

КРАТКИЕ НАУЧНЫЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 615.213

Н. Е. АКОПЯН, Д. А. ГЕРАСИМЯН

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ АКТИВНОСТИ  
N-МЕТИЛ- $\alpha$ -ЗАМЕЩЕННЫХ СУКЦИНИМИДОВ

Нами было показано [1, 2], что  $\alpha$ -замещенные сукцинимиды обладают выраженным противосудорожным действием в отношении судорог, вызванных коразолом и электрическим раздражением. В литературе имеются указания на повышение противокоразоловой активности барбитуратов и гидантоинов при метилировании азота в третьем положении [6], а также производных сукцинимида при алкилировании и особенно метилировании имидного азота [5].

В настоящей работе изучены противосудорожные свойства одиннадцати N-метил- $\alpha$ -замещенных сукцинимидов, синтезированных в ИТОХ АН АрмССР [3].

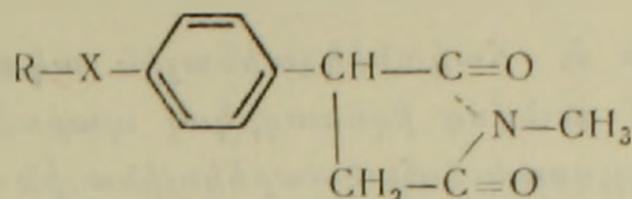
Опыты проводились на белых мышах. Судороги вызывались коразолом, электрическим раздражением (максимальный электрошок), никотином, а также ареколином [2, 4]. Исследуемые препараты ввиду нерастворимости в воде готовились в виде коллоидной взвеси и вводились внутривентриально за 45 мин до применения судорожных агентов. Показателем противосудорожного действия служило устранение фазы тонической экстензии максимального электрошока, а при коразоловых судорогах — полное предупреждение их. Реакция учитывалась в альтернативной форме. По методу Литчфилда и Уилкоксона вычислялись дозы исследуемого препарата, предупреждающие развитие судорог у 50% подопытных животных ( $ED_{50}$ ). При никотиновых судорогах и ареколиновом треморе действие препаратов оценивалось по трехбалльной системе.

Для характеристики токсичности соединений определялись максимально переносимые дозы.

В результате исследований выяснилось, что изученные соединения обладают выраженной противосудорожной активностью в отношении максимального электрошока. Наибольший эффект отмечен у соединения с изоамиловым радикалом в пара-положении. Противокоразоловая активность выражена в основном у соединений, содержащих изорадикалы (табл. 1). В целом группа не обладает противоареколиновым действием. В отношении никотиновых судорог можно отметить, что соединения, содержащие в пара-положении метиловый, этиловый и пропиловый ради-

Таблица 1

Показатели противосудорожной активности соединений с общей формулой



P=0,05

R	ED <sub>50</sub> коразол, мг/кг	ED <sub>50</sub> МЭШ, мг/кг	МПД, мг/кг	Никотиновые судороги
CH <sub>3</sub>	неактивен	239 (201—284)	1000	+
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	неактивен	244 (206,4—287)	1300	+
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	неактивен	230 (184—287)	1100	+
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	неактивен	неактивен	1400	++
C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	неактивен	неактивен	1800	++
C <sub>8</sub> H <sub>13</sub>	220 (175—276)	160 (126—203)	2000	+++
C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	неактивен	неактивен	2000	+++
C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	неактивен	неактивен	2200	++++
изо-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	186 (149—232,5)	160 (130—197)	1600	0
изо-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	240 (179—321)	180 (112,5—288)	1500	+
изо-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	208 (163—266)	82 (51,2—131,2)	1700	0

0 — отсутствие судорог.

+ (1 балл — слабые судороги).

++ (2 балла — судороги средней тяжести).

+++ (3 балла — сильные судороги с гибелью животного).

калы уменьшают интенсивность судорог, а соединения, содержащие изо-радикалы, полностью предупреждают их.

Таким образом, изученные N-метил- $\alpha$ -замещенные сукцинимиды обладают слабо выраженным противокоразоловым действием и более активны в отношении максимального электрошока. Тем самым наши данные не подтверждают точку зрения Чена с соавторами [6] о том, что N-метилирование производных сукцинимидов повышает противокоразоловую активность.

Институт тонкой органической химии

АН АрмССР

Поступило 29.1 1971 г.

Ն. Ե. ՀԱԿՈՐՅԱՆ, Զ. Հ. ԳԵՐԱՍԻՄՅԱՆ

N-ՄԵԹԻԼ- $\alpha$ -ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՍՈՒԿՑԻՆԻՄԻԴՆԵՐԻ  
ՀԱԿԱՅՆՑՈՒՄԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո ս մ

Ուսումնասիրվել են N-մեթիլ- $\alpha$ -տեղակալված սուկցինիմիդների խմբից 11 միացությունների հակացնցումային հատկությունները:

Պարզվել է, որ միացությունները հիմնականում օժտված են հակացնցումային ակտիվությամբ՝ էլեկտրական զրգոականությամբ առաջացած ցնցումների նկատմամբ:

Հակակորազոլային և հականիկոտինային ակտիվությամբ օժտված են միայն պարա դիրքում գտնվող իզոռադիկալ պարունակող պրեպարատները: Խումբը ամբողջությամբ զուրկ է հակաարեկոլինային ազդեցությունից:

Այսպիսով,  $\alpha$ -տեղակարված սուկցինիլմիդների իմիդային ազոտի մեթիլացումը հանգեցնում է ակտիվության նվազեցման կորազոլային ցնցումների նկատմամբ:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Аветисян С. А., Мнджоян О. Л. Армянский химический журнал, 23, 4, 354—364, 1970.
2. Акопян Н. Е., Герасимян Д. А. Биологический журнал Армении, 24, 2, 91—94, 1971.
3. Аветисян С. А., Мнджоян О. Л. Армянский химический журнал, 24, 2, 137—145, 1971.
4. Раевский К. С. Фармакология и токсикология. 4, 495, 1961.
5. Toman J. E. P., Goodman L. S. *Physiol. Rev.*, 28, 409, 1948.
6. Chen G., Portman R., Eusor Ch. R., Bratton D. A. C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 103, 54, 1951.