

## СТРАТЕГИЯ СОЗДАНИЯ ДИПЕПТИДНЫХ НЕЙРОПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Т. А. Гудашева, А. П. Сколдинов<sup>1</sup>

Создание новой группы лекарственных препаратов проходит две основные стадии. Первая стадия предполагает открытие нового фармакологически активного класса химических соединений. На второй стадии происходит оптимизация структуры с точки зрения большей активности, биодоступности, уменьшения побочных эффектов.

В то время как методы оптимизации уже найденной фармакологически активной структуры хорошо разработаны (например, QSAR, Quantitative Structure-Activity Relationship), открытие новых химических групп биологически активных соединений остается наиболее трудной и дорогостоящей задачей. Ведущие фармацевтические компании США расходуют около 15 млрд долларов в год на разработку и производство лекарственных препаратов, причем, 7 – 9 млрд долларов из этой суммы выделяется на открытие новых химических групп, обладающих специфической фармакологической активностью.

При создании лекарственного препарата с использованием стратегии скрининга берутся соединения из всего арсенала органической химии, включающего сотни тысяч химических групп. В то же время природа оперирует только десятками химических групп соединений, основными из которых являются аминокислоты, пептиды, нуклеиновые кислоты, липиды и сахара. Наибольший вес в процессах нейрорегуляции имеют нейропептиды. Это наиболее мощная система нейрорегуляторов, представители которой участвуют в большом числе нейро- и психопатологических процессов.

На основании этого нами предложена концепция, согласно которой многие нейротропные лекарственные вещества с неизвестным механизмом действия являются лигандами нейропептидных рецепторов. Принятие такой концепции открывает возможность для конструирования коротких биологически активных пептидов, являющихся пространственными аналогами известных нейротропных лекарственных веществ непептидной природы. Такое конструирование, проводимое с помощью эвристических либо компьютерных методов моделирования, позволяет осуществить резкий переход от непептидных структур к качественно другим структурам пептидной природы с сохранением главной фармакологической активности. Поскольку получаемые пептиды, очевидно, ближе к эндогенным лигандам, их активность оказывается иногда на несколько порядков выше, чем у непептидного прототипа. Одновременно открывается возможность для решения других задач, имеющих важное самостоятельное значение, таких как выяснение молекулярного механизма действия известного лекарственного соединения, от-

крытие эндогенного нейропептида, миметиком которого является это лекарственное соединение, выяснение роли конкретного нейропептида в патологическом процессе, обнаружение фармакологически важного короткого фрагмента и выявление биологически активной конформации данного нейропептида. Полученная информация, в свою очередь, открывает возможность для совершенствования структуры потенциального пептидного лекарственного препарата как за счет использования дополнительных взаимодействий с местами связывания пространственно сближенных аминокислотных остатков в структуре нейропептида, так и с использованием наработанных приемов создания пептидомиметиков.

Молекулярные массы непептидных психотропных лекарственных соединений редко превосходят 500 дальтон. Поэтому их пептидные аналоги представляют ди-трипептиды. Это связано с тем, что активной конформацией нейропептидов наиболее часто бывает бета-поворотная конформация, причем с рецептором взаимодействует именно голова бета-поворота, состоящая из двух аминокислотных остатков. В свою очередь ди-трипептиды способны поступать в организм через кишечник в неизменном виде благодаря существованию систем активного и пассивного транспорта. Они также часто способны проникать и через другие барьеры организма, включая гематоэнцефалический. Это открывает возможность для энтерального применения дипептидных и трипептидных соединений, получаемых с использованием данного метода.

В данной работе представлена стратегия создания и развития пептидергических лекарственных соединений на основе структур известных непептидных лекарственных соединений — пептидный дизайн. Пептидный дизайн первоначально был разработан в процессе создания группы дипептидных ноотропов, затем общность метода была продемонстрирована на примере дипептидных нейролептиков.

### Создание дипептидных ноотропов

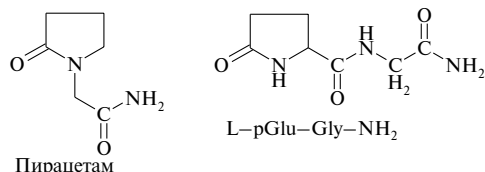
*Дизайн родоначальника группы пироглутамил-содержащих дипептидных аналогов пирацетама*

Исходя из структуры и особенностей фармакологического действия (нормализующий характер действия, куполообразная дозовая зависимость) мы высказали гипотезу о том, что классический ноотроп пирацетам (N-карбамидометилпирролидон-2) является миметиком пока неизвестного нейропептида, участвующего в регуляции процессов обучения и памяти [2].

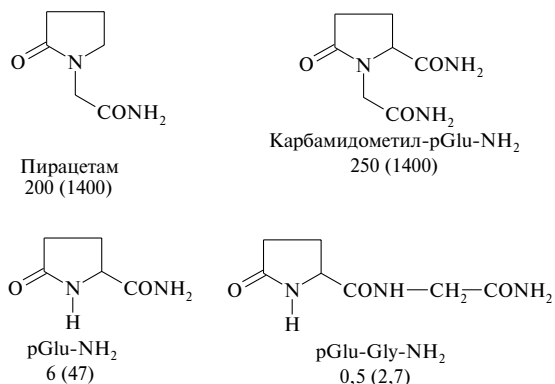
Сопоставление структуры пирацетама со структурами боковых радикалов белковых аминокислот показало, что пирролидоновый цикл пирацетама может имитировать боковой радикал пироглутаминовой кис-

<sup>1</sup> ГУ НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН, Москва, 125315, ул. Балтийская, 8.

лоты, а карбамидометильный радикал — амид глицина или глициновый фрагмент любой аминокислоты. В качестве простейшего пептидного аналога пирацетама был отобран амид пироглутамилглицина.



Был синтезирован ряд структур, обеспечивающий плавный переход от пирацетама к его простейшему пептидному аналогу [1, 2]. В этом ряду ноотропная активность неуклонно возрастала:



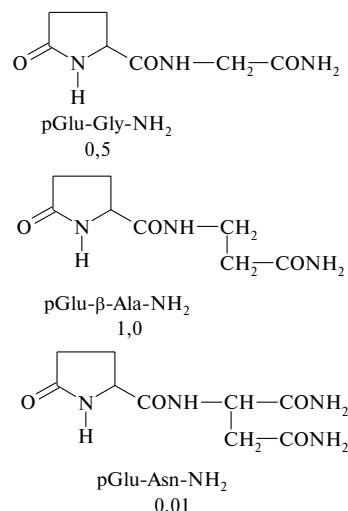
Пороговые дозы, мг/кг (мкмоль/кг) внутривенно

Это свидетельствовало о правильности выбранного направления пептидного дизайна нового эффективно-ноотропного средства. Амид пироглутамилглицина оказался в 500 раз активнее пирацетама.

*Получение группы дипептидных аналогов пирацетама*

Ноотропное действие амида пироглутамилглицина было стереоселективно: замена L-пироглутаминовой кислоты на D-пироглутаминовую приводила к обращению ноотропной активности, тогда как замена остатка глицина на остаток D-аланина не изменяла активности. Был сделан вывод, что остаток глицина свободно располагается в месте связывания гипотетического пептидного ноотропного рецептора, и на его месте должна находиться более объемная аминокислота. Замена глицина на небелковые аминокислоты, такие как β-аланин и γ-аминомасляная кислота, приводила к уменьшению ноотропной активности. Сопоставление связи структура-активность в ряду амид пироглутамилглицина – амид пироглутамил-β-аланина — амид пироглутамил-γ-аминомасляной кислоты показало, что вероятным кандидатом на роль второй аминокислоты является остаток аспарагина, имеющий в своем составе фрагменты глицина и β-аланина.

Действительно, амид пироглутамиласпарагина был в 10000 раз активнее пирацетама в тесте условного рефлекса пассивного избегания [4].



Пороговые дозы, мг/кг внутривенно

*Фармакологические свидетельства рецепторного механизма действия пироглутамилсодержащих дипептидных аналогов пирацетама*

В литературе [21] принято понимать под фармакологическими доказательствами рецепторного действия физиологически активных веществ следующие факты: стереоселективность физиологического эффекта, наличие структурно близких агонистов и антагонистов, низкие действующие дозы.

Амид пироглутамилглицина имеет один асимметрический центр, причем инверсия асимметрического центра сопровождается инверсией активности: D-энантиомер является амнестическим агентом в той же дозе (0,5 мг/кг внутривенно). Замена L-пироглутаминовой кислоты на D-пироглутаминовую в амиде пироглутамиласпарагина сопровождается потерей ноотропной активности [6]. Имеются и близкие по структуре антагонисты пироглутамилдипептидов-оптические изомеры с амнестической активностью (D-pGlu-Gly-NH<sub>2</sub>, L-pGlu-D-Asn-NH<sub>2</sub>) и цетиловый эфир пролина [3, 9]. Наконец, действующие дозы пептидных аналогов пирацетама невелики, особенно в случае амида пироглутамиласпарагина, действующего в дозе 10 мкг/кг (4 · 10<sup>-8</sup> моль/кг) при внутривенном введении.

Таким образом, была налицо вся группа химико-нейрофармакологических доказательств рецепторного механизма действия пироглутамилсодержащих пептидных аналогов пирацетама и имелись серьезные основания считать, что и структурно близкий им пирацетам также действует через гипотетические ноотропные рецепторы.

*Эндогенный прототип пироглутамилсодержащих дипептидных аналогов пирацетама. Структурно-функциональная связь пирацетама с вазопрессином*

Анализ структур известных нейропептидов позволяет сделать аргументированное предположение о существовании эндогенного лиганда гипотетических ноотропных рецепторов. Наиболее близким кандидатом на эту роль является основной метаболит вазопресси-

на [pGlu<sup>4</sup>, Cyt<sup>6</sup>]AVP(4–9), описанный в 1983 г. группой исследователей под руководством D. DeWied. Он обладает высокой мнестической активностью и не проявляет вазопрессорной активности исходного гормона. Наиболее активный дипептидный пироглутамилсодержащий аналог пирацетама амид пироглутамиласпарагина представляет N-концевой фрагмент этого эндогенного пептида [4]. Полученные нами данные о мнестической активности дипептида пироглутамиласпарагина [10] и его амида [4] указывают на важную роль N-концевого фрагмента основного метаболита вазопрессина в регуляции обучения и памяти и на существование особого подтипа “вазопрессино-вых” рецепторов, связывающих именно N-концевой фрагмент основного метаболита. Нельзя исключить существование коротких эндогенных ди-трипептидных регуляторов обучения и памяти, содержащих последовательность pGlu-Asp.

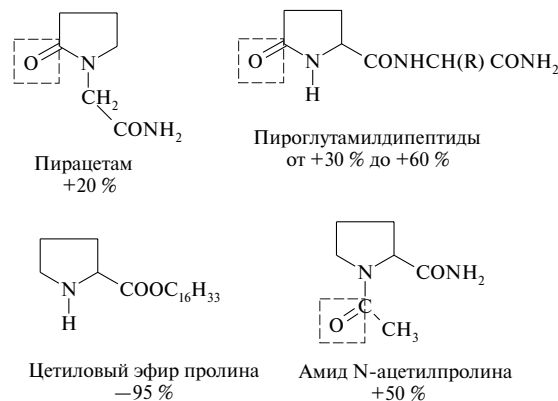
Таким образом, амид пироглутамиласпарагина перекрывает мост между классическим ноотропом пирацетамом и “пептидом памяти” вазопрессинном. Однако обнаруженные нами некоторые различия в спектре действия пирацетама и амида пироглутамиласпарагина на фазы памяти свидетельствуют о возможности существования и другого эндогенного прототипа пирацетама.

#### Дизайн родоначальника группы N-ацилпролилсодержащих дипептидных аналогов пирацетама

Помимо пироглутаминовой, имеется другая пирролидинсодержащая белковая аминокислота, структурно близкая пирацетаму – пролин. Сам пролин при введении в желудочки мозга вызывает выраженный амнестический эффект, описанный A. Cherkin в 1978 г. Пролин не способен проникать через гематоэнцефалический барьер, но специально созданное для этой цели липофильное производное, цетиловый эфир пролина, также является эффективным амнестическим агентом, способным подавлять обучаемость крыс в тесте УРПИ на 95 % [9]. Очевидно, это связано с отсутствием в его структуре лактамной оксогруппы, либо с присутствием положительного заряда на азоте пирролидинового цикла в физиологических условиях. Недостающая оксогруппа может быть введена в молекулу пролина в составе N-ацильной группы.

Действительно, цетиловый эфир N-ацетилпролина показал положительный мнестический эффект в дозе 30 мг/кг. Двукратное увеличение ноотропной активности в ряду N-ацилпролинов происходило при замене эфира на амид [5]. Амидная группа могла имитировать амидный азот пептидной связи в пептиде. В связи с этим был синтезирован N-ацилпролилсодержащий дипептид, этиловый эфир N-фенилацетилпролилглицина [14], у которого в качестве второй аминокислоты был взят глицин как фрагмент любой кодируемой аминокислоты. При этом произошло десятикратное увеличение мнестической активности. При последующей замене C-концевой эфирной группы этого дипептида на амидную увеличения активности не наблюдалось. Так было сконструировано соединение новой группы пеп-

тидных аналогов пирацетама на основе пролина — этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина (ГВС-111).



Мнестическая активность.

#### Развитие новой группы N-ацилпролилсодержащих дипептидных аналогов пирацетама. Взаимосвязь структуры и активности

Расширение группы N-ацилпролилсодержащих аналогов пирацетама было проведено путем варьирования второй аминокислоты, природы N-ацильной группы и C-концевого замещения.

Оказалось, что ноотропной активностью обладают те N-ацилдипептиды, у которых C-концевая аминокислота является аспарагином, глутамином или их фрагментом — глицином, β-аланином или γ-аминомасляной кислотой [14]. В этом проявляется сходство N-ацилпролилсодержащих и пироглутамилсодержащих дипептидов.

Показано, что в случае N-ацилпролилглицинов зависимость активности от природы N-ацильной группы практически отсутствует. Например, одинаково активны этиловые эфиры N-бензоил- и N-адамантилпролилглицина. В то же время зависимость от C-концевого заместителя достаточно строгая — активны только эфиры и незамещенные амиды, склонные к реакции образования пиперазинов. Соединения со свободным карбоксилем и замещенные амиды неактивны. Такой характер зависимости указывает на наличие механизма действия, связанного с ферментативным отщеплением N-заместителей с последующей циклизацией в цикло-пролилглицин.

Группа ноотропных N-ацилпролилдипептидов была запатентована в России и США [13, 20], один из наиболее технологичных и активных ее представителей, ГВС-111, широко исследуется в качестве перспективного ноотропа. Для этого соединения в опытах *in vitro* и *in vivo* подтверждено образование цикло-пролилглицина в качестве основного активного метаболита [16].

ГВС-111 обнаруживает ноотропную активность в батарее фармакологических тестов, таких как УРПИ, УРАИ, ТКО в интервале доз 0,1 – 10 мг/кг при внутривенном, внутрибрюшинном и энтеральном введении [11, 19].

Эффекты ГВС-111 на обучение и память являются специфическими. ГВС-111 не оказывал стимулирующего, седативного, противосудорожного действия в дозах, проявляющих ноотропную активность и не влиял на порог болевой чувствительности. Он обладает большой терапевтической широтой (50000 против 40 для пирacetама). Более подробно о фармакологических свойствах ГВС-111 см. в статьях Т. А. Ворониной и Р. У. Островской в этом номере.

*Обнаружение специфических мест связывания [<sup>3</sup>H] этилового эфира N-фенилацетилпролилглицина в мозге крыс*

Сравнение спектра ноотропной активности ГВС-111 и его биологически активного метаболита цикло-пролилглицина показывает, что они совпадают не полностью: ГВС-111 облегчает все фазы памяти (ввод информации, консолидацию и извлечение памятного следа), тогда как цикло-пролилглицин облегчает ввод информации, не влияет на консолидацию и ингибирует извлечение информации из памяти [8, 18]. Можно предположить, что наряду с действием через свой основной биологически активный метаболит, ГВС-111 воздействует на память и по другому механизму, возможно, путем взаимодействия нерасщепленной молекулы этилового эфира N-фенилацетилпролилглицина с другими рецепторами. В связи с этим была проведена работа по обнаружению специфических мест связывания [<sup>3</sup>H] этилового эфира N-фенилацетилпролилглицина в мембранах мозга крыс.

Показано, что связывание [<sup>3</sup>H]ГВС-111 с общими мембранами мозга является насыщаемым и обратимым. Мембраны мозга, денатурированные кипячением, не давали специфического связывания ГВС-111. Это свидетельствовало о белковой природе мест связывания. Специфическое связывание было стереоселективным: D-энантиомер ГВС-111 не вытеснял [<sup>3</sup>H]ГВС-111, что согласуется с фармакологическими данными об отсутствии ноотропной активности у D-энантиомера. Скэтчард-анализ кривой вытеснения меченого ГВС-111, взятого в концентрации 10 нМ, холодным ГВС-111 в интервале концентраций  $10^{-9} - 10^{-3}$  М выявил специфические места связывания [<sup>3</sup>H]ГВС-111 двух типов: высокоаффинные с  $K_d = 6,85 \cdot 10^{-7}$  М и  $B_{max} = 1,6$  пмоль/мг белка и низкоаффинные с  $K_d = 7,69 \cdot 10^{-4}$  М и  $B_{max} = 73,2$  пмоль/мг белка. Полученная величина константы диссоциации высокоаффинного места связывания ГВС-111 находится в соответствии с величиной действующих доз этого ноотропного вещества (0,1 – 1,0 мг/кг внутрибрюшинно или  $3 \cdot 10^{-7} - 3 \cdot 10^{-6}$  моль/кг).

*Новый эндогенный ноотропный дипептид цикло-пролилглицин*

При изучении метаболизма ГВС-111 в контрольных образцах экстракта мозга и плазмы крови был обнаружен пик, совпадающий с пиком синтетического цикло-пролилглицина. В связи с этим было высказано предположение о существовании эндогенного цик-

ло-пролилглицина и предпринята работа по его идентификации в мозге крыс. Показано [15], что содержащееся в ацетонитрильном экстракте мозга крыс вещество коэлюируется в условиях ВЭЖХ с пиком синтетического цикло-пролилглицина вне зависимости от типа применяемой колонки или скорости потока и состава подвижной фазы. После выделения пика, содержащего эндогенное соединение на ВЭЖХ-колонке, он разделился на два пика в условиях газожидкостной хроматографии, один из которых кохроматографировался с цикло-пролилглицином независимо от скорости газа-носителя или состава неподвижной фазы. ФАВ-масс-спектрометрия пика после ВЭЖХ показала наличие квазимолекулярного иона с  $m/z$  155, соответствующего массе протонированного цикло-пролилглицина.

Хромато-масс-спектрометрия этой же фракции ВЭЖХ показала наличие пика со временем удерживания, совпадающим со временем удерживания синтетического цикло-пролилглицина, причем их масс-спектры были идентичны. Концентрация эндогенного цикло-пролилглицина, рассчитанная по данным газожидкостной хроматографии составляет  $2,8 \pm 0,3$  нмоль/г сырого мозга. Следует отметить, что на сегодня это второй эндогенный циклодипептид, обнаруженный в мозге млекопитающих после цикло-пролилгистидина.

Цикло-пролилглицин в интервале доз 0,1 – 1 мг/кг внутрибрюшинно обращает вызванную электрошоком амнезию у крыс в тесте УРПИ на 70 – 80 %, причем этот эффект стереоселективный: активным был только L-энантиомер. Было изучено влияние цикло-пролилглицина на фазы памяти: ввод информации, перевод информации из кратковременной памяти в долговременную (консолидация), извлечение информации из памяти [8]. При введении до обучения цикло-пролилглицин улучшал обучаемость на 76 % от максимального эффекта, при введении сразу после обучения проявлял только тенденцию к улучшению воспроизведения УРПИ, при введении перед тестированием сохранности навыка цикло-пролилглицин ухудшал воспроизведение УРПИ на 95 % от максимального возможного эффекта.

Таким образом, цикло-пролилглицин не влияет на консолидацию, облегчает ввод информации и угнетает извлечение информации. В этом отношении он имеет сходство с пирacetамом. Это позволяет предположить, что пирacetам является экзогенным миметиком эндогенного цикло-пролилглицина.

## Дипептидные нейрорептики

Простейший дипептидный аналог сульпирида, амид пролилтирозина, был сконструирован [7] с применением молекулярных моделей Дрейдинга. Затем его фармакофорная конформация была определена с помощью компьютерных методов. Показано [17], что сульпирид является непептидным аналогом активного участка нейротензина. Также впервые было показано, что минимальный участок нейротензина, ответственный за нейрорептикоподобную активность последне-

го, представляет его дипептидный фрагмент NT(10–11). Торсионные углы дипептида в фармакофорной конформации были близки торсионным углам дипептидного фрагмента головы  $\beta$ -поворота. Таким образом, было показано, что пролилтирозин лежит в голове  $\beta$ -поворотной конформации нейротензина. В дальнейшем данные о биологически активной конформации нейротензина были использованы для получения трипептоидных аналогов нейротензина, представляющих N-ацилпролилтирозины с ацильной группой длиной более 6  $\sigma$ -связей, позволяющей ей занять участок связывания третьей важной аминокислоты нейротензина, Leu<sup>13</sup>. Трипептоидные аналоги нейротензина запатентованы в России [12]. Они могут стать основой для развития “идеальных” нейрорептиков, высокая антипсихотическая активность которых сочетается с большой терапевтической широтой и отсутствием экстрапирамидных побочных эффектов. Это также первый успешный дизайн потенциальных антипсихотиков-пептидных агонистов нейротензина.

Создание пептидных аналогов сульпирида показало общность предложенной нами стратегии пептидного дизайна, возможность распространения разработанных принципов на новые классы психотропных средств.

## ВЫВОДЫ

1. С использованием предложенной стратегии пептидного дизайна создан дипептидный ноотроп ГВС-111, превосходящий по активности пираретам в 2000 раз. ГВС-111 (ноопепт) проходит вторую фазу клинического изучения.

2. Открыт новый эндогенный дипептид цикло-пролилглицин, который является эндогенным прототипом пираретама.

3. Получена оригинальная группа трипептоидных аналогов нейротензина, перспективных атипичных нейрорептиков нового поколения, не обнаруживающих каталептогенной активности в дозах, превышающих активную в 1000 раз.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. В. Буров, Р. У. Островская, Т. А. Гудашева и др., Патент РФ № 2020937 (1994), *Бюл. № 19*, 15.10.94.
2. Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, С. С. Трофимов и др., *Хим.-фарм. ж.*, **19**(11), 1322 – 1324 (1985).
3. Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, М. Ю. Косой и др., *В сб. тезисов на Всесоюзной конференции “Исследование глутаматергических синапсов”*, Ленинград (1987), с. 38.
4. Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, Ф. В. Максимова и др., *Хим.-фарм. ж.*, **22**(3), 271 – 275 (1988).
5. Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, Ф. В. Максимова и др., *Хим.-фарм. ж.*, **23**(3), 276 – 281 (1989).
6. Т. А. Гудашева, Г. Г. Розанцев, Р. У. Островская и др., *Хим.-фарм. ж.*, **29**(1), 15 – 18 (1995).
7. Т. А. Гудашева, Н. И. Зайцева, Н. А. Бондаренко и др., *Хим.-фарм. ж.*, **31**(11), 10 – 16 (1997).
8. Т. А. Гудашева, Р. У. Островская, С. С. Трофимов и др., *Бюл. экпер. биол.*, **128**(10), 411 – 413 (1999).
9. Р. У. Островская, С. С. Трофимов, Н. М. Цыбина и др., *Бюл. экпер. биол.*, № 3, 311 – 314 (1985).
10. Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, С. С. Трофимов и др., Патент РФ № 1619684 приоритет от 12.04.88 (1994).
11. Р. У. Островская, Т. А. Гудашева, Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(5) 66 – 72 (2002).
12. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Т. А. Гудашева и др., Патент РФ № 2091390 (1997), *Бюл. № 27*, 27.09.97.
13. С. Б. Середенин, Т. А. Воронина, Т. А. Гудашева и др., Патент РФ № 2119496 (1998). *Бюл. № 27*, 27.09.98.
14. Т. А. Gudasheva, T. A. Voronina, R. U. Ostrovskaya, et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **31**(2), 151 – 157 (1996).
15. T. A. Gudasheva, S. S. Boyko, V. Kh. Akparov, et al., *FEBS Letters*, **391**, 149 – 152 (1996).
16. T. A. Gudasheva, S. S. Boyko, R. U. Ostrovskaya, et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinetics*, **22**(3), 245 – 252 (1997).
17. T. A. Gudasheva, T. A. Voronina, R. U. Ostrovskaya, et al., *J. Med. Chem.*, **41**, 284 – 290 (1998).
18. T. Gudasheva, R. Pearlman, R. Ostrovskaya, et al., *Pharmacologist*, **44**(2) (Suppl. 1), A<sub>44</sub> (2002).
19. R. U. Ostrovskaya, T. A. Gudasheva, S. S. Trofimov, et al., *in: Golden Ring Conference “Biological Basis of individual Sensitivity to Psychotropic Drugs”*, S. B. Seredenin, V. Longo, G. Gaviraghi (eds.), Graffham Press Ltd. 6, York Place-Edinburgh, UK (1994) 79 – 91.
20. S. B. Seredenin, T. A. Voronina, T. A. Gudasheva, et al., US patent 5, **439**, 930 (1995).
21. C. G. Wermuth, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Academic Press, San Diego, CA (1999).

Поступила 16.01.03

## A NEW STRATEGY IN NEUROPSYCHOTROPIC DIPEPTIDE DRUG DESIGN

T. A. Gudasheva and A. P. Skoldinov

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, Baltiiskaya ul. 8, Moscow, 125315 Russia

The paper considers a new strategy in the field of neuropsychotropic dipeptide drug design, the main points being as follows: (i) determination of the structural elements of dipeptides, such as fragments of amino acid side radicals and peptide bonds, in nonpeptide drugs; (ii) design of peptide analogs topologically close to the drug; (iii) synthesis and activity testing of these analogs; (iv) determination of the corresponding endogenous neuropeptide among the known neuropeptides or identification of the new neuropeptides in the brain of experimental animals. Using this approach, new pyroglutamyl- and prolyl-containing dipeptides were obtained based on the structure of the well-known classical nootropic drug piracetam. The new drugs exhibit nootropic activity in doses 100 – 10000 times lower than those of piracetam. The structure of most active pyroglutamyl dipeptide pGlu-Asn-NH<sub>2</sub> coincides with that of the N-end fragment of the endogenous memory peptide AVP(4 – 9). Noopept (N-phenylacetylprolylglycine ethyl ester), patented in Russia and USA as a new nootropic drug, is currently under stage 2 of successful clinical trials. The main metabolite of noopept, cyclo-Pro-Gly, is identical to the endogenous dipeptide designed in this work and is most close analog of piracetam with respect to pharmacological activity. The universal character of the proposed strategy is demonstrated by the design of active dipeptide analogs of an atypical neuroleptic drug sulpiride. As a result, a potential dipeptide neuroleptic dilept was obtained, which has been patented in Russia and now passes broad preclinical trials.