(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (PCT)

(19) Всемирная Организация Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
15 февраля 2007 (15.02.2007)

PCT

(10) Номер международной публикации
WO 2007/017713 A1

(51) Международная патентная классификация:
C07D 213/30 (2006.01) *A61P 27/02* (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/IB2005/003636

(22) Дата международной подачи:
11 июля 2005 (11.07.2005)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(71) Заявитель *(для всех указанных государств, кроме US)*: **МАРВЕЛ ЛАЙФСАЙНСЕЗ ЛИМИТЕД (MARVEL LIFESCIENCES LIMITED)** [GB/GB]; Раебарн Хаус, 100 Нортхолт Роад, Харроу, Мидлесекс НА 2 OYJ Harrow (GB).

(72) Изобретатели; и

(75) Изобретатели/Заявители *(только для US)*: **СМИРНОВ Леонид Дмитриевич (SMIPNOV, Leonid Dmitrievich)** [RU/RU]; ул. 26 Бакинских комиссаров, д. 7, корп. 4, кв. 43, Москва, 119571 Moscow (RU). **ОСТРОВСКИЙ Михаил Аркадьевич (OSTROVSKY, Michail Arkadievich)** [RU/RU]; Газетный пер., д. 13/15, кв. 29, Москва, 125009 Moscow (RU). **СИПЯГИН Алексей Михайлович (SIPYAGIN, Aleksey Michailovich)** [RU/RU]; ул. Центральная, д. 20А, кв. 6, Черноголовка, Московская обл., 192432 Chernogolovka (RU). **ДОНЦОВ Александр Евгеньевич (DONCOV, Aleksandr, Evgenievich)** [RU/RU]; ул. Алабяна, д. 11, кв. 52, Москва, 125057 Moscow (RU).

(74) Агенты: **ЗЕЛЛЕНТИН Вигер (ZELLENTIN, Wiger)** и др.; ПАТЕНТНЫЕ ПОВЕРЕННЫЕ "Zellentin & Partner GbR", Рубенштр. 30, Лудвигшафен, 67061 Ludwigshafen (DE).

(81) Указанные государства *(если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

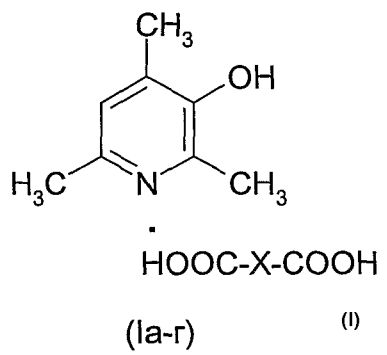
(84) Указанные государства *(если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:
— *с отчётом о международном поиске*
— *с изменённой формулой изобретения*

В отношении двубуквенных кодов, кодов языков и других сокращений см. "Пояснения к кодам и сокращениям", публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюллетеня PCT.

(54) Title: THE SUBSTANCE HAVING ANTIOXIDANT, GEROPROTECTIVE AND ANTI-ISCHEMIC ACTIVITY AND METHOD FOR PREPARING THEREOF

(54) Название изобретения: ВЕЩЕСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ, ГЕРОПРОТЕКТОРНОЙ И ПРОТИВОИШЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ



(Ia-г) (I)

(57) Abstract: The invention relates to the field of medicine, namely to new biologically active compounds, particularly to 2,4,6-trimethyl-3-hydroxypiridine derivatives and salts thereof (compound 1), having antioxidant, geroprotective and anti-ischemic action. The salts of compound (1) are prepared by reacting equimolecular quantities of 2,4,6-trimethyl-3-hydroxypiridine and dicarboxylic in solution of the lower spirit at the temperature of 60-100°C with following processing of the reactionary bulk by organic solvent and incubating within 2-5 h at 10-15°C.

(57) Реферат: Изобретение относится к области медицины, а именно к новым биологически активным соединениям, конкретно к производным 2,4,6-триметил-3гидроксипиридина и его солям (соединение 1), обладающим антиоксидантным, геропротекторным и противоишемическим действием. Соли соединения (1) получают путем взаимодействия эквимолекулярных количеств 2,4,6триметил-3-гидроксипиридина с дикарбоновой в растворе низшего спирта при температуре 60-100°С с последующей обработкой реакционной массы органическим растворителем и выдержкой в течение 2-5 ч при 10-15 °С.

WO 2007/017713 A1

Вещество, обладающее антиоксидантной, геропротекторной и противоишемической активностью и способ его получения.

Изобретение относится к области медицины, а именно к новым биологически активным соединениям, конкретно к солям 2,4,6-триметил-3-гидроксипиридина с низшими дикарбоновыми кислотами (соединения Iа-г), обладающими антиоксидантным, геропротекторным и противоишемическим действием. Соединения Iа-г проявляют антиоксидантную активность в отношении процесса перекисного окисления липидов, что свойственно всем производным 3-оксипиридина. Это свойство позволяет предполагать, что соединения Iа-г, как и их аналоги, эмоксипин (гидрохлорид 2-метил-6-этил-3-гидроксипиридина) и мексидол (сукцинат 2-метил-6-этил-3-гидроксипиридина), могут быть применены в качестве лечебных средств в офтальмологии, а именно, при субконъюктивальных и внутриглазных кровоизлияниях в любые отделы и ткани глаза, ангиоретинопатиях различной этиологии, включая диабетическую, хориоретинальных дистрофиях, тромбозе центральной вены сетчатки и ее ветвей, осложненной миопии, дистрофических кератитах, для защиты и лечения роговицы и сетчатки при воздействии света высокой эффективности, после операций с отслойкой сетчатки. Кроме того, наличие у соединения Iв выраженного противоишемического действия предполагает возможность применения в кардиологии для лечения ишемической болезни сердца и атеросклероза.

Соединение Iв также оказалось активным ингибитором фотоиндуцированного перекисного окисления липидов, сенсибилизированного «старческим пигментом» - липофусциновыми гранулами, выделенными из глаз пожилых людей. Это свидетельствует о том, что соединение Iв способно нейтрализовать токсическую активность липофусциновых гранул, накапливающихся в пожилом возрасте, т.е. проявлять геропротекторное действие. Исходя из этого, можно предполагать, что соединение Iв может быть использовано для инактивации токсического действия липофусцина. Липофусцин, как сейчас общепринято, является основным фактором, приводящим к развитию старческой макулярной дегенерации сетчатки. Старческая макулярная дегенерация сетчатки относится к наиболее распространенным глазным заболе-

ваниям, развивающимся у людей в возрасте свыше 60 лет. Согласно статистическим данным эта болезнь сетчатки, приводящая к полной слепоте, поражает почти 30% американцев в возрасте свыше 65 лет и процент заболевших быстро увеличивается с возрастом.

Известно средство антиоксидантной защиты сред и тканей глаза, которое представляет собой биорастворимый полимер с гидрофильной пластифицирующей добавкой и содержащее в качестве лекарственного средства эмоксипин и пиридоксина гидрохлорид (RU 2070010, 1993).

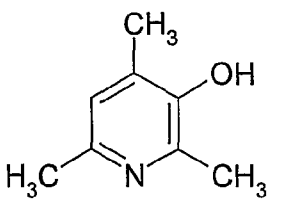
Известна биологически активная пищевая добавка «глутапирон», обладающая, в том числе геропротекторным действием, которая в качестве активного вещества содержит соли 2-(2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин-4-карбоксамидо) глутаровой кислоты (RU 95116403, 1995).

Известно использование дикалиевой соли N-(3-хлоро-1,4-нафтохинонил)-2-глутаминовой кислоты, в качестве вещества, проявляющего, в том числе противоишемическую активность.

Наиболее близким аналогом к изобретению является сукцинат 2-метил-6-этил-3-гидроксипиридина (мексидол) (М.Д.Машковский, «Лекарственные средства», ч. II, 1993, Москва, Медицина, с.216), обладающий антиоксидантным и мембранопротекторным действием, который получают нагреванием спиртового раствора 2-метил-6-этил-3-гидроксипиридина с янтарной кислотой в течение 1 ч (А.с. СССР 509047, 1973 г.).

Задачей изобретения является разработка и создание новых веществ, производных 3–гидроксипиридинового ряда, проявляющих антиоксидантные, геропротекторные и противоишемические свойства и не проявляющие раздражающего действия на ткани глаза.

Сущность изобретения достигается новыми соединениями – фармацевтически приемлемыми солями 2,4,6-триметил-3-гидроксипиридина с низшими дикарбоновыми кислотами, общей формулы Ia-г, обладающими антиоксидантной, геропротекторной и противоишемической активностями.



HOOC-X-COOH

(Ia-г)

при X, равном простой связи (соединение Ia, оксалат, $C_9H_{11}NO \cdot C_2H_2O_4$);
при X, равном CH_2 (соединение Iб, малонат, $C_9H_{11}NO \cdot C_3H_4O_4$);
при X, равном CH_2CH_2 (соединение Iв, сукцинат, $C_9H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$);
при X, равном группе CH2CH(OH), соединение I г, малат, $C_9H_{11}NO \cdot C_4H_6O_5$)

Задача изобретения решается также в способе получения солей 2,4,6-триметил-3-гидроксипиридина, обладающих антиоксидантной, геропротекторной и противоишемической активностями, который включает взаимодействие эквимолекулярных количеств 2,4,6-триметил-3-гидроксипиридина с дикарбоновой кислотой в растворе низшего спирта при температуре 60-100°С с последующей обработкой реакционной массы органическим растворителем, и выдержкой в течение 2-5 ч при 10-15 °С.

Пример 1. Получение органических солей 2,4,6-триметил-3-оксипиридина

А). Получение оксалата 2,4,6-триметил-3-оксипиридина (Ia).

В колбу с магнитной мешалкой и обратным холодильником загружают 0.8 г (0.00583 моль) основания 2,4,6-триметил-3-оксипиридина, 0.525 г (0.00583 моль) безводной щавелевой кислоты и 10 мл метанола. При работающей мешалке реакционную смесь нагревают до кипения и кипятят в течение 0.5 часа. Затем нагревание прекращают, растворитель отгоняют в вакууме, добавляют к реакционной массе 5 мл ацетона, растирают в течение 5-10 мин стеклянной палочкой. Образовавшийся кристаллический осадок отделяют фильтрованием, промывают на фильтре ацетоном, сушат в вакууме. Получают 1.1 г (83% от теории) соли. Т пл. 140-142 °С. Найдено, %: С 53.4, Н 5.9. Вычислено, %: С 52.9, Н 5.8. ЯМР^{1}Н Bruker WM-400 (400 МГц) (DMSO-d_6): 2,20 (3Н, с, CH_3); 2,34 (3Н, с,CH_3); 2,37 (3Н, с,CH_3); 7,05 м.д. (1Н, с, СН).

Б). Получение малоната 2,4,6-триметил-3-оксипиридина (Iб).

В колбу с магнитной мешалкой и обратным холодильником загружают 0.8 г (0.00583 моль) основания 2,4,6-триметил-3-оксипиридина, 0.607 г (0.00583 моль) малоновой кислоты и 10 мл этанола. При работающей мешалке реакционную смесь нагревают до кипения и кипятят в течение 0.5 часа. Затем нагревание прекращают, растворитель отгоняют в вакууме, добавляют к реакционной массе 5 мл ацетона, выдерживают 3 часа при 10-15 °С. Образовавшийся осадок растирают, отделяют фильтрованием, промывают на фильтре ацетоном, сушат в вакууме. Получают 1.2 г (85.3% от теории) соли. Т пл. 118-120 °С. Найдено, %: С 55.0, Н 6.5. Вычислено, %: С 54.8, Н 6.3. ЯМР^{1}Н Bruker WM-400 (400 МГц) (DMSO-d_6): 2,16 (3Н, с, CH_3); 2,30 (3Н, с,CH_3); 2,33 (3Н, с,CH_3); 3,11 (2Н, с,CH_2); 6,93 м.д. (1Н, с, СН).

В). Получение сукцината 2,4,6-триметил-3-оксипиридина (Iв).

В колбу с магнитной мешалкой и обратным холодильником загружают 3.4 г (0.025 моль) основания 2,4,6-триметил-3-оксипиридина, 2.93 г (0.025 моль) янтарной кислоты и 50 мл изопропанола. При работающей мешалке реакционную смесь нагревают до кипения и кипятят в течение 0.5 часа. Затем нагревание прекращают и постепенно добавляют к реакционной массе 30 мл ацетона, выдерживают 3 часа при 10-15 °С. Образовавшийся осадок отделяют фильтрованием, промывают на фильтре ацетоном, сушат в вакууме. Получают 5.6 г (88.5% от теории) соли. Т пл. 128-129 °С. Найдено, %: С 56.5, Н 6.9. Вычислено, %: С 56.5, Н 6.7. ЯМР ^{1}Н (ДМСО-d_6): 2.12 (3Н, с, CH_3), 2.26 (3Н, с, CH_3), 2.31 (3Н, с, CH_3), 2.42 (4Н, с, CH_2), 6.79 (1Н, с, СН-Ру), 10.57 (уш.с, СООН).

Г). Получение малата 2,4,6-триметил-3-оксипиридина (Iг).

В колбу с магнитной мешалкой и обратным холодильником загружают 0.8 г (0.00583 моль) основания 2,4,6-триметил-3-оксипиридина, 0.782 г (0.00583 моль) яблочной кислоты и 10 мл метанола. При работающей мешалке реакционную смесь нагревают до кипения и кипятят в течение 0.5 часа. Затем растворитель удаляют в вакууме. Маслообразный остаток дважды промывают ацетоном при перемешивании, растворитель удаляют декантацией. Полученную массу вакуумируют и выдерживают в течение часа при остаточном давлении 0.5 мм. рт. ст., затем оставляют для кристаллизации на 48-72 ч. Получают белое твердое соединение с т.пл.70-75°С. Выход 1.12 г (70.8% от теоретического). Найдено, %: С 53.5, Н 6.4. Вычислено: 53.1. Н 6.3. ЯМР^{1}Н Bruker WM-400 (400 МГц) (DMSO-d_6): 2,12 (3Н, с, CH_3); 2,26 (3Н, с,CH_3); 2,30 (3Н, с,CH_3); 3,11 (2Н, с,CH_2); 2,41 (1Н, дублет дубл. J^2_{HAHB}=15,7 Гц; J^3_{HACH}=5,4 Гц CH_AH_B); 2,58 (1Н, дублет дубл. J^2_{HAHB}=15,7 Гц; J^3_{HACH}=7,4 Гц CH_AH_B); 4,2 м.д. (1Н, дублет дубл. J^3_{CHHA}=5,4 Гц; J^3_{CHHB}=7,4 Гц , СН).

Пример 2. Геропротекторное действие соединения 1 на примере ингибирования фотоиндуцированной липофусциновыми гранулами человека пероксидации липосом.

Липосомы приготавливали из метанольного раствора кардиолипина (исходная концентрация 5 мг/мл) путем выпаривания метанола и солюбили-

зации кардиолипина в фосфатном буфере. Смесь содержащую суспензию липосом и липофусциновых гранул, выделенных из ткани ретинального пигментного эпителия глаза человека, подвергали облучению интенсивным синим светом при постоянном перемешивании. Через 20, 40, 60 и 90 мин определяли концентрацию продуктов пероксидации липидов (ТБК-активных продуктов). Опытная проба содержала либо 2 мМ раствор соединения Iв, либо 2 мМ раствор мексидола. Результаты эксперимента приведены в таблице 1.

Таблица 1. Ингибирующее действие соединения Iв (в сравнении с мексидолом) на индуцированную липофусцином фотопероксидацию кардиолипина

Время облучения, мин	Концентрация ТБК-активных продуктов, нмоль/мг липида			Ингибирование, %	
	Контроль	Соединение Iв	Мексидол	Соединение Iв	Мексидол
0	1,83	1.83	1,83	0	0
20	3,0	2,42	2,84	20	5
40	3,5	2,53	3,5	28	0
60	4,52	2,85	4,5	40	0
90	5,38	3,28	5,0	40	7

Результаты свидетельствуют о защитном эффекте соединения 1 в отношении фототоксического действия старческого пигмента - липофусциновых гранул глаза человека. Мексидол в этих условиях практически не оказывал ингибирующего действия.

Пример 3. Антиоксидантное действие соединения I на индуцированную аскорбатом пероксидацию фоторецепторных клеток глаза свиньи.

Наружные сегменты фоторецепторных клеток получали из сетчаток глаза свиньи по стандартной методике, используя методы дифференциального центрифугирования в градиенте плотности сахарозы. Смесь, содержащую натрий-фосфатный буфер (pH 7.3), 10^8 сегментов/мл наружных сегментов фоторецепторных клеток, 0.5 мМ аскорбиновую кислоту и 17 мМ соединения Iв, инкубировали в темноте при постоянном перемешивании в течение

15 и 30 минут. Затем процесс останавливали 15% трихлоруксусной кислотой и определяли концентрацию ТБК-активных продуктов. Контролем служили пробы без добавления соединения Iв. Полученные результаты представлены в таблице 2а.

Таблица 2а. Ингибирующее действие соединения Iв на аскорбат-индуцированную пероксидацию наружных сегментов фоторецепторных клеток.

Время реакции, мин	Концентрация ТБК-активных продуктов, относит. единицы		Ингибирование, %
	контроль	Соединение Iв	
0	1	1	-
15	4,37	2,70	49,6
30	7,04	5,09	32,3

Сравнение антиоксидантной активности соединений Iа, Iб, Iв и Iг приведены в таблице 2б. В этих экспериментах проведено сравнение скорости аскорбат-индуцированной пероксидации наружных сегментов фоторецепторных клеток глаза свиньи, измеренное по накоплению ТБК-активных продуктов, в присутствии различных солей соединения I.

Таблица 2б. Сравнение ингибирующего действия соединений I а, б, в, г на аскорбат-индуцированную пероксидацию наружных сегментов фоторецепторных клеток.

Соединение I, концентрация в мМ	Скорость накопления ТБК-активных продуктов за 30 мин реакции, нмоль/мг	Ингибирование, %
Контроль, 0 мМ	0,77	-
Соединение Iа, 44 мМ	0	100
Соединение Iб, 44 мМ	0,23	70
Соединение Iв, 43 мМ	0,05	93,5
Соединение Iг, 43 мМ	0,1	87

Результаты свидетельствуют о том, что все соли соединения I проявляют выраженную антиоксидантную активность в отношении темновой пероксидации фоторецепторных клеток глаза.

Пример 4. Определение антирадикальной активности соединения Iв в сравнение с мексидолом.

Эффективность производных 3-гидроксипиридина как ингибиторов свободно радикальных реакций была оценена хемилюминесцентным методом посредством измерения констант скорости их реакции с перекисными радикалами этилбензола k_7.

Измерения интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) проводили на установке СНК-7, разработанной и изготовленной в ИХФ РАН СССР. В качестве приемника света использовали фотоумножитель ФЭУ-38. Стационарная концентрация радикалов в процессе окисления кумола обеспечивалась инициатором азо-бис-изобутиронитрилом.

Для усиления свечения ХЛ использовали активатор хелат Eu (тристеноил трифторацетонат европия с 1,10-фенатролином), что позволило проводить измерения при низких значениях скорости инициирования радикалов ($W_1=10^{-8}$-10^{-9} моль/л.с) и, следовательно, малых добавках препарата. Навеску исследуемых образцов растворяли в подходящем растворителе (хлорбензоле или ацетонитриле), затем небольшое количество приготовленного раствора (0,1-0,25 мл) вводили в реакционную смесь (5-6 мл), помещенную в термостатируемый реакционный сосуд ХЛ-установки и регистрировали изменение интенсивности свечения. Полученные результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3. Антирадикальная активность р-оксипроизводных азотистых гетероциклов относительно перекисных радикалов этилбензола

Соединение	$K7x10^{-4}$ л/моль х с
Мексидол	4,5
Соединение Iв	9,5

Сравнительная оценка по антирадикальной активности соединения 1 и мексидола показала, что первый проявляет в два раза более высокую антирадикальную активность.

Пример 5. Исследование влияния соединения Iв на размеры зон ишемии некроза при острой ишемии миокарда.

Эксперименты поставлены на нелинейных крысах самцах массой 250-300 г, наркотизированных этаминалом натрия (40 мг/кг внутрибрюшинно). У животных, переведенных на управляемое дыхание, моделировали инфаркт миокарда перевязкой нисходящей ветви левой коронарной артерии на уровне нижнего края ушка предсердия.

Размеры зоны некроза и зоны ишемии определяли через 4 часа после окклюзии коронарной артерии дифференциальным индикаторным методом, принцип которого основан на раздельном количественном определении синьки Эванса (индикатор зоны ишемии) и красного формазана (индикатор зоны некроза).

Таблица 4. Противоишемическая активность соединения Iв в сравнении с другими производными 3-оксипиридина (через 4 часа после окклюзии коронарной артерии у крыс).

Условия опыта	Доза, мг/кг	Число животных	Отношение зоны некроза к общей массе миокарда (%)	Отношение зоны некроза к зоне ишемии (%)
Контроль	-	17	22 ± 2.0	68 ± 4.3
Соединение 1	16	7	4 ± 2.3	11 ± 3.3
Эмоксипин	26	8	9 ± 2.4	32 ± 4.6
Мексидол	26	8	8 ± 1.4	46 ± 5.6
Никорандил	12	8	10 ± 1.6	42 ± 5.4

Видно, что соединение Iв проявляет значительно более высокую противоишемическую активность по сравнению с другими 3-оксипиридинами.

Пример 6. Исследование местно раздражающего действия соединения Iв на ткани глаза.

Экспериментальные исследования выполнены на шести кроликах. Всем животным однократно произведены инстилляции 1% раствора соединения 1 в правый глаз и 1% раствора эмоксипина в левый глаз. Через 1 минуту после закапывания капель проводили осмотр переднего отрезка глаза методом фокального освещения при помощи лупы в 20Д. Результаты показали, что:

На правых глазах животных реакции со стороны конъюнктивы век и глазного яблока, роговой оболочки не обнаружено;

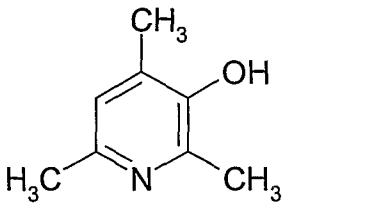
На левых глазах 4 животных наблюдалась выраженная конъюнктивальная инъекция глазного яблока и гиперемия конъюнктивы нижнего века, у двух остальных животных имела место умеренная конъюнктивальная инъекция глаза.

Результаты, таким образом, показывают, что заявляемое соединение Iв и его соли обладают антиоксидантной, геропротекторой и противоишемической активностями и не проявляют местнораздражающего действия на ткани глаза.

Сравнительная оценка антиоксидантных, антирадикальных геропротекторных и противоишемических свойств соединения Iв и широко используемых в медицинской практике препаратов мексидола и эмоксипина свидетельствует о значительно большей эффективности и меньшей токсичности предлагаемого препарата, а также о перспективности его применения в офтальмологической и кардиологической практике и других областях медицины.

Формула изобретения

1. Фармацевтически приемлемые соли 2,4,6-триметил-3-гидроксипиридина с низшими дикарбоновыми кислотами (соединения Ia-г), обладающими антиоксидантной, геропротекторной и противоишемической активностями.



HOOC-X-COOH

(Ia-г)

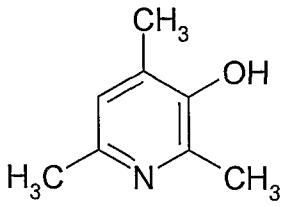
при X, равном простой связи (соединение Ia, оксалат, $C_9H_{11}NO \cdot C_2H_2O_4$);
при X, равном CH_2 (соединение Iб, малонат, $C_9H_{11}NO \cdot C_3H_4O_4$);
при X, равном CH_2CH_2 (соединение Iв, сукцинат, $C_9H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$);
при X, равном группе CH2CH(OH), соединение I г, малат, $C_9H_{11}NO \cdot C_4H_6O_5$)

2. Способ получения солей 2,4,6-триметил-3-гидроксипиридина, заключающийся в том, что осуществляют взаимодействие эквимолекулярных количеств 2,4,6-триметил-3-гидроксипиридина с дикарбоновой кислотой в растворе низшего спирта при температуре 60-100°С с последующей обработкой реакционной массы органическим растворителем и выдержкой в течение 2-5 ч при 10-15 °С.

ИЗМЕНЁННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ
[получена Международным бюро 12 июня 2006 (12.06.2006); первоначально заявленные пункты 1-2 формулы изобретения заменены новыми пунктами 1-2 (1 страница)]

Уточненная формула изобретения

1. Фармацевтически приемлемые соли 2,4,6-триметил-3-гидроксипиридина с низшими дикарбоновыми кислотами (соединения Ia-Id)



(I)

•

HOOC—X—COOH

где
X выбран из группы, включающей (соединение Ia, оксалат, $C_9H_{11}NO \cdot C_2H_2O_4$), CH_2 (соединение Ib, малонат, $C_9H_{11}NO \cdot C_3H_4O_4$), CH_2CH_2 (соединение Ic, сукцинат, $C_9H_{11}NO \cdot C_4H_6O_4$) и $CH_2CH(OH)$ (соединение Id, малат, $C_9H_{11}NO \cdot C_4H_6O_5$)

обладающие антиоксидантной, геропротекторной и противоишемической активностями.

2. Способ получения солей 2,4,6-триметил-3-гидроксипиридина по п.1, заключающийся в том, что осуществляют взаимодействие эквимолекулярных количеств 2,4,6-триметил-3-гидроксипиридина с дикарбоновой кислотой в растворе низшего спирта при кипячении с последующей обработкой реакционной массы органическим растворителем и, при необходимости, выдержкой в течение 2-5 ч при 10-15°C.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/003636

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D213/30 A61K31/4412 A61P27/02 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RU 2 070 010 C1 (AVETISOV EDUARD S; IOMDINA ELENA N; VINETSKAYA MAYA I; TARUTTA ELENA P) 10 December 1996 (1996-12-10) cited in the application abstract	1,2
A	RU 2 197 199 C2 (O-TEKHNICHESKIJ KOMPLEKS "MIKROKHIRURGIJA GLAZA") 27 January 2003 (2003-01-27) abstract	1,2
A	RU 2 153 872 C2 (AMBALOV JURIJ MIKHAJLOVICH; MAKLJAKOV JURIJ STEPANOVICH; POPOLITOVA SV) 10 August 2000 (2000-08-10) abstract	1,2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 March 2006	12/04/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB2005/003636

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
RU 2070010 C1	10-12-1996	NONE	
RU 2197199 C2	27-01-2003	NONE	
RU 2153872 C2	10-08-2000	NONE	

ОТЧЁТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка № PCT/IB2005/003636

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
C07D213/30 A61K31/4412 A61P27/02 A61P9/10
Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

B. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:

C07D A61K

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	RU 2 070 010 C1 (АВЕМИСОВ ЕДУАРД S; ИОМДИНА ЕЛЕНА Н ; ВИНЕЧКАЯ МАЯ И ; ТАРНММА ЕЛЕНА П) 10 Декабря 1996 (1996-12-10) нказано в заяьлении реферат	1, 2
A	RU 2 197 199 C2 (O-TEKHNICHESKIJ KOMPLEKS « MIKROKHIRURGIJA GLAZA ») 27 Января 2006 (2003-01-27) реферат	1,2
A	RU 2 153 872 C2 (АМБАЛОВ ЮРИЙ МИХАЙЛОВНЧ ; МАКЛАКОВ ЮРИИ СТЕПАНОВИЧ ; ПОПОЛИТОВА СВ) 10 Августа 2000 (2000-08-10) реферат	1,2

☐ последующие документы указаны в продолжении графы C.

☒ данные о патентах-аналогах указаны в приложении.

* Особые категории ссылочных документов:

A документ, определяющий общий уровень техники

E более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее

O документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

P документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.

"P" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.

T более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

X документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень

Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории

& документ, являющийся патентом-аналогом

"&" документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска:	Дата отправки настоящего отчёта о международном поиске:
2006.03.22	**2006.04.12**
Наименование и адрес Международного поискового органа: Европейское Патентное Ведомство	Уполномоченное лицо: Bakboord, J Телефон №

ОТЧЁТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Информация о патентах-аналогах

Международная заявка № PCT/IB2005/003636

Патентный документ, процитированный в отчёте поиске	Дата публикации	Патент(ы)-аналог(и)	Дата публикации
RU 2070010 C1	10-12-1996	НЕТ	
RU 2197199 C2	27-01-2003	НЕТ	
RU 2153872 C2	10-08-2000	НЕТ	