

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

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ **C07C 213/02**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к предварительному патенту Кыргызской Республики

(21) 960507.1

(22) 22.08.1996

(46) 30.06.1998, Бюл. №2, 1998

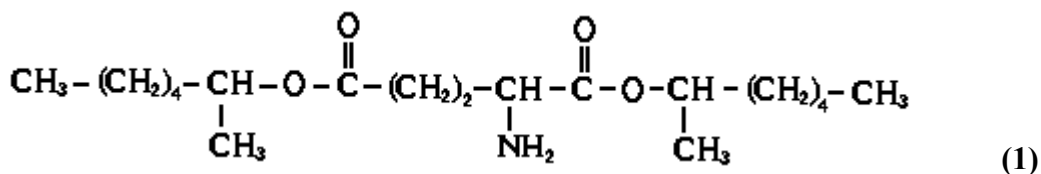
(71)(73) Институт химии и химической технологии НАН Кыргызской Республики (KG)

(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) **Диизогептилглутамат, проявляющий нейролептическую активность**

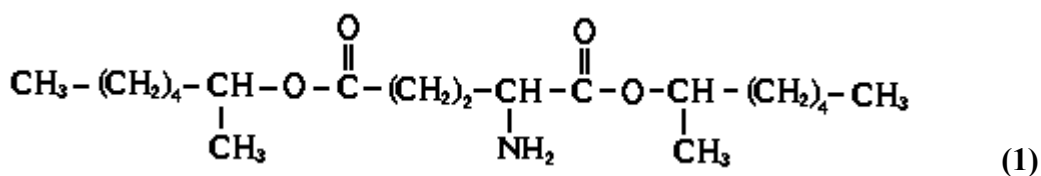
(57) Изобретение относится к новому химическому соединению, конкретно диизогептиловым эфирам глутаминовой кислоты, а именно к диизогептилглутамату формулы:



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

Диизогептилглутамат 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 диизогептиловым эфирам глутаминовой кислоты, а именно к диизогептилглутамату формулы 1:



проявляющему нейрорепрессивную 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 нервную клетку 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 нейрорепрессивную активность, нехарактерную для известных структурных аналогов, в сочетании с низкой токсичностью.

Поставленная цель достигается диизогептилглутаматом 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 диизогептилглутамата имеются полосы поглощения в области 1740 см⁻¹ и NH₂ - свободном виде 2950, 2995 см⁻¹, относящиеся к валентным колебаниям сложной эфирной группы.

Новое соединение соответствует молекулярной формуле C₁₉H₃₇NO₄. Молекулярная масса 343. Соединение белого цвета, без запаха, растворимое в воде. Температура плавления 250°C, удельное вращение $L_p^{25} = +18$ (H₂O), удельная масса d=1.167 г/см³ (в ацетоне), поверхностное натяжение δ=75 эрг/см² (H₂O).

Диизогептилглутамат является физиологически активным препаратом.

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

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

а) на белых беспородных крысах пероральным способом – ЛД₅₀ = 761 мг/кг; ЛД₁₀₀ = 1150 мг/кг; минимально-смертельная доза - 400 мг/кг; токсическая доза - 300 мг/кг; максимально-переносимая доза - 200 мг/кг; действенная доза - 100 мг/кг;

б) на белых беспородных мышьях путем внутрибрюшинного введения - ЛД₅₀ = 125 мг/кг; ЛД₁₀₀ = 200 мг/кг; минимально-смертельная доза - 100 мг/кг; токсическая доза - 75

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

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

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

Также проведены исследования, характеризующие влияние диизогептилглутамата 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 Мореля, вставленной в трахею.

Опыты показали, что диизогептилглутамат 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 (мышам, крысам, кроликам) показали, что диизогептилглутамат 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 диизогептилглутамата 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_1 гиппокампа.

Результаты проведенных опытов показали, что диизогептилглутамат в концентрациях: 10^{-5} - 10^{-3} М и 0.1 % раствора избирательно блокирует рецепторы глутамата, вызывая понижение электрической активности пирамидных нейронов поля CA_1 гиппокампа центральной нервной системы, которое приводило к уменьшению амплитуды спайка ВП. А при концентрации диизогептилглутамата 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.

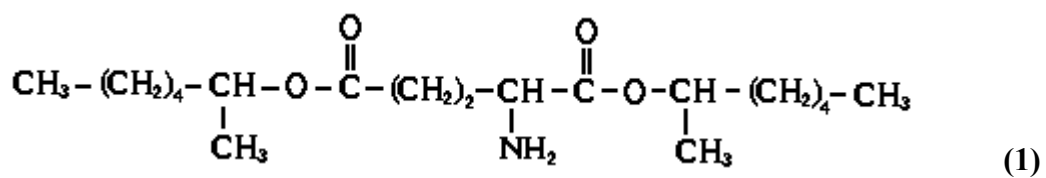
На основании экспериментальных исследований можно констатировать, что диизогептилглутамат в концентрациях 10^{-5} , 10^{-4} , 10^{-3} М и 0.1 % раствора оказывает тормозящее действие на электрическую активность потенциалов нейронов гиппокампа центральной нервной системы и обладает психотропным транквилизирующим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

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

В отличие от глутаминовой кислоты, диизогептилглуамат 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

Диизогептилглутамат формулы:



проявляющий нейролептическую активность.

Составитель описания
 Ответственный за выпуск

Суртаева Э.Р.
 Арипов С.К.

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