

Исследования противосудорожных агентов: достижения и перспективы

Ш.Пандей, Ш.Шукла, Д.Пандей, Р.С.Сривастава

Бенаресский индуистский университет, Технологический институт (IT-BHU)
221005 Варанаси, Уттар Прадеш, Индия, факс +91(542)236–8428

Обобщены литературные данные по поиску новых противосудорожных препаратов за последние 15 лет. Рассмотрены производные пирролидиндиона, хиназолинона, ксантона, гидразина и тиодиазола, демонстрирующие противосудорожную активность в модельных тестах *in vivo* на грызунах.
Библиография — 69 ссылок.

Оглавление

I. Введение	199
II. Производные пирролидиндиона	200
III. Производные хиназолинона	202
IV. Производные ксантона	204
V. Производные гидразина	204
VI. Производные тиазола и тиадиазола	206
VII. Соединения других классов	206
VIII. Заключение	207

I. Введение

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 50 млн человек на Земле страдают от эпилепсии, причем 85% из них живут в развивающихся странах.^{1–4} Приблизительно 10% населения развитых стран может ожидать хотя бы один

Ш.Пандей. Старший научный сотрудник фармацевтического отделения IT-BHU. Телефон: +91(988)991–0900, e-mail: spandey.rs.phe@itbhu.ac.in

Область научных интересов: синтез и исследование новых потенциальных препаратов для лечения эпилепсии и других заболеваний ЦНС.

Ш.Шукла. Аспирант того же отделения.

Телефон: +91(953)286–3672, e-mail: shubpharma@rediffmail.com

Область научных интересов: синтез и исследование новых потенциальных препаратов для лечения эпилепсии и онкологических заболеваний, аналитические методы на основе хроматографии.

Д.Пандей. Доцент Института медицинских наук BHU.

Телефон: +91(979)535–6108, e-mail: pandey99itbhu@gmail.com

Область научных интересов: фитохимический анализ и стандартизация растительных препаратов с противосудорожной, противодиабетической и гиполипидемической активностью.

Р.С.Сривастава. Доктор наук, профессор, заведующий фармацевтическим отделением IT-BHU. Телефон: +91(933)691–1553, e-mail: rssitbhu@yahoo.com

Область научных интересов: фитохимия, синтез и оценка биологической активности препаратов для лечения болезней ЦНС и диабета.

Дата поступления 8 сентября 2010 г.

Перевод с английского Е.Э.Григорьевой

приступ эпилепсии, и около 70% людей не могут получить соответствующую медицинскую помощь.⁵ Нелеченная эпилепсия представляет собой критический фактор общественного благополучия, поскольку больные эпилепсией сталкиваются с тяжелыми социальными проблемами и имеют серьезные расстройства здоровья. Эпилепсия относится к числу наиболее распространенных неврологических заболеваний; она характеризуется по меньшей мере двумя или большим числом неспровоцированных приступов. В общем приступ может быть вызван множеством разных причин, главное — это нарушение механизма, ответственного за поддержание баланса между процессами возбуждения и торможения. Эпилепсия не знает географических, социальных и расовых границ, она поражает мужчин и женщин, людей всех возрастов, хотя наиболее часто встречается среди молодых людей до 20 лет и пожилых людей после 60 лет.⁶

Большинство доступных противосудорожных препаратов имеют серьезные побочные действия, и в результате их длительного употребления состояние здоровья больных может серьезно ухудшиться.^{7,8} Приблизительно у 20–30% пациентов наблюдается резистентность к современным терапевтическим средствам. Эффективность лечения эпилепсии в настоящее время находится не на должном уровне, и ни одно из ныне принятых лекарств не является идеальным. Приблизительно для 70% больных эпилепсией достаточно монотерапии с применением современных противосудорожных препаратов, состояние еще 5–10% пациентов можно стабилизировать с помощью дополнительной терапии (т.е. добавляя еще один препарат), однако у остальных 20% больных не удается контролировать приступы.⁹ В последние два десятилетия наблюдался резкий рост числа исследований

в области молекулярной фармакологии и создания новых противосудорожных препаратов. Огромные усилия затрачиваются во всем мире для поиска новых противоэпилептических агентов с более селективным действием, менее токсичных и пригодных для монотерапии, однако главным препятствием на пути разработки таких лекарств является недостаток информации о факторах, действующих на клеточном уровне и вызывающих эпилепсию у человека.

Известные в настоящее время противоэпилептические препараты можно разделить на четыре типа; молекулярный механизм их действия связан со следующими процессами: 1) модуляция потенциал-зависимых натриевых или кальциевых каналов; 2) увеличение уровня γ -аминомасляной кислоты (GABA), которая является медиатором торможения, или иное воздействие на GABA-систему; 3) ингибирование синаптического возбуждения, регулируемого ионотропными глутаматными рецепторами; 4) модуляция выделения в синапсе нейротрансмиттеров.^{7,10,11} Понимание механизмов возникновения и развития припадков помогает определить новые мишени для потенциальных противоэпилептических средств. Однако приведенная классификация имеет ограниченное значение, поскольку большинство препаратов действуют одновременно не по одному механизму, что очень важно с точки зрения их эффективности. Такие лекарства, как карбамазепин, габапентин, ламотриджин, окскарбазепин, фенobarбитал, фенитоин, топирамат, вальпроат и др., эффективны против генерализованных тонико-клонических и фокальных (парциальных) припадков; полагают, что они блокируют длительное повторяющееся возбуждение индифференциальных нейронов, причем этот эффект обусловлен прежде всего блокированием потенциал-зависимых натриевых или кальциевых каналов. Действие таких противоэпилептических препаратов, как бензодиазепины, габапентин, фенobarбитал, тиагабин, топирамат, вигабатрин, вальпроат и др., основано на усилении процессов торможения, регулируемых γ -аминомасляной кислотой. В то же время такие лекарства, как этосуксимид и зонисамид, эффективны против абсансов (замираний), действуют как блокаторы кальциевых каналов Т-типа. Некоторые противоэпилептические препараты, например фелбамат, фенobarбитал и топирамат, могут также регулировать процессы, в которых в качестве возбуждающего медиатора участвует глутамат.

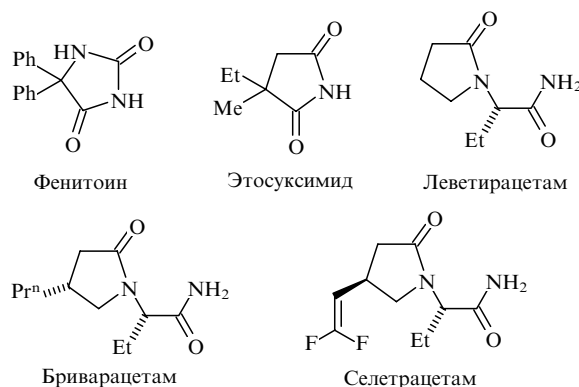
Открытие новых противоэпилептических средств главным образом основано на доклинических испытаниях на животных моделях с целью выявить эффективность и безопасность потенциальных препаратов, прежде чем начинать клинические испытания на добровольцах.¹² Чем более предсказательна модель для конкретного типа приступов, тем больше вероятность, что средство окажется эффективным при клинических испытаниях на людях. Традиционно для широкого скрининга противосудорожных агентов использовались тесты с максимальным электрошоком (MES) и с химически индуцированными судорогами (тест с подкожным введением пентилентетразола, scPTZ). Более того, эти животные модели могут пролить свет на соотношение фармакокинетики и фармакодинамики, что очень важно для клинических испытаний. Индекс защиты (protective index, PI) — это показатель, характеризующий безопасность терапевтического применения препарата, который может вызывать острые побочные явления (такие как атаксия, нарушение координации и др.). Количественно PI для потенциальных противосудорожных агентов определяется отношением токсической дозы (TD₅₀), определенной на животных в экспериментах с вращающимся стержнем (на аппарате «Ротарод»), и

терапевтической дозы (ED₅₀), определенной отдельно в MES-тесте и для различных химически инициированных судорог. Допустимое значение PI для новых лекарств (синтезированных соединений) должно превышать единицу, что указывает на его фармакологическую активность в безопасных дозах. Защитный индекс можно сравнить с терапевтическим индексом, но в отличие от последнего первый связан с токсической дозой (TD₅₀), а не летальной дозой (LD₅₀). Наконец, показатель PI является более точной мерой соотношения пользы и риска, чем терапевтический индекс, но его определение менее объективно. Защитные индексы некоторых стандартных лекарств таковы: фенитоин — 4.6, карбамазепин — 4.8, вальпроат — 1.68, фенobarбитал — 3.21.¹³

Тем не менее существует постоянная потребность в новых противосудорожных препаратах, особенно против фокальных и вторичных генерализованных припадков. В настоящем обзоре представлены исследования по поиску лучших фармакофоров, которые потенциально могут сыграть важную роль в разработке новых противосудорожных препаратов, эффективных при фармакоустойчивых формах эпилепсии.

II. Производные пирролидиндиона

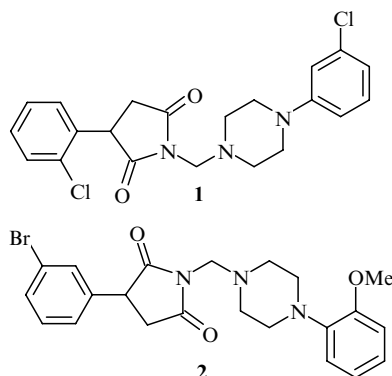
Противосудорожная активность соединений, включающих азотсодержащий гетероцикл (часто циклический имид), по крайней мере одну карбонильную группу и арильный или алкильный заместитель в гетероцикле, была открыта давно. Примерами могут служить хорошо известные препараты фенитоин и этосуксимид, более современный леветирацетам, а также проходящие в настоящее время клинические испытания бриварацетам и селетрацетам.



В течение двух последних десятилетий серия исследований производных пирролидиндиона была выполнена Обнинской с соавт.^{14–23} Предварительную оценку противосудорожной активности различных соединений проводили с помощью тестов *in vivo* на грызунах. Как правило, использовали тесты MES и scPTZ. Систематические исследования взаимосвязи структуры и активности (SAR-исследования) выявили^{19–23} важную роль фенильного фрагмента в положении 3 пирролидиндионного цикла, а также природы и положения заместителей в этом фенильном фрагменте. Кроме того, было обнаружено, что большую роль играет заместитель у атома азота: наибольшую активность демонстрировали *N*-(4-арилпиперазино)алкильные производные. При замене пиперазинового фрагмента на пиридинный, арильный, аминифенильный противосудорожная активность соединений заметно снижалась.

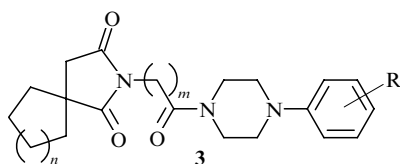
Среди серии *N*-(4-арилпиперазино)метильных производных 3-арилпирролидин-2,5-диона наиболее многообещаю-

щие результаты в тесте MES (на крысах, перорально) продемонстрировали соединения **1** и **2** (ED_{50} 14.18 и 33.64 $mg \cdot kg^{-1}$ соответственно, PI 8.8 и 2.47 соответственно).^{19–23}



В продолжение этих исследований был синтезирован и изучен¹⁸ ряд производных, в которых арильный заместитель в пиперазиновом фрагменте был заменен на метильную группу. Одновременно варьировалось число метиленовых групп в мостике, соединяющем пирролидиндионовый и пиперазиновый фрагменты, и, кроме того, в некоторых производных в положение 3 пирролидиндионного цикла вместо фенильной группы вводился спироочлененный циклоалкильный фрагмент. Результаты этой работы позволили сделать вывод, что для проявления противосудорожной активности таких соединений молекула должна содержать хотя бы один фенильный цикл: спироциклоалкильные производные с метильной группой в пиперазиновом фрагменте оказались неактивны.

Исходя из необходимости присутствия амидной группы в структуре потенциальных противосудорожных агентов, в последующих работах^{16,17} были изучены соединения общей формулы **3**, включающие дополнительную амидную группу.

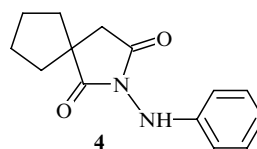


$n, m = 1, 2$; $R = H, 2-F, 2-Cl, 3-Cl, 2-Me, 2-OMe$ и др.

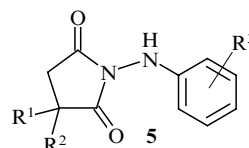
Соединение **3** ($n = m = 2$, $R = 2-OMe$) проявило активность в обоих тестах (MES и scPTZ), остальные были эффективны только против судорог одной модели (или неактивны в обоих тестах). Полученные данные показали, что введение дополнительной амидной функции не повышает противосудорожную активность соединений. Удлинение метиленового мостика, связывающего пирролидиндионовый и пиперазиновый фрагменты ($m = 2$), приводит к уменьшению эффективности соответствующих производных. При замене в соединении **3** ($m = 1$) фрагмента ацетопиперазида на ацетанилид или *N*-бензилацетамид соединение утрачивало противосудорожную активность. Этот результат еще раз подтвердил важную роль 4-арилпиперазинового фрагмента как фармакофора, обуславливающего противосудорожную активность соединений рассматриваемого ряда.

Среди *N*-анилиноазаспиранов ряд соединений демонстрировал противосудорожную активность. Так, для про-

изводного **4** в тесте MES на крысах (интраперитонеально) были найдены ED_{50} 76.27 $mg \cdot kg^{-1}$ и PI 3.44.



В работе¹⁵ описан синтез и исследование противосудорожной активности ряда *N*-анилинопирролидин-2,5-дионов **5** с двумя алкильными заместителями в положении 3 гетероцикла. Таким образом, указанные соединения можно рассматривать как аналоги этосуксимида — одного из немногих лекарств, эффективных при лечении абсансов.

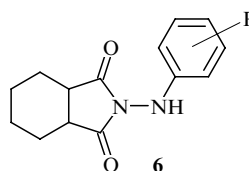


$R^1 = Me, Et$; $R^2 = Me, Et, Pr^n, Bu^n$; $R^3 = H, 2-Me, 4-Me, 2-Cl, 3-Cl$ и др.

Предварительную оценку противосудорожной активности соединений проводили в тестах MES и scPTZ (на мышах, интраперитонеально). Наиболее эффективные агенты в дальнейшем количественно изучали в тесте MES на крысах (перорально). Для наиболее активного соединения **5** с $R^1 = R^2 = Me$, $R^3 = H$ получены величины ED_{50} 69.89 $mg \cdot kg^{-1}$, PI 7.15. Следует отметить, что противосудорожная активность снижалась при увеличении длины алкильного заместителя в положении 3 гетероцикла, а также на нее влияли природа и положение заместителя в фенильном цикле.

Некоторые из рассмотренных соединений были активны в тесте scPTZ на крысах (перорально), а также в тесте, моделирующем психомоторные судороги (так называемый «6-Гц-тест», основанный на транскорнеальной стимуляции низкочастотными (6 Гц) электрическими импульсами, — модель устойчивых к терапии форм эпилепсии).

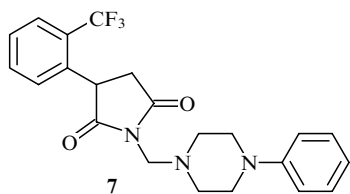
Параллельно был синтезирован и изучен ряд гексагидроизоиндол-1,3-дионов **6**, т.е. изменен тип соединения циклогексанового и имидного циклов: вместо описанного ранее спироочленения циклы конденсированы по связи.



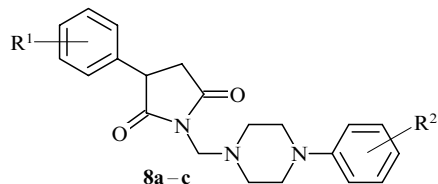
$R = H, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 4-Me$ и др.

Результаты испытаний в тестах MES и scPTZ на грызунах показали, что такое изменение в строении бициклической системы не приводит к увеличению противосудорожной активности соединений.

Среди *N*-(4-арилпиперазино)пирролидин-2,5-дионов в тесте MES на грызунах высокую активность продемонстрировали соединения **1** (см. выше) и **7** (ED_{50} 20.78 $mg \cdot kg^{-1}$, PI 24.1).



В работе¹⁴ описан синтез ряда новых оснований Манниха **8**.



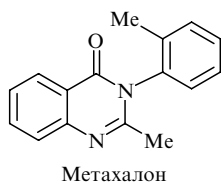
$R^1 = 3\text{-Cl}$; $R^2 = 4\text{-Cl}$ (**a**), 3-CF_3 (**b**); $R^1 = R^2 = 2\text{-Cl}$ (**c**).

Соединения **8** получали по реакции Манниха соответствующих производных сукцинимиды, формальдегида и 4-арилпиперазинов. Противосудорожная активность новых соединений оценивалась в тестах MES и scPTZ на грызунах. Наибольшую активность продемонстрировали соединения **8a** (ED_{50} 21.4 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, PI 23.37) и **8b** (ED_{50} 28.83 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$, PI 5.30), в тесте MES они оказались эффективнее, чем известный препарат фенитоин. Пиперазинометилпирролидиндионы **8**, не проявившие активности в тестах MES и scPTZ, испытывали в «6-Гц-тесте», наибольшую активность проявило соединение **8c** (ED_{50} 78 $\text{мг} \cdot \text{кг}^{-1}$).

Результаты предварительного скрининга выявили зависимость противосудорожной активности оснований Манниха **8** от природы и положения заместителя в фенильном цикле у атома C(3) гетероцикла и в 4-арилпиперазиновом фрагменте.

III. Производные хиназолинона

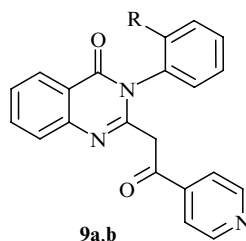
Хиназолин-4(3*H*)-он относится к числу наиболее распространенных гетероциклических структур в фармацевтической химии. Его производные проявляют антибактериальное, противогрибковое, противовоспалительное, седативно-гипнотическое действие, многие демонстрируют выраженную противосудорожную активность в тестах на грызунах.^{24–35} Так, метакхалон (2-метил-3-*o*-толилхиназолин-4(3*H*)-он) обладает значительным седативным эффектом.



Полагают, что для успокаивающего действия на центральную нервную систему (ЦНС) и противосудорожной активности соединения хиназолинонового ряда необходимо наличие метильной группы в положении 2 гетероцикла и замещенного ароматического цикла в положении 3.

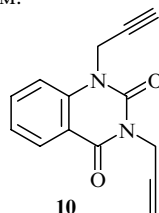
В работе³⁵ синтезирован ряд производных хиназолин-4(3*H*)-она, структурно родственных метакхалону, и изучена их противосудорожная активность. В предварительном скрининге наибольшую активность продемонстрировали

3-арил-2-изоникотиноилметилхиназолин-4(3*H*)-оны с одним *ortho*-заместителем в 3-фенильном фрагменте. Из этих соединений хиназолиноны **9a,b** показали высокую активность в тестах MES и scPTZ на грызунах, однако одновременно проявляли высокую нейротоксичность.

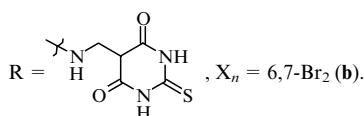
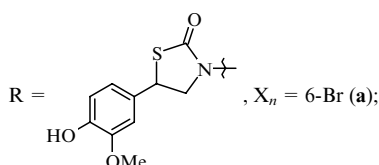
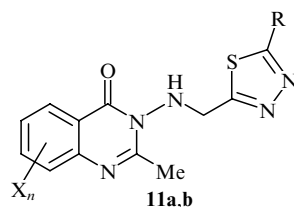


$R = \text{Me}$ (**a**), Cl (**b**).

Синтез ацетиленовых производных хиназолинона и хиназолиндиона и исследование их противосудорожной активности описаны в работе³³. Несколько соединений из этого ряда были активны в MES-тесте и при этом демонстрировали крайне низкую нейротоксичность (или ее отсутствие). Только три члена ряда проявили активность в scPTZ-тесте. По величине ED_{50} в MES-тесте соединение **10** почти в 10 раз менее активно по сравнению с препаратами фенитоин или карбамазепин, но сравнимо по активности с мезосуксимином.

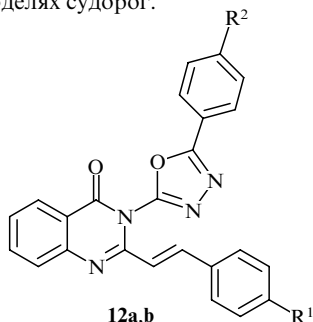


Ряд хиназолин-4(3*H*)-онов с тиадиазолильным и тиазolidинильным фрагментами был исследован на противосудорожную активность в тестах MES и scPTZ.³² Наиболее активное соединение **11a** оказалось эффективнее, чем известные препараты фенитоин и ламотриджин. В scPTZ-тесте это соединение показало более высокую противосудорожную активность, чем вальпроат натрия. SAR-Исследования выявили, что 3-амино-6-бром-2-метилхиназолиноны обеспечивают лучшую защиту от припадков по сравнению с аналогичными производными без атома брома в положении 6.



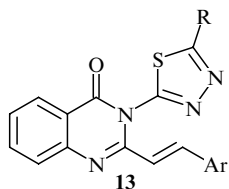
Производные 1,3,4-тиадиазола, содержащие фрагменты барбитуровой кислоты и хиназолинона, продемонстрировали значительную противосудорожную активность; наиболее активное соединение **11b** было эффективно в тестах MES и scPTZ (на мышах, интраперитонеально).

В тестах MES и scPTZ (на мышах, интраперитонеально) был исследован²⁵ ряд хиназолин-4(3H)-онов, содержащих в положении 3 фрагмент 1,3,4-оксадиазола с *para*-замещенной фенильной группой у атома C(5), а в положении 2 — стирильный фрагмент. Среди таких соединений были выявлены обладающие высокой противосудорожной активностью. Так, соединения **12a,b** были испытаны на противосудорожную активность в различных дозах на одной или нескольких моделях судорог.



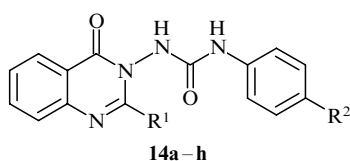
$R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Cl}$ (**a**); $R^1 = \text{Cl}$, $R^2 = \text{NMe}_2$ (**b**).

Аналогичные производные, содержащие тиадиазольный фрагмент вместо оксадиазольного, были испытаны в тестах MES и scPTZ (на мышах и крысах, интраперитонеально).^{28, 29} Соединения **13** продемонстрировали противосудорожную активность в одном или более тестах.



$R = \text{Ph}$, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄ и др.;
 $\text{Ar} = \text{Ph}$, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄.

В других работах те же авторы изучали противосудорожную активность ряда аналогичных производных хиназолинона, содержащих в положении 3 мочевиный фрагмент вместо гетероциклического.^{26, 27} Соединения **14a–g** оказались активны в тесте MES, а соединения **14a,f–h** — в scPTZ-тесте на мышах. Однако все изученные в данных работах соединения проявляли более выраженное седативное и гипнотическое действие, чем противосудорожную активность, причем соединения с фенильным заместителем в положении



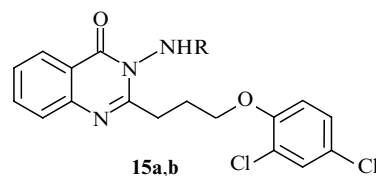
$R^1 = \text{Et}$; $R^2 = \text{H}$ (**a**), NO₂ (**b**), Me (**c**), OEt (**d**);
 $R^1 = \text{Ph}$; $R^2 = \text{Cl}$ (**e**), Br (**f**), NO₂ (**g**), OMe (**h**) и др.

2 оказались более активными по успокаивающему действию на ЦНС, чем 2-этилпроизводные.

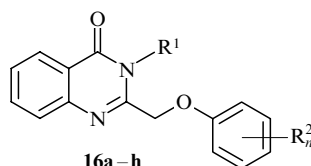
SAR-Исследования различных производных хиназолинона показали, что для значительной противосудорожной активности соединения необходимы замещенный ароматический цикл в положении 3 и метильная группа в положении 2. Замещенная метильная группа также способствует противосудорожной активности: при замене CH₃-группы в положении 2 на алкоксиметильную или алкилтиометильную противосудорожная активность соединения сохраняется.

В качестве механизма действия производных хиназолинона рассматривается неконкурентное связывание с АМРА-рецепторами (АМРА — α -амино- β -(3-гидрокси-5-метил-изоксазол-4-ил)пропионовая кислота).³⁰ Некоторые исследователи считают, что за противосудорожную активность ответственно само хинозалиноновое ядро. Так, замещение в положениях 2 и 3 в метакалоне приводит к агентам, активным по отношению к ЦНС.

В работах^{30, 31} исследована противосудорожная активность ряда 2,3-дизамещенных хиназолинонов в MES-тесте. Соединения **15a,b** продемонстрировали заметную активность,³¹ поэтому в дальнейшем был синтезирован и изучен широкий ряд аналогичных производных **16a–h**.



$R = \text{H}$ (**a**), $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl})_2$ (**b**).



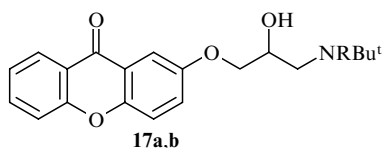
Соединение 16	R^1	R^2
a	C(=NH)NH ₂	2,4-Cl ₂
b	NHC(O)CH ₂ Cl	2-Cl
c	NHC(O)CH ₂ Cl	2,4-Cl ₂
d	NHC(O)CH ₂ CH ₂ Cl	H
e	NHC(O)CH ₂ CH ₂ Cl	2-Cl
f	NHC(O)CH ₂ CH ₂ Cl	2,4-Cl ₂
g	NH ₂ C(=O)CH ₂ N(CH ₂) ₂ N(C ₆ H ₄ Cl)	H
h	NHCH ₂ NHC ₆ H ₄ OMe-4	2,4-Cl ₂

Производные с разными заместителями в положении 2 расположились по активности в следующий ряд: 2,4-дихлорфеноксиметил > 2-хлорфеноксиметил > феноксиметил. Соединение **16g** представляет собой исключение из этой закономерности. SAR-Исследования подтвердили значимость замещения по положению 3 хиназолинона для проявления соединением противосудорожной активности. Так, оказалось, что 3-(3-хлорпропионамидо)производные **16d,f** эффек-

тивнее, чем 3-хлорацетамидопроизводные (например, **16c**). Аналогично, 3-карбоксамидино- и 3-гидроксипроизводные активнее 3-аминопроизводных. В целом изученные соединения можно расположить в следующий ряд по уменьшению противосудорожной активности: **16f** > **16c** > **16b** ≈ **16h** > **16a** > **16e** > **16d** ≈ **16g**.

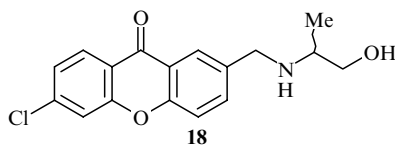
IV. Производные ксантона

В работах ^{36–43} описаны аминоспирты — производные 9H-ксантен-9-она, демонстрирующие противосудорожную активность. Так, соединение **17a** показало высокую активность в тесте MES на мышах (интраперитонеально) (PI 4.5); препарат карбамазепин в аналогичном тесте имеет PI 4.9.³⁶

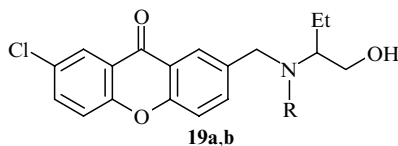


R = H (**a**), Me (**b**).

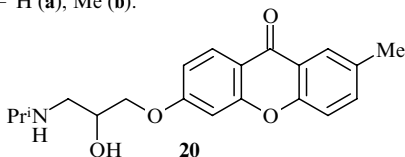
Другой ряд производных ксантона, содержащих фрагменты аминоспиртов и амидов, был исследован в тестах MES и scPTZ. Наиболее многообещающими с точки зрения противосудорожной активности оказались 6-хлорксантоны. Среди них *R*- и *S*-энантимеры **18** были эффективны в тесте MES (на мышах, интраперитонеально); их индекс защиты равен 6.23 (для сравнения, у препаратов фенитоин, карбамазепин и вальпроат PI в этом тесте 6.85).



Производное **19a** в аналогичном тесте показало ED₅₀ 56.2 мг·кг⁻¹ при PI 5.84. Радиолигандным методом установлено, что соединение (*S*)-**18** обладает сродством к BDZ-рецепторам (BDZ — бензодиазепин) и потенциал-зависимым кальциевым каналам. Большинство изученных соединений указанного ряда проявило хорошую противосудорожную активность, особенно в MES-тестах, при низкой нейротоксичности.



R = H (**a**), Me (**b**).



Ряд производных ксантона с гидроксиалкиламино- и аминогидроксиалкоксизаместителями в положениях 2, 3, 6 и 7 были исследованы на противосудорожную активность в

тестах MES и scPTZ. Некоторые соединения проявили активность в обоих тестах. Среди 2-, 3- или 6-(3-амино-2-гидроксипропокси)производных ксантена многообещающие результаты показали соединения **17a,b**, **20**, причем соединение **20** было активно в обоих тестах.

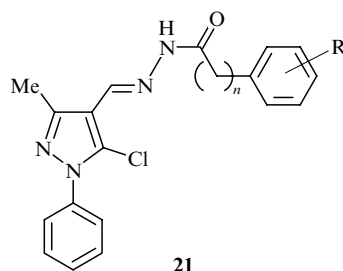
Соединение	ED ₅₀ , мг·кг ⁻¹	PI
17a	42.2	1.9
17b	110.0	> 4.5
20	173.45	0.80

Производные 7-хлорксантона с фрагментами 2-аминоили 2-*N*-метиламинобутан-1-ола (**19a,b**) продемонстрировали заметную противосудорожную активность в MES-тесте на мышах (интраперитонеально). Следует отметить, что удовлетворительной активностью обладают и рацемат, и *R*-энантиомер соединения **19a**: величина ED₅₀ в MES-тесте 27 и 33.4 мг·кг⁻¹ соответственно, PI 3.28 и 2.848 соответственно.

Среди производных 6-метокси- и 6-хлорксантона наибольшую противосудорожную активность в тесте MES (на мышах, интраперитонеально) проявили соединения с фрагментами 2-аминопропан-1-ола, 1-аминопропан-2-ола и 1-аминобутан-2-ола (величина ED₅₀ для них находилась в диапазоне 33.89–56.2 мг·кг⁻¹).

V. Производные гидразина

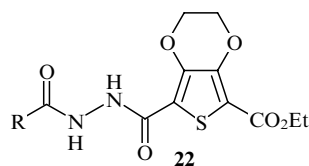
В работе ⁴⁴ синтезирован ряд гидразидогидразонов **21**.



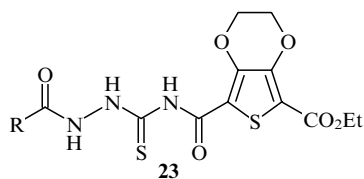
R = H, 4-Me, 4-OMe, 4-F, 4-Br, 4-Cl и др.; n = 0–2.

Полученные соединения исследованы на противосудорожную активность в тестах MES и scPTZ на мышах. Большинство испытанных производных показало свою эффективность для защиты от судорог. При этом некоторые соединения продемонстрировали меньшее подавление ЦНС и нейротоксичность по сравнению с фенитоином.

Авторы работы ⁴⁵ исследовали противосудорожную активность (в тестах MES и scPTZ) ряда производных гидразина, в том числе соединений **22**, **23**.



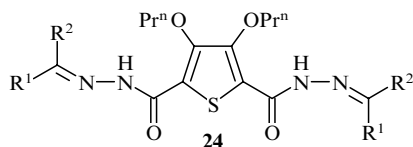
R = Ph, 2-тиенил, 2-нафтилоксиметил, феноксиметил, 3-метил-2-тиенил и др.



R = Ph, 2-нафтилоксиметил, феноксиметил, 2-бром-5-тиенил и др.

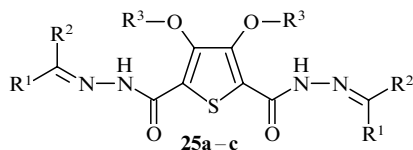
Указанные соединения синтезировали конденсацией этил-7-(хлоркарбонил)-2,3-дигидротieno[3,4-*b*][1,4]диоксин-5-карбоксилата с соответствующим гидразидом. Результаты этого исследования показали, что замещенные нафтилокси-производные обладают заметной противосудорожной активностью в различных модельных тестах. Причем теноилгидразиды, содержащие другую гетероароматическую систему в качестве заместителя, демонстрируют более высокую активность, чем остальные члены ряда. SAR-Исследования показали, что метильная группа в периферийном цикле ответственна за повышенную активность производного в фазах флексии и восстановления, а бромпроизводные наиболее активны при генерализованных клонических судорогах и ступоре.

Еще одна серия производных 3,4-диалкокситиофена с двумя гидразонными заместителями в положениях 2 и 5 (**24**) была исследована на противосудорожную активность в тестах MES и scPTZ.⁴⁶ Наиболее активным оказалось соединение **24** с R¹ = Me, R² — 2-тиенил, при этом оно проявило низкую нейротоксичность. Активность соединения связывают с наличием в его структуре гидрофобных арильных фрагментов, способных к образованию водородных связей групп NHCO и электронодонорных заместителей в центральном тиофеновом цикле.



R¹ = H, Me; R² = Me, Buⁿ, Ph, 2-тиенил, 2-Пу, 4-Пу и др.

Теми же авторами был исследован ряд аналогичных соединений **25** с различными заместителями в тиофеновом цикле и гидразидных фрагментах.⁴⁷

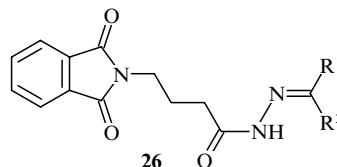


R¹ = H, R² = 4-O₂NC₆H₄, R³ = n-C₇H₁₅ (**a**);
R¹ = Me, R² = 3-тиенил, R³ = Prⁿ (**b**);
R¹ = H, R² = 2-HOC₆H₄, R³ = Prⁿ (**c**) и др.

Противосудорожная активность изучалась в тестах MES, scPTZ и на модели психомоторных судорог («6-Гц-тест»). Соединение **25a** продемонстрировало выраженную активность при отсутствии нейротоксического эффекта. Проведено систематическое изучение противосудорожной активности при варьировании заместителей в положениях 3 и 4 тиофенового цикла и концевых заместителей в гидразидных фрагментах. Многообещающими оказались результаты «6-Гц-теста». В качестве объектов дальнейших исследований

были выбраны соединения **25b,c**. Сделан вывод, что повышение гидрофобности молекулы вызывает усиление противосудорожной активности. SAR-Исследования показали, что широкий спектр противоэпилептической активности ответственен 3,4-диалкокситиофеновый центральный фрагмент; при этом изменения в периферийных циклах влияют на активность и на токсичность соответствующих производных.

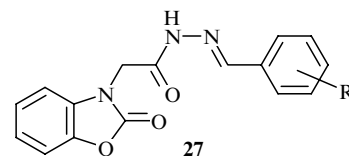
В работе⁴⁸ описан синтез гидразонов на основе гидразидов γ -аминомасляной кислоты **26** и исследование их противосудорожной активности на ряде моделей: в тестах MES и scPTZ, а также на судорогах, вызванных подкожным введением стрихнина (тест scSTY) или интраперитонеальным введением пикротоксина.



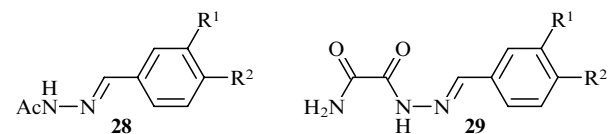
R¹ = H, Me, Et, Ph; R² = Me, Ph, 2-HOC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 3-O₂NC₆H₄ и др.

γ -Аминомасляная кислота — главный тормозящий нейромедиатор у млекопитающих. Некоторые гидразоны на основе гидразидов GABA оказались эффективны в качестве противосудорожных средств на различных моделях судорог.⁴⁸

Был синтезирован ряд новых гидразонов **27**, их противосудорожная активность оценена в тесте scPTZ.⁴⁹ Наиболее активным оказалось соединение с R = 4-F.

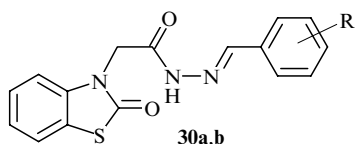


Ряд гидразонов был исследован в работе⁵⁰. Ацетилгидразоны **28** продемонстрировали высокую противосудорожную активность, в то время как оксамоилгидразоны **29** оказались менее активны.



Широкий ряд ацетилгидразонов, оксамоилгидразонов, а также семикарбазонов ароматических альдегидов и родственных соединений был изучен в тестах MES и scPTZ (на мышах, интраперитонеально). Эти соединения показали быстрое действие и высокую степень защиты в тесте MES. В результате детальных исследований соотношения структура–свойство установлено, что фрагмент, ответственный за гидрофобное связывание, может включать не только ароматические циклы. Кроме того, установлено, что ацетилгидразоны активнее оксамоилгидразонов благодаря большому отрицательному заряду на атоме кислорода.

Ряд N-замещенных гидразонов бензальдегида был исследован на противосудорожную активность авторами работы⁵¹. Наиболее перспективными оказались соединения **30a,b**.

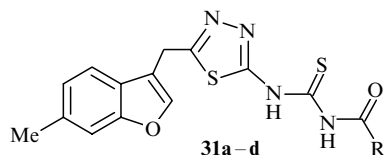


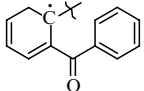
R = 4-Me (a), 2-OH (b).

О противосудорожной активности некоторых арил- и гетарилсульфонилгидразонов сообщалось в работе⁵². Отмечалось,⁵³ что по противосудорожной активности в MES-тесте гидразоны бензолсульфонилгидразида сопоставимы с вальпроевой кислотой. Противосудорожная активность выявлена⁵⁴ также у гидразонов некоторых гетероциклических альдегидов.

VI. Производные тиазола и тиадиазола

Установлено, что среди производных тиазола и тиадиазола многие соединения обладают выраженной противосудорожной активностью.^{55–64} Ряд дизамещенных 1,3,4-тиадиазолов **31a–d** был исследован на противосудорожную активность.



R = 2-ClC₆H₄ (a), 4-O₂NC₆H₄ (b), 2-нафтил (c),  (d).

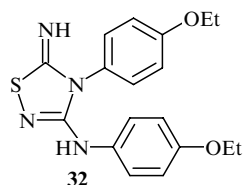
Результаты этой работы подтверждают, что модель фармакофора с четырьмя связывающими сайтами имеет решающее значение для проявления противосудорожной активности. SAR-Исследования показали, что при варьировании природы *para*-заместителя в арильном фрагменте изменяется активность производного, причем соединения располагаются по активности в следующий ряд: OH > OMe > NO₂ > Cl. Производные, содержащие замещенную фенильную группу (**31a,b**), проявляют более высокую активность по сравнению с соединениями, включающими нафтильный или бензоильный фрагмент (**31c,d**). Уменьшение активности связывают с увеличением липофильности ароматического гидрофобного сайта. Примечательно, что улучшение противосудорожной активности соединений **31a,b** объясняется дополнительным ван-дер-ваальсовым взаимодействием связывающего сайта при замещении в фенильном цикле.⁵⁵

Ряд замещенных тиадиазолов был исследован на противосудорожную активность в работе⁵⁶. Большинство изученных соединений оказались эффективны против судорог в MES-тесте на крысах при повышенных дозах (интраперитонеально). Все синтезированные соединения были активнее в MES-тесте по сравнению с тестом scPTZ и оказались способны ослаблять тонико-клонические судороги.

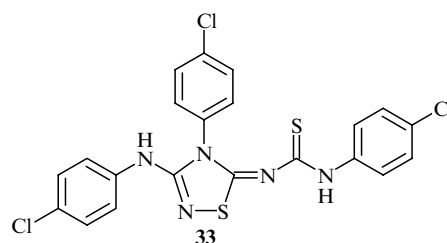
Производные 1,3,4-тиадиазола, содержащие в положении 2 хиназолиновый фрагмент (вместо бензофуранового в соединениях **31**), были исследованы на противосудорожную активность (тесты MES и scPTZ) в работе²⁹ (см. соединения **13** в разделе III).

4-Арил-3-ариламино-5-иминотиадиазолины были исследованы⁵⁷ на противосудорожную активность в тестах MES и

scPTZ на мышах. Многие члены этого ряда проявили ту или иную противосудорожную активность. Большинство соединений были эффективны в тесте MES, в то время как одно производное (**32**) оказалось активным в тесте scPTZ.

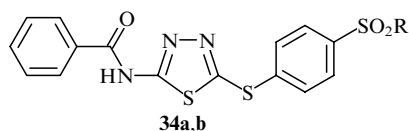


В работах^{57, 58} сообщалось о высокой противосудорожной активности некоторых производных 1,2,4-тиадиазола. Соединение **33** с *para*-хлорфенильными заместителями проявило максимальную активность в тесте MES и было умеренно эффективно против судорог, вызванных стрихнином. Все другие члены ряда оказались менее активны.⁵⁷



Ряд производных 1,3,4-тиадиазола с дигидропиримидиновым фрагментом в качестве заместителя в положении 2 был исследован на противосудорожную активность в тестах на грызунах.⁵⁷

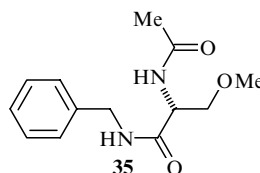
Сообщалось⁵⁹ о производных 2-амино-5-сульфанил-1,3,4-тиадиазола, проявляющих противосудорожную, антидепрессантную и анксиолитическую активность. Соединения **34a,b** показали высокую противосудорожную активность по сравнению с препаратом фенитоин.



R = Cl (a), NH₂ (b).

VII. Соединения других классов

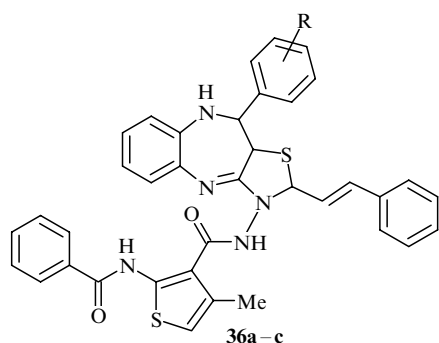
В работах^{65–68} была изучена противосудорожная активность (в тестах MES и scPTZ) ряда замещенных пропионамидов. Наилучшие результаты продемонстрировало соединение **35** ((*R*)-лакозамид).



SAR-Исследования ряда производных, содержащих *N*-бензильную группу, показали, что при наличии небольших по размеру заместителей соединения проявляют превосходную противосудорожную активность независимо от электронной природы заместителей. Скрининг производных с

различными заместителями в положении 3 выявил, что присутствие небольшой алкоксигруппы обеспечивает максимальную эффективность в тестах на мышах (интраперитонеально), причем эффективность увеличивается с уменьшением размера заместителя. Некоторые структурные изменения, касающиеся бензильного и метоксильного заместителей, не снижают противосудорожной активности соединения. Замена алкоксильной группы в положении 3 на феноксильную заметно снижает активность соединения в тесте MES. Заметим, что все изученные соединения этого ряда были неактивны в тесте scPTZ.

Противосудорожная активность бензодиазепинов может быть связана с синаптическим торможением, регулируемым γ -аминомасляной кислотой. Как известно, многие противосудорожные препараты увеличивают уровень GABA в мозге. Ряд замещенных бензодиазепинов, сочлененных с тиазolidином, был изучен на противосудорожную активность.⁶⁹



R = 2-OH (a), 4-OMe (b), 4-F (c).

Соединения **36a,b** проявили высокую активность при интраперитонеальном введении. Для противосудорожной активности соединения критическое значение имеют 2-ОН-группа и 4-ОМе-группа в фенильном заместителе в положении 5 бензодиазепинового цикла (соединения **36a** и **36b** соответственно). В SAR-исследованиях присутствие маленькой полярной электронообогащенной группы вносит большой вклад в противосудорожную активность соответствующего производного, тогда как электроотрицательный заместитель (соединение **36c**) приводит к снижению эффективности по отношению к двигательной активности. Наконец, для противосудорожной активности членов этого ряда чрезвычайно важно присутствие тиазolidинового цикла.

VIII. Заключение

В настоящем обзоре обобщены многочисленные исследования, касающиеся разработки новых химических агентов для лечения разнообразных форм эпилепсии. Химические соединения разных классов детально изучались на различных моделях судорог для оценки их эффективности и выявления возможных побочных действий. Для ряда потенциальных противосудорожных средств проводились систематические SAR-исследования для оценки влияния на активность природы заместителей в различных положениях структурного ядра. Большинство соединений изучалось в рамках Программы создания противосудорожных препаратов Национального института здоровья (США); противосудорожная активность была подтверждена в ряде тестов *in vivo* на грызунах, но механизм действия большинства соединений остается неясным. Цель нашего обзора — помочь исследователям, которые занимаются созданием новых противосудорожных препаратов путем целенаправленного модифициро-

вания уже известных структур или пытаются решать некоторые конкретные задачи, варьируя само направление атаки противосудорожных агентов. Химическое и структурное разнообразие соединений (активных веществ), рассмотренных в обзоре, поможет исследователям в установлении точного механизма действия новых противосудорожных препаратов в будущем. Разумеется, новые препараты должны превосходить уже известные по безопасности, толерантности и фармакокинетическим параметрам.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Университетской комиссии по грантам (Нью-Дели, Индия). Авторы выражают благодарность д-ру П.Н.Сингху (ИТ-ВНУ, фармацевтическое отделение) за обсуждение фармакологических аспектов проблемы.

Литература

1. G.H.Brundtland. *Epilepsia*, **43**, S5 (2002)
2. *The Global Burden of Disease: 2004 Update*. World Health Organization, Geneva, 2004 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html)
3. E.H.Reynolds. *Epilepsia*, **43**, 9 (2002)
4. S.D.Shorvon, P.J.Farmer. *Epilepsia*, **29**, S36 (1998)
5. J.Engel Jr. *Epilepsia*, **43**, 12 (2002)
6. J.W.Sander. *Curr. Opin. Neurol.*, **16**, 165 (2003)
7. R.L.Macdonald, K.M.Kelly. *Epilepsia*, **36**, S2 (1995)
8. C.L.P.Deckers, S.J.Czuczwar, Y.A.Hekster, A.Keyser, H.Kubova, H.Meinardi, P.Patsalos, W.O.Renier, C.M.Van Rijn. *Epilepsia*, **41**, 1364 (2000)
9. A.Richens, E.Perucca. In *Clinical Pharmacology and Medical Treatment. A Textbook of Epilepsy*. (Eds J.Laidlaw, A.Richens, D.Chadwick). Churchill Livingstone, Edinburgh, 1993. P. 495
10. R.L.MacDonald, M.J.McLean. In *Advances in Neurology*. Vol. 44. Raven Press, New York, 1986. P. 713
11. P.Czapiński, B.Błaszczak, S.J.Czuczwar. *Curr. Top. Med. Chem.*, **5**, 3 (2005)
12. W.Löschner, D.Schmidt. *Epilepsy Res.*, **69**, 183 (2006)
13. A.Rostock, C.Tober, C.Rundfeldt, R.Bartsch, J.Engel, E.E.Polymeropoulos, B.Kutscher, W.Löschner, D.Hönack, H.S.White, H.H.Wolf. *Epilepsy Res.*, **23**, 211 (1996)
14. J.Obniska, M.Kopytko, A.Zagórska, I.Chlebek, K.Kamiński. *Arch. Pharm.*, **343**, 333 (2010)
15. K.Kamiński, J.Obniska. *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 4921 (2008)
16. J.Obniska, K.Kamiński, L.Hondo, A.Zejc. *Arch. Pharm.*, **340**, 404 (2007)
17. J.Obniska, A.Zejc. *Acta Pol. Pharm.-Drug Res.*, **62**, 283 (2005)
18. J.Obniska, S.Jurczyk, A.Zejc, K.Kamiński, E.Tatarczyńska, K.Stachowicz. *Pharmacol. Rep.*, **57**, 170 (2005)
19. J.Obniska, A.Zagórska. *Farmaco*, **58**, 1227 (2003)
20. J.Obniska, A.Zejc, A.Zagórska. *Acta Pol. Pharm.-Drug Res.*, **59**, 209 (2002)
21. J.Obniska, A.Zejc, J.Karolak-Wojciechowska. *Farmaco*, **54**, 423 (1999)
22. J.Obniska, K.Kulig, A.Zejc. *Acta Pol. Pharm.-Drug Res.*, **55**, 223 (1998)
23. A.Zejc, J.Obniska, M.Wilimowski, M.Rutkowska, J.Witkowska, J.Barczyńska, L.Kedzierska-Goździk, W.Wojewódzki, K.Orzechowska-Juzwenko, T.Plawiak, E.Duś, J.Gryśka, M.Gliniak. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **42**, 69 (1990)
24. P.I.S.Ganguly, V.Pandi. *J. Pharm. Res.*, **3**, 703 (2010)
25. S.K.Kashaw, V.Gupta, V.Kashaw, P.Mishra, J.P.Stables, N.K.Jain. *Med. Chem. Res.*, **19**, 250 (2010)
26. S.K.Kashaw, V.Kashaw, P.Mishra, N.K.Jain. *ARKIVOC*, (xiv), 17 (2008)
27. S.K.Kashaw, V.Kashaw, P.Mishra, N.K.Jain, J.P.Stables. *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 4335 (2009)
28. V.Jatav, P.Mishra, S.Kashaw, J.P.Stables. *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 135 (2008)

29. V.Jatav, P.Mishra, S.Kashaw, J.P.Stables. *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 1945 (2008)
30. H.Georgey, N.Abdel-Gawad, S.Abbas. *Molecules*, **13**, 2557 (2008)
31. S.E.Abbas. *Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ.*, **45**, 119 (2007)
32. A.V.K.Srivastava, A.Kumar. *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 1257 (2004)
33. C.O.Usifoh, G.K.E.Scriba. *Arch. Pharm.*, **333**, 261 (2000)
34. A.R.el-Naser Ossman, S.el-Sayed Barakat. *Arzneimittelforsch.*, **44**, 915 (1994)
35. J.F.Wolfe, T.L.Rathman, M.C.Sleeve, J.A.Campbell, T.D.Greenwood. *J. Med. Chem.*, **33**, 161 (1990)
36. H.Marona, N.Szkaradek, A.Rapacz, B.Filipek, M.Dybala, A.Siwiek, M.Cegla, E.Szneler. *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 1345 (2009)
37. H.Marona, E.Pekala, L.Antkiewicz-Michaluk, M.Walczak, E.Szneler. *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 7234 (2008)
38. T.Librowski, R.Czarnecki, B.Filipek, H.Marona. *Medit. J. Pharm. Technol.*, **2**, 36 (2006)
39. M.Jastrzebska-Wiesek, T.Librowski, T.Czarnecki, H.Marona. *Pol. J. Pharmacol.*, **55**, 461 (2003)
40. H.Marona, E.Pekala, B.Filipek, D.Macieg, E.Szneler. *Pharmazie*, **56**, 567 (2001)
41. H.Marona, Z.Górka, E.Szneler. *Pharmazie*, **53**, 219 (1998)
42. H.Marona. *Pharmazie*, **53**, 405 (1998)
43. H.Marona. *Pharmazie*, **53**, 672 (1998)
44. D.Kaushik, S.A.Khan, G.Chawla, S.Kumar. *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 3943 (2010)
45. R.Kulandasamy, A.V.Adhikaria, A.Taranalli, T.Venkataswamy. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **185**, 1358 (2010)
46. R.Kulandasamy, A.V.Adhikari, J.P.Stables. *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 3672 (2009)
47. R.Kulandasamy, A.V.Adhikari, J.P.Stables. *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 4376 (2009)
48. J.Ragavendran, D.Sriram, S.Patel, I.Reddy, N.Bharathwajan, J.P.Stables, P.Yogeewari. *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 146 (2007)
49. B.Çakir, Ö.Dağ, E.Yildirim, K.Erol, M.F.Sahin. *J. Fac. Pharm. Gazi.*, **18**, 99 (2001)
50. J.R.Dimmock, S.C.Vashishtha, J.P.Stables. *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 241 (2000)
51. B.Çakir, E.Yildirim, T.Ercanli, K.Erol, M.F.Sahin. *Farmaco*, **54**, 842 (1999)
52. V.Darias, S.Abdallah, L.Delgado, S.Vega. *Pharmazie*, **50**, 756 (1995)
53. J.R.Dimmock, J.M.Brenner, O.A.Philips. *Pharmazie*, **42**, 376 (1987)
54. F.D.Popp. *Eur. J. Med. Chem.*, **24**, 313 (1989)
55. H.Rajak, C.K.Behera, R.S.Pawar, P.K.Singour, M.D.Kharya. *Chin. Chem. Lett.*, **21**, 1149 (2010)
56. A.Gupta, P.Mishra, S.N.Pandeya, S.K.Kashaw, V.Kashaw, J.P.Stables. *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 1100 (2009)
57. N.Siddiqui, P.Ahuja, W.Ahsan, S.N.Pandeya, M.S.Alam. *J. Chem. Pharm. Res.*, **1**, 19 (2009)
58. N.Siddiqui, W.Ahsan. *Med. Chem. Res.*, (2010); doi: 10.1007/s00044-010-9313-6
59. P.Pattanayak, R.Sharma, P.K.Sahoo. *Med. Chem. Res.*, **18**, 351 (2009)
60. H.N.Dogan, A.Duran, S.Rollas, G.Sener, M.K.Uysal, D.Gülen. *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 2893 (2002)
61. M.Bachir, J.P.Riffaud, J.Lacolle, J.Lemoine, A.D.Almeida, P.Houziaux, B.Danree. *Eur. J. Med. Chem.*, **25**, 71 (1990)
62. C.B.Chapleo, P.L.Myers, A.C.B.Smith, M.R.Stillings, I.F.Tulloch, D.S.Walter. *J. Med. Chem.*, **31**, 7 (1988)
63. C.B.Chapleo, P.L.Myers, A.C.B.Smith, I.F.Tulloch, D.S.Walter. *J. Med. Chem.*, **30**, 951 (1987)
64. C.B.Chapleo, M.Myers, P.L.Myers, J.F.Saville, A.C.B.Smith, M.R.Stillings, I.F.Tulloch, D.S.Walter, A.P.Welbourn. *J. Med. Chem.*, **29**, 2273 (1986)
65. P.Morieux, C.Salom, K.D.Park, J.P.Stables, H.Kohn. *J. Med. Chem.*, **53**, 5716 (2010)
66. C.Salom, E.Salome-Grosjean, K.D.Park, P.Morieux, R.Swendiman, E.De Marco, J.P.Stables, H.Kohn. *J. Med. Chem.*, **53**, 1288 (2010)
67. P.Morieux, J.P.Stables, H.Kohn. *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 8968 (2008)
68. E.Perucca, U.Yasothan, G.Clincke, P.Kirkpatrick. *Nat. Rev. Drug Discov.*, **7**, 973 (2008)
69. J.G.Ghogare, S.V.Bhandari, K.G.Bothara, A.R.Madgulkar, G.A.Parashar, B.G.Sonawane, P.R.Inamdar. *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 857 (2010)

STUDIES ON ANTICONVULSANT DRUGS. ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

S.Pandey, S.Shukla, D.Pandey, R.S.Srivastava

*Institute of Technology, Banaras Hindu University
221005 Varanasi, Uttar Pradesh, India, Fax +91(542)236-8428*

The data published over the past 15 years on the search for newer anticonvulsant drugs are generalized. Pyrrolidinedione, quinazolinone, xanthone, hydrazine and thiadiazole derivatives manifesting anti-convulsant activity in model *in vivo* tests in rodents are considered.

Bibliography — 69 references.

Received 8th September 2010

Свидетельство о регистрации № 0110235 от 08.02.93 в Министерстве печати и информации Российской Федерации.
Учредители: Российская академия наук, Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского РАН

Номер набран и сверстан с использованием системы **Advent 3B2 Total Publishing System** на оборудовании, поставленном фирмой «Turpion Ltd».

Подписано к печати с оригинал-макета 08.02.11. Формат 60 × 90 1/8. Печать офсетная.
Усл. п. л. 12.0. Уч.-изд. л. 12.5. Тираж 350 экз. Заказ 2539.

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленных диапозитивов в ППП «Типография «Наука»
121099 Москва, Шубинский пер., 6.
