



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44740 (13) C2
(51) 6 A61K31/44, C07D471/02МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СТРЕС-ПРОТЕКТИВНИЙ ЗАСІБ, ЩО МАЄ АНТИАМНЕСТИЧНУ, АНТИГІПОКСИЧНУ І ПРОТИТРИВОЖНУ ДІЮ

1

2

(21) 97031512

(22) 31 03 1997

(24) 15 03 2002

(46) 15 03 2002, Бюл. № 3, 2002 р.

(72) Комісаров Ігор Васильович, Абрамець Ігор Ігорович, Дуленко Володимир Іванович, Кібальний Олександр Володимирович, Грошовий Тарас Андрійович

(73) Комісаров Ігор Васильович, Абрамець Ігор Ігорович, Дуленко Володимир Іванович, Кібальний

Олександр Володимирович, Грошовий Тарас Андрійович

(56) Авторское свидетельство СССР № 753090, 1980

(57) Застосування гідрохлориду 1-метил-3,4-(2,2-диметил-4-оксотетрагідробензо[індоло[2,3с]піридину як стрес-протективного засобу, що має антиамнестичну, антигіпоксичну і протитривожну дію

Даний винахід відноситься до області медицини, а саме до групи стрес-протективних лікарських засобів, що підвищують стійкість мозку до дії психогенних, хімічних і фізичних факторів, що ушкоджують

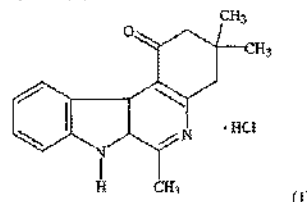
В даний час як засоби, застосовуваних у медичній практиці з метою підвищення стійкості мозку до "агресивного" впливу, використовуються ноотропи - засоби, що відновлюють увагу, пам'ять, розумову діяльність при порушеннях цих психічних функцій у результаті травми чи гіпоксії мозку, гострих розладів мозкового кровообігу, нейроінфекцій і інтоксикацій. Пірацетам (ноотропіл), фенібут, аміналон, оксипутират натрію і пантогам, застосовувани в цих цілях, ефективні, однак лише у великих (грами в добу) дозах. Як стрес-протектори вони практично неефективні при психотравмуючих випадках, істотно поступаючи в цьому відношенні бензодіазепіновим транквілізаторам (діазепам, феназепам). Останні, однак, притупляють увагу, знижують рівень активності, викликають сонливість і міорелаксацію, що ускладнює їхнє застосування в амбулаторних і екстремальних (землетрус, повінь) умовах.

Велика потреба в засобах, що підвищують стійкість і витривалість людини до впливу психогенних, хімічних і фізичних факторів, обумовлює пошук активних лікарських речовин цього типу з більш широким спектром стрес-протективної дії, чим у нині застосовуваних.

Речовини з окремим, властивим стрес-протекторам властивостями виявлені серед похід-

них β-карболіна. Як транквілізатор заявлений гідрохлорид 1-метил-3,4-Δ²,2'-диметил-4-оксотетрагідробензо[індоло[2,3с]піридину (1). Описані транквілізуючі властивості деяких інших β-карболінів. Бета-карболінові алкалоїди вінкамін і вінпоцетин полегшують запам'ятовування і збереження пам'ятного сліду у тварин. В основу винаходу покладена задача вишукування активного стрес-протектора широкого спектра дії.

Задача зважується тим, що пропонується гідрохлорид 1-метил-3,4-Δ²,2'-диметил-4-оксотетрагідробензо[індоло[2,3с]піридину формули (1).



Спосіб одержання 1 заявлений раніше

Сполука 1 має широкий спектр стрес-протективної дії, виявляє антигіпоксичну і антиамнестичну активність, перевершуючи в різних експериментальних моделях гіпоксії і амнезії еталонний препарат порівняння "Пірацетам" відповідно в 29 - 35 і 45 - 70 разів. У моделі психогенного (емоційно-болючого) стресу 1 у 2 рази менш активний, ніж діазепам ("Седуксен"), але в порівнянні з останнім має значно менш виражену загальногні-

(13) C2

(11) 44740

(19) UA

Таблиця 1

Антиамнестична і антигіпоксична активність 1 в порівнянні з активністю пірацетаму

Речовина	$ED_{50} \pm S \bar{x}$, мг/кг			
	амнезія		гіпоксія	
	електрошокова	скополамінова	з гіперкапнією	гіпобарична
(а) Сполука	$7,0 \pm 1,4^*$ $4,3 \pm 0,65^{**}$	$5,3 \pm 1,0$ $5,4 \pm 1,1$	$12,0 \pm 1,48$	$6,6 \pm 1,2$
(б) Пірацетам	$313 \pm 60,7$ $260 \pm 44,2$	$379 \pm 52,8$ $359 \pm 66,7$	$352 \pm 44,4$	$227 \pm 36,0$
відносна активність б/а	45 60	70 66	29	35

* через 1 год. / через 24 год. після амнезуючої дії.

Таблиця 2

Протитривожна і загальнопригнічуюча дія 1 в порівнянні з седуксеном

Речовина, спосіб введення	Пацюки	Миші		
	МЕД, мг/кг	$ED_{50} \pm S \bar{x}$, мг/кг, які викликають		
	Збільшення кількості взяттів води що караються	Пригнічення орієнтирна поведінки	Міорелаксацію	посилення ефекту гексенала
а. Сполука 1		$12,5 \pm 3,1$	$26,0 \pm 5,6$	$15,0 \pm 2,9$
вчеревне	1 (>4)*			
в шлунок	5 (25)			
б. Седуксен		$1,5 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,4$	$0,3 \pm 0,06$
вчеревне	0,5 (>1)			
в шлунок	2,5 (>5)			
я/б	2	8,3	7,2	50

* в дужках дози, які пригнічують спонтанну рухому активність значимо ($P < 0,05$) від контролю.

Таблиця 3

Вплив 1 і седуксену на виживаність тварин при травматичному шокові з синдромом тривалого роздавлювання

Умови досліджу	Кільк. пацієнтів в групі	з них загинули (абсолют, %) через	
		24 години	72 години
Контроль (без лікування)	10	9 (90%)	10 (100%)
Сполука 1			
1 мг/кг	7	4 (57%)	6 (86%)
3 мг/кг	17	1 (6%)	9 (53%)
10 мг/кг	7	0 (0%)	2 (29%)
30 мг/кг	7	0 (0%)	2 (29%)
седуксен, 3 мг/кг	10	6 (60%)	10 (100%)

Таблиця 4

вплив 1 на рівень гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирков системи у нетактих і травмованих пацієнтів

Умови досліджу	КРФ, гіпоталамус	АКТГ, гіпофіс	АКТГ, плазма крові	ІІ-ОКС, плазма крові
	нмоль/л (%)	нмоль/л (%)	нмоль/л (%)	пмоль/л (%)
інтактні (n=10) (контроль)	36,4±2,8 (100%)	23,6±3,2 (100%)	46,8±3,1 (100%)	0,82±0,04 (100%)
компресія 30 хв	131,2±4,2*	32,3±3,4*	124,2±3,5*	1,82±0,03*
(n=20) 3 години	126,4±0,4* (947%)	30,2±2,4* (137%)	140,5±5,1* (311%)	3,70±0,08* (460%)
декомпресія 30 хв				
(n=10) 24 години	22,1±1,1 (60%)	47,2±4,8* (200%)	27,8±2,7* (59%)	0,45±0,03* (55%)
Сполука 1 (n=10) 3 мг/кг	7,9±1,7* (22%)	18,4±1,7* (89%)	40,9±3,8 (89%)	0,82±0,02 (100%)
компресія 30 хв	88,5±3,2*	21,4±2,0	58,8±3,8*	0,94±0,02
(n=20) 3 години	70,4±3,8* (210%)	21,8±3,8 (83%)	68,6±4,4* (146%)	1,40±0,04* (170%)
декомпресія 30 хв				
(n=10) 24 години	8,7±2±2,2	24,1±1,4 (92%)	53,2±4,9 (116%)	0,8±0,01 (98%)

* зміни статистично значимі (P<0,05) в порівнянні з інтактними тваринами.