

© Коллектив авторов, 2011

Р. Г. Глушков, С. Д. Южаков, М. В. Алексеев, Л. Н. Дронова, Е. Н. Салин, Н. И. Андреева, В. В. Аснина

НОВЫЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ 2-ЭТИЛ-3-(N,N-ДИМЕТИЛКАРБАМОИЛОКСИ)-6-МЕТИЛПИРИДИНА

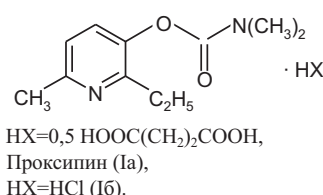
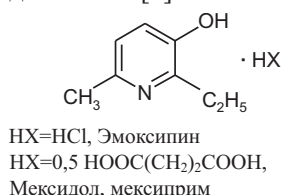
ООО "Мирфарм", Обнинск, Калужская область, Россия

Обнаружена способность янтарной кислоты потенцировать (синергизм) антигипоксическую активность производных 3-оксипиридина: сукцината (Ia) и гидрохлорида (Iб) 3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-2-этил-6-метилпиридина, что определило целесообразность создания новых комбинированных лекарственных средств, обладающих наряду с высокой антигипоксической активностью антиамнестическим и противосудорожным действием. Установлено, что антигипоксическая активность препаратов группы 3-оксипиридина повышается в ряду эмоксипин < мексидол < проксипин < Ia + янтарная кислота < Iб + янтарная кислота.

Ключевые слова: сукцинат и гидрохлорид 3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-2-этил-6-метилпиридина, их композиции с янтарной кислотой; синергизм, антигипоксическая, антиамнестическая и противосудорожная активность.

Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы в области создания лекарственных средств для лечения неврологических заболеваний, связанных с ишемией головного мозга и сопровождающихся нарушением мнестических функций, большинство существующих лекарственных средств (по данным многоцентровых клинических исследований), хотя и улучшают неврологический исход, но не снижают смертность при таких заболеваниях [1].

В комплексной терапии ишемической болезни головного мозга важная роль принадлежит препаратам ряда 3-оксипиридина: эмоксипину и мексидолу, обладающими антиоксидантным и антигипоксическим действием [2].



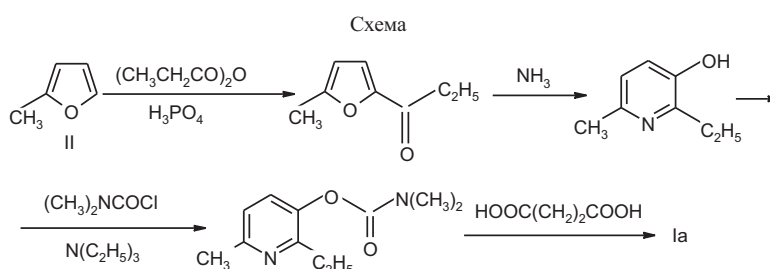
Новым структурным аналогом мексидола является 2-этил-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина сукцинат [3], который по антигипоксической ак-

тивности превосходит как эмоксипин, так и мексидол. Это соединение под названием проксипин (Ia) передано на клиническое изучение в качестве нейропротекторного средства при ишемической болезни головного мозга.

Получают проксипин (Ia) из доступного сырья (II) по схеме [3, 4].

При углубленном изучении фармакологии проксипина и его аналога в виде гидрохлорида (Iб) нами было обнаружено, что янтарная кислота усиливает антигипоксическую активность этих соединений. Следует подчеркнуть, что этот эффект носит характер синергизма (потенцирования), но не аддитивности (см. табл 1). В этой связи возникло основание для создания комбинированных антигипоксических препаратов, состоящих из гидрохлорида 2-этил-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина (Iб) или соответствующего сукцината (Ia) и янтарной кислоты.

Роль янтарной кислоты в проявлении эффекта синергизма при ее сочетании с производными 3-оксипиридина, по-видимому, связана с участием янтарной кислоты в восстановительных процессах, протекающих в органах и тканях, в том числе и в условиях различной патологии [5]. Сама янтарная кислота практи-



чески не используется в качестве лекарственного средства. В России зарегистрирован лишь диагностикум лимонтар, представляющий собой композицию лимонной и янтарной кислот, использующийся при исследовании секреторной функции желудка. Кроме того, имеются данные об его применении для профилактики и лечения алкогольной интоксикации [6]. В основном, янтарная кислота довольно широко используется в фармацевтике в качестве солеобразующего компонента ряда лекарственных средств — сукцинатов (мексидол, метопролол и др.), обеспечивающего получение водорастворимых лекарственных форм этих препаратов.

Экспериментальная химическая часть

2-Этил-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина сукцинат (Ia, проксипин). К суспензии 109,74 г (0,8 моль) 2-этил-3-окси-6-метилпиридина в 240 мл 1,2-дихлорэтана при перемешивании и температуре 22 ± 2 °С постепенно прибавляют 105,24 г (1,04 моль) триэтиламина и 111,85 г (1,04 моль) N,N-диметилкарбамоилхлорида.

Суспензию нагревают до кипения и кипятят при перемешивании 4 ч. По окончании нагрева смесь охлаждают до 22 ± 2 °С, добавляют 120 мл воды, перемешивают 10 мин, водный слой отделяют, а органический — промывают водой (2 · 60 мл) и сушат над безводным сульфатом натрия. Осушитель отфильтровывают, а

фильтрат упаривают в вакууме, к остатку прибавляют горячий раствор 47,24 г (0,4 моль) янтарной кислоты в 300 мл изопропилового спирта. Полученный раствор доводят до кипения, кипятят с активированным углем 10 мин, фильтруют и оставляют при 5–10 °С на 10–15 ч. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат при 50–60 °С, получают 151,8 г сукцината 2-этил-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина (Ia) в виде белого кристаллического порошка, хорошо растворимого в воде, спиртах и ацетоне. Из маточного раствора после удаления растворителя и перекристаллизации остатка из изопропилового спирта получают дополнительно 23,7 г продукта. Общий выход Ia составляет 175,5 г (82 %). Т. пл. 84–86 °С (из изопропилового спирта). $C_{26}H_{38}N_4O_8$. Спектр ПМР (м. д.): 1,20 (т, J = 7,5 Гц; 3 Н, CH_3 -этил); 2,50 (с, 3 Н, 6- CH_3); 2,56 (с, 2 Н, CH_2 -янтарная кислота); 2,72 (кв, J = 7,5 Гц, 2 Н, CH_2 -этил); 3,00 (с, 3 Н, CH_3 -N); 3,15 (с, 3 Н, CH_3 -N); 7,14 (г, J = 8,3 Гц, 1 Н, Н-5); 7,41 (г, J = 8,3 Гц, 1 Н, Н-4).

2-Этил-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина гидрохлорид (Iб).

К остатку после отгонки дихлорэтана, полученного из 109,74 г (0,8 моль) 2-этил-6-метил-3-оксипиридина и описанного в предыдущем примере, добавляют 850 мл этилацетата, полученный раствор обрабатывают активированным углем при температуре 22 ± 2 °С, фильтруют, к фильтрату прибавляют спиртовый рас-

Таблица 1
Антигипоксическое действие 2-этил-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина (в виде сукцината — Ia и гидрохлорида — Iб) и янтарной кислоты отдельно и в комбинации при однократном пероральном и внутрибрюшинном введении на модели гипобарической гипоксии у мышей

Препарат	Дозы, мг/кг	Длительность жизни, мин	Эффект, %
Контроль, внутрь (n = 72)	–	43,2 ± 2,1	–
Соединение Ia внутрь (n = 16)	25	80,3 ± 11,5	+ 86*
Соединение Iб внутрь (n = 16)	25	63,1 ± 6,4	+ 46*
Янтарная кислота внутрь (n = 8)	7	70,0 ± 13,8	+ 62*
Янтарная кислота внутрь (n = 29)	14	65,0 ± 5,6	+ 51*
Янтарная кислота внутрь (n = 8)	28	63,1 ± 10,5	+ 46*
Соединение Ia + янтарная кислота внутрь (n = 16)	25 7	85,0 ± 10,2	+ 97*
Соединение Ia + янтарная кислота внутрь (n = 56)	25 14	123,8 ± 13,5	+ 187*
Соединение Ia + янтарная кислота внутрь (n = 24)	25 28	133,9 ± 30,1	+ 210*
Соединение Ia + янтарная кислота внутрь (n = 16)	25 56	100,3 ± 18,2	+ 132*
Мексидол внутрь (n = 16)	100	72,5 ± 7,8	+ 41*
Контроль (n = 16)	–	51,3 ± 2,1	–
Контроль в/б (n = 24)	–	45,6 ± 1,7	–
Соединение Ia в/б (n = 8)	25	72,5 ± 5,7	+ 59*
Соединение Iб в/б (n = 8)	25	161,9 ± 36,4	+ 255*
Янтарная кислота в/б (n = 8)	14	58,8 ± 8,4	+ 28*
Соединение Ia + янтарная кислота в/б (n = 24)	25 14	305,4 ± 39,2	+ 570*
Соединение Iб + янтарная кислота в/б (n = 24)	25 14	354,0 ± 47,0	+ 676

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

твор хлористого водорода до pH 3. Получают 135,3 г гидрохлорида 3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-2-этил-6-метилпиридина (Iб) в виде белого кристаллического порошка, хорошо растворимого в воде и спиртах. Из маточного раствора после упаривания растворителя и обработки остатка 180 мл этилацетата получают дополнительно 33,1 г Iб. Общий выход гидрохлорида 2-этил-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина составляет 168,4 г (86 %). Т. пл. 181 – 183 °С (из изопропилового спирта). C₁₁H₁₇ClN₂O₂. Спектр ПМР (CD₃OD) м. д.: 1,35 (т, CH₃ CH₂); 3,02 (кв, (CH₃CH₂); 2,79 (уш. с, 6-CH₃); 3,04 и 3,19 (с, NMe₂); 7,83 (уш. д, C⁵H, JC⁵H C⁶H=8,7 Гц); 8,30 (д, (C⁴H).

Экспериментальная фармакологическая часть

Учитывая биологическую характеристику янтарной кислоты, включая наличие у нее антигипоксических свойств [7], а также спектр фармакологической активности 2-этил-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина, представляло интерес изучить антигипоксическую, антиамнестическую и противосудорожную активность проксипина (Iа) и его аналога Iб в сравнении с указанными выше видами фармакологической активности комбинированных препаратов, представляющих собой композицию проксипина (Iа) с

Таблица 2
Антигипоксическое действие 2-этил-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина (в виде сукцината — Iа и гидрохлорида — Iб) и янтарной кислоты отдельно и в комбинации при однократном пероральном и внутривенном введении на модели гипоксической гипоксии (гермокамера) у мышей

Препарат	Дозы, мг/кг	Длительность жизни, мин	Эффект, %
Контроль (n = 23)	–	23,6 ± 0,83	–
Соединение Iа внутрь (n = 5)	25	23,4 ± 0,85	0
Соединение Iа внутрь (n = 7)	150	30,8 ± 1,6	+ 36 *
Янтарная кислота внутрь (n = 7)	168	22,4 ± 2,4	0
Соединение Iа + янтарная кислота внутрь (n = 6)	25 14	22,3 ± 1,28	0
Соединение Iа + янтарная кислота внутрь (n = 14)	150 168	36,6 ± 1,2	+ 55 *
Мексидол внутрь (n = 9)	500	31,0 ± 2,3	+ 31 *
Соединение Iа в/б (n = 9)	25	30,6 ± 1,3	+ 37 *
Соединение Iа в/б (n = 5)	40	32,8 ± 2,1	+ 39 *
Соединение Iб в/б (n = 9)	25	29,8 ± 1,7	+ 26 *
Соединение Iб в/б (n = 6)	40	31,8 ± 1,28	+ 35 *
Янтарная кислота в/б (n = 5)	28	27,3 ± 2,2	+ 15
Соединение Iа + янтарная кислота в/б (n = 6)	25 28	33,0 ± 1,0	+ 40 *
Соединение Iа + янтарная кислота (n = 5)	40 28	33,0 ± 1,2	+ 40 *
Соединение Iб + янтарная кислота в/б (n = 5)	25 28	30,0 ± 1,5	+ 27 *
Соединение Iб + янтарная кислота в/б (n = 6)	40 28	33,5 ± 1,23	+ 42 *

* p < 0,05 по сравнению с контролем.

Таблица 3
Антиамнестическое действие 2-этил-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина (в виде сукцината — Iа и гидрохлорида — Iб) и янтарной кислоты отдельно и в комбинации на модели амнезии, вызываемой скополамином, в тесте условной реакции активного избегания (прыжковая камера) у крыс

День обучения	Контроль	Скополамин, 2 мг/кг в/б	Соединение Iа, 25 мг/кг, внутрь	Соединение Iб, 25 мг/кг, внутрь	Янтарная кислота, 28 мг/кг, внутрь	Соединение Iа, 25 мг/кг + янтарная кислота, 28 мг/кг внутрь	Соединение Iб, 25 мг/кг + янтарная кислота, 28 мг/кг внутрь
1	1,2 ± 0,4	0,1 ± 0,1 *	0	0,8 ± 0,4	0	0	0,7 ± 0,4
2	4,7 ± 0,7	0,5 ± 0,3 *	0	2,0 ± 1,0	0,4 ± 0,3	0,2 ± 0,2	2,3 ± 1,2
3	7,2 ± 0,5	1,6 ± 0,9 *	0,8 ± 0,5	3,3 ± 1,3	2,0 ± 0,8	1,3 ± 0,9	3,3 ± 1,3
4	7,8 ± 0,7	2,2 ± 0,9 *	1,0 ± 1,0	4,5 ± 1,6	1,5 ± 0,5	1,8 ± 1,4	4,5 ± 1,6
5	8,3 ± 0,6	2,3 ± 0,9 *	1,7 ± 1,1	4,3 ± 1,6	2,8 ± 1,0	2,5 ± 1,4	6,3 ± 1,2 **

* p < 0,05 по сравнению с контролем, ** p < 0,05 по сравнению со скополамином.

янтарной кислотой и гидрохлорида (Iб) с янтарной кислотой.

1. Изучение антигипоксического действия

1.1. Изучение на модели гипобарической гипоксии у мышей

Гипобарическую гипоксию моделировали в проточной-вытяжной барокамере объемом 3 л, создавая с помощью вакуумного насоса разрежение воздуха. Мышей массой 20 – 22 г (1 из контрольной группы и 2 из опытной) “поднимали” одновременно на высоту 11000 м (соответствующую атмосферному давлению 185 – 190 мм рт. ст.) со скоростью “подъема” 40 м/с (время “подъема” составляло 4 мин 30 с) [8]. Исследуемые вещества вводили внутрибрюшинно или перорально (в желудок с помощью зонда) отдельно или совместно. Животных контрольных (получавших по 0,2 – 0,3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида) и опытных групп помещали в барокамеру через 1 ч после введения исследуемых препаратов. Антигипоксическое действие препаратов оценивали по увеличению продолжительности жизни мышей (начиная с момента достижения “смертельной площадки” до появления последнего агонального вздоха) по сравнению с контролем.

1.2. Изучение на модели нормобарической (с гиперкапнией) гипоксии у мышей

Мышей массой 20 – 22 г (по одной) помещали в герметически закрываемые банки объемом 200 см³ через 1 ч после однократного внутрибрюшинного (в/б) или перорального введения препаратов отдельно и совместно [8]. Животные контрольной группы получали перорально 0,2 – 0,3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Антигипоксическое действие исследуемых веществ определяли по увеличению продолжительности жизни животных по сравнению с контролем.

2. Изучение антиамнестического действия

2.1. Влияние на мнестические функции у мышей в тесте условной реакции пассивного избегания

У мышей использовали условную реакцию пассивного избегания, основанную на врожденном стремлении грызунов к затемненному пространству [9]. Мышей помещали в светлый отсек 2-секционной камеры. В течение 3 мин животные могли свободно перемещаться по обоим отсекам камеры, затем им наносили в темном отсеке неустранимое болевое воздействие (электростимулы переменного тока через решетку пола, 0,6 мА). Сразу после обучения животным вводили в/б или перорально соединения Ia, Ib и янтарную кислоту отдельно или совместно, а контрольным жи-

Таблица 4
Антиамнестическое действие 2-этил-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина (в виде сукцината — Ia и гидрохлорида — Ib) и янтарной кислоты отдельно и в комбинации при однократном пероральном и внутрибрюшинном введении у мышей при амнезии, вызываемой электрошоком, по методике условной реакции пассивного избегания

Препарат	Дозы, мг/кг	Латентный период пребывания мышей в светлой камере (с) через 24 ч после	
		обучения	и последующего электрошока (амнезии)
Контроль (n = 12)	-	103 ± 10	
Соединение Ia внутрь (n = 12)	100	81 ± 13	
Соединение Ib внутрь (n = 12)	100	79 ± 13	
Янтарная кислота внутрь (n = 12)	25	90 ± 13	
Соединение Ia + янтарная кислота внутрь (n = 11)	100 25	95 ± 11	
Соединение Ib + янтарная кислота внутрь (n = 12)	100 25	117 ± 19	
Контроль (n = 12)	-		25 ± 5
Соединение Ia внутрь (n = 12)	100		29 ± 5
Соединение Ia + янтарная кислота внутрь (n = 12)	100 25		42 ± 5
Контроль (n = 12)	-		25 ± 5
Соединение Ia в/б (n = 2)	2,5		30 ± 7
Соединение Ia в/б (n = 11)	5		50 ± 9
Соединение Ia в/б (n = 11)	10		59 ± 10
Соединение Ia	25		75 ± 11
Янтарная кислота в/б (n = 12)	25		50 ± 8
Соединение Ia + янтарная кислота в/б (n = 12)	2,5 25		48 ± 6
Соединение Ia + янтарная кислота в/б (n = 12)	5 25		60 ± 7
Соединение Ia + янтарная кислота в/б (n = 15)	10 25		69 ± 8
Соединение Ia + янтарная кислота в/б (n = 14)	25 25		70 ± 9

вотным 0,2 – 0,3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Амнезию вызывали максимальным электросудорожным шоком. Электросудорожный шок наносился через электроды, наложенные на роговицу глаз (50 мА, 60 Гц, 0,2 с), с помощью генератора постоянных импульсов ЕСТ UNIT (Уго Базель, Италия). Спустя 24 ч после обучения и введения препаратов мышей тестировали, помещая их в светлый отсек камеры и регистрируя латентный период пребывания в нем. Антиамнестический эффект препаратов определяли по увеличению латентного периода перехода мышей из светлого отсека в темный.

2.2. Влияние на амнестическое действие скополамина у крыс в тесте условной реакции активного избегания

У крыс выработку условной реакции активного избегания проводили в затемненной камере с электродным полом размером 25 × 30 × 30 см и с полкой на высоте 23 см от пола (безопасное место). Крыс помещали на полку, которая каждые 30 с опрокидывалась и животные падали на пол, где спустя 5 с они получали удар током. Чтобы избежать его, крысам необходимо вновь запрыгнуть на полку в течение 5 с. Сеанс обучения продолжался 5 мин, в течение которых каждая крыса могла совершить 10 избеганий. Регистрировалось количество избеганий за сеанс обучения [9]. В этих опытах в качестве амнестического воздействия использовали скополамин, который вводили в дозе 2 мг/кг подкожно за 1 ч до обучения 1 раз в день в течение 5 дней отдельно и в сочетании с исследуемыми препаратами, которые вводили отдельно и в сочетании.

3. Изучение противосудорожного действия

Противосудорожное действие препаратов изучали на модели клонико-тонических судорог, вызванных коразолом (135 мг/кг подкожно) [10, 11]. Регистрировали количество животных, у которых отмечались клонико-тонические судороги и гибель.

Статистические данные, полученные в эксперименте, обрабатывали с помощью компьютерной программы “Biostat”.

Результаты и их обсуждение

Янтарная кислота в дозах 7, 14 и 28 мг/кг перорально, равно как и соединения Ia и Ib в дозе 25 мг/кг, оказывают умеренное антигипоксическое действие (табл. 1). При этом не установлено существенных различий в эффекте соединений Ia и Ib. В случае совместного введения соединения Ia в дозе 25 мг/кг и янтарной кислоты в дозах 14, 28 и 56 мг/кг отмечается усиление (потенцирование) антигипоксического действия по сравнению с эффектом, наблюдаемым при их раздельном применении, равно как и в сравнении с эффектом мексидола в дозе 100 мг/кг. Аналогичные, но более наглядные результаты получены в случае в/б введения соединений Ia и Ib совместно с янтарной кислотой. При этом следует отметить, что эффект комбинации соединения Ia с янтарной кислотой был менее выражен (570 %), чем комбинации соединения Ib с янтарной кислотой (676 %).

При изучении влияния соединений Ia и Ib и их комбинаций с янтарной кислотой на продолжительность выживания животных на модели гипоксической гипоксии с гиперкапнией (гермокамера) установлено, что соединение Ia только в высокой дозе (150 мг/кг) проявляет умеренное антигипоксическое действие (табл. 2). Сама янтарная кислота в дозе 168 мг/кг не эффективна, а в комбинации с соединением Ia она усиливает (потенцирует) антигипоксическое действие последнего. Следует также отметить, что комбинация Ia и янтарной кислоты по эффективности превосходит также мексидол.

Показано, что введение скополамина (за 60 мин до обучения) в течение 5 дней существенно нарушает процесс запоминания информации (табл. 3). Соединения Ia и Ib в дозе 25 мг/кг, равно как и янтарная кислота в дозе 28 мг/кг, при раздельном пероральном введении не влияют на нарушения памяти, вызываемые скополамином, тогда как в случае комбинированного введения янтарной кислоты с соединением Ib, но не на 1-й, а на 5-й день исследования, отмечается потенцирование его защитного действия. Следует отметить,

Таблица 5
Противосудорожное действие 2-этил-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина (в виде сукцината — Ia и гидрохлорида — Ib) и янтарной кислоты отдельно и в комбинации при однократном внутрибрюшинном введении на модели коразоловых судорог у мышей

Препарат	Дозы, мг/кг	Латентные периоды (с), вызываемые коразолом:		
		клонуса	тетануса	смерти
Контроль (n = 15)	–	180 ± 22	380 ± 40	420 ± 5
Соединение Ia (n = 12)	25	179 ± 21	385 ± 60	415 ± 60
Соединение Ib (n = 12)	25	172 ± 19	570 ± 36 *	609 ± 40 *
Янтарная кислота (n = 10)	25	305 ± 70	439 ± 50	490 ± 60
Соединение Ia + янтарная кислота (n = 13)	25 25	180 ± 19	590 ± 35*	710 ± 50*.*
Соединение Ib + янтарная кислота (n = 13)	25 25	166 ± 7	645 ± 50 *	989 ± 80*.*

* p < 0,05 по сравнению с контролем, ** p < 0,05 по сравнению со скополамином.

что на этой модели мексидол в дозе 25 мг/кг не был эффективен.

Установлено, что у интактных животных соединения Ia и Ib в дозе 100 мг/кг и янтарная кислота в дозе 25 мг/кг перорально при раздельном и комбинированном применении не влияют существенно на их обучаемость (левая колонка табл. 4). У мышей, получавших после обучения электрошоки (без введения исследуемых препаратов), отмечается значительное ухудшение условно-рефлекторной деятельности, что проявляется 4-кратным уменьшением латентного периода захода в темный отсек камеры (правая колонка табл. 4). Введение соединения Ia в дозе 100 мг/кг перорально и в дозах 2,5; 5, 10 и 25 мг/кг в/б, равно как и янтарной кислоты в дозе 25 мг/кг в/б, приводит к некоторому (статистически незначимому) ослаблению амнестического эффекта электрошока, которое в случае их комбинированного применения имеет тенденцию к более выраженному ослаблению амнезии (правая колонка табл. 4).

Соединение Ia в дозе 25 мг/кг практически не влияет на судорожный эффект коразола, в то время как соединение Ib в той же дозе увеличивает латентные периоды тетануса и смерти (табл. 5). В аналогичных условиях янтарная кислота сама по себе существенно не изменяет действие коразола, тогда как в случае её введения в комбинации с соединениями Ia и Ib латентные периоды наступления тонической экстензии и смерти увеличиваются (причём в большей степени при сочетании её с соединением Ib).

Таким образом, в результате проведенной работы нами обнаружена и изучена способность янтарной кислоты потенцировать антигипоксическую активность сукцината Ia и гидрохлорида (Ib) 2-этил-3-(N,N-диметилкарбамоилокси)-6-метилпиридина, что создало предпосылки для разработки потенциальных комби-

нированных препаратов, состоящих из Ia или Ib и янтарной кислоты, обладающих наряду с высокой антигипоксической активностью антиамнестическим и противосудорожным действием. Эти препараты могут найти применение в неврологии, кардиологии, гериатрии для лечения различных ишемических патологий таких, как инсульт, инфаркт, болезни Альцгеймера, Паркинсона и др.

Сравнительным фармакологическим изучением препаратов группы 3-оксипиридина установлено, что их антигипоксическая активность повышается в ряду эмоксипин < мексидол < проксипин < Ia + янтарная кислота < Ib + янтарная кислота.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Фишер, В. Шейтц, *Ж. неврол. и псих.*, **1**, 21 – 23 (2001).
2. *Федеральное руководство по использованию лекарственных средств*, Москва (2005), выпуск 6, с. 316.
3. Р. Г. Глушков, Л. Н. Дронова, М. Д. Машковский и др., Патент РФ № 2095350, *Бюл. изобрет.*, № 31 (1997).
4. Р. Г. Глушков, Л. Н. Дронова, Л. А. Николаева и др., А. с. СССР № 1587866 (1990).
5. БМЭ, *Советская энциклопедия*, Москва (1986), сс. 526 – 527.
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Москва, Новая Волна (2005), с. 1024.
7. Л. Д. Лукьянова, *Вест. Рос. акад. мед. наук*, № 9, 3 (2000).
8. М. В. Кораблев, П. И. Лукиенко, *Противогипоксические средства*, Минск, Беларусь (1976), с. 40.
9. Я. Буреш, О. Бурешова, Д. П. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, Москва, Высшая школа (1991).
10. G. Chen, V. Bohner, Ch. Ensor, *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, **87**, 334 (1954).
11. G. Everett, R. C. Richard, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **106**, 303 (1952).

Поступила 24.01.11

NEW POTENTIAL ANTIHYPOXANTS BASED ON 2-ETHYL-3-(N,N-DIMETHYLCARDAMOYLOXY)-6-METHYLPYRIDINE

R. G. Glushkov, S. D. Yuzhakov, M. V. Alekseev, L. N. Dronova, E. N. Salin, N. I. Andreeva, and V. V. Asnina

MirFarm Company, Obninsk, Kaluga oblast, Russia

It is established that succinic acid is capable of potentiating (synergism) the antihypoxic activity of 3-hydroxypyridine derivatives such as succinate (Ia) and hydrochloride (Ib) of 3-(N,N-dimethylcardamoyloxy)-2-ethyl-6-methylpyridine. This effect makes it expedient to create new drugs containing a mixture Ia or Ib and succinic acid derivatives, which would possess antihypoxic, anti-amnestic and anticonvulsant activity. The antihypoxic activity of 3-oxypyridine drugs increases in the following order: emoxypin < mexidol < proxypin < Ia + succinic acid < Ib + succinic acid.

Key words: Succinate and hydrochloride of 3-(N,N-dimethylcardamoyloxy)-2-ethyl-6-methylpyridine, combinations with succinic acid, synergism, antihypoxic, anti-amnestic, and anticonvulsant activity