

Katedra i Zakład Farmakologii. Wydział Lekarski. Akademia Medyczna w Lublinie  
Kierownik: doc. dr Zdzisław Kleinrok

Zdzisław KLEINROK, Edmund PRZEGALIŃSKI, Anna OSIĄK-  
WYDRA, Anna PIASKOWSKA, Zenon ZIAJA, Stanisław BILIŃSKI

### Niektóre farmakologiczne własności nowych pochodnych hydrazonów aldehydów pirydynowych

Некоторые фармакологические свойства новых дериватов гидразонов пиримидиновых  
альдегидов

Some Pharmacological Properties of New Derivatives of Hydrazones of Pyridine Aldehydes

Ostatnio Biliński i współprac. (1,2) zsyntetyzowali szereg nowych pochodnych tiazolowych hydrazonów aldehydu pikolinowego i izonikotynowego z myślą o możliwości ich przeciwwirusowego i przeciwbakteryjnego działania. Przeprowadzone badania bakteriologiczne i wirusologiczne (5,8) istotnie wykazały taki efekt dla kilku z serii badanych związków. Fakt ten, sugerujący możliwości zastosowania ich w terapii, a zwłaszcza konieczności poszukiwania nowych substancji obdarzonych podobną aktywnością, skłonił nas do podjęcia badań farmakologicznych.

Badania te miałyby odpowiedzieć na pytanie czy wymienione związki wywierają wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, a także na układ krążenia i oddychania zwierząt doświadczalnych. Pozwoli to na dokładniejsze poznanie wpływu tych związków na organizm żywy, a tym samym przyczyni się do ściślejszego i konkretyzowania warunków i możliwości ich wirtualnego zastosowania w klinice.

Niniejsza praca przedstawia wyniki uzyskane dla serii 10 związków (tab. 1) z tej grupy.

#### METODY

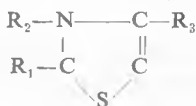
Doświadczenia przeprowadzono na białych myszach obu płci, o ciężarze ciała 18–25 g. Jedynie wpływ na ciśnienie krwi i oddychanie badano na białych szczurach, szczepu Wistar, obu płci, ciężar ciała 200–300 g. Badane substancje wstrzykiwano dootrzewnowo. Związki rozpuszczalne ( $A_1.HCl$ ,  $A_5.HCl$ ,  $A_7.HCl$ ) stosowano w postaci roztworów wodnych podając je na 0,5 godz. przed testem, powstałe — w postaci zawiesin w 0,5% wodnym roztworze tylozy — na 1 godz. przed testem. Zwierzęta grup kontrolnych otrzymywały odpowiedni rozpuszczalnik.

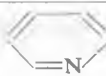
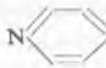

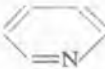
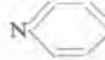
Wartość  $LD_{50}$  i  $ED_{50}$  obliczono wg. Litchfielda i Wilcoxon (6). W testach, w których określano wartości  $ED_{50}$ , dla pełniejszej oceny działania badanych substancji obliczano też współczynnik terapeutyczny ( $LD_{50}/ED_{50}$ ). W pozostałych testach badane substancje stosowano w dawkach stanowiących określoną część dawki toksycznej ( $LD_{50}$ ).

Toksyczność ostra. Toksyczność ostrą oceniono jako LD<sub>50</sub> po podaniu kilku dawek każdej z badanych substancji grupom myszy po 5 zwierząt. Obserwacje prowadzono przez 48 godzin.

Wpływ na ruchliwość spontaniczną. W teście tym posługiwano się metodą fotokomórkową. Myszy umieszczano w klatkach pojedynczo na okres 30 min. Każda grupa liczyła 8 zwierząt. Siłę działania badanych substancji oceniono określając wartość ED<sub>50</sub> (dawka zmniejszająca ruchliwość zwierząt grupy kontrolnej) i obliczając współczynnik terapeutyczny.

Tab. 1. Budowa chemiczna związków A<sub>1-8</sub> i B<sub>1-2</sub>  
Chemical structure of the compounds A<sub>1-8</sub> and B<sub>1-2</sub>



Związek	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
A <sub>1</sub>	 -CH=N-N=	CH <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub> -
A <sub>1</sub> ·HCl	..	..	..
A <sub>2</sub>	..	..	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -
A <sub>2</sub> ·HCl	..	..	..
A <sub>3</sub>	..	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -
A <sub>4</sub>	..	..	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -
A <sub>5</sub>	 -CH=N-N=	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> -
A <sub>5</sub> ·HCl	..	..	..
A <sub>6</sub>	..	..	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -
A <sub>7</sub>	..	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -	CH <sub>3</sub> -
A <sub>7</sub> ·HCl	..	..	..
A <sub>8</sub>	..	..	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -
B <sub>1</sub>	 -N=	 -CH=N-	CH <sub>3</sub> -
B <sub>2</sub>	..	 -CH=N-	..

Wpływ na działanie podprogowej dawki heksobarbitalu. Heksobarbital (sól sodowa, roztwór wodny) podano dootrzewnowo w dawce podprogowej (35 mg/kg), nie znoszącej u zwierząt kontrolnych odruchu postawy. Każda grupa liczyła 10 myszy. Siłę działania badanych związków oceniano określając wartość ED<sub>50</sub> (dawka powodująca zniesienie odruchu postawy u 50% zwierząt) i obliczając współczynnik terapeutyczny.

Wpływ na działanie narkotycznej dawki heksobarbitalu. Heksobarbital (sól sodowa, 70 mg/kg, roztwór wodny) wstrzykiwano dootrzewnowo. Każda grupa liczyła 10 myszy. Za kryterium działania przyjmowano czas trwania narkozy, tj. czas upływający od zaniku do powrotu odruchu postawy.

Wpływ na ciepłotę ciała. Ciepłotę ciała mierzono w odbytncy termometrem termistorowym. Przed podaniem badanych substancji dokonywano 3 pomiarów w odstępach półgodzinnych, a średnią z nich uważano za temperaturę wyjściową. Następnie mierzono ciepłotę w 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 i 24 godz. po podaniu. Każda grupa liczyła 10 myszy.

Działanie przeciwbólowe. Doświadczenia przeprowadzono posługując się metodą „gorącej płytki” wg. Eddy’ego i Leimbacha (3). Zwierzęta umieszczano na płytce o tem. 56°C przed, a następnie 0,5, 1, 2, i 4 godz. po podaniu badanych substancji. Notowano czas wystąpienia reakcji obronnych (lizanie łap, podskok lub wyskok). Każda grupa liczyła 10 myszy.

Wpływ na ruchliwość myszy zwiększoną podaniem amfetaminy. Posługiwano się metodą fotokomórkową. Amfetaminę (siarczan, 5 mg/kg, roztwór wodny) podawano podskórnie zawsze na 0,5 godz. przed umieszczeniem myszy (pojedynczo) w klatkach na okres 30 min. Każda grupa liczyła 8 zwierząt.

Wpływ na drgawki elektryczne. Stosowano zmodyfikowany przez Tomana i współpr. (7) maksymalny szok elektryczny. Używano prądu prostokątnego o natężeniu 30 mA oraz elektrod rogówkowych. Czas działania bodźca wynosił 0,2 sek. Każda grupa liczyła 10 myszy. Za kryterium działania przeciwdrgawkowego przyjmowano zniesienie tonicznego skurczu prostowników.

Wpływ na drgawki kardiazolowe. Kardiazol (120 mg/kg, roztwór wodny), podawano podskórnie. Zwierzęta obserwowano przez okres 1 godz. notując w tym czasie liczbę zwierząt reagujących drgawkami klonicznymi, tonicznymi oraz liczbę zwierząt padłych. Każda grupa liczyła 10 myszy.

Wpływ na zdolność utrzymywania się zwierząt na obracającym się przecie. Test ten wykonywano wg. metody Grossa i współpr. (4). Szybkość obrotów pręta wynosiła 3/min. Zwierzęta badano co 30 min. przez 3,5 godz. Pierwszej obserwacji dokonano w 0,5 godz. po podaniu badanych związków. Czas pojedynczej obserwacji wynosił 2 min. Każda grupa liczyła 10 myszy.

Wpływ na ciśnienie krwi i oddychanie. Szczury usypiano uretanem etylowym (1,4 g/kg i.p.). Ciśnienie krwi mierzono sposobem krwawym w tętnicy szyjnej, którą łączono z manometrem rtęciowym Condon. Oddychanie rejestrowano przy pomocy bębena Marey’a, połączonego z rurką tracheotomią wprowadzoną do tchawicy. Badane substancje wstrzykiwano do żyły szyjnej.

## WYNIKI

Toksyczność ostra. Uzyskane wyniki przedstawiono w tab. 2. Spośród badanych związków najbardziej toksycznym okazał się B<sub>1</sub> (LD<sub>50</sub> = 120 mg/kg) i jego chlorowodorek, A<sub>1</sub>.HCl (LD<sub>50</sub> = 81 mg/kg). Natomiast najmniejszą toksycznością odznaczały się związki A<sub>4</sub> i B<sub>1</sub> (dla obydwu LD<sub>50</sub> = 1450 mg/kg) oraz B<sub>2</sub> (LD<sub>50</sub> powyżej 2500 mg/kg). Toksyczność pozostałych związków, wyrażona jako LD<sub>50</sub>, wahała się w granicach od 140 mg/kg (A<sub>2</sub>.HCl) do 370 mg/kg (A<sub>2</sub>).

Wpływ na ruchliwość spontaniczną. Wszystkie badane substancje hamują ruchliwość spontaniczną u myszy. Biorąc pod uwagę wielkość współczynnika terapeutycznego (stosunek dawki toksycznej, LD<sub>50</sub> do dawki efektywnej, ED<sub>50</sub>) najsilniejszym działaniem odznaczają się tu związki A<sub>8</sub>, A<sub>6</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>5</sub>, A<sub>4</sub> i B<sub>2</sub>, najślabszym A<sub>1</sub>.HCl, A<sub>5</sub>.HCl, A<sub>1</sub>, A<sub>7</sub> i B<sub>1</sub> (tab. 2).

Wpływ na działanie podprogowej dawki heksobarbitalu. Wszystkie badane związki potęgują działanie podprogowej dawki heksobarbitalu (tab. 2). Największe współczynniki terapeutyczne uzyskano dla związków A<sub>5</sub>.HCl, A<sub>7</sub>, B<sub>2</sub>, A<sub>5</sub> i A<sub>7</sub>.HCl, najmniejsze dla A<sub>2</sub>, A<sub>8</sub>, A<sub>1</sub>.HCl, A<sub>6</sub> i A<sub>2</sub>.HCl.

Wpływ na działanie narkotycznej dawki heksobarbitalu. Wszystkie badane związki przedłużają ten rodzaj narkozy. Najsilniejszym działaniem odznaczają się tu związki B<sub>2</sub> i A<sub>7</sub>, które w dawkach stanowiących odpowiednio 1/80 i 1/40 LD<sub>50</sub>, przedłużają narkozę heksobarbitalową o ponad 100% (tab. 2). Najślabszym substancje A<sub>4</sub>, A<sub>1</sub>.HCl, A<sub>2</sub>.HCl, A<sub>3</sub> i A<sub>5</sub>.HCl, które dopiero w dawkach odpowiadających 1/5 LD<sub>50</sub> (lub większych) powodują taki sam efekt (tab. 2).

Tab. 2. Toksyczność ostra oraz wpływ związków A<sub>1-8</sub> i B<sub>1-2</sub> na ruchliwość spontaniczną i działanie podprogowej i narkotycznej dawki heksobarbitalu

Acute toxicity and the influence of the compounds A<sub>1-8</sub> and B<sub>1-2</sub> on the spontaneous locomotor activity and on the effect of a subthreshold or narcotic dose of hexobarbital

Związek	LD <sub>50</sub> w mg/kg i. p.	Ruchliwość spontaniczna		Wpływ na działanie podprogowej dawki heksobarbitalu		Wpływ na działanie narkotycznej dawki heksobarbitalu
		ED <sub>50</sub> *	$\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$	ED <sub>50</sub> **	$\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$	
A <sub>1</sub>	120(74 — 194)	17,5	6,8	11,2	10,7	1/15***
A <sub>1</sub> .HCl	81(67 — 98)	18,2	4,4	13,0	6,2	1/5
A <sub>2</sub>	370(297 — 474)	28,0	13,2	64,0	5,1	> 1/10
A <sub>2</sub> .HCl	140(101 — 193)	14,2	9,8	18,0	7,7	1/5
A <sub>3</sub>	180(165 — 220)	23,0	6,1	19,5	9,2	1/5
A <sub>4</sub>	1450(1405—1494)	122,0	11,9	140,0	10,3	> 1/5
A <sub>5</sub>	245(231 — 259)	19,0	12,8	17,5	14,2	1/20
A <sub>5</sub> .HCl	175(147 — 208)	37,5	4,6	7,0	25,0	1/5
A <sub>6</sub>	325(315 — 335)	23,0	14,1	45,0	7,2	1/10
A <sub>7</sub>	340(309 — 374)	49,0	6,9	17,0	20,0	1/40
A <sub>7</sub> .HCl	235(202 — 271)	32,0	7,3	17,5	13,4	1/20
A <sub>8</sub>	195(158 — 239)	6,0	32,5	37,0	5,3	1/20
B <sub>1</sub>	1450(1213—1658)	210,0	6,9	120,0	12,1	> 1/10
B <sub>2</sub>	> 2500	200,0	> 12,5	125,0	>20,0	< 1/80

\* — Dawka (w mg/kg i. p.) hamująca ruchliwość spontaniczną o 50% w stos. do grupy kontrolnej.

\*\* — Dawka (w mg/kg i. p.) powodująca zniesienie odruchu postawy u 50% zwierząt.

\*\*\* — Dawka (wyrażona jako część LD<sub>50</sub>) przedłużająca narkozę heksobarbitalową przynajmniej o 100%.

Wpływ na ciepłotę ciała. Wszystkie badane związki obniżają ciepłotę ciała u myszy normotermicznych. Najsilniejszy efekt hipotermiczny obserwowano dla substancji A<sub>8</sub>. Związek ten zastosowany w dawce stanowiącej 1/20 LD<sub>50</sub> obniża ciepłotę ciała o ok. 2,5°C, a efekt ten utrzymuje się przez okres 4 godzin, podany natomiast w dawce odpowiadającej 1/10 LD<sub>50</sub> powoduje spadki ciepłoty ciała do 4°C utrzymujące się przez okres 6 godzin. Najslabiej w tym teście działają związki A<sub>1</sub>.HCl, A<sub>2</sub>.HCl, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>, A<sub>6</sub> i A<sub>7</sub>.HCl, które obniżają ciepłotę ciała dopiero po podaniu ich w dawkach stanowiących 1/5 LD<sub>50</sub>. Dla pozostałych związków pewne działanie hipotermiczne obserwowano po wstrzyknięciu dawek odpowiadających 1/10 LD<sub>50</sub>

Działanie przeciwbólowe. Substancje A<sub>1</sub>.HCl, A<sub>2</sub>.HCl, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>, A<sub>5</sub>, A<sub>5</sub>.HCl, A<sub>7</sub>.HCl i B<sub>1</sub> stosowane nawet w dawkach stanowiących 1/5 LD<sub>50</sub> nie zmieniają w sposób statystycznie istotny czasu wystąpienia reakcji obronnych na zastosowany bodziec bólowy. Pozostałe substancje przedłużają ten czas, lecz efekt statystycznie istotny obserwuje się dopiero po podaniu ich w dawce stanowiącej 1/5 LD<sub>50</sub> (A<sub>2</sub>, A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub> i A<sub>8</sub>). Natomiast dla związków A<sub>1</sub> i B<sub>2</sub> działanie przeciwbólowe uzyskano już po wstrzyknięciu ich w dawkach stanowiących — odpowiednio 1/10 lub 1/20 LD<sub>50</sub>.

Wpływ na ruchliwość myszy zwiększoną podaniem amfetaminy. Związki A<sub>1</sub>.HCl, A<sub>5</sub>, A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, A<sub>7</sub>.HCl, A<sub>8</sub>, B<sub>1</sub> i B<sub>2</sub> podawane nawet w dawkach odpowiadających 1/5 LD<sub>50</sub> nie wpływają na pobudzenie motoryczne u myszy, wywołane amfetaminą. Substancja A<sub>1</sub> (zastosowana w dawce stanowiącej 1/5 LD<sub>50</sub>) nasila to pobudzenie, natomiast pozostałe substancje hamują je pod warunkiem, że są stosowane co najmniej w dawkach odpowiadających 1/10 (A<sub>2</sub> i A<sub>2</sub>.HCl) lub 1/5 LD<sub>50</sub> (A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub> i A<sub>5</sub>.HCl).

Wpływ na drgawki elektryczne. Żadna z badanych substancji (podawanych w dawkach stanowiących 1/10 i 1/5 LD<sub>50</sub>) nie wywiera istotnego działania przeciwdrgawkowego w zastosowanym teście.

Wpływ na działanie kardiazolu. Badane związki mimo stosowania ich w dawkach odpowiadających 1/10 i 1/5 LD<sub>50</sub> nie wpływają na działanie kardiazolu, nie zmieniając ani liczby zwierząt reagujących drgawkami klonicznymi i tonicznymi, ani liczby zwierząt padłych.

Wpływ na zdolność utrzymywania się zwierząt na obracającym się przęciu. Żaden z badanych związków (podawanych w dawkach stanowiących 1/10 i 1/5 LD<sub>50</sub>) nie wpływa na zdolność utrzymywania się myszy na obracającym się przęciu.

Wpływ na ciśnienie krwi i oddychanie. Związki A<sub>1</sub>.HCl i A<sub>7</sub> nie wpływają na ciśnienie krwi i oddychanie u narkotyzowanych szczurów. Pozostałe związki powodują spadki ciśnienia krwi od 17 mm (B<sub>1</sub>) do 60 mm Hg (A<sub>4</sub>), utrzymujące się przez okres 1—3 minut, przy czym efekt taki pojawia się dopiero po wstrzyknięciu dawek stanowiących 1/2 dawki śmiertelnej. Tym zmianom w ciśnieniu krwi nie towarzyszą wyraźne zmiany w oddychaniu.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

„Screeningowym” badaniem farmakologicznym głównie w kierunku ich ewentualnego działania ośrodkowego poddano 10 nowosyntetyzowanych pochodnych hydrazonów aldehydów pirydynowych, z których 4 związki ( $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_5$  i  $A_7$ ) stosowano tak w postaci wolnych zasad, jak i odpowiednich chlorowodorków.

Badane związki można by uszeregować w 3 następujące grupy:

I — pochodne aldehydu pikolinowego zawierające układ hydrazonu tiazolonu — 2.

II — pochodne aldehydu izonikotynowego zawierające układ hydrazonu tiazolonu — 2.

III — pochodne obu wspomnianych aldehydów zawierające układ 2-fenylimino-3-amino-4-metylo-4-tiazoliny.

Należy zwrócić uwagę, że pochodne grupy I i II posiadały różne kombinacje podstawników metylowych i fenylowych przy węglu w pozycji 4 i azocie w pozycji 3 pierścienia tiazoliny, tworząc 4 pary analogów: 3, 4-dwumetylo- ( $A_1$  i  $A_5$ ), 3 metylo-4-fenilo- ( $A_2$  i  $A_6$ ), 3-fenilo-4-metylo- ( $A_3$  i  $A_7$ ) oraz 3, 4-dwufenylowych ( $A_4$  i  $A_8$ ). Pochodne grupy III posiadały przy azocie w pozycji 3 pierścienia tiazoliny podstawnik pikolinylidenoaminowy ( $B_1$ ) lub izonikotynyldenooaminowy ( $B_2$ ).

Toksyczność ostra związków grupy I i II jest zbliżona i waha się w granicach od 120 mg/kg ( $A_1$ ) do 370 mg/kg ( $A_2$ ), a jedyny wyjątek stanowi tu pochodna  $A_4$ , dla której  $LD_{50}$  obliczono jako 1450 mg/kg. Chlorowodorki związków  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_5$  i  $A_7$  są bardziej toksyczne od odpowiednich zasad. Natomiast dwie badane pochodne grupy III odznaczają się znacznie mniejszą toksycznością i np. dla substancji  $B_2$   $LD_{50}$  wynosi powyżej 2500 mg/kg.

Wszystkie badane pochodne wykazują depresyjny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy. Hamują one ruchliwość spontaniczną oraz potęgują działanie podprogowej i narkotycznej dawki heksobarbitalu, przy czym efekty te nie są związane z zaburzeniami motoryki zwierząt, na co wskazuje fakt, że żaden z badanych związków stosowanych w dawkach stanowiących nawet  $1/5$   $LD_{50}$  nie zaburza u myszy zdolności utrzymywania się na obracającym się przęcie. W pozostałych testach badane substancje wykazują pewne działanie hipotermiczne, a niektóre z nich stosunkowo słaby i krótko utrzymujący się efekt przeciwbólowy. Dla kilku obserwowano też zdolność hamowania pobudzenia amfetaminowego, ale z reguły dopiero po zastosowaniu ich w tak wysokich dawkach jak  $1/5$   $LD_{50}$ . Żaden z badanych związków nie wykazuje działania przeciwdrgawkowego ani w teście elektrycznym, ani w kardiazolowym.

Ilość użytych do badań substancji upoważnia do próby wyprowadzenia zależności pomiędzy ich farmakologicznym działaniem a budową chemiczną, przy czym ze względu na opisane wyżej wyniki badań farmakologicznych analiza taka może być dokonana w oparciu o rezultaty takich testów jak ruchliwość spontaniczna, działanie podprogowej i narkotycznej dawki heksobarbitalu oraz toksyczność ostra.

I tak w obrębie związków grupy I i II pochodne hydrazonu aldehydu izonikotynowego odznaczają się z reguły silniejszym działaniem (wyrażającym się większymi współczynnikami terapeutycznymi) od swoich analogów  $\alpha$ -pirydylowych. Rodzaj podstawników w pozycji 3 i 4 pierścienia tiazolinowego nie wydaje się natomiast determinować siły działania badanych preparatów w poszczególnych testach. I tak np. najsilniejszym efektem potęgującym działanie heksobarbitalu (użytego tak w dawce podprogowej, jak i narkotycznej) odznacza się związek  $A_7$ , będący izonikotynylidenową pochodną hydrazonu 3-fenylo-4-metylo-tiazolonu-2, ale np. ruchliwość spontaniczna jest najsilniej hamowana przez 3, 4-dwufenyłową pochodną ( $A_8$ ) tegoż hydrazonu. Ten brak zależności w jeszcze większym stopniu jest widoczny, jeżeli za podstawę rozważań przyjmie się najłabszy z uzyskanych efektów w omawianych testach. Przeprowadzenie niektórych pochodnych grupy I i II z nierozpuszczalnych zasad w rozpuszczalne sole (chlorowodorki) powoduje zawsze — jak to już wspomniano — wzrost toksyczności, nie wpływa natomiast jednokierunkowo na siłę działania ośrodkowego. Z dwu badanych związków grupy III zdecydowanie silniejszym działaniem ośrodkowym charakteryzuje się substancja  $B_2$  będąca 3-izonikotynylidenoaminową pochodną 2-fenyloimino-4-metylo-4-tiazoliny.

Porównując uzyskane przez nas wyniki z cytowanymi we wstępie rezultatami badań bakteriologicznych i wirusologicznych (5, 8) można stwierdzić, że silniejszym działaniem przeciwbakteryjnym odznaczają się pochodne grupy I ( $A_2$ ,  $A_1$ , i  $A_1.HCl$ ), wykazujące równocześnie słabe działanie ośrodkowe, natomiast spośród związków wykazujących wyraźne działanie przeciwwirusowe ( $A_1$ ,  $A_5$  i  $A_7$ ) stosunkowo silnie ośrodkowo działają pochodne  $A_5$  i  $A_7$ .

Reasumując, wydaje się, że przedstawione tu wyniki badań farmakologicznych przemawiają na korzyść substancji, dla których stwierdzono działanie przeciwbakteryjne i przeciwwirusowe. Z jednej bowiem strony bardzo słaby ich wpływ na układ krążenia i oddychania, a z drugiej wprawdzie silniejsze, ale niespecyficzne działanie ośrodkowe nie powinny przeszkodzić możliwości zastosowania ich w terapii, lub co najmniej możliwości poszukiwania dalszych substancji o zbliżonej budowie chemicznej. Należy tylko podkreślić, że jeśli by dotychczasowe wyniki badań bakteriologicznych i wirusologicznych wskazywały możliwość wprowadzenia przynajmniej niektórych związków do prób klinicznych, to ze względu na stosunkowo wysoką toksyczność związków grupy I i II próby takie musiały być poprzedzone dalszymi badaniami farmakologicznymi, szczególnie w kierunku ich toksyczności podostrej i przewlekłej.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Biliński S., Bielak L.: *Annales Univ. M. Curie-Skłodowska. Lublin. Sectio AA*, w druku.
2. Biliński S., Chmielewski J.: *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska Lublin Sectio AA*, w druku.
3. Eddy N., Leimbach D.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, **107**, 385—393, 1953

4. Gross F., Tripod J., Meier R.: Schweiz. Med. Wschr., **85**, 305—309, 1955.
5. Hencner Z., Biliński S., Ogonowska M., Doleżko-Marciniak H.: Pamiętnik XVII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów, Warszawa 1970.
6. Litchfield J. T., Wilcoxon F.: J. Pharmacol. Exp. Therap., **96**., 99—113, 1949.
7. Toman J. E. P., Swinyard E. A., Goodman L. S.: J. Neurophysiol., **9**, 231—240, 1946.
8. Watras J., Ogonowska M., Biliński S., Hencner Z., Doleżko-Marciniak H.: Pamiętnik XVII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Mikrobiologów, Warszawa 1970.

Otrzymano 8. I.1971.

## РЕЗЮМЕ

Проведены фармакологические исследования, в основном в направлении центрального действия, серии новосинтезированных дериватов гидразонов пиридиновых альдегидов, причем антимикробные и антивирусные свойства некоторых из них были установлены и описаны ранее.

Все исследованные соединения характеризовались депрессивным влиянием на центральную нервную систему, которое проявлялось в торможении спонтанной подвижности и усилении действия гексобарбитала, применяемого в подпороговой и наркотической дозе. Некоторые из них обладали слабым болеутоляющим и гипотермическим действием, а также антагонизировали возбуждающее действие амфетамина. Влияние исследованных дериватов на кровяное давление и дыхание было небольшое. Отчетливое, хотя и кратковременное, понижение кровяного давления выступало только после применения доз  $1/2 LD_{50}$ .

Полученные результаты показывают, что исследованные дериваты можно бы подвергнуть дальнейшим фармакологическим и, возможно, клиническим исследованиям, принимая во внимание их антимикробные и антивирусные свойства, т.к. их небольшое влияние на центральную нервную систему и кровообращение не составляет в этом отношении существенного препятствия.

## SUMMARY

Pharmacological investigations of the newly synthesized derivatives of hydrazones of pyridine aldehydes were performed in order to show their influence especially on the central nervous system. Some of these compounds were found and described earlier as antibacterial and antiviral agents *in vitro*.

All the investigated substances had a depressive effect on the central nervous system. They decreased the spontaneous locomotor activity and potentiated the action of hexobarbital administered in a subthreshold or narcotic dose. Some of them had a weak analgetic and hypothermic effect and also antagonized the locomotor stimulation induced by amphetamine. The influence of the compounds on blood pressure and respiration was very small. Significant but short-lasting



falls in blood pressure appeared after the administration of doses corresponding to  $1/2 LD_{50}$ .

The results obtained suggest that the examined derivatives, because of their weak central action and very small influence on the circulation system, could be the subject of further pharmacological and clinical investigations on the grounds of their antibacterial and antiviral properties.

