

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 31/404 (2023.05); A61K 31/551 (2023.05); A61P 31/10 (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2023106823, 22.03.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.03.2023Дата регистрации:
15.09.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 22.03.2023

(45) Опубликовано: 15.09.2023 Бюл. № 26

Адрес для переписки:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Букирева,
15, ФГАОУ ВО (ПГНИУ) УНИД

(72) Автор(ы):

Учускин Максим Григорьевич (RU),
Мендограло Елена Юрьевна (RU),
Макаров Антон Сергеевич (RU),
Никифорова Елена Александровна (RU),
Рубцов Александр Евгеньевич (RU),
Нестерова Лариса Юрьевна (RU),
Ткаченко Александр Георгиевич (RU),
Градова Елизавета Вадимовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

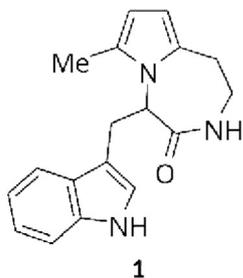
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Пермский государственный
национальный исследовательский
университет" (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: MEERPOEL L. et al. Pyrrolo[1,2-
a][1,4]benzodiazepine: A novel class of non-azole
anti-dermatophyte anti-fungal agents. Bioorganic
& Medicinal Chemistry Letters, 2005, Vol.15,
P.3453-3458. OZKAY Y. et al. Antimicrobial and
anticancer effects of some 2-(substitutedsulfanyl)-
N-(5-methyl-isoxazol-3-yl) acetamide derivatives.
Medicinal Chemistry (см. прод.)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ 5-[(1H-ИНДОЛ-3-ИЛ)МЕТИЛ]-7-МЕТИЛ-2,3-ДИГИДРО-1H-ПИРРОЛО[1,2-d][1,4]ДИАЗЕПИН-4(5H)-ОНА В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОГРИБКОВОГО СРЕДСТВА В ОТНОШЕНИИ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии - новым биологически активным соединениям - замещенным пирроло [1,2-d][1,4]дiazепинонам, а именно к 5-[(1H-индол-3-ил)метил]-7-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-4(5H)-ону формулы 1, который обладает антимикотической активностью, что позволяет предположить его использование в медицине в качестве потенциального лекарственного средства с антимикотическими свойствами. Представлено применение 5-

[(1H-индол-3-ил)метил]-7-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-4(5H)-она в качестве противогрибкового средства в отношении дрожжевых грибов. Изобретение обеспечивает 5-[(1H-индол-3-ил)метил]-7-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-4(5H)-он с выраженным антимикотическим действием и низкой токсичностью. 1 табл., 3 пр.



(56) (продолжение):

Research, 2012, Vol.22, P.211-218. ЗЫРЯНОВ С. К. и др. Терапевтическая значимость фармакокинетики противогрибковых средств. Клиническая фармакокинетика, 2005, No.1 (2), С.49-63. WO 2015020556 A1, 12.02.2015. ZELINA E. Y. et al. A general synthetic route to isomeric pyrrolo[1,2-x][1,4]diazepinones. The Journal of Organic Chemistry, 2018, Vol.83, P.11747-11757.

R U 2 8 0 3 5 7 1 C 1

R U 2 8 0 3 5 7 1 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/404 (2023.05); A61K 31/551 (2023.05); A61P 31/10 (2023.05)(21)(22) Application: **2023106823, 22.03.2023**(24) Effective date for property rights:
22.03.2023Registration date:
15.09.2023

Priority:

(22) Date of filing: **22.03.2023**(45) Date of publication: **15.09.2023** Bull. № 26

Mail address:

**614990, Permskij kraj, g. Perm, ul. Bukireva, 15,
FGAOU VO (PGNIU) UNID**

(72) Inventor(s):

**Uchuskin Maksim Grigorevich (RU),
Mendogralo Elena Iurevna (RU),
Makarov Anton Sergeevich (RU),
Nikiforova Elena Aleksandrovna (RU),
Rubtsov Aleksandr Evgenevich (RU),
Nesterova Larisa Iurevna (RU),
Tkachenko Aleksandr Georgievich (RU),
Gradova Elizaveta Vadimovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

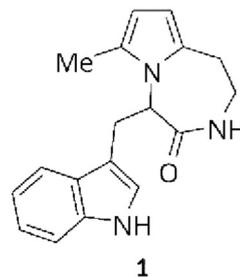
**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Permskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet» (RU)**

(54) **APPLICATION OF 5-[(1H-INDOL-3-YL)METHYL]-7-METHYL-2,3-DIHYDRO-1H-PYRROLO[1,2-D][1,4] DIAZEPIN-4(5H)-ONE AS AN ANTIFUNGAL AGENT FOR YEASTS**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

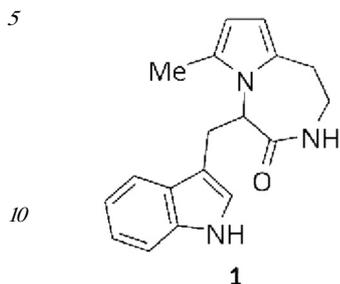
SUBSTANCE: new biologically active compounds - substituted pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepinones, namely 5-[(1 *H*-indol-3-yl)methyl]-7-methyl -2,3-dihydro-1 *H*-pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepin-4(5 *H*)-one of Formula 1, which has antimycotic activity, which suggests its use in medicine as a potential drug with antimycotic properties. The use of 5-[(*1H*-indol-3-yl)methyl]-7-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-*d*][1,4]diazepin-4(5*H*)-one as an antifungal agent against yeast fungi.



EFFECT: invention provides 5-[(*1H*-indol-3-yl)methyl]-7-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[1,2-*d*][1,4]diazepin-4(5*H*)-one with a pronounced antimycotic effect and low toxicity.

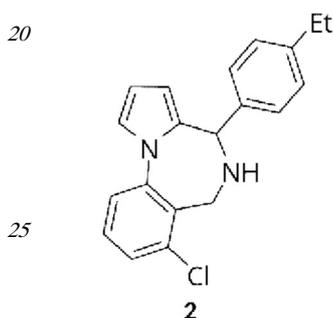
1 cl, 1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области органической химии - новым биологически активным соединениям - замещенным пирроло[1,2-d][1,4]дiazепинонам, а именно к 5-[(1H-индол-3-ил)метил]-7-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-4(5H)-ону 1 формулы:

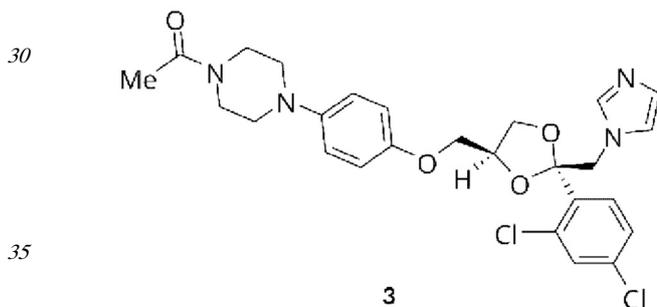


соединение 1 обладает антимикотической активностью, что позволяет предположить его использование в медицине в качестве потенциального лекарственного средства с антимикотическими свойствами.

15 Аналогом по структуре заявляемому соединению является 7-хлор-4-(4-этилфенил)-5,6-дигидро-4H-бензо[f]пирроло[1,2-a][1,4]дiazепин 2, обладающий антимикотической активностью [Bioorg. Med. Chem. Lett. 2005, 15, 3453 - 3458; doi: 10.1016/j.bmcl.2005.05.007] формулы:



Эталоном сравнения был выбран кетоконазол 3 формулы:



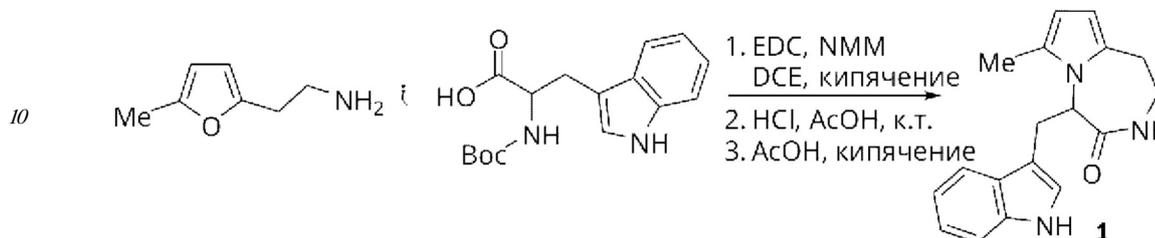
который широко применяется в лечебной практике, и является аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2012. - с. 918; Med. Chem. Res. 2013, 22, 211 -218; doi: 10.1007/s00044-012-0021-2].

Задачей изобретения является поиск в ряду замещенных пирроло[1,2-d][1,4]дiazепинонов веществ с выраженным антимикотическим действием и низкой токсичностью.

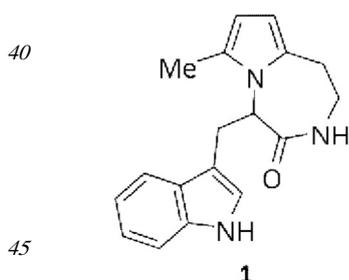
45 Поставленная задача достигается получением 5-[(1H-индол-3-ил)метил]-7-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-d][1,4]дiazепин-4(5H)-она, который обладает антимикотической активностью.

Заявляемое соединение 1 синтезируют обработкой 5-метил-2-(2'-аминоэтил)фурана N-Вос-триптофаном при кипячении в течение 12 часов в абсолютном дихлорэтано в

присутствии 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида и N-метилморфолина. Затем образовавшийся неочищенный амид обрабатывают смесью ледяной уксусной и концентрированной соляной кислот при комнатной температуре с последующей нейтрализацией соляной кислоты Na_2CO_3 , нагреванием реакционной смеси при 120°C и выделением целевого продукта стандартными методами синтетической органической химии по схеме:



Пример 1. Получение соединения 1. К перемешиваемому раствору 912 мг (3 ммоль) N-Вос-триптофана в 10 мл абсолютного дихлорэтана добавляют 400 мкл (3.2 ммоль) 5-метил-2-(2'-аминоэтил)фурана, 632 мг (3.3 ммоль) 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил]карбодиимида и 362 мкл (3.3 ммоль) N-метилморфолина. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 часов. Затем растворитель упаривают досуха при пониженном давлении. К раствору неочищенного амида в ледяной 22.5 мл AcOH добавляют 2.5 мл конц. HCl . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем к реакционной смеси порционно присыпают 4.4 г Na_2CO_3 и кипятят с обратным холодильником в течение 30 минут. Далее растворитель упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь петролейный эфир/этилацетат (9:1), очищенный продукт 1 перекристаллизовывают из смеси петролейный эфир/этилацетат. Выход 58%. $T_{\text{пл}}=201-202^\circ\text{C}$ (с разложением). Найдено, %: С, 73.43; Н, 6.24; N, 14.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С, 73.69; Н, 6.53; N, 14.32. ИК спектр, (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 3281, 3178, 1649, 1257, 1094. Спектр ЯМР ^1H , (400 МГц, DMSO-d_6), d, м.д.: 10.74 (уш. с, 1H), 7.83 (уш. с, 1H), 7.41-7.39 (м, 1H), 7.33-7.31 (м, 1H), 7.07-7.04 (м, 1H), 6.99-6.95 (м, 1H), 6.59 (с, 1H), 5.73 (д, $J=3.0$ Гц, 1H), 5.49 (д, $J=3.0$ Гц, 1H), 4.77-4.74 (м, 1H), 3.46-3.41 (м, 2H), 3.35-3.32 (м, 1H), 3.17-3.09 (м, 2H), 2.96-2.87 (м, 1H), 1.46 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, DMSO-d_6), d, м.д.: 170.4, 135.9, 130.3, 128.8, 126.9, 123.8, 120.8, 118.4, 117.7, 111.2, 109.2, 105.5, 105.3, 62.8, 43.0, 31.0, 26.6, 11.5; m/z (%) (ЭУ, 70 эВ) 293 (97) [M^+], 164 (57), 130 (100), 107 (60), 94 (17), 77 (12), 43 (64). Полученное соединение 1 представляет собой светло-бежевое кристаллическое вещество, растворимое в этаноле, толуоле, ацетоне, хлороформе, этилацетате.



Пример 2. Для характеристики антимикотической активности соединений использовали стандартные параметры: минимальная подавляющая концентрация

(МПК), которую определяли модифицированным методом двукратных серийных разведений (Методические рекомендации: Грибы рода *Candida*, Методы выделения, идентификации на видовом уровне и определение чувствительности к противогрибковым препаратам, Москва, 2009; МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам) и минимальная фунгицидная концентрация (МФК).

Тесты проводили с использованием культуры модельных микроорганизмов *Candida albicans* ATCC 10231 на питательной среде Мюллера-Хинтона с добавлением 2% глюкозы в 96-луночных полистироловых планшетах. Концентрация микроорганизмов в лунках перед началом культивирования составляла $2,5 \cdot 10^5$ КОЕ/мл. Культивирование проводили при 37°C без перемешивания. Определение МПК и высевы для определения МФК производили через 24 ч. Исследуемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) до полного растворения в концентрации 20 мг/мл и ниже, в зависимости от растворимости. Вносили в питательную среду так, чтобы количество DMSO не превышало 5%.

Пример 3. Острую токсичность (ЛД₅₀, мг/мл) соединения 1 определяли по методу Г.Н. Першина [Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии // М., С.100, 1971, 109-117]. Соединение 1 вводили внутривентриально белым мышам массой 16-18 г в виде взвеси в 2% крахмальной слизи и наблюдали за поведением и гибелью животных в течение 10 суток. Для исследуемого соединения 1 ЛД₅₀ составляет > 1500 мг/кг.

Согласно классификации токсичности препаратов, соединение 1 относится к V классу практически нетоксичных препаратов [Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: Справочник. М., 1977, стр. 196]. Результаты испытаний представлены в таблице:

Антимикотическая активность и острая токсичность соединения 1.

Соединение	ЛД ₅₀ мг/кг	Антимикотическая активность (мкг/мл) <i>C. albicans</i> (ATCC10231)	
		МПК*	МФК**
1	>1500	125.0	125.0
Кетоконазол		100.0	100.0

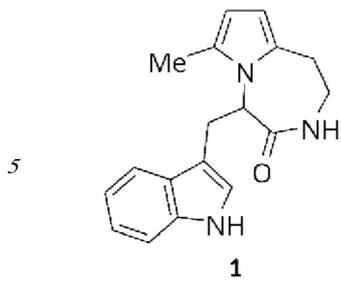
МПК*-минимальная подавляющая концентрация,

МФК**-минимальная фунгицидная концентрация.

Как видно из таблицы, заявляемое соединение 1 сопоставимо по антимикотической активности с препаратом сравнения (Кетоконазол) по отношению к *C. albicans*. Таким образом, это делает возможным использование 5-[(1*H*-индол-3-ил)метил]-7-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazецин-4(5*H*)-она 1 для создания новых лекарственных средств в качестве противогрибкового средства в отношении дрожжевых грибов.

(57) Формула изобретения

Применение 5-[(1*H*-индол-3-ил)метил]-7-метил-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazецин-4(5*H*)-она:



в качестве противогрибкового средства в отношении дрожжевых грибов.

10

15

20

25

30

35

40

45