Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

# ФІЗИКО-ХІМІЧНИЙ ІНСТИТУТ ім. О.В. БОГАТСЬКОГО

НАН УКРАЇНИ

### На правах рукопису

**Замкова Альона Вікторівна**

УДК 615.214+615.46+547.893

**Нейрофармакологічні властивості**

**нових похідних арилпіперазину**

14.03.05 – фармакологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня

кандидата біологічних наук

Науковий керівник

Карасьова Тамара Леонідівна

д. б. н., професор

Одеса-2008

**ЗМІСТ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ…………………..…ВСТУП……………………………………………………… | стор.67 |

|  |  |
| --- | --- |
| **РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**…………….……….……….. |  74 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1.1.1.2.1.3.1.4. | Фізіологічна роль серотонінергічної системи у регуляції процесів тривожності та депресій……..……З’вязок структура – фармакологічні властивості лігандів 5-НТ1А- серотонінових рецепторів…….….…Характеристика лігандів D3/D2 рецепторів……………Фармакологічні властивості антидепресантів……...… | 13162225 |

|  |  |
| --- | --- |
| **РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**…. | 31 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 2.1.2.2.2.2.1.2.2.2.2.2.3.2.2.4.2.2.5.2.2.62.2.72.2.8.2.2.9.2.2.10.2.2.11. | Матеріали….…………….………………….………….…..Методи……………………….….…….……….……..…….Методика “Конфліктна ситуація” Вогеля (модифікація Вороніної) в дослідах in vivo на щурах при внутрішньоочеревинному введенні.……………...Методика визначення орієнтирно-дослідницької поведінки за методом “Відкрите поле” в дослідах in vivo на щурах ……………………………………………...Методика індукції каталепсії (воскова гнучкість)……Методика оцінки антидепресивної активності за методом “форсованого плавання“ по Порсолту в дослідах in vivo на мишах ………………………….…....Методика визначення протисудомної активності за методом “антагонізму з коразолом“ у дослідах на мишах..…………………………………...…….……..…….Методика оцінки впливу сполук на поведінку тварин в тесті антагонізму з апоморфіном у дослідах на щурах………………………………………………………..Метод радіолігандного зв’язування з 5-НТ1А-рецепторами.…………………………………………….....Методика оцінки снодійної дії..……………….…….….Визначення гострої токсичності за методом Літчфілда-Уілкоксона в дослідах in vivo на мишах…..Метод QSAR аналізу…............………...………….….…Статистична обробка…...….…….…….………….……... | 31313133343435353636363738 |

|  |  |
| --- | --- |
| **РОЗДІЛ 3. ВИЗНАЧЕННЯ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ПОХІДНИХ 1-АРИЛ-4-[(НАФТАЛІМІДО)АЛКІЛ]ПІПЕРАЗІНУ В ДОСЛІДАХ *IN* *VIVO* ТА *IN VITRO* НА ЩУРАХ ТА МИШАХ**…………….…. |  38 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 3.1.3.2.3.3.3.4.3.5. | Визначення анксіолітичної активності похідних 1-арил-4-[(нафталімідо)алкіл]піперазину….....………....Виявлення афінітету до 5-НТ1А-рецепторів похідних 1-арил-4-[(нафталімідо)алкіл]піперазину……………...Оцінка седативної активності похідних 1-арил-4-[(нафталімідо)алкіл]піперазину…..………...............…Виявлення антипсихотичних властивостей нових похідних нафталімідо(алкіл)піперазину………………..Оцінка антидепресивної активності похідних 1-арил-4-[(нафталімідо)алкіл]піперазину……………….……... | 3949505457 |

|  |  |
| --- | --- |
| **РОЗДІЛ 4. ВИЗНАЧЕННЯ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ПОХІДНИХ АРИЛПІПЕРАЗИНУ З НОРБОРНЕНОВИМ ФРАГМЕНТОМ В ДОСЛІДАХ *IN VIVO* НА ЩУРАХ ТА МИШАХ**…………………………………………………………….. |  63 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 4.1.4.2.4.3.4.4. | Оцінка загальної рухової активності нових похідних арилпіперазину з норборненовим фрагментом за методом “Відкрите поле”…………………………………Виявлення антипсихотичних властивостей нових похідних норборнену за методом “Воскова гнучкість”Оцінка впливу похідних норборнену на стереотипну поведінку тварин, яка викликана введенням апоморфіну………………………………………………….Визначення анксіолітичної активності похідних арилпіперазину, які містять норборненовий фрагмент……………………………………………………. | 64656971 |

|  |  |
| --- | --- |
| **РОЗДІЛ 5. ВИЗНАЧЕННЯ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ПОХІДНИХ АРИЛПІПЕРАЗИНУ, ЯКІ МІСТЯТЬ ТРИОКСОПІРИМІДИНОВИЙ ФРАГМЕНТ У ДОСЛІДАХ *IN VIVO* ТА *IN VITRO* НА ЩУРАХ ТА МИШАХ**…..……….. |  74 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 5.1.5.2.5.3.5.4.5.5. | Визначення анксіолітичної активності похідних арилпіперазину, які містять триоксопіримідиновий фрагмент…………………………………………………….Визначення афінітету до 5-НТ1А- рецепторів похідних триоксопіримідину……..………….…………….….…….Встановлення загальної рухової активності похідних триоксопіримідину……………….….….…..…………….Оцінка снодійних властивостей похідних арилпіперазину, які містять триоксопіримідиновий фрагмент…………...………………….….…...……………Встановлення протисудомної активності похідних арилпіперазину, які містять триоксопіримідиновий фрагмент…………...………………….….…...…………… | 7476777980 |

|  |  |
| --- | --- |
| **РОЗДІЛ 6. ВИЗНАЧЕННЯ НЕЙРОФАРМАКОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ НОВИХ ПОХІДНИХ 1-АРИЛ-4-[(3,4,5-ТРИМЕТОКСІ)ФЕНІЛ]ПІПЕРАЗИНУ В ДОСЛІДАХ *IN VIVO* НА ЩУРАХ ТА МИШАХ**……………..………………….. |  82 |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 6.1.6.2.6.3. | Визначення анксіолітичної активності похідних 1-арил-4-[(3,4,5-триметоксі)феніл]піперазину……..……Виявлення антидепресивної активності нових похідних 1-арил-4-[(3,4,5-триметоксі)феніл]піперазину…………………………….Оцінка загальної рухової активності нових похідних 1-арил-4-[(3,4,5-триметокси)феніл]піперазину…….... | 838487 |

|  |  |
| --- | --- |
| **РОЗДІЛ 7. ПРОГНОЗУВАННЯ АНКСІОЛІТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЗА ДОПОМОГОЮ МЕТОДУ QSAR-АНАЛІЗУ**…………………………………………………………….. |  89 |

|  |  |
| --- | --- |
| **РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**………………………………………………………. |  96 |

ВИСНОВКИ**…….……………………………………..………….. 107**

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ**……. 109

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| 5-НТ5-НТ1А5-НТ3ЦНСГЕБДАD1D2D3D4D5ГАМКГАМК A8-ОН-DРАТЕD50ЕD99LD50KiIC50Log Pα1α2 | 5-гідрокситриптамін, серотонін;серотонінові рецептори підтипу 1А;серотонінові рецептори підтипу 3;центральна нервова система;гемато-енцефалічний бар’єр;дофамін;дофамінові рецептори підтипу 1;дофамінові рецептори підтипу 2;дофамінові рецептори підтипу 3;дофамінові рецептори підтипу 4;дофамінові рецептори підтипу 5;гамааміномасляна кислотарецептори гамааміномасляної кислоти підпипу А;8-окси-2-(ді-*Н*-пропіламіно)тетралін;ефективна доза (ефект у 50% тварин);максимальна ефективна доза (ефект у 99 % тварин);напівлетальна доза (загибель 50 % тварин);константа інгібування зв’язування з рецепторами;концентрація напівмаксимального інгібування зв’язування з рецепторами;константа розподілу у системі ”октанол-вода“;адреналінові рецептори підтипу 1;адреналінові рецептори підтипу 2; |

**ВСТУП**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Тривожні розлади займають все більш значне місце у клінічній практиці психічних захворювань. Пошук нових ефективних та доступних анксіолітичних засобів є важливим завданням фармакології та медичної хімії. Для створення біологічно активних речовин використовуються не тільки сполуки природного походження, але й їх синтетичні аналоги. Зокрема похідні арилпіперазину з часу їх відкриття і до сьогодні привертають до себе увагу багатьох дослідників, що обумовлено виявленням у них анксіолітичної активності [Андронати С.А. и соавт., 2001].

Результати радіолігандних досліджень показують, що анксіолітична активність похідних арилпіперазину обумовлена їх зв’язуванням з серотоніновими 5-НТ1А-рецепторами центральної нервової системи (ЦНС) [Молодавкин Г.М. и соавт., 1997; Андронати С.А. и соавт., 2001]. Серед них знайдені, перш за все, такі представники арилпіперазину як буспірон, який застосовується в клінічній практиці як ефективний анксіолітичний засіб, гепірон [De Vry J. M., et al., 1992], який успішно пройшов клінічні випробування.

Відомо, що похідні арилпіперазину з різними замісниками у молекули мають також антидепресивні, нейролептичні та інші ефекти [Молодавкин Г.М. и соавт., 1997; Howard H.R. et al., 1998; Соболева С.Г. и соавт., 2005]. Такі похідні, як рисперидон, клозапін, тіоспірон, які є атиповими антипсихотичними агентами, широко застосовуються для лікування шизофренії, так як їм властиві менш виражені небажані ефекти з боку екстрапірамідальної системи [Howard H.R. et al.,1998]. Механізм дії цих препаратів опосередкований їх зв’язуванням з серотоніновими 5-НТ2- та дофаміновими D2-рецепторами ЦНС. Похідні арилпіперазину здатні проявляти також антидепресивні [Молодавкин Г.М. и соавт., 1997], ноотропні та анорексигенні [Карасева Т.Л. и соавт., 2006] властивості.

Зростаючий інтерес до цих сполук пояснюється ще тим, що у спектрі їх нейрофармакологічної дії відсутні такі ефекти, як міорелаксуючий, снодійний, не розвиваються толерантність та лікарська залежність [Bridge M.W. et al., 2001]. Однак, тривалий розвиток фармакологічного ефекту та наявність таких небажаних ефектів як запаморочення, головний біль, нудота, діарея та низька біодоступність, залишають актуальним питання пошуку і розробки нових ефективних анксіолітичних засобів. У теперішній час проводиться пошук нейротропних засобів серед різних аналогів арилпіперазину.

**Зв’язок роботи з іншими науковими програмами, планами і темами.** Робота виконана на базіФізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України. Матеріали дисертації є фрагментами науково-дослідницької роботи відділу медичної хімії у рамках тем Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України: «Синтез, вивчення будови та властивостей потенційних лігандів холецистокінінових рецепторів» (№ держреєстрації – 0101V001084); «Молекулярні механізми дії та конструювання біологічно активних сполук (нейротропних, противірусних, антимікробних)» (№ держреєстрації – 0102V001629); «Синтез, структура, властивості та молекулярне розпізнання центральних і периферичних біологічно активних гетероциклічних сполук та пептидоміметиків» (№ держреєстрації 0105U002634).

**Мета і задачі дослідження.** Метою роботи було встановлення зв’язку структура–нейрофармакологічні властивості (анксіолітичні, седативні, нейролептичні, антидепресивні) нових похідних арилпіперазину.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні *задачі*:

1. Встановити анксіолітичну активність нових похідних арилпіперазину (1-арил-4-[(нафталімідо)алкіл]піперазину, похідних арилпіперазину, які містять норборненовий або триоксопіримідиновий фрагмент, 1-арил-4-[(3,4,5-триметоксі)феніл]піперазину.
2. Визначити седативну активність нових похідних арилпіперазину.
3. Оцінити антипсихотичну активність нових похідних арилпіперазину.
4. Встановити антидепресивну активність нових похідних арилпіперазину.
5. Оцінити гостру токсичність нових похідних арилпіперазину.

*Об’єкт дослідження*: пошук нових речовин з нейротропною активністю.

*Предмет дослідження*: встановлення зв’язку структура-нейрофармакологічні властивості (анксіолітичні, седативні, антипсихотичні, антидепресивні) нових похідних арилпіперазину.

*Методи дослідження*: фармакологічні, фізіологічні, радіолігандні, математичні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше оцінені нейрофармакологічні властивості (загальна рухова, анксіолітична, антипсихотична активність, антидепресивні властивості) і афінітет до 5-НТ1А- рецепторів 12 сполук – нових похідних арилпіперазину (1-арил-4-[(нафталімідо)алкіл]піперазину, похідних арилпіперазину, які містять норборненовий або триоксопіримідиновий фрагмент, 1-арил-4-[(3,4,5-триметоксі)феніл]піперазину).

Вперше оцінено гостру токсичність (LD50) нових похідних арилпіперазину.

Вперше показано, що деякі із досліджених сполук мали високу анксіолітичну активність на рівні буспірону, а також виявлено сполуки, які в дозі 10 мг/кг у 2-3 рази перевищують за активністю буспірон. Виявлено зв’язок між структурою та анксіолітичною активністю у ряді похідних арилпіперазину. Встановлено, що анксіолітична активність залежить як від довжини поліметиленового ланцюга, так і від наявності та місцеположення замісників у молекулі. Найбільш активними виявились похідні 1-арил-4-[(нафталімідо)алкіл]піперазину та похідні, які містять триоксопіримідиновий фрагмент. Показано, що наявність у *орто*- і *мета*-положеннях метоксильних груп та метиленового лінкеру n=4 у похідних нафталімідо(алкіл)піперазину призводить до зростання анксіолітичної активності у 2,5 рази у порівнянні з буспіроном. Вперше показано, що гібридне похідне арилпіперазину та триоксопіримідину з n=4 за анксіолітичною активністю у 2 рази перевищує буспірон. Деякі з досліджених сполук проявляють високий афінітет до серотонінових 5-НТ1А- рецепторів ЦНС.

Вперше виявлено сполуки, які мають у дозі 10 мг/кг виразну антидепресивну активність на рівні амітриптиліну. Найбільш активними були дві сполуки – похідне 1-арил-4-[(нафталімідо)алкіл]піперазину (R=*о*-Cl, n=3) та 1-арил-4-[(3,4,5-триметоксі)феніл]піперазину (R=NO2).

Виявлено також сполуки, похідні арилпіперазину з норборненовім фрагментом, які мають виразні антипсихотичні властивості, на рівні галоперидолу (через 40 хв після введення дослідної речовини) та вище. Виявлено дозозалежний ефект у похідних норборнену, які мають виразні анксіолітичні (5 мг/кг) та антипсихотичні (10 мг/кг) властивості. Передбачається, що механізм їх нейролептичної дії опосередкований блокадою дофамінових D2- рецепторів.

**Практична значення одержаних результатів.** Експериментальним шляхом знайдені високоактивні речовини з виразними анксіолітичними, нейролептичними, антидепресивними властивостями. Аналіз отриманих даних дає підґрунтя вважати досліджені похідні 1-арил-4-[(нафталімідо)алкіл]піперазину і триоксопіримідину перспективними сполуками з анксіолітичними властивостями, похідні норборнену – перспективними антипсихотичними, а похідні 1-арил-4-[(3,4,5-триметоксі)феніл]піперазину – антидепресивними речовинами, деякі з них можуть знайти застосування у медичній практиці для лікування синдромів тривоги та тривожно-депресивних станів.

Результати роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні курсів з фармакології, медичної хімії, фізіології у вищих навчальних закладах.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертантом самостійно визначені методичні підходи та здійснені усі експериментальні дослідження. Проведено патентно-інформаційний пошук, здійснена експериментальна частина, математична обробка отриманих результатів, оформлення їх у вигляді таблиць і графіків, проведено аналіз результатів, сформульовані висновки роботи та опубліковані основні положення дисертації. Автор висловлює глибоку вдячність за допомогу у синтезі нових похідних арилпіперазину доценту Одеського національного університету (ОНУ) ім. І.І. Мечникова, ст.н.с. проблемної науково-дослідницікої лабораторії (ПНДЛ) №5, к.х.н. С.Г. Соболевій та інженеру ФХІ ім.О.В. Богатського НАН України Г.Є. Колодєєву, у проведенні радіолігандних досліджень ст.н.с. відділу медичної хімії ФХІ ім. О.В. Богатського НАН України, к.х.н. С.Ю. Макан.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації було представлено на Міжнародній конференції хімії азотмістних гетероциклів (Харків, 2003), ХХ Українській конференції з органічної хімії (Одеса, 2004), 8-й Регіональній конференції європейської колегії з психонейрофармакології (ECNP) (Москва, 2005), ІІІ Національному з’їзді фармакологів України «Фармакологія-2006 – крок в майбутнє» (Одеса, 2006) та ХХI Українській конференції з органічної хімії (Чернігів, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, з яких 6 статей у журналах, рекомендованих ВАК України та 5 тез доповідей на міжнародних та вітчизняних конференціях.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено вирішення актуальної проблеми нейрофармакології, яке полягає у теоретичному й експериментальному обґрунтуванні доцільності подальшого розширення галузей застосування та впровадження у медичну практику нових похідних арилпіперазіну для регулювання тривоги, лікування стрес-залежних захворювань та нервово-психічних розладів.

1. Показано, що анксіолітична активність досліджених нових похідних арилпіперазину у значній мірі залежить від їх структури: довжини полімтиленового ланцюга та замісника в імідній та арилпіперазиновій частинах молекули. Наявність у арильній частині атому хлору у *пара*-положені, незалежно від замісника у нафталімідній частині, приводить до значного підвищення анксіолітичної активності (12, 13 і 25).
2. Найвищу анксіолітичну активність проявила сполука з *орто*- і *мета*-диметоксильним замісником у арильній частині (15), яка у 2,5 рази за активністю перевищує буспірон. Відмічено, що у ряді незаміщених похідних нафталімідо(алкил)піперазину найбільшу анксіолітичну активність має сполука 3, яка за активністю перевищує буспірон. Наявність *нітро*-групи як у імідній, так і в арилпіперазиновій частинах молекули спричиняє значне зниження анксіолітичної активності.
3. Серед нових похідних триметоксифенілпіперазину виявлена сполука 37 (*пара*-Cl), яка оказує анксіолітичну дію, не поступаючись за активністю буспірону але, на відміну від останнього, посилює рухову активність. Встановлено, що всі досліджені похідні триметоксифенілпіперазину володіють виразними антидепресивними властивостями та на 20-30 % знижують час іммобілізації мишей порівняно з контролем. При цьому сполука 36 (*орто*-Cl) за антидепресивною активністю не поступається амітриптиліну.
4. Встановлено, що у ряді досліджуваних нових похідних триоксопіримідину найбільш високою анксіолітичною активністю і максимальним афінітетом до 5-НТ1А рецепторів мають похідні вероналу 33 та 34. Спектр нейрофармакологічної активності сполук 32–35, на відміну від буспірону, включає також снодійний, протисудомний, наркозний ефекти, які, можливо, опосередковуються їх зв’язуванням з барбітуратною ділянкою ГАМКА- рецептору.
5. Виявлено, що всі досліджені похідні арилпіперазину з норборненовим фрагментом у дозі 10 мг/кг через 40 хв проявляють виразний антипсихотичний ефект на рівні голоперидолу, два з яких володіють довготривалою дією (через 120 хв). Всі вони, як й галоперидол знижували стереотипну поведінку у щурів, яка викликана введенням агоністу D2- рецепторів – апоморфіну (0,75 мг/кг) та, видно, є блокаторами D2- рецепторів.
6. Всі досліджені сполуки низькотоксичні, так як їх LD50≥300–500 мг/кг, за виключенням похідних триоксопіримідину, у яких LD50=150 мг/кг.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Харкевич Д.А. Фармакология, // Издательский дом «ГЭОТАР – МЕД», Москва.- 2004 -С. – 735.
2. Зефирова О. Н., Зефиров Н. С. Физиологически активные соединения, взаимодействующие с серотониновыми (5-гидрокситриптаминовыми) рецепторами. // Успехи химии.- 2001 -70 (4).- С. 382 – 407.
3. Kreiss D.S., Lucky I. Effect of acute and repeated administration of antidepressant drugs on extracellular levels of 5-hydroxytryptamine measured in vivo. // J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1995 -274.-P. 866 – 876.
4. Hjorth S. Serotonin 5-HT1A autoreceptor blockade potentiates the ability of the 5-HT uptake inhibitor citalopram to increase nerve terminal output of 5-HT in vivo: a microdialysis study. // J. Neurochem.- 1993 -60.- P. 776 – 779.
5. Puzatian T., Kawase K. Dose the addition of pindolol accelerate or enhance the response to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. // Pharmacotherapy.- 1999 -19.- P. 205 – 212.
6. Van Steen B.J., Wijangaareden J., Tulp M., et al. Structure – affinity relationships studies on 5-HT1A receptor ligands. Heterobicyclic phenylpiperazine with N4- alkylsubstituents. // J. Med. Chem.- 1993 -Vol. 36.- P. 2751 – 2760.
7. Молодавкин Г.М., Воронина Т.А. Буспирон – препарат широкого профиля. // Эксперим. и клин. фармакол. 1997 -Т. 60, № 2.- С. 3 – 6;
8. Mocrosz J.L., Duszynska B., Bojarski A. Structure –relationships studies of CNS agents. Part III. On the bioactive cjnformations of 1-arylpiperazine at 5-HT1A receptors. // Pol. J. Pharmacol. Pharm.- 1992 -44.- P. 87 – 97.
9. Bill D.J., Knight M., Foster A. Direct evidence for an important species differences in the mechanism of 8-OH-DPAT- induced hypothermia. // Br. J. Pharmacol.-1991 -103.- P. 1857 – 1864.
10. Jurczyk S., Kolaczkowski M., Maryniak E., et al. New arylpiperazine 5-HT1A receptor ligands containing the pyrimido[2,1-*f*]purine fragment: synthesis, in vitro and in vivo pharmacological evolution. // J. Med. Chem.- 2004.- 47.- P. 2659 – 2666.
11. Bridge M.W., Marvin G., Thompson C.E., et al. Quantifying the 5-HT1A agonist action of buspirone in man. // Psycopharmacol.- 2001.- 158.- P. 224 – 229.
12. Абрамец И. И., Образцова О.Г., Самойлович И.М. и др. Серотонин и дофаминергические механизмы в действии производных 1-пиримидинил-пиперазина. // Эксперим. и клин. фармакол.- 1992.- Т. 55, № 3.- С. 8 – 11.
13. De Vry J. M., Schreiber T., Traber J., et al. Serotonin 1A receptors in depression and anxiety. // (Eds.)., Raven Press, New York. - 1992 -P. 55 – 81.
14. Elworty T.R., Ford A.P., Bantle G.W., et al. N-Arylpiperazinyl-N´-propylamino derivatives of heteroaryl amides as functional uroselective α1-adrenoreceptor antagonists. // J. Med. Chem.- 1997 -40.- P. 2674 – 2687.
15. Hjorth S., Bengtson H.J., Milano S., et al. Studies on the role of 5-HT1A autoreceptors and α1-adrenoreceptors in the inhibition of 5-HT release-I BMJ7378 and prazosin. // Neuropharmacol., 1995 –Vol. 34, 6.- P. 615 – 620.
16. Zhuang Z-P., Kung M-P., Kung H.F. Sunthesis of (R, S)-trans-8-hudroxy-2-[N-n-propyl-N-(3’-iodo-2’-propeny)amino]tetralin(trans-8-OH-DPAT): A new 5-HT1A receptor ligand. // J. Med. Chem.- 1993 -36.- P. 3161 – 3165.
17. Rickels K., DeMartines N., Garsia-Espana F., et al. Imipramine and buspirine in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy. // Am. J. Psuchiatry.- 2000 .-157.- 12.- P. 1973 – 1979.
18. Fletcher A., Foster E.A., Bill D.J., et al. Electrophysiological, biochemical, neurohormonal and behavioural studies with WAY-100635 a potent, selective and silent 5-HT1A receptor antagonist. // Behav. Brain res.- 1996.- 73.- P. 337 – 353.
19. Ahlenius S., Henriksson I., Magnusson O., et al, In vivo intrinic efficasy of the 5-HT1A receptor antagonists NAD-299, WAY-100635 and (s)-(-)-UH-301 at rat brain monoamine receptors. // Eur. Neuropsychopharmacol.- 1999 -9.- P. 15 – 19.
20. Ario A., Haan M., Tangen C., et al. Depressive symptoms and risk of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. // Circulation.- 2003 -120.- P. 1773 – 1779.
21. Praat L. A., Ford D. E., Crum R.M., et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction: prospective data from the Baltimore ECA follow-up. // Circulation. – 1996.- 94.- P. 3123 – 33129.
22. Frasure-Smith N W., Lesperance F., Talajic M. Depression in 18-mounth prognosis after myocardial infarction. // Circulation. -1995 -91.- P. 999 – 1005.
23. Бондарь Н.П., Кудрявцева Н.Н. Влияние буспирона на агрессивное и тревожное поведение самцов мышей с различным опытом агрессии. // Эксперим. и клин. фармакол. – 2003 -Т. 66, № 4.- С. 12 – 16.
24. Фиш Д. Лечение депрессий: новый выбор. // Лечащий врач. – 1999 -4.- С. 14 – 15.
25. Eison A.E., Temple D.L. Buspirone:rewiew of its pharmacology and current perspectives on its mechanism of action. // Am. J. Med. – 1986 – 80.- P. 1 – 9.
26. Lopez-Rodrigez M., Morcillo M.J., Fernandez E., et al. Synthesis and structure – activity relationship of a new model of arylpiperazines. 5. Study of physicochemical influence of the pharmacofore on 5-HT1A/α1-adrenrgic receptor affinity: synthesis of a new derivates with mixed 5-HT1A/D2- antagonist properties. // J. Med. Chem. -2001 -Vol. 44, № 2.- P. 186 – 197.
27. Heinrich T., Buttcher H., Hartmut B., et al. Indolebutylamines as selective 5-HT1A agonists. // J. Med. Chem. -2004 -Vol. 47, № 19.- P. 4677 – 4683.
28. Харин Р.Ф., Комиссаров Т.В., Комиссарова Р.А Буспирон как представитель нового поколения транквилизаторов – анксиоселективных. // Фармакол. и токсикол- 1991.- Т. 54, № 3.- С. 70 – 75.
29. Gurioitz D. Role of 5-HT1A receptors in depresson and anxiety // Drug discuss. Today. – 1999 -4.- P. 142 – 143.
30. Clarke D.E., Elworthy T.R., Morgans D.J., et al. Preparation of 3-(4-phenilpiperazin-1-yl)propil-amino, thio- and oxy-pyridine, pyrimidine and benzene derivatives as α1-adrenrenoreceptor antagonists. // Eur. Pat. Appl. EP, 711, P. 757; Chem. Abstr. – 1996 -125 p., 86679n.
31. Lopez-Rodrigez M., Morcillo M.J., Fernandez E., et al. Synthesis and structure – activity relationship of a new model of arylpiperazines. 6. Study of physicochemical influence of the pharmacofore on 5-HT1A/α1-adrenrgic receptor affinity by classical Hanch analysis, artificial neural networks, and computational simulation of ligand recognition. // J. Med. Chem. -2001 -Vol. 44, - P. 198 – 207.
32. Lopez-Rodriguez M.L., Morcillo M.J., Rovat T.K., et al. Synthesis and structure – activity relationship of a new model of arylpiperazines. 4. 1-[*ω*-(4-Arylpiperazin)-1-yl)alkyl]-3-(diphenylmethylene)-2,5-pyrrolidinediones and -3-(9*H*fluoren-9-ylidene)-2,5-pyrrolidinediones:study of the steric requirements of the retminal amide fragment on 5-HT1A affinity/selectivity. // J. Med. Chem.- 1999.- Vol. 42, № 1.- P. 36 – 49.
33. Hackling A., Ghosh R., Perachon S., et al. N-(*ω*-(-(2-methoxyphenyl)piperazin-1yl)alkyl)carboxamides as dopamine D2 and D3 receptor ligands. // J. Med. Chem. – 2003 -Vol 46, № 18.- P. 3883 – 3899.
34. Nelson D.L. Structure – actyvity relationships at 5-HT1A receptors: Binding profiles and intrinsic activity. // Pharmacol. Biochem. Behav. – 1991 -40.- P. 1041 – 1051.
35. Glennon R.A. Concept for the design of 5-HT1A serotonin agonists and antagonists. // Drug. Dev. Res. – 1992 -26.- P. 251 – 274;
36. Martinez-Esperanza J., Oficialdelgui A-M., Perez-Silanes S., et al. New 1-Aryl-3-(4-arylpiperazin-1-yl)propane derivatives, with dual action at 5-HT1A serotonin receptors and serotonin transporter, as a new class of antidepressants. // J. Med. Chem. – 2001 -44.- P. 418 – 428.
37. Jackson D.M., Westlind-Danielson A. Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioral aspects. // Pharmacol. Ther. – 1994 -64.- P. 291 – 370.
38. Missale C., Nash S.R., Robinson S.W., et al. Dopamine receptors: from structure to function. // Phisiol. Rev. – 1998 -78.- P. 189 – 225;
39. Strage P. G. Antipsyhotic drugs: importance of dopamine receptors for mechanism of therapeutic actions and side effects. // Pharmacol. Rev. – 2001 -53.- P. 119 – 133.
40. Sokoloff P. Giros B., Martes M.P., et al. Cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. // Nature. -1990 -34- P. 146 – 151;
41. Levant B. The D3 dopamine receptor: neurology and potential clinical relevance. // Pharmacol. Rev. – 1997 -49.- P. 231 – 252.
42. Luedtke R. R., Mach R. H. Progress in developing D3 dopamine receptor ligads as potential therapeutic agents for neurologican and neuropsychiatric disorders. // Curr. Pharm. Des. – 2003 -9.- P. 643 – 671.
43. Schwartz J-C., Diaz J., Pilon C., et al. Possible implications of the dopamine D3 receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actoin. // Brain Res. Brain Res. Rev. – 2000 -31.- P. 277 – 287.
44. Pinter M. M., Rutgers A. W., Hebenstreit E. An open label, multicentere clinical trial to determinate the levodopa dose-soering capacity of pramipexole in patients with idiopatic Parkinson’s desiase. // J. Transm. – 2000 -107.- P. 1307 – 1323.
45. Möller J. C., Oertel W. H. Pramipexol in the treatment of advanced Parkinson’s desiase. // Eur. J. Neurol. – 2000 -7 Suppl 1.- P. 21 – 25.
46. Bezard E., Ferry S., Mach U., Stark H., et al. Attinuation of levodopa-induced dyskinesia by normalizing dopamine D3 receptor function. //Nat. Med. – 2003 -9.- P. 762 – 767.
47. Sokoloff P., Bezard E., Ferry S.,et al. DOPAMINE 2002 meeting, Portland, OR, July 10 – 14, 2002, Abstract book, s 10.4.
48. Le Foll B., Schwartz J-C., Sokoloff P., et al. Dopamine D3 receptor agents as potential new medikations for drug addiction. // Eur. Psychiatry. – 2000 -15.- P. 140 – 146.
49. Everitt B. J., Robbins T. W. Second-order schedules of drug reinforcement in rats and monkeys: measurement of reinforcing efficacy and drug-seeking behaviour. // Psycopharmacol. (Berlin). – 2000 -153.- P. 17 – 30.
50. Pilla M., Perachon S., Sautel F., et al. Selective inhibitor of cocaine-seeking behaviour by a partial dopamine D3 receptor agonist. Nature. -1999 -400.- P. 371 – 375.
51. Hacking A. E., Sterk H. Dopamine D3 receptor ligants with antagonist properties. // Chem. Biochem. – 2002 –3.- P. 946 – 961.
52. Будыгин Е.А., Гайнетдинов Р.Р., Раевский К.С. и др.ю Микродиализное изучение эффекта толкаптона на фоне блокады обратного нейронального захвата дофамина, вызванной GBR – 12909. // Экспер. И клин. Фармакол. – 1997 -Т. 60, № 5, С. 8 – 10.
53. Queriroz C.M.T., Alkântara F.B., Yagüe A.M.L., et al. Acute buspirone abolishes the expression of behavioral dopaminergic supersensitivity in mice. // Braz. J. Med. Biol. Res. - 2002 -35 (2).- P. 237 – 242.
54. Kapur S., Remington G. Serotonin - dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. // Am. J. Psychiatry. -1996 -153.- P. 466 – 476.
55. Queriroz C.M.T., Frussa-Filho R. Effects of buspirone on dopaminergic supersensitivily. // Life Sciences., 1997, 61, P. 371 – 382. Yuang J., Chen X., Brodbeck R., et al. NGB 2904 and NGB 2849: two highly selective dopamine D3 receptor antagonists. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1998 -8.- P. 2715 – 2718.
56. Bettinetti L., Schlotter K., Hübner H., et al. Interactive SAR studies: rational discovery of super potentand highly selective vdopamine D3 receptor antagonists and partial agonists. // J. Med. Chem. – 2002 -Vol. 45.- P. 4594 – 4597.
57. Murray P.J., Harrison L.A., Johnson M.R., et al. A novel series of arylpiperazines with high affinity and selectivity for the dopamine D3 receptor. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1995 -5, P. 219 – 222.
58. Witting W., Decker M., Lehmann J. Dopamine/serotonin receptor ligands. 9. Oxygen-containing midsized heterocyclic ring systems and nonrigidized analogues. A step toward dopamine D5 receptor selectivity. // J. Med. Chem. – 2004 -Vol. 47.- P. 4155 – 4158.
59. Belliotti T.R., Kesten S.R., Rubin J. R., et al. Novel cyclohexyl amides as potent and selective D3 dopamine receptor ligands. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1997 -7, P. 2403 – 2408.
60. Conceiçãa J.M., Frussa-Filho R. Effects of single administration of buspirone on catalepsy, yawing and stereotypy in rats. // Braz. J. Med. Biol. Res. - 1993 -26.- P. 71 – 74.
61. Sora I., Hall F.S., Andrews A.M., et al. Molecular mechanisms of cocaine reward: combined dopamine and serotonin transporter knochous eliminate cocaine place preference. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001, 98, P. 5300 – 5305.
62. Tunnicliff G., Brokaw J.J., Matheson G.W., et al. Influence 0of repeated treatment with buspirone on central 5-hydroxytryptamine and dopamine synthesis. // Neuropharmacol., 1992.- 31, P. 991 – 995.
63. Abe Y., Aoyagi A., Hara T., et al. Pharmacological characterization of RS – 1259, an orally active dual inhibitor of acetylcholinesterase and serotonin transporter, in rodents: possible treatment of Alzheimer’s disease. // J. Pharmacol. Sci. - 2003 -93.- P. 95 – 105.
64. Burke W.J., Dewan V., Wengel S.P., et al. The use of selective serotonin reuptake inhibitors for depression and psychosis complicating dementia. // Int. J. Ger. Psychiatry. - 1995 -12.- P. 519 – 525.
65. Porter W.J., Lunn B.S., Waker L.L., et al. Cognitive deficit induced by acute tryptophan depletion in patients with Alzheimer’s desiase. // Am. J. Psychiatry. - 2000 -157.- P. 638 – 640.
66. Leopoldo M., Berardi F., Colabufo N. A., et al. Structure – affinity relationship study on N-[4-(4-arylpiperazin-1-yl)butyl]-arylcarboxamides as potent and selective dopamine D3 –receptor ligands. // J. Med. Chem. – 2002 –Vol. 45.- P. 5727 – 5735.
67. Preti A.. BP – 897 bioproject. // Curr. Opin. Invest. Drugs. – 2000 -1.- P. 110 – 115.
68. Kebabian J., Tarazi F., Kula N., et al. Compounds selective for dopamine receptor subtypes. //Drug Dscover. Today – 1997 -2. P. 333 – 340.
69. Oslin D.W., Streim J.E., Ketz I.R., et al. Heuristic comparasion of sertraline with nortriptylene for the treatment of depression in frail elderly patients. // Am. Opin. J. Geriatr. Psychiatry. – 2000 -8. P. 141 – 149.
70. Redrobe J.P., Bourin M.. Dose dependant influence of buspirone on the activities of selective serotonin reuptake inhibitors in the mouse forced swimming test. // Psychopharmacol. – 1998 -138.- P. 198 – 206;
71. Palczewski K., Kumasaka T., Hori T., et al.. Crystal structure of rhodopsin: AG protein-coupled receptor. // Science. – 2000 -289.- P. 739 – 745.
72. Robarge M.J., Husbands S.M., Kieltyka A., et al. Design and synthesis of [(2,3-dichlorophenyl)piperazin-1yl]alkylflyorenylcarboxamides as novel ligands selective for the dopamine D3 receptor subtype. // J. Med. Chem. – 2001 -44.- P. 3175 – 3186.
73. Austine E.N., Avenell K.Y., Boyfield I., et al. Novel 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines with high affinity for the dopamine D3 receptor. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1999 -9.- P. 179 – 184.
74. Redrobe J.P., MacSweeney C.P., Bourin M., The role of 5-HT1A and 5-HT1B receptors in antidepressant drug action in the mouse forced swimming test. // Eur. J. Pharmacol. – 1996 -318.- P. 312 – 220.
75. Asberg M., Erikson B., Matenson B., et al. Therapeutic effects of serotonin uptake inhibitors in depression. // J. Clin. Psychiatry.-1986 -47.- P. 23 – 35.
76. Griebel G., Blanchard D.C., Rettori M.C. Preclinical profile of the mixed 5- HT1A / 5-HT2A receptor antagonist S21,357. // Pharmacol. Biochem. Behav. - 1996 -54,- P. 509 – 516.
77. Willer P., Gessa G., Fratta L., et al. Animal models of depression: validity and applications. // In depression and mania: from neurobiology to treatment. Raven press: New York. – 1995 -P. 19 -41;
78. Sharp T., Umbers V., Gartside S.E., Effects of a selective 5-HT reuptake inhibitor in combination with 5-HT1A and 5-HT1B receptor antagonists on extracellular 5-HT in rat frontal cortex in vivo. // Br. J. Pharmacol. – 1997 -121.- P. 941 – 946.
79. Бурчинский С.Г. Современные аспекты депрессивных состояний. // Журн. Практичного лікаря.- 2001.- 1.- C. 63 – 65;
80. Stockmeier C.A., Dilley G.E., Shapiro L.A., et al. Serotonin receptor in suiside victims with major depression. // Neuropharmacol.- 1997.- Vol. 16.- P. 162 – 173.
81. De Montigny C., Chaput I., Blier P. Classocal and novel targets for antidepressant drugs: New pharmacological approaches to the therapy of depressive disorders. // Int. Acad. Biomed. Drug Res. – 1993 -5.- P. 8 – 17.
82. Borsini F. Role of the serotoninergic system in the forced swimming test. // Neurosci. Behav. Rev.- 1995- 19. P. 337 – 395;
83. Thiebot M.N., Martin P., Puech A.J. Animal behaviouralstadies in the evalution of antidepressant drugs. // Br. J. Psychiatry – 1992- 15 [Suppl]: P. 44 – 50.
84. Suryanarayana S., Daunt D.A., Zastrow M.V., et al.. A point mytation in the seventh hydrophobic domain of the α2- adrenergic receptors increases its affinity for a family of β- receptor antagonists. // J. Biol. Chem. – 1991 -266.- P. 15488 – 15492.
85. Coccaro E.F., Gabriel S., Silver L.J. Buspirone challenge: preliminary evident for a role for central 5-HT1A receptor function in impulsive aggressive behaviour in humans. // Pharmacol. Bull. – 1990 -26.- P. 393 – 405.
86. Palazidou E., Stefenson J., Butler J., et al.. Evidece for 5-hydroxytryptamine receptor involvement in the control of prolactin secret in man. // Psycopharmacol. – 1995 -199.- P. 311 – 314.
87. Peglion J.L., Canton H., Bervoets K., et al. Characterization of potent and selective antagonists at postsynaptic 5-HT1A receptors in a serie of N4- substituted arylpiperazines. // J. Med. Chem. – 1995 -38.- P. 4044 – 4055.
88. Pauwels P.J., Gompel P.V., Leysen J.E., Activity of serotonin (5-HT) receptor antagonists, partial agonists and antagonists at cloned human 5-HT1A receptors that are negatively coupled to adenylate cyclase in permanently transfected HeLa cells. // Biochem. Pharmacol. – 1993 – 45.- P. 375 – 383.
89. Moser P.C., Sagner D.J., 5-HT1A receptor antagonists neither potentate nor inhibit the effects of fluoxetine and befloxatone in forsed swimming test in rat. // Eur. J. Pharmacol. – 1999 – 372.- P. 127 – 134;
90. Воронина Т.А., Вихляев Ю.И., Неробкова Л.Н.. и др. Характеристика фармакологических свойств феназепама // В. кн. Феназепам, Киев, 1983. – С. 87 – 180.
91. Вихляев Ю.И., Воронина Т.А. // Фармакология феназепама,-Экспрессинформ/ВНИИМИ Сер. Новые лекраств. препапраты. – 1978. № 3. С. 2 – 6.
92. Howard H.R., Lowe J.A. III, Seeger T.F., et al. 3-Benzisothiazolylpiperazine derivatives as potential atypical antipsyhotic agent. // J. Med. Chem.- 1996.- 39.- P. 143 – 148;
93. Thompson Em. B.. Drug Bioskreening. – New York Weinheim Basel Cambridge. – 1990 - P. 366.
94. Porsolt R. D., Pichon L. M., Ialfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. // Nature. – 1977 -226.- P. 730 – 732.
95. David D.J.P. Hascoët M.B.M. Colombel M.C., et al. Comparison of antidepressant activity in 4– and 40- week-old male mice in the forced swimming test: involment of 5-HT1A and α1 receptors in old mice. // Psychopharmacol. – 2001 -153.- P. 443 – 449.
96. Карасева Т.Л. Макрогетероциклы – новые соединения с нейротропной активностью. // Диссертация доктора биологических наук.- Одесса – 1992.- С. 350.
97. Андронати С.А., Макан С.Ю., Колодеев Г.Е., и др. Синтез и аффинитет к 5-HT1A рецепторам арилпиперазинилбупильных производных 5,5-дизамещенной барбитуровой кислоты. // Хим. Фарм. Журн.,2002.- Т. 35, № 11, с. 11 – 14.
98. Andronati S., Kornina T.A., Sava V., et al. Affinity for 5-HT1A and D1 receptors and anxiolytic activity of N-(arylpiperazinylalkyl)phtalimides. // Molecular recognition and inclusion / Ed. A.W. Coleman.- Dordreck: Kluwer.- 1998.- P. 245 – 249.
99. Талалаенко А.Н. Фармакологический анализ анксиолитического действия производных бензодиазепина, ГАМК и β-карболина в различных тестах реакции напряжения. // Фармакол. и токсикол.- 1998.- Т. 52, № 6.- С. 26 – 29.
100. Гацура В.В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ // М., 1974. – С. 27;
101. Kuz’min V. E., Artemenko A. G., Lozitsky V. P., et al. The analysis of structure-anticancer and antiviral activity relationship for macrocyclic pyridinophanes and their analogues on the basis of 4D QSAR models (simplex representation of molecular structure) // Acta Biochimika Polonica. – 2002 -Vol. 49. –P. 157 – 168;
102. Лакин Г.Ф., Биометрия. // Высш. шк., Москва 1990. и при помощи программы “Microsoft Excel” для Windows-2000.
103. Triallat A.C, I. Malagie, M. Bourin, et al. Homozigote mice deficient in serotonin 5-HT1B receptor and antidepressant effect of selective serotonin reuptake inhibitors. // C. R. Seances Soc. Biol. Fil. – 1998 -192.- P. 1139 – 1147.
104. Perrone R., Berardi F., Colabufo N/A., et al. Structure – activity relationship srydies on the 5-HT1A receptor affinity of 1-phenyl-4-[*ω*-(*α*- or *β*-tetralinyl)alkyl]piperazines. // J. Med. Chem. – 1996 – Vol.- 39.- P. 4928 – 4934.
105. The Merck Index: An encyclopedia of chemicals drugs and biologicals / Ed. M. Windholz.- 10-th ed.- New York: Merck and Co., 1983.- 2208.
106. Андронати С.А., Воронина Т.А., Карасева Т.Л. Аффинитет к 5-НТ1А рецепторам и влияние на состояние тревоги у крыс в условиях конфликтной ситуации 1-арил-4-[(нафталимидо)
алкил]пиперазинов. // Докл. НАН Украины. – 2004 -№ 4.- С. 169 – 174.
107. Luscombe G.P., Martine K.F., Hutchins L.J., et al. Mediation of the antidepressant-like effect of 8-OH-DPAT in mice by postsynaptic 5-HT receptors. // Br. J. Pharmacol. – 1993 -108.- P. 669 – 677.
108. Negwer M. – Organic-Chemical drugs and their synonims (an international survey), 7th edition, 1994, v.v. 1 – 4, Academic Verlag, Berlin.
109. Maer J.A., Пат. США 4920121 (1990), РЖХим, 1991, о 238 п.;
110. Campiani G., Butini S., Fattorusso C., et al. Pyrrolo[1,3]benzotriazepine – based serotonin and dopamine receptor antagonists. Molecular modeling, further structure – activity relationship studies, and identification of novel atypical antipsychotic agents. // J. Med. Chem. 2001 -Vol.- 1, № 1. P. 143 – 157.
111. Engel J., Fleischner I., Jakovlev V., et al. Chemistry and pharmacology of the non-benzodiazepine anxiolytic enciprazine and relate compouns. // J. Med. Chem. – 1990 – Vol.- 33.- P. 2976 – 2981.
112. Андронати С.А., Макан С.Ю., Азотистые гетероциклы и алкалоиды (под ред. В.Г. Карцева и Г.А. Толстикова).- 2001.- Т. 1, Москва, ″Ирридиум пресс″, C. 20 – 30.
113. Комиссаров И.В., Мамонов А.Б дофаминергические механизмы действия буспирона и его структурных аналогов // Экспер. и клин. фармакол. 2003 – Т. 57, № 1.- С. 63 – 66.
114. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н., Клиническая фармакология, Т. 2, Медицина, Москва, 1993 C. 346 – 347.
115. Сугихара Х., Нисикава К., Яп. заявка 3232864, 1991, РЖХим, 1993 17 о 41 п..
116. Андронати С.А., Соболева С.Г., Макан С.Ю., и др. Анксиолитические свойства и аффинитет к 5-НТ1А-
серотониновым и D2 дофаминовым рецепторам1-арил-4-(фталимидоалкил)пиперазинов. // Хим. фарм. журн. - 2003 –37, № 1.- С. 17 – 20.
117. Харкевич Д.А. Фармакология, // «Медицина», Москва.- 1996 -С. – 735.
118. Карасева Т.Л., Голтуренко А.В., Макан С.Ю. Нейрофармакологические свойства фенилпиперазинил
бутилбарбитуровых кислот. // Вопросы биол. Мед. И фарм. химии. – 2005 -№ 3.- С. 25 – 27.
119. Oh S.J., Ha H.-J., Chi D. Y., et al. Serotonin receptor and transporter ligands – current status. // Curr. Med. Chem.– 2001 -№ 8.- P. 999 – 1034.
120. Машковский М.Д., Лекарственные средства, Т. 1, Медицина, Москва, (1997), C. 83.
121. Kuzmin V.E., Artemenko A.G., Polischuk P.G., et al. Hierarhic system of QSAR models (1D–4D) on the base of simplex representation of molecylar structure. // J. Mol. Model 2005 -№ 11.- С. 457 – 467.
122. Carhart R.E., Smith D.H., Venkataraghavan R. Atom pairs as molecular features in structure - activity studies. Definition and application // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 1985 -V.25, №2. –P.64-73;
123. Rannar, S., Lindgren, F., Geladi, P. and Wold, S. A PLS kernel algorithm for data sets with many variables and fewer objects. Part 1: Theory and algorithm. J. Chemometrics. -1994 -8.- P 111-125.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>