

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

АНТИАРИТМИКИ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ КЛАССА N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОАМИДОВ. ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ДИЗАЙН.

NEW GENERATION ANTIARRHYTHMIC REMEDIES OF THE N-SUBSTITUTED AMIDOAMINES CLASS. DRUG DESIGN.

Е.Я. Борисова¹, Е.Ю. Афанасьева², Н.Ю. Борисова³,
Е.В. Арзамасцев², М.И. Черкашин³
E.Ya. Borisova¹, E.Yu. Afanas'eva², N.Yu. Borisova³,
E.V. Arzamastsev², M.I. Cherkashin³

¹ ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова, кафедра токсикологической химии

² Российский Кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, лаборатория лекарственной токсикологии

³ Московская государственная академия тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова

¹ I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Department of Toxicological Chemistry

² Institute of experimental cardiology of Russia of the Cardiology research-and-production complex of the Ministry of Public Health of Russia, Laboratory of Medicinal current Toxicology

³ M.V. Lomonosov State Academy of Fine Chemical Technology

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: полифункциональные амины, антиаритмические препараты антиаритмические индексы (LD_{50}/ED_{50} , индекс Брокка-Шнейдера - LD_{10}/ED_{90}), синтез.

KEY WORDS: polyfunctional amines, antiarrhythmic drugs, antiarrhythmic indexes (LD_{50}/ED_{50} , Brocca-Schneider index - LD_{10}/ED_{90}), synthesis.

РЕЗЮМЕ: Представлены результаты исследования по синтезу и выяснению взаимосвязи между строением, некоторыми физико-химическими характеристиками и биологическим действием замещенных аминов. Показано, что полученные при направленном синтезе гетероалифатические и алициклические аминок спирты, аминоэфир и аминоамиды являются малотоксичными веществами и обладают выраженными антиаритмическими, местноанестезирующими и анальгетическими свойствами, не уступающими, а в ряде случаев и превосходящими по активности известные средства, применяющиеся в медицинской практике. При исследовании мутагенных свойств наиболее активных по антиаритмическому действию соединений установлено, что они в испытанных концентрациях и дозах не обладают мутагенными свойствами в тесте Эймса и ДНК-повреждающим действием в SOS-хромостесте и, следовательно, не являются потенциальными канцерогенами. Выявленные в результате проведенных исследований соединения, обладающие выраженными антиаритмическими свойствами и высокими антиаритмическими индексами (LD_{50}/ED_{50} , индекс Брокка-Шнейдера - LD_{10}/ED_{90}), с амиодароноподобным механизмом действия представляют большой практический интерес для разработки на их основе

новых лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма

ABSTRACT: Some results on synthesis and bringing out the correlation between structure, some physical and chemical properties and biological effects of substituted amines are represented. The heteroaliphatic and acyclic aminoalcohols, aminoethers and aminoamides was demonstrated to be low toxicity substances with antiarrhythmic, local anesthetic, analgesic properties, highly competitive and many times more active than known antiarrhythmic used in medical practice.

Mutagenic study of compounds with the strongest antiarrhythmic action has shown that studied concentrations and doses have no mutagenic properties in Ames test and no DNA-decomposing action in SOS-chromotest. Hence, these substances do not represent potential carcinogens.

The study resulted in synthesis of substances with amiodarone-like mechanism of action, significant antiarrhythmic properties and high antiarrhythmic indexes (LD_{50}/ED_{50} , Brocca-Schneider index - LD_{10}/ED_{90}). These substances are of high practical interest in the view of the development of new medications for prevention and treatment of cardiac rhythm disturbances.

Введение

Нарушения сердечного ритма – одно из наиболее частых и тяжелых осложнений различных сердечно-сосудистых заболеваний – ишемической болезни сердца, миокардита, ревматических пороков, кардиомиопатии, гипертонической болезни и др. Аритмия и фибрилляция желудочков наблюдаются в 94% случаев у больных с инфарктом миокарда, и, как правило, являются непосредственной причиной смерти (Сметнев и др., 1995). Многообразие форм аритмий, их большая распространенность, опасность для жизни – основные причины, заставляющие создавать новые, более эффективные и безопасные лекарственные средства для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма. Несмотря на то, что в последние годы для лечения больных с аритмиями стали широко использоваться хирургические методы и имплантация различных технических устройств для электроимпульсной терапии, по-прежнему, основным методом предупреждения и лечения нарушений ритма сердца остается фармакотерапия (Борисова, Черкасова, 1967). Однако ее возможности ограничиваются рядом нежелательных побочных эффектов, характерных для большинства антиаритмиков. Отрицательное инотропное и дромотропное действие, характерное для антиаритмических препаратов, может быть причиной развития явлений сердечной недостаточности, а в 10% случаев и аритмогенного действия.

В этой связи разработка эффективной терапии нарушений сердечного ритма и поиск новых лекарственных препаратов с высокой антиаритмической активностью, лишенных нежелательных побочных эффектов, являются одной из самых актуальных проблем, стоящих перед химиками-синтетиками и фармакологами.

Материалы и методы

На кафедре органической химии Московской государственной академии тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова в содружестве с кафедрой токсикологической химии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Кардиологическим научным центром Минздрава РФ, Институтом Химической Физики им. Н.Н. Семенова РАН, проводится широкая программа исследований по поиску высокоэффективных антиаритмиков в ряду N-замещенных аминоксидов типа моноацилированных диаминов (I) и (II):



К началу настоящих исследований указанные соединения были мало изученными. Особенно это относится к аминоксидам со вторичным ($R^2 \neq H$, $R^3 = H$) и третичным ($R^2 = R^3 \neq H$) атомами углерода при амидной группе и различной длиной углеродной цепи. Гетероалифатические (II) и арилатифатические

аминоксиды с третичным C-атомом и длиной цепи между функциональными группами более четырех (I) до начала исследований вообще не были описаны в литературе, что, очевидно, связано с отсутствием доступного метода синтеза.

Нами проведена серия работ по синтезу и выяснению взаимосвязи между строением, некоторыми физико-химическими характеристиками и биологическим действием аминоксидов (I) и (II) с различными заместителями при аминной ($NR_2 = N(CH_3)_2$, $N(C_2H_5)_2$, пиперидил, морфолино, $N(C_3H_7)_2$, $N(C_4H_9)_2$), амидной ($R^1 = CH_3$, H, C_6H_5 , $CH=CH_2$, $CH_2C_6H_5$, $CH_2OC_6H_4R$, RC_6H_4 , 1-адамантил, циклогексил и др.) группах и в основной цепи ($R^2 =$ алкил, C_6H_5 , RC_6H_4 ; $R^3 = H$, алкил). Исследованы также аминоксиды с переменной длиной алифатической ($n = 1 \div 8$) и гетераалифатической ($m = 1 \div 3$; X = O, NH) цепи между функциональными группами.

В основу способа получения аминоксидов (I) и (II) положена реакция конденсации соответствующих аминоксидов с нитрилами в присутствии кислого катализатора: концентрированной серной кислоты (Борисова и др., 1989) или смеси концентрированных серной и фосфорной кислот (Борисова и др., 1989). Реакции проводились без растворителя (Борисова и др., 1969а), в уксусной кислоте (Борисова и др., 1976) или хлористом метиле (Борисова и др., 1989) (схема 1).

Исходные аминоксиды синтезированы по известным методикам или по специально разработанным

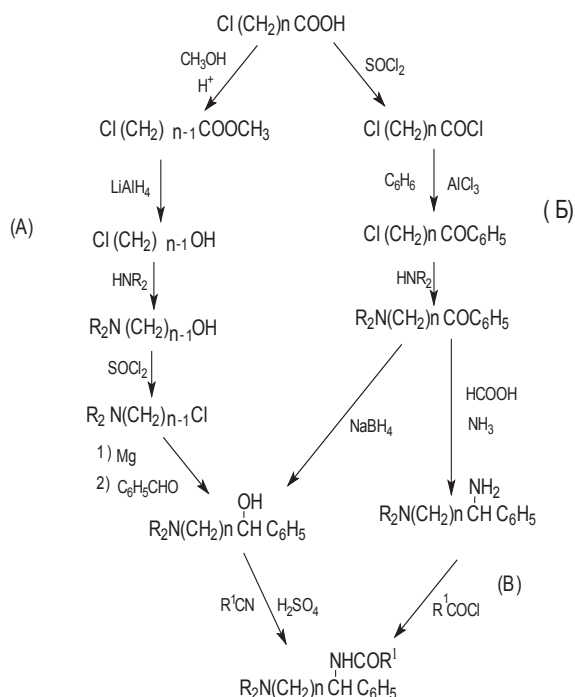


Схема 1.

нами схемам (схема 1, путь А и Б). Олигомерные аминоксиды с $n = 5-8$ синтезированы из соответствующих теломеров этилена с CCl_4 (Васильева и др., 1980; Борисова и др., 1972) или капролактама (Борисова и др., 1977а). Арилатифатические

аминоспирты получали раскрытием окиси стирола аминоалканолами (Борисова и др., 1995а) (схема 2).

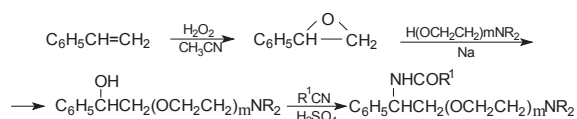


Схема 2.

Арилалифатические aminoамиды (I) с $n = 4, 6$ и гетероалифатические aminoамиды (II, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$) синтезированы из диаминов с последующим ацилированием их хлорангидридами кислот (схема 1, путь В и схемы 3 и 4). Исходные диамины получили восстановительным аминированием соответствующих аминокетонов по Лейкарту или из хлорспиртов по Габриэлю (Клочкова и др., 1998) (схема 3).

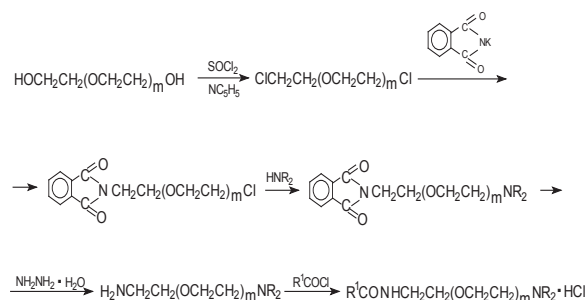


Схема 3.

Способ Габриэля имеет существенные ограничения для синтеза гетероалифатических диаминов с длинной оксиэтиленовой цепью ($m = 2, 3$ и более), поэтому нами разрабатываются технологически более простые методы оксиэтилирования аминоспиртов (схема 4).

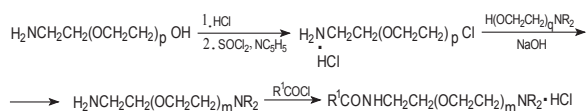


Схема 4.

Aminoамиды с различными заместителями при аминной группе синтезированы из хлорамидов с последующим их аминированием (Ван Сицунь и др., 1995).

Для каждого метода синтеза определены границы применимости и оптимальные условия проведения.

Разработанные нами методы позволяют получать практически любые соединения указанных структур (I) и (II) из промышленного сырья и делают новый класс N-замещенных aminoамидов доступным для исследований.

Результаты и обсуждение

В настоящее время не существует завершеного учения о связи между строением химических соединений и их биологической активностью. Очевидно, что всякое изменение конформации молекулы сопровождается изменениями физико-химических свойств и влияет на ее способность всасываться, проходить через мембрану, взаимодействовать с ферментами и рецепторами клетки. Поэтому нами были предприняты исследования основности большинства синтезированных aminoамидов (Борисова и др., 1969b), прочности внутримолекулярной водородной связи и комплексообразующей способности (Борисова и др., 1977b). Показано, что эти физико-химические свойства хорошо описываются индукционным влиянием заместителей в амидной, аминной группах и основной цепи и расстоянием между функциональными группами.

С целью количественной оценки влияния расстояния между функциональными группами (n) на биологическое действие aminoамидов проведен конформационный анализ полиметиленовой цепи. Анализ проводили на основе модифицированной модели изолированной молекулы Ландау и Лифшица (Черкашин и др., 1990). Выбор модели обусловлен тем, что объекты исследования, во-первых, представляют собой короткие цепные молекулы и находятся в водной среде, в которой полиметиленовая цепочка ведет себя, как в θ -условиях, т.е. как изолированная. Была рассчитана жесткость и определен средний квадрат расстояния между элементами изучаемой цепи.

По полученным данным построена пространственная форма молекулы. Внешне она представляет собой спираль (4 звена на 1 виток) с навешенными на концах заместителями (Борисова и др., 1995b).

Для изучения влияния пространственного строения на биологическую активность aminoамидов разработан способ разделения на оптические изомеры рацемических смесей ряда aminoамидов позволивший получать с выходом до 92% два энантиомера, оптическая чистота которых была подтверждена методом ПМР и составила 99% (Борисова и др., 1992).

Расчетами показано (Арутюнов, Комаров, 1988), что соотношение реагентов (1:1:131) (коэффициент разделения 1) соответствует минимуму свободной энергии системы и максимуму комбинаторной энтропии смешения реагентов и, действительно, смесь, взятая в другом соотношении, уменьшает выход полезного продукта ((+)-энантиомера) (79%).

Одной из основных задач данной работы явилась разработка научных основ системного поиска биологически активных веществ в ряду N-замещенных aminoамидов. С учетом этого, большинство синтезированных aminoамидов в виде солей и оснований исследованы на анестетическое и антиаритмическое действие. Изучено влияние структуры и пространственного строения на биологическое действие aminoамидов, что позволило предсказать и синтезировать наиболее эффективные препараты.

Совместно с лабораторией ионных каналов Института цитологии РАН разработан количественный экспресс-метод определения антиаритмической и местноанестезирующей активности на живой клетке. Определения проводились по методике прямого измерения ионных токов через натриевые каналы мембраны клеток нейробластомы мышцы клональной линии N 18 А-1. Подавление этих токов лежит в основе антиаритмического и анестетического действия соответствующих препаратов. Использована методика фиксации потенциала на мембране клетки в условиях внутриклеточного диализа, модифицированная для клеток нейробластомы (Борисова, 1992; Борисова, 1987).

Анализ полученных данных показывает, что:

- форма соединения (основание, вид соли) мало влияет на ее биологическое действие;
- удаление аминной или амидной функции приводит к потере активности;
- анестетическое и антиаритмическое действие зависит от характера аминогруппы и уменьшается в ряду $NC_5H_{10} > N(CH_3)_2 > N(C_2H_5)_2$;
- природа амидной группы – важный фактор биологического действия аминоксидов: максимальная активность обнаружена у амидов феноксиуксусной, бензойной, замещенных бензойных кислот, минимальная – у амидов уксусной кислоты; амиды 1-адамантилкарбоновой и циклогексилкарбоновой кислот занимают промежуточное положение; введение заместителей в бензольное кольцо ацильной группы чаще всего приводит к уменьшению антиаритмической активности и токсичности; местноанестезирующая активность зависит от природы этого замещения: донорные заместители снижают активность, акцепторные увеличивают;
- введение заместителей в бензольное кольцо главной цепи приводит к увеличению антиаритмического и анестетического действия в ряду $H(CH_3) < Br < Cl$;
- определяющее влияние на биологическое действие аминоксидов оказывает длина углеродной цепи: все виды активности имеют несколько максимумов при разных значениях n;
- пространственное строение влияет на биологическую активность аминоксидов: R(+)-энантиомеры по анестетическому действию в 2 раза активнее S(-)-энантиомеров и находятся на одном уровне с рацематами; по антиаритмической активности они в 4 раза активнее S(-)-энантиомеров и в 2,5 раза активнее рацематов.

Большинство исследованных соединений относятся к малотоксичным соединениям.

Известно, что бутирилхолинэстераза (БуХЭ) играет важную роль в биотрансформации местных анестетиков, участвует в гидролизе различных субстратов под действием кровяных телец человека, необходима для моторики кишечника.

Вещества, ингибирующие ее действие, имеют широкое клиническое применение. Ряд синтезированных аминоксидов был исследован на антихолинэстеразную активность. Оказалось, что аминоксиды

являются обратимыми ингибиторами БуХЭ, и их активность зависит от структуры (Черкасова, 1973). Сопоставление результатов конформационного анализа с антихолинэстеразной активностью аминоксидов показало, что в тех случаях, когда размеры молекулы согласуются с расстоянием между анионным и катионным (эстеразным) центрами фермента, наблюдаются максимумы антихолинэстеразной активности при $n = 4, 5$ и 7 (Борисова, 1990).

Определенный параллелизм между антихолинэстеразной активностью, антиаритмическим и местноанестезирующим действием аминоксидов и полученные данные о соответствии размеров молекулы и их ингибирующего действия позволили заняться прогнозированием биологической активности этого класса соединений. Так, систематическое изучение антиаритмической и местноанестезирующей активности аминоксидов выявили класс аминоксидопептанов, обладающих повышенной биологической активностью (Борисова, 1987; Борисова, 1992). Из них был выбран активный антиаритмик, который прошел углубленные фармакологические и токсикологические предклинические испытания. Теоретические расчеты, проведенные с учетом антихолинэстеразного действия, показали наличие, по крайней мере, еще двух рядов арилалифатических аминоксидов (I) с повышенным антиаритмическим и местноанестезирующим действием: аминоксидопептаны ($n = 6$) и аминоксидооктаны ($n = 7$) (Борисова, 1989; Борисова, 1990). Именно для этих соединений расстояние между аминной и амидной группами совпадает с расстоянием между активными центрами рецептора (5-6 Å) (Hille, 1977). При этом аминоксидопептан взаимодействует с центром связывания А (Anionic site), амидная группа (амидный карбонил) с центром Д (Dipole arrangement), фенильное кольцо с центром Н (Hydrophobic area for aromatic ring).

Исследования антиаритмического и местноанестезирующего действия этих групп аминоксидов (Борисова, 1986) подтвердили прогноз. Аминоксидопептаны в 6 раз, а аминоксидооктаны в 20 раз активнее аминоксидопептанов ряда.

С целью уменьшения жесткости цепи между функциональными группами нами синтезированы и испытаны на биологическое действие аминоксиды оксиэтиленового ряда, в которых в метиленовую цепь включены атомы кислорода. Исследования показали благотворное влияние гетероатома на антиаритмическое действие соединений: активными оказались не только аминоксиды, но аминоксидоэфиры и аминоксидспирты этого ряда (Борисова и др., 1999а).

Использование данных по физико-химическим свойствам концевых групп в аминоксидах (основность, прочность водородной связи, способность к комплексообразованию) позволило выбрать наиболее эффективные соединения в гептановом, октановом и оксиэтиленовом рядах для испытания на животных. Углубленные фармакологические и токсикологические испытания на животных проводились в Кардиологическом научном центре Минздрава РФ.

Испытания антиаритмической активности аминоксидов

амидов проводили на различных моделях нарушения сердечного ритма. В качестве препаратов сравнения были выбраны: амиодарон, новокаиамид, обзидан, этаизин, верапамил, хинидин нитроглицерин. Проведенные исследования показали, что все изученные аминокамиды предупреждают и купируют экспериментальные аритмии, обладают свойством понижать возбудимость сердечной мышцы и тормозить проведение импульсов в проводящей системе сердца. Противоаритмический эффект проявляется при различных способах введения: внутрь, под кожу и в вену.

Сравнение антиаритмических свойств аминокамидов и широко используемых в медицине антиаритмиков свидетельствует о заметных преимуществах новых оригинальных соединений, принадлежащих к классу аминокамидов (Борисова и др., 1997; Борисова и др., 1999b). Они обладают меньшей токсичностью, большим терапевтическим индексом (LD_{50}/ED_{50}).

Терапевтический индекс изучаемых соединений на модели аконитиновой аритмии у крыс находился в пределах 1820-5625. Полученные в экспериментах данные свидетельствуют о выраженных антиаритмических свойствах аминокамидов и о перспективности дальнейшего, более углубленного изучения наиболее активных веществ этого класса.

В результате проведенных исследований выявлено, что в диапазоне испытанных доз аминокамиды проявляют выраженное антиаритмическое действие на модели аконитиновой аритмии у крыс, на модели бариевой аритмии у крыс и кроликов, на модели хлоридкальциевой аритмии у крыс, при нарушениях ритма сердца при передозировке сердечных гликозидов (строфантин К) у морских свинок, на адреналиновой модели нарушений сердечного ритма у крыс, а также при аритмиях при питуитриновом коронарораспазме у кроликов.

Далее исследовалась местноанестезирующая и анальгетическая активность. Проведенные исследования показали, что аминокамиды являются малотоксичными веществами, обладают выраженной местноанестезирующей активностью и центральным анальгетическим действием, не уступающим по эффективности действия применяемым в настоящее время известным лекарственным средствам тримеканину и анальгину. Также эти соединения проявляют выраженные антиаритмические свойства, превосходящие используемые в медицинской практике лекарственные препараты – хинидин, новокаиамид, лидокаин и этаизин. Аминокамиды являются препаратами комбинированного действия и перспективны для разработки на их основе новых высокоэффективных лекарственных средств для лечения нарушений сердечного ритма, местной анестезии и анальгезии (Борисова и др., 1999b).

Ряд аминокамидов был исследован на способность ингибировать перенос ионов кальция в клетку мышцы. Известно, что ингибирование и перенос ионов кальция через клеточную мембрану молекулами вещества лежит в основе действия биостимуляторов. Проведенные исследования обнаружили биостиму-

лирующую активность у некоторых аминокамидов, причем влияние структуры на активность носит такой же характер, как и у других видов фармакологической активности.

С целью разработки новых лекарственных форм новых эффективных антиаритмиков, анестетиков и биостимуляторов в ряду аминокамидов получены соединения включения путем молекулярной инкапсуляции в молекулу β -циклодекстрина. Соединения включения получали в соотношении 2:1. Исследования фармакологической активности полученных соединений включения показывает пролонгирующий эффект и снижение их токсичности по сравнению с исходными аминокамидами (Компанцева и др., 1998).

Заключение.

Таким образом, впервые полученные при направленном синтезе арилалифатические (I) и гетероалифатические аминокамиды (II), аминоканолы и аминоканолы являются малотоксичными веществами и обладают выраженными антиаритмическими свойствами, не уступающими, а в ряде случаев и превосходящими (на несколько порядков) по активности известные антиаритмические средства, применяющиеся в медицинской практике. При этом наиболее активные арилалифатические аминокамиды (I) обладают преимущественно свойствами антиаритмиков I, III и IV классов, а гетероалифатические аминокамиды (II), аминоканолы и аминоканолы - свойствами антиаритмиков III класса. Соединения малотоксичны при различных способах введения лабораторным животным, обладают рядом фармакологических свойств и большой шириной антиаритмического действия, превосходят по терапевтическому индексу ряд известных антиаритмиков и не обладают мутагенными свойствами, ДНК-повреждающим действием и перспективны для разработки на их основе лекарственных средств для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма. Отобраны соединения, наиболее перспективные для создания лекарственного средства неотложной терапии при желудочковых аритмиях (экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия).

Разрабатывается технология получения наиболее перспективных препаратов.

Проведенные исследования позволяют говорить о создании нового поколения антиаритмиков класса N-замещенных аминокамидов с помощью лекарственного дизайна.

Литература

- Абдалла А., Мазур Н.А., Шестакова Н.В., Сумароков А.Б. 1990. // Кардиология. Т.30. №1. С.95.
Арутюнов Б.А., Комаров В.М. 1988. // Тез. докл. всес. совещ. - семин. Тамбов. С.60.
Борисова Е.Я., Черкасова Е.М. 1967. Синтез новых жирноароматических аминокамидов // ДАН СССР. Т.172. С.1350-1359.

- Борисова Е.Я., Скачилова С.Я., Желтухин Н.К. и др. 1989. Исследование направленности реакции Риттера в различных средах // V Московская конференция по органической химии и технологии. М. С.242.
- Борисова Е.Я., Рубцов И.А., Зайцева М.Г., Черкасова Е.М. 1969а. Аминоамиды. IV. Синтез 1-диалкиламино-2-алкил-2-фенил-2-ациламиноэтанов и 1-диалкиламино-4-алкил-4-фенил-4-ациламинобутанов. // ЖОрХ. Т.5. С.1056 -1062.
- Борисова Е.Я., Лукашова Л.А., Куянцова А.М. и др. 1976. Жирноароматические аминоамиды бутанового ряда или их соли, проявляющие анестетическую активность // Авт. свид. № 503853. БИ № 7.
- Борисова Е.Я., Петрова Т.П., Булгакова Е.И., Черкасова Е.М. 1972. Синтез жирноароматических аминокептанолов и аминонанолю // ЖОрХ. Т.8. №4. С.701.
- Борисова Е.Я., Рубцов И.А., Ботова Л.А. и др. 1977а. Синтез жирноароматических аминокетонов, аминокетолов и аминоамидов на основе капролактама // Изв. вузов. Химия и хим. технол. Т.20. №3. С.366.
- Борисова Е.Я., Головкин П.В., Клочкова А.Р. и др. 1995а. Бифункциональные амины арилалкиленового ряда. Синтез и реакционная способность // Тез. докл. Симпоз. по орг. химии (Петербургские встречи), С-Пб. Т.1. С.30.
- Борисова Е.Я., Зайцева М.Г., Черкасова Е.М. 1969б. Основность жирноароматических аминоамидов и влияние удаленных полярных заместителей на основность // Реакц. спос. орг. соед. Т.6. №19. С.135.
- Борисова Е.Я., Бучихин Е.П., Лукашова Л.А. и др. 1977б. Влияние строения на комплексообразующую способность жирноароматических аминоамидов // ЖОрХ. Т.47. №9. С.2099.
- Борисова Е.Я., Зайченко Н.Л., Григорьев Д.Н. и др. 1995б. Конформации N-замещенных арилалкиленовых аминоамидов. Спектры ЯМР 1H и ИК, компьютерный анализ // ЖОрХ. Т.31. №10. С.1542.
- Борисова Е.Я., Комаров В.М., Зубов А.Н., и др. 1992. R(+) и S(-)-5-диэтиламино-1-фенил-1-(4'-нитро-бензоил)-аминопентаны, их гидрохлориды, проявляющие анестетическую и антиаритмическую активность и способ их получения // Авт. свид. № 1711454, БИ. № 5.
- Борисова Е.Я., Зубов А.Н., Комаров В.М. и др. Аминоамиды пентанового ряда, проявляющие местноанестетическое и антиаритмическое действие // Авт. свид. № 1545519 от 30.12.87.
- Борисова Е.Я., Комаров В.М., Лукашова Л.А., Черкашин М.И. и др. 1990. Взаимосвязь между биологической активностью и конформационными характеристиками жирноароматических аминоамидов // ДАН СССР. Т.314. №2, С.576-580
- Борисова Е.Я., Комаров В.М., Зубов А.Н., Черкашин М.И. и др. 8-Диалкиламино-1-фенил-1-ациламинооктаны и их гидрохлориды, проявляющие антиаритмическую и анестетическую активность // Авт. свид. № 1695639 от 28.12.89.
- Борисова Е.Я., Комаров В.М., Зубов А.Н., Черкашин М.И. и др. N-замещенные амино-амиды гептанового ряда и их гидрохлориды, проявляющие антиаритмическую активность // Авт. свид. № 1695632 от 14.06.90.
- Борисова Е.Я., Арзамасцев Е.В., Головкин П.В. и др. // Полож. реш. от 24.03.99а о выдаче пат. по заявке N 97112414/04(013532).
- Борисова Е.Я., Бурделев О.Т., Тевяшов А.В., Борисова Н.Ю. и др. 1998. // Тез. докл. VIII Всерос. конф. "Химия для медицины и ветеринарии". Саратов. С.27.
- Борисова Е.Я., Арзамасцев Е.В., Черкашин и др. // Патент № 2041831 от 8.04.97.
- Борисова Е.Я., Арзамасцев Е.В., Черкашин и др. // Патент № 2128163 от 27.03.99б.
- Ван Сицунь, Е.Я. Борисова, П.В. Головкин и др. 1995. Новый подход к синтезу N-замещенных аминоамидов // ЖОрХ. Т.31. №8. С.1169.
- Васильева Т.Т., Королькова Т.М., Борисова Е.Я. и др. 1970. Синтез алифатических аминокетолов из 1,1,1,5-тетрахлорпентана // Изв. АН СССР. Сер. хим. №12. С.2817 -2821.
- Клочкова А.Р., Борисова Е.Я., Головкин П.В., Черкашин М.И. 1998. Синтез новых гетероалифатических аминоамидов // Тез. докл. VIII Всерос. конф. "Химия для медицины и ветеринарии". Саратов. С.83.
- Компанцева Е.В., Лукашова Л.А., Борисова Е.Я. и др. // Деп. в ВИНТИ, № 3065-В98, 21.10.98.
- Пуппи Л., Зайченко Н.Л., Борисова Е.Я. и др. 1998. // Тез. докл. VIII Всерос. конф. "Химия для медицины и ветеринарии", Саратов. С.160.
- Черкасова Е.М., Лукашова Л.А., Борисова Е.Я. 1973. Ингибирование холинэстеразы аминоамидами // Докл. АН БССР. Т.17. №11. С.1024.
- Сметнев А.С., Жаринов О.И., Чубучный В.Н. 1995. // Кардиология. Т.35. №4. С.49.
- Черкашин М.И., Борисова Е.Я., Комаров В.М., Зубов А.Н., и др. 1990. Влияние строения на биологическую активность аминоамидов // ДАН СССР. Т.313. №3. С.623.
- Borisova E. Ya., Lukashova L.A., Cherkasova E.M., Tubashova I.A. 1986. Amino-containing local anaesthetic of the bi-functional structure. Activity and structure dependence // Drug. exp. clin. res. Vol.12. P.735.
- Hille B. 1977. // J. Gen. Physiol. Vol.69. P.497.