

Н. Е. АКОПЯН, Д. А. ГЕРАСИМЯН, Дж. А. МЕЛКОНЯН

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА НОВЫХ ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ РЯДА $\alpha$ -АЛКОКСИЗАМЕЩЕННЫХ СУКЦИНИМИДОВ

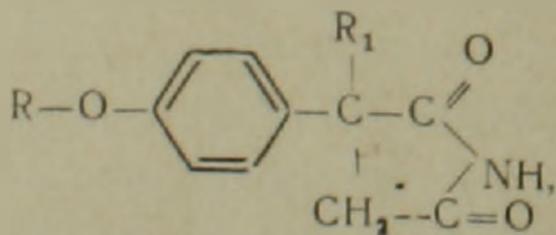
Проведено сравнительное изучение противосудорожного действия 15 соединений из ряда алкоксибензил-, алкоксифенил- и  $\alpha$ -метилалкоксифенилсукцинимидов на белых мышах.

Установлено, что все соединения обладают выраженными противосудорожными свойствами. Найдена зависимость между силой действия препаратов и изменением радикала R в пара-положении. Наибольший интерес представляет бутоксифенилсукцинимид, который, наряду с выраженными противосудорожными свойствами, проявляет более слабое, по сравнению с другими соединениями, наркотическое действие.

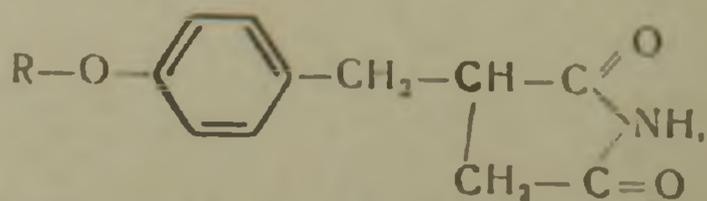
Сукцинимиды представляют собой относительно новый класс соединений, обладающих противосудорожными свойствами. Впервые эти свойства были обнаружены в ряду  $\alpha$ -фенилсукцинимидов [4, 5]. Наиболее активный представитель этого ряда — милонтин оказался эффективным при лечении эпилепсии, особенно при *petit mal*. Однако его ценность снижало наличие побочного наркотического действия. Впоследствии было показано [1], что введение алкокси-радикалов у фенильного кольца усиливает противосудорожную активность и вместе с тем ослабляет наркотическую. Поэтому можно было предположить, что поиск новых противоэпилептических препаратов среди алкоксизамещенных сукцинимидов окажется перспективным.

В настоящей работе представлены сравнительные данные об активности алкоксибензил-, алкоксифенил- и  $\alpha$ -метилалкоксифенилсукцинимидов [2, 3] в отношении судорог, вызванных электрическим током, а также введением коразола.

Изучено 15 соединений, десять из которых имели общую формулу:



где R менялся от метила до амила, а R<sub>1</sub> был равен H и CH<sub>3</sub>. Остальные пять препаратов являлись замещенными алкоксибензилсукцинимидами с общей формулой:



где R менялся от метила до амила.

**Материал и методика.** Изучение проводилось на белых мышах весом 20—25 г. Для электрического раздражения использовался супрамаксимальный ток (методика максимального электрошока). Коразоловые судороги осуществлялись подкожным введением водного раствора коразола, из расчета 90 мг/кг веса животного. При изучении наркотического действия препаратов критерием сна считался переход животного в боковое положение. Препараты готовились в виде коллоидной взвеси и вводились внутривенно за 45 мин до судорожного воздействия.

**Результаты исследований.** Все изученные препараты проявляли противосудорожную активность. При рассмотрении величин средних эффективных доз оказалось, что наиболее активными по коразоловому тесту являются  $\alpha$ -метилалкоксифенилсукцинимиды, а по тесту максимального электрошока — алкоксибензилсукцинимиды (рисунок).

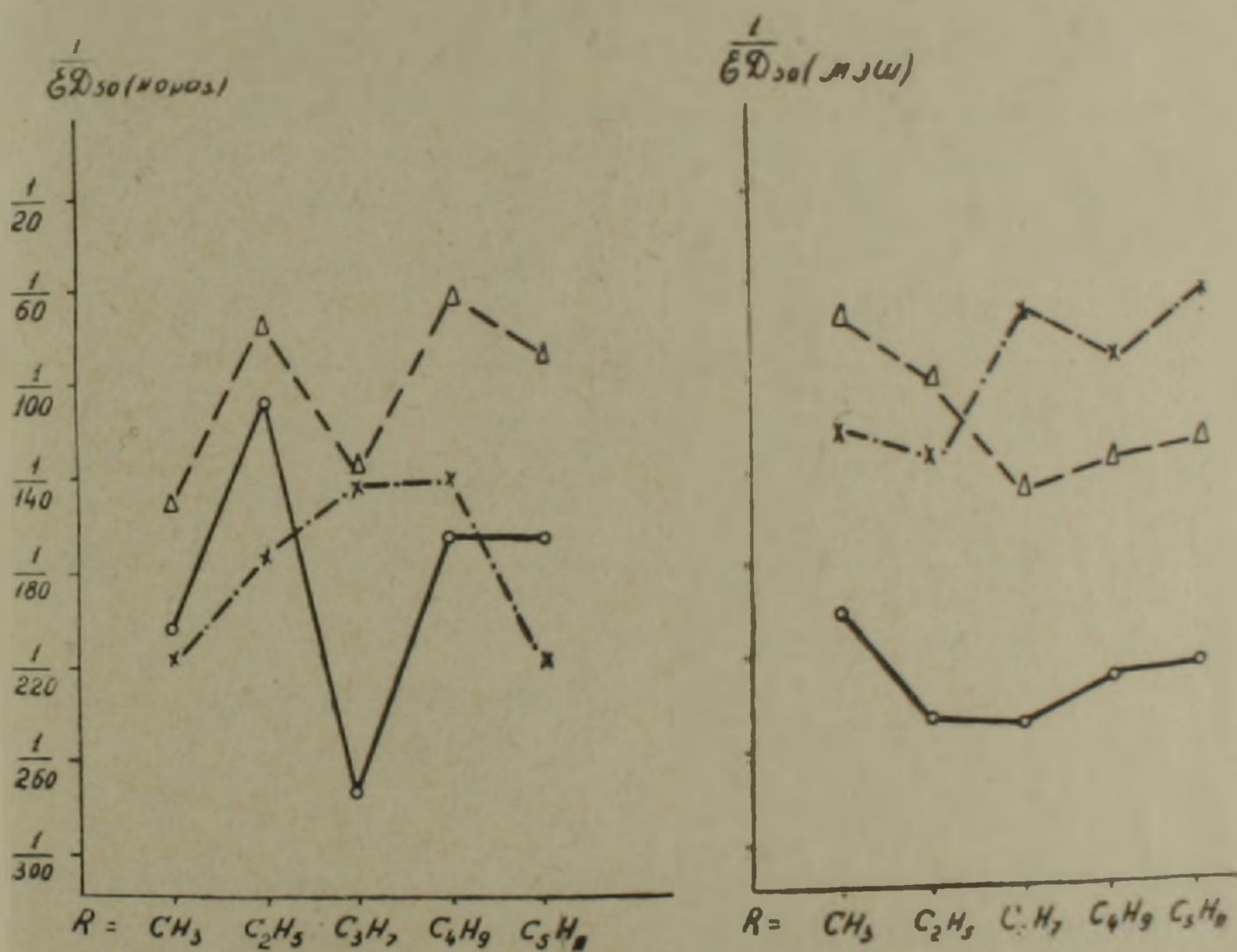


Рис. Зависимость между противосудорожной активностью и изменением радикала R в ряду алкоксизамещенных сукцинимидов.

— — — — —  $\alpha$ -метилалкоксифенилсукцинимид,  
 ————— алкоксибензилсукцинимид,  
 -.-.-.- алкоксифенилсукцинимид.

Установлена определенная зависимость между силой действия препаратов и изменением радикала R. Так, в ряду  $\alpha$ -метилалкоксифенилсукцинимидов и алкоксибензилсукцинимидов она увеличивается от метила до этила, затем резко снижается к пропилу и снова повышается при R, равном бутилу. В ряду алкоксифенилсукцинимидов снижения противосудорожной активности у соединения с пропиловым радикалом не происходит.

Далее проводилось сравнение препаратов, проявивших наибольшую активность по тесту коразоловых судорог (наиболее адекватная модель *petit mal*). Среди алкоксифенилсукцинимидов и  $\alpha$ -метилалкоксифенилсукцинимидов были отобраны соединения с R, равным  $C_4H_9$ , а среди алкоксибензилсукцинимидов — с  $R=C_2H_5$ . Изучена точность этих препаратов и их наркотические свойства. После вычисления средней смертельной и средней наркотической доз были определены защитные и противосудорожные индексы. Результаты приведены в таблице, из которой видно, что наиболее высокие значения индексов имеет  $\alpha$ -метилбутоксифенилсукцинимид.

Таблица  
Параметры широты терапевтического действия препаратов

Препараты	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг P=0,05	ЕД <sub>50</sub> , мг/кг (нарк) P=0,05	PI	Inc
	700 (565—868)	560 (509—616)	11,3	9,0
	950 (845—1070)	540 (441—661)	6,7	3,8
	1100 (1000—1221)	250 (235,8—265)	10,1	2,3

Однако верхняя доверительная граница его средней наркотической дозы выше нижней летальной, что сужает широту терапевтического действия и снижает практическую ценность препарата. Указанных недостатков лишен бутоксифенилсукцинимид.

Таким образом, полученные данные позволяют прийти к заключению, что соединения из ряда алкоксифенил,  $\alpha$ -метилалкоксифенил, алкоксибензилзамещенных сукцинимидов обладают выраженными противосудорожными свойствами. Наряду с противосудорожным действием, они проявляют наркотические свойства. Среди изученных соединений наибольший интерес представляет бутоксифенилсукцинимид.

Ն. Ե. ՀԱԿՈՐՅԱՆ, Զ. Հ. ԳԵՐԱՍԻՄՅԱՆ, Զ. Ա. ՄԵԼՔՈՆՅԱՆ

**$\alpha$ -ԱԼԿՈՔՍԻ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՍՈՒԿՑԻՆԻՄԻԴՆԵՐԻ ՇԱՐՔԻՑ ՆՈՐ  
ՀԱԿԱՑՆՑՈՒՄԱՅԻՆ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՀԱՄԵՄԱՏԱԿԱՆ  
ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ա մ փ ո փ ո լ մ**

Սպիտակ մկների վրա կատարվել է ալկոքսիբենիլ, ալկոքսիֆենիլ և  $\alpha$ -մեթիլ, ալկոքսիֆենիլ սուկցինիմիդների շարքից 15 միացությունների հակացնցումային ազդեցության համեմատական ուսումնասիրությունը:

Պրեպարատների ակտիվությունը համեմատվել է ըստ մաքսիմալ էլեկտրաշոկի տեստի և ըստ կորազոլային ցնցումների, հաշվի առնելով միջին էֆեկտիվ դոզան: Պարզվել է, որ բոլոր միացությունները օժտված են արտահայտված հակացնցումային հատկություններով: Հայտնաբերվել է որոշակի կախվածություն պրեպարատների ազդեցության ուժի և R ռադիկալի փոփոխման միջև՝ պարա-դիրքում:

Լեռավել հետաքրքիր է բութօքսիֆենիլ սուկցինիմիդը, որը արտահայտված հակացնցումային հատկությունների հետ մեկտեղ, մյուս միացությունների համեմատությամբ, ի հայտ է բերում առավել թույլ նարկոտիկ ազդեցություն:

**Л И Т Е Р А Т У Р А**

1. Акопян Н. Е., Герасимян Д. А. Биологический журнал Армении, 24, 2, 91, 1971.
2. Мнджоян О. Л., Аветисян С. А., Акопян Н. Е. Арм. хим. журн., 19, 9, 722, 1966.
3. Аветисян С. А. и Мнджоян О. Л. Арм. хим. журн., 23, 4, 354, 1970.
4. Miller C. A. and Long L. M. J. Amer. Chem. Soc. 73:4895, 1951.
5. Chen G. R., Portman C. R., Eusor Ch. R. and Bratton A. C. J. Pharmacol. and Exper. Therap. 103, 1, 1951.