

Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2017 Том 9 №3



EPILEPSY AND PAROXYZMAL CONDITIONS

ISSN 2077-8333

2017 Vol. 9 №3

www.epilepsia.su

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.epilepsia.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@igbis-1.ru. Copyright © 2017 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИНА С ПРОТИВОСУДОРОЖНЫМИ И ПСИХОТРОПНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Пароникян Р. Г.

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН Республики Армении, Ереван, Армения

Резюме

Цель исследования – изучение противосудорожного и психотропного действия новых производных бензотиенопиримидинов, что даст возможность получения и внедрения их в медицинскую практику. **Материалы и методы.** Противосудорожное действие изучали на мышах по тестам: коразоловые, камфорные, тиосемикарбазидные, пикротоксиновые, стрихниновые судороги и максимальный электрошок, а психотропные свойства соединений исследовали на моделях: «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт», «принудительное плавание», «электрошоковая ретроградная амнезия», «вращающегося стержень» у мышей и крыс. **Результаты.** У производных бензотиенопиримидинов выявлена высокая противосудорожная активность, особенно по тесту коразоловых судорог. **Заключение.** Исследуемые соединения превосходят известные, используемые в медицинской практике, препараты 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид и этосуксимид. Отобранное среди них соединение может найти применение как противосудорожный препарат с психотропными свойствами.

Ключевые слова

Бензотиенопиримидины, противосудорожная, психотропная, исследовательская активность.

Статья поступила: 19.05.2017 г.; в доработанном виде: 25.07.2017 г.; принята к печати: 03.10.2017 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Пароникян Р. Г. Новые производные пириимидина с противосудорожными и психотропными свойствами. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2017; 9 (3): 40-46. DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046.

NOVEL PYRIMIDINE DERIVATIVES WITH ANTICONVULSANT AND PSYCHOTROPIC EFFECTS

Paronikyan R. G.

The Institute of fine organic chemistry named after A.L. Mnjoyan scientific-technological center of organic and pharmaceutical chemistry of NAS of Republic of Armenia, Yerevan, Armenia

Summary

Objective: to study the anticonvulsant and psychotropic effects of novel benzothienopyrimidine derivatives and rationalize their use for medical practice. **Materials and methods.** The anticonvulsant effects were studied by using the models of murine seizure induced with corazole, camphor, thiosemicarbazide, picrotoxin, or strychnine as well as the maximal electroshock. The psychotropic properties of the compounds were studied using the “open field”, “elevated cross-shaped maze”, “forced swimming”, “electroshock retrograde amnesia”, or “rotating rod” models in mice and rats.

Results. The benzothienopyrimidine derivatives showed high anticonvulsant activities, especially against the corazole-induced seizures. **Conclusion.** The tested compounds surpass the well-known clinically used anticonvulsants 3-(p-Isopropoxyphenyl)succinimide and ethosuximide. One of the tested compounds is selected and recommended for further development as an anticonvulsant with psychotropic properties.

Key words

Benzothienopyrimidines, anticonvulsant, psychotropic, searching activity.

Received: 19.05.2017; in the revised form: 25.07.2017; accepted: 03.10.2017.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests and no need for financial disclosure regarding this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Paronikyan R. G. Novel pyrimidine derivatives with anticonvulsant and psychotropic effects. *Epilepsy and paroxysmal conditions. [Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya]*. 2017; 9 (3): 40-46 (in Russian). DOI: 10.17749/2077-8333.2017.9.3.040-046.

Corresponding author

Address: pr. Azatutyan, 26, Yerevan, Armenia, 0014.

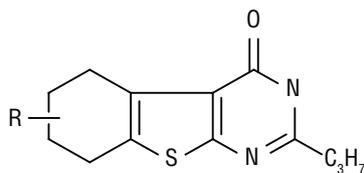
E-mail address: paronikyan.ruzanna@mail.ru (Paronikyan R. G.).

Введение

Известно, что противосудорожные средства – это класс лекарственных средств, применяемых для предупреждения и прекращения припадков, главным образом при эпилепсии [1]. Эпилепсия – хроническое заболевание деятельности мозга, сопровождаемое судорожными повторными приступами. По данным ВОЗ, сейчас в мире около пятидесяти миллионов человек страдают этим заболеванием. Эпилепсии подвержены все возрастные категории. Однако в последнее время при терапии противоэпилептическими препаратами, в основном II поколения, намечается тенденция оптимизации лечения, направленная на использование антиконвульсантов с расширенными комбинированными свойствами [2]. Так, известны эпилептические расстройства настроения, сумеречное помрачение сознания, эпилептические психозы, эпилептические изменения личности, нарушения эмоциональной сферы. Новое направление в лечении позволяет подобные препараты применять в разных смежных областях неврологии и психиатрии, когда становится необходимо смягчать эмоциональное напряжение, вызывать успокоение и седацию, стабилизировать или предотвращать колебания настроения при биполярных расстройствах маниакально-депрессивных состояний.

Производные пиримидина играют важную роль во многих биологически важных процессах, а синтетические конденсированные производные пиримидина проявляют широкий спектр фармакологического действия [3-8]. В настоящей работе сообщается об изучении противосудорожной и психотропной активности новых трех производных бензотиенопиримидинов, отобранные среди изученных большого количества замещенных производных пиримидинов. Соединения представляют белые кристаллические ве-

щества, не растворимые в воде. Соединения имеют следующую общую формулу:



где R= H (№ 1);

R= 6-CH₃ (№ 2);

R=7-CH₃ (№ 3).

Целью настоящего исследования было изучение противосудорожного и психотропного действий производных бензотиенопиримидинов с использованием экспериментальных моделей и судорожных тестов для получения и внедрения в медицинскую практику нового противосудорожного средства с психотропным действием.

Материалы и методы

Все эксперименты с лабораторными животными проводились в соответствии с Руководством по содержанию и использованию лабораторных животных [9]. На проведение данного исследования было получено разрешение локального Комитета по биоэтике.

Противосудорожный спектр действия соединений исследовали по тестам: коразоловые (пентилентразол, ПТЗ) судороги, максимальный электрошок (МЭШ), камфорные, тиосемикарбазидные (ТСК), пикротоксиновые, стрихнинные судороги [1]. Тест ПТЗ – экспериментальная модель для получения абсансов и миоклонических припадков, а также для прогнозирования анксиолитических свойств соединений. Испытание ПТЗ осуществляли на мышах путем подкожного введения аналептика в дозе 90 мг/кг,

эффективность препаратов определяется предупреждением клонических судорог.

Противосудорожную активность соединений определяли также по предупреждению тонико-экстензорной фазы судорожного припадка МЭШ. Параметры максимального электрошока – 50 мА, длительность – 0,2 сек., частота колебаний – 50 имп./сек., критерием оценки является предупреждение тонико-экстензорной фазы судорожного припадка. Камфорные клонические конвульсии получали внутрибрюшинном введением камфоры в дозе 1 г/кг и оценивали альтернативным методом интенсивность судорог, а также жизнеспособность животных. ТСК вводили в дозе 18 мг/кг подкожно, а пикротоксин – в дозе 5 мг/кг. Эффективность соединений определяется по латентному периоду возникновения судорог, а также их предупреждением и интенсивностью.

Стрихнинные тетанические судороги получали введением стрихнин нитрата в дозе 1,5-2 мг/кг. Оценивали наличие и латентный период возникновения судорог.

Вещества вводили внутрибрюшинно в дозах 10, 25, 50, 75, 100, 200, 300 мг/кг во взвеси с карбоксиметилцеллюлозой («Виادي – Ингредиенты») с твин-80 («Ferak Berlin») за 45 мин. до введения судорожных агентов и нанесения электрического раздражения. Контрольным животным вводили эмульгатор. Каждую дозу соединений по каждому тесту изучали на пяти животных. Аналогами сравнения служили противосудорожные препараты из группы сукцинимидов этосуксимид и 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид.

Психотропные свойства соединений изучали по тестам: «открытое поле», «приподнятый крестообразный лабиринт – ПЛ», «принудительное плавание», «электрошоковая ретроградная амнезия».

Исследовательско-двигательное поведение крыс изучали на модифицированной модели «открытое поле» [10-12]. Для этого использовалась установка, дно которой разделено на квадраты с отверстиями (ячейками). опыты проводили в дневное время при естественном освещении. В течение 5 мин. эксперимента определяем показатели седативного и активирующего поведения – количество горизонтальных перемещений, вставания на задние лапки (вертикальные перемещения), обнюхивания ячеек. Количество животных на этой модели составляло восемь для каждого соединения, контроля и аналогов сравнения. Исследуемые соединения вводили крысам в наиболее эффективной дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно в виде суспензии с метилкарбоксилцеллюлозой с твин-80. В этом тесте для сравнения было проведено исследование и сравнение также с транквилизатором диазепамом.

Антитревожное, седативное и антидепрессивное действие изучали на модели «приподнятый крестообразный лабиринт» на мышах, разработанной

S. Pellow с соавт. (1986) [13]. Модифицированный нами лабиринт – приподнятая над полом крестообразная установка, имеющая по паре расположенных друг против друга открытые и закрытые рукава. Нормальные животные предпочитают большую часть времени проводить в закрытых (темных) рукавах лабиринта. Анксиолитический эффект препарата оценивается по увеличению числа заходов в открытые (светлые) рукава и времени нахождения в них, без увеличения общей двигательной активности. При этом фиксируется время, проведенное в закрытом рукаве, количество попыток зайти в центр установки. В вышеуказанной модели исследуемые соединения и сравниваемые препараты вводили внутрибрюшинно до проведения экспериментов. Контрольным животным вводили эмульгатор. Результаты обрабатывались статистически ($P=0,05$).

Для оценки «отчаяния и депрессии» использовали модель «принудительное плавание» [14]. Экспериментальные животные были вынуждены плавать в стеклянном контейнере (высота – 22 см, диаметр – 14 см), наполненном на 1/3 водой. Интактные мыши очень активно плавают, но через некоторое время они устают и иммобилизируются. Латентный период иммобилизации, общая продолжительность активного плавания, иммобилизация фиксируется в течение 6 мин. Эксперименты проводились в условиях естественного освещения. Сравнение проводили также с антиманиакальным препаратом – хлоридом лития.

Антиамнестическое действие соединений проводили на крысах в модели «электрошоковой ретроградной амнезии». У крыс вырабатывается условный рефлекс пассивного избегания (УРПИ) с использованием электрошока как амнестического фактора модифицированным методом Буреша и Бурешовой [15-17]. Препараты вводятся внутрибрюшинно в виде суспензии с твин-80 за 45 мин. перед тестированием модели. Контрольным животным вводили эмульгатор. Результаты испытаний обрабатываются статистически.

Изучено побочное нейротоксическое (миорелаксантное) действие соединений и аналогов в дозах от 50 до 1000 мг/кг, а также острая суточная токсичность в дозах от 500 до 2000 мг/кг при внутрибрюшинном введении. Миорелаксацию исследовали по тесту «вращающегося стержня» у мышей [1,18]. С этой целью мышам сажали на металлический стержень с гофрированным резиновым покрытием, который вращался со скоростью 5 об./мин. Определяли число животных, не способных удерживаться на нем в течение 2 мин.

Для определения 50%-ных эффективных доз – ЭД₅₀ (вызывающий противосудорожный эффект у 50% животных), а также 50%-ных нейротоксических – ТД₅₀ и 50%-ных летальных доз – ЛД₅₀ использовали статистический метод пробит-анализа по Литчфильду и Уилкоксона [19]. Определяли терапевтические (ТИ=ЛД₅₀/ЭД₅₀) и защитные (ЗИ=ТД₅₀/ЭД₅₀) индексы.

Соединение	Антагонизм по коразолу, ЭД ₅₀ , мг/кг*	ЛД ₅₀ , мг/кг*	ТД ₅₀ , мг/кг*	ТИ	ЗИ
№1	35 (28÷43,75)	1350 (900÷2025)	480 (369÷624)	8,57	13,7
№2	16 (10,32÷24,8)	2300 (2000÷2645)	660 (528÷825)	143,75	41,25
№3	28 (16÷49)	1150 (718,7÷1840)	785 (628÷981)	41	28
Этосуксимид	155 (117,5÷204,5)	1325 (1200÷1462)	520 (412,6÷655,2)	8,55	3,35
3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид	86 (58,1÷127,3)	2150 (1930÷2390)	450 (365,8÷553,5)	25	5,25

Таблица 1. Антагонизм по коразолу и токсичность соединений №№ 1, 2, 3, 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид и этосуксимид.

Примечание. ЭД₅₀ – 50% эффективная доза; ЛД₅₀ – 50% летальная доза; ТД₅₀ – 50% нейротоксичная доза; ТИ – терапевтический индекс; ЗИ – защитный индекс.

* P=0,05.

Table 1. The anti-corazole effects and toxicity of compounds No.1, No.2, No.3, ethosuximide and 3- (p-isopropoxyphenyl) succinimide.

Note. ЭД₅₀ – 50% effective dose; ЛД₅₀ – 50% lethal dose; ТД₅₀ – 50% neurotoxic dose; ТИ – therapeutic index; ЗИ – protection index.

* P = 0.05

Результаты и их обсуждение

Как показано в **таблице 1**, соединения №1, №2 и №3 имеют выраженный антикоразоловый эффект и превосходят функциональные аналоги в несколько раз; имеют низкую токсичность и высокие терапевтические и защитные индексы. Соединение №2 наиболее активно, ЭД₅₀ = 16 мг/кг по антагонизму с коразолом. Соединение статистически достоверно превосходит этосуксимид в 10 и 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид в 5 раз; является наименее токсичным (ЛД₅₀ = 2300 мг/кг) и наименее нейротоксичным (ТД₅₀ = 660 мг/кг). Терапевтические и защитные индексы соединения превосходят этосуксимид 17 и 13 и 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид – в 6 и 8 раз соответственно. В связи с этим данное соединение было углубленно и всесторонне изучено.

Использовали следующие дополнительные тесты: антагонизм с МЭШ, камфарой, ТСК, пикротоксином, стрихнином (**табл. 2**). Исследуемое соединение по антагонизму с камфарой превосходит 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид и этосуксимид в 2,8 и 4 раза соответственно (ЭД₅₀ = 32 мг/кг). По тесту максимального электрошока соединение уступает 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимиду, а этосуксимид не обладает активностью. По антагонизму с ТСК и пикротоксину соединение №2 №2 предупреждает клонические конвульсии в следующих дозах: ЭД₅₀ = 84 мг/кг и 190 мг/кг соответственно, тогда как 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид и этосуксимид только увеличивают латентный период наступления конвульсий. Соединение №2 в дозе 150-300 мг/кг увеличивает латентный период стрихниновых судорог.

Соединение	Антагонизм				
	Камфора	Максимальный электрошок	Пикротоксин	Тиосемикарбазидные судороги	Стрихнин
№2	32 (21÷49,8)	Увеличение латентного периода в 3 раза	190 (108,6÷333)	84 (65,6÷108)	Увеличение латентного периода в 1,5 раза
Этосуксимид	131 (100÷171)	152 (109÷213)	Увеличение латентного периода в 1,5 раза	–	152 (109÷213)
3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид	90 (57,0÷142)	110 (80,4÷159)	Увеличение латентного периода в 2 раза	Увеличение латентного периода в 2,3 раза	110 (80,4÷151)

Таблица 2. Сравнительная противосудорожная активность соединения № 2 и аналогов по различным судорожным тестам.

Примечание. В таблице представлены ЭД₅₀ – 50% эффективная доза.

Table 2. Comparative anticonvulsant activities of compound No. 2 and its analogs as determined using various seizure tests.

Note. The table shows the ЭД₅₀ – 50% effective dose.

Соединение (доза, мг/кг)	Количество (в течение 5 мин.)		
	Количество горизонтальных перемещений	Количество вертикальных перемещений	Количество обнюхивания ячеек
Контроль	24,2 (15,7÷32,7)	8,5 (4,6÷12,4)	2,0 (1,2÷2,8)
№2 (100)	21,6 (4,1÷39,1)	–	–
№2 (50)	14,2 (5,8÷22,6)	2,8 (1,0÷4,6)	1,6 (0,5÷2,7)
№2 (25)	24,8 (4,8÷41,2)	4,8 (1,1÷8,5)	1,8 (0,2÷3,4)
3-(п-изопропоксифенил) сукцинимид (100)	12,0 (6,2÷17,8)	2,6 (1,6÷3,6)	1,5 (0,6÷2,4)
Этосуксимид (150)	26,8 (15,5÷38,1)	5,6 (2,1÷9,1)	1,6 (0,7÷2,5)
Диазепам (2)	33,6 (29,4÷37,8)	6,4 (5,4÷7,4)	5,0 (3,7÷6,3)

Таблица 3. Влияние соединения № 2 на исследовательскую активность в тесте «открытое поле».

Table 3. Effect of compound No.2 on searching activity in the «open field» test.

рог (3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид и этосуксимид более активны по этому тесту). В общем, по спектру противосудорожной активности соединения больше похоже на (3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид, чем на этосуксимид.

Выявленный потенциальный противоэпилептический препарат был исследован на психотропную активность. Опыты проводились по разным тестам на мышах и крысах.

В открытом поле (табл. 3) соединение №2 в дозе 50 мг/кг способствует снижению активности горизонтального перемещения животных по сравнению с контрольной группой с 24,2 до 14,2, вертикального перемещения – с 8,5 до 2,8, а обнюхивания ячеек – от 2,0 до 1,6. Аналогичный эффект дает 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид в дозе 100 мг/кг. В этих же условиях диазепам в дозе 2 мг/кг приводит к увеличению активности горизонтальных перемещений и обнюхивания ячеек, а этосуксимид в дозе 150 мг/кг дает эффект, похожий на контроль.

Таким образом, изучение исследовательской активности указывает на то, что соединение №2 вызывает седативный эффект и уменьшает двигательную активность животных, в отличие от диазепама, кото-

рый оказывает активирующее действие. Можно сделать вывод, что модель «открытого поля» указывает на то, что соединение №2 проявляет себя в качестве седативного препарата.

На экспериментальной модели «приподнятый крестообразный лабиринт» введение соединения №2 (табл. 4) в дозах 25 и 50 мг/кг сопровождается отсутствием эффекта, то есть у животных, как и в контроле, присутствует феномен страха. Аналогичная картина наблюдается и с препаратами 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид, этосуксимид и диазепам. Соединение №2 в дозе 100 мг/кг способствует уменьшению времени нахождения мышей в темных рукавах от 257 до 5,6 сек. Число входов в темные рукава не изменяется по сравнению с контролем после введения этосуксимида, 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид, диазепама (2, 10 мг/кг). Однако в дозе 5 мг/кг диазепам увеличивает этот показатель от 6,2 до 11,0.

Соединение №2 в дозах 100 мг/кг и 50 мг/кг способствует уменьшению числа входов в темные рукава. В дозах 50 и 25 мг/кг соединение приводит к уменьшению времени нахождения в центре. Интересно, что доза соединения №2 (100 мг/кг) вызывает

Препарат (доза, мг/кг)	Время нахождения в закрытых рукавах (сек.)	Число входов в закрытые рукава	Время нахождения в центре (сек.)
Контроль	257,4 (224,3÷290,5)	6,2 (3,0÷9,4)	42,6 (8,4÷76,8)
№2 (100)	5,6 (0,6÷10,6)	3,0 (2,2÷3,8)	262,8 (119,8÷326,7)
№2 (50)	244,6 (112,7÷376,5)	2,8 (1,0÷4,6)	9 (3,4÷14,6)
№2 (25)	283,4 (263,2÷03,6)	4,6 (2,5÷8,7)	12,6 (3,0÷22,2)
3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид (200)	272,0 (256,1÷287,8)	8,6 (3,3÷13,9)	28 (12,1÷43,9)
Этосуксимид (200)	245,2 (212,9 ÷277,5)	8,1 (5,6÷10,6)	52,8 (19,7÷85,9)
Диазепам (10)	291,6(282,1÷300)	5,8 (3,5÷8,1)	6,8 (4,4÷9,2)
Диазепам (5)	272,2 (250,7÷293,7)	11 (6,1÷15,9)	25,4 (18,0÷32,8)
Диазепам (2)	257,5 (226,2÷288,8)	5,5 (2,7÷8,9)	42,5 (11,2÷73,8)

Таблица 4. Влияние соединения №2 и сравниваемых препаратов на модели «приподнятый крестообразный лабиринт – ПКЛ» (5 мин. исследований).

Table 4. Effects of compound No. 2 and the compared agents on animal behavior in the “elevated cross-shaped maze” model (5 minute run).

Соединение (доза, мг/кг)	Время активного плавания (сек.), латентный период I иммобилизации	Суммарная время иммобилизации (сек.)	Суммарное время активного плавания (сек.)
Контроль	147,5 (116,7÷178,3)	42,8 (28,4÷57,2)	317,2 (302,8÷331,6)
№2 (100)	48 (20÷76)	250 (207,2÷292,8)	110 (67,2÷152,8)
№2 (50)	108 (60,5÷155,5)	147 (100,1÷193,3)	213 (166,1÷259,9)
№2 (25)	162 (112,7÷211,3)	59,6 (36,1÷83,1)	300,4 (277÷323,8)
3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид (200)	45 (14,6÷75,4)	223 (169,5÷276,5)	137 (83,5÷190,5)
Этосуксимид (200)	163 (106,1÷219,9)	98 (25,3÷170,7)	262 (199,9÷324,1)
Хлорид лития (200)	79 (69,8÷88,2)	204,8 (179,9÷229,7)	155,2 (130,3÷180,1)
Хлорид лития (100)	88 (71,8÷104,2)	166,8 (121,6÷212,0)	93,2 (148÷238,4)

Таблица 5. Влияние соединения №2 и контрольных препаратов на «принудительное плавание» (6 мин. исследований).

Table 5. Effect of compound No.2 and the reference agents on «forced swimming» (6 minute run).

Препарат (доза, мг/кг)	Нахождение в светлой камере в течение 1-го дня (сек.)	Нахождение в светлой камере в течение 2-го дня (сек.)
Контроль	3,7 (2,6÷5,0)	4,2 (2,4÷5,0)
№ 2 (50)	4,5 (2,6÷6,4)	48,4 (26,2÷70,0)
Диазепам (2)	3,7 (3,0÷4,5)	2,6 (1,9÷3,8)

Таблица 6. Антиамнестическая активность соединения № 2 и диазепама (P=0,05).

Table 6. Antiamnesic activities of compound No.2 and diazepam (P = 0.05).

эффект, когда животные долго остаются на центральной площади (262,8 вместо 42,6 сек.) и очень мало – в закрытых руках (5,6 сек.). Это может свидетельствовать о некой защитной реакции у соединения «против страха и безысходности».

На модели «принудительного плавания» (табл. 5) у контрольных мышей первая иммобилизация наступает через 147,5 сек. Соединение №2 в дозе 50 мг/кг и особенно 100 мг/кг снижает латентное время иммобилизации до 108 и 48 сек. соответственно. Доза 25 мг/кг соизмерима с контрольными данными. Контрольный препарат 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид действует как соединение №2. Хлорид лития вызывает аналогичные изменения в поведении, в дозах 200 и 100 мг/кг способствует уменьшению времени активного плавания.

Таким образом, после введения исследованных соединений интенсификация спонтанной активности поведения животных приводит к укорочению времени первой иммобилизации и увеличению суммарного времени иммобилизации. Вполне возможно, что действие антимианкальных препаратов (в частности солей лития), применяемых в клинике при биполярных расстройствах, можно моделировать в эксперименте вышеуказанными явлениями [15].

На модели электрошоковой ретроградной амнезии (табл. 6) контрольные крысы в 1-й и 2-й день экс-

перимента почти весь период сидят в темном отделении (176,3 сек.) и всего 4,2 сек. в светлом отделении. Однако соединение №2 на второй день эксперимента приводит к увеличению времени воспроизводства рефлекса у животных, которое рассматривается как проявление антиамнестического явления. Фактически, после введения соединения №2 у крыс через один день время нахождения в светлом отсеке возрастает до 48,4 сек. вместо 4,2 сек. в контроле. Эти значения статистически достоверно отличаются от контрольных показателей и могут указывать на активацию функции амнезии животных. В отличие от нового соединения, диазепам в таких же условиях даже приводит к снижению поведенческих показателей по сравнению с контролем (см. табл. 6). В связи с этим соединение №2 отличается от известного соединения диазепама по антиамнестическому эффекту.

Таким образом, у вновь синтезированных 3-замещенных производных бензотиенопиримидинов выявлена высокая противосудорожная активность, особенно по тесту коразоловых судорог. Соединения превосходят известные, используемые в медицинской практике препараты 3-(п-изопропоксифенил)сукцинимид и этосуксимид. Отобранное среди них соединение №2 может найти применение как противосудорожный препарат с психотропными свойствами.

Литература:

1. Vogel H. G., Vogel W. H. Psychotropic and neurotropic activity. In: Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. Ed. H. E. Vogel. Springer. Berlin and N.Y. 2008; 569-874.
2. Robert M. A. Hirschfeld: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, 2nd Edition, in American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders 2004. 2011; 82.
3. Shnute M. E., Brideau R. J., Collier S. A., Cudahy M. M., Hopkins T. A., Knechtel M. L., Oien N. L., Sackett R. S., Scott A., Stephan M. L., Wathen, M. W., Wriefer J. *Med. Chem Lett.* 2008; 18: 3856-3859.
4. Gineinah M. M., Nasr M. N. A., Badr S. M. I., El-Husseiny W. M. *Med. Chem. Res.* 2013; 22: 3943-3942.

References:

1. Vogel H. G., Vogel W. H. Psychotropic and neurotropic activity. In: Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays. Ed. H. E. Vogel. Springer. Berlin and N.Y. 2008; 569-874.
2. Robert M. A. Hirschfeld: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, 2nd Edition, in American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders 2004. 2011; 82.
3. Shnute M. E., Brideau R. J., Collier S. A., Cudahy M. M., Hopkins T. A., Knechtel M. L., Oien N. L., Sackett R. S., Scott A., Stephan M. L., Wathen, M. W., Wriefer J. *Med. Chem Lett.* 2008; 18: 3856-3859.
4. Gineinah M. M., Nasr M. N. A., Badr S. M. I., El-Husseiny W. M. *Med. Chem. Res.* 2013; 22: 3943-3942.
5. Jiang N., Deng X. K., Li F. N., Quan Z. Sh., Iranian J. *Pharm. Res.* 2012; 11: 799-806.
6. Baraladi P. G., Cacciari B., Moro S., Spalluto G., Pastorin G., Da Ros T., Klotz K. N., Varani K., Gessi S., Borea P. A. *J. Med. Chem.* 2002; 45: 770-780.

5. Jiang N., Deng X. K., Li F. N., Quan Z. Sh., Iranian J. *Pharm. Res.* 2012; 11: 799-806.
6. Baraladi P. G., Cacciari B., Moro S., Spalluto G., Pastorin G., Da Ros T., Klotz K. N., Varani K., Gessi S., Borea P. A. *J. Med. Chem.* 2002; 45: 770-780.
7. Пароникян Е. Г., Норавян А. С., Акопян А. Ш., Джагацпаян И. А., Назарян И. М., Пароникян Р. Г. *Химико-фармацевтический журнал.* 2007; 41 (9): 14-16.
8. Пароникян Е. Г., Акопян А. Ш., Норавян А. С., Джагацпаян И. А., Назарян И. М., Акопян А. Г. *Химико-фармацевтический журнал.* 2010; 44 (4): 19-21.
9. Руководство по содержанию и использованию лабораторных животных. Восьмое издание (пер. с англ. под ред. И. В. Белозерцовой, Д. В. Блинова, М. С. Красильщиковой). М.: ИРБИС. 2017; 336 с.
10. Джагацпаян И. А., Пароникян Р. Г., Назарян И. М., Акопян А. Г. *Медицинская наука в Армении.* 2006; 4: 14-19.

11. Behavioral and Cognitive Effects of anticonvulsant Therapy (RE 9537). *Polrey statement.* 1995; 96 (3): 538-540.
12. Boldyrev A. I. *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii* (in Russian). 1998; 7: 9-11.
13. Pelow S., File S. E. *Pharmacol. Biochem. and Behav.* 1986; 24 (3): 525-529.
14. Porsolt R. D. et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1978; 47: 379-391.
15. Martindal: The Complete Drug Reference. 36 edition, 2009. N.Y.: The Pharmaceutical Press. 3694 p.
16. Buresh J., Bureshova O. J. *compphysiol. psychol.* 1963; 756: 286-272.
17. Covanis A., Gupta A., Jeavons P. *Epilepsia.* 1982; 23: 693-720.
18. Dunham N. W., Miya T. S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J. Am. Pharm. Ass. Sci. Ed.* 1957; 46 (3): 208-209.
19. Бельский М. Л. Количественная оценка фармакологического эффекта. М. 1961; 152 с.

Сведения об авторе:

Пароникян Рузанна Гарниковна – к.б.н., доцент, старший научный сотрудник Института тонкой органической химии Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии НАН РА. Адрес: пр. Азатутян, д. 26, г. Ереван, Армения, 0014. E-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru.

About the author:

Paronikyan Ruzanna Garnikovna – PhD, Associate Professor, Senior researcher, Institute of fine organic chemistry named after A. L. Mnjoyan, Scientific technological center of organic and pharmaceutical chemistry of NAS of the Republic of Armenia. Address: pr. Azatutyan, 26, Yerevan, Armenia, 0014. E-mail: paronikyan.ruzanna@mail.ru.