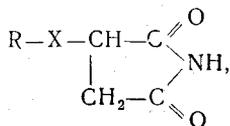


Н. Е. АКОПЯН, Д. А. ГЕРАСИМЯН

## ИЗЫСКАНИЕ НОВЫХ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ СРЕДСТВ СРЕДИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СУКЦИНИМИДОВ

В поисках новых противосудорожных средств в ИТОХ АН АрмССР синтезирован ряд производных сукцинимидов, фармакологическое изучение которых представлено в настоящей работе.

Исследованы одиннадцать соединений с общей формулой



где R менялся от метила до октила, включая радикалы с изостроением [1, 2].

Опыты проводились на белых мышах обоего пола весом 20—25 г. Судорожные припадки вызывались электрической стимуляцией, а также введением химических судорожных веществ.

Максимальный электрошок вызывался пропусканием пульсирующего тока в течение 0,2 сек через корнеальные электроды. Показателем противосудорожной активности служило предупреждение фазы тонической экстензии.

Коразоловые, стрихнинные и пикротоксиновые судороги вызывали подкожным введением коразола в дозе 85 мг/кг, стрихнина—2 мг/кг, пикротоксина—5 мг/кг. Противосудорожное действие оценивалось по способности препаратов предупреждать или изменять характер судорожного припадка.

О действии препаратов на центральные Н- и М-холинореактивные системы судили по их способности противодействовать эффектам никотина и ареколина. Никотиновые судороги вызывались внутрибрюшинным введением 0,1% раствора никотина в дозе 8 мг/кг, ареколиновый тремор—подкожным введением ареколина в дозе 15 мг/кг.

Исследуемые соединения не растворялись в воде—приготавливались в виде 1% коллоидной взвеси в 0,5% растворе карбоксиметилцеллюлозы и вводились животным внутрибрюшинно за 45 мин. до введения судорожных агентов.

Определялись средние противосудорожные дозы  $ED_{50}$  по коразолу, стрихнину и электрошоку.

По методике «вращающегося стержня» изучалось нейротоксическое действие препаратов с определением средних нейротоксических доз— $TD_{50}$ . Средние летальные дозы  $LD_{50}$ , вызывающие гибель 50% подопытных животных, а также  $TD_{50}$  и  $ED_{50}$  вычислялись статистическим методом Литчфилда и Уилкоксона [3], после чего определялись величины защитного противосудорожного (I) и защитного терапевтического (PI) индексов.

Сравнительная оценка проводилась с близким по структуре известным противозепитическим препаратом милонтином.

Таблица 1

## Основные параметры про тивосудорожного действия соединений

R	ТД <sub>50</sub> , мг/кг	Электрошок		Коразол		Стрихнин	
		ЕД <sub>50</sub> , мг/кг	I	ЕД <sub>50</sub> , мг/кг	I	ЕД <sub>50</sub> , мг/кг	I
СН <sub>3</sub>	790 (712-877)	122 (105,1-144,5)	6,48 (5,34-7,86)	218 (167,6-283,4)	3,62 (2,74-4,8)	—	—
С <sub>2</sub> Н <sub>5</sub>	780 (652,5-932,5)	135 (110-166)	5,78 (4,41-7,57)	175 (122-252)	4,46 (3,0-6,7)	—	—
С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	390 (319-477)	70 (53-92,4)	5,58 (3,96-7,85)	145 (108,2-194,3)	3,0 (1,9-3,8)	220 (170,5-284)	1,77 (1,28-2,44)
С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub>	540 (441-661)	87 (59,2-128)	6,21 (4,0-9,58)	142 (107,5-187)	3,8 (2,7-5,3)	210 (175,8-251)	2,57 (2,0-3,36)
С <sub>5</sub> Н <sub>11</sub>	650 (526-803)	61 (49,6-75)	10,65 (8,0-14,3)	220 (164,1-294,8)	3,0 (2,0-4,2)	155 (110,6-217)	4,2 (2,83-6,24)
С <sub>6</sub> Н <sub>13</sub>	1140 (1026+1265,4)	65 (47,4-89,0)	17,55 (12,6-24,4)	215 (163-277,3)	5,3 (4,0-7,0)	194 (155,2-242,3)	5,88 (4,62-7,5)
С <sub>7</sub> Н <sub>15</sub>	1010 (870-1180)	61 (38,2-97,5)	16,59 (10,2-27)	280 (220,4-355,6)	3,6 (2,7-4,7)	—	—
С <sub>8</sub> Н <sub>17</sub>	—	—	—	—	—	—	—
изо-С <sub>3</sub> Н <sub>7</sub>	720 (588-883)	77 (52,7-112,3)	9,35 (5,1-14,38)	86 (58,1-127,3)	8,38 (5,4-13,0)	110 (80,4-150,9)	6,55 (4,5-9,5)
изо-С <sub>4</sub> Н <sub>9</sub>	620 (523-734)	54,2 (39,9-73,7)	11,45 (8,06-16,8)	170 (115,3-198,3)	3,65 (2,9-4,6)	162 (131,8-199,8)	3,83 (2,94-5,0)
изо-С <sub>5</sub> Н <sub>11</sub>	590 (515-675)	45 (31,5-64,5)	13,1 (9,0-19,1)	123 (76,0-199,2)	4,8 (3,0-7,8)	136 (99,25-186,2)	4,34 (3,1-6,1)
Милонтин	340 (278-416)	64 (47,4-86,4)	5,31 (3,71-7,6)	87 (60,8-124,3)	3,91 (2,6-5,8)	230 (191-277)	1,47 (1,12-1,93)

*Результаты.* Как показали опыты, все соединения изученного ряда, за исключением препарата с октиловым радикалом, проявили противосудорожную активность против максимального электрошока. Активность возрастала с увеличением радикала (R) как в ряду соединений с нормальным, так и с изостроением. Наибольшая активность выявлена у препарата с  $R=iC_5H_{11}$ , у которого  $ED_{50}=45$  мг/кг, тогда как у милонтина она равна 64 мг/кг (табл. 1).

По коразоловому тесту действие препаратов с нормальным строением усиливалось с увеличением радикала в пара-положении до  $C_4H_9$ . Дальнейшее увеличение R приводило к понижению активности. Соединение с  $R=C_8H_{17}$  не обладало противосудорожным действием.

Таблица 2  
Показатели широты терапевтического действия препаратов

R	ЛД <sub>50</sub> , мк/кг	Электрошок P <sub>I</sub>	Коразол P <sub>I</sub>	Стрихнин P <sub>I</sub>
$CH_3$	1350 (1218—1498,5)	11,0 (9,1—13,4)	6,2 (4,68—8,2)	—
$C_2H_5$	1220 (1150—1293)	9,0 (7,31—11,1)	6,98 (4,84—10,7)	—
$C_3H_7$	940 (834—1060)	13,4 (10,0—18,1)	6,48 (4,73—8,97)	4,27 (3,23—5,66)
$C_4H_9$	950 (845—1070)	11,0 (7,3—16,2)	6,7 (4,96—9,05)	4,53 (3,67—5,59)
$C_5H_{11}$	895 (820—975)	14,7 (11,75—18,3)	4,0 (3,0—5,5)	5,78 (4,1—8,15)
$C_6H_{13}$	1390 (1246—1551)	21,4 (15,4—29,8)	6,46 (4,8—8,68)	7,17 (5,6—9,18)
$C_7H_{15}$	1200 (1052—1370)	19,7 (12,1—31,8)	4,3 (3,28—5,64)	—
$C_8H_{17}$	—	—	—	—
изо- $C_3H_7$	2150 (1930—2390)	28,0 (18,9—41,4)	25 (16,7—37,4)	19,55 (14,0—27,2)
изо- $C_4H_9$	1200 (1115—1291)	22,15 (16,2—30,2)	7,0 (5,9—8,3)	7,41 (5,98—9,18)
изо- $C_5H_{11}$	660 (516—845)	14,7 (9,5—22,6)	5,37 (3,12—9,2)	4,85 (3,25—7,21)
Милонтин	50 (792—1140)	14,8 (10,4—21,10)	11,0 (7,3—16,2)	4,14 (3,2—5,35)

Противострихнинной активностью обладали не все соединения с нормальным радикалом, в то время как препараты с изорадикалом по активности превосходили милонтин (табл. 1).

Противосудорожное действие препаратов по пикротоксиновому тесту выражалось в некотором удлинении латентного периода судорожного припадка, в ослаблении его интенсивности и предупреждении гибели животных.

На ареколиновый тремор соединения не оказывали влияния.

При никотиновых судорогах все препараты предупреждали гибель мышей, а некоторые из них значительно ослабляли интенсивность судорог.

Нейротоксическое действие соединений наблюдалось в дозах, близких к наркотическим. Диапазон между  $ED_{50}$  и  $TD_{50}$ , определяющий ши-

роту противосудорожного действия, почти у всех соединений изученного ряда значительно больше, чем у милонтина (табл. 1).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что изученные производные сукцинимидов обладают выраженным противосудорожным действием против коразоловых, стрихнинных судорог и максимального электрошока. По этим тестам соединение, содержащее изопропиловый радикал, обладает значительно большей, по сравнению с милонтином, широтой терапевтического действия (табл. 2). В отношении максимального электрошока величина защитного индекса милонтина выше, чем у препаратов с гексиловым, гептиловым и изобутиловым радикалами и примерно равна таковой у соединений, содержащих пропиловый, амиловый и изоамиловый радикалы.

Институт тонкой органической химии  
АН АрмССР

Поступило 27.V 1970 г.

Ն. Ե. ՀԱԿՈՔՅԱՆ, Զ. Ա. ԳԵՐԱՍԻՄՅԱՆ

### ՆՈՐ ՀԱԿԱՑՆՅՈՒՄԱՅԻՆ ԳԵՂԱՄԻՋՈՑՆԵՐԻ ՈՐՈՆՈՒՄԸ ՄԻ ՇԱՐՔ ՍՈՒԿՑԻՆԻՄԻԳՆԵՐԻ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐՈՒՄ

#### Ա մ փ ո փ ու մ

Աշխատության մեջ բերված են տվյալներ սուկցինիմիդների ածանցյալների հակացնցումային ակտիվության վերաբերյալ: Ուսումնասիրված են 11 միացություններ:

Հակացնցումային ակտիվության հետազոտությունները կատարվել են սպիրտակ մկների վրա: Որպես ցնցումային զրուկությունների մոդել օգտագործվել են էլեկտրոշոկի մեթոդը և քիմիական նյութերից՝ կորազոլից, նիկոտինից, պիկրոտոքսինից, ստրիխնինից և արեկոլինից առաջացած ցնցումները:

Համեմատական զնահատականի համար դրվել են փորձեր հայտնի հակացնցումային պրեպարատով՝ միլոնտինով (N-մեթիլ-ֆենիլ սուկցինիմիդով):

Հայտնաբերված է, որ ուսումնասիրված սուկցինիմիդները օժտված են հակացնցումային հատկությամբ, որը ուժեղանում է ռադիկալի մեծացմամբ մինչև բութիլ: Հետագա մեծացումը հանգեցնում է ակտիվության թուլացման: Օկտիլ ռադիկալով պրեպարատները օժտված չեն հակացնցումային ակտիվությամբ:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мнджоян О. Л., Аветисян С. А., Акопян Н. Е., Герасимян Д. А. Тезисы докл. конференции по проблемам направленного изыскания физиолог. активных веществ. Ереван, 1968.
2. Аветисян С. А., Мнджоян О. Л. Армянский химический журнал, XXIII, 4, 1970.
3. Lischfield J. T., Wilcoxon F. A. J. Pharmacol. Exptl. Therap. 1949, 96, 99.