

В. Е. Гмиро<sup>1</sup>, С. Е. Сердюк<sup>1</sup>, О. С. Веселкина<sup>2</sup>

## СИНТЕЗ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1-(6-АМИНОГЕКСИЛАМИНО)-1-ФЕНИЛЦИКЛОГЕКСИЛ ДИГИДРОХЛОРИДА (ИЭМ-2062) В СРАВНЕНИИ С МЕМАНТИНОМ

<sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12; e-mail: gmiro2119@gmail.com

<sup>2</sup> "Вертекс", ЗАО, фармацевтическая компания, Россия, 199106, Санкт-Петербург, Васильевский остров, 24-я линия, д. 27-А

Соединение 1-(6-аминогексиламино)-1-фенилциклогексил дигидрохлорид (ИЭМ-2062) значительно превосходит мемантин по антигипоксической, противосудорожной, антидепрессивной и анальгезирующей активности, имеет равную с мемантином противопаркинсоническую активность, а также является малотоксичным и более безопасным для применения соединением. ИЭМ-2062 вызывает достоверные фармакологические эффекты в диапазоне доз 0,3 – 3 мг/кг.

**Ключевые слова:** мемантин; ИЭМ-2062; паркинсонизм; судороги; анальгезия.

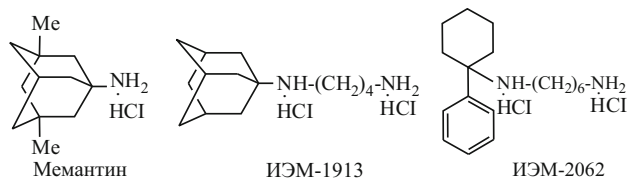
Соединения 1-аминоадамантан (амантадин) и 3,5-диметил-1-аминоадамантан (мемантин) нашли широкое применение в лечении ишемии мозга, неишемических острых и хронических нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона [1 – 7]. В последние годы мемантин предложен для лечения нейропатической боли и меланхолической депрессии [8 – 10].

Серьезным недостатком амантадина и мемантина является недостаточно высокая лечебная активность, требующая их применения в максимально высоких дозах, а также значительное нейротоксическое действие в дозах, всего в 3 – 5 раз превышающих лечебные. Указанные соединения имеют низкий терапевтический индекс и относятся к категории лекарственных средств с малой шириной терапевтического действия [11 – 13].

Ранее нами было показано, что адамантансодержащий глутаматный блокатор ИЭМ-1913, имеющий бис-катионную структуру молекулы (в отличие от монокатионной структуры мемантина) и вызывающий комбинированный блок НМДА (N-methyl-D-aspartate) рецепторов и АМПА ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) рецепторов, в 1,5 раза превосходит мемантин по противосудорожной активности на модели острых коразоловых судорог и имеет терапевтический индекс в 814 раз выше, чем у мемантина, и, следовательно, более безопасен для применения по сравнению с мемантином [14].

Мы модифицировали бис-катионную структуру ИЭМ-1913, заменив тетраметиленовую цепь между азотами на гексаметиленовую цепь и адамантансодержащую катионную группу на 1-фенилциклогексансодержащую катионную группу. В результате впервые был получен глутаматный блокатор комбинированного типа с высокой как НМДА, так и АМПА-блокирующей активностью. В опытах *in vitro* на срезах гиппокампа крысы величина ИК<sub>50</sub> (концентрация, вызываю-

щая 50 %-ный ингибирующий эффект на ионных каналах глутаматных рецепторов) составила 0,24 мкМ для НМДА и 1,7 мкМ для АМПА рецепторов [15]. В литературе отсутствует информация о фармакологических свойствах ИЭМ-2062 *in vivo*. В связи со столь высокой комбинированной активностью ИЭМ-2062 в опытах *in vitro* встал вопрос об исследовании его фармакологической активности и безопасности, чтобы оценить возможные клинические перспективы препарата.

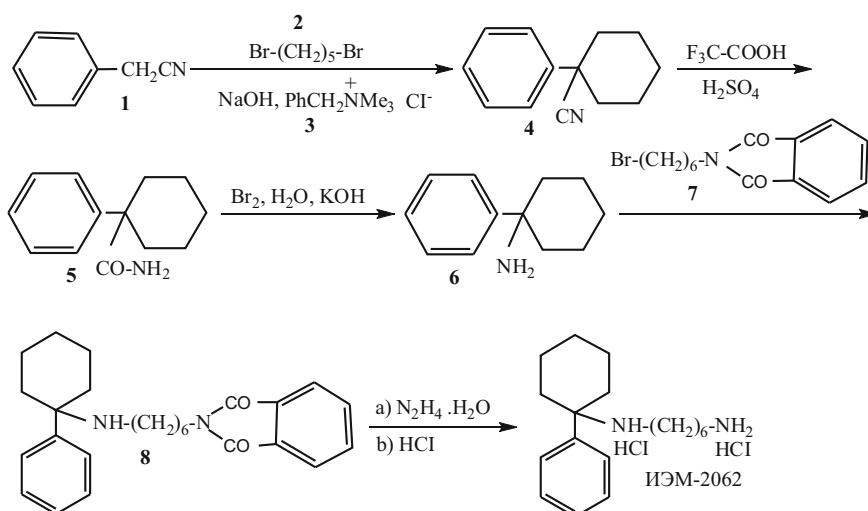


В данной статье мы излагаем синтез и фармакологическое исследование 1-(6-аминогексиламино)-1-фенилциклогексил дигидрохлорида (ИЭМ-2062). Фармакологическую активность и токсичность ИЭМ-2062, а также препарата сравнения мемантина исследовали по тестам, принятым для оценки острой токсичности, а также противогипоксического, противосудорожного, противопаркинсонического, анальгезирующего и антидепрессивного действия веществ.

### Экспериментальная химическая часть

Синтез соединения ИЭМ-2062 проводили по схеме. Реакцией фенилацетонитрила (1) с 1,5-дибромпентаном (2) в присутствии сильного основания бензилтриэтиламмоний оксида [образуется в ходе реакции из бензилтриэтиламмоний хлорида (3) и NaOH] был получен 1-фенилциклогексанкарбонитрил (4), который при действии серной кислоты превращался в 1-фенилциклогексанкарбоксамид (5). Последний при обработке бромом и щелочью (реакция Гофмана) превращается в 1-фенилциклогексилламин (6), который путем алкилирования N-(6-бромгексил)фталимидом (7) и

## Схема



Синтез 1-(6-аминогексиламино)-1-фенилциклогексил дигидрохлорида (ИЭМ-2062).

последующей обработкой фталимидного производного (**8**) гидразингидратом дает целевое соединение 1-(6-аминогексиламино)-1-фенилциклогексил дигидрохлорид (ИЭМ-2062).

**1-Фенилциклогексанкарбонитрил (4) [16].** В 3-горлую 1 л колбу с мешалкой, холодильником и капельной воронкой загружают 94 мл фенилацетонитрила (цианистый бензил), 113 мл 1,5-дибромпентана, 12,8 г бензилтриэтиламмоний хлорида и 160 мл бензола. К этой смеси прикапывают при перемешивании и при температуре смеси 80 – 90 °С раствор 368 г NaOH в 368 мл воды в течение 1,5 – 2 ч. Затем смесь перемешивают при температуре 80 – 85 °С еще 1,5 ч, дважды промывают водой (в делительной воронке), верхний бензольный раствор отделяют от нижнего водного раствора и разгоняют, отбирая фракцию 1-фенилциклогексанкарбонитрила с  $T_{кип}$  143 – 150 °С/20 мм. Выход 33 г (27,5 %),  $n_D^{25}$  1,5321 (лит.  $n_D^{25}$  1,5323 [17]).

**1-Фенилциклогексанкарбоксамид (5).** Смесь 37 г 1-фенилциклогексанкарбонитрила, 115 мл трифторуксусной кислоты и 16,4 мл конц.  $H_2SO_4$  кипятят 14 ч, охлаждают, выливают в стакан со 140 г льда или снега, смесь фильтруют, осадок на фильтре промывают водой, взбалтывают в 100 мл циклогексана, выдерживают 1 ч в холодильнике при – 5 – 10 °С, фильтруют, осадок на фильтре промывают гексаном, сушат при 50 – 60 °С при пониженном давлении (15 – 20 мм рт. ст.), получают 33,7 г (83 %) 1-фенилциклогексанкарбоксоамида,  $T_{пл}$  83 – 85 °С (лит.  $T_{пл}$  87 – 88 °С [17]).

**1-Фенилциклогексиламин (6).** В 3-горлую 1 л колбу с мешалкой и термометром загружают раствор 100 г KOH в 0,5 л воды, охлаждают до + 5 °С и добавляют 9 мл  $Br_2$ , перемешивают 5 мин при 5 °С, затем добавляют 33 г 1-фенилциклогексанкарбоксоамида и перемешивают при + 5 °С в течение 1,5 ч, затем охлаждение снимают и перемешивают еще 1 ч при комнатной температуре, после чего смесь экстрагируют 3 порциями эфира по 100 мл, эфирный экстракт упаривают, к остатку добавляют 110 мл конц. HCl и нагрева-

ют до 80 – 110 °С. После того, как закончится выделение  $CO_2$  (контроль ведется по прохождению газа в склянке Алифанова на выходе из холодильника), смесь нагревают при 110 °С еще 30 мин, смесь упаривают, к остатку прибавляют раствор 20 г NaOH в 50 мл воды, экстрагируют эфиром, эфирный раствор сушат безводным  $Na_2SO_4$  и разгоняют. Выход 8,6 г (30 %) 1-фенилциклогексиламина,  $T_k$  85 – 95 °С/5 мм.  $T_{пл}$  HCl-соли 246 – 247 °С (лит. данные:  $T_{пл}$  HCl-соли 247 – 248 °С [17]).

**N-(6-Бромгексил)фталимид (7).** Смесь 37 г фталимида калия, 61 мл 1,6-дибромгексана и 200 мл диметилформамида перемешивают при 90 – 100 °С в течение 4 ч, затем реакционную массу выливают в 2 л воды, нижний органический слой отделяют, отгоняют диметилформамид и остаток дибромгексана, кубовый остаток кипятят в 1 л гептана, раствор декантируют с нерастворившегося остатка, выпавший из гептанового раствора белый кристаллический осадок отфильтровывают, промывают гексаном, сушат, получают 23 г вещества, которое кристаллизуют из 70 мл изопропанола. Получают 23 г N-(6-бромгексил)фталимида (выход 37 % в расчете на исходный фталимид калия),  $T_{пл}$  56 – 58 °С.  $C_{14}H_{16}BrNO_2$ . (лит. данные:  $T_{пл}$  59 – 61 °С [18]).

**1-Фенилциклогексил-(6-фталимидогексил)амин гидрохлорид (8).** Смесь 5 г 1-фенилциклогексиламина, 8,85 г N-(6-бромгексил)фталимида, 4 г  $K_2CO_3$  и 30 мл н-пропанола кипятят 7 ч, раствор фильтруют, фильтрат упаривают, смешивают с 25 мл эфира, смесь фильтруют, эфирный фильтрат упаривают, остаток (7,9 г) растворяют при нагревании в 15 мл изопропанола, добавляют 2 мл конц. HCl, смесь упаривают, к остатку прибавляют 15 мл воды, доводят смесь до кипения, охлаждают, декантируют воду с маслообразного осадка, к последнему добавляют 20 мл гептана, доводят смесь до кипения, еще раз экстрагируют смесь 20 мл гептана, получают после сушки при 100 °С в вакууме белый кристаллический осадок, который кипя-

тят в 20 мл изопропанола, горячий раствор фильтруют, из фильтрата выпадает белый кристаллический осадок, который отфильтровывают и сушат. Получают 4 г (32 %) 1-фенилциклогексил-(6-фталимидогексил)амина гидрохлорида,  $T_{пл}$  185–187 °С. ПМР-спектр (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 9,20 (bs, 2H, NH HCl); 7,83–7,36 (m, 5H, Ar); 3,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,34–1,02 (m, 18H, 9CH<sub>2</sub>).

**1-(6-Аминогексиламино)-1-фенилциклогексил дигидрохлорида (ИЭМ-2062).** Смесь 3,7 г 1-фенилциклогексил-(6-фталимидогексил)амин гидрохлорида, 0,5 мл гидразингидрата и 15 мл изопропанола кипятят 1,5 ч, смесь упаривают, к остатку добавляют 25 мл воды, 3 мл конц. HCl, нагревают до 80–90 °С, охлаждают, фильтруют, водный фильтрат упаривают, остаток кипятят в 10 мл изопропанола, отфильтровывают, сушат, получают 1,45 г (58 %) 1-(6-аминогексиламино)-1-фенилциклогексил дигидрохлорида,  $T_{пл}$  208–210 °С. C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. ПМР-спектр (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 9,34 (bs, 2H, NH HCl); 8,11 (bs, 3H, NH<sub>2</sub> HCl); 7,68–7,39 (m, 5H, Ph); 6,18; 2,65 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>N); 2,36–1,46 (m, 12H, CH<sub>2</sub>); 1,12 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>). Чистота ИЭМ-2062, рассчитанная по данным элементного анализа [19], соответствует 99,7–99,8 %.

#### Экспериментальная биологическая часть

Исследования проводили на крысах-самцах Вистар массой 160–170 г и беспородных белых мышках массой 20–22 г. Количество животных в контрольной и опытной группах составляло от 5 до 8.

**Антигипоксическое действие** исследовали на модели гемической гипоксии, вызванной введением нитрита натрия (80 мг/кг внутримышечно) у крыс [20, 21]. Исследуемые вещества, растворенные в дистиллированной воде, вводили крысам однократно внутримышечно за 30 мин до введения нитрита натрия. Для оценки противогипоксической активности ИЭМ-2062, а также взятого для сравнения мемантина, определяли увеличение среднего времени жизни крыс (мин), по сравнению с контролем (внутримышечное введение дистиллированной воды), после введения каждой дозы ИЭМ-2062 и мемантина.

**Противосудорожное действие** веществ исследовали на модели коразоловых судорог (коразол 80 мг/кг внутримышечно) у крыс. Оценку степени тяжести коразоловых судорог проводили по общепринятой 5-балльной шкале в течение 30 мин после введения коразола [22]. Исследуемые вещества, растворенные в дистиллированной воде, вводили однократно внутримышечно за 30 мин до введения коразола. Для каждой дозы ИЭМ-2062, а также взятого для сравнения мемантина определяли тяжесть судорог в баллах. Противосудорожное действие веществ оценивали по уменьшению тяжести судорог в баллах по сравнению с контролем.

**Противопаркинсоническое действие** веществ исследовали на модели каталепсии, вызванной внутримышечным введением галоперидола (Gedeon Richter, Венгрия, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5 мг/мл; ампула 1 мл) в дозе 1 мг/кг, у крыс. Величину каталепсии оценивали по времени им-

Таблица 1  
Антигипоксическое, противосудорожное, противопаркинсоническое и антидепрессивное действие ИЭМ-2062 и мемантина

Соединение	Доза, в/м	Антигипоксическое действие в тесте гемической гипоксии*	Противосудорожное действие в тесте коразоловых судорог**	Противопаркинсоническое действие в тесте галоперидоловой каталепсии***	Антидепрессивное действие в тесте Порсольта****
		время жизни крысы, мин	тяжесть коразоловых судорог, балл	длительность иммобилизации на сетке, с	длительность иммобилизации при повторном плавании, с
Вода дистиллированная	-	56 ± 5	4,8 ± 0,4	113 ± 8	181 ± 14,3
Мемантин	1 мг/кг			111 ± 7	149 ± 15,0
	3 мг/кг			78 ± 4	
	5 мг/кг	63 ± 5	4,2 ± 0,7		92 ± 11,2
	10 мг/кг	77 ± 4	3,4 ± 0,5	18 ± 4 <sup>2</sup>	
	20 мг/кг	86 ± 7 <sup>1</sup>	1,9 ± 0,4 <sup>1</sup>		46 ± 4,1 <sup>1</sup>
ИЭМ-2062	0,03 мг/кг			68 ± 7	
	0,1 мг/кг		4,0 ± 0,3	20 ± 7 <sup>2</sup>	101 ± 11,3
	0,3 мг/кг	74 ± 8	3,2 ± 0,7	22 ± 4 <sup>2</sup>	66 ± 10,2 <sup>1</sup>
	1 мг/кг	94 ± 12 <sup>1</sup>	2,0 ± 0,6 <sup>1</sup>	22 ± 2 <sup>2</sup>	29 ± 5,1 <sup>2,3</sup>
	3 мг/кг	111 ± 11 <sup>2,3</sup>	1,4 ± 0,3 <sup>2,3</sup>		

\* Нитрит натрия, 80 мг/кг, внутримышечно.

\*\* Коразол 80 мг/кг внутримышечно, тяжесть судорог по шкале 0–6 баллов.

\*\*\* Длительность иммобилизации на сетке (с) через 60 мин после введения галоперидола в дозе 1 мг/кг.

\*\*\*\* Длительность иммобилизации (с) в течение 5 мин повторного плавания в тесте Порсольта.

<sup>1</sup>  $p < 0,05$ , по сравнению с контролем.

<sup>2</sup>  $p < 0,01$ , по сравнению с контролем.

<sup>3</sup>  $p < 0,05$ , по сравнению с мемантином.

мобилизации крысы (с), помещённой на крупную сетку под углом в 45° через 60 мин после введения галоперидола. Максимальная катаlepsия у крыс регистрируется в случае их полной иммобилизации на сетке в течение 120 с наблюдения [23, 24]. Раствор исследуемого вещества в дистиллированной воде вводили однократно внутримышечно за 30 мин до введения галоперидола. Для количественной оценки противопаркинсонической (антикатаlepsической) активности ИЭМ-2062, а также взятого для сравнения мемантина определяли уменьшение длительности иммобилизации (с) по сравнению с контролем (дистиллированная вода).

**Анальгезирующее действие** веществ оценивали по удлинению латентного периода рефлекса отдергивания хвоста в тесте tail-flick у крыс [25, 26]. В тесте tail-flick болевое раздражение моделировали при погружении хвоста крысы в горячую воду с температурой (52 ± 0,1) °С. Латентный период отдергивания хвоста (время избавления от болевого раздражителя) определяли каждые 3 мин. Для оценки болевой чувствительности использовали крыс с коротким латентным периодом рефлекса (4 – 5 с) в последние 15 мин перед введением веществ. Раствор ИЭМ-2062, а также взятый для сравнения мемантин вводили внутримышечно, в нарастающих дозах до получения максимальной анальгезии (латентный период рефлекса отдергивания хвоста более 30 с) при последних 3 измерениях болевой чувствительности. Для количественной оценки анальгезирующей активности ИЭМ-2062 и мемантина определяли среднюю минимальную эффективную дозу, которая вызывает максимальную анальгезию у крыс (латентный период рефлекса отдергивания хвоста более 30 с).

**Антидепрессивное действие** веществ исследовали в 2-дневном плавательном тесте Порсольтга у крыс [27]. Для исследования в плавательном тесте крысу помещают в стеклянный цилиндр с водой (22 °С). В первый день в течение 15 мин плавательного теста время иммобилизации крыс не фиксируется. Во второй день плавательного теста определяли суммарное время иммобилизации (с) в течение 5 мин повторного плавания. Раствор ИЭМ-2062 в дистиллированной воде, контроль (дистиллированная вода), а также взя-

тый для сравнения мемантин вводили однократно внутримышечно за 30 мин до повторного плавания крыс. Антидепрессивную активность ИЭМ-2062 и мемантина оценивали по уменьшению суммарного времени иммобилизации по сравнению с контролем (дистиллированная вода) в течение 5 мин повторного плавания.

**Острую токсичность** ИЭМ-2062 и мемантина определяли при внутрибрюшинном введении их интактным беспородным мышам (самцы массой 18 – 20 г, 8 – 10 особей в группе) в нарастающих токсических дозах до получения 100 % летального эффекта. Рассчитывали среднюю дозу вещества, вызывающую гибель 50 % мышей (ЛД<sub>50</sub>), методом графической интерполяции [20].

Для оценки безопасности ИЭМ-2062 и мемантина рассчитывали их терапевтический индекс — отношение токсической дозы, вызывающей гибель 50 % мышей (ЛД<sub>50</sub>) к дозе, предупреждающей клонико-тонические коразоловые судороги у 50 % крыс (ЕД<sub>50</sub>), то есть ТИ = ЛД<sub>50</sub>/ЕД<sub>50</sub>.

Тестируемое соединение 1-(6-аминогексиламино)-1-фенилциклогексил дигидрохлорид (ИЭМ-2062) синтезировано в Институте экспериментальной медицины РАМН, а эталонный НМДА блокатор мемантин (чистота ≥ 98 %) получен от фирмы Sigma. Данные опытов статистически обработаны с использованием критерия Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

**Антигипоксическое действие.** Как видно из табл. 1, препарат сравнения мемантин при внутримышечном введении в дозе 5 и 10 мг/кг достоверно по сравнению с контролем увеличивает время жизни крыс с гемической гипоксией с 56 мин соответственно до 66 и 77 мин. Только в максимальной дозе 20 мг/кг мемантин вызывает достоверный антигипоксический эффект, так как в 1,5 раза (с 56 до 86 мин по сравнению с контролем) увеличивает выживаемость крыс.

1-(6-Аминогексиламино)-1-фенилциклогексил дигидрохлорид (ИЭМ-2062) при внутримышечном введении в дозе 0,3 мг/кг достоверно по сравнению с контролем увеличивает время жизни крыс с гемической гипоксией с 56 до 74 мин (табл. 1). В дозе 1 мг/кг

Т а б л и ц а 2

### Острая токсичность, терапевтический индекс и анальгезирующая активность ИЭМ-2062 и мемантина

Соединение	Острая токсичность веществ у мышей	Терапевтический индекс (ТИ)	Минимальная эффективная доза (мг/кг), внутримышечно, вызывающая максимальную анальгезию в тесте отдергивания хвоста у крыс ****
	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг в/бр*	ЛД <sub>50</sub> /ЕД <sub>50</sub> **	
Мемантин	79 ± 15	7,9 (79/10)***	21,1 ± 3,1
ИЭМ-2062	123 ± 20 <sup>1</sup>	164 (123/0,75)****	0,5 ± 0,1 1

\* Токсическая доза вещества, вызывающая гибель 50 % мышей (ЛД<sub>50</sub>).

\*\* ЕД<sub>50</sub> — минимальная эффективная доза вещества, устраняющая генерализованные коразоловые судороги у 50 % крыс.

\*\*\* В скобках — отношение ЛД<sub>50</sub>/ЕД<sub>50</sub>. Для расчета ТИ используют результаты экспериментов в тесте коразоловых судорог крыс и в тесте острой токсичности у мышей.

\*\*\*\* Латентный период рефлекса отдергивания хвоста более 30 с.

<sup>1</sup> *p* < 0,05, по сравнению с мемантином.



ИЭМ-2062 вызывает достоверный антигипоксический эффект, так как в 1,7 раза (с 56 до 94 мин по сравнению с контролем) увеличивает выживаемость крыс (табл. 1). В дозе 3 мг/кг (в 6,7 раза меньшей, чем мексантин) ИЭМ-2062 вызывает в 1,8 раза более сильный, чем у мексантина, противогипоксический эффект, так как увеличивает выживаемость крыс с 56 до 111 мин по сравнению с контролем (табл. 1). Важно отметить, что в отличие от мексантина, эффективного только в максимальной дозе 20 мг/кг, ИЭМ-2062 вызывает достоверный противогипоксический эффект (время жизни крыс 94–111 мин) в диапазоне доз 1–3 мг/кг.

**Противосудорожное действие.** Внутримышечное введение коразола в дозе 80 мг/кг вызывает развитие генерализованных клонико-тонических судорог тяжестью 4–5 баллов у 100 % крыс. Как видно из табл. 1, по сравнению с контролем (дистиллированная вода) препарат сравнения мексантин при внутримышечном введении лишь в максимальной дозе 20 мг/кг вызывает достоверный противосудорожный эффект, так как в 2,5 раза уменьшает тяжесть коразоловых судорог (с 4,8 до 1,9 балла). ИЭМ-2062 при внутримышечном введении в дозах 1 и 3 мг/кг достоверно в 2,4–3,4 раза уменьшает тяжесть коразоловых судорог (соответственно с 4,8 до 2,0 и 1,4 баллов). Таким образом, ИЭМ-2062 при инъекционном введении крысам в дозе 3 мг/кг (в 6,7 раза меньшей, чем у мексантина) вызывает в 1,4 раза более сильный, чем у мексантина, противосудорожный эффект на модели коразоловых судорог. В отличие от мексантина, эффективного только в максимальной дозе 20 мг/кг, ИЭМ-2062 вызывает достоверный противосудорожный эффект в диапазоне доз 1–3 мг/кг.

**Противопаркинсоническое действие.** Внутримышечное введение галоперидола в дозе 1 мг/кг через 60 мин вызывает у крысы, помещённой на крупную сетку под углом в 45°, иммобилизацию длительностью 110–120 с (максимальная катаlepsия). Препарат сравнения мексантин при внутримышечном введении в дозе 3 мг/кг достоверно лишь в 1,4 раза уменьшает величину галоперидоловой катаlepsии по сравнению с контролем (дистиллированная вода), так как укорачивает длительность иммобилизации на сетке со 113 до 78 с (табл. 1). В большей дозе 10 мг/кг ((в/м) мексантин максимально эффективно в 6,3 раза уменьшает величину галоперидоловой катаlepsии с 113 до 18 с (табл. 1).

ИЭМ-2062 при внутримышечном введении в дозе 0,03 мг/кг достоверно в 1,7 раза уменьшает величину галоперидоловой катаlepsии по сравнению с контролем, так как укорачивает длительность иммобилизации на сетке с 113 до 68 с (табл. 1). В диапазоне доз 0,1–1,0 мг/кг ИЭМ-2062, подобно мексантину максимально эффективно, в 5,6–5,4 раза уменьшает величину галоперидоловой катаlepsии с 113 до 20–22 с (табл. 1). Таким образом, ИЭМ-2062 и эталонное противопаркинсоническое средство мексантин при инъекционном введении обладают максимально высокой

противопаркинсонической активностью, так как практически полностью устраняют галоперидоловую катаlepsию у крыс. В отличие от мексантина, эффективного только в максимальной дозе 10 мг/кг, ИЭМ-2062 вызывает достоверный противопаркинсонический эффект в широком диапазоне доз 0,03–1 мг/кг.

**Антидепрессивное действие.** У крыс контрольной группы (которым за 30 мин до тестирования внутримышечно вводили дистиллированную воду) на второй день 5-минутного плавательного теста Порсольты суммарное время иммобилизации составляло  $(181 \pm 14,3)$  с (табл. 1), что свидетельствует о развитии максимальной депрессии у контрольных крыс. Препарат сравнения мексантин при внутримышечном введении в дозе 1 и 3 мг/кг недостоверно в 1,2 и 1,9 раза уменьшает длительность иммобилизации по сравнению с контролем (дистиллированная вода) соответственно со 181 до 149 и 92 с (табл. 1). Лишь в высокой дозе 15 мг/кг мексантин достоверно в 3,9 раза по сравнению с контролем уменьшает время иммобилизации у крыс в тесте Порсольты, снижает длительность иммобилизации со 181 с до 46 с).

ИЭМ-2062 при внутримышечном введении в дозе 1 мг/кг достоверно по сравнению с контролем в 2,6 раза уменьшает длительность иммобилизации со 181 до 66 с (табл. 1). Как видно из табл. 1, внутримышечное введение ИЭМ-2062 в дозе 3 мг/кг наиболее эффективно (в 6,2 раза по сравнению с контролем) уменьшает иммобилизацию крыс в тесте Порсольты (снижает длительность иммобилизации со 181 с до 29 с). Таким образом, ИЭМ-2062 при инъекционном введении крысам в дозе 3 мг/кг (в 5 раз меньшей, чем у мексантина) вызывает в 1,6 раза более сильный по сравнению с мексантином антидепрессивный эффект в тесте Порсольты. В отличие от мексантина, эффективного только в максимальной дозе 15 мг/кг, ИЭМ-2062 вызывает достоверный антидепрессивный эффект в диапазоне доз 1–3 мг/кг.

**Анальгезирующее действие.** ИЭМ-2062 и мексантин при внутримышечном введении в минимальной эффективной дозе соответственно 0,5 и 21,1 мг/кг вызывают максимальную анальгезию (латентный период рефлекса отдергивания хвоста более 30 с). Следовательно, ИЭМ-2062 при инъекционном введении, подобно препарату сравнения мексантину, вызывает максимальный анальгезирующий эффект, но в дозе, в 42,2 раза меньшей, чем мексантин ( $p < 0,05$ , табл. 2).

**Острая токсичность.** Препарат сравнения мексантин при внутрибрюшинном введении вызывает гибель 50 % мышей ( $LD_{50}$ ) в дозе 79 мг/кг. ИЭМ-2062 имеет  $LD_{50}$  123 мг/кг (табл. 2). Следовательно, острая токсичность ИЭМ-2062 в 1,6 раза ниже, чем у мексантина ( $p < 0,05$ , табл. 2).

**Безопасность веществ.** Препарат сравнения мексантин при внутрибрюшинном введении вызывает гибель 50 % мышей в дозе 79 мг/кг ( $LD_{50}$ ), а при внутримышечном введении в дозе 10 мг/кг устраняет коразоловые судороги у 50 % крыс ( $ED_{50}$ ) (табл. 2). Поэтому мексантин имеет низкий терапевтический индекс, рав-

ный 7,9, свидетельствующий о недостаточной безопасности применения мемантина.

ИЭМ-2062 при внутрибрюшинном введении вызывает гибель 50 % мышей в дозе 123 мг/кг (ЛД<sub>50</sub>), а при внутримышечном введении уже в малой дозе 0,75 мг/кг устраняет коразоловые судороги у 50 % крыс (ЕД<sub>50</sub>). Поэтому ИЭМ-2062 имеет высокий терапевтический индекс, равный 164. Таким образом, ИЭМ-2062 при инъекционном введении имеет терапевтический индекс в 20,8 раза выше, чем у мемантина ( $p < 0,05$ , табл. 2), то есть является относительно малотоксичными и безопасными для применения соединением.

В опытах *in vitro* на срезах гиппокампа крысы было показано, что ИЭМ-2062 в 3,5 раза превосходит по НМДА блокирующей активности мемантин, а также эффективно блокирует АМПА рецепторы [15]. По-видимому, более высокая фармакологическая активность и меньшая токсичность. ИЭМ-2062 объясняется тем, что в отличие от селективного НМДА блокатора мемантина ИЭМ-2062 вызывает комбинированный блок НМДА и АМПА рецепторов мозга.

Таким образом, по совокупности свойств 1-(6-аминогексиламино)-1-фенилциклогексил дигидрохлорид (ИЭМ-2062) обладает существенными преимуществами перед используемым в клинике мемантином, так как значительно превосходит мемантин по антигипоксической, противосудорожной, антидепрессивной и анальгезирующей активности, имеет равную с мемантином противопаркинсоническую активность, а также имеет намного более низкую токсичность и большую безопасность применения по сравнению с мемантином. В отличие от мемантина, эффективного только в одной максимальной дозе 15 – 20 мг/кг, ИЭМ-2062 вызывает достоверные фармакологические эффекты в более широком диапазоне доз 0,3 – 3 мг/кг.

## ЛИТЕРАТУРА

1. С. И. Гаврилова, *Психиатрия и психофармакотер.*, 7(2), 72 – 76 (2005).
2. О. С. Левин, Л. А. Батукаева, *Ж. неврол. и псих. им. С. С. Корсакова*, 108(12), 16 – 23 (2008).

3. G. Rammes, W. Danysz, C. G. Parsons, *Cur. Neuropharmacol.*, 6(1), 55 – 78 (2008).
4. W. Danysz, C. G. Parsons, J. Kornhuber, et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 21(4), 455 – 468 (1997).
5. C. G. Parsons, W. Danysz, G. Quack, *Neuropharmacol.*, 38(6), 735 – 767 (1999).
6. K. K. Jain, *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 9(6), 1397 – 1406 (2000).
7. G. C. Palmer, *Cur. Drug Targets*, 2(3), 241 – 271 (2001).
8. M. Rogers, A. Rasheed, A. Moradimeh, S. J. Baumrucker, *Am. J. Hosp. Palliat. Care*, 26(1), 57 – 59. Review (2009).
9. K. Zdanys, R. R. Tampi, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 32(6), 1362 – 1374, Review (2008).
10. G. Rammes, W. Danysz, C. G. Parsons, *Cur. Neuropharmacol.*, 6(1), 55 – 78 (2008).
11. C. Ikonomidou, V. Stefovaska, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97(23), 12885 – 12890 (2000).
12. В. Е. Гмиро, С. Е. Сердюк, *Эксперим. и клин. фармакол.*, 63(6), 3 – 8 (2000).
13. C. G. Parsons, G. Quack, I. Bresink, et al., *Neuropharmacology*, 34(10), 1239 – 1258 (1995).
14. В. Е. Гмиро, С. Е. Сердюк, О. С. Веселкина, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 160(7), 80 – 83 (2015).
15. И. М. Федорова, В. Е. Гмиро, Л. Г. Магазаник, Д. Б. Тихонов, *Ж. эвол. биохим. и физиол.*, 44(6), 556 – 562 (2008).
16. M. Makosza, B. Serafin, *Przem. Chem.*, 46(7), 393 – 394 (1967).
17. V. H. Maddox, E. F. Godefroi, R. F. Parcell, *J. Med. Chem.*, 8(2), 230 – 235 (1965).
18. Lancaster, *Chemist's Catalogue* (2000 – 2001), p. 276.
19. И. А. Ревельский, Е. Н. Капинус, М. В. Федосеева и др., *Ж. анал. химии*, 64(9), 949 – 953 (2009).
20. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Часть первая, А. Н. Миронов (ред.), Гриф и К, Москва (2012).
21. В. Е. Гмиро, С. Е. Сердюк, *Эксперим. и клин. фармакол.*, 63(6), 3 – 8 (2000).
22. S. E. Krahl, S. S. Senanayake, A. Handforth, *Epilepsy Res.*, 38(2 – 3), 171 – 175 (2000).
23. A. Campbell, R. J. Baldessarini, M. C. Cremens, *Neuropharmacology*, 27(11), 1197 – 1199 (1988).
24. В. Е. Гмиро, С. Е. Сердюк, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 143(5), 554 – 556 (2007).
25. С. Е. Сердюк, В. Е. Гмиро, *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, 144(11), 535 – 537 (2007).
26. C. J. Woolf, G. D. Barrett, D. Mitchell, R. A. Myers, *Eur. J. Pharmacol.*, 45(3), 311 – 314 (1977).
27. R. D. Porsolt, G. Anton, N. Blavet, M. Jalfre, *Eur. J. Pharmacol.*, 47(4), 379 – 391 (1978).

Поступила 23.03.17

## SYNTHESIS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF 1-(6-AMINOHEXYLAMINO)-1-PHENYLCYCLOHEXYL DIHYDROCHLORIDE (IEM-2062) IN COMPARISON TO MEMANTINE

V. E. Gmiro<sup>1\*</sup>, S. E. Serdyuk<sup>1</sup>, and O. S. Veselkina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Russian Academy of Medical Sciences, St. Petersburg, 197376 Russia

<sup>2</sup> Vertex Pharmaceutical Company, St. Petersburg, 199106 Russia

\* e-mail: gmiro2119@gmail.com

It is established that compound 1-(6-aminoethylamino)-1-phenylcyclohexyl dihydrochloride (IEM-2062) considerably exceeds memantine in antihypoxant, anticonvulsant, antidepressant, and analgesic activity, is equal to memantine in the antiparkinsonian activity, and is also low-toxic and safer drug for application. IEM-2062 produces reliable pharmacological effects in broader range of doses within 0.3 – 3 mg/kg.

**Keywords:** memantine; IEM-2062; parkinsonism; anticonvulsant; analgesic.