



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

для служебного пользования экз № 60073

(9) SU (11) 1648052 A1

(51)5 C 07 C 229/24, A 61 K 31/195

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГНТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 4734002/04

(22) 26.06.89

(71) Львовский государственный медицинский институт

(72) Б.С. Зименковский, В.П. Калаганов, Н.А. Мышка, Е.Е. Шитов, О.П. Волос, Я.И. Алексевич, И.И. Влох и А.Н. Щербак

(53) 347.466(088.8)

(56) Европейский патент № 17727, кл. C 07 D 471/04, 1980.

Машковский М.Д. Лекарственные средства, т. 1, с. 120, М., Медицина, 86 год.

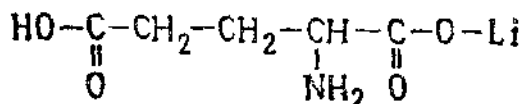
И.Н. Яхонтов, Р.Г. Глушков. Синтетические лекарственные средства, М., 83 г., стр. 8.

2

(54)  $\gamma$ -гидроглутаминат лития, проявляющий антидепрессивное и седативное действие

(57) Изобретение касается производных аминокислот, в частности  $\gamma$ -гидроглутамината лития, проявляющего антидепрессивное и седативное действие, что может быть использовано в медицине. Цель - создание нового более активного вещества указанного класса. Синтез ведут реакцией глутаминовой кислоты с гидроксидом лития в водной среде при 50-60°C. Выход 78%, т.пл. 273-276°C, токсичность  $LD_{50}$  = 1420 мг/кг. Новое соединение более активно, чем оксид лития. 1 табл.

Изобретение относится к новому веществу, а именно к  $\gamma$ -гидроглутаминату лития формулы



Указанное соединение обладает антидепрессивным и седативным действием.

Цель изобретения - выявление в ряду производных кислот нового соединения, обладающего более высоким антидепрессивным и седативным действием.

Пример. 14,7 г (0,1 моль) перекристаллизованной из воды глутаминовой кислоты и 2,4 г (0,1 моль) лития гидроксида смешивают, растворяют в 50 мл подогретой до 50-60°C воды и выдерживают 30 мин. Нерастворив-

шийся осадок отфильтровывают и отбрасывают, а фильтрат упаривают досуха на водяной бане. Выход 11,5-12 г (75-78%).

Очистку полученного вещества проводят путем промывания разбавленным раствором уксусной кислоты, этанолом и водой; Т.пл. 273-276°C.

Вычислено, %: N 9,15; C 39,21; H 5,23; Li 4,57.

Найдено, %: N 9,07; C 38,86; H 4,97; Li 4,30.

ИК-спектр в KBr (макс): 726, 770, 825, 860, 945, 1020, 1100, 1315, 1360, 1486, 1520, 1560, 1580, 1630, 1676 см<sup>-1</sup>.

Антидепрессивное действие  $\gamma$ -гидроглутамината лития изучали на белых мышах и белых крысах. Препарат вводили внутривенно в виде 1%-ного раствора.

(9) SU (11) 1648052 A1

ного раствора в дозе 30 мг на 100 г массы животного.

Исследование антидепрессивного действия гидроглутамината лития проводили по следующим тестам.

1) Установление влияния препарата на трифтазиновую кататонию. Ослабление или предупреждение каталепсии, вызванной нейролептиками, указывает на наличие у исследуемых препаратов антидепрессивных свойств. Полученные данные свидетельствуют о том, что  $\gamma$ -гидроглутаминат лития значительно ослабляет трифтазиновую каталепсию, снижая ее возникновение на 70-80%. Оксibuтират лития по указанному тесту проявляет более слабое действие, вызывая снижение трифтазиновой каталепсии максимум на 10%.

2) Предупреждение никотинового и ареколинового тремора у животных под действием введенных веществ указывает на их антидепрессивное действие.

3) Влияние  $\gamma$ -гидроглутамината лития на продолжительность сна, вызванного барбитуратами, указывает на его седативное и антидепрессивное действие. Опыты проводили на белых крысах. Полученные результаты указывают, что у крыс опытной группы по сравнению с контрольными животными вызываемый гексеналовый сон наступает быстрее и продолжается дольше на 50% ( $P < 0,05$ ).

Проведенные опыты показывают, что гидроглутаминат лития является более эффективным средством (7-8 раз), чем оксibuтират лития, применяемый в медицинской практике.

ЛД<sub>50</sub> предлагаемого соединения составляет 1420 мг/кг массы животных при внутрибрюшинном введении белым мышам.

В качестве адекватной методики для выявления у исследуемого препарата антидепрессивного эффекта используется его антагонизм с каталептическим действием к нейролептикам фенотиазинового ряда, в частности трифтазина.

Фенотиазиновые нейролептики вызывают у экспериментальных животных угнетение двигательной активности и ориентированных реакций, кататонию, гипотерию и другие депрессивные эффекты. Эти эффекты связывают с блокадой дофаминовых рецепторов. Антидепрессивные эффекты противодействуют этим эффектам

нейролептиков, уменьшая, в частности, каталепсию.

Для этой цели крысам или мышам вводят трифтазин или метеразин внутрибрюшинно в дозах 3-6 мг/кг массы тела. Состояние каталепсии у животных оценивают по их способности сохранять в течение определенного времени заданные или непривычные позы. Введение антидепрессивных препаратов (предварительное либо на фоне действия каталептических веществ) уменьшает каталепсию.

В опытах на 115 белых мышах обоего пола массой 18-22 г изучали влияние гидроглутамината лития в дозе 30 мг на 100 г массы в виде 1%-ного раствора, вводимого внутрибрюшинно, на развитие кататонии, получаемой от внутрибрюшинного введения трифтазина в дозе 1 мг на 100 мг массы тела в виде 0,2%-ного раствора.

Самостоятельно вводимый трифтазин вызывал у 100% животных, начиная с десятой минуты, каталепсию, продолжавшуюся 1-1,5 ч. Вводимый за 20 мин до трифтазина гидроглутаминат лития значительно ослаблял трифтазиновую каталепсию, снижая частоту ее возникновения на 70-80%. Испытанный для сравнения по указанному тесту оксibuтират лития проявлял более слабое антикаталептическое действие, вызывая снижение трифтазиновой каталепсии максимум на 10%. Результаты проведенного теста свидетельствуют о том, что гидроглутаминат лития значительно превосходит (в 7-8 раз) оксibuтират лития по ослаблению трифтазиновой кататонии.

Развитие никотинового тремора и его предупреждение гидроглутаминатом лития, а также взятым для сравнения оксibuтиратом лития, изучались на 28 белых мышах обоего пола массой тела 18-22 г.

Эффективной треморогенной дозой никотина, подобранной экспериментально, оказалась доза 0,5 мг на 100 г массы тела, вводимая внутрибрюшинно. Указанная доза вызывала у 100% мышей тремор всех скелетных мышц, наступающий на третьей минуте после введения и продолжающийся на протяжении 5 мин.

Гидроглутаминат лития, вводимый внутрибрюшинно в дозе 30 мг на

100 г массы тела животного в виде 1%-ного водного раствора, за 20 мин до введения никотина вызывал ослабление либо предупреждение тремора у 30% животных при одновременном укорочении его продолжительности до 2-3 мин.

Эффективной треморогенной дозой ареколина оказалась доза 1,5 мг на 100 г массы, вводимая внутривенно. Данная доза вызывала у 100% мышей тотальный мышечный тремор, наступавший на третьей минуте после введения ареколина и продолжавшийся на протяжении 5 мин.

Гидроглутаминат лития, вводимый внутривенно за 20 мин до введения ареколина в указанных дозах, вызывал ослабление либо предупреждение тремора у 40% животных при одновременном укорочении его продолжительности до 2-3 мин.

Оксибутират лития, применяемый при идентичных дозировке, концентрации и времени вызывал, 100%-ное предупреждение ареколинового тремора, по-видимому, за счет сильно выраженных у него общеугнетающих функции ЦНС свойства.

Влияние на снотворное действие барбитуратов.

Исследуемые препараты вводят обычно до введения гексенала. Отмечают продолжительность бокового положения животных (крыс либо мышей) по утрате и восстановлению рефлекса переворачивания. Крысам гексенал обычно вводят внутривенно в дозе 50 мг/кг, мышам - внутривенно в дозе 80-100 мг/кг.

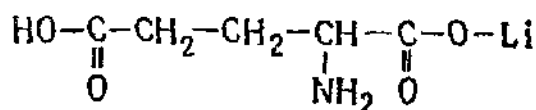
Экспериментально исследование антидепрессивного действия выполнено на беспородных белых крысах массой 190-230 г, которым ежедневно на про-

тяжении 10 дней вводили внутримышечно гидроглутаминат лития в дозе 220 мг/кг массы животного. Контрольной группе животных в этих же условиях вводили изотонический раствор натрия хлорида.

Влияние многократного внутримышечного введения гидроглутамината лития на продолжительность сна, вызванного гексеналом, исследовали на 5 крысах опытной группы и 5 контрольных животных. Гексенал вводили внутривенно в дозе 80 мг/кг массы тела. Отмечали время, когда животное принимало боковое положение (т.е. время засыпания), и время пробуждения, а тем самым и продолжительность сна. Результаты эксперимента приведены в таблице.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у крыс опытной группы по сравнению с контрольными животными вызываемый гексеналом сон наступает быстрее и продолжается дольше ( $P < 0,05$ ). Это указывает на некоторое (41,0%) замедление инактивации гексенала в организме животных, в течение 10 дней получавших гидроглутаминат лития путем внутримышечного введения в дозе 220 мг/кг массы животного, и одновременно свидетельствует о наличии антидепрессивных свойств у гидроглутамината лития.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я  
γ-Гидроглутаминат лития формулы



проявляющий антидепрессивное и седативное действие.

Группа животных	Время засыпания, мин (M+m)	Продолжительность сна, мин M+m
Контроль	2,6±0,2	29,6±2,6
Опыт	2,1±0,2	41,8±4,1
		$P < 0,05$

Редактор Е. Хорина

Составитель Л. Иоффе

Техред С. Мигунова

Корректор Н. Король

Заказ 1658/ДСП

Тираж 150

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101

