



(19) KG (11) 238 (13) C1

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**  
к предварительному патенту Кыргызской Республики

---

---

(21) 960507.1

(22) 22.08.1996

(46) 30.06.1998, Бюл. №2, 1998

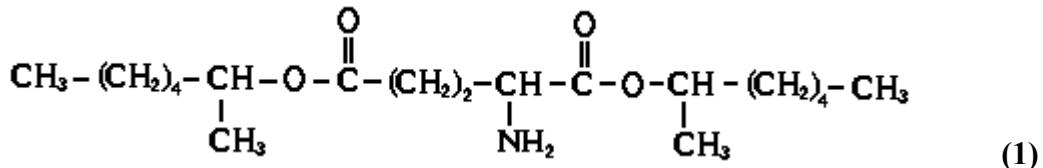
(71)(73) Институт химии и химической технологии НАН Кыргызской Республики (KG)

(72) Бакасова З.Б., Джусупова К.А., Камчибекова Ч., Саакян С.А. (KG)

(56) Бакасова З.Б., Дружинин И.Г. Физико-химические основы получения, свойств, строения новых производных L - глутаминовой кислоты и L - глутамината натрия. - Фрунзе: "Илим", 1973. С. 3-4

(54) **Дизогептилглутамат, проявляющий нейролептическую активность**

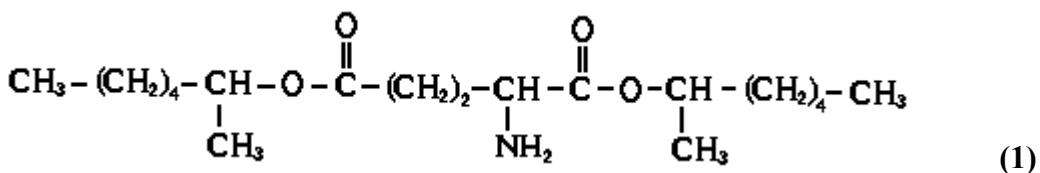
(57) Изобретение относится к новому химическому соединению, конкретно дизогептиловым эфирам глутаминовой кислоты, а именно к дизогептилглутамату формулы:



обладающему нейролептической активностью, который при своей низкой токсичности может найти применение в медицине и ветеринарии.

Дизогептилглутамат получают путем взаимодействия глутаминовой кислоты с изогептиловым спиртом при 173-175°C, в тоне хлористого водорода с последующим добавлением триэтиламина до pH 9 при 20-25°C с выходом 73 %. Новое соединение малотоксично и в концентрации  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$  М и 0.1 % раствора оказывает тормозящее действие на электрическую активность потенциалов нейронов гиппокампа центральной нервной системы и обладает психотропным транквилизирующим свойством центрального вещества. 1 пр.

Изобретение относится к новому химическому соединению, конкретно дизогептиловым эфирам глутаминовой кислоты, а именно к дизогептилглутамату формулы 1:



проявляющему нейролептическую активность, который может найти применение в медицине и ветеринарии.

Ближайшим структурным аналогом является диамиловый эфир глутаминовой кислоты - диамилглутамат, проявляющий антимикробную активность [А.с. SU №879922, кл. C07C 101/22; A61K 31/195. Диамилглутамат, проявляющий антимикробные свойства. Авторы: Бакасова З.Б., Джусупова К.А. и др., 1981 г].

Известен аналог по назначению, глутаминовая кислота, широко применяемая на практике, оказывающая возбуждающее действие на кору головного мозга, выводя нервные клетки из длительного застойного торможения [Бакасова З.Б., Дружинин И.Г. Физико-химические основы получения, свойств, строения новых производных L-глутаминовой кислоты и L-глутамината натрия. - Изд.: "Илим", 1973. - С. 3-4].

Задача изобретения - синтез нового соединения, проявляющего нейролептическую активность, нехарактерную для известных структурных аналогов, в сочетании с низкой токсичностью.

Поставленная цель достигается дизогептилглутаматом формулы 1, который получают путем взаимодействия глутаминовой кислоты с изогептиловым спиртом, в токе хлористого водорода с последующим добавлением триэтиламина до pH 9 при 20-25°C.

Пример. К 14.7 г (0.1 моля) глутаминовой кислоты добавляют 120 мл абсолютного изогептилового спирта и пропускают хлористый водород в течение 8 ч при 173-175°C и разбавляют 100 мл абсолютного этанола, доводя триэтиламином до pH 9. Смесь выдерживают в течение 10 ч при температуре -5°C. Продукт отфильтровывают, промывают абсолютным этанолом, затем диэтиловым эфиром. Фильтрат повторно оставляют при температуре -5°C и осаждающиеся кристаллы фильтруют и сушат. Выход целевого продукта 25 г (73 %).

При элементном анализе найдено, %: углерод - 66.40, водород - 10.70, азот - 4.00. Рассчитано, %: C - 66.47, H - 10.78, N - 4.08.

Индивидуальность соединения доказана ИК-спектрами.

В спектрах исследуемого соединения дизогептилглутамата имеются полосы поглощения в области 1740  $\text{cm}^{-1}$  и NH<sub>2</sub> - свободном виде 2950, 2995  $\text{cm}^{-1}$ , относящиеся к валентным колебаниям сложной эфирной группы.

Новое соединение соответствует молекулярной формуле C<sub>19</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>. Молекулярная масса 343. Соединение белого цвета, без запаха, растворимое в воде. Температура плавления 250°C, удельное вращение  $L_p^{25} = +18$  (H<sub>2</sub>O), удельная масса d=1.167 г/см<sup>3</sup> (в ацетоне), поверхностное натяжение  $\delta = 75$  эрг/см<sup>2</sup> (H<sub>2</sub>O).

Дизогептилглутамат является физиологически активным препаратом.

Биологические испытания дизогептилглутамата проводились на определение токсичности и на действие на электрическую активность нейронов центральной нервной системы.

Токсикологические исследования дизогептилглутамата проводились на здоровых лабораторных животных (мышах, крысах, кроликах), обеспеченных полноценным рационом и правильным уходом. Экспериментальные данные обработаны статистически по Першину А.Г.:

а) на белых беспородных крысах пероральным способом – ЛД<sub>50</sub> = 761 мг/кг; ЛД<sub>100</sub> = 1150 мг/кг; минимально-смертельная доза - 400 мг/кг; токсическая доза - 300 мг/кг; максимально-переносимая доза - 200 мг/кг; деятельная доза - 100 мг/кг;

б) на белых беспородных мышах путем внутрибрюшинного введения - ЛД<sub>50</sub> = 125 мг/кг; ЛД<sub>100</sub> = 200 мг/кг; минимально-смертельная доза - 100 мг/кг; токсическая доза - 75

мг/кг; максимально-переносимая доза - 50 мг/кг; деятельная доза - 25 мг/кг;

в) на белых беспородных крысах внутрибрюшинным способом -  $ЛД_{50} = 176$  мг/кг;  $ЛД_{100} = 300$  мг/кг; минимально - смертельная доза - 100 мг/кг; токсическая доза - 50 мг/кг; максимально- переносимая доза - 25 мг/кг; деятельная доза - 12 мг/кг;

г) на белых беспородных крысах при внутривенном введении  $ЛД_{50} = 136.4$  мг/кг; минимально-смертельная доза - 60 мг/кг; токсическая доза - 40 мг/кг; максимально-переносимая доза - 30 мг/кг; деятельная доза - 15 мг/кг.

Также проведены исследования, характеризующие влияние дизогептилглутамата на сердечнососудистую систему на интактных кроликах обоего пола, породы Шиншилла, весом 1.7-3,2 кг. Опыт проведен в течение одного часа под мединаловым наркозом. Артериальное давление регистрировалось через сонную артерию при помощи ртутного манометра, а дыхание капсулой Морея, вставленной в трахею.

Опыты показали, что дизогептилглутамат в дозах 0.5-1 мг/кг веса не оказывает влияния на показатели сердечнососудистой системы (АД, частота пульса и дыхания).

Результаты изучения острой токсичности и острого опыта в 5 сериях на 40 лабораторных животных (мышах, крысах, кроликах) показали, что дизогептилглутамат относится к биологически активным и малотоксичным препаратам и может вводиться в организм через рот, внутрибрюшинно и внутривенно, обладает гипотензивным свойствам и психотропной активностью.

Изучение нейрофизиологической активности дизогептилглутамата в различных концентрациях проводили на 60 белых беспородных крысах обоего пола, весом 19-22 г. Производили цервикальную дислокацию головного мозга, после чего исследовались срезы гиппокампа мозга. Контролем служило действие глутаминовой кислоты в концентрациях:  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  М раствора. В анализе использовали популярный спайк ВП, который отражали суммарный разряд потенциалов пирамидных клеток поля CA<sub>1</sub> гиппокампа.

Результаты проведенных опытов показали, что дизогептилглутамат в концентрациях:  $10^{-5}$  -  $10^{-3}$  М и 0.1 % раствора избирательно блокирует рецепторы глутамата, вызывая понижение электрической активности пирамидных нейронов поля CA<sub>1</sub> гиппокампа центральной нервной системы, которое приводило к уменьшению амплитуды спайка ВП. А при концентрации дизогептилглутамата  $10^{-6}$  М отмечалось увеличение амплитуды прибора из-за возбуждающего действия на электрическую активность нейронов центральной нервной системы. В то же время глутаминовая кислота в концентрациях  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  М проявляет повышение потенциалов нейрональных клеток.

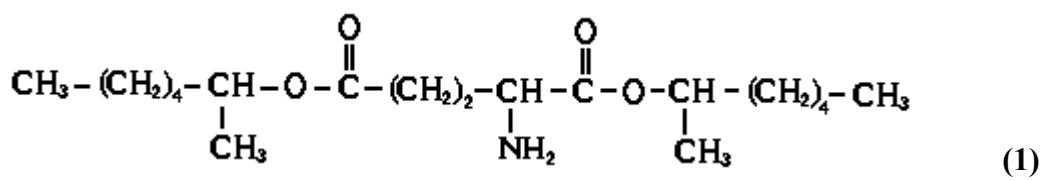
На основании экспериментальных исследований можно констатировать, что дизогептилглутамат в концентрациях  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$  М и 0.1 % раствора оказывает тормозящее действие на электрическую активность потенциалов нейронов гиппокампа центральной нервной системы и обладает психотропным транквилизирующим свойством центрального холинолитического вещества.

По сравнению с известным структурным аналогом, диамилглутаматом, обладающим антимикробной активностью, дизогептилглутамат проявляет нейрофизиологическую активность.

В отличие от глутаминовой кислоты, дизогептилглутамат оказывает глубокое тормозящее действие на пирамидные нейроны гиппокампа, в то время как глутаминовая кислота возбуждает нервные клетки коры головного мозга, выводя их из длительного застойного торможения.

### Формула изобретения

Дизогептилглутамат формулы:



проявляющий нейролептическую активность.

Составитель описания Суртаева Э.Р.  
Ответственный за выпуск Арипов С.К.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03