



(51) МПК

C07D 491/056 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2014102573/04, 27.01.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
27.01.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.01.2014

(45) Опубликовано: 10.05.2015 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Ayurov R.Kh. et al, Uchenye Zapiski KaZanskogo Universiteta, Seriya Estestvennye Nauki, Interaction of pirodaxin derivative, 2012, v.154(2), p.234-246. WO 2002085911 A1 31.10.2002. CA 002445583 A1 07.11.2002. SU 10833593 A1 20.12.2006. SU 1095611 A1 27.06.2007

Адрес для переписки:

420008, г.Казань, Кремлевская ул., 18, ФГАОУ
ВПО КФУ, ПЛО УНИД, И.А. Назмиев

(72) Автор(ы):

Штырлин Юрий Григорьевич (RU),
Петухов Алексей Сергеевич (RU),
Стрельник Алексей Дмитриевич (RU),
Зобов Владимир Васильевич (RU),
Гарипов Марсель Радыкович (RU),
Петров Константин Александрович (RU),
Никиташина Александра Дмитриевна (RU),
Сысоева Любовь Петровна (RU),
Никольский Евгений Евгеньевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

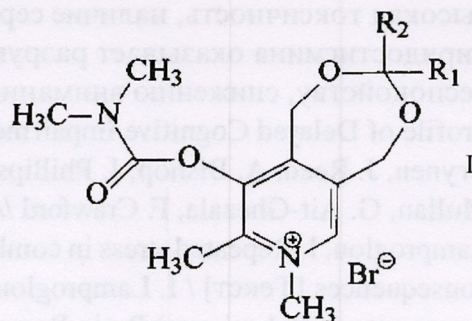
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования "Казанский
(Приволжский) федеральный университет"
(ФГАОУ ВПО КФУ) (RU)

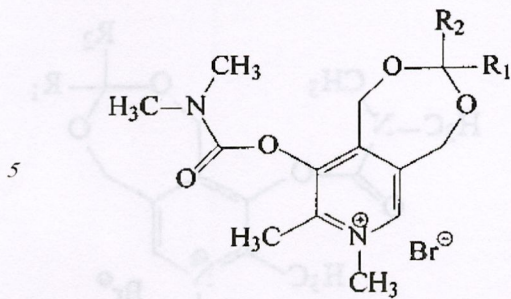
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДОКСИНА С АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к синтетическим биологически активным веществам гетероциклического ряда, обладающим антихолинэстеразной активностью, и представляет собой продукты модификации ацеталей пиридоксина, а именно 1,5-дигидро-3-R₁-3-R₂-7,8-диметил-9-диметилкарбамоилокси-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридиний бромиды общей формулы I, где R₁ - атом водорода или метил, R₂ выбраны из группы: метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, гептил, октил или (1-метилдецил). Соединения формулы (I) обладают

высокой антихолинэстеразной активностью и могут найти применение в медицине и ветеринарии. 2 табл., 11 пр.





где R_1 - атом водорода или метил,

10 R_2 выбраны из группы: атом водорода, метил, этил, пропил, изо-пропил, трет-бутил, гептил, октил или (1-метилдецил).

Создание ингибитора холинэстеразы на основе природного соединения (витамин B_6) позволяет значительно снизить токсичность.

15 Заявляемые вещества общей формулы (I) могут применяться в виде солей с анионами брома, хлора, йода или другими фармакологически приемлемыми анионами.

Заявителем не выявлены источники, содержащие информацию о технических решениях, идентичных настоящему изобретению, что позволяет сделать вывод о его соответствии критерию «новизна».

20 Заявляемые вещества проявили высокую антихолинэстеразную активность и могут найти применение в медицине.

Заявителем не выявлены источники, в которых содержались бы сведения о влиянии отличительных признаков изобретения на достигаемый технический результат.

Указанное новое свойство объекта обуславливает, по мнению заявителя, соответствие изобретения критерию «изобретательский уровень».

25 Предлагаемые в данном изобретении соединения формулы (I) получали согласно нижеприведенной схеме:

CH₃, 3H); 3.16 (с, CH₃, 3H); 4.26 (с, CH₃, 3H); 4.98 (с, CH₂, 2H); 5.01 (с, 2CH₂, 4H); 9.03 (с, CH, 1H). Найдено, %: С 44.86; Н 5.63; N 8.86; Br 23.01. C₁₃H₁₉N₂O₄Br. Вычислено, %: С 44.97; Н 5.52; N 8.07; Br 24.78.

Пример 2. Синтез 1,5-дигидро-3,7,8-триметил-9-диметилкарбамоил-окси-[1,3] диоксепино-[5,6-с]-пиридиный бромида (Iб).

Синтезируют и разрабатывают аналогично соединению (Iа), используя ацеталь (IIб) вместо ацеталя (IIа). Выход реакции 80%. Т.пл. с разл. 194°C, ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.32 (д, ³J_{HH}=5.2 Гц, CH₃, 3H); 2.58 (с, CH₃, 3H); 2.96 (с, CH₃, 3H); 3.15 (с, CH₃, 3H); 4.25 (с, CH₃, 3H); 4.91, 5.04 (AB, ²J_{HH}=-16.5 Гц, CH₂); 4.93, 5.05 (AB, ²J_{HH}=-14.9 Гц, CH₂); 5.27 (к, ³J_{HH}=5.2 Гц, 1H); 8.97 (с, CH, 1H). Найдено, %: С 46.89; Н 6.05; N 7.90; Br 24.12. C₁₄H₂₁N₂O₄Br. Вычислено, %: С 46.55; Н 5.86; N 7.75; Br 22.12.

Пример 3. Синтез 1,5-дигидро-3,3,7,8-тетраметил-9-диметилкарбамоилокси-[1,3] диоксепино-[5,6-с]-пиридиный бромида (Iв).

Синтезируют и разрабатывают аналогично соединению (Iа), используя ацеталь (IIв) вместо ацеталя (IIа). Выход реакции 75%. Т.пл. с разл. 220-224°C, ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.45 (с, 2CH₃, 6H); 2.57 (с, CH₃, 3H); 2.96 (с, CH₃, 3H); 3.14 (с, CH₃, 3H); 4.25 (с, CH₂, 2H); 4.94 (с, 2CH₂, 4H); 8.95 (с, CH, 1H). Найдено, %: С 47.60; Н 6.75; N 7.30; Br 24.00. C₁₅H₂₃N₂O₄Br. Вычислено, %: С 48.01; Н 6.17; N 7.46; Br 21.29.

Пример 4. Синтез 1,5-дигидро-3-этил-7,8-диметил-9-диметилкарбамоилокси-[1,3] диоксепино[5,6-с]пиридиный бромида (Iг).

Синтезируют и разрабатывают аналогично соединению (Iа), используя ацеталь (IIг) вместо ацеталя (IIа). Выход реакции 60%. Т.пл. с разл. 173-175°C, ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 0.89 (м, ³J_{HH}=7.2 Гц, CH₃, 3H); 1.65 (м, CH₂, 2H); 2.59 (с, CH₃, 3H); 2.96 (с, CH₃, 3H); 3.14 (с, CH₃, 3H); 4.26 (с, CH₃, 3H); 4.91, 5.03 (AB, ²J_{HH}=-16.8 Гц, CH₂); 4.94, 5.05 (AB, ²J_{HH}=-15.3 Гц, CH₂); 5.00 (т, ³J_{HH}=5.8 Гц, CH, 1H); 9.04 (с, CH, 1H). Найдено, %: С 48.32; Н 5.99; N 7.78. C₁₅H₂₃N₂O₄Br. Вычислено, %: С 48.01; Н 6.18; N 7.47.

Пример 5. Синтез 1,5-дигидро-3-пропил-7,8-диметил-9-диметилкарбамоилокси-[1,3] диоксепино[5,6-с] пиридиный бромида (Iд).

Синтезируют и разрабатывают аналогично соединению (Iа), используя ацеталь (IIд) вместо ацеталя (IIа). Выход реакции 65%. Т.пл. с разл. 190-195°C, ЯМР ¹H. (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 0.91 (м, ³J_{HH}=7.4 Гц, CH₃, 3H); 1.36 (м, CH₂, 2H); 1.62 (м, CH₂, 2H); 2.58 (с, CH₃, 3H); 2.96 (с, CH₃, 3H); 3.15 (с, CH₃, 3H); 4.25 (с, CH₃, 3H); 4.92 5.04 (AB, ²J=16.8 Гц, CH₂, 2H); 4.94 5.05 (AB, ²J=15, CH₂, 2H); 5.08 (т ³J=5.7 Гц, CH, 1H) 8.99 (с, CH, 1H) δ 8,94 (с, OH, 1H). Найдено, %: С 49.11; Н 6.13; N 7.58. C₁₆H₂₅N₂O₄Br. Вычислено, %: С 49.37; Н 6.47; N 7.20.

Пример 6. Синтез 1,5-дигидро-3-изопропил-9-диметилкарбамоилокси-[1,3]диоксепино-[5,6-с]-пиридиный бромида (Iе).

Синтезируют и разрабатывают аналогично соединению (Iа), используя ацеталь (IIе) вместо ацеталя (IIа). Выход реакции 55%. Т.пл. с разл. 200-205°C, ЯМР ¹H (300 МГц,

бутирилхолинэстераза человека были куплены в Sigma-Aldrich. Результаты ингибиторной активности заявляемых соединений приведены в таблице 1, которые свидетельствуют о том, что все соединения проявляли антихолинэстеразную активность, сопоставимую с активностью пиридостигмина.

Таблица 1

Характеристики ингибирования холинэстеразы 3-замещенными 1,5-дигидро-7,8-диметил-9-диметилкарбамоилокси-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридиний бромидами *in vitro*.

R_1	R_2	АХЭ эритроцитов человека IC_{50} , [моль/л]	БуХЭ сыворотки крови человека IC_{50} , [моль/л]
H	$i-C_3H_7$	$3.0 \cdot 10^{-5}$	$1.3 \cdot 10^{-4}$
H	C_7H_{15}	$2.1 \cdot 10^{-6}$	$8.1 \cdot 10^{-6}$
H	C_8H_{17}	$1.3 \cdot 10^{-6}$	$2.0 \cdot 10^{-6}$
H	$CH(CH_3)C_9H_{19}$	$5.4 \cdot 10^{-6}$	$2.0 \cdot 10^{-4}$

Пример 12. Исследование антихолинэстеразной активности заявленных соединений *in vivo*.

Первичную токсикологическую оценку соединений (в рамках поточного скрининга) при внутрибрюшинном способе (в/б) введения в виде водных растворов проводили в острых опытах на мышах обоего пола массой $19,0 \pm 2,0$ г. Затем в течение последующих 72 часов проводилось наблюдение за состоянием мышей, регистрировались симптомы интоксикации. Критерием токсичности служил расчетный показатель ЛД₅₀ - доза, при которой у 50% животных наблюдались смертельные исходы (таблица 2). Для установления ЛД₅₀ каждое соединение вводили 4 группам мышей (по 6 особей на каждую дозу; $n=24$) [Методика определения ЛД₅₀ - Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Изд. 2-е переработанное и дополненное. - М.: ЗАО ИИА Ремедиум, 2005. - 829 с.].

В качестве показателей целевой эффективности (ЭД₅₀) соединений в отношении функций мионеврального аппарата (миорелаксантная активность) соединений были избраны среднеэффективные дозы (ЭД₅₀) в тесте «бег на третбане» (третбан Nihon Kohden sts-7500a/cc-730da, Япония) при скоростях протяжки ленты 1 км/ч для мышей (угол наклона 0°). Исследуемые соединения и вещества сравнения в виде водных растворов вводили внутрибрюшинно (мышы) за 5 мин до начала выполнения физической нагрузки. Контрольным мышам вводился физиологический раствор. Критерием эффективности соединений была неспособность 50% животных выполнять физическую нагрузку на третбане в течение 30 мин. Для установления ЭД₅₀ (таблица 2) каждое соединение вводили 4 группам предварительно тренированных животных (по 8 особей на каждую дозу; $n=32$). [Методика определения ЭД₅₀ - Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф., Лосев С.С., Смирнов А.В. Фармакологическая коррекция утомления. - М.: Медицина, 1984. - 208 с.].

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2550080

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДОКСИНА С АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Патентообладатель(ли): *Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет" (ФГАОУ ВПО КФУ) (RU)*

Автор(ы): *см. на обороте*

Заявка № 2014102573

Приоритет изобретения **27 января 2014 г.**

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Российской Федерации **06 апреля 2015 г.**

Срок действия патента истекает **27 января 2034 г.**

*Врио руководителя Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Л.Л. Кирий



Автор(ы): *Штырлин Юрий Григорьевич (RU), Петухов Алексей Сергеевич (RU), Стрельник Алексей Дмитриевич (RU), Зобов Владимир Васильевич (RU), Гарипов Марсель Радыикович (RU), Петров Константин Александрович (RU), Никиташина Александра Дмитриевна (RU), Сысоева Любовь Петровна (RU), Никольский Евгений Евгеньевич (RU)*



(51) МПК
C07D 491/056 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) **ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21)(22) Заявка: 2014102573/04, 27.01.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 27.01.2014

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 27.01.2014

(45) Опубликовано: 10.05.2015 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Ayurov R.Kh. et al, *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta, Seriya Estestvennye Nauki, Interaction of pirodaxin derivative*, 2012, v.154(2), p.234-246. WO 2002085911 A1 31.10.2002. CA 002445583 A1 07.11.2002. SU 10833593 A1 20.12.2006. SU 1095611 A1 27.06.2007

Адрес для переписки:

420008, г.Казань, Кремлевская ул., 18, ФГАОУ
 ВПО КФУ, ПЛО УНИД, И.А. Назмиеву

(72) Автор(ы):

Штырлин Юрий Григорьевич (RU),
 Петухов Алексей Сергеевич (RU),
 Стрельник Алексей Дмитриевич (RU),
 Зобов Владимир Васильевич (RU),
 Гарипов Марсель Радыхович (RU),
 Петров Константин Александрович (RU),
 Никиташина Александра Дмитриевна (RU),
 Сысоева Любовь Петровна (RU),
 Никольский Евгений Евгеньевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

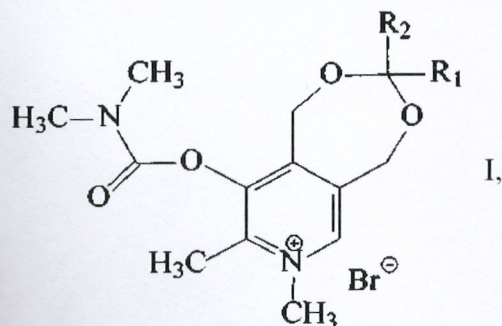
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет" (ФГАОУ ВПО КФУ) (RU)

RU 2 550 080 С1

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДОКСИНА С АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(57) Формула изобретения

Производные ацеталей пиридоксина, а именно 1,5-дигидро-3- R_1 -3- R_2 -7,8-диметил-9-диметилкарбамоилокси-[1,3]диоксепино[5,6-с]пиридиний бромиды общей формулы I, обладающие антихолинэстеразной активностью:



где R_1 - атом водорода или метил,

R_2 выбраны из группы: метил, этил, пропил, изо-пропил, трет-бутил, гептил, октил или (1-метилдецил).

RU 2 550 080 С1