

DOI: 10.33380/2305-2066-2019-8-1-86-90  
УДК 615.21:547.5

## ИЗУЧЕНИЕ НООТРОПНОЙ И АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 5-АМИНО-ЭКЗО-3-АЗАТРИЦИКЛО[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]ДЕКАН-4-ОНА

Т. А. Сапожникова<sup>1\*</sup>, Н. С. Макара<sup>1</sup>, С. Ф. Габдрахманова<sup>1</sup>, Р. Ю. Хисамутдинова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ УФИЦ РАН, 450054, Россия, г. Уфа, пр. Октября, 71

\*Контактное лицо: Сапожникова Т. А. E-mail: newpharm@anrb.ru

Статья получена: 10.10.2018. Статья принята к печати: 00.01.2019

### Резюме

**Введение.** Ноотропные препараты являются компонентами комплексной терапии при различных неврологических дисфункциях. Одним из классов НП являются производные пирролидона, которые помимо прямого влияния на когнитивные функции, повышают устойчивость мозга к гипоксии.

**Цель.** Данной работы было изучение влияния нового производного 3-аминопирролидин-2-она, содержащего норборнанный фрагмент (P-11), на различные фазы памяти у крыс и оценка его протигипоксических свойств.

**Материалы и методы.** Влияние P-11 на память оценивали на модели выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) у крыс. Протигипоксические свойства P-11 изучали на модели острой нормобарической гипоксии с гиперкапнией, оценивая продолжительность жизни лабораторных животных и уровень процессов липопероксидации в головном мозге.

**Результаты и обсуждения.** Было показано, что введение P-11 на разных этапах выработки УРПИ улучшает способность животных к обучению и извлечению памятного следа о болевом раздражении через 24 часа после выработки рефлекса. На модели нормобарической гипоксии при однократном введении P-11 проявил тенденцию к увеличению продолжительности жизни, а при 14-дневном введении наблюдали выраженные антигипоксические свойства по сравнению с другими производными пирролидона – пиррацетамом и фенотропилом, проявляющиеся в увеличении времени выживания мышей, а также в понижении процессов ПОЛ в ткани головного мозга.

**Заключение.** Таким образом, было показано, что новое производное 3-аминопирролидин-2-она обладает ноотропными и антигипоксическими свойствами.

**Ключевые слова:** 5-амино-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]декан-4-он, ноотропная активность, условный рефлекс пассивного избегания, антигипоксическая активность, нормобарическая гипоксия.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Для цитирования:** Сапожникова Т. А., Макара Н. С., Габдрахманова С. Ф., Хисамутдинова Р. Ю. Изучение ноотропной и антигипоксической активности 5-амино-экзо-3-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]декан-4-она. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019; 8(1): 86–90.

## STUDY OF NOOTROPIC AND ANTI-HYPOXIC ACTIVITY OF 5-AMINO-3-EXO-AZATRICYCLO[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]DECAN-4-ON

T. A. Sapozhnikova<sup>1\*</sup>, N. S. Makara<sup>1</sup>, S. F. Gabdrakhmanova<sup>1</sup>, R. Yu. Khisamutdinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> – Ufa Institute of the Chemistry – Subdivision Ufa Federal Research Centre RAS, Oktyabrya av., 71, Ufa, 450054, Russia

\*Corresponding author: T. A. Sapozhnikova. E-mail: newpharm@anrb.ru

Received: 10.10.2018. Accepted: 00.01.2019

### Abstract

**Introduction.** Nootropic drugs are components of complex therapy for various neurological dysfunctions. One of the classes of ND are pyrrolidone derivatives, which, in addition to a direct effect on cognitive functions, increase the brain's resistance to hypoxia.

**Aim.** The work was to study the effect of the 3-aminopyrrolidin-2-one derivative containing the norbornane fragment (P-11) on different memory phases in rats and to evaluate its antihypoxic properties.

**Materials and methods.** The effect of P-11 on memory was assessed on passive avoidance test (PAT) in rats. The antihypoxic properties of P-11 were studied on a model of acute normobaric hypoxia with hypercapnia, assessing the life span of laboratory animals and the level of lipid peroxidation processes in the brain.

**Results and discussion.** It was shown that the introduction of P-11 at different stages of the development of passive avoidance reaction improves the ability of animals to learn and extract a memorable trace of pain stimulation 24 hours after the development of a reflex. On a model of normobaric hypoxia with a single injection, P-11 showed a tendency to increase the life span of rats relative to the control, and with a 14-day treatment, pronounced antihypoxic properties were observed compared with other pyrrolidone derivatives, pyracetam and phenotropil, which manifested in an increase in life span of mice, as well as in lowering lipid peroxidation processes in brain tissue.

**Conclusion.** Thus, it was shown that a new derivative 3-aminopyrrolidin-2-one exhibits nootropic and antihypoxic properties.

**Keywords:** 5-amino-3-exo-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-4-on, activity, nootropic activity, passive avoidance task, antihypoxic activity, normobaric hypoxia.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

**For citation:** Sapozhnikova T. A., Makara N. S., Gabdrakhmanova S. F., Khisamutdinova R. Yu. Study of nootropic and anti-hypoxic activity of 5-amino-3-exo-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-4-on. *Drug development & registration*. 2019; 8(1): 86–90.

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из компонентов комплексной терапии неврологических дисфункций являются ноотропные препараты (НП), которые улучшают физиологические процессы, связанные с памятью, вниманием и обучением [6, с. 1795, 1797–1798]. НП востребованы при реабилитации после инсультов, хронической церебро-

васкулярной недостаточности (включая сосудистую деменцию), при черепно-мозговых травмах, при поражениях мозга нейродегенеративного характера, болезни Альцгеймера, нарушениях функций головного мозга, вызванных алкоголизмом, острых нейроинфекциях и др. [5, с. 565]. Основная область применения ноотропов у здоровых людей – это профилактика стрессов и поддержание работоспособности в критических

ситуациях, при повышенных физических и интеллектуальных нагрузках [7, с. 910].

В качестве НП в клинической практике применяют препараты различных классов, среди них – производные пирролидона, представителем которых является пиррацетам (2-оксо-1-пирролидинилацетамид) – первый синтетический препарат ноотропного действия, и его производное фенотропил (N-карбамоил-метил-4-фенил-2-пирролидон), которые, помимо собственно ноотропного действия, повышают устойчивость тканей мозга к гипоксии и токсическим воздействиям, фенотропил также обладает противосудорожным действием и анксиолитической активностью [6, с. 1795; 4, с. 407]. Целью данной работы было изучение влияния нового производного 3-аминопирролидин-2-она, содержащего норборнанный фрагмент (P-11), синтезированного в УФИХ РАН (лаборатория биоорганической химии и катализа зав. лаб., д.х.н. В. А. Докичев) на различные фазы памяти на модели выработки УРПИ у крыс и на продолжительность жизни мышей и крысят в условиях нормобарической гипоксии. Ранее были показаны его антиаритмические свойства и изучена субхроническая токсичность [5, с. 9; 4, с. 90].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили на 112 взрослых крысах и крысятах линии Вистар обоего пола массой 170–200 г и 60 г и на 40 беспородных белых мышьях-самцах массой 18–20 г (питомник лабораторных животных «Рапполово», Санкт-Петербург). Животных содержали в стандартных условиях вивария, на стандартном рационе. Этические принципы обращения с лабораторными животными соблюдали согласно «European Convention for the Protection of Vertebral Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. CETS No. 123».

Влияние P-11 на различные фазы памяти изучали на модели выработки условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) у крыс [2, с. 279]. Метод состоял из двух этапов: обучение навыку и воспроизведение его сохранности. Воспроизведение навыка УРПИ осуществляли через 24 часа после обучения – регистрировали латентный период первого захода, количество заходов в темный отсек, а также общее время нахождения в темном отсеке. P-11 и препарат сравнения пиррацетам (Облфарм, Россия, таблетки, 800 мг, серия 60216, срок годности до 03.2019) вводили перорально: за 1 час до обучения (влияние на процесс ввода и первоначальной обработки информации). При изучении влияния на процессы консолидации и воспроизведения информации, P-11 и препарат сравнения вводили непосредственно после обучения и за 30 минут до воспроизведения навыка. Контрольные животные получали физиологический раствор в эквиваленте. Через 24 часа регистрировали латентный период первого захода в темный отсек и процент животных, не вошедших в темный отсек. P-11 вводили в дозах 23 мг/кг (1/30 от ЛД<sub>50</sub>) и 46 мг/кг (1/15 от ЛД<sub>50</sub>) препарат сравнения пиррацетам – в дозе 400 мг/кг [5, с. 566].

Противогипоксические свойства P-11 изучали на модели нормобарической гипоксии с гиперкапнией («баночная» гипоксия) [2, с. 285]. Для этого мышь или крысенка помещали в стеклянную емкость объемом 200 см<sup>3</sup>, которую герметично закрывали, при этом происходило постепенное снижение содержания кислорода и повышение рСО<sub>2</sub> в воздухе за счет дыхания животного. Регистрировали время выживания животного в условиях гипоксии (в минутах) и выражали в процентах относительно контроля. P-11 и препараты сравнения – фенотропил (Valenta, Россия, таблетки 100 мг, серия 150614, срок годности 07.2019) и пиррацетам (Облфарм, Россия, таблетки, 800 мг, серия 60216, срок годности до 03.2019) вводили профилактически перорально по двум схемам: однократно, за час до эксперимента, и в течение 14 дней до эксперимента. При разовом введении доза P-11 составила 23 мг/кг, препаратов сравнения – 100 мг/кг. При курсовом введении суточная доза P-11 и препаратов сравнения составила – 3 мг/кг (исходя из суточной терапевтической дозы фенотропила 200 мг для взрослого человека массой 70 кг). Суммарная доза за 14 дней составила 42 мг/кг. На 15-й день после воспроизведения гипоксии, животных декапитировали, головной мозг извлекали и гомогенизировали в физиологическом растворе. Об активности процессов липопероксидации судили по уровню малонового диальдегида (МДА), определяемого общепринятым спектрофотометрическим методом [3, с. 66–68].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета Statistica 10 фирмы StatSoft. Данные представлены как средние и их средние ошибки (M±m). Для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента, эффект считали достоверным при p<0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По полученным данным, соединение P-11 в исследуемых дозах улучшало обучаемость животных, позитивно влияя на процессы ввода и первоначальной обработки информации. Наиболее выраженный ноотропный эффект наблюдали в дозе 23 мг/кг (1/30 от ЛД<sub>50</sub>). У животных данной группы увеличилось время латентного периода первого захода в темный отсек и уменьшилось время пребывания в темном отсеке и количество заходов в темный отсек по сравнению с дозой 46 мг/кг и группой контроля (p<0,001) (таблица 1).

В эксперименте по изучению влияния P-11 на процесс консолидации памяти на этапе обучения рефлексу время латентного периода первого захода в темный отсек было статистически незначимо между группами и составило в контроле – 11,1±1,75 с, в группе пиррацетама – 9,9±1,92 с и в группе P-11 – 10,8±1,38 с. Через 24 часа на этапе проверки выработанного рефлекса в контрольной группе время латентного периода первого захода в темный отсек было 4,5±2,89 с. Введение P-11 в дозе 23 мг/кг сразу после обучения увеличивало латентный период первого захода в темный отсек в 29 раз (p<0,01) по сравнению с контролем и было статис-

Таблица 1. Влияние 5-амино-экс-3-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]декан-4-она на процесс ввода и первоначальной обработки информации в тесте УРПИ у крыс, M±m, (n=8)

Table 1. The effect of 5-amino-exo-3-azatricyclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-4-it on the input process and the initial processing of information in the passive magnetic test in rats, M±m, (n=8)

Группы	Первый день (обучение)		Второй день (воспроизведение)		
	Латентный период, с	Количество заходов	Латентный период, с	Количество заходов	Время в темной камере, с
Контроль	17,4±2,9	1,4±0,2	2,0±0,6*#	2,8±0,2*#	191,0±30,5**
Пирацетам, 400 мг/кг	16,2±2,3	1,0±0,2	239,0±11,8**	0,6±0,1**	30,0 ± 6,3**
P-11, 23 мг/кг	28,0±3,8	1,2±0,2	192,8±7,4**	0,9±0,2**	52,5±17,7**
P-11, 46 мг/кг	10,1±0,8	1,4±0,2	66,4±2,7**	1,2±0,4**	69,8±11,7**

Примечание: \* – p<0,001 – по сравнению с контролем; \*\* – p<0,01 – по сравнению с контролем; # – p<0,001 – по сравнению с исходными данными.

тически незначимо ниже (132,5±14,3 с p>0,05) времени латентного периода группы пирацетама (143,1±12,5 с) (рисунок 1). Животных, не вошедших в темный отсек, было больше всего в группах пирацетама и P-11 (50% и 37,5% соответственно), в группе контроля – 12,5%.

с пирацетамом (60,7±4,23 с). Данные соединения увеличивали латентное время первого захода в 18,5 раза (p<0,01) и 16,4 раза (p<0,01) по сравнению с контролем (рисунок 2). Количество животных, не вошедших в темный отсек в группе P-11 было 63%, в группе пирацетама – 25%. В группе контроля не вошедших животных не наблюдали.

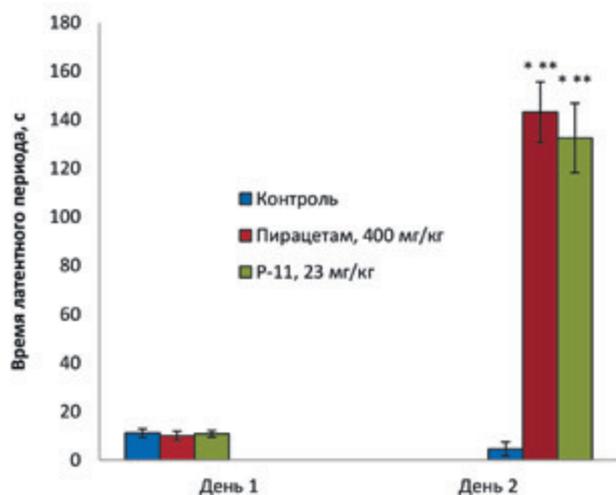


Рисунок 1. Время латентного периода первого захода в темный отсек (секунды) в первый день обучения и через 24 часа. При введении P-11 после процедуры обучения (действие на процесс консолидации памяти у крыс), (M±m); \* – p<0,01 – данные достоверны относительно контроля; \*\* – p<0,01 – данные достоверны относительно дня обучения. Количество животных в группе – 8

Figure 1. The time of the latent period of the first entry into the dark compartment (seconds) on the first day of training and after 24 hours. With the introduction of P-11 after the learning procedure (effect on the process of memory consolidation in rats), (M±m); \* – p<0.01 – data are reliable relative to the control; \*\* – p<0.01 – data are reliable relative to the day of study. The number of animals in the group – 8

В эксперименте по изучению влияния P-11 на процесс воспроизведения информации, на этапе обучения, время латентного периода первого захода в темный отсек в группах контроля, пирацетама и P-11 было 13,4±2,94 с, 17,1±2,31 с и 12,7±1,09 с соответственно, данные статистически незначимы. Через 24 ч на этапе воспроизведения условного рефлекса в группе контроля латентное время составило 3,7±1,83 с. P-11 проявил более выраженный эффект (68,3±3,98 с) по сравнению

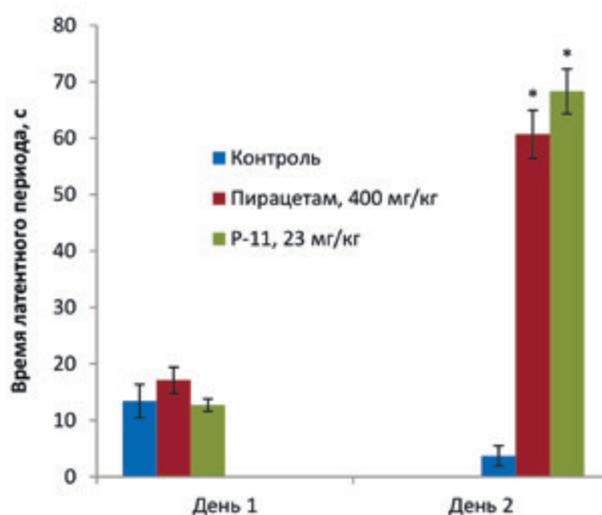


Рисунок 2. Время латентного периода первого захода в темный отсек в первый день обучения и через 24 часа при введении P-11 перед воспроизведением навыка (действие на процесс воспроизведения информации о болевом раздражении у крыс), (M±m); \* – p<0,01 – данные достоверны относительно контроля. Количество животных в группе – 8

Figure 2. The time of the latent period of the first entry into the dark compartment on the first day of training and after 24 hours with the introduction of P – 11 before playing the skill (effect on the process of reproducing information about pain stimulation in rats) (M±m); \* – p<0.01 – data are reliable relative to the control. The number of animals in the group – 8

На модели нормобарической гипоксии было показано, что P-11 при однократном введении статистически недостоверно увеличивал продолжительность жизни крысят по сравнению с контролем (66,8±3,8 мин и 64,7±3,0 мин, соответственно). Время выживания на фоне введения P-11 было аналогично этому показателю в группах животных получавших фенотропил и пирацетам (66,1±2,97 мин и 68,6±4,51 мин, соответственно) (рисунок 3).

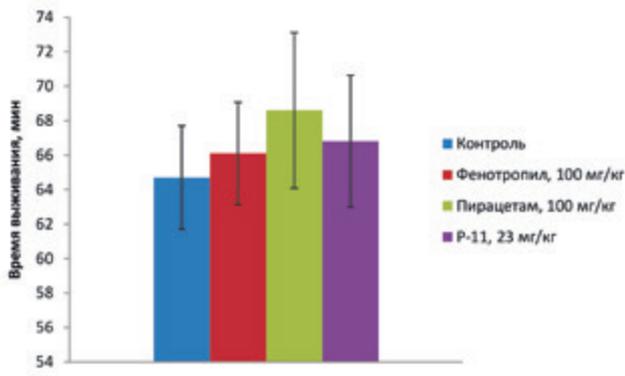


Рисунок 3. Влияние P-11 на время выживания крысят в условиях нормобарической гипоксии, ( $M \pm m$ ). Количество животных в группе – 8

Figure 3. The effect of P-11 on the survival time of rats in the conditions of normobaric hypoxia, ( $M \pm m$ ). The number of animals in the group – 8

В следующем эксперименте P-11 и препараты сравнения вводили в течение 14 дней до воспроизведения гипоксии. Продолжительность жизни в условиях гипоксии у контрольных животных была  $22,54 \pm 0,72$  мин. В группе P-11 время выживания мышей увеличилось до 26,0 мин ( $p < 0,05$ , достоверно по сравнению с контролем) и было выше, чем при применении фенотропила ( $24,50 \pm 1,05$  мин) и пирацетама ( $23,97 \pm 0,68$  мин) (рисунок 4).

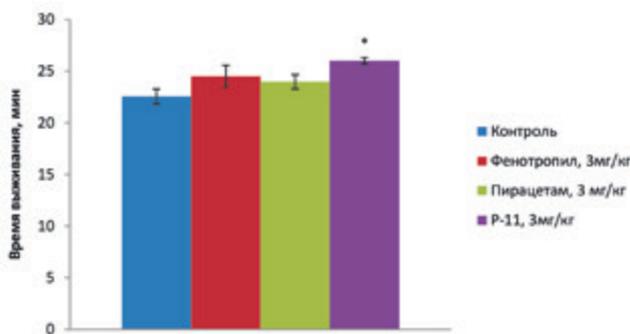


Рисунок 4. Влияние P-11 на время выживания мышей в условиях нормобарической гипоксии, ( $M \pm m$ ); \* –  $p < 0,05$  – данные достоверны по отношению к контрольной группе. Количество животных в группе – 8

Figure 4. The effect of P-11 on the survival time of mice under conditions of normobaric hypoxia, ( $M \pm m$ ); \* –  $p < 0,05$  – data are reliable with respect to the control group. The number of animals in the group – 8

Нормобарическая гипоксия с гиперкапнией сопровождалась нарастанием уровня МДА в тканях головного мозга экспериментальных животных по сравнению с интактными ( $27,8 \pm 0,9$  и  $9,4 \pm 0,8$  нмоль/г,  $p < 0,001$ , соответственно). Наибольшую активность проявил P-11, снизивший показатель липопероксидации в 1,5 раза ( $19,1 \pm 1,8$  нмоль/г,  $p < 0,001$ ) относительно контроля. Препараты сравнения фенотропил и пирацетам понижа-

ли уровень МДА в 1,4 раза ( $19,4 \pm 1,6$  нмоль/г  $p < 0,001$ ) и в 1,2 раза ( $23,4 \pm 1,4$  нмоль/г,  $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем (рисунок 5).

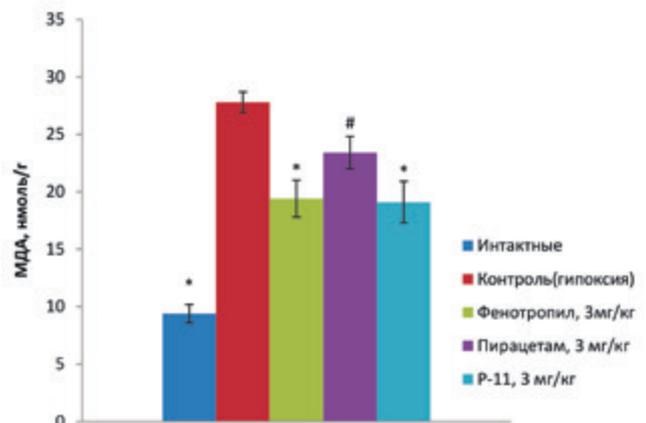


Рисунок 5. Влияние P-11 на уровень малонового диальдегида (МДА, нмоль/г) в головном мозге мышей в условиях нормобарической гипоксии, ( $M \pm m$ ); \* –  $p < 0,001$ ; # –  $p < 0,05$  – данные достоверны по отношению к контролю с гипоксией. Количество животных в группе – 8

Figure 5. The effect of P-11 on the level of malondialdehyde (MDA, nmol/g) in the brain of mice under conditions of normobaric hypoxia, ( $M \pm m$ ); \* –  $p < 0,001$ ; # –  $p < 0,05$  – data are reliable with respect to the control with hypoxia. The number of animals in the group – 8

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение ноотропной активности 3-аминопирролидин-2-она, соединенного с норборнанным фрагментом показало, что введение соединения на разных этапах выработки УРПИ улучшает способность животных к обучению и извлечению памятного следа о болевом раздражении через 24 часа после выработки рефлекса. Наиболее выраженные ноотропные свойства по сравнению с пирацетамом были отмечены у P-11 при его введении на этапе воспроизведения информации.

На модели нормобарической гипоксии при однократном введении P-11 проявил тенденцию к увеличению продолжительности жизни крысят относительно контроля, а при 14-дневном введении наблюдали выраженные антигипоксические свойства по сравнению с другими производными пирролидона – пирацетамом и фенотропилом, проявляющиеся в увеличении времени выживания мышей, а также в понижении процессов ПОЛ в ткани головного мозга.

Работа выполнена в рамках темы госзадания № АААА-А17-117011910032-4.

## ЛИТЕРАТУРА

- Вахитова Ю. В., Антипина Е. И., Ямиданов Р. С., Хисамутдинова Р.Ю. Идентификация генов-мишеней 5-аминоэкто-3-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]декан-4-она на модели аритмии *in vivo*.

- Биоорганическая химия. 2011; 6(37): 9–11. Doi.org/10.1134/S1068162011060148.
2. Миронов А. Н., Бунатян Н. Д. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. – М.: Гриф и К, 2012; 944 с.
  3. Современные методы в биохимии / Под. ред. акад. В. Н. Ореховича. – М.: Медицина. 1977; С. 66–68.
  4. Хисамутдинова Р. Ю., Сапожникова Т. А., Макара Н. С., Габдрахманова С. Ф., Зарудий Ф. С. Экспериментальное изучение антиаритмической активности и хронической токсичности 5-амино-эзо-3-азатрицикло[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]декан-4-она. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2015; 2(11): 90–93.
  5. Цыпышева И. П., Ковальская А. В., Макара Н. С., Лобов А. Н., Петренко И. А., Галкин Е. Г., Сапожникова Т. А., Зарудий Ф. С., Юнусов М. С. Синтез и специфическая ноотропная активность производных (-)-цитизина, имеющих в структуре фрагменты карбамидов и тиокарбамидов. *Химия природных соединений*. 2012; 4: 565. Doi.org/10.1007/s10600-012-0329-7.
  6. Martino M. V., Guandalini L., Mannelli L. C. Di, Menicatti M., Bartolucci G., Dei S., Manetti D., Teodori E., Ghelardini C., Romanelli M. Piperazines as nootropic agents: New derivatives of the potent cognition-enhancer DM235 carrying hydrophilic substituents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2017; 25: 1795–1803. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.02.019.
  7. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Makara N. S., Petrova P. R., Farafontova E. I., Zainullina L. F., Vakhitova Yu. V., Zarudii F. S. Synthesis and nootropic activity of new 3-amino-12-n-methylcytisine derivatives. *Chemistry of Natural Compounds*. 2015; 5(51): 910–915. Doi.org/10.1007/s10600-015-1446-x.
  8. Zveiniece L., Svalbe B., Veinberg G., Grinberga S., Vorona M., Kalvinsh I., Dambrova M. Investigation into stereoselective pharmacological activity of phenotropil. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2011; 109: 407–412. Doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00742.x.

## REFERENCES

1. Vakhitova Yu. V., Antipina E. I., Yamidanov R. S., Khisamutdinova R. Yu. Identification of target genes 5-amino-exo-3-azatricyclo [5.2.1.0<sup>2,6</sup>] decan-4-one in vivo model of arrhythmia. *Bioorganic chemistry*. 2011; 6 (37): 9–11. Doi.org/10.1134/S1068162011060148 (In Russ.).
2. Mironov A. N. Bunatjan N. D. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. – М.: *Grief and K*, 2012; 944 p. (In Russ.).
3. Modern methods in biochemistry / Under. ed. Acad. V. N. Orekhovich. – М.: *Medicine*. 1977; Pp. 66–68 (In Russ.).
4. Khisamutdinova R. Yu., Sapozhnikova T. A., Makara N. S., Gabdrakhmanova S. F., Zarudii F. C. Experimental study of the antiarrhythmic activity and chronic toxicity of 5-amino-exo-3-azatricyclo [5.2.1.0<sup>2,6</sup>] decan-4-one. *Drugs development & registration*. 2015; 2 (11): 90–93 (In Russ.).
5. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Makara N. S., Lobov A. N., Petrenko I. A., Galkin E. G., Sapozhnikova T. A., Zarudii F. C., Yunusov M. S. Synthesis and specific nootropic activity of derivatives (-)-cytisine, having in its structure fragments of carbamides and thiocarbamides. *Chemistry of natural compounds*. 2012; 4: 565. Doi.org/10.1007/s10600-012-0329-7. (In Russ.).
6. Martino M. V., Guandalini L., Mannelli L. C. Di, Menicatti M., Bartolucci G., Dei S., Manetti D., Teodori E., Ghelardini C., Romanelli M. Piperazines as nootropic agents: New derivatives of the potent cognition-enhancer DM235 carrying hydrophilic substituents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2017; 25: 1795–1803. DOI: 10.1016/j.bmc.2017.02.019.
7. Tsypysheva I. P., Koval'skaya A. V., Lobov A. N., Makara N. S., Petrova P. R., Farafontova E. I., Zainullina L. F., Vakhitova Yu. V., Zarudii F. S. Synthesis and nootropic activity of new 3-amino-12-n-methylcytisine derivatives. *Chemistry of Natural Compounds*. 2015; 5(51): 910–915. Doi.org/10.1007/s10600-015-1446-x.
8. Zveiniece L., Svalbe B., Veinberg G., Grinberga S., Vorona M., Kalvinsh I., Dambrova M. Investigation into stereoselective pharmacological activity of phenotropil. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2011; 109: 407–412. Doi.org/10.1111/j.1742-7843.2011.00742.x.