие на развитие желудочковой экстрасистолы и тахикардии [293, 295].

При моделировании питуитринового коронароспазма на фоне стрессорной реакции формируется синдром «взаимного отягощения», заключающийся в потенцировании нарушений работы сердца. Изучая кардиопротекторное действие *пирацетама* в условиях модельной ишемии миокарда, Э. В. Карнаух [296] показала, что предварительное введение пирацетама способствует восстановлению и нормализации нарушенных показателей функционирования миокарда, главным образом, за счёт устранения стрессового компонента. В эксперименте наблюдаются не продолжительные и не выраженные нарушения электрокардиограммы (ЭКГ): меньшим изменениям подвергается интер-

вал RR, быстрее нормализуются ЧСС и амплитуда зубца Т, снижается ишемический подъем сегмента ST [296].

2.1.9.2. Противогипоксическое действие *пирацетама*

Необходимо отметить, что основным патологическим состоянием, возникающим при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, в частности при ишемической болезни сердца, является гипоксия. В.И. Кресюн с соавторами [293] показали, что *пирацетам* в условиях ЭИМ повышает резистентность тканей к дефициту кислорода. В основе такого действия препарата, по мнению авторов работы [297], лежит, вероятно, направленная перестройка тканевого обмена, снижающая степень повреждения биоэнергетики при кислородной недостаточности.

Приведены сведения о противогипоксической активности *пирацетама* и в других работах. В частности, в статье [298] описаны данные о протективном действии препарата, использующегося в комплексной терапии внутриутробной гипоксии при беременности в дозе 50-100 мг/кг, а затем в процессе родов в дозе 100-200 мг/кг. Установлено, что применение *пирацетама* в первом периоде родов позволило оптимизировать способ родоразрешения, уменьшить количество необоснованных оперативных вмешательств, снизить число новорожденных в состоянии тяжелой гипоксии и количество осложнений у них, связанных с перенесенной внутриутробной гипоксией [298].

Существенная роль в патогенезе ишемической и стрессорной альтерации миокарда отводится процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ), индуцируемым активными формами кислорода (АФК) [299 - 301]. Активные формы кислорода образуются постоянно в небольшом количестве, главным образом, в митохондриях как результат побочных реакций. Действие АФК на сократительную функцию миокарда определяется их концентрацией. Первичные активные формы кислорода, образующиеся в более высоких концентрациях, увеличивают проницаемость клеточных мембран и концентрацию Ca^{2+} в цитозоле, что способствует снижению электрохимического потенциала

на внутренней сопрягающей мембране митохондрий, уменьшению коэффициента окислительного фосфорилирования и, как следствие, - развитию контрактуры миокарда.

Изучая влияние *пирацетама* на течение ЭИМ, авторы работ [295, 302, 303], выявили снижение концентрации малонового диальдегида (МДА) в ишемизированном миокарде, что является результатом ингибирования *пирацетамом* процессов перекисного окисления липидов. Известно также [304], что *пирацетам* в значительной степени предотвращает падение митохондриального мембранного потенциала и продукцию активных форм кислорода клеток гиппокампа. Выявлено, что *пирацетам* в концентрациях от 100 до 1000 мкМ повышает мембранный потенциал митохондрий, способствует увеличению синтеза АТФ в нейроноподобных клетках РС12 в условиях окислительного стресса, вызванного нитропруссидом натрия. Введение препарата (100-500 мг кг⁻¹ ежедневно) мышам также способствовало улучшению функции митохондрий в диссоциированных клетках мозга, более выраженное у старых животных, чем у молодых. При этом отмечено, что с влиянием *пирацетама* связано повышение активности ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и глутатион-редуктазы), снижение которой обусловлено окислительным стрессом, развивающимся при старении [305]. Таким образом, в результате действия препарата происходит стабилизация мембранного потенциала митохондрий и уровня АТФ после оксидативного стресса и восстановление дыхательной цепи [306].

2.1.9.3. Кардиопротекторное действие *пирацетама* в условиях стресса

Известно [307], что в условиях острого эмоционального стресса наблюдается развитие ряда типичных патоморфологических изменений в ультраструктурной организации миокарда: митохондрии набухают, увеличиваются в размерах, имеют низкую электронную плотность, кристы располагаются рыхло. Появляется большое количество лизосом и фагосом, что служит признаком деструктивных изменений, резко уменьшается содержание глико-

гена, отмечается неравномерность его распределения. В отдельных участках наблюдается разволокнение миофибрилл с зонами разрежения цитоплазмы, образование свежих коллагеновых волокон в интерстиции, саркоплазматический ретикулум имеет расширенные полости. Отмечается снижение объемной и поверхностной плотностей капилляров и уменьшение их диаметра, цитоплазма эндотелиоцитов отекает, содержит много пиноцитозных везикул на разных стадиях формирования. При использовании *пирацетама* в дозе 200 мг/кг подкожно за 1.5 часа до начала стрессирования уменьшается выраженность стрессорного повреждения кардиомиоцитов. Повышается содержание гликогеновых гранул, их скопления видны в фестончатых краях кардиомиоцитов, между пучками миофибрилл, митохондриями и в цитоплазме эндотелиоцитов. Отмечается полиморфизм митохондрий с разной степенью активности, в основном без признаков функционального перенапряжения (округлые, электронноплотные, с плотно упакованными кристами). Капилляры объемные, свободно проходимы и содержат эритроциты, цитоплазма эндотелиоцитов либо слегка отекает, либо нормальная. Не обнаруживаются обширные очаги деструкции, участки с явлениями коллагенизации и интерстициального фиброза, полости саркоплазматического ретикулума не расширены [307].

Изучено влияние *пирацетама* на активность маркеров деструктивных изменений в кардиомиоцитах - общей лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и миокардиальной фракции -ЛДГ1 в сыворотке крови крыс в условиях острого эмоционального стресса. Выявлено, что препарат ограничивает повреждающее действие стресса на миокард, на что указывает снижение активности названных ферментов у крыс, которым вводили *пирацетам* в дозе 20 мг/кг подкожно за 1,5 часа до стрессирования [308].

Антистрессорное кардиопротекторное действие *пирацетама* проявляется также в виде устранения дисбаланса тканевых катехоламинов в миокарде в сторону увеличения соотношения норадреналин / адреналин. Известно, что норадреналин метаболически менее активен, поэтому его преобладание в услови-

ях активации симпато-адреналовой системы может обеспечить более длительное сохранение компенсаторно-приспособительных возможностей сердца [309].

Известно, что продолжительная гипокинезия представляет собой состояние хронического стресса и приводит к нарушению синтеза АТФ в митохондриях миокарда, что является причиной многих сердечно-сосудистых заболеваний. Л. Г. Жамгарян [310] показал, что в условиях гипокинезии на 15-тые, 30-тые и 45-тые сутки синтез АТФ у крыс контрольной группы уменьшается на 42.2, 51.4 и 49.5 % соответственно по сравнению с интактной. Введение *пирацетама* в дозе 100 мг/кг ежедневно внутривентрально способствует увеличению продукции АТФ, особенно выраженный эффект наблюдается на 15-е сутки – на 123 %. Выявлено также, что в условиях гипокинезии препарат повышает функциональную емкость микроциркуляторного русла коры головного мозга [311].

2.1.9.4. Кардиопротекторное действие *пирацетама* в условиях алкогольной интоксикации

Показано, что *пирацетам* в дозе 200 мг/кг внутривентрально обладает кардиопротекторными свойствами в условиях острой (однократное введение животным 32 % раствора этанола в дозе 4 г/кг внутривентрально) и хронической (50 %-ный р-р этанола 8 г/кг интрагастрально 1 раз в день в течение месяца) алкогольной интоксикации у животных. Под действием *пирацетама* уменьшается степень повреждения миокарда и функциональные резервы сердца сохраняются на более высоком уровне, чем у алкоголизированных животных контрольной группы, о чём свидетельствуют: высокий прирост левожелудочкового давления (ЛЖД), увеличение скоростей сокращения и расслабления миокарда, а также максимальной интенсивности функционирования структур (МИФС) при проведении нагрузки объемом, пробы на адренореактивность, максимальной изометрической нагрузки [312, 313].

Из литературы известно [314-318], что хроническая алкогольная интоксикация оказывает повреждающее действие на миокард, вызывая

изменения его сократимости и проводимости. О нарушении атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости миокарда свидетельствует удлинение зубца Р и продолжительности интервала PQ, а также повышение амплитуды зубца Q по сравнению с амплитудой зубца R и увеличение продолжительности комплекса QRS электрокардиограммы у алкоголизованных животных контрольной группы. Сократимость миокарда и насосная функция у них падает, что проявляется в уменьшении ударного (УО) и минутного объема крови (МОК), увеличении времени изгнания МОК (ВИМОК), снижении объемной и линейной скоростей кровотока, реографического индекса (РИ), КД и максимальной скорости быстрого наполнения (V_{\max}), характеризующей скорость наполнения крупных сосудов и уровень их тонуса. Общее периферическое сопротивление (ОПСС) увеличивается, что может способствовать нарушению гемоперфузии органов и тканей [314-318].

У животных, получавших *пирацетам*, в меньшей степени были выражены нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, о чем свидетельствует укорочение (по сравнению с контрольной группой алкоголизованных животных) длительности зубца Р и интервалов PQ, QRS. Наблюдалось увеличение показателей УО, МОК, объемной скорости выброса крови (ОСВК), линейной скорости движения крови (ЛСДК), коэффициента Блюмбергера (КБ), характеризующего интенсивность сокращения сердца и реографического диастолического индекса (РДИ), свидетельствующего о состоянии оттока крови из артерий в вены и тонусе венозных сосудов, а также снижение ВИМОК и ОПСС. Эти данные эксперимента подтверждают сохранение сократимости миокарда на более высоком уровне на фоне введения *пирацетама* [319].

Выявлено, что хроническая алкогольная интоксикация (50 %-ный раствор этанола 8 г/кг интрагастрально 1 раз в день в течение месяца) вызывает нарушение микроциркуляции, о чем свидетельствует снижение на 30.8%

($P \leq 0.05$) и 26.9 % ($P \leq 0.05$) соответственно максимальной систолической линейной и средней скоростей кровотока в сосудах брыжейки. Объемные скорости кровотока также были замедлены в группе алкоголизованных животных: максимальная - на 30.9 % ($P \leq 0.05$), средняя - на 28.8 % ($P \leq 0.05$) по сравнению с интактными животными. У самцов, получавших *пирацетам*, максимальная систолическая линейная и объемная скорости кровотока были выше на 16 и 15.7 %, соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы алкоголизованных крыс, что свидетельствует о его позитивном влиянии на функциональное состояние системы микроциркуляции в условиях алкогольной интоксикации [320].

В условиях хронической алкогольной интоксикации было также выявлено угнетение функций митохондрий кардиомиоцитов, о чем свидетельствовало снижение скорости поглощения ими кислорода (V_1) на 29.4 %, V_4 - на 34.9 %, скорости активированного АДФ дыхания (V_3) – на 56 % по сравнению с показателями интактной группы животных. АДФ/О снижалось в 1.4 раза, дыхательный контроль уменьшался на 27.4 %. У алкоголизованных самцов, получавших *пирацетам*, скорость поглощения кислорода митохондриями кардиомиоцитов была выше на 32.7 %, скорость потребления кислорода при добавлении АДФ - на 31.8 % ($p \leq 0.05$), дыхательный контроль - на 23.3 % по сравнению с таковыми животных контрольной группы, которым вводили этанол [321]. Таким образом, *пирацетам* ограничивает повреждающее действие алкоголя на систему энергопродукции митохондрий, препятствуя снижению скорости поглощения кислорода митохондриями, угнетению процессов окислительного фосфорилирования.

Длительное воздействие этанола и продукта его метаболизма ацетальдегида на миокард приводит к развитию сердечной недостаточности и резкому снижению толерантности к физической нагрузке [322]. В экспериментах на белых беспородных крысах-самцах в условиях хронической алкогольной интоксикации, вызванной введением 50 %-ного р-ра этанола в дозе 8 г/кг в

течение 30 дней однократно интрагастрально было выявлено статистически значимое сокращение длительности плавательной пробы на 46.1 % ($p \leq 0.05$) по сравнению с интактными животными в тесте «принудительного плавания». Применение *пирацетама* в дозе 200 мг/кг однократно в течение 30 дней за 40 минут до алкоголизации приводило к увеличению физической выносливости животных, о чем свидетельствует на 46.8 % большая продолжительность плавания у них по сравнению с самцами контрольной группы [323].

Выявлено, что в дозах 20-50 мг/кг, внутривенно, препарат вызывает значительное снижение сопротивления мозговых сосудов и увеличение локального церебрального кровотока [324]. Кроме этого, в дозе 100 мг/кг *пирацетам* существенно повышает функциональную устойчивость сосудов мозга к подъему АД и процент выживаемости животных при гравитационных нагрузках [325]. По экспериментальным данным В. И. Данилова и соавторов [326] *пирацетам* нормализует реактивность церебральных сосудов рядом с зоной деструкции мозга. В многочисленных клинических исследованиях было отмечено, что препарат оказывает положительное влияние на обменные процессы и мозговой кровоток. Исследования мозгового кровообращения с помощью радионуклидных препаратов показывают улучшение регионального кровотока у пожилых пациентов (в частности, в мозжечке) после приема *пирацетама* в дозе 2.4 г/сутки в течение двух месяцев. Это связано с повышением утилизации глюкозы, активизацией метаболических процессов, улучшением микроциркуляции в ишемизированных зонах. Кроме того, *пирацетам* активизирует центры ствола мозга, регулирующие церебральное кровоснабжение. Показано также, что увеличение церебрального метаболизма под влиянием *пирацетама* приводит к вторичному повышению кровоснабжения головного мозга [327, 328].

2.1.9.5. Антиагрегантный эффект пирацетама

Согласно современным представлениям, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний не маловажную роль играет повышение активности

тромбоцитов [329]. Например, известно, что *пирацетам* обладает антиагрегантным действием при различных заболеваниях: острые инсульты, транзиторные церебральные ишемические атаки, сахарный диабет, болезнь Рейно [330, 331]. В двойном слепом рандомизированном исследовании проведено сравнительное изучение эффективности применения *пирацетама* в дозе 1600 мг (3 раза в день) и ацетилсалициловой кислоты (200 мг 3 раза в день) с целью профилактики повторного инсульта. Первичной конечной точкой оценки эффективности была частота инсульта, транзиторная ишемическая атака или смерть. Вторичной конечной точкой являлась частота побочных эффектов, ведущих к преждевременному прекращению приема исследуемого препарата. Оба лекарственных средства оказывали равнозначное профилактическое действие, однако, в группе, получавшей *пирацетам*, статистически достоверно реже ($P = 0.0039$) отмечались побочные эффекты [332].

Предполагают, что антиагрегантный эффект *пирацетама* связан со снижением чувствительности тромбоцитов к АДФ или ингибированием синтеза тромбоксана A₂ [333, 334]. В литературе также указано, что *пирацетам* непосредственно влияет на интиму сосуда, стимулируя синтез простациклина и подавляя продукцию фактора фон Виллебранда. Есть данные, что препарат улучшает реологические свойства крови путем изменения деформабельности эритроцитов [333].

2.2. Фенотропил

Фенотропил (Phenotropil), действующим веществом его является N-карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, проявляет выраженное ноотропное и нейропротекторное действие.

N-Карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, получивший название *карфедон*, а затем *фенотропил*, впервые синтезирован на кафедре органической химии РГПУ имени А. И. Герцена (Санкт-Петербург), а детальные фармакологические исследования его проведены фармакологами ВолгГМУ. В своё время эти работы возглавляли Заслуженные деятели науки РСФСР - профессор В. В. Перекалин и профессор Г. В. Ковалев [31]. Затем исследования по внедрению *карфедона* были продолжены под руководством Заслуженного деятеля науки РФ В. М. Берестовицкой и члена-корреспондента АН РФ И. Н. Тюренкова [335].

Фенотропил обладает психостимулирующим действием, способностью повышать умственную и физическую работоспособность, анксиолитическими, противосудорожными, антидепрессантными, вегетостабилизирующими свойствами. Он оказывает выраженное антиамнестическое действие, активизирует интегративную деятельность головного мозга, способствует консолидации памяти, улучшает концентрацию внимания и умственную деятельность, облегчает процессы обучения, ускоряет передачу информации между полушариями головного мозга, повышает устойчивость тканей мозга к гипоксии и токсическим воздействиям [336, 337]. *Фенотропил* обладает адаптогенным действием, повышает устойчивость организма к стрессу в условиях повышенных психических и физических нагрузок, при утомлении, гипокинезии и иммобилизации, при низких температурах. Он оказывает слабовыраженное диуретическое действие, обладает анорексигенной активностью при курсовом применении. На фоне применения *фенотропила* отмечается улучшение зрения (увеличение остроты, яркости и полей зрения). При курсовом применении *фенотропила* не развивается лекарственная зависимость и толерантность.

При отмене препарата не отмечено развитие синдрома отмены. Действие *фенотропила* проявляется после однократного применения, что важно при использовании препарата в экстремальных условиях. *Фенотропил* ослабляет психоугнетающее действие этанола и барбитуратов. Он повышает порог болевой реакции, проявляя выраженное обезболивающее действие [336, 337]

2.2.1. Ноотропные и психостимулирующие свойства фенотропила

Фенотропил проявляет выраженную антиамнестическую активность. Результаты экспериментов в тестах условной реакции активного и пассивного избегания показали, что *фенотропил* увеличивает прочность сохранения памятного следа при проверке его сохранности через две недели, один и три месяца после обучения, то есть, улучшает запоминание информации и проявляется, таким образом, ноотропное действие по выраженности которого значительно превосходит *пирацетам* [335, 338, 339]. Кроме этого, *фенотропил* положительно влияет на пространственную память, что подтверждается результатами экспериментального изучения его ноотропной активности с использованием водного лабиринта, в котором препарат улучшал динамику обучения у крыс, вызывая сокращение времени поиска выхода из лабиринта [335].

Антиамнестические свойства *фенотропила* нашли подтверждение в многочисленных экспериментах с использованием в качестве амнезирующих факторов различных моделей ишемии головного мозга [340], острых и хронических стрессов [338, 339, 341], скополамина [338], электрошока [342, 343]. В этих же работах [338 - 343] на перечисленных моделях показаны нейро- и стресспротекторные свойства *фенотропила*, которые также имеют большую степень выраженности, чем у *пирацетама*.

В экспериментальных исследованиях [338] показано, что *фенотропил* повышает двигательную и исследовательскую активность животных, повышает физическую работоспособность и ускоряет адаптацию к повторным истощающим форсированным динамическим физическим нагрузкам.

2.2.2. Анксиолитические и антидепрессантные свойства фенотропила

Фармакологическое действие *фенотропила* характеризуется также положительным влиянием на аффективную сферу. Препарат оказывает анксиолитическое и антидепрессивное действие. В экспериментах на животных, выполненных на моделях ситуативной тревожности – «открытое поле», «черно-белая камера», «приподнятый крестообразный лабиринт» и конфликтной ситуации по Вогелю выявлено, что *фенотропил* проявляет выраженное анксиолитическое действие. Он уменьшает тревожность у животных, подвергшихся острому и хроническому стрессу различной этиологии [338, 339, 341].

Фенотропил оказывает отчётливое антидепрессивное действие в тестах принудительного плавания по Porsolt и подвешивания мышей за хвост [338], а также на модели резерпиновой депрессии [339]. Выявлены гендерные различия в анксиолитическом и антидепрессивном действии *фенотропила* – в экспериментах на животных он уменьшает выраженность тревожно-депрессивного поведения, причём, в большей степени у самцов, чем у самок крыс [344].

2.2.3. Противосудорожные свойства фенотропила

В экспериментах на крысах с использованием моделей первично-генерализованной эпилепсии, вызванной электроконвульсивным шоком и максимальным электрошоком, *фенотропил* проявил выраженные противосудорожные свойства [342, 343].

2.2.4. Нейроиммуномодулирующие свойства фенотропила

Известны нейроиммуномодулирующие свойства *фенотропила* [341, 345 - 348]. На модели циклофосфамидной иммунодепрессии изучено иммунокорригирующее действие *фенотропила*. Установлено, что препарат способен предотвращать развитие иммунной патологии. *Фенотропил* (25 и 50 мг/кг) восстанавливает клеточную и гуморальную иммунореактивность, а

также лимфопролиферативные процессы в иммунокомпетентных органах, что свидетельствует о наличии выраженных иммунокорригирующих свойств [341, 345, 349]. Кроме этого, *фенотропил* на модели стресса проявляет психоиммуномодулирующие и стресспротекторные свойства [341].

2.2.5. Участие нейромедиаторных систем в реализации фармакологических эффектов фенотропила

Фенотропил не влияет на уровень содержания ГАМК, также не выявлено прямого связывания препарата со специфическими сайтами ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов [337]. Известно [350], что *фенотропил*, подобно *пирацетаму*, способствует увеличению гиппокампальных уровней нейротрофина BDNF, что может быть одним из механизмов его ноотропного и нейропротекторного действия. В нейрохимических механизмах антиамнестического действия *фенотропила* задействованы рецепторы дофамина (DA), глутамата (NMDA), ацетилхолина (nACh), а также бензодиазепиновые рецепторы (БДЗ). В частности, методом радиолигандного связывания установлено, что *фенотропил* в дозе 100 мг/кг противодействует эффектам холинолитика скополамина – препятствует скополамин-опосредованному повышению плотности NMDA- и н-холинорецепторов мозга крыс, а также уменьшению плотности БДЗ- и дофаминовых D1-рецепторов. Кроме этого, *фенотропил* значительно повышает плотность дофаминовых D2 и D3 рецепторов на 29 % и 62 % соответственно [351]. При этом, методом радиолигандного анализа показано, что *фенотропил* в диапазоне концентраций 10^{-4} до 10^{-10} М не конкурирует со специфическими лигандами за рецепторные места связывания с глутаматными AMPA-, NMDA- и mGlu-рецепторами мозга крыс [351]. Методом радиорецепторного анализа *in vitro* выявлено отсутствие структурного сродства препарата к глутаматному рецептору NMDA-типа, дофаминовым D₁, D₂ и D₃ рецепторам, а также серотониновым 5HT₂-рецепторам, однако обнаружена фармакологически значимая конкуренция *фенотропила* с высокоизбирательным лигандом за никотиновые холинорецепторы. Таким образом, показано,

что *фенотропил* является н-холинергическим препаратом прямого рецепторного действия. Субхроническое введение *фенотропила* в дозе 100 мг/кг/сутки приводило к разнонаправленным изменениям в количестве нейромедиаторных рецепторов по сравнению с плацебо: плотность никотиновых, NMDA и D3-дофаминовых типов рецепторов увеличивалась, а количество 5HT₂-серотониновых и D1-дофаминовых – уменьшалось. Изменение концентрации рецепторов под влиянием субхронического введения *фенотропила* авторы статьи [352] связывают с нейромодулирующим действием препарата.

Фенотропил, как и *пирацетам*, оказывает протективное влияние на функциональное состояние митохондрий головного мозга [353]. В экспериментах на крысах с хронической гипергликемией, вызванной аллоксаном, курсовое применение *фенотропила* улучшало процессы обучения и хранения условного рефлекса пассивного избегания. При этом ноотропная активность препарата была сопоставима с его влиянием на функциональное состояние митохондрий нейронов неокортекса крыс. *Фенотропил* проявил высокую митопротективную активность - предупреждение открывания митохондриальной циклоспорин-А-чувствительной поры и восстановление митохондриального трансмембранного потенциала [353].

В литературных источниках [345] содержатся сведения о наличии у *фенотропила* антиоксидантной активности. Так, *фенотропил* (25 мг/кг) при внутрибрюшинном введении в течение пяти дней подавлял процессы липопероксидации и повышал активность антиоксидантной защиты в иммунокомпетентных органах - тимусе и селезенке у крыс с циклофосфамидной иммунодепрессией и липополисахаридным иммунным стрессом [345].

Фенотропил оказывает положительное влияние на обменные процессы - стимулирует окислительно-восстановительные процессы, повышает энергетический потенциал организма за счёт усиления утилизации глюкозы. Повышает содержание норадреналина, дофамина и серотонина в головном мозге,

что, по-видимому, является основой его антидепрессивного и анксиолитического действия [337].

Фенотропил противодействует эффектам нейролептических средств, что может быть следствием его взаимодействия с дофаминергической системой. Например, в экспериментальном исследовании применение *фенотропила* (300 мг/кг) при острой интоксикации аминазином (50 мг/кг), у беспородных крыс, способствовало более быстрому восстановлению поведенческого статуса: увеличению двигательной и ориентировочно-исследовательской активности, эмоциональной реактивности [354].

2.2.6. Стереоселективность *фенотропила*

В клинической практике *фенотропил* используется в форме рацемата. Однако, в литературе [349] приводятся данные о сравнительном изучении стереоселективной фармакологической активности его (R)- и (S)-энантиомеров на животных. В частности показано, что в тесте «открытое поле» отмечается значительное увеличение двигательной активности мышей после однократного введения (R)-*фенотропила* в дозах 10 и 50 мг/кг и (S)-*фенотропила* в дозе 50 мг/кг. В тесте принудительного плавания (R)-*фенотропил* проявляет антидепрессивный эффект в дозах 50 и 100 мг/кг, а (S)-энантиомер активен в дозе 100 мг/кг. (R)-*Фенотропил* в дозе 1 мг/кг существенно улучшает память в тесте «пассивного избегания», а (S)-энантиомер не проявляет ноотропной активности в этом тесте. Однако концентрации (R)- и (S)-энантиомеров *фенотропила* в ткани головного мозга были похожи. Авторы статьи [355] считают, что антидепрессантный эффект и стимулирующее влияние на двигательную активность зависят как от (R)- так и (S)-энантиомеров, а ноотропная активность характерна только для (R)-*фенотропила* [355].

Как упоминалось в главе 1, в последние годы изучению многокомпонентных фармацевтических композиций, содержащих в качестве активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) *рацематы*, уделяется значительное внимание. В связи с этим, изучение композиций *фенотропила* с нейромета-

болически активными органическими кислотами представляет несомненный интерес, так как может привести к повышению выраженности нейрорпсихотропных эффектов, расширить спектр действия, снизить токсичность полученных средств по сравнению с исходными компонентами.

Изучение нейрорпсихотропной активности композиций *фенотропила* с метаболически активными кислотами - лимонной, янтарной, яблочной, никотиновой и глутаминовой кислотами показало [343, 346], что они имеют тот же профиль фармакологических эффектов, что и АФИ, но иной степени выраженности. При этом, композиция *фенотропила* с янтарной кислотой проявила наибольшую активность и превосходила *фенотропил* по выраженности ноотропного, нейропротекторного, активирующего действия и способности повышать физическую работоспособность, однако уступала ему по выраженности анксиолитических свойств [342, 356].

2.2.7. Кардиоваскулярные свойства фенотропила

Фенотропил (*карфедон*) обладает выраженными кардиоваскулярными свойствами. В опытах на наркотизированных и бодрствующих кошках *фенотропил* в дозах 25-50 мг/кг вызывает постепенное умеренное (на 15-20 %), но продолжительное снижение артериального давления (АД), достигая максимума на 60-90-й минутах, причём, эффект продолжается в течение 4-6 часов. Падение АД происходит за счёт снижения общего периферического сопротивления (ОПСС) на 26 %, при этом минутный объём крови (МОК) существенно возрастает – на 14 %, а частота сердечных сокращений (ЧСС) не изменяется. Препарат в дозе 50 мг/кг выражено увеличивает скорость сокращения и расслабления миокарда, индекс Верагута и индекс расслабления максимально на 22.6 %, 13.9 %, 11.8 % и 10.7 % на 120-й минуте наблюдения. При сопоставлении кардиоваскулярных эффектов *фенотропила* при внутривенном и пероральном введении отмечается приблизительно равное гипотензивное действие и примерно одинаковая структура изменений основных показателей гемодинамики, с той лишь разницей, что при пероральном введении эффект

развивается медленнее [357]. Установлено, что в дозе 30 мг/кг на максимуме снижения АД препарат на 18 % увеличивает приток крови к сердцу по системе нижней полой вены. Ежедневное однократное пероральное введение *фенотропила* в течение семи дней в дозе 50 мг/кг ведет к нарастанию гипотензии до третьего - пятого дня, а затем АД стабилизируется. Наибольшее снижение АД при курсовом пероральном введении *фенотропила* бодрствующим животным составляет 20.6 % [357]. Инъекции препарата в боковые желудочки мозга, начиная с дозы 5-10 мкг, вызывают гипотензию, в меньшей степени - брадикардию и торможение спонтанной активности почечного и нижнего сердечного нервов. Снижение АД и депрессия нейрограмм начинается с первой - второй минуты после введения и постепенно нарастает в течение трёх - десяти минут, после чего регистрируемые показатели также постепенно восстанавливаются. При увеличении дозы *фенотропила* гипотензивный и брадикардический эффект усиливаются. Продолжительность центрально вызванной гипотензии в зависимости от дозы колеблется в пределах 15 - 60 минут [357]. При введении *фенотропила* через внутреннюю челюстную и позвоночную артерии гипотензивный эффект его выражен больше в первом случае. Соединение оказывает умеренное прямое спазмолитическое действие в экспериментах на изолированном отрезке тонкого кишечника крыс, ослабляя бариевый спазм на 34 %, уступая по силе действия препарату сравнения папаверину. Однако прямое миотропное действие *фенотропил* проявляет в труднодостижимых концентрациях при системном введении ($2 \cdot 10^{-4}$ г/мл) [357].

У крыс с почечной гипертензией пероральное введение *фенотропила* в дозах 20, 40 и 60 мг/кг вызывало снижение АД на 14 %, 20.8 % и 21.7 % соответственно на 45-60-й минутах наблюдения, достигая максимума к концу второго - третьего часа и сохранялось на этом уровне в течение четырёх - шести часов. У спонтанно гипертензивных крыс после первого перорального приёма препарата в дозах 40 и 60 мг/кг АД через три часа снижалось на 9.6 % и 14,6 % соответственно, а через четыре дня - на 16.9 % и 22.7 % [357].

Выявлено, что *фенотропил* в дозе 50 мг/кг у спонтанно-гипертензивных крыс способствует увеличению кровотока в почках, легких, коре головного мозга и существенно не влияет на таковой в скелетных мышцах, тонком кишечнике, поджелудочной железе, селезенке. Сопротивление органных сосудов уменьшается во всех регионах за исключением печени и скелетных мышц [357]. В дозах от 10 до 200 мг/кг препарат практически не изменяет интервалы PQ и QRS, то есть, не влияет на атриовентрикулярную и внутри желудочковую проводимость [357].

2.2.8. Центральные симпатикотропные эффекты фенотропила

Изучение центрального симпатикотропного действия *фенотропила* показало, что внутривенное введение его в дозах 25-50 мг/кг вызывает подавление эфферентного оттока в почечном и нижнем сердечном нервах, что проявляется в уменьшении средней величины, количества высокоамплитудных осцилляций и суммарного вольтажа всех импульсов на нейрограмме за секунду. Угнетение фоновой активности возникает через 10-20 мин после введения *фенотропила*, затем в течение последующих 30-90 мин и далее сохраняется в течение трёх часов наблюдения. *Фенотропил* незначительно ингибирует ответы в нижнем сердечном и почечном нервах, вызванных афферентной стимуляцией большеберцового нерва, при этом, наиболее отчетливо такие изменения наблюдались на 60-120 мин после введения препарата. *Фенотропил* существенно подавляет рефлекторно вызванный поздний ответ в почечном и нижнем сердечном нервах, увеличивает латентный период на 13 %, уменьшает амплитуду на 20 %, длительность позднего ответа на 14 %, число осцилляций в нем на 35 %. Постаktivационная депрессия на введение *фенотропила* статистически значимо возрастала на 21% лишь в почечном нерве. Наиболее существенное подавление основных компонентов позднего ответа отмечалось на 60-120 минуте [357]. *Фенотропил* в дозах 25-50 мг/кг оказывает не однотипное влияние на ответы в нижнем сердечном и почечном нервах, возникающие при микроэлектродной активации бульбарных образований в

области, соответствующей стыку ретикулярных мелкоклеточного, гигантоклеточного и вентрального ядер. После первоначального незначительного подавления вызванных ответов препарат способствовал в последующем облегчению их, что сопровождалось укорочением скрытого периода, увеличением длительности ответа, возрастанием амплитуды и числа осцилляций в нем. Полученные данные свидетельствуют о влиянии *фенотропила* на центральные симпатические механизмы регуляции сосудистого тонуса [357].

Фенотропил выражено подавляет проведение возбуждения в звездчатом ганглии и значительно облегчает ганглионарную передачу в левом чревном узле, что является подтверждением центральной природы его кардиоваскулярных эффектов [357].

Выявлено, что *фенотропил* в эксперименте на наркотизированных (нембутал 10 мг/кг+хлоралоза 5-50 мг/кг) кошках в дозах 50 мг/кг (внутривенно) и 5 мг/кг (непосредственно в сосуды конечностей) выражено подавляет констрикторные реакции сосудов нижних конечностей, вызванные раздражением постганглионарных волокон поясничной симпатической цепочки. Эти данные свидетельствуют о его пресинаптическом действии [357].

2.2.9. Кардиопротекторное действие фенотропила

Изучение кардиопротекторного действия *фенотропила* (*карфедона*) показало, что он улучшает ФСОИ в экспериментальной группе кошек, снижая величину подъема сегмента ST, вызванного внутрикардиальной инфузией АДФ на 40-73.3% и ОНВЛКА - на 34.7% по сравнению с показателями животных контрольной группы [358]. Обнаружено, что трёхкратное внутрибрюшинное введение препарата кошкам в дозе 40 мг/кг (за 30 мин до окклюзии коронарной артерии и через 90 и 360 мин после неё) ограничивает зону некроза левого желудочка на 21.8 % ($p < 0,02$) по сравнению с таковой контрольной группы (в контрольной серии экспериментов зона некроза левого желудочка составила 31.2 %, а в опытной – 24.4 %) [358].

Кроме этого, *фенотропил* (*карфедон*), введенный за 10 мин до ОНВЛКА, предупреждал развитие фибрилляции миокарда у 8 из 10 животных против 2-х из 10 в контроле [358].

При внутривенном введении экспериментальным животным (кошкам) *фенотропила* в дозах 20 и 40 мг/кг наблюдалось повышение объемной скорости коронарного кровотока (ОСКК) максимально на 46.7 % и 88.5 % соответственно в течение 50 и 85 мин. При этом потребность миокарда в кислороде снижалась на 28.6 % и 62.5 % соответственно. Выраженное увеличение ОСКК - на 105-125 % под влиянием *фенотропила* (40 мг/кг) отмечалось и в условиях питуитринового коронарospазма. При этом содержание кислорода в крови коронарного синуса увеличивалось на 85-100% по сравнению с таковым контрольной группы, что свидетельствует о снижении потребности миокарда в кислороде (ПМК). На фоне введения *фенотропила* наблюдалось снижение АД и в условиях питуитринового коронарospазма на 20 – 25 % [358].

Изучение влияния *фенотропила* в дозе 40 мг/кг на фазовый коронарный кровоток (ФКК) показало, что он вызывает повышение коронарного кровотока (КК) в конце диастолы (КК_{кд}), КК диастолического ударного (КК_{д уд}), диастолического минутного (КК_{д мин}), за минуту (КК_{мин}), систолического ударного (КК_{с уд}), индекса Верагута и индекса расслабления. Он вызывает ускорение КК, развиваемого миокардом, на 30.8 %; 35.3 %; 48.8 %; 57.2%; 55.0%; 38.6%; 15.4 %; 28.7 % соответственно. Наблюдалось, также снижение АД, перфузионного давления в коронарных сосудах в конце диастолы (ПДК_{скд}), сопротивления коронарных сосудов в конце диастолы (СК_{скд}), перфузионного давления в коронарных сосудах систолического (ПДК_{сс}) на 15.0; 16.5; 17.4; 14.3; соответственно. При этом КК за удар (КК_{уд}), левожелудочковое давление, индекс КК ($\text{ИнКК} = \text{КК}_{\text{д}} / \text{КК}_{\text{с уд}}$), скорость сокращения ($+dP/dt \text{ max}$), скорость расслабления ($-dP/dt \text{ max}$) существенно не менялись. Длительность повышения ФКК составила 30-45 мин [358].

2.2.10. Антигипоксическая активность фенотропила

Описано антигипоксическое действие *фенотропила* на моделях гиперкапнической и гемической (вызванной введением нитрита натрия) гипоксии. Препарат статистически значимо увеличивал продолжительность жизни мышей в условиях гипоксии и превосходил по выраженности антигипоксического эффекта *пирацетам* [338, 340].

Улучшение ФСОИ при введении *фенотропила* связано, вероятно, с его противогипоксическим действием, которое показано на моделях гипобарической и нормобарической с гиперкапнией гипоксиях у мышей [359]. Гипобарическая гипоксия моделировалась путём помещения животного в стеклянную барокамеру, соединённую с вакуумным насосом. В камере создавалось разрежение, соответствующее 11 тысяч метров над уровнем моря и скорости «подъёма» 100 м/сек. *Фенотропил* в дозе 100 - 300 мг/кг (внутрибрюшинно за 30 - 60 минут до «подъёма») в десять раз достоверно увеличивал продолжительность жизни экспериментальной группы мышей в барокамере по сравнению с животными контрольной группы. Для моделирования нормобарической гипоксии каждую мышь отдельно помещали в гермокамеру без поглотителя CO₂, препарат вводили за 30 - 60 минут до эксперимента. Результаты эксперимента показали, что на фоне препарата период жизни мышей в гермокамере был более продолжительным по сравнению с контрольной группой животных. Эти данные свидетельствуют, что *фенотропил* обладает противогипоксическим действием и в условиях гермокамеры, однако эффект его выражен слабее, чем при гипобарической гипоксии [359].

2.2.11. Нейропротекторное действие фенотропила

Изучено нейропротекторное действие *фенотропила* в условиях глобальной ишемии головного мозга, вызванной гравитационными перегрузками в кранио-каудальном векторе в течение пяти - девяти минут кратно [360]. Рандомизированным по степени чувствительности к ишемическому пораже-

нию мозга и отобранным по результатам теста «эмоциональный резонанс» крысам, вводили *фенотропил* в дозе 25 мг/кг (1 раз в день в течение 10 дней). Результаты эксперимента показали, что *фенотропил* способствует снижению степени неврологического дефицита по шкале McGrow у высоко- (ВА) и низкоактивных (НА) животных. Анализ поведения крыс контрольной группы в «открытом поле» показал уменьшение их двигательной и исследовательской активности. У животных экспериментальной группы, на фоне *фенотропила*, степень снижения поведенческой активности была достоверно меньше. Он способствовал сохранению памятного следа у ишемизированных животных в тесте УРПИ, что проявлялось в более длительном латентном периоде первого захода в тёмный отсек при воспроизведении навыка и снижении количества заходов в него по сравнению с показателями крыс контрольной группы. При двухсторонней окклюзии общих сонных артерий препарат увеличивал выживаемость и ограничивал падение мозгового кровотока у ВА и НА животных на 15-60-ой минуте после ишемии [360]. Морфологические исследования головного мозга животных показали, что наиболее выраженное нейропротекторное действие при экспериментальной ишемии головного мозга *фенотропил* проявляет в коре головного мозга, гиппокампе, амигдаллярном комплексе, зрительном бугре, мелкоклеточных ядрах гипоталамуса, в меньшей степени крупноклеточных ядрах гипоталамуса, некоторых ядрах стволовой части головного мозга [340].

2.2.12. Влияние фенотропила на мозговое кровообращение

Известно, что *фенотропил* повышает функциональную устойчивость сосудов мозга к различным изменениям артериального давления [357, 361], оказывает также положительное влияние на кровообращение мозга, улучшает регионарный кровоток в его ишемизированных участках [362].

2.2.13. Использование фенотропила в клинической практике

Описана эффективность использования *фенотропила* в терапии нейродегенеративных заболеваний. Так, например, применение *фенотропила* в курсе лечения болезни Паркинсона (100 или 200 мг/сутки) приводило к снижению неврологического дефицита, гипокинезии, препятствовало снижению качества сна [363]. Кроме этого, у пациентов с болезнью Паркинсона наблюдалось дозозависимое уменьшение выраженности двигательных нарушений: улучшение состояния больных, принимавших фенотропил в более высокой дозе 200 мг/сутки, наступало раньше, чем у принимавших его в дозе 100 мг/сутки [364]. На фоне приёма препарата также снижался уровень депрессии у больных, при этом антидепрессантный эффект *фенотропила* проявлялся в одинаковой степени в дозах 100 и 200 мг/сутки и был наиболее выражен через 30 суток его применения [365].

Применение *фенотропила* в дозе 100 мг в течение двух месяцев в терапии больных с рассеянным склерозом в стадии ремиссии с психоэмоциональными нарушениями также показало хорошие результаты [366]. После курса лечения наблюдался значительный регресс психоэмоциональных нарушений: снижение уровня реактивной и личностной тревожности, изменение показателей фрустрационных реакций, изменение личностных характеристик по шкалам «депрессия» и «гипомания» [365].

Фенотропил оказался также высокоэффективным и хорошо переносимым препаратом в курсе терапии пограничных психических расстройств [367]. Он обладает психостимулирующим эффектом с преимущественным влиянием на идеаторную сферу. Показано, что *фенотропил* наиболее эффективен при терапии структурно простых астенических состояний с преимущественно гипостенической симптоматикой, при этом, у больных с органическим заболеванием головного мозга эффективность терапии *фенотропилом* наиболее высокая. Он превышает психоактивирующее действие *пирацетама* и проявляет отчетливую зависимость выраженности психостимулирующего эффекта от дозы препарата [367].

Применение *фенотропила* подростками с минимальной мозговой дисфункцией приводит к регрессу неврологической симптоматики [368].

Фенотропил в дозе 100-200 мг/сутки был использован для коррекции нейropsychoneврологических нарушений у пациентов, перенёсших клещевой энцефалит; препарат проявлял выраженную ноотропную активность и психостимулирующий эффект [369].

Фенотропил проявил выраженную клиническую эффективность в лечении астенических расстройств [370, 371]. Описан положительный опыт [372] применения *фенотропила* в курсе лечения больных с выраженным астеническим синдромом на фоне дисциркуляторной энцефалопатии [372], а также при отдаленных последствиях черепно-мозговых травм [373].

Г.Н. Бельская с соавторами [374], изучая эффективность *фенотропила* при купировании астении у пациентов с резистентной симптоматической локально-обусловленной эпилепсией, наблюдали достоверное снижение всех типов астении, при чём, эффективность препарата в дозе 100 мг/сутки не уступала дозе 200 мг [374]. В литературе приводятся данные об эффективности *фенотропила* в коррекции астении у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями [375].

В клинических исследованиях изучены противосудорожные свойства *фенотропила*. Так, например, изучалось влияние *фенотропила* в сочетании с антиконвульсантами на течение различных форм эпилепсии. Отмечено, что на фоне базисной терапии больных эпилепсией противоэпилептическими препаратами *фенотропил* (100 мг/сутки непрерывным курсом два месяца) достоверно уменьшал число припадков. Наблюдались и положительные сдвиги на ЭЭГ со снижением индекса эпилептиформных изменений по сравнению с показателями пациентов, получавших только базисную терапию антиконвульсантами [376]. В ряде клинических исследований дополнение *фенотропила* к базисной противоэпилептической терапии у больных с очаговыми формами эпилепсии, сопровождалось снижением частоты эпилептических приступов [377, 378].

Фенотропил, как и *пирацетам*, оказался эффективным препаратом в лечении зависимости от психоактивных веществ [379]. Так, результаты двойного слепого, плацебо-контролируемого, рандомизированного, сравнительного клинического исследования различных доз (100, 200, 300 мг) *фенотропила* в комплексном лечении 120 больных с зависимостью от алкоголя позволили установить, что *фенотропил* уменьшает выраженность интеллектуально-мнестических нарушений, а также подавляет дисфорию, моторное возбуждение, идеаторные нарушения в структуре синдрома патологического влечения к алкоголю. Профиль безопасности препарата был оценен, как высокий, он рекомендован для применения в комплексных программах лечения зависимости от алкоголя в стационарной и амбулаторной практике [379]. Изучена эффективность и безопасность *фенотропила* в дозе 300 мг/сутки в комплексной терапии алкогольной зависимости в отношении симптомов депрессии, тревоги, а также астенической симптоматики при приёме в течение четырёх недель. Установлено, что применение *фенотропила* способствует стабилизации в эмоциональной сфере и редукции астенической симптоматики, что способствует дезактуализации патологического влечения к алкоголю и лучшей приверженности пациентов к антиалкогольной терапии [380].

В клинических исследованиях также показано, что использование *фенотропила* позволяет сократить сроки адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии [381].

Фенотропил успешно применяется в курсе терапии больных с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения мозга, а также для лечения хронической сосудистой мозговой недостаточности и ишемического инсульта [336, 382].

М. М. Герасимова с соавторами [383] применяли *фенотропил* в дозе 100 мг в сутки в течение 30 дней для лечения больных (20 пациентов) после острого периода ишемического инсульта. На фоне терапии препаратом было отмечено значительное восстановление нарушенных функций ЦНС - двига-

тельных, мнестических и чувствительных. Авторы работы [383] связывают положительный эффект *фенотропила* с его влиянием, в том числе, и на мозговой кровоток. Исследование клинической эффективности и переносимости фенотропила в терапии раннего восстановительного периода ишемического инсульта в амбулаторных условиях показало улучшение психических функций по шкале MMSE (Mini Mental State Examination), а также достоверное снижение тяжести инсульта после окончания лечения - уменьшение выраженности соматовегетативных проявлений (головной боли, головокружения) [336].

Описано положительное влияние *фенотропила* на динамику клинических проявлений у больных с инфарктами головного мозга легкой и средней степени тяжести [362]. Так, применение препарата больными в остром периоде болезни показало отчетливое действие препарата как на общемозговые, так и на очаговые неврологические симптомы. До начала лечения сумма в баллах по оригинальной шкале Е.И. Гусева, В.И. Скворцовой составляла 37.1 ± 0.56 . На 10-й день лечения прослеживалась положительная динамика в восстановлении нарушенных функций, особенно двигательных расстройств - суммарный балл составил 39.4 ± 0.21 , к концу острого периода - 44.2 ± 0.43 [362]. Анализ изменений ЭЭГ у пациентов с инфарктом головного мозга показал усиление регулярности и выраженности α -ритма после применения *фенотропила*, у ряда пациентов исчезали медленные колебания в диапазоне как δ , так и τ -волн. Быстрые потенциалы изменялись незначительно, но общий характер ЭЭГ улучшался. На 30-й день приема *фенотропила* пароксизмальная активность мозга в виде кратковременных вспышек α и τ -волн, отражающих изменения активирующих влияний подбугорной области и ретикулярной формации головного мозга, стала достоверно ниже по сравнению с данными, полученными до лечения ($p < 0.05$). У ряда пациентов отмечалась нормализация реактивных показателей ЭЭГ [362].

А.В. Густов с соавторами [382, 383] провели исследование по применению *фенотропила* в дозе 200 мг/сутки (100 мг на два приема, внутрь) в те-

чение 16 - 18 дней в стационаре, а затем до 30-го дня в амбулаторных условиях (всего в течение 30 дней) в лечении дисциркуляторной энцефалопатии. После курса лечения у больных, принимавших препарат, улучшились следующие показатели: проба на речевую активность [вербальные (звуковые) ассоциации], повторение цифр в прямом и обратном порядке (оценка мнестических процессов), заучивание 10 слов, тест узнавания рисунков, двигательные пробы (реципрокная координация, графомоторная проба), оценка конструктивного праксиса, тест рисования часов. По некоторым из них (тест «10 слов», повторение цифр, узнавание рисунков, рисование часов, графомоторная проба) улучшение наблюдалось уже через 15 дней от начала лечения [382, 383].

В другой работе [384], описано применение *фенотропила* в дозе 200 мг/сутки при терапии астенического синдрома у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. В процессе лечения отмечено достоверное уменьшение жалоб астенического круга и повышение мотивации, что, вероятно, связано с нейромодулирующим действием препарата и прямым влиянием его на N-холинорецепторы. Одновременно *фенотропил* значительно уменьшает выраженность сомато- вегетативных проявлений - головной боли, головокружения. Терапия препаратом приводит к отчётливому и достоверному уменьшению тяжести астении, умственной и физической утомляемости, общей астенизации. Положительное действие его при астении у больных дисциркуляторной энцефалопатией связано, по-видимому, с нейромодулирующим влиянием на интегративную деятельность головного мозга, регулирующую процессы активации и торможения в центральной нервной системе [385].

Исследования А. А. Скоромец с соавторами [386] также показали, что через месяц после приёма *фенотропила* в дозе 150–200 мг/сутки у пациентов (20) с дисциркуляторной энцефалопатией было зафиксировано достоверное уменьшение выраженности когнитивных и других неврологических нарушений.

Известно, что применение *фенотропила* в суточной дозе 200 мг/сутки (100 мг 2 раза, в течение 30 дней) в лечении больных с острым нарушением

мозгового кровообращения в системе средних мозговых артерий (черепно-мозговая травма в виде ушибов головного мозга средней или тяжелой степени в области лобной или теменной доли; операция в связи с глиальными новообразованиями лобной или теменной доли), вызывал достоверные позитивные клинические изменения. У пациентов наблюдалось уменьшение степени выраженности двигательных, координационных (атактических) расстройств, недостаточности глазодвигательного нерва и нарушений высших мозговых функций. При этом, наблюдалось стабильное артериальное давление, пульс, а также скорость линейного кровотока в сонных и вертебральных артериях [387].

Анализ результатов использования *фенотропила* в монотерапии раннего восстановительного периода ишемического инсульта в дозе 100 мг однократно утром и 200 мг/сутки (по 1 таблетке 2 раза в день) на протяжении 30 дней показал статистически достоверное улучшение психических функций [преимущественно по критериям внимания, счёта и памяти по шкале MMSE ($p < 0.001$)] [388]. К моменту окончания исследования у больных достоверно уменьшалась тяжесть инсульта ($p < 0.001$) и повышалась активность пациентов в сфере повседневной жизнедеятельности (по критериям мобильности больных, их способности к самообслуживанию, бытовой активности, индекс Бартела ($p < 0.05$)). Через четыре недели после лечения *фенотропилом* значительная часть больных отмечала уменьшение астении, утомления, практически у всех пациентов улучшался процесс засыпания, существенно снижалась выраженность соматовегетативных проявлений - головной боли, головокружения. Анализ динамики неврологического статуса больных получавших 100 мг и 200 мг препарата в сутки показал достоверное уменьшение степени пареза в правой нижней конечности, постепенный регресс чувствительных и координаторных нарушений во втором случае к 30 дню терапии [388].

Изучение эффективности использования *фенотропила* (100 мг) в терапии острого периода черепно-мозговой травмы показало, что уже к седьмому дню лечения у всех пациентов наблюдалось уменьшение астении и утомления. Одновременно проявились бодрость, активность, исчезала дневная сон-

ливость и улучшался фон настроения. К 14-му дню терапии только у 17 % больных, принимавших *фенотропил*, сохранялись легкие жалобы астенического характера, в то время как в контрольной группе - у 35 % пациентов [336].

М. М. Одинак с соавторами [389] изучали эффективность применения *фенотропила* в курсе лечения последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ). В исследование были включены пациенты с различной давностью ЧМТ, получавшие *фенотропил* по 50 и 100 мг дважды в день в течение 30 дней. Наиболее существенный положительный эффект препарат оказывал в дозе 100 мг. Улучшение наступало уже на третий-четвёртый день и наиболее выражено проявлялось у больных с астеническим синдромом. Большинство пациентов на фоне *фенотропила* отмечали прилив сил, улучшение настроения, зрения. Аналогичные результаты были получены Н. В. Алешиной с соавторами [373] при изучении влияния *фенотропила* в виде лекарственной монотерапии на проявления астено-невротической и астено-депрессивной симптоматики в структуре посттравматических состояний. Они провели рандомизированное исследование в группе пациентов (26) с отдаленными последствиями ЧМТ (давность травмы 7-10 лет) в виде астено-депрессивных, невротических, ипохондрических, поведенческих нарушений, проходивших курс лечения в городском психо-неврологическом диспансере. На фоне приёма *фенотропила* в дозе 100 мг в течение 30 дней у пациентов наблюдалась полная регрессия тревожного компонента, значительное повышение фона настроения с исчезновением суточных колебаний и суицидальных тенденций, позитивные изменения в интеллектуально-мнестической сфере, улучшение ассоциативных процессов мышления и социальной адаптации.

В настоящее время известно, что в связи с тем, что *фенотропил* обладает свойствами допингового средства - оказывает стимулирующее действие двигательной активности, повышает физическую выносливость, он включен Всемирным антидопинговым агентством (ВАДА) в список запрещённых препаратов в спорте. Определение его содержания в биологических жидкостях спортсменов в плановом порядке проводятся в рамках антидопингового контроля [390, 391].

2.3. Оксирацетам

Оксирацетам, его действующее вещество - (*R,S*)-2-(4-гидрокси-2-оксо-пирролидин-1-ил)ацетамид. Впервые *оксирацетам* был синтезирован в 1975 году [49].

2.3.1. Ноотропные свойства оксирацетама

Оксирацетам проявляет выраженную ноотропную активность. Анти-амнестические свойства этого *рацетама* описаны в многочисленных экспериментальных работах с использованием различных моделей амнезии. Показано, что *оксирацетам* в дозах 25-50 мг/кг ослабляет действие скополамина в дозе 1 мг/кг у крыс в Т-лабиринте [392], предотвращает у мышей амнезию, вызванную скополамином [393, 394].

На модели скополаминовой (0.25 и 0.5 мг / кг) амнезии *оксирацетам* (3, 10 и 30 мг/кг) в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» проявлял выраженное антиамнестическое действие, при этом показатели пространственной памяти у мышей улучшались. Однако он оказался неэффективен в этом же тесте при использовании в качестве амнезирующего агента диазепама (0.25 мг/кг). По мнению авторов работы [395], ноотропный эффект *оксирацетама* в этом случае может быть заблокирован анксиолитическим действием диазепама. Необходимо отметить, что ноотропный эффект *оксирацетама* проявляется уже в дозе 10 мг/кг, тогда как *пирацетама* - в дозе 100 мг/кг. Кроме этого, *пирацетам* проявляет большую активность в тесте активного избегания, а *оксирацетам* в большей степени улучшает показатели пространственной памяти в Т-лабиринте [396].

2.3.2. Нейропротекторные свойства оксирацетама

В экспериментах на животных установлено, что *оксирацетам* оказывает защитное действие при цереброваскулярных нарушениях. Так, у спонтанно-гипертензивных крыс, которым в течение 14 дней вводили норэпинефрин, после инъекции транилципромина (ингибитора МАО),

наблюдались «поза кенгуру» (подъём на задние конечности), судороги и гибель. Инфузия *оксиацетама* в дозах 400 и 800 мг/кг/сутки в течение 14 дней перед инъекцией транилципромина нивелировала эти эффекты у крыс [397].

Известно, что двусторонняя окклюзия общей сонной и окклюзия позвоночной артерий сопровождается уплощением электроэнцефалограммы (ЭЭГ) у животных, которая постепенно восстанавливается после реперфузии. М. Kometani с соавторами [397] показали, что *оксиацетам* в дозе 100 мг/кг, вводимый после реоксигенации, способствует более быстрой нормализации ЭЭГ у крыс по сравнению с контрольной группой животных.

Эти же авторы [397] наблюдали нарушение у крыс циркадного ритма спонтанной двигательной активности с относительным увеличением её в светлое время при экспериментальном инфаркте мозга, вызванном окклюзией средней мозговой артерии. Введение *оксиацетама* (400 мг/кг/сутки перорально) в течение 14 дней после окклюзии способствовало восстановлению циркадного ритма, при этом не было отмечено влияния препарата на размер зоны инфаркта мозга [397].

Приводятся данные о том, что на модели ишемического инсульта, вызванного окклюзией средней мозговой артерии у крыс линии Sprague Dawley, *оксиацетам* проявил выраженное нейропротекторное действие. В эксперименте у животных наблюдалось уменьшение степени неврологического дефицита и количество клеток с апоптозом в ткани головного мозга, при этом эффективность препарата была выше при сочетанном применении его со стромальными клетками костного мозга [398]. На модели двусторонней перевязки общих сонных артерий у крыс *оксиацетам* (450 мг/кг сутки внутрибрюшинно) также проявил выраженное ноотропное и нейропротекторное действие: улучшал показатели пространственной памяти в лабиринте Морриса и уменьшал уровень фосфорилированного белка-тау в гиппокампе [399].

Изучена эффективность *оксиацетама* на модели церебральной ишемии мозга [400]. При очаговой церебральной ишемии наблюдается снижение

энергетического метаболизма клеток мозга, о чём свидетельствует уменьшение утилизации глюкозы у крыс через 24 часа после окклюзии левой средней артерии в ипсилатеральной коре и в боковых частях лобно-теменной коры. Введение животным *оксирацетама* в дозе 400 мг/кг внутривентриально в течение 3 дней до окклюзии средней мозговой артерии способствовало нормализации поглощения глюкозы клетками мозга в ипсилатеральной коре, а в дозе 800 мг/кг - во всех повреждённых участках. Полученные результаты позволяют прогнозировать эффективность использования *оксирацетама* в терапии цереброваскулярных заболеваний [400].

С. Nardela с соавторами [401] изучая эффективность *оксирацетама* для лечения спонтанно-гипертензивных крыс (SHR) показали, что у экспериментальных животных (SHR) при замене питьевой воды на 1%-ный раствор хлорида натрия развивается тяжелая гипертензия и цереброваскулярные поражения. Наблюдалось ухудшение памяти, а также нарушение энергетического метаболизма и обмена фосфолипидов мембран, что, по-видимому, является причиной многих церебральных нарушений. На срезах гиппокампа крыс выявлено снижение содержания свободного меченого холина в клетках и включения его в фосфоглицериды в головном мозге крыс SHR по сравнению с линией Вистар-Киото (WK). По мнению авторов [401] это означает, что у SHR при цереброваскулярных поражениях происходит уменьшение синтеза фосфатидилхолина - фосфолипида клеточных мембран. Введение *оксирацетама* способствовало восстановлению содержания меченого холина в клетках головного мозга спонтанно-гипертензивных крыс и использования его для синтеза фосфолипидов, что может играть существенную роль в ограничении развития церебральной патологии [401].

Описаны нейропротекторные эффекты *оксирацетама* в экспериментах на животных с использованием в качестве нейротоксического агента trimethyltin (TMT). В этих исследованиях *оксирацетам* (3 и 30 мг/кг) препятствовал когнитивным нарушениям у крыс в тесте социального распознавания,

вызванным предварительным введением ТМТ (5 мг/кг) [402]. Нейропротекторные и ноотропные свойства *оксирацетама* авторы работы [403] выявили и на модели экспериментальной черепно-мозговой травмы: препарат в дозе 100 мг/кг, интрагастрально улучшал показатели пространственной памяти у крыс [403].

2.3.3. Участие нейромедиаторных систем в реализации фармакологических эффектов *оксирацетама*

Эффекты *оксирацетама* связывают с его взаимодействием с глутаматергической нейромедиаторной системой. В экспериментах на животных с использованием в качестве амнезирующего агента антагониста NMDA-рецепторов глутамата МК-801 (0.15, 0.25 и 0.4 мг/кг, внутривентрикулярно) *оксирацетам* (30 мг/кг, подкожно) ослаблял выраженность МК-801-индуцированной амнезии, при этом показатели пространственной памяти в «приподнятом крестообразном лабиринте» улучшались [404]. Наличие глутаматергической активности у *оксирацетама* нашло подтверждение и в исследованиях на срезах головного мозга человека от пациентов, перенёсших нейрохирургические вмешательства [405].

Описаны также эффекты взаимодействия *оксирацетама* с холинергической системой, показано, что *оксирацетам* оказывает активирующее влияние на холинергическую нейротрансмиссию [394, 406, 407, 408]. Так, *оксирацетам* (30 мг/кг интраперитонеально) проявлял антагонизм к амнезирующему действию скополамина (0.2 мг/кг подкожно) при тестировании крыс в радиальном лабиринте, на основании чего авторы делают заключение о том, что *оксирацетам* избирательно восстанавливает холинергические механизмы, которые участвуют в процессах обучения и памяти [394]. В тесте пассивного избегания (на мышах) ноотропный эффект *оксирацетама* (50 мг/кг) усиливался при сочетанном применении с блокатором пресинаптических мускариновых рецепторов сековерином (0.5, 1 и 2.5 мг/кг), что также свидетельствует о его стимулирующем влиянии на холинергическую нейротрансмиссию [408]. Помимо

этого, *оксирацетам* (50 и 100 мг/ кг интраперитонеально) препятствовал амнезирующему действию антагониста никотиновых рецепторов мекамиламина (2.5 и 5 мг/кг интраперитонеально) у мышей линии DBA/2 при выработке рефлекса активного избегания в челночной камере, что свидетельствует об участии центральных н-холинорецепторов в механизме ноотропного действия *оксирацетама* [407].

В опытах *in vitro* *оксирацетам*, подобно *пирацетаму*, увеличивает содержание АТФ в культивируемых астроцитах и тем самым оказывает положительное влияние на энергетический обмен в нервной ткани [409].

2.3.4. Влияние оксирацетама на электрическую активность нейронов церебрального кортекса

Изучено влияние *оксирацетама* на спонтанную электрическую активность нейронов соматосенсорной зоны коры головного мозга в экспериментах на наркотизированных (этаминал-натрия 40 мг/кг внутривенно) кроликах и кошках [410]. Выявлено, что 71% нейронов реагирует на микроионофоретическую аппликацию препарата, при этом преимущественно наблюдалось подавление фоновой импульсной активности (у 58% нейронов). Возбуждающие эффекты отмечались значительно реже (13% случаев), а около 30% нейронов не реагировало на *оксирацетам*. Таким образом, показано, что значительная часть нейронов коры головного мозга чувствительна к *оксирацетаму*, что может лежать в основе механизма его действия на высшие интегративные функции мозга [410].

2.3.5. Противогипоксические свойства оксирацетама

Т. Ноконohара с соавторами [411], изучая эффект *оксирацетама* на снижение амплитуды потенциалов в условиях гипоксии и в низких средах глюкозы, показали, что препарат обладает противогипоксической активностью. В экспериментах на срезах коры головного мозга крыс они выявили снижение амплитуды вызванных потенциалов, при перфузии гипоксической

средой, содержащей 0 - 25% кислорода или низкую концентрацию глюкозы (0-5 мМ). При этом в условиях, когда концентрации кислорода ниже 15 %, а глюкозы меньше 3 мМ потенциалы исчезали. Перфузия *оксирацетамом* (10^{-6} - 10^{-5} М) за 45 минут до подачи гипоксической смеси и раствора, содержащего низкую концентрацию глюкозы, и до конца эксперимента дозозависимо предотвращала снижение амплитуды вызванных потенциалов и сокращала время их исчезновения. Антигипоксический эффект *оксирацетама* может быть одним из механизмов его противоишемического действия [411].

2.3.6. Особенности фармакокинетики *оксирацетама*

В экспериментах фармакокинетических профилей рацемата *оксирацетама* и чистых энантиомеров на крысах выявлено, что его S-энантиомер оказался наиболее эффективным по сравнению с рацематом и R-энантиомером. У S-энантиомера выявлены наиболее высокие показатели соотношения площадь под кинетической кривой концентрация-время/доза и C_{max} /доза, а также наиболее низкое соотношение общий клиренс/время. Авторы работы [412] рассматривают S-энантиомер *оксирацетама* в качестве перспективного средства, которое позволит уменьшить дозу, улучшить терапевтические индексы и уменьшить токсикологические риски. Однако в исследованиях на собаках фармакокинетические профили S-энантиомера и рацемического *оксирацетама* оказались сходными [412].

Описан простой, быстрый и чувствительный метод одновременного количественного определения *оксирацетама* и его метаболита 4-гидрокси-2-оксо-1-пирролидинуксусной кислоты в плазме крови крыс с использованием обращенно-фазовой ультра-жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии ВЭЖХ-МС(-МС) [413]. Разработан метод количественного определения *оксирацетама* в плазме крови с использованием обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии [398].

2.3.7. Клинические исследования оксирацетам

В обзоре [6] А. Н. Gouliaev с авторами приводят сведения, что *оксирацетам* показал высокую эффективность в терапии различных форм деменции, сообщается о его хорошей переносимости без каких-либо побочных эффектов. Результаты многих клинических исследований показывают, что *оксирацетам* при длительном применении (800-2400 мг внутрь один или два раза в день в течение 1-6 месяцев) в терапии деменции от легкой до умеренной степени выраженности оказывает положительное влияние на логическую производительность, концентрацию внимания, память [6]. *Оксирацетам* в курсе терапии больных, имеющих органическое поражение головного мозга, с легкой или умеренной степенью когнитивных нарушений, улучшал когнитивные функции, логическое мышление и внимание [414]. В ряде исследований показано, что *оксирацетам* уменьшает выраженность когнитивных нарушений и улучшает способность обрабатывать информацию у пациентов с болезнью Альцгеймера [415, 416].

А. Malykh с соавторами в обзорной статье [8], посвященной фармакологическим свойствам *рацетамов*, приводят сведения о том, что *оксирацетам*, несмотря на широкий спектр фармакологической активности, в настоящее время больше не используется в клинической практике, однако изучение его на животных продолжается.

2.4. Этирацетам и леветирацетам

Действующим веществом *этирацетама* является (*R,S*)- α -этил-(2-оксо-1-пирролидинил)ацетамид. Он относится к *рацетамам* и проявляет ноотропную активность. Препарат улучшает обучаемость и память у животных в Y-лабиринте, в тесте пассивного избегания, при этом его ноотропный эффект проявлялся в более низких дозах, чем у *пирацетама* [417]. Он оказывает антиамнестическое действие, препятствует развитию амнезии, вызванной электросудорожным шоком [418], хемихолином-3 [419], при этом он не оказывает влияния на региональный церебральный кровоток [420].

Этирацетам применяется в виде рацемата, на основе его активного S-энантиомера разработан препарат - *леветирацетам*, который превосходит по активности рацемат [421]. Действующим веществом *леветирацетама* (*Keppra*®) является (*S*)- α -этил-(2-оксо-1-пирролидинил)ацетамид. *Леветирацетам* впервые был получен в 1985 году фармацевтической фирмой UCB Pharma (Бельгия) [7, 77], он применяется в медицинской практике в качестве противоэпилептического препарата с 1999 года в США и с 2003 года в РФ [78].

Леветирацетам является структурным аналогом *пирацетама*, но в отличие от последнего в меньшей степени влияет на когнитивные функции и существенно превосходит его по противосудорожной активности; подобно *пирацетаму* имеет высокий терапевтический индекс и хорошо переносится больными [422].

2.4.1. Нейропротекторные свойства леветирацетама

Леветирацетам обладает нейропротекторными свойствами при экспериментальном инсульте, кровоизлиянии в мозг и нейротравме [423]. Показано, что *леветирацетам* в дозах 5.5, 11, 22 и 44 мг х кг (-1) (внутрибрюшинно) через двадцать четыре часа после транзиторной 90 минутной окклюзии средней мозговой артерии у крыс дозозависимо сокращал объем инфаркта (максимально на 33%) [423]. В другом исследовании [424] сообщается, что препарат в дозе 100 мг/кг в равной степени (примерно на 50%) ограничивал зону

ишемического повреждения мозга через 24 и 72 часа после окклюзии средней мозговой артерии.

Известно [425], что *леветирацетам* защищает мозг от нейротоксичности, индуцированной каиновой кислотой (Ка). Например, показано, что *леветирацетам* в дозе 50 мг/кг (внутрибрюшинно) вызывает значительное уменьшение малонового диальдегида (МДА) в коре и в среднем мозге, а также увеличивает концентрацию восстановленного глутатиона (GSH) в коре головного мозга и среднем мозге. Полученные данные свидетельствуют, что нейропротективные эффекты *леветирацетама* при Ка-индуцированной (10 мг/кг, внутрибрюшинно) травме головного мозга частично опосредованы путём ингибирования перекисного окисления липидов [425].

В экспериментах на мышах выявлено, что однократное внутривенное введение *леветирацетама* в дозах 18-54 мг/кг способствует улучшению функциональных и гистологических показателей в условиях закрытой черепно-мозговой травмы и снижению спазма сосудов после субарахноидального кровоизлияния [426].

Известно, что при ишемии мозга приток кальция в клетки вызывает каскад событий, которые приводят к их гибели. Эксперименты на животных показали, что *леветирацетам* обладает способностью регулировать поступление кальция в клетки [423, 427, 428], избирательно блокируя каналы N-типа [429], что, по-видимому, является одним из механизмов его противоишемического действия. М. Madeja с соавторами [430] показали, что *леветирацетам* уменьшает приток калия внутрь клетки, в результате чего, регулирует деполяризацию мембраны и ограничивает процессы, приводящие к необратимому повреждению клеток.

Авторы работ [431, 432] считают, что нейропротекторный эффект *леветирацетама* при ишемии мозга также можно объяснить отрицательной модуляцией возбуждающей нейротрансмиссии. В частности, установлено, что *леветирацетам* связывается с мембранным белком SV2A синаптических пу-

зырьков [433], который взаимодействует с пресинаптическим белком - синаптотагмином. В свою очередь, синаптотагмин является кальциевым сенсором, который участвует в последних стадиях выброса нейромедиатора в синаптическую щель [434]. Таким образом, мембранный белок SV2A косвенно регулирует выброс нейромедиатора, а *леветирацетам*, посредством SV2A, вероятно, может ослаблять нейротрансмиттерную передачу и оказывать нейропротекторный эффект [435].

Кроме этого, нейропротекторное действие *леветирацетама* может осуществляться посредством регулирования механизмов транскрипции генов [436]. Известно, что основным метаболитом *леветирацетама* - 2-пирролидон-N-бутановая кислота - блокирует гистондеацетилазы в HeLa клетках [436]. Эти ферменты катализируют гидролиз ацетильных групп от лизина белков-гистонов, вызывающих конденсацию хроматина и ингибирование транскрипции гена. Следовательно, ингибиторы гистондеацетилазы, такие как *леветирацетам*, могут модулировать экспрессию генов-активаторов апоптоза [437].

Изучено влияние *леветирацетама* на апоптоз нейронов крысят семидневного возраста с ишемическим повреждением головного мозга, вызванным перевязкой правой общей сонной артерии и нахождением в условиях гипоксии (92% азота и 8% кислорода) в течение двух часов [438]. Для оценки апоптоза нейронов использовали терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансфераза-опосредованную маркировку концов ДНК дУТФ меченым биотином (методика TUNEL). В экспериментальной группе крыс наблюдалось значительно меньшее количество апоптотических клеток, по сравнению с таковыми в контрольной группе животных. Полученные результаты эксперимента позволяют прогнозировать использование *леветирацетама* в качестве средства для защиты мозга новорожденных при гипоксическо-ишемических травмах [438].

У наркотизированных собак внутривенное болюсное введение *леветирацетама* в дозах выше 100 мг/кг вызывает быстрое кратковременное снижение артериального давления и кровотока в аорте, а также увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Существенная тахикардия и атриовентрику-

лярная блокада наблюдается в дозах выше 1 г/кг. У бодрствующих собак *леветирацетам* индуцирует кратковременное повышение ЧСС и диастолического артериального давления. Увеличение давления в легочной артерии наблюдалось после внутривенного введения препарата в дозе 50-450 мг/кг [439].

2.4.2. Противосудорожная активность леветирацетама

Противосудорожная активность *леветирацетама* подробно изучена на различных экспериментальных моделях эпилепсии [440, 441]. Например, в экспериментах на животных показано, что *леветирацетам* эффективен в лечении эпилептического статуса, рефрактерного к бензодиазепинам, при этом он проявляет более выраженный (по сравнению с бензодиазепинами) нейропротекторный эффект, препятствует гибели нейронов и уменьшает выраженность вазогенного отёка мозга [440].

Леветирацетам в дозах 40 и 80 мг/кг в экспериментах на крысах линии Крушинского-Молодкиной подавлял аудиогенные эпилептиформные припадки животных. При этом, в экспериментальной группе крыс отмечалось удлинение в 3 - 15 раз латентного периода начала двигательного возбуждения по сравнению с контролем, а также значительное ослабление интенсивности судорожных проявлений приступа [441].

2.4.3. Клиническое применение леветирацетама

Результаты плацебо-контролируемых клинических испытаний показали эффективность применения *леветирацетама* в лечении пациентов с эпилепсией как в качестве монотерапии, так и как дополнительного средства, при этом препарат имеет высокую лекарственную безопасность и хорошо переносится больными. *Леветирацетам*, по сравнению с *пирацетамом*, имеет благоприятный фармакокинетический профиль, характеризующийся быстрым и почти полным поглощением, очень низким потенциалом лекарственных взаимодействий (ввиду невысокого уровня связывания с белками и отсутствия

печёночного метаболизма) и более продолжительным фармакодинамическим эффектом, что позволяет применять его два раза в сутки [442-448].

Леветирацетам в проспективном рандомизированном клиническом исследовании при подавлении судорожных приступов у больных с опухольями головного мозга в после операционном периоде [449], а также в лечении посттравматической эпилепсии у пациентов с черепно-мозговой травмой оказался более эффективным препаратом, чем фенитоин [450].

Важно отметить, что *леветирацетам*, вследствие высокой эффективности и безопасности, широко применяется в педиатрической практике, что выгодно отличает его от большинства других противоэпилептических препаратов, относительно низкая лекарственная безопасность которых нередко заставляет клиницистов решать вопрос о соотношении вреда и пользы.

Леветирацетам одобрен к применению в инициальной монотерапии парциальной эпилепсии со вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 16 лет, в дополнительной терапии парциальных приступов со вторичной генерализацией или без нее у детей с одного месяца (оральный раствор) и с шести лет (таблетированная форма), а также с 12 лет в дополнительной терапии миоклонических приступов при юношеской миоклонической эпилепсии и в лечении генерализованных тонико-клонических приступов при идиопатической генерализованной эпилепсии [451].

Проведено изучение эффективности и переносимости *леветирацетама* у 12 больных юношеской миоклонической эпилепсией, в трёх случаях препарат назначался в комбинации с другими противоэпилептическими средствами (вальпроаты, суксилеп), в 9 случаях - в монотерапии (из них в трёх - в стартовой монотерапии). Стойкое купирование эпилептических приступов было зафиксировано в 100% случаев; у пяти из шести пациентов препарат достоверно уменьшал проявления фотосенситивности, как по данным клинической картины, так и по результатам ЭЭГ. Меньшая эффективность *леветирацетама* отмечена в политерапии больных, получавших комбинацию его с вальпро-

атами или суксилепом, а также при наличии абсансов (два пациента) [452]. Быстрый и выраженный клинический эффект *леветирацетама* наблюдался при терапии тиков у детей [453].

Показана эффективность *леветирацетама* в терапии нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей, развивающихся по гиперактивному типу: под действием препарата уменьшались индекс тревожности и выраженность уродинамических нарушений [454].

В литературных источниках приведены также сведения об эффективности *леветирацетама* в терапии пациентов с головной болью напряжения, мигренью, нейропатической болью [455-457].

2.5. Бриварацетам

Действующим веществом *бриварацетама* является (*S*)- α -этил-[(*R*)-4-пропил)-2-оксо-1-пирролидинил]ацетамид. Он разрабатывался фирмой «UCB Pharma» в качестве средства для лечения эпилепсии и нейропатической боли [458]. *Бриварацетам* относят к противоэпилептическим препаратам третьего поколения. По химической структуре он близок к *леветирацетаму*.

Показано, что *бриварацетам* обладает в десять раз большей способностью к связыванию с белком 2A синаптических везикул (synaptic vesicle 2A, SV2A), чем *леветирацетам*, а также демонстрирует способность ингибировать Na⁺ каналы. Эти данные хорошо согласуются с более высокой способностью *бриварацетама* подавлять различные типы судорожных приступов у животных с приобретённой или генетически-обусловленной эпилепсией [73, 459 - 461].

В экспериментах на крысах обнаружено, что *бриварацетам* (0.3 мг/кг, минимальная эффективная доза) более эффективно, чем *леветирацетам* (3 мг/кг, минимальная эффективная доза) подавлял постгипоксические миоклонические приступы. Учитывая соотношение эффективных доз препаратов, авторы статьи [462] пришли к заключению, что *бриварацетам* является более мощным противоэпилептическим средством, чем *леветирацетам*.

В эксперименте *бриварацетам* оказался более эффективным, чем *леветирацетам* и на моделях судорог, вызванных максимальным электрошоком, пентилентетразолом, раздражением гиппокамапа, миндалина и др. [460, 463]. В исследованиях на DT(SZ) мутантных хомяках выявлена эффективность *бриварацетама* (75 мг/кг, внутривбрюшинно) в отношении пароксизмальной дистонии, его эффект был сопоставим с эффектом *селетрацетама* (50 и 75 мг/кг, внутривбрюшинно) и *леветирацетама* (50 и 75 мг/кг, внутривбрюшинно) [464].

В экспериментальных исследованиях также выявлена эффективность *бриварацетама* в отношении мигрени [465]. В опытах на животных и исследованиях на здоровых добровольцах выявлено, что *бриварацетам*, в отличие

от многих эффективных противоэпилептических препаратов, не оказывал негативного влияния на когнитивные функции [466 - 468].

В опытах *in vitro* была обнаружена способность *бриварацетам* оказывать цитотоксическое действие на клетки глиобластомы человека, что позволяет прогнозировать применение его в качестве перспективного средства для лечения симптоматической эпилепсии при данном типе опухоли [469].

Бриварацетам по данным II фазы клинических испытаний имеет хороший фармакокинетический профиль и низкий потенциал лекарственного взаимодействия. Изучением общей и специфической токсичности *бриварацетам* в испытаниях на здоровых добровольцах показан хороший профиль переносимости препарата. Он хорошо переносится и в высоких дозах, превышающих терапевтические. Наиболее частые его побочные эффекты – сонливость и головокружение [73, 460, 470 – 473].

Бриварацетам эффективно подавляет пароксизмальные ответы на ЭЭГ, вызванные фотостимуляцией [474]. При проведении II b фазы клинических испытаний *бриварацетам* в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах у пациентов 16-65 лет с рефрактерными парциальными судорогами получены данные о высокой активности и хорошей переносимости препарата. Частота прекращения приёма из-за неблагоприятных побочных явлений в группе пациентов, получавших *бриварацетам*, была ниже, чем в группе, получавшей плацебо – 2.6 % против 3.7 % соответственно [475, 476]. Результаты III фазы клинических исследований показали, что *бриварацетам* при применении в качестве дополнительной терапии значительно снижает частоту приступов у пациентов с парциальной эпилепсией, ранее рефрактерной к фармакотерапии. При этом *бриварацетам* является безопасным и хорошо переносится [477, 478].

L. Gao с соавторами [479] приводят результаты мета-анализа 15 клинических испытаний новых противоэпилептических средств, согласно которым *бриварацетам* и, в меньшей степени, ретигабин оказались наиболее эффек-

тивными и безопасными из числа новых противоэпилептических препаратов (включая Eslicarbazepine, Carisbamate, Lacosamide, Perampanel) в качестве дополнительной терапии для взрослых пациентов с парциальными судорогами. М. Мула с соавторами [480] получили аналогичные данные о высокой эффективности *бриварацетам* при фокальной эпилепсии.

2.6. Селетрацетам

Противоэпилептическое и противосудорожное действие *рацетамов* заслуживает особого внимания, так как у больных, длительно страдающих эпилепсией, отмечается нарушение когнитивных функций, а многие противоэпилептические средства оказывают собственное негативное влияние на когнитивные процессы. Поэтому сочетание противосудорожных и ноотропных свойств у *рацетамов*, безусловно, делает их приоритетными при выборе лекарственных средств для терапии эпилепсии.

Селетрацетам (UCB 44212), его действующим веществом является *(S)- α -этил-[(R)-4-(3,3-дифторпропенил)-2-оксо-1-пирролидинил]ацетамид*.

По химической структуре он сходен с *леветирацетамом*, но обладает более высоким сродством к белку 2A синаптических везикул (synaptic vesicle 2A, SV2A). *Селетрацетам* проявляет выраженную активность в подавлении судорожных приступов на широком спектре экспериментальных моделей приобретённой и генетически-детерминированной эпилепсии [75, 481 - 484].

В опытах *in vitro* на срезах гиппокампа крыс *селетрацетам* вызывал выраженную десинхронизацию эпилептиформной активности и был более эффективен, чем *леветирацетам* [481, 484]. Не выявлено взаимодействия *селетрацетама* с другими рецепторами ЦНС, системами захвата или белками ионных каналов, за исключением глициновых рецепторов [484, 485].

В. Bennett с соавторами [75] изучали влияние *селетрацетама* на потенциалзависимые ионные каналы. Оказалось, что препарат обладает способностью ингибировать высоковольтажные активированные кальциевые токи, а на потенциалзависимые натриевые и калиевые токи он влияния не оказывал [75].

В экспериментах на животных с использованием элетрофизиологических и микрофлюорометрических методов установлено, что *селетрацетам*, в большей степени, чем *леветирацетам* подавляет пароксизмальную деполяризацию на срезах из слоя V пирамидальных нейронов коры головного мозга крыс, а также блокирует Ca (2+)-каналы N-типа. Способность *селетрацетама*

ограничивать приток кальция в клетки, по мнению авторов [486], может быть одним из механизмов его противоэпилептической активности.

Селетрацетам не влияет на активность основных метаболических ферментов и имеет низкий уровень связывания с белками плазмы крови ($< 10\%$), что предполагает низкий потенциал для лекарственных взаимодействий, кроме этого, препарат имеет хороший фармакокинетический профиль, быстро и хорошо всасывается, биодоступность его $> 90\%$, период полураспада 8 часов [75, 482, 485, 487].

Фармацевтической фирмой «UCB SA» проводилась II фаза клинических испытаний *селетрацетама* в курсе терапии парциальной эпилепсии у взрослых пациентов от 18 до 65 лет, однако в июле 2007 года, компания объявила, что дальнейшее изучение *селетрацетама* приостановлено, и неизвестно, будут ли планироваться II б и III фазы его клинических испытаний [482]. *Селетрацетам* изучался также в качестве эффективного средства в терапии пациентов с рефрактерной эпилепсией [488].

2.7. Прамирацетам

Прамирацетам (СІ-879, *прамистар*), его действующим веществом является *N*-[2-(диизопропиламино)этил]-2-(2-оксотирролидин-1-ил)ацетамид. Он также относится к группе ноотропных препаратов - *рацетамов*.

На широком спектре экспериментальных моделей показаны антиамнестические свойства *прамирацетама*. Препарат уменьшает выраженность амнезии у животных, вызванной электрошоком [117], гемихолинием-3 [419] и скополамином [489].

В исследованиях на здоровых добровольцах препарат также уменьшал выраженность скополаминовой амнезии как у молодых (18-42 года), так и пожилых (55-65 лет) лиц [490].

Прамирацетам улучшает обучаемость и память у животных на модели ассоциативного обучения в тесте пассивного избегания с отрицательным подкреплением [491]. Он положительно влияет на пространственную память. С. Murray с соавторами [114], установили, что *прамирацетам* на модели 16-лучевого радиального лабиринта с неравномерным распределением положительного пищевого подкрепления существенно улучшал обучаемость и долговременную память у крыс, не оказывая, при этом, значимого влияния на их рабочую память.

Прамирацетам улучшает память животных на модели распознавания нового объекта, основанной на спонтанной исследовательской активности животных и лишенной отрицательного или положительного подкрепления [492]. В тесте социального распознавания *прамирацетам* (30 мг/кг) проявлял ноотропные свойства - увеличивал продолжительность изучения нового партнёра у крыс, что свидетельствует об улучшении, под действием препарата, удержания в памяти обонятельных стимулов [493].

Выявлена способность *прамирацетама* усиливать мозговой кровоток у животных, подвергшихся хроническому 14-дневному введению холинолити-

ка скополамина [494]. Описаны противогипоксические свойства *прамирацетама* [495, 496].

В литературных источниках приводятся данные об умеренных анальгетических свойствах *прамирацетама* [497]. Кроме этого, он оказывает достаточно выраженное антидепрессивное действие [498].

Прамирацетам способствовал нормализации ЭЭГ у старых крыс. На фоне его применения повышалась частота высоковольтажных медленных волн, ослабленных или отсутствующих у старых животных [499, 500].

Механизм действия *прамирацетама* полностью не изучен. Выявлена его способность усиливать высокоаффинное поглощение холина [501 - 503]. Т. Yoshimoto с соавторами [504] выявили ингибирующее влияние *прамирацетама* на пролилэндопептидазу. Они предположили, что антиамнестические свойства ингибиторов этого фермента проявляются за счёт изменения его активности в головном мозге [504].

Прамирацетам, как и *пирацетам*, *оксирацетам* и *анирацетам*, не проявлял ноотропного действия у адреналэктомизированных мышей [505], а также в условиях подавления синтеза стероидов аминоклотиимидом и блокады альдостероновых рецепторов эпоксимексреноном [506], в связи с чем предполагалось возможное участие стероидного компонента в механизме действия этих препаратов. Предварительное пероральное введение мышам альдостерона или кортикостерона подавляло ноотропный эффект *прамирацетама*, а также *пирацетама*, *анирацетама* и *оксирацетама*, что также указывает на участие стероидов в механизме действия *рацетамов* [507].

В настоящее время известно, что у пациентов с болезнью Альцгеймера наблюдается повышение концентрации кортизола. В связи с этим, было выдвинуто предположение, что успешное лечение ноотропными препаратами пациентов с болезнью Альцгеймера зависит от состояния стероидной системы [507].

В исследовании М. Corasaniti и соавторов [508] показано, что *прамирацетам* (300 мг/кг, внутривенно) на 20% увеличивал активность нейро-

нальной NO-синтазы в гомогенатах коры головного мозга крыс, что, по-видимому, может быть результатом взаимодействия его с механизмом функционирования NO-ергической системы. Установлено также, что в условиях экспериментального сахарного диабета курсовое применение *прамирацетама* в 2.5 раза повышает экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), снижает на 65% уровень нитротирозина в сосудистой ткани, а также сопровождается существенным угнетением агрегации тромбоцитов [509]. Эти данные показывают, что *прамирацетам* обладает антиагрегантными свойствами и у него присутствует NO-ергический компонент механизма действия.

Наблюдалась эффективность применения *прамирацетама* в качестве ноотропного средства в курсе терапии пациентов с болезнью Альцгеймера [510].

В литературе приводятся результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [511]. У пациентов с черепно-мозговой травмой на фоне лечения *прамирацетамом* отмечалось клинически значимое улучшение памяти, которое сохранялось в течение 18 месяцев терапии и в течение одного месяца после прекращения приёма препарата [511].

Известно также, что *прамирацетам* более эффективно, чем *пирацетам* подавляет нарушения памяти у пациентов с черепно-мозговой травмой [512]. В одном из клинических исследований он улучшал когнитивные функции у психически здоровых пожилых лиц с возрастными нарушениями памяти [513].

Прамирацетам показал хорошие результаты в терапии мнестических нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью [514 - 517].

При использовании *прамирацетама* в курсе терапии больных с синдромом хронической усталости в комбинации с курантилом наблюдалось улучшение когнитивных функций, уменьшение выраженности депрессивного синдрома и повышение общей активности пациентов [518].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании на здоровых добровольцах установлено, что *прамирацетам* имеет

хороший фармакокинетический профиль. Максимальная концентрация его в плазме крови достигается через два-три часа после однократного перорального приёма препарата и имеет линейную зависимость от дозы, период полувыведения 4.5-6.5 часов, а средний объём распределения 1.82 - 2.94 л/кг не зависит от дозы. При этом препарат имеет хорошую переносимость, ни в одной из использованных доз (400, 800, 1200, 1600 мг/кг однократно перорально) не выявлено существенных побочных эффектов [519]. Показано, что фармакокинетический профиль *прамирацетама* при пероральном приёме в виде раствора или таблеток не зависит от его лекарственной формы [520].

2.8. Колурацетам

Колурацетам (МКС-231) – это рацетам, действующим веществом которого является 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-N-(2,3-диметил-5,6,7,8-тетрагидрофуро[2,3-*b*]хинолин-4-ил)ацетамид. Он относится к группе рацетамов, обладающих ноотропным действием.

Колурацетам стимулирует высокоаффинное поглощение холина - предшественника нейромедиатора ацетилхолина. При этом увеличение скорости транспорта холина в нейрон сопровождается усилением синтеза ацетилхолина, дефицит которого лежит в основе патогенеза различных деменций, в том числе, болезни Альцгеймера. Увеличение скорости поглощения холина повышает активность холинергических нейронов, что способствует улучшению когнитивных функций [521 - 524]. Кроме этого, К. Takashi с соавторами [525] установили, что *колурацетам* проявляет сродство к клонированному транспортёру высокоаффинного захвата холина (СНТ 1).

В экспериментах на животных, подвергшихся введению холинергического нейротоксина этилхолина азиридиция (AF64A), установлено, что *колурацетам* при длительном введении в различных дозах (0.3, 1.0 или 3.0 мг/кг перорально, один раз в день в течение 8 - 11 дней) существенно улучшает показатели рабочей памяти в Т-образном лабиринте и водном лабиринте Морриса [522, 523]. Кроме этого, *колурацетам* в этих экспериментах увеличивал содержание ацетилхолина в гиппокампе [523]. Вместе с тем, препарат в острых опытах не влиял на AF64A-индуцированный дефицит памяти у мышей и не препятствовал снижению уровня ацетилхолина в гиппокампе [523]. Однако по данным Т. Bessho с соавторами [522] *колурацетам* уже в течение 24 часов заметно улучшал когнитивные функции у крыс, подвергшихся введению нейротоксина AF64A [522].

При экспериментальном сравнении фармакологического действия *колурацетама* и ингибитора ацетилхолинэстеразы (фермент деградации ацетилхолина) такрина, *колурацетам* в диапазоне доз 1-10 мг/кг (перорально) значи-

тельно уменьшал выраженность дефицита обучаемости в водном лабиринте Морриса у крыс, получавших холинергический нейротоксин АF64А, тогда как такрин (0.1-3 мг/кг перорально) оказался в этом тесте неэффективен. Важно отметить, что *колурацетам* ни в одной из использованных доз не вызывал таких побочных эффектов как тремор, саливация и гипертермия, которые наблюдались при использовании высоких доз такрина. Инкубация *колурацетама* с синапсосомами гиппокампа крыс, получавших нейротоксин АF64А, но не интактных, сопровождалась значительным увеличением высокоаффинного поглощения холина. Показано также, что *колурацетам* не влияет на активность ацетилхолинэстеразы, связывание М-холиноблокаторов [3Н]-хинуклидинил бензилата и [3Н]-пирензепина. Авторы работы [521] рассматривают *колурацетам* в качестве перспективного ноотропного средства с новым механизмом действия, не вызывающего побочных эффектов в терапевтических дозах.

Колурацетам при интрацеребровентрикулярном введении крысам практически не оказывает влияния на плазменный уровень глюкозы, в отличие от другого холинергического препарата - неостигмина (прозерина), ингибитора ацетилхолинэстеразы, вызывающего гипергликемию у животных [526]. Эти данные позволяют прогнозировать потенциальную возможность использования *колурацетама* в курсе терапии больных сахарным диабетом.

Описаны и нейропротекторные свойства *колурацетама* [527]. Например, в экспериментах *in vitro*, на культурах фетальных клеток коры мозга крыс, *колурацетам* подавлял глутаматно-кальциевую эксайтотоксичность: уменьшал выраженность цитотоксических эффектов глутамата и иономицина - ионофора кальция, но не влиял на цитотоксический эффект S-нитрозоцистеина – донора оксида азота [527].

В эксперименте на животных выявлен антагонизм *колурацетама* с эффектами психотомиметиков, которые вызывают симптомы, сходные с шизофренией [528]. Препарат препятствовал повышению двигательной активности

у крыс, вызванной введением кокаина (ингибитор обратного транспорта моноаминов) и карбохола (М- и Н-холиномиметик), но не фенциклидина (блокатор ионного канала NMDA-рецепторов глутамата, агонист $\sigma 1$ рецепторов). В тесте распознавания новых объектов *колурацетам* уменьшал выраженность нарушений памяти у животных, вызванных фенциклидином, но не препятствовал амнезирующему эффекту данного соединения в тесте пассивного избегания. По мнению авторов работы [528], полученные результаты позволяют рассматривать *колурацетам* в качестве потенциального лекарственного средства для коррекции когнитивных нарушений при шизофрении [528].

2.9. Ролипрам

Ролипрам, его действующим веществом является (*RS*)-4-(3-циклопентилокси-4-метоксифенил)-2-пирролидон. Он впервые был получен в 1974 году фирмой Schering AG [128, 129]. *Ролипрам* представляет собой рацемат: его R(-)-энантиомер обладает более выраженной биологической активностью [130]: в частности, он является ингибитором фосфодиэстеразы 4 [131, 132].

2.9.1. Ноотропные свойства ролипрама

Ролипрам обладает выраженным антиамнестическим действием [529, 530]. В эксперименте *ролипрам* в дозах 0.01-1.0 мг/кг снижал индуцированное скополамином и МК-801 увеличение частоты ошибок рабочей и референтной памяти у крыс в восьми лучевом лабиринте [529, 530]. Субхроническое введение *ролипрама* в дозе 0.5 мг/кг в течение пяти дней способствует улучшению долгосрочной памяти у крыс трёх месячного возраста, о чём свидетельствует высокий коэффициент дискриминации в тесте распознавания новых объектов [531].

Ролипрам способствует улучшению памяти [532]. Выявлено, что двухсторонняя микроинъекция крысам линии Sprague–Dawley бета-амилоида 25-35 в дозе 10 мкг в область поля СА1 гиппокампа вызывает изменения, сходные с таковыми при болезни Альцгеймера: нарушение обучаемости и памяти, снижение экспрессии CREB и антиапоптотического белка Bcl-2, увеличение транскрипционного фактора NF-kB p65 и Вах- белка, вызывающего апоптоз в гиппокампе. *Ролипрам* (0.1, 0.25 и 0.5 мг/кг в день внутривентриально в течение 12 дней) ограничивал эффекты бета-амилоида, о чём свидетельствует уменьшение, по сравнению с показателем контрольной группы, латентного периода решения задачи в водном лабиринте Морриса и отсутствие посещений тёмного отсека крысами через 24 часа после обучения в тесте УРПИ. Обнаружено также увеличение экспрессии CREB и Bcl-2 и снижение NF-kB p65 и Вах-белка. Полученные результаты указывают на то, что *ролипрам* может улучшать процессы обучения и памяти с помощью ослабления

нейронального воспаления и апоптоза, опосредованного цАМФ - CREB сигнальным путем [532]. Показано также, что *ролипрам* в дозе 0.03 мг/кг, внутривенно повышает консолидацию памяти у крыс в тесте распознавания объектов, о чём свидетельствует более продолжительное время, проводимое животными около нового объекта по сравнению с показателем контрольной группы [533].

Ролипрам ограничивает когнитивные нарушения, индуцированные черепно-мозговой травмой. В группе крыс-самцов линии Sprague Dawley, которым через 2 недели после травмы за 30 минут до тестирования вводили *ролипрам* в дозе 0.03 мг/кг, наблюдался более короткий латентный период решения задачи в водном лабиринте Морриса [534].

Известно [535], что системное лечение химиотерапевтическими препаратами вызывает долговременный нейроповеденческий дефицит: доцетаксел (1 мг/кг внутривенно один раз в неделю в течение 4 недель) способствует нарушению пространственной памяти и увеличению времени неподвижности крыс в тесте принудительного плавания. Введение *ролипрама* в дозе 0.5 мг/кг перорально в течение 4 недель ослабляет изменения пространственной памяти и депрессивноподобное поведение животных. Результаты эксперимента свидетельствуют о наличии у *ролипрама* антидепрессивной активности и способности улучшать функции памяти [535].

2.9.2. Нейропротекторные свойства ролипрама

Изучено влияние *ролипрама* на взаимодействие ц-АМФ с CREB, которое, как известно [536], при болезни Хантингтона уменьшается. Развитие нейродегенеративного процесса, напоминающего гистологическую картину хореи Хантингтона, моделировалось инъекцией в полосатое тело каиновой или хинолиновой кислоты (эндогенный метаболит триптофана), которые действуют и на NMDA-рецепторы. На данной модели животным в течение 2-8 недель вводили *ролипрам* и изучали его нейропротекторное действие. Выполненные после этого иммуногистохимические исследования показали, что че-

рез две недели размер повреждения в полосатом теле был на 62% меньше, а число выживших клеток в экспериментальной группе больше, чем у контрольной. *Ролипрам* также значительно увеличивал уровни активированного CREB в нейронах стриатума, что объясняет его позитивный эффект. Результаты исследования дают основание рассматривать *ролипрам* как потенциальное терапевтическое средство для лечения болезни Хантингтона [536].

При повреждении нейронов поля СА1 гиппокампа, вызванном ишемией головного мозга у монгольских песчанок. Ишемия достигалась путём трёхминутной двусторонней окклюзии общих сонных артерий. *Ролипрам* в дозе 3 мг/кг вводили внутривентриально за 30 минут до ишемии. Гистологические исследования показали, что повреждение нейронов поля СА1 гиппокампа на седьмой день после ишемии было снижено в экспериментальной группе животных, по сравнению с контрольной группой [537]. В работе F. Block и соавторов [538] также показано нейропротекторное действие *ролипрама* при ишемическом повреждении нейронов поля СА1 гиппокампа и стриатума. Глобальную ишемию головного мозга вызывали у крыс-самцов линии Вистар путём одномоментной окклюзии общих сонных артерий на 20 минут. *Ролипрам* вводили внутривентриально через шесть часов после начала ишемии в течение семи дней ежедневно однократно в дозе 0.3 или 3.0 мг/кг. Через четыре недели после ишемии интактных нейронов в гиппокампе и в стриатуме было больше у животных, получавших *ролипрам* в обеих дозах.

Известно, что активация цАМФ-CREB (cAMP response element-binding protein - транскрипционный фактор) пути регулирует выживаемость вновь образованных нейронов. В этой связи было проведено исследование влияния *ролипрама*, как ингибитора фосфодиэстеразы, на нейрогенез в гиппокампе после ишемии у мышей. Ишемия достигалась путем окклюзии общих сонных артерий в течение 12 минут, пролиферирующие клетки были помечены бромдезоксимуридином (BrdU). Результаты эксперимента показали, что *ролипрам*

значительно повышает выживаемость формирующихся BrdU-положительных нейронов после ишемии [539].

В статье [540] приведены результаты исследований противоишемической активности *ролипрама* на модели ишемии / реперфузии мозга мышей. На фоне введения препарата в дозе 10 мг/кг через 2 ч после 60 минутной окклюзии средней мозговой артерии у экспериментальных животных на 50 % уменьшался объём инфаркта по сравнению с контрольной группой. *Ролипрам* способствовал сохранению экспрессии белков плотного контакта оклюдина и клаудина-5, выполняющих барьерную функцию, благодаря чему создается препятствие для формирования отёка мозга. Кроме этого, *ролипрам* снижал проникновение нейтрофилов, а также экспрессию провоспалительных цитокинов IL-1 и фактора некроза опухоли (ФНО), но увеличивал уровень белка - TGF-beta-1. *Ролипрам* оказывает антитромботическое и антиапоптотическое действие и, таким образом, защищает мозг от нейродегенеративных изменений, возникающих при ишемии [540].

В условиях ишемии головного мозга, индуцированной эмболией микросферами, наблюдается снижение обучаемости и ухудшение памяти, о чём свидетельствует увеличение латентного времени решения задачи в лабиринте Морриса. Введение *ролипрама* крысам в дозе 3 мг/кг (-1) внутрибрюшинно через 6 часов после моделирования ишемии и в последующие десять дней способствует уменьшению латентного периода выполнения теста по сравнению с контрольной группой. Под влиянием препарата повышается концентрация цАМФ, PKA, CREB и его ДНК-связывающей активности в коре головного мозга и гиппокампе на десятый день после операции. Таким образом, эффект *ролипрама*, вероятно, реализуется благодаря активации этого пути, поскольку известно, что его дисфункция приводит к нарушению обучения и памяти [541].

2.9.3. Антидепрессантные и антипсихотические свойства ролипрама

В экспериментах на крысах на модели депрессии, вызванной бульбэктомией, выявлена антидепрессивная активность *ролипрама* [542]. При введении препарата в дозах 0.5 и 1 мг/кг, перорально ежедневно в течение 14 дней, в экспериментальной группе животных снижалась гиперактивность в тесте открытое поле, продолжительное время, проведённое в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта и увеличение потребления раствора сахарозы по отношению к воде, по сравнению с контрольной группой крыс. Кроме этого, под действием *ролипрама* значительно снижался уровень кортикостерона и продуктов перекисного окисления липидов, увеличивалась концентрация цАМФ, CREB и BDNF (brain-derived neurotrophic factor, нейротрофический фактор мозга), восстановленного глутатиона (GSH), повышалась активность супероксиддисмутазы и каталазы. Полученные результаты дают основание предполагать, что, что антидепрессантное действие *ролипрама* при бульбэктомии может быть опосредовано модуляцией активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, сигнального пути цАМФ- CREB и антиоксидантной активностью [542].

Антидепрессивная активность *ролипрама* (уменьшение латентного периода решения задачи в лабиринте Мориса, реверсия ангедонии), по мнению авторов статьи [542] может быть обусловлена ещё и взаимодействием его с ГАМК-ергической системой. Об этом свидетельствует значительное увеличение содержания ГАМК во фронтальной коре мозга мышей, подвергнутых лёгкому хроническому стрессу и получавших препарат в дозе 0.1 мг/кг в день перорально в течение трёх недель [542].

В исследованиях Y. Li с соавторами [544] также выявлены антидепрессантный и анксиолитический эффекты *ролипрама*. Так, при введении препарата в дозе 0.31-1.25 мг/кг в течение 16-23 дней у мышей экспериментальной группы, по сравнению с животными контроля, наблюдалось более продолжительное время пребывания в неподвижном состоянии в тестах

«подвешивания за хвост» и принудительного плавания по Порсолту, а также нахождения в открытых рукавах приподнятого крестообразного лабиринта и в светлом отсеке - в тесте черно-белая камера. Кроме этого, у животных, получавших *ролипрам*, обнаружены более высокие уровни цАМФ и фосфорилированного CREB в гиппокампе и префронтальной коре, а также BrdU - позитивных клеток в зубчатой извилине гиппокампа, что указывает на стимуляцию нейрогенеза [544].

Выявлены антипсихотические свойства *ролипрама* на экспериментальной модели МК-801 - индуцированного психоза у крыс, о чём свидетельствует восстановление под влиянием препарата нарушенных когнитивных функций (внимания, эпизодической памяти) в тесте распознавания новых объектов [545]. На антипсихотическое действие препарата указывает более низкая интенсивность стимула для возникновения акустического рефлекса у мышей C57BL/6J, получавших *ролипрам* в дозе 0.66 мг/кг. Эффект препарата обусловлен, вероятно, увеличением цАМФ в нейронах, а не блокадой рецепторов, что характерно для известных антипсихотических препаратов [546].

2.9.4. Другие фармакологические эффекты ролипрама

Индукцированные химиотерапевтическими агентами невропатические боли являются их серьезным побочным действием. В настоящее время не существует эффективных анальгетиков против такой боли. Поэтому ведётся поиск веществ с антиноцицептивным действием среди различных групп препаратов, в том числе и *рацетамов*. Анальгетическая активность *ролипрама* выявлена с помощью нитей фон Фрея на модели невропатических болей, вызванных внутрибрюшинным введением паклитаксела крысам-самцам линии Sprague-Dawley [547].

Ролипрам ограничивает развитие оксидативного стресса при почечной ишемии/реперфузии [548]. При введении *ролипрама* внутрибрюшинно в дозе 1 мг/кг через 30 минут после окклюзии/реперфузии у крыс экспериментальной группы наблюдалось значительное снижение уровня малонового диаль-

дегида (МДА) по сравнению с контрольной группой. Активность каталазы и супероксиддисмутаза в гомогенате почечной ткани были увеличены в группах крыс, получавших *ролипрам* за 30 минут до и через 30 минут после ишемии. Гистопатологическими исследованиями выявлено, что тубулярный некроз и апоптоз были значительно менее выражены в группах животных, получавших *ролипрам* за 30 минут до и после ишемии и через 30 минут после реперфузии [548].

P. Simpson с соавторами [549] показали, что *ролипрам* существенно ингибирует образование супероксид-аниона, в нейтрофилах ишемизированных собак при окклюзии нисходящей ветви левой коронарной артерии в течение 90 минут и пяти часов реперфузии. Препарат вводили в дозе 1 мг/кг за 15 минут до реперфузии, а затем инфузировали со скоростью 1 мг/кг в час в течение пяти часов. In vitro *ролипрам* в концентрации 0.1 - 100 мкМ ограничивает продукцию супероксида в нейтрофилах, хемотаксис которых был стимулирован пептидом f-Met-Leu-Ph (10^{-7} M) [549].

Ролипрам обладает антиаритмическим действием в условиях 30-ти минутной окклюзии коронарной артерии, заключающимся в снижении продолжительности желудочковой тахикардии [550].

2.9.5. Клиническое применение ролипрама

В многочисленных клинических исследованиях показано, что *ролипрам* обладает антидепрессивной активностью [551 - 554]. Так, F. Guiot-Goffioul с соавторами [552] сообщают, что она оказалась сравнимой с таковой дезипрамина, но с меньшим количеством антихолинергических и гипотензивных побочных эффектов. Однако результаты рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования пациентов (64) с большим депрессивным расстройством в шести независимых центрах показали, что эффективность имипрамина была выше, чем *ролипрама*. Типичным побочным действием *ролипрама* была тошнота, тогда как прием имипрамина сопровождался многочисленными антихолинергическими эффектами [553].

Антидепрессантная активность и побочные эффекты *ролипрама* при лечении депрессивных заболеваний, требующих госпитализации, в двойном слепом исследовании сравнивались с таковыми другого препарата - амитриптилина. Выявлено, что скорость восстановления пациентов, получавших амитриптилин, была существенно выше, чем больных, получавших *ролипрам*. Вдвое больше пациентов вынуждены были прекратить лечение *ролипрамом* из-за отсутствия эффективности или побочных эффектов по сравнению с пациентами, получавшими амитриптилин. Лечение *ролипрамом* сопровождалось меньшим количеством антихолинергических побочных эффектов, но чаще встречалась тошнота. Авторы работы [554] считают, что амитриптилин является более эффективным, чем *ролипрам* препаратом в курсе лечения депрессии в стационаре.

2.10. Анирацетам

Анирацетам, действующее вещество 1-(4-метоксибензоил)-2-пирролидон. *Анирацетам* разработан в 1970-х годах в швейцарской фармацевтической компании «HOFFMANN-LA ROCHE CO». По ноотропной активности он значительно превышает *пирацетам* [555].

2.10.1. Ноотропные и нейропротекторные свойства анирацетама

Анирацетам проявляет антиамнестические свойства в экспериментах на крысах с использованием скополаминовой модели амнезии. В тесте распознавания объектов препарат в дозах 25, 50 и 100 мг/кг перорально способствовал улучшению эпизодической памяти у старых крыс (20-ти месячного возраста) в условиях скополаминовой (0.2 мг/кг подкожно) амнезии, что выражалось в появлении у животных способности различать новые объекты [556]. В работе J. Itoh и соавторов [557] приведены сведения, что *анирацетам* в дозе 20 мг/кг перорально в тесте приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) в условиях скополаминовой амнезии способствовал существенному снижению времени перехода крыс в тёмные рукава, что свидетельствует об улучшении когнитивных процессов под влиянием *анирацетама*. Описано [558] также, что *анирацетам* в тесте Т-образный лабиринт в условиях скополаминовой амнезии значительно улучшает рабочую память у крыс, о чём свидетельствует меньшее количество ошибок при поиске подкреплённых рукавов установки у экспериментальных животных, по сравнению с контрольной группой.

Известно [559] также, что *анирацетам*, подобно *оксирацетаму* и *пирацетаму*, а также ряду других веществ с ноотропной активностью, в опытах на крысах предупреждает развитие амнезии у животных, вызванной СВЧ-облучением, острой гипоксией и вестибулярным воздействием, приводящим к укачиванию.

J. Martin с соавторами [560] изучали ноотропную активность *анирацетама* на животных в дозах 100, 200, 400 и 800 мг/кг⁻¹ в тесте «восьми лучевой лабиринт» при ежедневной смене подкреплённых лучей. При пероральном

введении препарата за 16 часов и один час до первого тестирования наблюдалось дозозависимое уменьшение количества ошибок пространственной памяти у крыс, что свидетельствует о мнемотропном действии *анирацетама*.

В тесте условной реакции активного избегания при введении крысам 6-гидроксипамина (6-OHDA) в дозе 100 мг/кг подкожно в течение трёх дней, обнаружено снижение памяти у животных и способности к обучению, а также уменьшение концентрации норадреналина в лобной коре и гиппокампе мозга. *Анирацетам* в дозе 50 мг/кг перорально за пять дней до и пять дней во время исследования уменьшал когнитивные нарушения в условиях 6-OHDA-амнезии и способствовал восстановлению уровня норадреналина в лобной коре и гиппокампе мозга животных опытной группы до такового у крыс позитивного контроля [561].

На фоне *анирацетама* (100 мг/кг) у мышей линии DBA/2J (D2) наблюдалось выраженное улучшение контекстного обучения, при этом действие препарата сопровождалось повышением уровня мембраносвязанной протеинкиназы С. Поскольку мыши данной линии характеризуются исходно низкими показателями контекстной обучаемости и уровнем мембраносвязанной протеинкиназы С в гиппокампе, А. Smith с соавторами [562] считают, что эффект *анирацетама* связан, по-видимому, с активацией данного фермента.

2.10.2. Анксиолитические и антидепрессивные свойства анирацетама

В работе [563] показано, что *анирацетам* (10-100 мг/кг перорально) в опытах на животных, на различных моделях тревоги, проявляет анксиолитические свойства, которые были полностью заблокированы галоперидолом (0.03 и 0.1 мг/кг внутрибрюшинно) и почти полностью мекамиламином (1 и 3 мг/кг внутрибрюшинно) и кетансерином (0.1 и 1 мг/кг внутрибрюшинно), что указывает на участие в механизме анксиолитического действия *анирацетама* D2/D3, nACh, и 5-HT_{2A} рецепторов. Описано, также, наличие у *анирацетама* антидепрессивной активности [8, 555, 564, 565]. Например, в экспериментах на молодых (9 недель) и старых (25-30 месяцев) крысах в тесте принудитель-

ного плавания при введении *анирацетама* в дозе 100 мг/кг перорально у животных в возрасте 25-30 месяцев наблюдалось снижение времени иммобилизации. Антидепрессантные эффекты *анирацетама* были полностью блокированы мекамиламином (10 мг/кг, внутривбрюшинно) или галоперидолом (0.1 мг/кг, внутривбрюшинно), несущественно снижены кетансерином (1мг/кг, внутривбрюшинно) и усилены скополамином (0.03 мг/кг, внутривбрюшинно). Полученные данные позволяют предположить участие дофамин- и холинергических механизмов в антидепрессивном действии *анирацетама* [564].

2.10.3. Участие нейромедиаторных систем в реализации фармакологических эффектов *анирацетама*

Установлено, что *анирацетам* выборочно модулирует AMPA рецепторы, в связи с чем, он стал родоначальником нового класса ноотропных препаратов для лечения болезни Альцгеймера и других нейродегенеративных заболеваний [564].

Известно [566], что *анирацетам* увеличивает самовведение крысами 15%-ного раствора этанола, а на самовведение сахарозы (0.8%, вес/объем) не влияет. Данный эффект *анирацетама* нивелировался антагонистом AMPA-рецепторов 6,7-динитрохинолин-2,3-дионом (DNQX), поэтому, авторы статьи [566] считают, что *анирацетам* оказывает стимулирующее влияние на AMPA-рецепторы. В другом исследовании [567] в эксперименте на мышах конкурентный антагонист AMPA-рецепторов DNQX также препятствовал *анирацетам*-индуцированному ускоренному развитию толерантности животных к этанолу. Известно [568-570] также, что препарат улучшал когнитивные функции у потомства крыс, получавших этанол на протяжении всей беременности. Так, например, в эксперименте на самках линии Sprague Dawley показано, что *анирацетам* уменьшает повреждающее действие алкоголя (4 г/кг в сутки; 38 % в течение всего периода беременности внутрижелудочно при помощи зонда) на постнатальное развитие потомства. Препарат вводили потомству внутрижелудочно в дозе 50 мг/кг с 18 по 27 день постнатального перио-

да. Выявлено, что *анирацетам* снижает уровень тревожности у потомства, о чём свидетельствует большее число заходов в открытые рукава и времени, проведённого в них в тесте приподнятый крестообразный лабиринт. *Анирацетам* ограничивал когнитивные нарушения у крысят, родившихся от самок, получавших этанол в период беременности, на что указывала более быстрая выработка условной реакции активного избегания. Когнитивные нарушения у потомства алкоголизированных самок коррелировали с существенным уменьшением плотности АМРА-рецепторов и снижением миниатюрных возбуждающих постсинаптических ответов в гиппокампе. После десяти дневного лечения *анирацетамом* наблюдалось значительное увеличение амплитуды и частоты АМРА-рецептор-опосредованных миниатюрных возбуждающих постсинаптических ответов в пирамидных клетках СА-1 области гиппокампа [569, 570].

Анирацетам в условиях глобальной преходящей ишемии/реперфузии вызывал снижение внеклеточного уровня аспартата и глутамата в гиппокампе песчанок, при этом уровень внеклеточной гамма-аминомасляной кислоты увеличивался. По мнению авторов статьи [571], полученные результаты свидетельствуют, что эффекты *анирацетама* могут быть механизмом нейропротекции в ишемизированном гиппокампе, тем самым способствовать уменьшению дисфункции памяти, индуцированной ишемией / реперфузией.

Описано [572] действие *анирацетама* (опыты на мышах линии C57/b1) на локомоторную активность животных и на содержание норадреналина, дофамина, серотонина и их метаболитов во фронтальной коре, гиппокампе, гипоталамусе и стриатуме на фоне амфетамина. *Анирацетам* в дозе 100 мг/кг вызывал умеренное снижение двигательной активности мышей по сравнению с животными контрольной группы. При введении *анирацетама* не наблюдались заметные изменения в содержании моноаминов и их метаболитов в структурах мозга. При совместном введении с амфетамином *анирацетам* не вызывал существенного изменения психостимулирующего эффекта амфетамина. *Анирацетам* уменьшал, вызванное амфетамином, снижение содержа-

ния гомованилиновой и 5-гидроксииндолуксусной кислот в структурах мозга, что позволяет предположить участие в этом эффекте глутамат-дофаминергического межмедиаторного взаимодействия [572].

Анирацетам в экспериментах *in vitro* проявил выраженное нейропротекторное действие против H_2O_2 индуцированной токсичности - увеличивал жизнеспособность нейронов, способствовал восстановлению мембранного потенциала митохондрий, облегчал длительную потенциацию сигнала (long-term potentiation, LTP), что может частично объяснить механизм его клинической эффективности при нейродегенеративных заболеваниях [573].

2.10.4. Клиническое применение анирацетама

Антиамнестические свойства *анирацетама* проявляются и при использовании его в клинической практике. Так, показана эффективность применения *анирацетама* в курсе терапии больных со старческим слабоумием и болезнью Альцгеймера [574]. В открытом проспективном исследовании с участием 276 пациентов (средний возраст 71 ± 8 лет) с когнитивными расстройствами *анирацетам* в монотерапии способствовал сохранению всех нейропсихологических параметров в течение 12 месяцев, при этом, заметно улучшал эмоциональное состояние пациентов уже через 3 месяца терапии. Результаты исследования указывают на перспективность применения анирацетама в терапии пациентов с когнитивными нарушениями легкой степени тяжести [575].

2.11. Небрацетам

Действующим веществом *небрацетама* является (RS)-4-(аминометил)-1-бензил-2-пирролидон.

В экспериментах на модели ишемии головного мозга, вызванной инъекцией 900 микросфер (48 мкм в диаметре) в правую внутреннюю сонную артерию крыс, изучено влияние *небрацетама* на энергетический метаболизм в клетках стриатума и гиппокампа. Препарат (в дозе 30 мг/кг перорально два раза в день) способствует снижению концентрации лактата и увеличению уровня глюкозы, АТФ и креатинфосфата в этих отделах в большей степени на третий день после ишемии [576]. Эти данные свидетельствуют о противоишемическом действии препарата.

Нейропротекторный эффект *небрацетама* при ишемическом повреждении нейронов показан при гистологическом исследовании пирамидного слоя CA1 клеток гиппокампа через семь дней после 10-ти минутной двухсторонней окклюзии общих сонных артерий у спонтанно-гипертензивных крыс (SHR). У животных, получавших *небрацетам* в дозах 50 и 100 мг / кг перорально через 10 минут после реперфузии, было на 30 и 50% соответственно меньше поврежденных клеток, а если препарат вводился через 60 минут после реперфузии - на 23% [577].

Небрацетам в дозе 10 мг/кг ограничивает нарушение пространственной памяти, вызванной введением скополамина (0.5 мг/кг, внутривбрюшинно) и дельта 9-тетрагидроканнабинола (6 мг/кг, внутривбрюшинно) крысам, о чём свидетельствует меньшее количество ошибок в восьмилучевом лабиринте у животных опытных групп по сравнению с контрольными. Влияние препарата на когнитивные процессы опосредуется, вероятно, холинергической системой. На это указывает улучшение памяти у крыс при скополаминовой амнезии, а также усиление оксотреморин-индуцированного тремора у мышей под влиянием препарата. Немаловажную роль в позитивном действии *небрацетама* на когнитивные функции играет, очевидно, и норадренергическая си-

стема. Показано, что *небрацетам* увеличивает содержание норадреналина в лобной коре и гиппокампе при его скополамин-индуцированном снижении и улучшает передачу и обработку нервных импульсов в норадренергической лимбической системе головного мозга, нарушенную дельта 9-тетрагидроканнабинолом [578].

В клинических исследованиях на фоне *небрацетама*, (800 мг в день, по 400 мг два раза в день в течение 8 недель) у девяти пациентов с деменцией типа болезни Альцгеймера, наблюдалось значительное клиническое улучшение состояния интеллектуальных функций: эмоциональной сферы, моторики и некоторых психотических проявлений, выявленных с помощью шкалы «Gottfries – Brane – Steen – GBS» и шкалы деменции Hasegawa. При этом побочные эффекты наблюдались только у двух пациентов в виде кожной сыпи и несущественных отклонений в клиническом анализе крови [579].

У здоровых добровольцев *небрацетам* способствует увеличению альфа-активности ЭЭГ, наиболее ярко выраженной в лобной области, что свидетельствует о способности препарата стимулировать процессы обучения и памяти [580].

Из сердечно-сосудистых эффектов *небрацетама* отмечено его положительное хроно- и инотропное действие на изолированные предсердия крыс. Инъекции препарата в небольших дозах непосредственно в синусовый узел предсердия увеличивают частоту и силу сокращения. При более высоких дозах *небрацетам* вызывает двухфазный ответ - сначала отрицательный ино- и хронотропный эффект, который сменяется затем длительным положительным. Фармакологическая активность препарата подавляется бета-блокатором пропранололом или ингибитором обратного захвата нейромедиаторных моноаминов имипрамином, что дает основание полагать наличие у *небрацетама* симпатомиметического действия [581].

2.12. Фазорацетам

Действующим веществом *фазорацетама* (NS-105) является (5R)-5-(*пиперидин-1-карбонил*)пирролидин-2-он). Он относится к группе ноотропных препаратов [582 - 586].

Фазорацетам в тестах пассивного избегания и радиальном лабиринте препятствовал нарушению памяти у крыс в условиях электролитического повреждения базального ядра, вызванного введением холинергического нейротоксина этилхолина азиридином AF64A, скополамина и баклофена, а также церебральной ишемии, вызванной электрошоком [583]. *Фазорацетам* стимулировал высвобождение ацетилхолина в коре головного мозга крыс и усиливал высокоаффинное поглощение холина в коре и гиппокампе. Полученные данные свидетельствуют, что ноотропный эффект препарата, по-видимому, связан с усилением холинергической нейротрансмиссии в этих отделах мозга [583].

В работе [584] приведены сведения, что *фазорацетам* обладает способностью стимулировать метаботропные рецепторы глутамата (mGluR). Известно также, что препарат избирательно стимулирует подклассы метаботропных рецепторов глутамата, связанных с аденилатциклазой, но действует как антагонист в отношении подклассов рецепторов, связанных с фосфатидилинозитол-3-киназой [584].

Необходимо отметить, что после обработки антисмысловыми олигонуклеотидами, ингибирующее действие *фазорацетама* на активность аденилатциклазы в первичных культурах нейронов коры головного мозга мыши сохранялось к подклассам метаботропных глутаматных рецепторов группы I [mGlu(5)] и исчезало - к рецепторам группы II [mGlu(2), mGlu(3)] и группы III [mGlu(4), mGlu(7)] [587]. По результатам этих исследований авторы статьи [587] делают вывод, что тормозящее действие *фазорацетама* на активность аденилатциклазы, вероятно, связано с подклассами метаботропных глутаматных рецепторов групп II и III, а расслабляющее действие - группы I.

В экспериментах на срезах коры головного мозга крыс *фазорацетам* препятствовал ингибированию накопления цАМФ, вызванному агонистом ГАМК_B-рецепторов - баклофеном [585]. Однако повторное введение препарата сопровождалось увеличением количества ГАМК_B-рецепторов в коре головного мозга крыс [586].

Т. Ogasawara с соавторами [583] показали, что *фазорацетам* препятствует баклофен-индуцированному нарушению памяти у крыс, что, по-видимому, связано с участием этих рецепторов в механизме действия *фазорацетама*.

Помимо ноотропного действия *фазорацетам* проявляет антидепрессантную активность. Так, в дозе 1-100 мг/кг, перорально он значительно снижал время неподвижности экспериментальных крыс в тесте принудительного плавания, при этом действие его сопоставимо с антидепрессантом дезипрамином. Однако, в отличие от антидепрессантов, *фазорацетам* не ингибирует обратный захват моноаминов *in vitro*, а также не изменяет их концентрацию в тканях мозга крыс [586].

Изучена фармакокинетика *фазорацетама* в опытах на крысах, собаках и обезьянах. Установлено, что препарат обладает высокой биодоступностью. При пероральном введении концентрация его в плазме крови достигает максимума в течение одного часа, при этом связывание с белками плазмы - менее 3%. *Фазорацетам* выводится из организма в неизмененном виде, преимущественно с мочой [588]. В опытах на крысах установлено, что *фазорацетам* проникает через плаценту и в грудное молоко; он не влияет на активность основных метаболических ферментов печени и при повторном введении не кумулирует [589].

При изучении фармакокинетики *фазорацетама* на здоровых добровольцах молодого и пожилого возраста наблюдалось увеличение времени достижения максимальной концентрации в плазме крови и периода полувыведения у пожилых лиц, по сравнению с молодыми. Выявлена значительная корреляция между почечным клиренсом *фазорацетама* и креатинина, в связи с чем, следует ожидать увеличения плазменной концентрации *фазорацетама* у пожилых людей, главным образом, из-за снижения почечного клиренса препарата [590].

2.13. Ролзирацетам

Ролзирацетам - это оригинальный по своей структуре представитель рацетамов, его действующим веществом является *дигидро-1H-пирролизин-3,5(2H,6H)-дион*. Первые публикации о ноотропной активности *ролзирацетам* появились в 1982 году [591]. Позднее R. Verloes с соавторами [592] на модели скополаминовой амнезии в экспериментах на животных установили, что *ролзирацетам* при однократном применении неэффективен, а при многократном - проявлял антиамнестические свойства.

Исследование фармакокинетики *ролзирацетам* показало, что при внутривенном введении он выводится из системного кровотока в течение 25 минут. Наиболее высокие концентрации определяются в печени и почках. *Ролзирацетам* элиминирован в неизмененном виде преимущественно с мочой - до 90% и менее 5% выводится с калом. Единственный определяемый его метаболит в плазме, тканях и моче был идентифицирован как 5-оксо-2-пирролидинпропановая кислота (PD 106687) [593].

В работе D. Butler с соавторами [186] приведены данные о том, что введение *ролзирацетам* способствует улучшению когнитивных функций у старых макаков резус, при этом препарат имеет широкие границы безопасности.

2.14. Димирацетам

Димирацетам – это оригинальный по структуре бициклический аналог *тирацетама*. Его действующим веществом является *(R,S)-3,6,7,7a-тетрагидро-1H-пиррол[1,5-a]имидазол-2,5-дион*. *Димирацетам* был разработан в начале 1990-х годов в качестве ноотропного средства.

2.14.1. Психотропные свойства димирацетама

Димирацетам проявляет антиамнестическую активность на модели скополаминовой амнезии в тесте рефлекса пассивного избегания и превосходит по активности *оксирацетам* в 10-30 раз [190].

С. Farina с соавторами [593], изучая антидепрессивные свойства *димирацетама* показали, что в дозе 100 мг/кг перорально он увеличивает время мобильности животных в тесте принудительного плавания по Порсолт (Porsolt Test), сравнимую с таковой амитриптилина при однократном введении его подкожно в дозе 15 мг/кг. Тот же эффект наблюдался у крыс, получавших *димирацетам* в течение 10 дней в дозе 100 мг/кг перорально [594].

Доклинические и ранние клинические испытания *димирацетама* с участием здоровых добровольцев по ISF и SmithKline продемонстрировали хороший профиль эффективности и безопасности. Вместе с тем, его дальнейшее продвижение в качестве ноотропного средства прекращено, так как клинические стандарты тестирования *димирацетама* и других когнитивных средств были признаны недостаточными для использования этих препаратов в курсе лечения болезни Альцгеймера или аналогичных заболеваний [595].

2.14.2. Анальгетическое действие димирацетама

Оказалось, что *димирацетам* проявляет анальгетическую активность как в эксперименте на различных моделях нейропатической боли, так и в клинических исследованиях. Эффективность *димирацетама* в лечении нейропатической боли показана на моделях нейропатии, вызванной антиретровирусной химиотерапией, повреждением нерва. В работе [596] показано,

что *димирацетам*, перорально в дозах 150 или 300 мг/кг (перорально) оказывал дозозависимое обезболивающее действие на МИА (монойодцетат натрия)-индуцированной модели остеоартрита у крыс при механической гипералгезии. При приёме препарата (150 мг/кг перорально) в течение 14 дней эффективность действия его увеличивалась и сохранялась в течение 48 часов после его последнего введения [596].

Выявлена его эффективность на модели периферической оксалиплатин-индуцированной нейропатии. Повторное введение *димирацетама* (75 и 150 мг/кг перорально один раз в сутки) на фоне сочетанного введения оксалиплатина (2.4 мг/кг, внутривенно) эффективно предотвращал оксалиплатин-индуцированную невропатию у крыс [597]. Кроме этого, введение препарата с первого и по 21-ый день лечения оксалиплатином предотвращало развитие механической гипералгезии и тепловой аллодинии (восприятия боли при неболевом раздражении). Эффект *димирацетама*, в этом случае, был дозозависим и сохранялся в течение всего периода лечения. Аналогичное действие отмечалось и при двухкратном ежедневном применении *димирацетама* в тех же дозах, препарат полностью предотвращал развитие механической гипералгезии и тепловой аллодинии у животных, эффект препарата сохранялся в течение пяти дней после окончания лечения. На основании этих данных L. Di Cesare Mannelli с соавторами [597] делают заключение, что *димирацетам* является перспективным кандидатом для профилактики оксалиплатин-индуцированной нейропатии, однако для его применения в этих целях необходимы дальнейшие клинические испытания [597]

Димирацетам оказался эффективным и на другой модели периферической нейропатической боли, вызванной противоопухолевым препаратом со-рафенибом. При различных режимах введения он вызывал статистически значимое увеличение болевого порога при механическом, тепловом и холодовом ноцицептивных стимулах. Эффект *димирацетама* был сопоставим с эффектом прегабалина и в большей степени выражен, чем у габапентина и дулоксетина [598].

Димирацетам обладает анальгетическим действием на моделях нейропатической боли [599]. Нейропатию у крыс вызывали повреждением седалищного нерва по методу Bennett и Xies (1998). После однократного перорального приёма препарата в дозе 100 мг/кг наблюдалось повышение порога ответа у крыс в тесте давления на лапу (тест Рандала и Селито, гипералгезия) [599].

В экспериментах с использованием механической аллодинии с помощью нитей фон Фрея (von Frey) выявлено, что *димирацетам* в дозе 300 мг/кг вызывает значительное уменьшение боли с 30-ой до 60-ой минуты наблюдения. После семидневного перорального введения препарата в дозе 150 мг/кг *димирацетам* также оказывал значительный антиаллодинический эффект во всех тестируемых временных точках, в то время как более низкая доза – 75 мг/кг- не была эффективной [596].

Изучена эффективность *димирацетама* в отношении периферической нейропатической боли в двойном слепом плацебо-контролируемом, в параллельных группах, рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании [600]. По результатам этих исследований был зарегистрирован ряд патентов по использованию *димирацетама* для лечения нейропатической боли [601], и перезапущены его доклинические и клинические исследования. Разработан метод количественного определения *димирацетама* в плазме и сыворотке крови [602]. Механизм действия *димирацетама* связывают с его влиянием на глутаматергическую нейротрансмиссию. В синапсомальных препаратах *димирацетам* противодействовал NMDA-индуцированному высвобождению глутамата, возможно, с помощью изоформ рецептора NMDA, содержащих чувствительные к pH GluN1 и GluN2A субъединицы [603].

ЛИТЕРАТУРА

1. Giurgea C. Vers une pharmacologie de l'activité intégrative du cerveau. Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie // Actual. Pharmacol. 1972. Vol. 25. P. 115 -156.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства. 16-е изд. М: Новая Волна: 2012. С. 116-117, 670 – 672.
3. Сычев Д. А., Герасимова К. В., Отделенов В. А. Пирацетам и пирацетамоподобные препараты: взгляд клинического фармаколога // Неврология. Психиатрия. 2011. № 15. С. 957 - 962. [http://www.rmj.ru/articles_7762.htm]
4. Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядов Е.С. 2-Пирролидон и его производные. Монография. СПб.: Изд-во «Астерион», 2013. – 192 с.
5. Piracetam [Электронный ресурс]. URL: <http://www.piracetam.com>
6. Gouliaev A., Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics // Brain Res. Rev. 1994. Vol. 19. P. 180-222.
7. Gouliaev A., Monster J., Vedso M., Senning A. Synthetic and analytical aspects of the chemistry of piracetam type substituted pyrrolidines. A review // Organic preparations and procedures int. 1995. Vol. 27. № 3. P. 273-303.
8. Malykh A., Sadaie M. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders // Drugs. 2010. Vol. 70. № 3. P. 287 – 312.
9. Пат.: GB 1039113. New N-substituted lactams / UCB (Belgium), Morren H. 1964. // C. A. 1966. Vol. 65. 13672a.
10. Tafel J. Wassmuth. Uber das Pyrrolidon // Ber. 1907. Bd. 40. № 10. S. 2831 - 2842.
11. Пат.: 163254. Method of producing 2-keto-1-pyrrolidinoacetamide [piracetam] / Osowski A., Klecha U., Dereszynski H., Wyborski A., Starecki A. (Poland), 1990. // C. A. 1995. Vol. 122. 160468z.
12. Пат.: РФ 2032668. Способ получения 1-алкоксикарбонилметилпирролидонов-2 / Граник В. Г., Гризик С. И., Головкин Т. В., Кузовкин В. А., Буданова Л. И., Волжина О. Н., Глушков Р. Г. 1992. [Granik V. G., Grizik S. I.,

Golovko T. V., Kuzovkin V. A., Budanova L. I., Volzhina O. N., Glushkov R. G. 1992.] // C. A. 1996. Vol. 124. 145888j.

13. Пат.: 1105357. Preparation of piracetam / Hua W., Cai Ch. (China), 1994. // C.A. 1996. Vol. 124. 175816b.

14. Xu Y., Yang C., Hua W. New synthesis of piracetam // Zh. Yiyao Gong-ye Zazhi. 1996. Vol. 27. № 2. P. 54.

15. Пат.: 418452. 2-Pyrrolidone acetamide / Caldero G. (Spain), 1973. // C. A. 1977. Vol. 86. 106366q.

16. Пат.: 436145. 2-Pyrrolidinoneacetamide / Baig P. (Spain), 1975. // C. A. 1977. Vol. 87. 68146d.

17. Пат.: 441654. 2-Pyrrolidinon-N-acetamide / Ferrer Internacional S. A. (Spain), 1975. // C.A. 1978. Vol. 88. 22631a.

18. Пат.: 447347. 2-Oxo-1-pyrrolidinylacetamide / Artus S., Juan J. (Spain), 1976. // C. A. 1978. Vol. 88. 169961s.

19. Пат.: 7700408. 2-oxo-1-pyrrolidine derivatives / PLIVA (Jugoslavia), 1976. // C. A. 1978. Vol. 88. 23392k.

20. Song Z., Diao W. One-step Synthesis of Piracetam // CJPH. 2013. Vol. 44. I. 3. P. 226 - 227.

21. Пат.: 77116463. 2-oxopyrrolidine-N-alkanoic acid amides / PLIVA (Jugoslavia), 1976. // C. A. 1978. Vol. 88. 152418x.

22. Crnic Z., Vajtner Z. Synthesis of N-alkylamides of 2-oxopyrrolidine // Croat. Chem. Acta. 1992. Vol. 65. № 4. P. 813 - 816.

23. Wu X-F., Sharif M., Feng J-B., Neumann H., Pews-Davtyan A., Langer P., Beller M. A general and practical oxidation of alcohols to primary amides under metal-free conditions // Green Chem. 2013. Vol.15. I. 7. P. 1956 – 1961.

24. Берестовицкая В. М., Зобачева М. М., Васильева О. С. Создание новых лекарственных средств – приоритетное направление современной науки // Известия РГПУ им. А. И. Герцена. Сер. Естественные и точные науки. 2002. № 2. С. 133-144.

25. 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, строение и химические превращения нитросоединений и аминокислот. Л., 1989. С. 32-37.

26. Берестовицкая В. М., Зобачева М. М., Новиков Б. М., Васильева О. С., Усик Н. В., Александрова С. М., Тюренков И. Н. 2-Оксо-1-пирролидинилацетамиды: методы получения и строение / Под ред. В. Г. Карцева, Г.А. Толстикова // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Мат-лы междунар. конф. «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов». 9-12 октября 2001 г. М., «Иридиум-Пресс». С. 229 - 233.

27. Новиков Б. М., Гринева В. С., Киселева И. Н., Зобачева М. М. Новые биологически активные аналоги пирацетама, содержащие арильные заместители в пирролидоновом цикле. В сб.: «Методы синтеза, строения и химические превращения нитросоединений и аминокислот». Л.: 1983. С. 32 - 37.

28. 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. Вкн.: «The chemistry and Biological Activity of Nitrogen-Containing Heterocycles and Alkaloids». М.: «Iridium Press». 2001. Vol. 1. P. 216-220.

29. 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.

30. Пат.: 2264531. (Polyalcoxy-phenyl)-4-pyrrolidinones-2 et medicaments qui en contiennent / Casanova A. (France), 1974.

31. А.с. СССР 797219. N-Карбамоилметил-4-фенил-2-пирролидон, обладающий гипотензивной активностью / Перекалин В. В., Новиков Б. М., Зобачева М. М., Киселёва И. Н., Гринёва В. С., Ковалёв Г. В., Тюренков И. Н., Полевой Л. Г., 1979. [N-Carbamoylmethyl-4-phenyl-2-pyrrolidone hypotensive activity / Perekalin V. V., Novikov B. M., Zobacheva M. M., Kiseleva I. N., Grineva V. S., Kovalev G. V., Tyurenkov I. N., Polevoj L. G., 1979.] // С.А. 1996. Vol. 124. 279178m.

32. Бобков Ю. Г., Морозов И. С., Глозман О. М., Неробкова Л. Н., Жмуренко Л. А., Загоревский В. А. Фармакологическая характеристика нового фенильного аналога пирацетама - 4-фенилпирацетама // Бюлл. exper. биол. и мед. 1983. Т. 95. № 4. С. 50 - 53.

33. Пат.: ЕА 002380. Антиишемическое средство / Берестовицкая В. М., Васильева О. С., Новиков Б. М., Усик Н. В., Зобачева М. М., Тюренков И. Н., Перфилова В. Н. // Бюлл. изобр. Евраз. пат. ведомства. 2001. №1.

34. Пат.: РФ 2437659. Средство, обладающее антидепрессивным, анксиолитическим и ноотропным действием / Берестовицкая В. М., Васильева О. С., Остроглядов Е. С., Петров В. И., Тюренков И. Н., Багметова В. В. 2010.

35. Пат.: LV. Appl. 13630 (B). Method of preparation and use of pharmaceutically active N-carbamoylmethyl-4(R)-phenyl-2-pyrrolidinone / Veinberg G., Vorona M., Dambrova M., Zvejniece L., Karina L., Kalvinsh I., Chernobrovijs A. 2007. // C. A. 2006. Vol. 147. 365386.

36. Vorona M., Veinberg G., Vikainis S., Kuznetsov E., Lebedev A., Chernobrovijs A., Zvejniece L., Dambrova M., Ponomarev Yu. Novel methods for the synthesis of 2-[(4R)-2-oxo-4-phenylpyrrolidin-1-yl]-acetamide ((R)-phenotropil) // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2012. Vol. 48. № 5. P. 720 – 723. [Ворона М., Вейнберг Г., Викайнис С., Кузнецов Е., Лебедев А., Пономарёв Ю., Чернобровый А., Звейниесе Л., Дамброва М. Новые методы синтеза 2-[(4-Р)-2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил]ацетамида ((R)-фенотропила) // ХГС. 2012. Т. 48. № 5. С. 775 - 778.]

37. Reznikov A., Golovin E., Klimochkin I. Enantioselective synthesis of γ -aminobutyric acid derivatives by Ni(II)-catalyzed reaction of diethyl malonate with nitroalkenes // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49. № 5. P. 663 – 667. [Резников А. Н., Головин Е. В., Климочкин Ю. Н. Энантиоселективный синтез производных γ -аминомасляной кислоты на основе Ni(II)-катализируемой реакции диэтилмалоната с нитроалкенами // ЖОрХ. 2013. Т. 49. Вып. 5. С. 682 - 686.]

38. Пат.: WO 2012/123358 A1. 4R,5R-Enantiomer of 2-(5-methyl-2-oxo-4-phenylpyrrolidin-1-yl)-acetamide with nootropic activity / GRINDEKS,

Stonans I., Kalwins I., Chernobrovijs A., Dambrova M., Veinberg G., Zvejniece L., Vorona M. 2012.

39. Belyakov S., Dambrova M., Kazoka H., Kuznecovs J., Lebedev A., Liepinsh E., Mishnev A., Orlova N., Ponomaryov Y., Vavers E., Veinberg G., Vikainis S., Vilskersts R., Vorona M., Zvejniece L. Synthesis and biological evaluation of 2-(5-methyl-4-phenyl-2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide stereoisomers as novel positive allosteric modulators of sigma-1 receptor // Bioorg. Med. Chem. 2013. Vol. 21. I. 10. P. 2764-2771.

40. Ebric S., Rigo B., Vaccher C., Vaccher M-P., Flouquet N., Debaert M., Berthelot P. Synthesis of novel pyrrolidin-2-ones: γ -aminobutyric acid cyclic analogues // J. Het. Chem. 1998. Vol. 35. P. 579-583.

41. Анисимова Н. А., Белавин И. Ю., Орлова Н. А., Сергеев В. Н., Шипов А. Г., Бауков Ю. И. Силильный метод реакции N-амидоалкилирования // ЖОХ. 1983. Т. 53. Вып. 5. С. 1198-1199.

42. Анисимова Н. А., Крамарова Е. П., Белавин И. Ю., Бауков Ю. И. Взаимодействие N-триметилсилиллактамов с эфирами хлоругольной кислоты и α -галогенэфирами // ЖОХ. 1986. Т. 56. Вып. 8. С. 1845-1853.

43. Шипов А.Г., Орлова Н.А., Севастьянова И.А., Артамкина О.Б., Бауков Ю.И. Кремнийсодержащие нуклеофилы в реакциях C- и N-амидометилирования с участием 5-оксазолидинонов // ЖОХ. 1989. Т. 59. Вып. 5. С. 1084-1099.

44. Желтоногова Е.А., Оленева Г.И., Шаповаленко Е.П., Белавин И.Ю., Шипов А.Г., Бауков Ю.И. Силильный вариант амидоалкилирования 5-замещенных урацилов производными 2-пирролидона // ЖОХ. 1990. Т. 60. Вып. 6. С. 1390-1395.

45. Желтоногова Е.А., Орлова Н.А., Кобзарева В.П., Шипов А.Г., Бауков Ю.И. Взаимодействие N-триметилсилиллактамов с N-замещенными производными хлорацетамида // ЖОХ. 1991. Т. 61. Вып. 10. С. 2254-2262.

46. Шипов А. Г., Желтоногова Е. А., Кобзарева В. П., Орлова Н. А., Бауков Ю.И. N-Замещенные производные 2-пирролидона в сильном методе C- и N-амидоалкилирования // ЖОХ. 1991. Т. 61. Вып. 10. С. 2308-2317.

47. Бесова Е. А., Голощапов Н. М., Голощапова Е. Н., Мичурина Е. А., Шипов А.Г., Бауков Ю.И. Взаимодействие замещенных 5-оксазолидинонов с О,О'-бис(триметилсилил)урацилами // ЖОХ. 1998. Т. 68. Вып. 3. С. 502-504.

48. Крамарова Е. П., Шипов А. Г., Орлова Н. А., Артамкина О. Б., Белавин И. Ю., Бауков Ю. И. Простые методы N-алкилирования лактамов // ЖОХ. 1988. Т. 58. Вып. 5. С. 1093-1102.

49. Пат.: СССР 2388323. Способ получения производных пирролидина / Пиффери Дж., Пинца М. (Италия), 1975.

50. Пат.: СССР 2579300. Способ получения производных пирролидина / Монгуцци Р., Пиффери Дж. (Италия), 1977.

51. Пат.: EP 224256. Alkyl 4-alkoxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetates, their preparation, and their use as intermediates for cerebrally active 4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide / Meul T., McGarrity J., Lonza A.-G., 1985. // C. A. 1987. Vol. 107. 175879y.

52. Пат.: EP 0216325. Process for the preparation of 4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide, a cerebrally active pharmaceutical / Meul T., McGarrity J. 1985 // C. A. 1987. Vol. 107. 154483e.

53. Пат.: 6272661. Preparation of 4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide as a cerebral palsy medicine / Lonza A.-G. (Japan), 1985 // C. A. 1987. Vol. 107. 115486h.

54. Пат.: EP 0249018. 4-Alkoxy-2-oxo-3-pyrrolin-1-ylacetamides, procedure for their preparation, and their use to prepare cerebrally active 4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide / Meul T., McGarrity J. 1986 // C. A. 1988. Vol. 108. 167293h.

55. Пат.: 6226267. Preparation of oxiracetam as a cerebral metabolism improver / Iriuchijima S., Kobayachi H., Aoki K., Oda T., Shinoyama M., Nosaka Y. (Japan), 1985 // C.A. 1987. Vol. 107. 175878x.

56. Пат.: 6327477. Preparation of oxiracetam from glycineamide / Hirano H., Kaneko H., Shimizui T., Aoki K., Uchida T. (Japan), 1986. // C. A. 1989. Vol. 110. 154138c.

57. Пат. 03181458. Preparation of oxiracetam / Sato K., Muto K. (Japan), 1989 // C. A. 1991. Vol. 115.232073x.

58. Пат.: 537842. Oxiracetam / Linan C.I., Oliver M.M. (Spain), 1984 // C. A. 1986. Vol. 105. 190921h.

59. Пат.: 680293. A new process for the preparation of 4-hydroxy-2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide / Laffan D., Baenziger M., McGarrity J. (Schwitzerland), 1990 // C. A. 1993. Vol. 118. 254745g.

60. Пат.: WO 2005/115978 A1. Process for the preparation of optically pure 4-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide / AHN-GOOK PHARMACEUTICAL CO., LTD.; RSTECH CORPORATION, Boo C., Kim K., Kim S-J., Lee J., Lim C-W., Oh J-H., Won D. 2005.

61. Пат.: US 2007/0185337 A1. Process for the preparation of optically pure 4-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide / AHN-GOOK PHARMACEUTICAL CO., LTD.; RSTECH CORPORATION, Kim S-J., Lim C-W., Boo C., Oh J-H., Kim K., Lee J., Won D. 2007.

62. Jeong Y.-C., Hwang S., Ahn K. Synthesis of enantiomerically pure N-substituted 4-hydroxypyrrolidin-2-one derivatives // Bull. Korean Chem. Soc. 2005. Vol. 26. № 5. P. 826-828.

63. Pace V., Rae J., Procter D. Cu(I)-NHC Catalyzed Asymmetric Silyl Transfer to Unsaturated Lactams and Amides // Organic letters. 2013. Vol. 16. № 2. P. 476 - 479.

64. Sanyal I., Shukla B., Barman P., Banerjee A. Stereoselective synthesis of (S)-oxiracetam and (S)-GABOB from (R)-glyceraldehyde acetonide // Tetrahedron Letters. 2013. Vol. 54. P. 2637 - 2640.

65. Пат.: WO 2004/058706 A1. Clausenamide C5 hydroxyl derivatives and N-substituted derivatives, processes for their preparation, its composition and use /

THE INSTITUTE OF MATERIA MEDICA OF CHINESE ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES. Huang L., Zhang J., Wu K., Chen S., Li X. 2004.

66. Пат.: EP 1348696. Utilisation de clausenamides optiquement actifs pour la préparation de compositions pharmaceutiques, compositions pharmaceutiques les contenant/ Zhang J., Huang L., Wu K., Chen S., 2003 // C. A. 2003. Vol. 139. 292098.

67. Li X., Zhu C., Li C., Wu K., Huang D., Huang L. Synthesis of N-substituted Clausenamide analogues // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45. № 11. P. 5531 – 5538.

68. Margineanu D.G., Wuelfert E. UCB L 059, a novel anticonvulsant, reduces bicucullineinduced hyperexcitability in rat hippocampal CA 3 in vivo // Eur. J. Pharmacol. 1995. Vol. 286. № 3. P. 321 - 325.

69. Margineanu D.G., Wuelfert E. Inhibition by levetiracetam of a non - GABA receptorassociated epileptiform effect of bicuculline in rat hippocampus // Br. J. Pharmacol. 1997. Vol. 122. № 6. P. 1146-1150.

70. Loscher W., Honack D., Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L 059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998. Vol. 284. № 2. P. 474 - 479.

71. Klitgaard H., Matagne A., Gobert J., Wuelfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy // Eur. J. Pharmacol. 1998. Vol. 353. № 2/3. P. 191 - 206.

72. Kenda M., Matagne A., Talaga P., Pasau P., Differding E., Lallemand B., Frycia A., Moureau F., Klitgaard H., Gillard M., Fuks B., Michel P. Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity // J. Med. Chem. 2004. Vol. 47. № 3. P. 530 - 549.

73. Rosenstiel P. Brivaracetam (UCB 34714) // Neurotherapeutics. 2007. Vol. 4. № 1. P. 84–87.

74. Пат.: WO 2003/014080. Oxopyrrolidine compounds, preparation of said compounds and their use in the manufacturing of levetiracetam and analogues / Ates C., Surtees J., Burteau A., Marmon V., Cavoy E. 2003.

75. Bennett B., Matagne A., Michel P., Leonard M., Cornet M., Meeus M., Toubanc N. Seletacetam (UCB 44212) // Neurotherapeutics. 2007. Vol. 4. № 1. P. 117–122.

76. Пат.: EP 0165919. (R)-L-Ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide / Gobert J., Giurgea C., Geerts J.P., Bodson G. 1984. // C. A. 1986. Vol. 105. 97305a.

77. Пат.: US 4696943 A1. (S)-alpha-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide / Gobert J., Geerts J.-P., Bodson G. 1985. [EP 162036.(S)-alpha-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide / Gobert J., Geerts J.-P., Bodson G. 1985. // C. A. 1986. Vol. 105. 018467.

78. Власов П. Н. Опыт клинического применения ламотриджина, топирамата и леветирацетама у взрослых за рубежом и в России // Фарматека. 2004. № 19-20. С. 7.

79. Пат.: US 4696942 A. Treatment of memory impairment using (R)-alpha-ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide / Gobert J., Giurgea C., Geerts J-P., Bodson G. 1987.

80. Пат.: GB 2,225,322. Preparation of S- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide via desulfurization/hydrogenolysis / Cossement E., Motte G., Geerts J., Gobert J. 1990 // C.A. 1990. Vol. 113. 191151

81. Пат.: WO 2001/064637. 2-Oxo-1-pyrrolidine derivatives, process for preparing them and their uses / Surtees J., Marmon V., Differding E., Zimmermann V. 2001.

82. PCT Int. Appl. WO 2002/ 26750. Preparation of enantiomerically pure phosphinoaminophosphines as ligands for metal catalysts for asym. hydrogenation of enamides, itaconate esters, and α -keto ester compounds / Boaz N., Debenham S. 2002 // C. A. 2002. Vol. 136. 279566.

83. Пат.: WO 2007/65634 A1. 3-Carboxy-2-oxo-1-pyrrolidine derivatives and their uses /Ates C., Schule A. 2007.

84. Пат.: WO 2004/076416. Method of obtaining an antiepileptic agent / FARMA-LEPORI S.A., Surroca J., Jane L., Sanahuja L., Brondo M., Carandell L. 2004. [Пат.: EP1598337 A1. Method of obtaining an antiepileptic agent / FARMA-

LEPORI S.A., Artus S., Garriga S., Pericas B., Rafecas J., Sola C. 2005.]. [Пат.: US 2006/0142376 A1. Method for obtaining an antiepileptic agent / Surroca J., Jane L., Sanahuja L., Brondo M., Carandell L. 2006.]

85. Boschi F., Camps P., Comes-Franchini M., Munoz-Torrero D., Ricci A., Sanchez L. A synthesis of levetiracetam based on (S)-N-phenylpantolactam as a chiral auxiliary// Tetrahedron: Asymmetry. 2005. Vol. 16. № 22. P. 3739 – 3745.

86. Пат.: US6107492 A. By optical resolution of a racemic mixture of α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide by chromatography using silica gel supporting amylose tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) as a packing material / Futagawa T., Canvat J-P., Cavoy E., Deleers M., Hamende M., Zimmermann V. 2000 // C. A. 2001. Vol. 133. 183002.

87. Пат.: US 6124473 A. Process for preparing (S)- and (R)- α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide / Cavoy E., Hamende, M., Deleers M., Canvat J-P., Zimmermann V. 2000 // C. A. 2001. Vol. 133. 268549.

88. Ramana M., Rao R. A Benign Approach for Levetiracetam through Direct Crystallization of Etiracetam Acid // Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res. 2014. Vol. 25. № 1. P. 134-136.

89. Пат.: WO 2008/12268 A1. Process for the preparation of levetiracetam // ZACH SYSTEM S.P.A. Forcato M., Michieletto I., Maragni P., Massaccesi F., Cotarca L. 2008.

90. Пат. EP 2147911 A1. Process for the preparation of levetiracetam / ZACH SYSTEM S.P.A. Colli C., Forcato M., Cotarca L. 2010.

91. Пат. US 2011/065932 A1. Process for the preparation of levetiracetam / ZACH SYSTEM S.P.A. Colli C., Forcato M., Cotarca L. 2011.

92. Sarma K., Zhang J., Huang Y., Davidson J. Amino Acid Esters and Amides for Reductive Amination of Mucochloric Acid: Synthesis of Novel γ -Lactams, Short Peptides and Antiseizure Agent Levetiracetam (Keppra®) // Eur. J. Org. Chem. 2006. № 16. P. 3730 – 3737.

93. Hildenbrand S., Baqi Y., Muller C. Synthesis of tritium-labeled levetiracetam ((2S)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamide) with high specific activity // J. Label Compd. Radiopharm. 2012. Vol. 55. P. 48–51.
94. Пат.: WO 2005/28435 A1. Process for preparing 2-oxo-1-pyrrolidine derivatives / UCB, S.A. Surtees J., Lurquin F., Diouf O. 2005.
95. Пат.: US 2007/0100150 A1. Process for preparing 2-oxo-1-pyrrolidine derivatives / UCB, S.A. Surtees J., Lurquin F., Diouf O. 2007.
96. Kotkar S., Sudalai A. Short enantioselective synthesis of the antiepileptic agent levetiracetam based on proline-catalyzed asymmetric α -aminooxylation // Tetrahedron Letters. 2006. Vol. 47. № 38. P. 6813 – 6815.
97. Imahori T., Omoto K., Hirose Y., Takahata H. Asymmetric synthesis of the antiepileptic drug levetiracetam // Heterocycles. 2008. Vol. 76. № 2. P. 1627 – 1632.
98. Mujahid M., Mujumdar P., Sasikumar M., Kunte S., Muthukrishnan M. An alternate synthesis of enantiomerically pure levetiracetam (*Keppra*®) // Tetrahedron: Asymmetry. 2012. Vol. 23. № 20-21. P. 1512 – 1515.
99. Babu C., Reddy R., Mukkanti K., Suresh K., Madhusudhan G., Nigam S. Enantioselective Synthesis of Antiepileptic Agent, (–)-Levetiracetam, through Evans Asymmetric Strategy [Электронный ресурс] // Journal of Chemistry. 2013. 5 p. Article ID 176512. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/176512>.
100. Пат.: WO 2006/095362 A1. Process for preparing levetiracetam / Mandal A., Mahajan S., Sharma M., Chetia A., Chauhan N. 2006. [PCT Int. Appl. IN 2006/000019. Process for preparing levetiracetam / Mandal A., Mahajan S., Sharma M., Chetia A., Chauhan N. 2006.]
101. Raju V., Somaiah S., Sashikanth S., Laxminarayana E., Mukkanti K. An asymmetric synthesis of Levetiracetam // Ind. J. Chem. 2014. Vol. 53B. P. 1218-1221.
102. Пат.: WO 2004/069796 A2. Process for producing levetiracetam / TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.; Dolitzky B., Hildesheim J., Finogueev S. 2004. // C. A. 2004. Vol. 133. 183002.

103. Пат.: WO 2006/103696 A2. Process for preparing levetiracetam and racemization of (R) and (S)-2-amino butynamide and the corresponding acid derivatives / RUBAMIN LIMITED.Mandal A., Mahajan S., Ganguly P., Chetia A., Chauhan N., Bhatt D., Baria R. 2006.

104. Пат.: EP 1566376 A1. Preparation of amino acid amides / Dr. Reddy's Laboratories Limited. Palle V. R. Acharyulu P., Raju H. 2005.

105. Пат.: WO 2006/090265 A2. Processes for the preparation of levetiracetam, its intermediate and use of levetiracetam in pharmaceutical compositions / RANBAXY LABORATORIES LIMITED, Dhingra S., Arora S., Singh K., Prasad M. 2006.

106. Пат.: EP 1806339 A1. Process for the preparation of 2-oxo-1-pyrrolidine derivatives / UCB. S.A., Surtees J., Bouvy D., Thomas A., Combret Y., Frank M., Schmidt G. 2007.

107. Пат. WO 2005/121082 A1. Process for preparing 2-oxo-1-pyrrolidine derivatives by intramolecular allylation / UCB, S.A. Lurquin F., Driessens F., Callaert M. 2005.

108. Пат.: WO 2007/031263 A1. 4-Substituted pyrrolidin-2-ones and their use / UCB S.A. Ates C., Lurquin F., Quesnel Y., Schule A., 2007. // БЮЛЛ. изобр. Евраз. пат. ведомства. 2008. № 5.

109. Yoshida Y., Ichinose M., Kataoka K., Hirota T.,Morai R. Physicochemical properties of N-(2,6-dimethylphenyl)-2-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)acetamide (DM-9384) // Iyakuhi Kenkyu. 1989. Vol. 20. № 4. P. 790-800.

110. Пат.: 9706139. Inhibitor for narcotic analgesic dependence and resistance acquisition / Nabeshima T., Yoshii M., Shiotani T. (PCT), 1995. // C. A. 1997. Vol. 126. 212038p.

111. Hiramatau M., Shiotani T., Kameyama T., Nabeshima T. Effects of nefiracetam on amnesia animal models with neuronal dysfunctions // Behav. Brain.Res. 1997. Vol. 83. № 1/2. P. 107-115.

112. Sakurai T., Kato T., Mori K., Takano E.,Watabe S., Nabeshima T. Nefiracetam elevates extracellular acetylcholine in the frontal cortex of rats with cere-

bral cholinergic dysfunctions: an in vivo microdialysis study // *Neurosci. Lett.* 1998. Vol. 246. № 2. P. 69-72.

113. Nishizaki T., Matsuoka T., Nomura T., Sumikawa K., Shiotani T., Watabe S., Yoshii M. Nefiracetam modulates acetylcholine receptor currents via two different signal transduction pathways // *Mol. Pharmacol.* 1998. Vol. 53. № 1. P. 1-5.

114. Murray C., Fibiger H. The effect of pramiracetam (CI-879) on the acquisition of a radial arm maze task // *Psychopharmacology (Berl.)*. 1986. Vol. 89. № 3. P. 378-381.

115. BrainCells Inc. Announces Results From Exploratory Phase 2a Trial of BCI-540 [Электронный ресурс] // Archived Nov. 21, 2011, at the Wayback Machine: <https://web.archive.org/web/20111121081645/http://www.braincellsinc.com/wp-content/uploads/2010/06/BCI-PR-06142010.pdf> (дата обращения 10.11.2016).

116. Пат.: Ger 4145347. N-(substituted-aminoalkyl)-2-oxo-1-pyrrolidineacetamides / L'Italien I., Nordin I., 1977. // C. A. 1979. 91 : 39332p.

117. Butler D., Nordin I., L'Italien Y., Zweisler L., Poschel P., Marriott J. Amnesia-reversal activity of a series of N-[9disubstituted-amino)alkyl]-2-oxo-1-pyrrolidineacetamides, including pramiracetam // *J. Med. Chem.* 1984. Vol. 27. I. 5. P. 684-691.

118. Пат.: 534271. 1-Pyrrolidineacetamide derivative / Martinez S., Izquierdo S., Fernandez F., Lucere de Pablo M., Fuentes M. (Spain), 1984 // C. A. 1987. Vol. 106. 18353j.

119. Peng Z.-Y., Sun Y.-J., Oi C. Synthesis of pramiracetam // *Zh. Yiyao Gongye Zazhi.* 1998. Vol. 29. № 8. P. 344-345.

120. Пат.: 2011587. Preparation of pramiracetam and salts / Sanchez F., Llagostera C., Martin-Escudero P., Diaz Martin J. (Spain), 1989 // C. A. 1990. Vol. 113. 191152k.

121. Пат.: USA 5461157. Process for preparing N-aryl-2-pyrrolidinylacetamide derivatives via alkylation of 2-pyrrolidinone metal salt with a haloacetamide / Kamichara S., Kaneuchi T., Uchiyama K., Terada T., 1992. // C. A. 1996. Vol. 124. 201934k.

122. Пат.: 549791. A new process for the preparation of N-[2-[bis(1-methylethyl)amino]ethyl]2-oxo-1-pyrrolidineacetamide hydrochloride / Orjales V., Rubio R. (Spain), 1985. / C. A. 1987. Vol. 107. 39601z.
123. Пат.: 537803. N-[2-(Diisopropylamino)ethyl]-2-(2-oxo-1-pyrrolidine)-acetamide / Linan C., Oliver M. (Spain), 1984. // C. A. 1986. Vol. 105. 190921h.
124. Пат.: US 5,397,785 A. 4-Acylaminopyridine derivative / Ninomiya K., Saito K-I., Sugano M., Tobe A., Morinaka Y., Bessho T., Harada H., 1995 (приоритет 1987).
125. Пат.: US 6,884,805 B2. Polymorph Forms Of N-(2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrofuro[2,3-b]quinolin-4-yl)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)acetamide / Yamabe H. Ishige T. 2005.
126. Пат.: DE 2440633. (2-Oxo-pyrrolidin-1)-essigsaeurehydrazide und verfahren zu deren herstellung. // Lange F.-W.; Mueller J. 1976.
127. Пат.: US 4069336 A1. (2-Oxo-pyrrolidines)acetic hydrazides / CHEMISCHES LABORATORIUM FRITZ-WALTER LANGE GMBH AND CO KG, Lange F.-W., Jacobi H., Muller J. 1978.
128. Пат.: US 4,012,495 A. Used in treating neurological and psychic disorders / SCHERING A. G., BERLIN. Schmiechen R., Horowski R., Palenschat D., Paschelke G., Wachtel H., Kehr W. 1977.
129. Пат.: DE 2413935. 4-(Polyalkoxy-phenyl)-2-pyrrolidones / SCHERING A. G., BERLIN. Schmiechen R., Horowski R., Palenschat D., Paschelke G., Wachtel H., Kehr W. 1974.
130. Krause W., Kühne G., Sauerbrey N. Pharmacokinetics of (+)-rolipram and (-)-rolipram in healthy volunteers // European Journal of Clinical Pharmacology. 1990. Vol. 38. № 1. P. 71–75.
131. Wachtel H. Neurotropic effects of the optical isomers of the selective adenosine cyclic 3',5'-monophosphate phosphodiesterase inhibitor rolipram in rats in-vivo// J. Pharm. Pharmacol. 1983. Vol. 35. I. 7. 440 - 444.

132. Zhu J., Mix E., Winblad B. The antidepressant and antiinflammatory effects of rolipram in the central nervous system // *CNS Drug Reviews*. 2001. Vol. 7. № 4. P. 387 – 398.

133. Griswold D., Webb E., Breton J., White J., Marshall P., Torphy T. Effect of selective phosphodiesterase type IV inhibitor, rolipram, on fluid and cellular phases of inflammatory response // *Inflammation*. 1993. Vol. 17. № 3. P. 333–344.

134. Hynes P. S., Stuppel P. A. and Dixon D. J., Organocatalytic Asymmetric Total Synthesis of (*R*)-Rolipram and Formal Synthesis of (3*S*,4*R*)-Paroxetine // *Org. Lett.* 2008. Vol. 10. № 7. P. 1389 – 1391.

135. Honda T., Ishikawa F., Kanai K., Kato D., Sato S., Tominaga H. Chiral synthesis of phosphodiesterase inhibitor, (*R*)-(-)-rolipram, by means of enantioselective deprotonation strategy // *Heterocycles*. 1996. Vol. 42. № 1. P. 109 – 112.

136. Itoh K., Kanemasa S. Enantioselective Michael additions of nitromethane by a catalytic double activation method using chiral Lewis acid and achiral amine catalysts // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. Vol. 124. № 45. P. 13394 – 13395.

137. Barnes D., Fickes M., Fitzgerald M., Ji J., King S., Morton H., Plagge F., Preskill M., Wagaw S., Wittenberger S., Zhang J., Ji J. Development of a catalytic enantioselective conjugate addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes for the synthesis of endothelin-A antagonist ABT-546. Scope, mechanism, and further application to the synthesis of the antidepressant rolipram // *J. Am. Chem. Soc.* 2002. Vol. 124. № 44. P. 13097 – 13105.

138. Yoon C., Nagle A., Chen C., Gandhi D., Jung K. γ -Lactam synthesis via C-H insertion: Elaboration of N-benzyl protecting groups for high regioselectivity toward the total synthesis of rolipram // *Organic Letters*. 2003. Vol. 5. № 13. P. 2259 – 2262.

139. Mulzer J., Zuhse R., Schmiechen R. Enantioselective Synthesis of the Antidepressant Rolipram by Michael Addition to a Nitroolefin // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1992. Vol. 31. № 7. P. 870 - 872.

140. Пат.: DE 4032054. Process for preparation of optically active 4-aryl-2-pyrrolidinones / SCHERING A. G., BERLIN. Mulzer J., Zuhse R. 1990. // C. A. 1992. Vol. 117. 69723q
141. Demnitz J., LaVecchia L., Bacher E., Keller T., Müller T., Schürch F., Weber H-P. Pombo-Villar E. Enantiodivergent Synthesis of (R)- and (S)-Rolipram // *Molecules*. 1998. № 3. P. 107 – 119.
142. Langlois N., Wang H.-S. Synthesis of the novel antidepressant (R)-(-)-Rolipram // *Synth. Commun.* 1997. Vol. 27. № 18. P. 3133 – 3144.
143. Anada M., Hashimoto S., Kitagaki S., Mita O., Watanabe H. Catalytic enantioselective synthesis of the phosphodiesterase type IV inhibitor (R)-(-)-rolipram via intramolecular C-H insertion process // *Synlett*. 1999. № 11. P. 1775 – 1777.
144. Пат.: US 20100159034 A1. Pyrrolidinone inhibitors of PDE-4 / Gant T., Sarshar S. 2010.
145. Wen L., Tang F., Ge C., Wang X., Han Z., Wu J. Practical large-scale preparation of (R)-rolipram using chiral nickel catalyst // *Synth. Commun.* 2012. Vol. 42. № 22. P. 3288 – 3295.
146. Ivsic T., Hamersak Z. Simple enantioselective route toward (R)- and (S)-Rolipram via anhydride desymmetrization // *Tetrahedron Asymmetry*. 2013. Vol. 24. № 4. P. 217 – 222.
147. Braun M., Opdenbusch K., Unger C. Efficient palladium-catalyzed chirality transfer in allyl carbonates. An approach to β -aryl-substituted γ -lactones and γ -hydroxy amides. Synthesis of the antidepressant (R)-Rolipram // *Synlett*. 1995. Vol. 11. P. 1174 – 1176.
148. Chang M-Y., Sun P-P., Chen S-T., Chang N-C. Synthesis of (\pm)-rolipram // *Heterocycles*. 2003. Vol. 60. № 8. P. 1865 – 1872.
149. Garcia A., Carpes M., de Oca A., dos Santos M., Santana C., Correia C. Synthesis of 4-aryl-2-pyrrolidinones and β -aryl- γ -amino-butyric acid (GABA) analogues by Heck arylation of 3-pyrrolines with arenediazonium tetrafluoroborates. Synthesis of (\pm)-rolipram on a multigram scale and chromatographic resolution by

semipreparative chiral simulated moving bed chromatography // J. Org. Chem. 2005. Vol. 70. № 3. P. 1050 – 1053.

150. Schmidt B., Elizarov N., Berger R., Petersen M. From paracetamol to rolipram and derivatives: Application of deacetylation-diazotation sequences and palladium-catalyzed matsuda-heck reaction // Synthesis (Germany). 2013. Vol. 45. № 9. P. 1174 – 1180.

151. Paraskar A., Sudalai A. Co-catalyzed reductive cyclization of azido and cyano substituted α,β -unsaturated esters with NaBH_4 : enantioselective synthesis of (R)-baclofen and (R)-rolipram // Tetrahedron. 2006. Vol. 62. № 20. P. 4907 – 4916.

152. Palomo C., Landa A., Mielgo A., Oiarbide M., Puente A., Vera S. Water-compatible iminium activation: Organocatalytic Michael reactions of carbon-centered nucleophiles with enals // Angew. Chem. 2007. Vol. 46. № 44. P. 8431 – 8435.

153. Meyers A., Snyder L. The Synthesis of Aracemic 4-Substituted Pyrrolidinones and 3-Substituted Pyrrolidines. An Asymmetric Synthesis of (-)-Rolipram // J. Org. Chem. 1993. Vol. 58. № 1. P. 36 – 42.

154. Mulzer J. Asymmetric synthesis of the Novel Antidepressant Rolipram® // J. Prakt. Chem. 1994. Vol. 336. I. 4. P. 287 – 291.

155. Diaz A., Siro J., Garcia-Navio J., Vaquero J., Alvarez-Builla J. A stereoselective synthesis of (R)-(-)-rolipram from L-glutamic acid // Synthesis. 1997. № 5. P. 559 – 562.

156. Hagen T. Regioselective Functionalization of Medium-Ring Lactams // Synlett. 1990. № 1. P. 63 - 66.

157. Woo K.-C., Jones K. Asymmetric Synthesis from α -Amino Acids; Some Reactions of (S)-Pyroglutamate // Tetrahedron Letters. 1991. Vol. 32. №. 47. P. 6949 – 6952.

158. Kanemasa S. Catalyzed Enantioselective Conjugate Addition Reactions of Strongly Coordinating Nucleophiles // J. Synth. Org. Chem. Jpn. 2003. Vol. 61. № 11. P. 1073 – 1080.

159. Vakulya B., Varga S., Soos T. Epi-cinchona based thiourea organocatalyst family as an efficient asymmetric Michael addition promoter: Enantioselective conjugate addition of nitroalkanes to chalcones and α,β -unsaturated N-acylpyrroles // J. Org. Chem. 2008. Vol. 73. № 9. P. 3475 – 3480.

160. Furutachi M., Mouri S., Matsunaga S., Shibasaki M. A heterobimetallic Ni/La-salan complex for catalytic asymmetric decarboxylative 1,4-addition of malonic acid half-thioester // Chemistry - An Asian Journal. 2010. Vol. 5. № 11. P. 2351 – 2354.

161. Yang X.-F., Ding C.-H., Li X.-H., Huang J.-Q., Hou X.-L., Dai L.-X., Wang P.-J., Hou X.-L. Regio- and enantioselective palladium-catalyzed allylic alkylation of nitromethane with monosubstituted allyl substrates: Synthesis of (R)-rolipram and (R)-baclofen // J. Org. Chem. 2012. Vol. 77. № 20. P. 8980 – 8985.

162. Tonogaki K., Itami K., Yoshida J.-I. Catalytic four-component assembly based on allenylboronate platform: New access to privileged allylic amine structures // J. Am. Chem. Soc. 2006. Vol. 128. № 5. P. 1464 – 1465.

163. Albrecht D., Bach T. Synthesis of 4-substituted 1,5-dihydropyrrol-2-ones and 5,6-dihydro-1H-pyridin-2-ones by Negishi cross-coupling reactions: Short access to the antidepressant (\pm)-rolipram // Synlett. 2007. № 10. P. 1557 – 1560.

164. Deng J., Duan Z.-C., Huang J.-D., Hu X.-P., Wang D.-Y., Yu S.-B., Xu X.-F., Zheng Z. Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of γ -phthalimido-substituted α,β -unsaturated carboxylic acid esters: An efficient enantioselective synthesis of β -aryl- γ -amino acids // Organic Letters. 2007. Vol. 9. № 23. P. 4825 – 4828.

165. Deng J., Duan Z.-C., Hu X.-P., Huang J.-D., Wang D.-Y., Xu X.-F., Yu S.-B., Zheng Z. Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation of γ -phthalimido-substituted α,β -unsaturated carboxylic acid esters: An efficient enantioselective synthesis of β -aryl- γ -amino acids // Organic Letters. 2008. Vol. 10. № 15. P. 3379.

166. Han F., Chen J., Zhang X., Liu J., Cun L., Zhu J., Deng J., Liao J. Rhodium-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to γ -phthalimido-substituted- α,β -unsaturated carboxylic acid esters: An approach to γ -amino acids // Tetrahedron Letters. 2011. Vol. 52. № 7. P. 830 – 833.

167. Becht J.-M., Meyer O., Helmchen G. Enantioselective Syntheses of (-)-(R)-Rolipram, (-)-(R)-Baclofen and Other GABA Analogues via Rhodium-Catalyzed Conjugate Addition of Arylboronic Acids // *Synthesis*. 2003. № 18. P. 2805 – 2810.

168. Shao C., Feng C.-G., Lin G.-Q., Tian P., Wu N.-Y., Yu H.-J., Shao C., Wang R. Asymmetric synthesis of β -substituted γ -lactams via rhodium/diene-catalyzed 1,4-additions: Application to the synthesis of (R)-baclofen and (R)-rolipram // *Organic Letters*. 2011. Vol. 13. № 4. P. 788 – 791.

169. Пат.: EP 0005143. 1-Benzoyl-2-pyrrolidinonderivat, Verfahren zu seiner Herstellung und dieses enthaltende Arzneimittel / F. HOFFMANN-LA ROCHE CO Aschwanden W, Kyburz E. 1978.

170. Kleemann A., Engel J., Kutscher B., Reichert D. *Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications of the most relevant APIs; 5th Revised edition*. Stuttgart: Thieme, 2008. – 1800 p.

171. Пат.: US 4,767,759 A1. Piperazinyl and morpholinyl substituted 1-(benzyl or pyridylmethyl)-4-or-5-aminomethyl-pyrrolidin-2-ones and their nootropic use / BOEHRINGER INGELHEIM KG, Weber K.-H., Walther G., Schneider C., Hinzen D., Kuhn F., Lehr E. 1988.

172. Пат.: US 5,073,671 A. 1-(Benzyl or pyridylmethyl)-4 or 5-aminomethyl-pyrrolidin-2-ones / BOEHRINGER INGELHEIM GMBH, Weber K.-H., Walther G., Schneider C., Hinzen D., Kuhn F., Lehr E. 1991.

173. Yamada H., Kushiko K., Kohno Y., Furukawa T. Comparison of the activity of nebracetam enantiomers in enhancing the release of acetylcholine from the isolated dog stellate ganglia // *Oyo Yakuri*. 1996. Vol. 51. № 1. P. 29 - 32.

174. Gualtieri F., Manetti D., Romanelli M., Ghelardini C. Design and study of piracetam-like nootropics, controversial members of the problematic class of cognition-enhancing drugs // *Curr. Pharm. Des.* 2002. Vol. 8. P. 125 - 138.

175. Mase N., Takabe K., Yamashita S. Chemoenzymatic total synthesis and determination of the absolute configuration of (S)-nebracetam // *Tetrahedron Asymmetry*. 2008. Vol. 19. № 18. P. 2115 – 2118.

176. Domingos J., Lima E., Dias A., Costa P. Stereoselective preparation of pyrrolidin-2-ones from a Z-enoate derived from D-(+)-mannitol // *Tetrahedron: Asymmetry*. 2004. Vol. 15. P. 2313 – 2314
177. Lima E., Domingos J., Dias A., Costa P. First stereoselective synthesis and assignment of the absolute configuration of the nebracetam eutomer and derivatives // *Tetrahedron Asymmetry*. 2008. Vol. 19. № 9. P. 1161 – 1165.
178. Пат.: US 5,102,882 A1. Pyroglutamide derivatives / NIPPON SHINYAKU CO., LTD. Kimura K., Chokai S., Tomita T., Kise M., Nakamura K. 1992.
179. Deng X.-M., Huang P.-Q., Zheng X. DIBAL-H-H₂NR and DIBAL-H-HNR¹R²·HCl complexes for efficient conversion of lactones and esters to amides // *Tetrahedron Letters*. 2001. Vol. 42. № 51. P. 9039 – 9041.
180. Ahlberg P., Amedjkouh M. Synthesis of chiral diamines using novel 2-trichloromethyloxazolidin-4-one precursors derived from 5-oxo-proline and proline // *Tetrahedron Asymmetry*. 2002. Vol. 13. № 20. P. 2229 – 2234.
181. Пат.: US 4,216,221 A1. 1,3-Disubstituted (2-thio)ureas / de Lannoy J. 1980.
182. Avetisyan S., Kocharov S., Azaryan L., Dzhagatspanyan I., Melikyan G. Synthesis and psychotropic activity of new 2-pyrrolidone derivatives // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1998. Vol. 32. № 2. P. 55 – 58.
183. Negwer M. *Organic-Chemical Drugs and Their Synonyms*. Berlin. Akademie-Verlag. 1987. Vol. 1.
184. Leonard N., Hruda L., Long F. The synthesis of pyrrolizidines // *J. Am. Chem. Soc.* 1947. Vol. 69. P. 690 – 692.
185. Micheel F., Flitsch W. Eine einfache Synthese des 3.4-Dioxo-pyrrolizidins (Pyrrolizidinderivate III.) // *Chem. Ber.* 1955. Vol. 88. P. 509 - 510.
186. Butler D., Leonard J., Caprathe B., L'Italien Y., Pavia M., Hershenson F., Poschel P., Marriott J. Amnesia-reversal activity of a series of cyclic imides // *J. Med. Chem.* 1987. Vol. 30. № 3. P. 498 – 503.

187. Alonso R., Gessner W., Takahashi K., Brossi A. Improved synthesis of the lukes-sorm dilactam. Nucleophilic opening to 5-substituted 2-pyrrolidine-2-ones // *Synth. Commun.* 1988. Vol. 18. № 1. P. 37 – 44.
188. Chen J., Chai W., Zhu J., Gao J., Chen W.; Kao T. Low-valent titanium induced reductive coupling of nitriles with nitro compounds // *Synthesis*. 1993. № 1. P. 87 – 88.
189. Пат.: US 5,053,422 A1. Psychotropic perhydroazacycloalka[1,2-A] imidazole derivatives / I.S.F. SOCIETA PER AZIONI, Pinza M., Cerri A., Farina C., Riccaboni M. 1991.
190. Pinza M., Farina C., Cerri A., Pfeiffer U., Riccaboni M., Banfi S., Biagetti R., Pozzi O., Magnani M., Dorigotti L. Synthesis and pharmacological activity of a series of dihydro-1H-pyrrolo1,2-aimidazole-2,5(3H,6H)-diones, a novel class of potent cognition enhancers // *J. Med. Chem.* 1993. Vol. 36. № 26. P. 4214 – 4220.
191. Пат.: WO 2012/13640 A1. Process for the preparation of dimiracetam / Neurotune A., Farina C., Roletto J., Gobbato S. 2012.
192. Pavlova A.V. Polymorphe formen des Piracetams // *Pharmazie*. 1979. Vol. 34. № 7. P. 449 – 450.
193. Baldo M., Grassi A., Guidoni L., Nicolini M., Pappalardo G.C., Viti V. Molecular determinants for drug-receptor interactions. Part 3. A carbon-1,3 NMR spin lattice relaxation study of the molecular conformation of the nootropic drug 2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide // *Spectrochim. Acta, Part A*. 1982. Vol. 38A. № 12. P. 1253 – 1255.
194. Admiraal By.G., Eikelenboom J.C., Vos A. Strucnures of the triclinic and monoclinic modifications of (2-oxo-1-pyrrolidiny)acetamide // *Acta Crystallogr., Sect B*. 1982. Vol. 38B. № 10. P. 2600 – 2605.
195. Lumbroso H., Liegeois C., Papalardo G.C., Grassi A. Molecular determinants for drug-receptor interactions. Part 2. An ab initio molecular orbital and dipole moment study of the novel nootropic agent piracetam (2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide) // *J. Mol. Struct. (Theochem.)*. 1982. Vol. 87. № 3. P. 229 – 236.

196. Galdecki Z., Glowka M. L. Crystal structure of nootropic agent, piracetam: 2-oxopyrrolidin-1-ylacetamide / Pol. J. Chem. 1983. Vol. 57. № 10-12. P. 1307 - 1312.
197. Pavlova A. V. A study of crystalline forms of piracetam // Pharmazie. 1983. J. 38. № 9. P. 634.
198. Pritzkow W. The molecular and crystal structure of 2-oxo-1-pyrrolidineacetamide // Cryst. Res. Technol. 1983. Vol. 18. № 8. P. 1069 - 1074.
199. Pavlova A.V. Kinetics of polymorphic transformation of piracetam crystal forms // Pharmazie. 1984. Vol. 39. № 4. P. 272 – 273.
200. Bandoli G., Grassi A., Nicolini M., Pappalardo G.C. Solid-state structure and conformation of the nootropic agent 4-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide: x-ray and theoretical self-consistent field molecular orbital (SCT-MO) studies // Chem.Pharm. Bull. 1985. Vol. 33. № 10. P. 4395 - 4401.
201. Bandoli G., Nicolini M., Pappalardo G.C., Grassi A., Perly B. Solid-state structure and solution conformation of the nootropic agent N-[2-(N,N-diisopropylamino)ethyl]-2-oxo-1-pyrrolidineacetamide sulfate. X-ray and homonuclear two-dimensional ^1H NMR studies // J. Mol. Struct. 1987. Vol. 157. № 4. P. 311 - 320.
202. Camilleri P., Murphy J.A., Thorpe Ch.J. Direct chromatographic separation of the enantiomers of oxiracetam // J. Chromatogr. 1990. Vol. 508. № 1. P. 208 - 211.
203. Хамчуков Ю. Д., Шашков С. Н., Лукомский И. В. Колебательные спектры 2-оксопирролидинацетамида // Журнал прикладной спектроскопии. 1990. Т. 53. № 6. С. 944 - 950.
204. Camilleri P., Murphy J., Saunders M., Thorpe Ch. Molecular modeling studies and the chromatographic behavior of oxiracetam and some closely related molecules // J. Comput.-Aided Mol. Des. 1991. Vol. 5. № 4. P. 277 - 284.
205. Louer B., Louer M., Dzyabchenko V., Agafonov V., Geolin R. Structure of a Metastable Phase of Piracetam From X-ray Powder Diffraction Using the Atom-Atom Potential Method // Acta Crystallogr., Sect.B: Struct. Sci. 1995. Vol. B51. № 2. P. 182 - 187.

206. Шипов А. Г., Крамарова Е. П., Негребецкий В. В., Погожих С. А., Ахапкина В. И., Бауков Ю. И. Методы синтеза, молекулярная и кристаллическая структура фенотропила // Вестник РГМУ. 2006. № 1 (48). С. 56 - 61.

207. Vishweshwar P., McMahon J., Peterson M., Hickey M., Shattock T., Zaworotko M. Crystal engineering of pharmaceutical co-crystals from polymorphic active pharmaceutical ingredients// Chem. Commun. 2005. P. 4601 - 4603.

208. Пат.: WO 2006/7448 A2. Pharmaceutical co-crystal compositions and related methods of use / TRANSFORM PHARMACEUTICALS, INC. McMahon J., Peterson M., Zaworotko M., Shattock T., Bourghol H. 2006.

209. Liao X., Grill A., Zhu H., Gautam M. Effect of position isomerism on the formation and physicochemical properties of pharmaceutical co-crystals // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2010. Vol. 99. № 1. P. 246 – 254.

210. Viertelhaus M., Hilfiker R., Blatter F. Piracetam Co-Crystals with OH-Group Functionalized Carboxylic Acid // Cryst. Growth Des. 2009. Vol. 9. № 5. P. 2220 – 2228.

211. Aitipamula S., Chow P., Tan R. Structural, spectroscopic and thermal analysis of cocrystals of carbamazepine and piracetam with hydroquinone // J. Chem. Crystallogr. 2011. Vol. 41. № 11. P. 1604 – 1611.

212. Aitipamula S., Chow P., Tan R. Co-crystals of caffeine and piracetam with 4-hydroxybenzoic acid: Unravelling the hidden hydrates of 1 : 1 co-crystals // Cryst. Eng. Commun. 2012. Vol. 14. P. 2381 – 2385.

213. Wang Z-Z., Chen J-M., Lu T-B. Enhancing the hygroscopic stability of S-oxiracetam via pharmaceutical cocrystals // Cryst. Growth. Des. 2012. Vol. 12. P. 4562 – 4566.

214. Пат.: WO 2007/141002 A1. Совместные кристаллы пирролидинонов / ЮСБ ФАРМА С.А., Кере Л., Веселицкая И. А., Пивницкая Н. Н., Кузенкова Н. В., Веселицкий М. Б., Каксис Р. А., Комарова О. М., Белоусов Ю. В. 2007. // Бюлл. изобр. Евраз. пат. ведомства. 2009. № 3.

215. Sowa M., Slepokura K., Matczak-Jon E. A 1:1 pharmaceutical cocrystal of myricetin in combination with uncommon piracetam conformer: X-ray single

crystal analysis and mechanochemical synthesis // J. Mol. Struct. 2014. Vol. 1058. № 1. P. 114 – 121.

216. Springuel G., Leyssens T. Innovative Chiral Resolution Using Enantiospecific Co-Crystallization in Solution // Cryst. Growth Des. 2012. Vol. 12. № 7. P. 3374 – 3378.

217. Пирогова Л.А., Гончарук В.В., Филина Н.А., Житко Н.Л., Пилюк О.В., Кветко О.В., Цитко И.В. Клинико-фармакологическая оценка эффективности применения инфузионного пирацетама у пациентов с инфарктом головного мозга // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2015. № 1. С. 101 - 110.

218. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспер. и клин. фармакол. 1998. Т. 61. № 4. С. 3-9.

219. Воронина Т. А. Современные проблемы фармакологии ноотропов: состояние и перспективы // Фармакология и токсикология. 1991. Т. 54. № 2. С. 5 - 11.

220. Котов С.В., Исакова Е.В. Пирацетам и плавикс в лечении больных ишемическим инсультом // Альманах клинической медицины. 2005. № 8-3. С. 15 - 20.

221. Hegedűs N., Laszy J., Gyertyán I., Kocsis P., Gajári D., Dávid S., Deli L., Pozsgay Z., Tihanyi K. Scopolamine provocation-based pharmacological MRI model for testing procognitive agents // J. Psychopharmacol. 2015. Vol. 29. № 4. P. 447 - 455.

222. Пирацетам // Регистр лекарственных средств России®. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [Электронный ресурс]. URL: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_510.htm (дата обращения 10.11.2016).

223. Ковалев Г.В. Ноотропные средства. – Волгоград: Нижне-Волжское книжное издательство, 1990. - 368с.

224. Рахманкулова Ч.Х., Гарибова Т.Д., Воронин К.Э. и др. Эффекты пирацетама при длительном применении в эксперименте // Фармакол. и токсикол. 1985. № 4. С. 42 - 46.

225. Вальдман А. В. Методологические основы экспериментальной психофармакологии // Методологические вопросы современной фармакологии. М., 1985. С. 13 - 32.

226. Вальдман А. В., Александровский Ю.А. Психофармакотерапия невротических расстройств (экспериментально-теоретический и клинико-фармакологический анализ). М.: Медицина, 1987. - 287 с.

227. Молодавкин Г. М., Воронина Т. А., Незнамов Г. Г., Мелетова О. К., Елиава Н. В. Анализ участия ГАМК-бензодиазепинового рецепторного комплекса в механизме анксиолитического эффекта пирацетама // Экспер. и клин. фармакол. 2006. Т. 69. № 3. С. 7 - 9.

228. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф., Лосев С.С., Смирнов А.В. Фармакологическая коррекция утомления. М.: Медицина, 1984. - 208 с.

229. Ковалев Г.В. Поиск средств с ноотропным и стресс-протекторным действием среди производных медиаторных аминокислот // Новые данные по фармакологии медиаторных аминокислот и биологически активных веществ: Труды Волгоградского медицинского института / под. ред. Г.В. Ковалева. - Волгоград, 1992. Т.42. Вып.1. С. 16 - 44.

230. Авруцкий Г.Я. Некоторые принципы дифференцированного применения препаратов метаболической терапии в комплексном лечении психических заболеваний // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1979. № 8. С. 1077 - 1083.

231. Авруцкий Г.Я., Нисс А.И. Клинические аспекты терапии ноотропными препаратами // Фармакология нотропов (экспериментальное и клиническое изучение). М., 1989. С. 112 - 118.

232. Navarro S., Serafim K., Mizokami S., Hohmann M., Casagrande R., Verri W. Analgesic activity of piracetam: effect on cytokine production and oxidative stress // Pharmacol Biochem Behav. 2013. Vol. 105. P. 183 - 192.

233. Раевский К.С., Георгиев В.П. Нейрофармакологические и нейрохимические аспекты // Медиаторные аминокислоты. М.: «Медицина». 1986. - 165 с.

234. Гудашева Т.А., Сколдинов А.П. Стратегия создания дипептидных нейропсихотропных лекарственных препаратов // Экспер. и клин. фармакол. 2003. Т. 66. № 2. С. 15 - 19.
235. Акопян В.П., Л.С. Балян, Н.А. Аветисян Влияние гипокинезии на развитие тревожно-депрессивного состояния и на центральные ГАМК_A-рецепторные комплексы головного мозга крыс // Экспер. и клин. фармакол. 2006. Т. 69. № 2. С. 10 - 13.
236. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. - 327с.
237. Novikov V.E., Kozlov S.N., Iasnetsov V.S. Effect of benzodiazepine and GABA derivatives on the energy metabolism indices in brain edema // Farmakol. Toksikol. 1984. Vol. 47. №. 3. P. 35 - 38.
238. Novikov V., Sharov A. The effect of GABA-ergic agents on oxidative phosphorylation in the brain mitochondria in traumatic edema // Farmakol. Toksikol. 1991. Vol. 54. № 6. P. 44 - 46.
239. Heiss W., Ilsen H., Wagner R., et al. Remote functional depression of glucose metabolism in stroke and its alteration by activating drugs // Positron Emission Tomography of the Brain (Heiss W.D., Phelps M.E.eds.). Berlin-Heidelberg-New York, Springer 1983. P. 162 - 168.
240. Mondadore C. The pharmacology of the nootropics; new insights and new questions // Behavioral Brain Research. 1993. Vol. 59. P. 1–9.
241. Pilch H., Muller W. Piracetam elevates muscarinic cholinoreceptor density in the frontal cortex of aged but not of young mice // Psychopharmacology. 1988. Vol. 94. P. 74 – 48.
242. De Deyn P. Piracetam Symposium. Venice 1996: 18. [Электронный ресурс] URL: <http://humbio.ru/humbio/ishemia/000a03b8.htm> (дата обращения 10.11.2016).
243. Devuyst G. Bogousslavsky J. Recent progress in drug treatment for acute stroke // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. 1999. Vol. 67. P. 420 – 425.

244. Воронина Т. А., Гарибова Т. Л., Хромова И. В., Тилекеева Ю. М. Диссоциация антиамнестического и антигипоксического эффектов ноотропных и антигипоксических препаратов // Фармакология и токсикология. 1987. Т. 50. № 3. С. 21 - 24.

245. Воронина Т.А. Гипоксия и память. Особенности эффектов и применения ноотропных препаратов // Вестник РАМН. 2000. № 9. Р. 27 - 34.

246. Novikov V. E., Kovaleva L. A. The effect of nootropic agents on brain mitochondrial function in the dynamics of craniocerebral trauma from the age aspect // Eksp. Klin. Farmakol. 1998. Vol. 61. № 2. Р. 65 - 68.

247. Фирстова Ю.Ю., Долотов О.В., Кондрахин Е.А., Дубынина Е.В., Гривенников И.А., Ковалев Г.И. Влияние ноотропных препаратов на уровень BDNF в гиппокампе и коре мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения // Экспер. и клин. фармакология. 2009. Т. 72. № 6. С. 3 - 6.

248. Ковалев Г.И. Изучение роли межмедиаторных взаимодействий в механизме формирования эффектов ноотропных средств: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1993.

249. Ковалёв Г.И., Ахапкина В.И., Абаимов Д.А., Фирстова Ю.Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии // Нервные болезни. 2007. № 4. С. 22 - 26.

250. Ковалев Г. И., Фирстова Ю. Ю., Салимов Р. М. Влияние пирацетама и ацефена на NMDA и никотиновые рецепторы мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения в крестообразном лабиринте // Экспер. и клин. фармакол. 2008. Т. 71. № 1. С. 12 - 17.

251. Фирстова Ю. Ю., Васильева Е. В., Ковалёв Г. И. Изучение специфичности действия ноотропных препаратов на глутаматные рецепторы мозга крыс // Экспер. и клин. фармакол. 2011. Т. 74. № 1. С. 6 - 10.

252. Ковалёв Г. И., Кондрахин Е. А., Салимов Р. М., Незнамов Г. Г. Действие пирацетама на поведение и рецепторы мозга мышей C57BL/6 и

BALB/C - ноотропный и анксиолитический эффекты // Экспер. и клин. фармакол. 2013. Т. 76. № 9. С. 3 - 10.

253. Демьяненко С. В., Мишанькин М. Б., Мишанькин Б. Н., Еременко Н. С., Пасюкова Н. И. Пирацетам в профилактике интоксикации, вызванной чумным микробом // Проблемы особо опасных инфекций. 2004. Вып. 87. С. 55 - 58.

254. Müller W., Koch S., Scheuer K., Rostock A., Bartsch R. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat, and human brain // Biochem. Pharmacol. 1997. Vol. 53. P. 135 – 140.

255. Scheuer K., Rostock A., Bartsch R., Muller W. Piracetam improves cognitive performance by restoring neurochemical deficits of the aged rat brain // Pharmacopsychiatry. 1999. Vol. 32. Suppl. 1. P. 10 – 16.

256. Островская Р. У., Молодавкин Г. М., Ковалев Г. И. ГАМК-эргический кортикальный компонент в действии пирацетама и цетилового эфира ГАМК // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1982. Т. 93. № 4. С. 62 - 64.

257. Stoll L., Schubert T., Muller W. Age-related deficits of central muscarinic cholinergic receptor function in the mouse: partial restoration by chronic piracetam treatment // Neurobiol. Aging. 1992. Vol. 13. P. 39 – 44.

258. Muller W., Eckert G., Eckert A. Piracetam: novelty in a unique mode of action // Pharmacopsychiatry. 1999. Vol. 32. Suppl. 1. P. 2 – 9.

259. Peuvot J., Schanck A., Deleers M., Brasseur R. Piracetam-induced changes to membrane physical-properties – a combined approach by P-31 nuclear-magnetic-resonance and conformational-analysis // Biochem. Pharmacol. 1995. Vol. 50. P. 1129 – 1134.

260. Naftalin R., Cunningham P., Afzal-Ahmed I. Piracetam and TRH analogues antagonise inhibition by barbiturates, diazepam, melatonin and galanin of human erythrocyte D-glucose transport // Br. J. Pharmacol. 2004. Vol. 142. P. 594 – 608.

261. Keil U., Scherping I., Hauptmann S., Schuessel K., Eckert A., Muller W. Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress // Br. J. Pharmacol. 2006. Vol. 147. № 2. P. 199 – 208.

262. Leuner K., Kurz C., Guidetti G., Orgogozo J., Müller W. Improved mitochondrial function in brain aging and Alzheimer disease - the new mechanism of action of the old metabolic enhancer piracetam // Front. Neurosci. 2010. Sep. 7. DOI: 10.3389/fnins.2010.00044.

263. Stockburger C., Kurz C., Koch K., Eckert S., Leuner K., Müller W. Improvement of mitochondrial function and dynamics by the metabolic enhancer piracetam // Biochem. Soc. Trans. 2013. Vol. 41. № 5. P. 1331 - 1334.

264. Перфилова В. Н., Лебедева С. А., Рябцева С. В., Волотова Е. В. Изучение влияния производных ГАМК на резистентность мембран эритроцитов стрессированных животных к механическому воздействию // Труды международной научно-практической конференции, посвященной 70-ти летию кафедры фармакологии ДГМА / Под ред. проф. Ш.М.Омарова. Дагестан, Махачкала. ИПЦ. ДГМА. 2006. С. 223-236.

265. Перфилова В. Н., Лебедева С. А., Диб Х. Изучение мембранопротекторного действия структурных аналогов ГАМК // «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» 4-я Международная конференция, д/о «Подмосковье». 2006. С. 59.

266. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Ноотропные и нейропротекторные средства // Экспер. и клин. фармакол. 2007. Т. 70. № 4. С. 44 - 58.

267. Абдулина О. В. Пирацетам: от механизма действия к лечению когнитивных расстройств // Русский медицинский журнал. Неврология. Психиатрия. 2010. № 26. С. 1596 - 1602.

268. Israel L. Melac M., Milinkevich D., Dubos G. Drug therapy and memory training programs: A double-blind randomized trial of general practice patients with age-associated memory impairment // International Psychogeriatrics. 1994. Vol. 6. P. 155 – 170.

269. Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses // CNS Drug Reviews. 2005. Vol. 11. №2. P. 169 – 182.

270. Croisile B., Trillet M., Fondarai J., Laurent B., Mauguier F., Billardon M. Long-term and high dose treatment of Alzheimer's disease // Neurology. 1993. Vol. 43. P. 301 – 305.

271. Flicker L., Grimley E. Piracetam for dementia or cognitive impairment (Cochrane review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. I. 2. - 55 pp.

272. Waegemans T., Wilsher R., Danniau A., Ferris H., Kurz A., Winblad B. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders. 2002. Vol. 13. P. 217 – 224.

273. Федин А. И. Ноотропил. Новое об известном препарате // АиБ. 1996. № 2. С. 44-49.

274. Мирзоян С. А., Акопян В.П. Влияние гамма-аминомасляной кислоты на мозговое кровообращение. Ереван, 1985. – 122 с.

275. Тюренок И. Н., Багметов М.Н., Епишина В.В., Бородкина Л.Е., Воронков А.В. Сравнительная оценка нейропротекторного действия фенибута и пирацетама в условиях экспериментальной ишемии мозга у крыс // Экспер. и клин. фармакол. 2006. Т.69. № 3. С. 19 - 22.

276. Тюренок И. Н., Багметов М. Н., Епишина В. В. Сравнительная характеристика нейропротекторного действия фенотропила и пирацетама в условиях ишемии головного мозга у лабораторных животных // Экспер. и клин. фармакол. 2007. Т. 70. № 2. С. 24 - 29.

277. Ковалев Г. В., Петров В.И., Эрдни-Горячева Н.М. ГАМК - модулятор в симпатической нервной системе / В кн.: Материалы 5-й Всесоюзной конференции по физиологии вегетативной нервной системы. Ереван, 1982. С. 167.

278. Федин А. И. Пирацетам в лечении инсульта и когнитивных расстройств // Нервные болезни. 2006. № 4. С. 22 - 28.

279. Мошкова Е. Д. Использование трансцеребрального пирацетам-электрофореза в реабилитации подростков с вегетативными дисфункциями // Физиотерапевт. 2011. № 3. С. 10 - 11.
280. Заваденко Н. Н., Суворинова Н. Ю. Атомоксетин и пирацетам в терапии гиперактивного расстройства с дефицитом внимания у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т. 108. № 7. С. 43 - 47.
281. Sawires H., Botrous O. Double-blind, placebo-controlled trial on the effect of piracetam on breath-holding spells // Eur. J. Pediatr. 2012. Vol. 171. № 7. P. 1063 - 1067.
282. Альтшулер В. Б., Кравченко С. Л., Плетнев В. А. Пирацетам при терапии агрипнических расстройств и патологического влечения к алкоголю и наркотикам // Вопросы наркологии. 2008. № 2. С. 20 - 30.
283. Альтшулер В. Б., Кравченко С. Л., Плетнев В. А. Пирацетам (ноотропил) в комплексном лечении больных алкоголизмом и героиновой наркоманией // Психиатрия и психофармакотерапия. 2008. Т. 10. № 6. С. 45 - 49.
284. Лапина Г. П., Золотарева Н. В. Пирацетам - регулятор каталитической активности алкогольдегидрогеназы печени лошади // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. 2009. № 11. С. 59 - 65.
285. Лапина Г. П., Парфентьева Н. В. Изменение каталитических характеристик алкогольдегидрогеназы при введении в ферментативную систему фармпрепаратов пирацетам, зорекс и унитиол // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Биология и экология. 2014. № 1. С. 75 - 79.
286. Kampman K., Majewska M., Tourian K., Dackis C., Cornish J., Poole S., O'Brien C. A pilot trial of piracetam and ginkgo biloba for the treatment of cocaine dependence // Addict. Behav. 2003. Vol. 28. № 3. P. 437 - 448.
287. Skoromnyi N. A., Beketov A. I. Changes in the cerebral hemodynamics under the influence of piracetam and fenibut during motion sickness // Farmakol. Toksikol. 1991. Vol. 54. №. 2. P. 21 - 23.

288. Цорин И. Б., Чичканов Г. Г. Действие препаратов с антигипоксическими свойствами на ишемическое повреждение миокарда // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1986. Т. 102. № 11. С. 585 - 587.

289. Цорин И. Б., Турилова А.И., Чичканов Г.Г. О влиянии пирацетама на кровоснабжение и деятельность интактного и ишемизированного миокарда // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 1983. Т. 46. № 6. С. 75 - 78.

290. Покровский М. В., Панина Е.Н., Покровская Т.Г. Коронарное действие пирацетама в эксперименте // Человек и лекарство: тез. докл. II Рос. нац. конгр. М., 1995 С. 79.

291. Чичканов Г. Г., Цорин И. Б., Чиркова Е. Ю. Пирацетам и ишемизированный миокард // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Тез. докл. 2 Всесоюз. конф. Гродно, 1991. С. 186 - 187.

292. Цорин И. Б. Фармакологическая защита ишемизированного миокарда: антагонисты кальция, специфические брадикардические средства, антигипоксанты. Автореферат дисс. докт. биол. наук. 1997. 49 с.

293. Кресюн В. И., Кравченко В. С., Кадырова Л. Л. Влияние литонита и пирацетама на течение экспериментального инфаркта миокарда // Фармакология и токсикология. 1990. Т. 53. № 2. С. 29 - 31.

294. Цорин И.Б., Казанова Т.В., Чичканов Г.Г. Длительное применение антигипоксантов при инфаркте миокарда у крыс: влияние на гемодинамику и сократительную функцию сердца // Экспер. и клинич. фармакология. 1993. Т. 56. № 3. С. 25 - 27.

295. Кресюн В. И., Кравченко Л. С., Кадырова Л. Л. Влияние пирацетама и метионина на течение экспериментального инфаркта миокарда // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1993. № 3. С. 14 - 16.

296. Карнаух Э.В. Противоишемическое кардиопротекторное действие пирацетама в условиях потенцированной эмоциональным стрессом модельной ишемии миокарда по данным электрокардиографии // Медицина сьогодні і завтра. 2011. № 4 (53). С. 42-44.

297. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Ноотропные препараты: достижения и новые проблемы // Экспер. и клин. фармакол. 1998. № 4. С. 3 - 9.
298. Колесникова Т. А., Белуга М. В., Ославский И. А., Гурин А. Л., Лискович В. А., Белуга В. Б. Использование пирацетама для профилактики и лечения внутриутробной гипоксии плода у рожениц с гестационным пиелонефритом // Журнал Гродненского медицинского университета. 2006. № 2 (14). С. 73-75.
299. Kumari R., Manchanda S., Maulik S. Effect of pre- and posttreatment of losartan in feline model of myocardial ischemic-reperfusion injury // Methods. Find. Exp. Clin. Pharmacol. 2004. Vol. 26. № 6. P. 39 - 45.
300. Голиков А.П., Полумисков В.Ю., Михин В.П. Антиоксиданты – цитопротекторы в кардиологии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 6. Ч. 2. С. 66 - 74.
301. Закирова Н.Е., Закирова А.Н. Роль иммунновоспалительных реакций и дисфункции эндотелия в ремоделировании миокарда и прогрессировании ишемической болезни сердца // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 5. С. 488 - 494.
302. Капелько В.И. Регуляторная роль кислородных радикалов в миокардиальных клетках // Рос. физиологич. журн. им. Сеченова. 2004. Т. 90. № 6. С. 681 - 692.
303. Leducq N., Bono F., Sulpice T. Role of peripheral benzodiazepine receptors in mitochondrial, cellular, and cardiac damage induced by oxidative stress and ischemia-reperfusion // Pharmacol. Exp. Ther. 2003. Vol. 306. № 3. P. 828 -837.
304. Solanki P., Prasad D., Muthuraju S., Sharma A.K., Singh S.B., Ilavzhagan G. Preventive effect of Piracetam and Vinpocetine on hypoxia-reoxygenation induced injury in primary hippocampal culture // Food and Chemical Toxicology. 2011. Vol. 49. I. 4. P. 917 – 922.
305. Keil U., Scherping I., Hauptmann S., Eckert A., Muller W. Piracetam improves mitochondrial dysfunction following oxidative stress // Br. J. Pharmacol., 2006. Vol. 147. P. 199 – 208.

306. Leuner K. Protective effect of piracetam on mitochondrial function in brain ageing // Cognitive disorders: clinical manifestations and treatment. Izmir, Turkey, sep. 2007. P. 6 – 7.

307. Карнаух Э.В. Пирацетам: морфофункциональная антистрессовая кардиопротекция по данным электронной микроскопии // Медицина сьогодні і завтра. 2011. № 3 (25). С. 28 - 32.

308. Карнаух Э.В. Антистрессовое кардиопротекторное действие пиратама при емоціональному стрессе по критерию ограничения стресс-индуцированной ферментемии и протеолиза // Медицина сьогодні і завтра. 2013. № 1 (58). С. 43 - 46.

309. Карнаух Э.В. Кардиопротекторное влияние пиратама на баланс тканевых катехоламинов в миокарде при емоціональному стрессе // Медицина сьогодні і завтра. 2013. № 1 (58). С. 56 - 58.

310. Жамгарян Л.Г. Оценка действия пиратама на состояние процессов фосфорилирования АДФ и аккумуляции кальция в митохондриях сердца в условиях гипокинезии // Медицинская наука Армении. 2007. №1. С. 54 - 58.

311. Мелконян К. В., Канаян А. С., Геворкян Г. А. В кн.: Фундаментальные исследования как основа создания лекарственных средств. Тез. докл. I-го съезда Российского научного общества фармакологов. Волгоград. 1995. С. 275.

312. Перфилова В.Н., Тюренок И.Н., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. Кардиопротекторные свойства производных ГАМК в условиях острой алкогольной интоксикации // Экспер. и клин. фармакол. 2006. Т. 69. № 4. С. 23 - 27.

313. Тюренок И.Н., Перфилова В.Н., Лебедева С.А. Коррекция кардиотоксического действия хронической алкогольной интоксикации ГАМК-ергическими средствами // Кардиология. 2007. № 6. С. 46 - 49.

314. Вихерт А.М. Алкогольная кардиомиопатия // Клинич. медицина. 1987. Т.65. № 3. С. 128 - 133.

315. Говорин А. В., Горбунов В. В., Зайцев Д. Н. Прогнозирование аритмий методом временного и спектрального анализа вариабельности ритма

сердца у больных с тяжелым отравлением алкоголем // Росс. кардиологич. журн. 2004. Т. 48. № 4. С. 14 - 17.

316. Bar K. Boettger M., Boettger S. et al. Heart rate variability and sympathetic skin response in male patients suffering from acute alcohol withdrawal syndrome// Alcohol.Clin. Exp. Res. 2006. Vol. 30. № 9. P. 1592 - 1798.

317. Ray L. Mc Geary J., Marshall E., Hutchison K.E. Risk factors for alcohol misuse: examining heart rate reactivity to alcohol, alcohol sensitivity, and personality constructs // Addict.Behav. 2006. Vol.31. № 11. P. 1959 - 1973.

318. Sag C., Yokusoglu M., Cincik M. et al. The prevention of myocardial ultrastructural changes by perindopril, atenolol and amlodipine in chronic alcohol administered rats // Pharmacol. Res. 2006. Vol. 53. № 2. P. 142 - 148.

319. Перфилова В. Н., Тюренков И. Н., Берестовицкая В. М., Васильева О. С., Сергеев С. И. Изменения гемодинамики алкоголизованных животных под влиянием новых структурных аналогов ГАМК – соединений РГПУ-147 и РГПУ-195 // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. 2010. № 2. С. 20 - 23.

320. Перфилова В. Н., Тюренков И. Н., Лебедева С. А., Берестовицкая В. М., Васильева О. С. Влияние соединения РГПУ-147 на микроциркуляцию в условиях хронической алкогольной интоксикации // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2006. № 2 (18). С. 78 - 81.

321. Кресюн В. И., Кравченко Л. С., Кадырова Л. Л. Влияние литонита и пирацетама на течение экспериментального инфаркта миокарда // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1995. № 2. С. 569 - 571.

322. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Некоронарогенные болезни сердца. – Киев: «Морион», 2001. - 480 с.

323. Перфилова В.Н., Тюренков И.Н., Лебедева С.А., Берестовицкая В.М., Васильева О.С. Влияние производных ГАМК на физическую выносливость и болевую чувствительность крыс при хронической алкогольной интоксикации // Пермский медицинский журнал. 2006. Т. 23. № 3. С. 99 - 102.

324. Акопян В.П., Бадалян Л. С. О некоторых механизмах действия пирacetамa на мозговое кровообращение // Фармакол. и токсикол. 1987. № 1. С. 38 - 41.
325. Гаевый М.Д., Ковалев Г.В. Фармакологи и клиническое применение нейрoактивных аминокислот и их аналогов // Труды ВГМИ. 1985. Т. 37. Вып 5. С. 183 - 192.
326. Данилов В. И., Горожанин А. В., Студенцова И. А. Влияние димефосфона, сермиона и пирacetамa на реактивность церебральных сосудов, на локальный мозговой кровоток и напряжение кислорода в тканях мозга // Экспер. и клин. фармакол. 1994. № 2. С. 19 - 22.
327. Захаров В.В., Дамулин И.В., Яхно Н.Н. Медикаментозная терапия деменций // Клиническая фармакология и терапия. 1994. Т. 3. № 4. С. 69-75.
328. Heiss W., Hebold I., Klinkhammer P., Ziffling P., Szelies B., Pawlik G., Herholz K. Effect of piracetam on cerebral glucose metabolism in AD as measured by PET // J. Cereb. Blood Flow Metab. 1988. Vol. 8. P. 613 —617.
329. Jiang W., Boyle S., Ortel T., Samad Z., Velazquez E., Harrison R., Wilson J., Kuhn C., Williams R., O'Connor C., Becker R. Platelet aggregation and mental stress induced myocardial ischemia: Results from the Responses of Myocardial Ischemia to Escitalopram Treatment (REMIT) study // Am. Heart J. 2015. Vol. 169 (4). P. 496 - 507.
330. Ледяев М.Я. Влияние новых соединений – производных гамма-аминомасляной кислоты на агрегацию тромбоцитов и свертывание крови: Автореф. дис.. канд. мед. наук. М., 1986. – 24 с.
331. Evers S., Grotemeyer K. Piracetam and platelets - a review of laboratory and clinical data // Pharmacopsychiatry. 1999. Suppl. 1. P. 44 - 48.
332. Grotemeyer K., Evers S, Fischer M, Husstedt I. Piracetam versus acetylsalicylic acid in secondary stroke prophylaxis. A double-blind, randomized, parallel group, 2 year follow-up study // J. Neurol. Sci. 2000. Vol. 181 (1-2). P. 65 - 72.

333. Moriau M., Crasborn L., Lavenne-Pardonge E., von Frenckell R., Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. A pharmacodynamic study in normal subjects // *Arzneimittelforschung*. 1993 Vol. 43 (2). P. 110 - 118.

334. Winnicka K., Tomasiak M., Bielawska A. Piracetam - an old drug with novel properties? // *Acta Pol. Pharm.* 2005. Vol. 62 (5). P. 405 - 409.

335. Ковалев Г.В. Поиск средств с ноотропным и стресс-протекторным действием среди производных медиаторных аминокислот // Новые данные по фармакологии медиаторных аминокислот и биологически активных веществ: Труды Волгоградского медицинского института / под. ред. Г.В. Ковалева. Волгоград, 1992. Т. 42. Вып.1. С. 16 - 44.

336. Белоусов Ю.Б., Мухина М.А. Фенотропил - ноотропный препарат нового поколения // *Качественная клиническая практика*. 2005. № 3. С. 1–9.

337. Фенотропил // Регистр лекарственных средств России®. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента [Электронный ресурс]. URL: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_27152.htm (дата обращения 10.11.2016).

338. Епишина В.В. Сравнительное изучение психотропной активности гетероциклических производных гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот: дис. на соиск. уч. ст. кандидата мед. наук: 14.00.25. Волгоград, 2006. – 212 с.

339. Жданова А. В. Психотропные и церебропротекторные свойства структурных аналогов N-карбомоил-метил-4-фенил-2-пирролидона (фенотропила): дисс. на соиск. уч. ст. кандидата мед. наук: 14.03.06. Волгоград, 2011. – 208 с.

340. Багметов М. Н. Церебропротекторное действие композиций фенибута и фенотропила и их солей в условиях экспериментальной ишемии головного мозга: дисс. на соиск. уч. ст. кандидата мед. наук: 14.00.25. Волгоград, 2006. – 201 с.

341. Сережникова Т. К., Самотруева М. А., Тюренок И. Н., Теплый Д. Л., Хлебцова Е. Б., Насунова Е. С. Изучение психоиммуномодулирующих свойств фенотропила на модели информационного стресса // *Астраханский медицинский журнал*. 2011. Т. 6. № 1. С. 112 - 116.

342. Бородкина Л. Е. Нейропротекторные свойства и механизм действия новых производных аналогов гамма-аминомасляной кислоты: дисс. на соиск. уч. ст. доктора мед. наук: 14.00.25. Волгоград, 2009. – 445 с.

343. Бородкина Л. Е., Багметова В. В., Тюренков И. Н. Сравнительное изучение нейропротекторного и противосудорожного действия циклических аналогов ГАМК пирацетама, фенотропила, фепирона и его композиций с органическими кислотами // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. №8. С. 14 - 20.

344. Тюренков И. Н., Багметова В.В., Шишкина А.В., Берестовицкая В.М., Васильева О.С., Остроглядов Е.С. Гендерные отличия в действии фенотропила и его структурного аналога – соединения РГПУ-95 на тревожно-депрессивное поведение животных // Экспер. и клин. фармакол. 2010. Т. 73. № 11. С. 10 - 14.

345. Самотруева М. А., Тюренков И. Н., Теплый Д. Л., Лужнова С. А., Магомедов М. М. Выраженность иммунокорригирующих свойств фенотропила при применении в различные сроки относительно индукции иммуносупрессии // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11. № 6. С. 567 - 570.

346. Самотруева М. А., Тюренков И. Н., Теплый Д. Л., Сережникова Т. К., Магомедов М. М., Прилучный С. В. Иммуномодулирующие эффекты фенотропила и его органических солей // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6. № 1. С. 101 - 105.

347. Самотруева М. А., Магомедов М. М., Хлебцова Е. Б., Тюренков И. Н. Влияние производных гамк на некоторые показатели перекисного окисления липидов в иммунокомпетентных органах в условиях моделирования иммунопатологии // Экспер. и клин. фармакол. 2011. Т. 74. № 8. С. 32 - 36.

348. Самотруева М.А. Изучение регуляторных механизмов действия аналогов ГАМК на нейроимунную систему: дис. на соиск. уч. ст. доктора мед. наук: 14.03.06. Волгоград, 2012. - 284 с.

349. Тюренков И. Н., Галимзянов Х. М., Теплый Д. Л., Самотруева М. А., Лужнова С. А. Экспериментальное изучение иммунокорригирующих свойств фенотропила в аспекте "доза-эффект" // Иммунология. 2009. Т. 30. № 5. С. 302 - 305.

350. Фирстова Ю.Ю., Долотов О.В., Кондрахин Е.А., Дубынина Е.В., Гривенников И.А., Ковалев Г.И. Влияние ноотропных препаратов на уровень BDNF в гиппокампе и коре мозга мышей с различной эффективностью исследовательского поведения // Экспер. и клин. фармакология. 2009. Т. 72. № 6. С. 3 - 6.

351. Фирстова Ю. Ю., Васильева Е.В., Ковалёв Г.И. Изучение специфичности действия ноотропных препаратов на глутаматные рецепторы мозга крыс // Экспер. и клин. фармакология. 2011. Т. 74. № 1. С. 6 - 10.

352. Ковалёв Г. И., Ахапкина В. И., Абаимов Д. А., Фирстова Ю. Ю. Фенотропил как рецепторный модулятор синаптической нейротрансмиссии // Нервные болезни. 2007. № 4. С. 22 - 26.

353. Жилюк В.И., Мамчур В.И., Павлов С.В. Роль функционального состояния митохондрий нейронов коры большого мозга в механизме ноотропного действия препаратов с нейропротекторными свойствами у крыс с аллоксановой гипергликемией // Экспер. и клин. фармакол. 2015. Т. 78. № 2. С. 10 - 14.

354. Охремчук Л. В., Семинский И. Ж. Особенности поведения беспородных крыс при острой интоксикации аминазином и ее коррекция фенотропилом // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2010. Т. 95. № 4. С. 57 - 59.

355. Zvejniece L., Svalbe B., Veinberg G., Grinberga S., Vorona M., Kalvinsh I., Dambrova M. Investigation into stereoselective pharmacological activity of phenotropil // Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2011. Vol. 109. № 5. P. 407 - 412.

356. Багметова В.В. Психотропные свойства и аспекты механизмов действия новых производных гамма-аминомасляной и глутаминовой кислот: дис. на соиск. уч. ст. доктора мед. наук: 14.03.06. Волгоград, 2013. – 420 с.

357. Тюренокв И.Н. Фармакологическое исследование вазоактивных свойств аналогов гамма-аминомасляной кислоты. Автореф. дисс. д-ра. мед. наук. Казань, 1987. – 33 с.

358. Мингалев А. Н. Влияние некоторых производных гамма-аминомасляной и янтарной кислот на коронарное кровообращение в эксперименте. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Ростов-н/Д., 1989. – 20 с.

359. Ахапкина В. И., Воронина Т. А. Спектр фармакологических эффектов Фенотропила // ФАРМАТЕКА. 2005. № 13. С. 19 - 25.

360. Тюренокв И. Н., Багметов М. Н., Епишина В. В. Сравнительная оценка нейропротекторного действия фенотропила и пирацетама в условиях ишемии головного мозга у лабораторных животных // Экспер. и клин. фармакол. 2007. Т. 7. № 2. С. 24 - 29.

361. Гаевый М. Д., Ковалев Г. В. Фармакологи и клиническое применение нейроактивных аминокислот и их аналогов // Труды ВГМИ. 1985. Т. 37. Вып 5. С. 183 - 192.

362. Бельская Г. Н. Деревянних Е. А., Макарова Л. Д., Крылова Л. Г., Попов Д. В. Опыт применения фенотропила при лечении больных в остром периоде инфаркта головного мозга // Атмосфера. Нервные болезни. 2005. № 1. С. 25 - 28.

363. Васильев Ю. Н., Григорьева Н.А. Фенотропил в лечении болезни Паркинсона // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 87. № 4. С. 53 - 56.

364. Васильев Ю. Н., Колесникова О.А. Влияние препарата фенотропил на моторные функции больных болезнью Паркинсона // Фундаментальные исследования. 2008. № 12. С. 74.

365. Колесникова О. А., Васильев Ю.Н. Оценка влияния препарата фенотропил на уровень депрессии у больных болезнью Паркинсона // Успехи современного естествознания. 2008. № 12. С. 23.

366. Тринитатский Ю. В., Лемешевская А. А., Сычева Т. В., Тринитатский И.Ю., Волкова М.А. Коррекция эмоционально-личностных нарушений у больных рассеянным склерозом // Поликлиника. 2014. № 4-2. С. 47 – 49.

367. Аведисова А. С., Александровский Ю. А., Ахапкин Р. В., Куликова Т. Ю. Применение нового ноотропного препарата фенотропил у больных с пограничными психическими расстройствами // Consilium Medicum. 2007. Т. 9. № 2. С. 118 – 122.

368. Иващенко Е. И., Фокин В. Ф. Действие фенотропила на активность левого полушария у подростков с минимальной мозговой дисфункцией // Курортное дело, туризм и рекреация. 2007. Т. 1. № 3. С. 51 – 53.

369. Удинцева И. Н., Жукова Н. Г., Лукашова Л. В., Попонина А. М., Малышева Л.А Когнитивные и тревожно-депрессивные расстройства у больных с отдаленными последствиями клещевого энцефалита // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2010. № 2. С. 78 – 81.

370. Бочкарев В. К. Оценка эффективности действия ноотропов у больных с астеническими расстройствами с использованием метода электроэнцефалографии // Фарматека. 2009. № 7. С. 73 – 78.

371. Звонарева Е. В. Фенотропил в терапии когнитивных расстройств у подростков с астеническим синдромом // Нервные болезни. 2006. № 2. С. 27 – 28.

372. Кадыков А. С., Шахпаронова Н.В., Кашина Е.М. Астенические состояния в клинике сосудистых заболеваний головного мозга и возможности их коррекции // Нервные болезни. 2012. № 1. С. 24 – 28.

373. Алешина Н. В., Степанов В. П., Филиппова С. Ю. Применение препарата фенотропил для лечения астено-депрессивных синдромов при отдаленных последствиях черепно-мозговых травм // Трудный пациент. 2005. Т. 3. № 5. С. 15 – 18.

374. Бельская Г. Н., Пономарева И. В. Новые возможности повышения результативности комплексной терапии симптоматической локально-обусловленной эпилепсии с резистентным течением // Уральский медицинский журнал. 2011. № 10. С. 63 – 67.

375. Белопасова А. В., Кадыков А. С. Астенические состояния у больных цереброваскулярными заболеваниями. Возможности коррекции //

Фарматека. 2014. № 7 (280). С. 57 – 61.

376. Бельская Т. Н., Пономарева И. В., Лукашевич И. Г., Тихомирова И. Н. Опыт применения фенотропила в комплексном лечении различных форм эпилепсии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 8. С. 40 – 44.

377. Гребенюк О. В., Жукова Н. Г., Алифирова В. М. Эффективность дополнительной терапии фенотропилом при локально-обусловленной эпилепсии у взрослых // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114. № 11-2. С. 27 – 31.

378. Стародубцев А. В., Сарапеев Ч. Н., Жалсанов Ю. В., Рожкова Н. Ю. Дифференцированное применение фенотропила при прогрессирующем течение очаговых форм эпилепсии // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. Т. 90. № 7. С. 49 – 51.

379. Иванец Н. Н., Винникова М. А., Мохначев С. О., Козырева А. В., Усманова Н. Н., Сивач Т. В. Терапевтическая эффективность и безопасность использования фенотропила у больных с зависимостью от алкоголя // Вопросы наркологии. 2008. № 4. С. 16 – 32.

380. Барыльник Ю. Б., Филлипова Н.В., Сизов С.В. Изучение эффективности и безопасности фенотропила в комплексной терапии алкогольной зависимости // Наркология. 2013. Т. 12. № 12 (144). С. 61 – 64.

381. Потиевская В. И., Потиевский Б. Г., Чижов А. Я. Влияние препарата фенотропил на сроки адаптации к прерывистой нормобарической гипоксии у пилотов гражданской авиации и лиц наземных профессий // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2004. № 1. С. 110 – 115.

382. Густов А.В., Смирнов А.А., Коршунова Ю.А., Андриянова Е.В. Фенотропил в лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006. № 3. С. 52 – 53.

383. Густов А. В., Смирнов А. А., Коршунова Ю. А., Андриянова Е. В. Фенотропил в лечении дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. 2006. № 5. С. 34 – 38.

384. Герасимова М. М., Чичановская Л. В., Слезкина Л. А. Клинико-иммунологические аспекты влияния фенотропила на последствия церебрального инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2005. Т. 5. С. 63 – 64.

385. Мокина Т. В., Антипенко Е. А., Густов А. В. Эффективность фенотропила при лечении астенического синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Лечебное дело. 2010. № 4. С. 44 – 47.

386. Скоромец А. А., Мельникова Е. В. Изучение эффективности переносимости фенотропила у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения [электронная публикация] // URL: <http://www.phenotropil.ru/>

387. Савченко А. Ю., Захарова Н. С., Степанов И. Н. Лечение последствий органического поражения головного мозга фенотропилом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005. № 12. С. 22 – 26.

388. Бойко А. Н., Маневич Т. М., Матвиевская О. В., Костенко Е. В., Батышева Т.Т., Багирь Л.В. Фенотропил при лечении амбулаторных больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта // Consilium medicum. 2006. № 8. С. 96 – 101.

389. Одинак М. М., Емельянов А. Ю., Ахапкина В. И. Применение фенотропила при лечении последствий черепно-мозговых травм // Тезисы докладов XI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 19 - 23 апреля 2004. Москва. - С. 278.

390. Strano Rossi S., Abate M., Bragano M., Botre F. Use of stimulants and drugs of abuse in sport: the Italian experience // Adicciones. 2009. Vol. 21. №. 3. P. 239 – 242.

391. Kim S., Park J., Myung S., Lho D. Determination of carphedon in human urine by solid-phase microextraction using capillary gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection // *Analyst*. 1999. Vol. 124, № 11. P. 1559 – 1562.
392. Bartolini L. Risaliti R., Pepeu G. Effect of scopolamine and nootropic drugs on rewarded alternation in a T-maze // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1992. Vol. 43. № 4. P. 1161 – 1164.
393. De Angelis L., Furlan C. The effects of ascorbic acid and oxiracetam on scopolamine-induced amnesia in a habituation test in aged mice // *Neurobiol. Learn. Mem.* 1995. Vol. 64. № 2. P. 119 – 124.
394. Magnani M., Pozzi O., Biagetti R., Banfi S., Dorigotti L. Oxiracetam antagonizes the disruptive effects of scopolamine on memory in the radial maze // *Psychopharmacology (Berl)*. 1992. Vol. 106. № 2. P. 175 – 178.
395. Hlinák Z., Krejčí I. Oxiracetam prevented the scopolamine but not the diazepam induced memory deficits in mice // *Behav. Brain Res.* 2002. Vol. 133. № 2. P. 395 – 399.
396. Крылова И.Н. и соавт. Сравнительное изучение ноотропных свойств пирацетама и оксирацетама // *Фармакол. токсикол.* 1991. Т. 54. №1. С. 14 – 16.
397. Kometani M., Okada M., Takemori E., Hasegawa Y., Nakao N., Inukai T. Effect of oxiracetam on cerebrovascular impairment in rats // *Arzneimittelforschung*. 1991. Vol. 41 (7). P. 684 – 689.
398. Wang D., Wu S. Development and Validation of a RP-HPLC Method for the Simultaneous Determination of Aceglutamide and Oxiracetam in an Injection Formulation // *J. Chromatogr. Sci.* 2015. Vol. 53. P. 767 – 770.
399. Chen J., Zhou S., Zhang Y., Feng Y., Wang S. Glycosides of cistanche improve learning and memory in the rat model of vascular dementia // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015. Vol. 19. № 7. P. 1234 – 1240.
400. Hokonohara T., Sako K., Shinoda Y., Tomabechi M., Yonemasu Y. The effects of oxiracetam (CT-848) on local cerebral glucose utilization after focal cerebral ischemia in rats // *Jpn. J. Pharmacol.* 1992. Vol. 58 (2). P. 127 – 135.

401. Nardella C., Terracina L., Brunetti M., Avellini L., De Medio G., Gaiti A., Belfiore P., Mariani O. Choline incorporation into phospholipids in brain areas from spontaneously hypertensive rats: effect of oxiracetam treatment // *Farmacologia*. 1991. Vol. 46 (9). P. 1051 – 1059.
402. Hlinák Z., Krejčí I. Oxiracetam pre- but not post-treatment prevented social recognition deficits produced with trimethyltin in rats // *Behav. Brain Res.* 2005. Vol. 161. № 2. P. 213 – 219.
403. Li J. Yang D., Chen X., Liang H. Protective effect of oxiracetam on traumatic brain injury in rats // *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2013. Vol. 29. № 4. P. 298 – 300.
404. Hlinák Z., Krejčí I. Oxiracetam prevents the MK-801 induced amnesia for the elevated plus-maze in mice // *Behav. Brain Res.* 2000. Vol. 117. № 1-2. P. 147-151.
405. Pittaluga A., Pattarini R., Andrioli G.C., Viola C., Munari C., Raiteri M. Activity of putative cognition enhancers in kynurenate test performed with human neocortex slices // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999. Vol. 290. № 1. 423 – 428.
406. Spignoli G., Pepeu G. Oxiracetam prevents electroshock-induced decrease in brain acetylcholine and amnesia // *Eur. J. Pharmacol.* 1986. Vol. 126. № 3. P. 253 – 257.
407. Sansone M., Castellano C., Battaglia M., Ammassari-Teule M. Oxiracetam prevents mecamylamine-induced impairment of active, but not passive, avoidance learning in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1990. Vol. 36. № 2. P. 389 – 392.
408. Ammassari-Teule M., Castellano C., Sansone M. Enhancement by oxiracetam of passive avoidance improvement induced by the presynaptic muscarinic antagonist secoverine in mice // *Behav. Brain Res.* 1992. Vol. 47. № 1. P. 93 – 95.
409. Gabryel B., Trzeciak H., Pudelko A., Cieřlik P. Influence of piracetam and oxiracetam on the content of high-energy phosphates and morphometry of astrocytes in vitro // *Pol. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 51. № 6. P. 485 - 495.

410. Iasnetsov V. V., Pravdivtsev V. A., Krylova I. N., Chukaev V. V., Shashkov V. S. Effects of oxiracetam and piracetam on the electrical activity of neurons of the cerebral cortex // *Biull. Eksp. Biol. Med.* 1990. Vol. 110 (10). P. 381 – 382.
411. Hokonohara T., Shimoda Y., Hori N. Effects of oxiracetam on the decrease in population spikes in hypoxic and low glucose media // *Folia Pharmacologica Japonica*; 1992. Vol. 99. № 3. P. 123 – 133.
412. Zhang Q., Yang W., Yang Y., Xing H., Zhang Q., Li J., Lu Y., He J., Yang S., Zhao D., Chen X. Comparative pharmacokinetic studies of racemic oxiracetam and its pure enantiomers after oral administration in rats by a stereoselective HPLC method // *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2015. Vol. 111. P. 153 – 158.
413. Wan X., Wang H., Ma P., Xi L., Sun J., He Z., Zhang X., Liu X. Simultaneous determination of oxiracetam and its degraded substance in rat plasma by HPLC-MS/MS and its application to pharmacokinetic study after a single high-dose intravenous administration // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2014. Vol. 969. P. 95 – 100.
414. Moglia A., Sinforiani E., Zandrini C., Gualtieri S., Corsico R., Arrigo A. Activity of oxiracetam in patients with organic brain syndrome: a neuropsychological study // *Clin. Neuropharmacol.* 1986. Vol. 9. Suppl. 3. P. 73 – 78.
415. Villardita C., Grioli S., Lomeo C., Cattaneo C., Parini J. Clinical studies with oxiracetam in patients with dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia of mild to moderate degree // *Neuropsychobiology.* 1992. Vol. 25. № 1. P. 24 - 28.
416. Rozzini R., Zanetti O., Bianchetti A. Treatment of cognitive impairment secondary to degenerative dementia. Effectiveness of oxiracetam therapy // *Acta Neurol. (Napoli).* 1993. Vol. 15. № 1. P. 44 – 52.
417. Wolthuis O.L. Behavioural effects of etiracetam in rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1981. Vol. 15. № 2. P. 247 – 255.
418. Sara S. Memory retrieval deficits: alleviation by etiracetam, a nootropic drug // *Psychopharmacology (Berl).* 1980. Vol. 68. № 3. P. 235 - 241.

419. Franklin S., Sethy V., Tang A. Amnesia produced by intracerebroventricular injections of hemicholinium-3 in mice was prevented by pretreatment with piracetam-like compounds // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1986. Vol. 25. № 4. P. 925 – 927.

420. Van Aken J., Rolly G. Influence of piracetam and etiracetam compared to placebo, on rCBF and parameters of brain metabolism // *Acta Anaesthesiol Belg.* 1980. Vol. 31. Suppl. P. 21 – 28.

421. Herman C., Herman C., Haut B., Aerts L., Leyssens T. Solid-liquid phase diagrams for the determination of the solid state nature of both polymorphs of (RS)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-butyramide // *Int. J. Pharm.* 2012. Vol. 437. № 1-2. P. 156 – 161.

422. Genton P., Van Vleymen B. Piracetam and levetiracetam: close structural similarities but different pharmacological and clinical profiles // *Epileptic Disord.* 2000. Vol. 2. № 2. P. 99 – 105.

423. Hanon E., Klitgaard H. Neuroprotective properties of the novel antiepileptic drug levetiracetam in the rat middle cerebral artery occlusion model of focal cerebral ischemia // *Seizure.* 2001. Vol. 10. P. 287 – 293.

424. Cuomo O., Rispoli V., Leo A., Politi G., Vinciguerra A., di Renzo G., Cataldi M. The Antiepileptic Drug Levetiracetam Suppresses Non-Convulsive Seizure Activity and Reduces Ischemic Brain Damage in Rats Subjected to Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion [Электронный ресурс] // *PLOS ONE.* 2013. URL: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0080852>.

425. Marini H., Costa C., Passaniti M., Esposito M., Campo G., Ientile R., Adamo E., Marini R., Calabresi P., Altavilla D., Minutoli L., Pisani F., Squadrito F. Levetiracetam protects against kainic acid-induced toxicity // *Life Sci.* 2004. Vol. 74 (10). P. 1253 – 1264.

426. Wang H., Gao J., Lassiter T., McDonagh D., Sheng H., Warner D., Lynch J., Laskowitz D. Levetiracetam is neuroprotective in murine models of closed head injury and subarachnoid hemorrhage // *Neurocrit. Care.* 2006. Vol. 5 (1). P. 71 – 78.

427. Niespodziany I., Klitgaard H., Margineau D. Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated Ca^{2+} current in pyramidal neurones of rat hippocampal slices // *Neurosci. Lett.* 2001. Vol. 306. P. 5 – 8.
428. Pisani A., Bonsi P., Martella G., et al. Intracellular calcium increase in epileptiform activity: modulation by levetiracetam and lamotrigine // *Epilepsia.* 2004. Vol. 45. P. 719 – 728.
429. Lukyanetz E., Shkryl V., Kostyuk P. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam // *Epilepsia.* 2002. Vol. 43. P. 9 – 18.
430. Madeja M., Margineau D., Gorji A., et al. Reduction of voltageoperated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action // *Neuropharmacology.* 2003. Vol. 45. P. 661 – 671.
431. Noyer M., Gillard M., Matagne A., Henichart J., Wulfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes // *Eur. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 286. P. 137 – 146.
432. Fukuyama K., Tanahashi S., Nakagawa M., Yamamura S., Motomura E. et al. Levetiracetam inhibits neurotransmitter release associated with CICR // *Neurosci Lett.* 2012. Vol. 518. P. 69 – 74.
433. Stahl S. Psycopharmacology of anticonvulsants: levetiracetam as a synaptic vesicle protein modulator // *J. Clin. Psychiatry.* 2004. Vol. 65. P. 1162–1163.
434. Bajjalieh S., Peterson K., Linial M., Scheller R. Brain contains two forms of synaptic vesicle protein 2 // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993. Vol. 90. P. 2150 – 2154.
435. Lynch B., Lambeng N., Nocka K., et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2003. Vol. 101. P. 9861 – 9866.
436. Eya S., Yagen B, Sobol E, Altschuler Y, Shmuel M, Bialer M. The activity of antiepileptic drugs as histone deacetylase inhibitors // *Epilepsia* 2004. Vol. 45. P. 737 – 744.

437. Belcastro V., Pierguidi L., Tambasco N. Levetiracetam in brain ischemia: Clinical implications in neuroprotection and prevention of post-stroke epilepsy // Brain & Development. 2011. Vol. 33. P. 289 – 293.

438. Kilicdag H., Daglioglu K., Erdogan S., Guzel A., Sencar L., Polat S., Zorludemir S. The effect of levetiracetam on neuronal apoptosis in neonatal rat model of hypoxic ischemic brain injury // Early Hum Dev. 2013. Vol. 89 (5). P. 355 – 60.

439. SCIENTIFIC DISCUSSION This module reflects the initial scientific discussion for the approval of Keppra (01.12.2003), 2004 / EMEA [Электронный ресурс] // URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Scientific_Discussion/human/000277/WC500041331.pdf (дата обращения 06.12.2016).

440. Lee D., Ryu H., Kim J., Choi H., Kim Y., Song H., Kang T. The effect of levetiracetam on status epilepticus-induced neuronal death in the rat hippocampus // Seizure. 2013. Vol. 22. № 5. P. 368 - 377.

441. Маликова Л.А., Федотова И.Б., Полетаева И.И., Раевский К.С. Противосудорожное действие леветирацетама при аудиогенных эпилептиформных припадках у крыс Крушинского-Молодкиной // Экспер. и клин. фармакол. 2007. Т. 70. № 6. С. 3 - 5.

442. Ben-Menachem E. Levetiracetam: treatment in epilepsy // Expert Opin Pharmacother. 2003. Vol. 4. № 11. P. 2079-2088.

443. De Smedt T., Raedt R., Vonck K., Boon P. Levetiracetam: the profile of a novel anticonvulsant drug-part I: preclinical data // CNS Drug Rev. 2007. Vol. 13. № 1. P. 43-56. A

444. De Smedt T., Raedt R., Vonck K., Boon P. Levetiracetam: part II, the clinical profile of a novel anticonvulsant drug // CNS Drug Rev. 2007. Vol. 13. № 1. P. 57 - 78. B

445. Carreno M. Levetiracetam // Drugs Today (Barc). 2007. Vol. 43. № 11. P. 769 - 794.

446. Dai J., Han L., Wang L., Zhang L. Levetiracetam therapy for childhood epilepsy: a systematic review // *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2010. Vol. 12. № 2. P. 128 - 131.
447. Rosati A., Buttolo L., Stefini R., Todeschini A., Cenzato M., Padovani A. Efficacy and safety of levetiracetam in patients with glioma: a clinical prospective study // *Arch. Neurol.* 2010. Vol. 67. № 3. P. 343 - 346.
448. Krishna K., Raut A.L., Gohel K.H., Dave P. Levetiracetam // *J. Assoc. Physicians India*. 2011. Vol. 59. P. 656 - 658.
449. Iuchi T., Kuwabara K., Matsumoto M., Kawasaki K., Hasegawa Y., Sakaida T. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis during and early after craniotomy for brain tumours: a phase II prospective, randomised study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015. Vol. 86. P. 1158 - 1162.
450. Gabriel W., Shaun A. Rowe Long-Term Comparison of GOS-E Scores in Patients Treated With Phenytoin or Levetiracetam for Posttraumatic Seizure Prophylaxis After Traumatic Brain Injury // *Annals of Pharmacotherapy*. 2014. Vol. 48. P. 1440 - 1444.
451. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Эффективность и переносимость леветирацетама (препарат Кеппра® в лечении эпилепсии: обзор литературы) // *Русский журнал детской неврологии*. 2015. Т. 10. № 2. С. 38 – 53.
452. Мухин К.Ю., Тысячина М.Д., Петрухин А.С. Леветирацетам в лечении юношеской миоклонической эпилепсии (предварительные результаты) // *Русский журнал детской неврологии*. 2009. Т. 4. № 1. С. 3 – 11.
453. Бородина Ю.В., Юрьева Н.В., Маслова Н.Н. Тики у детей. Клинический пример лечения тиков препаратом леветирацетам // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2015. Т. 7. № 1. С. 41 – 45.
454. Муратова Т.Н. Выраженность тревожности у пациентов с уродинамическими нарушениями и эпилептиформными проявлениями: эффективность леветирацетама и никотинамида [Электронный ресурс] // *Open Scientific*

Bulletin. 2014. № 3. URL: <http://openbull.com/images/files/625714584.pdf> (дата обращения 10.11.2016)

455. Gallai V., Alberti A., Rossi C., et al. An open-label pilot study on the efficacy and tolerability of levetiracetam in the prophylaxis of migraine // Journal of headache and pain. 2003. Vol. 4. P. 92 - 94.

456. Guay D. Oxcarbazepine, topiramate, zonisamide and levetiracetam: potential use in neuropathic pain // Am. J. Geriatr. Pharmacother. 2003. Vol.1. № 1. P. 18 – 37.

457. Enggard T., Klitgaard N., Sindrup S. Specific effect of levetiracetam in experimental human pain models // Eur. J. of Pain. 2006. Vol. 10. P. 193 – 198.

458. Malawska B., Kulig K. Brivaracetam UCB // Curr. Opin. Investig. Drugs. 2005. Vol. 6. № 7. P. 740 – 746.

459. Gillard M., Fuks B., Leclercq K., Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties // Eur. J. Pharmacol. 2011. Vol. 664. № 1 – 3. P. 36 – 44.

460. Schulze-Bonhage A. Brivaracetam for the treatment of epilepsy // Expert. Opin. Pharmacother. 2011. Vol. 12. № 12. P. 1959 – 1966.

461. Zona C., Pieri M., Carunchio I., Curcio L., Klitgaard H., Margineanu D. Brivaracetam (ucb 34714) inhibits Na(+) current in rat cortical neurons in culture // Epilepsy Res. 2010. Vol. 88. № 1. P. 46 – 54.

462. Tai K., Truong D. Brivaracetam is superior to levetiracetam in a rat model of post-hypoxic myoclonus // J. Neural. Transm. 2007. Vol. 114. № 12. P. 1547-1551.

463. Matagne A., Margineanu D., Kenda B., Michel P., Klitgaard H. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A // Br. J. Pharmacol. 2008. Vol. 154. № 8. P. 1662 – 1671.

464. Hamann M., Sander S., Richter A. Brivaracetam and seletracetam, two new SV2A ligands, improve paroxysmal dystonia in the dt sz mutant hamster // Eur. J. Pharmacol. 2008. Vol. 601. № 1 – 3. P. 99 – 102.

465. Margineanu D., Klitgaard H. Brivaracetam inhibits spreading depression in rat neocortical slices in vitro // *Seizure*. 2009. Vol. 18. № 6. P. 453 – 456.
466. Detrait E., Leclercq K., Loscher W., Potschka H., Niespodziany I., Hanon E., Kaminski R., Matagne A., Lamberty Y. Brivaracetam does not alter spatial learning and memory in both normal and amygdala-kindled rats // *Epilepsy Res*. 2010. Vol. 91. № 1. P. 74 – 83.
467. Meador K., Gevins A., Leese P., Otoul C., Loring D. Neurocognitive effects of brivaracetam, levetiracetam, and lorazepam // *Epilepsia*. 2011. Vol. 52. № 2. P. 264 – 272.
468. Mula M. Recent and future antiepileptic drugs and their impact on cognition: what can we expect? // *Expert. Rev. Neurother*. 2012. Vol. 12. № 6. P. 667 – 671.
469. Rizzo A., Girgenti V., Vasco C., Zucchetti F., Calatozzolo C., Salmaggi A., Blandino G., Donzelli S., Maschio M., Ciusani E. In vitro analysis of cytotoxic effects of brivaracetam and lacosamide on human glioblastoma cells // *Neuro Oncology*. 2014. Vol. 16. Suppl 2. P. ii104.
470. Malawska B., Kulig K. Brivaracetam: a new drug in development for epilepsy and neuropathic pain // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 2008. Vol. 17. № 3. P. 361-369.
471. Sargentini-Maier M., Rolan P., Connell J., Tytgat D., Jacobs T., Pigeolet E., Riethuisen J., Stockis A. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after single increasing oral doses in healthy males // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2007. Vol. 63. № 6. P. 680 – 688.
472. Sargentini-Maier M., Sokalski A., Boulanger P., Jacobs T., Stockis A. Brivaracetam disposition in renal impairment // *J. Clin. Pharmacol*. 2012. Vol. 52. № 12. P. 1927 – 1933.
473. Rolan P., Sargentini-Maier M., Pigeolet E., Stockis A. The pharmacokinetics, CNS pharmacodynamics and adverse event profile of brivaracetam after multiple increasing oral doses in healthy men // *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2008. Vol. 66. № 1. P. 71 – 75.

474. Kasteleijn-Nolst Trenité D., Genton P., Parain D., Masnou P., Steinhoff B., Jacobs T., Pigeolet E., Stockis A., Hirsch E. Evaluation of brivaracetam, a novel SV2A ligand, in the photosensitivity model // *Neurology*. 2007. Vol. 69. № 10. P. 1027 – 1103.
475. French J., Costantini C., Brodsky A., von Rosenstiel P. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: A randomized, controlled trial / On behalf of the N01193 Study Group // *Neurology*. 2010. Vol. 75. № 6. P. 519 – 525.
476. Van Paesschen W., Hirsch E., Johnson M., Falter U., von Rosenstiel P. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial // *Epilepsia*. 2013. Vol. 54. № 1. P. 89 – 97.
477. Vinall M., Klein P. Brivaracetam Reduces Seizure Frequency in Patients With Partial-Onset Seizures // *MD Conference Express*. 2015. Vol. 15. P. 11 – 13.
478. Klein P., Schiemann J., Sperling M., Whitesides J., Liang W., Stalvey T. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Adjunctive Brivaracetam in Adult Patients with Partial-Onset Seizures (S31.009) // *Neurology*. 2015. Vol. 84. P. S31.009.
479. Gao L., Xia L., Zhao F., Li S. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // *Epilepsy Res*. 2013. Vol. 103. № 1. P. 31 – 44.
480. Mula M. Emerging drugs for focal epilepsy // *Expert Opin Emerg Drugs*. 2013. Vol. 18. № 1. P. 87 – 95.
481. Matagne A., Margineanu D., Potschka H., Löscher W., Michel P., Kenda B., Klitgaard H. Profile of the new pyrrolidone derivative seletracetam (ucb 44212) in animal models of epilepsy // *Eur. J. Pharmacol*. 2009. Vol. 614. № 1-3. P. 30 – 37.
482. Pollard J. Seletracetam, a small molecule SV2A modulator for the treatment of epilepsy // *Curr. Opin. Investig. Drugs*. 2008. Vol. 9. № 1. P. 101-107.
483. Rogawski M. Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline // *Epilepsy Res*. 2006. Vol. 69. № 3. P. 273 – 294.

484. Yang X., Meehan A., Rothman S., Dubinsky J. Seletacetam enhances short term depression in vitro // *Epilepsy Res.* 2015. Vol. 117. P. 17 – 22.
485. Bialer M., Johannessen S., Kupferberg H., Levy R., Perucca E., Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII) // *Epilepsy Res.* 2004. Vol. 61. P. 1 – 48.
486. Martella G., Bonisi P., Sciamanna G., Platania P., Madeo G., Tassone A., Cuomo D., Pisani A. Seletacetam (ucb 44212) inhibits high-voltage-activated Ca^{2+} currents and intracellular Ca^{2+} increase in rat cortical neurons in vitro // *Epilepsia.* 2009. Vol. 50. № 4. P. 702 – 710.
487. Bialer M., Johannessen S., Kupferberg H., Levy R., Perucca E., Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII) // *Epilepsy Res.* 2007. Vol. 73. P. 1 – 52.
488. Luszczki J. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions // *Pharmacol Rep.* 2009. Vol. 61. № 2. P. 197 – 216.
489. Pepeu G., Spignoli G. Nootropic drugs and brain cholinergic mechanisms // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1989. Vol. 13. Suppl: S. P. 77 – 88.
490. Mauri M., Sinforiani E., Reverberi F., Merlo P., Bono G. Pramiracetam effects on scopolamine-induced amnesia in healthy volunteers // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1994. Vol. 18. № 2. P. 133 – 139.
491. Mondadori C., Ducret T., Borkowski J. The memory-enhancing effects of the piracetam-like nootropics are dependent on experimental parameters // *Behav. Brain Res.* 1989. Vol. 33. № 1. P. 79 – 82.
492. Ennaceur A., Cavoy A., Costa J., Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. II: Effects of piracetam and pramiracetam // *Behav. Brain Res.* 1989. Vol. 33. № 2. P. 197 – 207.
493. Hlinák Z., Krejci I. Kynurenic acid and 5,7-dichlorokynurenic acids improve social and object recognition in male rats // *Psychopharmacology (Berl).* 1995. Vol. 120. № 4. P. 463 – 469.

494. Brust P. Reversal of scopolamine-induced alterations of choline transport across the blood-brain barrier by the nootropics piracetam and pramiracetam // *Arzneimittelforschung*. 1989. Vol. 39. № 10. P. 1220 – 1222.

495. Maresová D., Mares P. The action of pramiracetam on consequences of hypobaric hypoxia is only moderate // *Physiol. Res*. 1996. Vol. 45. № 3. P. 245-248.

496. Sakurai T., Hatanaka S., Tanaka S., Yamasaki T., Kojima H., Akashi A. Protective effect of DM-9384, a novel pyrrolidone derivative, against experimental cerebral anoxia // *Jpn. J. Pharmacol*. 1990. Vol. 54. № 1. P. 33 – 43.

497. Gower A., Tricklebank M. The effects of cholinergic drugs support an avoidance learning hypothesis of brief footshock-induced analgesia // *Neuropharmacology*. 1986. Vol. 25. № 10. P. 1161 – 1166.

498. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Мищенко В.Н. Когнитивные и аффективные нарушения у постинсультных больных и возможности их коррекции [Электронный ресурс] // *Международный неврологический журнал*. 2007. Т. 2. № 12. URL: <http://neurology.mif-ua.com/archive/issue-1868/article-1874/> (дата обращения 10.11.2016).

499. Poschel B., Ho P., Ninteman F., Callahan M. Pharmacologic therapeutic window of pramiracetam demonstrated in behavior, EEG, and single neuron firing rates // *Experientia*. 1985. Vol. 41. № 9. P. 1153 – 1156.

500. Poschel B.P. Arousal deficit shown in aged rat's quantitative EEG and ameliorative action of pramiracetam compared to piracetam / B.P. Poschel, P.M. Ho, F.W. Ninteman // *Experientia*. 1985. Vol. 41. № 11. P. 1433 – 1435.

501. Funk K., Schmidt J. Cholinergic effects of nootropics // *Biomed Biochim Acta. German*. 1988. Vol. 47. № 4-5. P. 417 – 421.

502. Shih Y., Pugsley T. The effects of various cognition-enhancing drugs on in vitro rat hippocampal synaptosomal sodium dependent high affinity choline uptake // *Life Sci*. 1985. Vol. 36. № 22. P. 2145 – 2152.

503. Pavlík A., Benesová O., Dlohozková N. Effects of nootropic drugs on brain cholinergic and dopaminergic transmission // Act. Nerv. Super. (Praha). 1987. Vol. 29. № 1. P. 62 – 65.

504. Yoshimoto T., Kado K., Matsubara F., Koriyama N., Kaneto H., Tsuru D. Specific inhibitors for prolyl endopeptidase and their anti-amnesic effect // J. Pharmacobiodyn. 1987. Vol. 10. № 12. P. 730 – 735.

505. Mondadori C., Ducret T., Petschke F. Blockade of the nootropic action of piracetam-like nootropics by adrenalectomy: an effect of dosage? // Behav. Brain Res. 1989. Vol. 34. № 1-2. P. 155 – 158.

506. Mondadori C., Bhatnagar A., Borkowski J., Häusler A. Involvement of a steroidal component in the mechanism of action of piracetam-like nootropics // Brain Res. 1990. Vol. 506. № 1. P. 101 – 108.

507. Mondadori C., Ducret T., Häusler A. Elevated corticosteroid levels block the memory-improving effects of nootropics and cholinomimetics // Psychopharmacology (Berl). 1992. Vol. 108. № 1-2. P. 11 – 15.

508. Corasaniti M., Paoletti A., Palma E., Granato T., Navarra M., Nisticò G. Systemic administration of pramiracetam increases nitric oxide synthase activity in the cerebral cortex of the rat // Funct. Neurol. 1995. Vol. 10. № 3. P. 151 – 155.

509. Жилюк В.И., Мамчур В.И., Левых А.Э. Значение эндотелиотропных и антиагрегантных свойств в нейропротективном действии прамирацетама при аллоксановом диабете // Патология. 2010. Т. 7. № 1. С. 56 – 58.

510. Claus J., Ludwig C., Mohr E., Giuffra M., Blin J., Chase T. Nootropic drugs in Alzheimer's disease: symptomatic treatment with pramiracetam // Neurology. 1991. Vol. 41. № 4. P. 570 – 574.

511. McLean A., Cardenas D., Burgess D., Gamzu E. Placebo-controlled study of pramiracetam in young males with memory and cognitive problems resulting from head injury and anoxia // Brain Inj. 1991. Vol. 5. № 4. P. 375 – 380.

512. Tkachev A.V. Application of nootropic agents in complex treatment of patients with concussion of the brain // Lik. Sprava. 2007. № 5 – 6. P. 82 – 85.

513. De Vreese L., Neri M., Boiardi R., Ferrari P., Belloi L., Salvioli G. Memory training and drug therapy act differently on memory and metamemory functioning: evidence from a pilot study // Arch. Gerontol. Geriatr. 1996. Vol. 22. Suppl 1. P. 9 – 22.

514. Иванова М.Ф. Прамирацетам в терапии когнитивных нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией // Новости медицины и фармации. 2012. № 5 (433). С. 15 – 20.

515. Морозова О. Г. Ноотропы в комплексной терапии хронической церебральной ишемии: механизмы воздействия и терапевтические возможности прамирацетама // Международный неврологический журнал. 2013. № 5 (59). С. 143 - 148.

516. Трещинская М. А., Глоба М. В., Рябиченко Т. М., Ключникова О. А. Выбор оптимальной ноотропной терапии при хронической цереброваскулярной патологии // Международный неврологический журнал. 2011. № 7. С. 89 - 95.

517. Dziak L., Golik V., Miziakina E. Experience in the application of pramistar, a new nootropic preparation, in the treatment of memory disorders in patients with cerebrovascular pathology // Lik. Sprava. 2003. № 8. P. 67 - 72.

518. Прихода И. В., Терещенко М. М. Эффективность комбинированной терапии с использованием прамистара и курантила у больных с синдромом хронической усталости // Физическое воспитание студентов творческих специальностей. 2009. № 3. С. 165 - 172.

519. Chang T., Young R., Goulet J., Yakatan G. Pharmacokinetics of oral pramiracetam in normal volunteers // J. Clin. Pharmacol. 1985. Vol. 25. № 4. P. 291 - 295.

520. Auteri A., Blardi P., Celasco G., Segre G., Urso R. Pharmacokinetics of pramiracetam in healthy volunteers after oral administration // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. 1992. Vol. 12. № 3. P. 129 - 132.

521. Bessho T., Takashina K., Tabata R., Ohshima C., Chaki H., Yamabe H., Egawa M., Tobe A., Saito K. Effect of the novel high affinity choline uptake enhancer 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-N-(2,3-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydrofuro[2,3-b]

quinolin-4-yl)acetoamide on deficits of water maze learning in rats // *Arzneimittelforschung*. 1996. Vol. 46. № 4. P. 369 - 373.

522. Bessho T., Takashina K., Eguchi J., Komatsu T., Saito K. MKC-231, a choline-uptake enhancer: (1) long-lasting cognitive improvement after repeated administration in AF64A-treated rats // *J. Neural. Transm.* 2008. Vol. 115. № 7. P. 1019 - 1025.

523. Murai S., Saito H., Abe E., Masuda Y., Odashima J., Itoh T. MKC-231, a choline uptake enhancer, ameliorates working memory deficits and decreased hippocampal acetylcholine induced by ethylcholine aziridinium ion in mice // *J. Neural. Transm. Gen. Sect.* 1994. Vol. 98. № 1. P. 1 - 13.

524. Takashina K., Bessho T., Mori R., Eguchi J., Saito K. MKC-231, a choline uptake enhancer: (2) Effect on synthesis and release of acetylcholine in AF64A-treated rats // *J. Neural. Transm.* 2008. Vol. 115. № 7. P. 1027 - 1035.

525. Takashina K., Bessho T., Mori R., Kawai K., Eguchi J., Saito K. MKC-231, a choline uptake enhancer: (3) Mode of action of MKC-231 in the enhancement of high-affinity choline uptake // *J. Neural. Transm.* 2008. Vol. 115. № 7. P. 1037 - 1046.

526. Uemura K., Yoshioka S., Surina-Baumgartner D., Tamagawa T., Miura H., Ueda M., Tamaya N., Iguchi A., Hotta N. Central nervous system-mediated hyperglycemic effects of NIK-247, a cholinesterase inhibitor, and MKC-231, a choline uptake enhancer, in rats // *Jpn. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 79. № 1. P. 113 - 115.

527. Akaike A., Maeda T., Kaneko S., Tamura Y. Protective effect of MKC-231, a novel high affinity choline uptake enhancer, on glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons // *Jpn. J. Pharmacol.* 1998. Vol. 76. № 2. P. 219 - 222.

528. Shirayama Y., Yamamoto A., Nishimura T., Katayama S., Kawahara R. Subsequent exposure to the choline uptake enhancer MKC-231 antagonizes phenylcyclidine-induced behavioral deficits and reduction in septal cholinergic neurons in rats // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2007. Vol. 17. № 9. P. 616 - 626.

529. Zhang H., O'Donnell J. Effects of rolipram on scopolamine-induced impairment of working and reference memory in the radial-arm maze tests in rats // *Psychopharmacology (Berl)*. 2000. Vol. 150 (3). P. 311 - 316.

530. Zhang H., Crissman A., Dorairaj N., Chandler L., O'Donnell J. Inhibition of cyclic AMP phosphodiesterase (PDE4) reverses memory deficits associated with NMDA receptor antagonism // *Neuropsychopharmacol.* 2000. Vol. 23. P. 198 – 204.
531. Rutten K., Prickaerts J., Schaenzle G., Rosenbrock H., Blokland A. Sub-chronic rolipram treatment leads to a persistent improvement in long-term object-memory in rats // *Neurobiol. Learn Mem.* 2008. Vol. 90 (3). P. 569 - 575.
532. Wang C., Yang X., Zhuo Y., Zhou H., Lin H., Cheng Y., Xu J., Zhang H. The phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram reverses A β -induced cognitive impairment and neuroinflammatory and apoptotic responses in rats // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2012. Vol. 15 (6). P. 749 - 766.
533. Rutten K., Prickaerts J., Hendrix M., van der Staay F., Sik A., Blokland A. Time-dependent involvement of cAMP and cGMP in consolidation of object memory: studies using selective phosphodiesterase type 2, 4 and 5 inhibitors // *Eur. J. Pharmacol.* 2007. Vol. 558 (1-3). P. 107 - 112.
534. Titus D., Sakurai A., Kang Y., Furones C., Jergova S., Santos R., Sick T., Atkins C. Phosphodiesterase inhibition rescues chronic cognitive deficits induced by traumatic brain injury // *J. Neurosci.* 2013. Vol. 33 (12). P. 5216 - 5226.
535. Callaghan C., O'Mara S. Long-term cognitive dysfunction in the rat following docetaxel treatment is ameliorated by the phosphodiesterase-4 inhibitor, rolipram // *Behav Brain Res.* 2015. Vol. 290. P. 84 - 89.
536. DeMarch Z., Giampà C., Patassini S., Martorana A., Bernardi G., Fusco F. Beneficial effects of rolipram in a quinolinic acid model of striatal excitotoxicity // *Neurobiol. Dis.* 2007. Vol. 25 (2). P. 266 - 273.
537. Kato H., Araki T., Itoyama Y., Kogure K. Rolipram, a cyclic AMP-selective phosphodiesterase inhibitor, reduces neuronal damage following cerebral ischemia in the gerbil // *Eur. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 272 (1). P. 107 - 110.
538. Block F., Tondar A., Schmidt W., Schwarz M. Delayed treatment with rolipram protects against neuronal damage following global ischemia in rats // *Neuroreport.* 1997. Vol. 8 (17). P. 3829 - 3832.

539. Sasaki T., Kitagawa K., Omura-Matsuoka E., Todo K., Terasaki Y., Sugiura S., Hatazawa J., Yagita Y., Hori M. The phosphodiesterase inhibitor rolipram promotes survival of newborn hippocampal neurons after ischemia // *Stroke*. 2007. Vol. 38 (5). P. 1597 - 1605.

540. Kraft P., Schwarz T., Göb E., Heydenreich N., Brede M, Meuth S., Kleinschnitz C. The phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram protects from ischemic stroke in mice by reducing blood-brain-barrier damage, inflammation and thrombosis // *Exp. Neurol*. 2013. Vol. 247. P. 80 - 90.

541. Nagakura A., Niimura M., Takeo S. Effects of a phosphodiesterase IV inhibitor rolipram on microsphere embolism-induced defects in memory function and cerebral cyclic AMP signal transduction system in rats // *Br. J. Pharmacol*. 2002. Vol. 135 (7). P. 1783 - 1793.

542. Shalaby A., Kamal S. Effect of rolipram, a phosphodiesterase enzyme type-4 inhibitor, on γ -amino butyric acid content of the frontal cortex in mice exposed to chronic mild stress // *J. Pharmacol. Pharmacother*. 2012. Vol. 3 (2). P. 132 - 137.

543. Jindal A., Mahesh R., Bhatt S. Type 4 phosphodiesterase enzyme inhibitor, rolipram rescues behavioral deficits in olfactory bulbectomy models of depression: Involvement of hypothalamic-pituitary-adrenal axis, cAMP signaling aspects and antioxidant defense system // *Pharmacol. Biochem. Behav*. 2015. Vol. 132. P. 20 - 32.

544. Li Y., Huang Y., Amsdell S., Xiao L., O'Donnell J., Zhang H. Antidepressant- and anxiolytic-like effects of the phosphodiesterase-4 inhibitor rolipram on behavior depend on cyclic AMP response element binding protein-mediated neurogenesis in the hippocampus. // *Neuropsychopharmacology*. 2009. Vol. 34 (11). P. 2404 - 2419.

545. Wiescholleck V., Manahan-Vaughan D. PDE4 inhibition enhances hippocampal synaptic plasticity in vivo and rescues MK801-induced impairment of long-term potentiation and object recognition memory in an animal model of psychosis // *Transl. Psychiatry*. 2012. Vol. 2. P. e 89.

546. Kaner S., Tokarczyk J., Siegel S., Bilker W., Abel T., Kelly M. Rolipram: a specific phosphodiesterase 4 inhibitor with potential antipsychotic activity // *Neuroscience*. 2007. Vol. 144 (1). P. 239 - 246.

547. Kim H., Kwon J., Yoo C., Abdi S. The Analgesic Effect of Rolipram, a Phosphodiesterase 4 Inhibitor, on Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain in Rats // *Anesth. Analg.* 2015. Vol. 121(3). P. 822 - 828.

548. Mammadov E., Aridogan I., Izol V., Acikalin A., Abat D., Tuli A., Bayazit Y. Protective effects of phosphodiesterase-4-specific inhibitor rolipram on acute ischemia-reperfusion injury in rat kidney // *Urology*. 2012. Vol. 80 (6). P. 1390. e 1 - 6.

549. Simpson P., Schelm J., Smallwood J., Clay M., Lindstrom T. Inhibition of granulocyte cAMP-phosphodiesterase by rolipram in vivo is not sufficient to protect the canine myocardium from reperfusion injury // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 19 (6). P. 987 - 995.

550. Carceles M., Aleixandre F., Fuente T., López-Vidal J., Laorden M. Effects of rolipram, pimobendan and zaprinast on ischaemia-induced dysrhythmias and on ventricular cyclic nucleotide content in the anaesthetized rat // *Eur. J. Anaesthesiol.* 2003. Vol. 20 (3). P. 205 - 211.

551. Zeller E., Stief H., Pflug B., Sastre-y-Hernández M. Results of a phase II study of the antidepressant effect of rolipram // *Pharmacopsychiatry*. 1984. Vol. 17 (6). P. 188 - 190.

552. Guiot-Goffioul F., Gerard-Vandenhove M., Troisfontaines B., Breulet M., von Frenckell R., Bobon D. Preliminary results of a double-blind study between rolipram and desipramine in hospitalized patients with major depressive symptoms // *Acta Psychiatr. Belg.* 1987. Vol. 87 (2). P. 230 - 235.

553. Hebenstreit G., Fellerer K., Fichte K., Fischer G., Geyer N., Meya U., Sastre-y-Hernández M., Schöny W., Schratzer M., Soukop W., et al. Rolipram in major depressive disorder: results of a double-blind comparative study with imipramine // *Pharmacopsychiatry*. 1989. Vol. 22 (4). P. 156 - 160.

554. Scott A., Perini A., Shering P., Whalley L. In-patient major depression: is rolipram as effective as amitriptyline? // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991. Vol. 40 (2). P. 127 - 129.

555. Nakamura K. Aniracetam: its novel therapeutic potential in cerebral dysfunctional disorders based on recent pharmacological discoveries // *CNS Drug Rev.* 2002. Vol. 8. № 1. P. 70 - 89.

556. Bartolini L., Casamenti F., Pepeu G. Aniracetam restores object recognition impaired by age, scopolamine, and nucleus basalis lesions // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1996. Vol. 53 (2). P. 277 - 283.

557. Itoh J., Nabeshima T., Kameyama T. Utility of an elevated plus-maze for the evaluation of memory in mice: effects of nootropics, scopolamine and electroconvulsive shock // *Psychopharmacology (Berl.)* 1990. Vol. 101 (1). P. 27 - 33.

558. Bartolini L., Risaliti R., Pepeu G. Effect of scopolamine and nootropic drugs on rewarded alternation in a T-maze // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1992. Vol. 43 (4). P. 1161 - 1164.

559. Яснецов В.В., Крылова И.Н. Аантиамнестическое действие веществ с ноотропной активностью у крыс // *Эксперим. и клин. фармакол.* 2013. Т. 76. № 11. С. 3 - 6.

560. Martin J., Cumin R., Aschwanden W., Moreau J., Jenck F., Haefely W. Aniracetam improves radial maze performance in rats // *Neuroreport.* 1992. Vol. 3 (1). P. 81 - 83.

561. Stancheva S., Papazova M., Alova L., Lazarova-Bakarova M. Impairment of learning and memory in shuttle box-trained rats neonatally injected with 6-hydroxydopamine. Effects of nootropic drugs // *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 1993. Vol. 19 (3). P. 77 - 82.

562. Smith A.M. Wehner J.M. Aniracetam improves contextual fear conditioning and increases hippocampal gamma-PKC activation in DBA/2J mice // *Hippocampus.* 2002. Vol. 12. № 1. P. 76 - 85.

563. Nakamura K., Kurasawa M. Anxiolytic effects of aniracetam in three different mouse models of anxiety and the underlying mechanisms // *Eur. J. Pharmacol.* 2001. Vol. 420. P. 33 – 43.

564. Nakamura K., Tanaka Y. Antidepressant-like effects of aniracetam in aged rats and its mode of action // *Psychopharmacology (Berl)*. 2001. Vol. 158. № 2. P. 205 - 212.

565. Xie Y., Huang X., Hu S.Y., Zhang Y.J., Wang Y., Qiu X., Ren P., Fan R., Zhang C., Xie W., Ji H., He J., Chen X., Xie L., Liu Z., Zhou H. The involvement of AMPA-ERK1/2-BDNF pathway in the mechanism of new antidepressant action of prokinetic meranzin hydrate // *Amino Acids*. 2013. Vol. 44. № 2. P. 413 - 422.

566. Cannady R., Fisher K., Durant B., Besheer J., Hodge C. Enhanced AMPA receptor activity increases operant alcohol self-administration and cue-induced reinstatement // *Addict. Biol.* 2013. Vol. 18. № 1. P. 54 - 65.

567. Rial D., Takahashi R., Morato G. Aniracetam and DNQX affect the acquisition of rapid tolerance to ethanol in mice // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2009. Vol. 92. № 1. P. 32 - 38.

568. Wijayawardhane N., Shonesy B., Vaithianathan T., Pandiella N., Vaglenova J., Breese C., Dityatev A., Suppiramaniam V. Ameliorating effects of preadolescent aniracetam treatment on prenatal ethanol-induced impairment in AMPA receptor activity // *Neurobiol. Dis.* 2008. Vol. 29. № 1. P. 81 - 91.

569. Wijayawardhane N., Shonesy B., Vaglenova J., Vaithianathan T., Carpenter M., Breese C., Dityatev A., Suppiramaniam V. Postnatal aniracetam treatment improves prenatal ethanol induced attenuation of AMPA receptor-mediated synaptic transmission // *Neurobiol. Dis.* 2007. Vol. 26 (3). P. 696 - 706.

570. Vaglenova J., Pandiella N., Wijayawardhane N., Vaithianathan T., Birru S., Breese C., Suppiramaniam V., Randal C. Aniracetam reversed learning and memory deficits following prenatal ethanol exposure by modulating functions of synaptic AMPA receptors // *Neuropsychopharmacology*. 2008. Vol. 33 (5). P. 1071 - 1083.

571. Yu S., Cai J. Effects of aniracetam on extracellular levels of transmitter amino acids in the hippocampus of the conscious gerbils: an intracranial microdialysis study // *Neurosci Lett.* 2003. Vol. 339 (3). P. 187 - 190.

572. Еремин К.О., Кудрин В.С., Клодт П.М., Раевский К.С. Влияние анирацетама на мономинергические системы мозга мышей линии C57/B1 // *Нейрохимия.* 2006. Т. 23. № 1. С. 24 - 27.

573. Wang Y., Li C., Cai J. Aniracetam attenuates H₂O₂-induced deficiency of neuron viability, mitochondria potential and hippocampal long-term potentiation of mice in vitro // *Neurosci. Bull.* 2006. Vol. 22. № 5. P. 274 - 280.

574. Lee C., Benfield P. Aniracetam. An overview of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and a review of its therapeutic potential in senile cognitive disorders // *Drugs Aging.* 1994. Vol. 4. № 3. P. 257 - 273.

575. Koliaki C., Messini C., Tsolaki M. Clinical efficacy of aniracetam, either as monotherapy or combined with cholinesterase inhibitors, in patients with cognitive impairment: a comparative open study // *CNS Neurosci. Ther.* 2012. Vol. 18. № 4. P. 302 - 312.

576. Takeo S., Miyake K., Tanonaka K., Takagi N., Takagi K., Kishimoto K., Suzuki M., Katsuragi A., Goto M., Oshikawa S. Beneficial effect on nebracetam on energy metabolism after microsphere-induced embolism in rat brain // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1996. Vol. 331(3). P. 232 - 245.

577. Nakashima M., Kataoka Y., Yamashita K., Kohzuma M., Ichikawa M., Niwa M., Kohno Y., Taniyama K. Histological evidence for neuroprotective action of nebracetam on ischemic neuronal injury in the hippocampus of stroke-prone spontaneously hypertensive rats // *Jpn. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 67(1). P. 91 - 94.

578. Iwasaki K., Matsumoto Y., Fujiwara M. Effect of nebracetam on the disruption of spatial cognition in rats // *Jpn. J. Pharmacol.* 1992. Vol. 58 (2). P. 117 - 126.

579. Urakami K., Shimomura T., Ohshima T., Okada A., Adachi Y., Takahashi K., Asakura M., Matsumura R. Clinical effect of WEB 1881 (nebracetam)

tam fumarate) on patients with dementia of the Alzheimer type and study of its clinical pharmacology // Clin. Neuropharmacol. 1993. Vol. 16 (4). P. 347 - 58.

580. Kinoshita T. Quantitative pharmaco-EEG study of nootropics // Seishin Shinkeigaku Zasshi. 1990. Vol. 92 (5). P. 255 - 76.

581. Chiba S., Karasawa Y., Akahane K., Ren L. Pharmacological analysis of cardiac effects of a central cholinergic agent, WEB 1881-FU, in isolated canine heart preparations // Jpn. Heart J. 1990. Vol. 31 (2). P. 217 - 225.

582. Fasoracetam [Электронный ресурс] // National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine PubChem Open chemistry database. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/198695#section=Top> (дата обращения 10.11.2016).

583. Ogasawara T., Itoh Y., Tamura M., Mushiroi T., Ukai Y., Kise M., Kimura K. Involvement of cholinergic and GABAergic systems in the reversal of memory disruption by NS-105, a cognition enhancer // Pharmacol. Biochem. Behav. 1999. Vol. 64. № 1. P. 41 - 52.

584. Oka M., Itoh Y., Shimidzu T., Ukai Y., Yoshikuni Y., Kimura K. Involvement of metabotropic glutamate receptors in Gi- and Gs-dependent modulation of adenylate cyclase activity induced by a novel cognition enhancer NS-105 in rat brain // Brain Res. 1997. Vol. 754. № 1-2. P. 121 - 130.

585. Oka M., Itoh Y., Tatsumi S., Ma F., Ukai Y., Yoshikuni Y., Kimura K. A novel cognition enhancer NS-105 modulates adenylate cyclase activity through metabotropic glutamate receptors in primary neuronal culture / M. Oka, // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1997. Vol. 1. 356. № 2. P. 189 - 196.

586. Shimidzu T., Itoh Y., Oka M., Ishima T., Ukai Y., Yoshikuni Y., Kimura K. Effect of a novel cognition enhancer NS-105 on learned helplessness in rats: possible involvement of GABA(B) receptor up-regulation after repeated treatment // Eur. J. Pharmacol. 1997. Vol. 338. № 3. P. 225 - 232.

587. Hirouchi M., Oka M., Itoh Y., Ukai Y., Kimura K. Role of metabotropic glutamate receptor subclasses in modulation of adenylyl cyclase activity by a nootropic NS-105 // *Eur. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 387. № 1. P. 9 - 17.

588. Mukai H., Sugimoto T., Ago M., Morino A. Pharmacokinetics of NS-105, a novel cognition enhancer. 1st communication: absorption, metabolism and excretion in rats, dogs and monkeys after single administration of ¹⁴C-NS-105 // *Arzneimittelforschung*. 1999. Vol. 49. № 11. P. 881 - 890.

589. Mukai H., Sugimoto T., Ago M., Morino A., Takaichi M., Ogawa Y., Seki H., Matsuura C., Esumi Y. Pharmacokinetics of NS-105, a novel cognition enhancer. 2nd communication: distribution and transfer into fetus and milk after single administration, and effects of repeated administration on pharmacokinetics and hepatic drug-metabolizing enzyme activities in rats // *Arzneimittelforschung*. 1999. Vol. 49. № 12. P. 977 – 985.

590. Kumagai Y., Yokota S., Isawa S., Murasaki M., Mukai H., Miyatake S. Comparison of pharmacokinetics of NS-105, a novel agent for cerebrovascular disease, in elderly and young subjects // *Int. J. Clin. Pharmacol. Res.* 1999. Vol. 19. № 1. P. 1 – 8.

591. Пат. EP 0,048,132. The use of dihydro-1 H-pyrrolizine-3,5(2H,6H)-dione as a cognition activator, pharmaceutical compositions containing that compound and the production of such compositions / Warner-Lambert Company. Butler D. 1982. // *C.A.* 1982. 96 : 223312m

592. Verloes R., Scotto A., Gobert J., Wülfert E. Effects of nootropic drugs in a scopolamine-induced amnesia model in mice // *Psychopharmacology (Berl)*. 1988. Vol. 95. № 2. P. 226 – 230.

593. Black A., Chang T. Metabolic disposition of Rolziracetam in laboratory animals // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 1987. Vol. 12. № 2. P. 135 – 143.

594. Farina C., Fariello R., Ghelardini C., Di Cesare Mannelli L., Zannardelli M. Antidepressant-like activity of dimiracetam (NT-11624) in the rat forced swimming test // *Society for neuroscience abstract viewer and itinerary*

planner, 2011. Vol. 41. XP9180194, & 41st Annual meeting of the society-for-neuroscience; Washington, DC, USA; November 12 - 16.

595. Dimiracetam [Электронный ресурс] // Metys Pharmaceuticals. URL: <http://www.metys-pharma.ch/?page/products> (дата обращения 10.11.2016).

596. Fariello R., Ghelardini C., Di Cesare Mannelli L., Bonanno G., Pittaluga A., Milanese M., Misiano P., Farina C. Broad spectrum and prolonged efficacy of dimiracetam in models of neuropathic pain // *Neuropharmacology*. 2014. Vol. 81. P. 85 – 94.

597. Di Cesare Mannelli L., Micheli L., Farina C., Scherz M., Ghelardini C. Effects of Dimiracetam on oxaliplatin-induced hyperalgesia and allodynia in the rat // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. I. 15_suppl: e20650.

598. Di Cesare Mannelli L., Maresca M., Farina C., Scherz M.W., Ghelardini C. A model of neuropathic pain induced by sorafenib in the rat: Effect of dimiracetam // *NeuroToxicology*. 2015. Vol. 50. P. 101 – 107. B

599. Randall L., Selitto J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1957. Vol. 111. P. 409 – 419.

600. Dimiracetam in Painful Neuropathies Affecting AIDS Patients (DIPANAP) [Электронный ресурс] // ClinicalTrials.gov A service of the U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01444690. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01444690> (дата обращения 02.09.2015).

601. Пат. US 20100129469 A1. Use of dimiracetam in the treatment of chronic pain / Farina C., Ghelardini C., Petrillo P. 2008.

602. Torchio L. Determination of the polar drug dimiracetam in human plasma and serum by column-switching high-performance liquid chromatography / Torchio L., Lombardi F., Visconti M., Doyle E. // *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.* 1995. Vol. 666. I. 1. P. 169 – 177.

603. Fariello R., Ghelardini C., Di Cesare Mannelli L., Bonanno G., Pittaluga A., Milanese M., Misiano P., Farina C. Broad spectrum and prolonged efficacy of dimiracetam in models of neuropathic pain // *Neuropharmacology*. 2014. Vol. 81. P. 85 – 94.

Научное издание

Валентина Михайловна Берестовицкая

Иван Николаевич Тюренков

Ольга Сергеевна Васильева

Валентина Николаевна Перфилова

Евгений Сергеевич Остроглядов

Виктория Владимировна Багметова

**РАЦЕТАМЫ:
МЕТОДЫ СИНТЕЗА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ**

Монография

Оригинал-макет предоставлен авторами

ЦНИТ «Астерион»

Заказ № 157. Подписано в печать 16.12.2016 г. Бумага офсетная.
Формат 60×84¹/₁₆. Объем 18,0 п. л. Тираж 500 экз. (1-й завод 1–100)
Санкт-Петербург, 191015, а/я 83, тел. /факс (812) 685-73-00, 663-53-92
E-mail: asterion@asterion.ru