



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1433957** **A1**

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(5D) 4 С 07 С 69/40, 87/127,
А 61 К 31/22

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 4007025/31-04

(22) 08.01.86

(46) 30.10.88. Бюл. №40

(71) Институт органической химии
АН УССР, Институт фармакологии АМН
СССР и 1-й Московский медицинский
институт им. И.М.Сеченова

(72) М.О.Лозинский, Ю.Г.Бобков,
А.Ф.Шиванюк, Ю.И.Геваза, Л.Н.Марков-
ский, Г.А.Кузнецова, В.А.Маркин,
Н.Н.Клейменова, А.И.Тенцова,
А.Н.Моталов, С.Б.Середенин,
В.Ф.Катков, В.М.Виноградов
и В.И.Кулинский

(53) 547.466 (088.8)

(56) Short J.H., Biermacher U. The
synthesis of basic half esters of
dicarboxylic acids and their effects
on the cardiovascular system. Chim.
Ther., 1966, No 7, p.456-460.

(54) СУКЦИНАТ МОНО [(2-ДИМЕТИЛАМИНО)-
ЭТИЛОВОГО ЭФИРА] ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ,

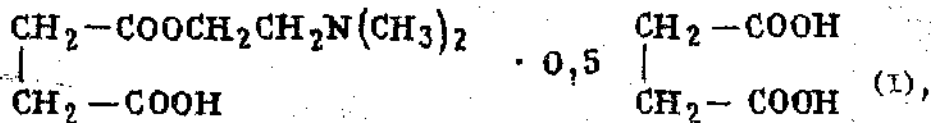
ОБЛАДАЮЩИЙ АДАПТОГЕННЫМ И СТРЕССПРО-
ТЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ

(57) Изобретение касается производ-
ных кислот, в частности сукцината мо-
но [(2-диметиламино) этилового эфира] янтарной кислоты (СЯК), который облада-
ет адаптогенным и стресспротективным
действием и может быть исполь-
зован в медицине. Цель изобретения -
создание активных веществ указанного
класса с низкой токсичностью. Синтез
СЯК ведут из моно (2-диметиламино) эти-
лового эфира [янтарной кислоты и ян-
тарной кислоты при нагревании в среде
этанола. Выход 84% и т.п. 134-136°C.
Испытания показывают, что СЯК сущест-
венно увеличивает эффект адаптации к
замерзанию и продолжительности жизни
до заморзания. Токсичность СЯК - LD₅₀ -
=10000 мг/кг, т.е. в 2 раза выше
тонибрала (4500 мг/кг). 6 табл.

(19) **SU** (11) **1433957** **A1**

Изобретение относится к новому химическому соединению, а именно к сукцинату моно [(2-диметиламино)эти-

лового эфира] янтарной кислоты формулы



обладающему адаптогенным и стресс-протективным действием, который может найти применение в экспериментальной биологии и медицине.

Цель изобретения - изыскание новых производных янтарной кислоты, обладающих выраженным адаптогенным и стресспротективным действием в сочетании с низкой токсичностью.

Поставленная цель достигается соединением формулы I.

Пример. 18,9 г (0,1 моль) моно [(2-диметиламино)этилового эфира] янтарной кислоты растворяют при нагревании в 100 мл этанола. К полученному раствору прибавляют раствор 5,9 г (0,05 моль) янтарной кислоты в 50 мл этанола. Реакционную смесь оставляют на 12 ч при 20°C, выпавший белый мелкокристаллический осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. В итоге получают 22,0 г (84%) I с т.пл. 134-136°C; R_f 0,37 ("Силуфол UV-254", н-бутанол-уксусная кислота - вода, 5:2:4).

Найдено, %: С 48,18; Н 7,47; N 5,71;

$\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{12}$

Рассчитано, %: С 48,38; Н 7,25; N 5,64.

Адаптогенное и стресспротективное действие соединения I было изучено в опытах in vivo на мышах и крысах по целому ряду тестов.

Влияние на резистентность к острому холодовому воздействию.

Исследование проводили на мышамсамцах, тетрагибридах, с массой тела 18-20 г в сравнении с известным структурным аналогом - моно [(2-диметиламино)этиловым эфиром] янтарной кислоты (тонибралом) и сукцинатом натрия.

Экспериментальных животных помещали в холодовую камеру при (-15) - (-17)°C в отдельных пластмассовых клетках, несколько ограничивающих их активность. В опытах оценивали выживаемость животных в условиях длительного (6 ч) холодового воздей-

10 вия. Исследуемые соединения вводили внутривенно за 1 ч до помещения в холодовую камеру. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор.

15 Полученные результаты представлены в табл. 1.

Влияние на содержание субстратов энергетического обмена и активность дегидрогеназ в миокарде при дозированном холодовом воздействии.

20 Исследование проводили на мышамсамцах массой 18-20 г в сравнении с тонибралом. Исследуемые соединения вводили за 1 ч до помещения экспериментальных животных в холодовую камеру с температурой -14°C. Содержание субстратов энергетического обмена и активность дегидрогеназ в миокарде определяли между 2 и 3 часом холодового воздействия общепринятыми методами: содержание глюкозы в крови - ортолуидиновым методом, гликогена в печени и миокарде - по методике Ло и соавторов, адениновые нуклеотиды миокарда и креатинфосфат определяли 25 энзиматически, активность дегидрогеназ оценивали на криостатных срезах миокарда общепринятыми гистохимическими методами. Соединение I вводили в дозе 80 мг/кг, тонибрал в дозе 30 64 мг/кг.

35 Полученные результаты представлены в табл. 2 и 3.

Как видно из данных табл. 2-3, предварительное введение соединения I способствует большей сохранности содержания глюкозы и гликогена в миокарде, повышает содержание адениловых нуклеотидов и креатинфосфата в миокарде и существенно повышает активность 45 ключевых ферментов цикла Кребса. Этот фактор может иметь существенное значение при выживаемости, так как одной из причин гибели при остром охлаждении является сердечная недостаточность.

Влияние на феномен адаптации к холодовому воздействию.

Исследование влияния соединения I на феномен адаптации к холодовому воздействию проводили по методу Ла Бланка на мышак-самцах с массой тела 18-20 г.

Экспериментальных животных помещали в холодovou камеру при -17°C на 10 мин каждый час на протяжении 9-10 ч. Через 1 сут исследовали максимальную длительность жизни животных при -17°C , содержание глюкозы в крови и гликогена в органах при дозированном (2,5 ч при -14°C) холодovом воздействии. Соединение I и тонибрал вводили сразу после серии кратковременного холодovого воздействия в дозах 80 и 64 мг/кг соответственно. В части опытов соединения I вводили за 1 ч до тестирующего холодovого воздействия.

Полученные результаты представлены в табл. 4 и 5.

Как видно из данных, приведенных в табл. 4-5, введение соединения I существенно увеличивает эффект адаптации, что проявляется в увеличении длительности жизни мышей до заморозания и в значительно большей сохранности уровня глюкозы в крови и гликогена в органах при кратковременном (2,5 ч) холодovом воздействии.

Стресспротактивная активность.

Стресспротективная активность предлагаемого соединения была изучена на модели двигательного стресса с использованием методики лишения экспериментальных животных сна, пищи и воды в медленно вращающемся барабане. Исследование проводили на 42 беспородных крысах-самцах в сравнении с тонибралом и известным транквилизатором диазепамом. Параллельно исследовали 4 группы животных. I и II группы помещали на 48 ч в барабан, вращающийся со скоростью 0,2 км/ч, а III и IV группы находились в обычных условиях и были лишены только пищи и воды. Соединение I и тонибрал вводили внутривенно в дозе 10 мг/кг 2 раза в сутки в объеме 2,5 мл в условиях двигательного стресса (I группа животных) и в обычных условиях (III группа). Контрольные животные - II группа (активный контроль) и IV группа (пассивный контроль) получали физиологический раствор. Оценку эффективности соединения I, тонибрала и диазепама, который вводили по той же

схеме в дозе 5 мг/кг, проводили по комплексу показателей, характеризующих функциональную активность ЦНС, физическую выносливость и развитие основных проявлений стресс-синдрома.

Пребывание контрольных животных в медленно вращающемся барабане на протяжении 48 ч приводило к существенному ухудшению всех исследуемых показателей, особенно показателей высшей нервной деятельности (обучение), и развитию стресс-синдрома. Состояние контрольных животных характеризовалось снижением общей поведенческой активности по тесту "открытое поле" ($37 \pm 15\%$) от уровня пассивного контроля, снижением скорости условного рефлекса избегания (УРИ) в водном лабиринте ($58 \pm 15\%$), увеличением количества ошибок за время обучения ($175 \pm 25\%$), снижением предельной физической выносливости по тесту плавание с грузом, равным 10% от массы тела, ($70 \pm 17\%$), гипертрофии надпочечников ($146 \pm 16\%$), атрофией тимуса ($49 \pm 9\%$) и образованием язв слизистой оболочки желудка ($5,25 \pm 1,0\%$).

Исследование соединения I в условиях двигательного стресса выявило его выраженное защитное действие в отношении как показателей функциональной активности ЦНС, так и в отношении развития целого ряда патофизиологических проявлений стресс-синдрома. Введение соединения I повысило общую поведенческую активность ($85 \pm 10\%$), физическую выносливость ($143 \pm 28\%$), снизило язвообразование на слизистой оболочке желудка ($4,8 \pm 1,5\%$) и полностью защитило высшую нервную деятельность в этих условиях ($100 \pm 9\%$). Аналогичные исследования были проведены с тонибралом и диазепамом.

Полученные результаты представлены в табл. 6.

Как видно из данных, приведенных в табл. 6, соединение I обладает отчетливо выраженной стресспротективной активностью и превосходит по активности тонибрал. Предлагаемое соединение имеет преимущества по сравнению с аналогом по действию - диазепамом: на фоне соединения I существенно выше поведенческая активность, значительно меньше нарушаются процессы обучения и воспроизведения навыка, значительно выше физическая выносливость на фоне стрессорного воздейст-

вия. На фоне диазепама в большей мере предупреждается язвообразование и меньше снижается весовой коэффициент тимуса, хотя гипертрофия надпочечника больше, чем при введении соединения I.

Токсичность.

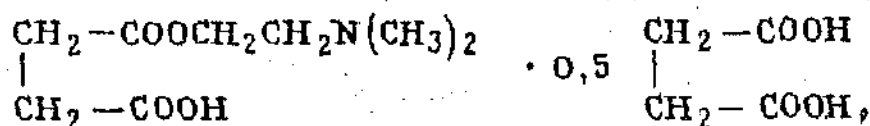
Острая токсичность соединения I и тонибрала была изучена на мышах при внутривенном и пероральном введении. Значения величин LD_{50} были рассчитаны по методу Беренса. При пероральном введении LD_{50} для соединения I превышает величину 10000 мг/кг, для тонибрала $LD_{50} = 4500$ мг/кг, при

внутрибрюшинном введении для соединения I $LD_{50} = 3040 \pm 102$ мг/кг, а для тонибрала 2650 ± 248 мг/кг.

В результате проведенных исследований установлено, что предлагаемое соединение обладает выраженным адаптогенным и стресспротективным действием в сочетании с низкой токсичностью.

Формула изобретения

Сукцинат моно ((2-диметиламино)этилового эфира) янтарной кислоты формулы



обладающий адаптогенным и стресспротективным действием.

Таблица 1
Влияние на выживаемость мышей при остром охлаждении

Соединение	Доза, мг/кг	Выживаемость в ходе опыта, %, через ч					
		1	2	3	4	5	6
Соединение I	80	100	100	100	90	70	70
Тонибрал	64	100	90	70	50	20	10
Сукцинат натрия	17	100	80	70	40	10	0

Таблица 2
Изменения биохимических показателей у мышей при дозированном холодном воздействии на фоне исследуемых соединений

Биохимический субстрат	Интактное животное	Контроль	Соединение	
			I	Тонибрал
Глюкоза крови (мг %)	79 \pm 3	42 \pm 4	80 \pm 4*	64 \pm 2
Гликоген сердца (мг/г)	3,6 \pm 0,2	1,8 \pm 0,1	2,2 \pm 0,1	1,9 \pm 0,1

Продолжение табл. 2

Биохимический субстрат	Интактное животное	Контроль	Соединение	
			I	Тонибрал
Гликоген печени (мг/кг)	35,2±4,5	8,1±0,6	9,8±1,2	6,7±0,8
АТФ (мкм/г)	2,2±0,3	1,5±0,1	1,9±0,2*	-
АДФ (мкм/г)	0,78±0,03	0,49±0,02	0,86±0,04*	-
АМФ (мкм/г)	0,51±0,02	0,45±0,01	0,32±0,02*	-
Креатинфосфат (мкм/г)	3,7±0,3	1,2±0,08	2,3±0,1*	1,4±0,04

* Различия с контрольной группой статистически достоверны.

Т а б л и ц а 3

Влияние исследуемых соединений на активность дегидрогеназ в миокарде при дозированном холодном воздействии

Дегидрогеназа	Активность дегидрогеназ в миокарде, отн.ед.		
	Контроль	Соединение	
		I	Тонибрал
Сукцинатдегидрогеназа	72,3±1,6	90,2±1,8*	75,6±2,4
Изоцитратдегидрогеназа	49,5±1,2	60,4±1,6*	58,2±1,4
Глутаматдегидрогеназа	68,8±1,5	78,3±1,7*	72,4±0,6
Пируватдегидрогеназа	56,6±1,1	68,9±1,3*	62,6±3,5
НАД Н ₂ -дегидрогеназа	69,8±1,5	73,4±2,0	70,8±2,7
НАДФ Н ₂ -дегидрогеназа	72,1±1,4	85,9±1,7	76,4±2,7
Г-6-Ф-дегидрогеназа	57,3±1,3	67,4±1,5*	60,2±1,4

* Различия с контрольной группы статистически достоверны

Т а б л и ц а 4
Максимальная длительность жизни мышей при
тестирующем холодовом воздействии

Вариант воздействия	Число животных	Длительность жизни, ч
Интактное животное	12	3,4±0,4
Предварительная адаптация	12	6,0±0,3
Предварительная адаптация + соединение I	12	10,3±0,6
Предварительная адаптация + тонибрал	12	6,2±0,4
Соединение I за 1 ч до холодового воздействия	12	7,8±0,3

Т а б л и ц а 5
Влияние исследуемых соединений на биохимические показатели при дозированном холодовом воздействии

Вариант воздействия	Глюкоза крови, мг/%	Гликоген, мг/г	
		Сердце	Печень
Интактные животные*	79±4	3,6±0,4	35,0±2,1
Контроль (2,5 ч при -14°C)	37±6	1,7±0,2	6,7±0,4
Адаптация	60±4**	2,4±0,3	20,4±1,6**
Адаптация + соединение I (сразу после адаптации)	88±2**	2,9±0,2**	18,2±2,1**
Адаптация + тонибрал (сразу после адаптации)	75±4**	2,4±0,2**	10,2±2,7**
Адаптация + соединение I (за 1 ч до холодового воздействия)	78±6**	2,6±0,4**	11,7±2,4**
Соединение I (за 1 ч до холодового воздействия)	59±2,6**	2,2±3,4**	7,1±2,6

* Интактные животные содержались при 20°C;

** Различия с контролем статистически достоверны.

Т а б л и ц а 6

Влияние исследованных соединений на показатели функциональной активности ЦНС, физическую выносливость и проявления стресс-синдрома в условиях двигательного стресс

Показатель	Контроль	Соединение		
		I	Тонибрал	Диазепам
Количество попыток достижения критерия обученности (водный лабиринт)	4,75±0,5	2,75±0,25*	4,10±0,38	7,25±0,80*
Длительность плавания, с	244±26	499±98*	325±15*	210±45
Количество язв на слизистой оболочке желудка	5,25±1,0	2,5±0,8*	4,2±0,6	1,0±0,5*
Весовой коэффициент надпочечника, г/кг исходной массы тела	1,246 ±0,028	1,83±0,016*	1,42±0,08	1,010±0,015
Весовой коэффициент тимуса, г/кг исходной массы	0,95±0,18	1,25±0,95	1,08±0,14	2,26±0,15

* Различия с контролем статистически достоверны.

Редактор Н.Киштулинец Составитель Л.Иoffee Техред А.Кравчук Корректор С.Шекмар

Заказ 5515/27 Тираж 370 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4

