



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/551 (2023.05); A61P 31/10 (2023.05)

(21)(22) Заявка: 2023106819, 22.03.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.03.2023

Дата регистрации:
18.09.2023

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 22.03.2023

(45) Опубликовано: 18.09.2023 Бюл. № 26

Адрес для переписки:
614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Букирева,
15, 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),
Овчинникова Ольга Сергеевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Пермский государственный
национальный исследовательский
университет" (RU)

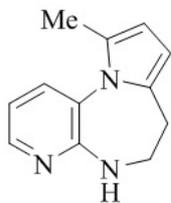
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: MEERPOEL L. et al. Pyrrolo[1,2-
a][1,4]benzodiazepine: A novel class of non-azole
anti-dermatophyte anti-fungal agents. Bioorganic
& Medicinal Chemistry Letters, 2005, Vol.15,
P.3453-3458. OZKAY Y. et al. Antimicrobial and
anticancer effects of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

(54) ПРИМЕНЕНИЕ 10-МЕТИЛ-6,7-ДИГИДРО-5Н-ПИРИДО[2,3-*b*]-ПИРРОЛО[1,2-*d*][1,4]ДИАЗЕПИНА
В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОГРИБКОВОГО СРЕДСТВА В ОТНОШЕНИИ ДРОЖЖЕВЫХ ГРИБОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии - новым биологически активным соединениям - замещенным пиридо[*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепинам, а именно к 10-метил-6,7-дигидро-5Н-пиридо[2,3-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепину формулы 1, который обладает антимикотической активностью, что позволяет предположить его использование в медицине в качестве лекарственного средства с антимикотическими свойствами. Представлено применение 10-метил-6,7-дигидро-5Н-пиридо[2,3-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепина формулы (1)

в качестве противогрибкового средства в отношении дрожжевых грибов. Изобретение обеспечивает 10-метил-6,7-дигидро-5Н-пиридо[2,3-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепин формулы (1), обладающий выраженным антимикотическим действием и низкой токсичностью. 1 табл., 3 пр.



1

(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 route to (het)arene-annulated pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepines via the expanded intramolecular Paal–Knorr reaction: nitro group and furan ring as equivalents of amino group and 1,4-diketone. The Journal of Organic Chemistry, 2019, P. A-N.

R U 2 8 0 3 6 0 0 C 1

R U 2 8 0 3 6 0 0 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

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

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 31/551 (2023.05); A61P 31/10 (2023.05)(21)(22) Application: **2023106819, 22.03.2023**(24) Effective date for property rights:
22.03.2023Registration date:
18.09.2023

Priority:

(22) Date of filing: **22.03.2023**(45) Date of publication: **18.09.2023** Bull. № 26

Mail address:

**614990, Permskij kraj, g. Perm, ul. Bukireva, 15,
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),
Ovchinnikova Olga Sergeevna (RU)**

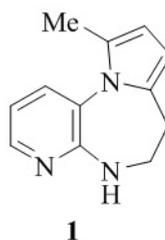
(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Permskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet» (RU)**(54) **APPLICATION OF 10-METHYL-6,7-DIHYDRO-5H-PYRIDO[2,3-*b*]-PYRROLO[1,2-*d*][1,4]DIAZEPINE AS AN ANTIFUNGAL AGENT AGAINST YEASTS**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: new biologically active compounds - substituted pyrido[*b*]pyrrolo[1,2-*d*][1,4]diazepines, namely 10-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-*b*]pyrrolo[1,2-*d*][1,4]diazepine of Formula 1, which has antimycotic activity, which suggests its use in medicine as a drug with antimycotic properties. The use of 10-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-*b*]pyrrolo[1,2-*d*][1,4]diazepine of Formula (1) as an antifungal agent against yeast fungi is presented.

**1**

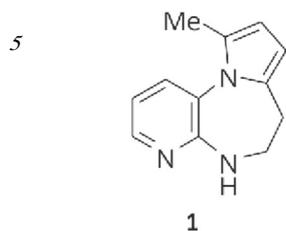
EFFECT: invention provides 10-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-*b*]pyrrolo[1,2-*d*][1,4]diazepine of Formula (1), which has a pronounced antimycotic effect and low toxicity.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

RU 2 803 600 C1

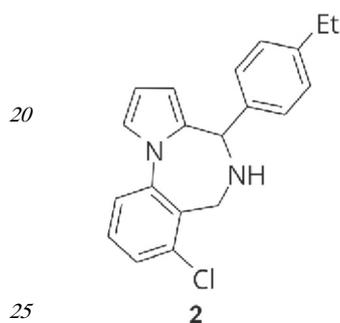
RU 2 803 600 C1

Изобретение относится к области органической химии - новым биологически активным соединениям - замещенным пиридо[b]пирроло[1,2-d][1,4]дiazепинам, а именно к 10-метил-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-b]пирроло[1,2-d][1,4]дiazепину 1 формулы:

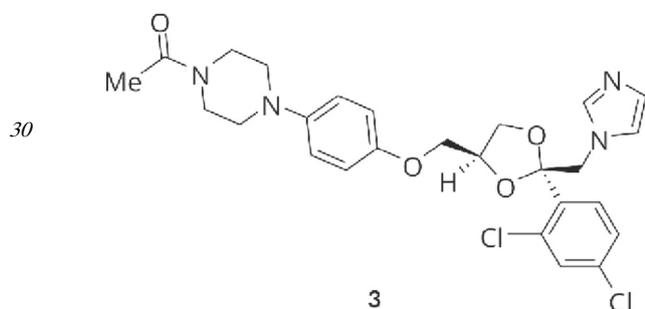


соединение 1 обладает антимикотической активностью, что позволяет предположить его использование в медицине в качестве лекарственного средства с антимикотическими свойствами.

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:



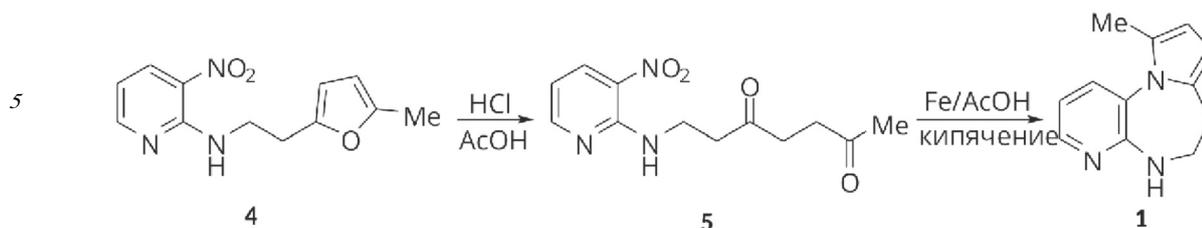
который широко применяется в лечебной практике, и является аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 16-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: Новая волна, 2012. - с. 918; Med. Chem. Res. 2013, 22, 211 -218; doi: 10.1007/s00044-012-0021-2].

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

Поставленная задача достигается получением 10-метил-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-b]пирроло[1,2-d][1,4]дiazепина, который обладает антимикотической активностью.

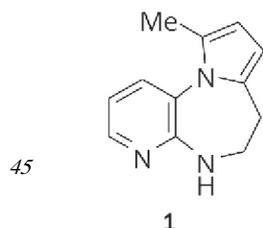
Заявляемое соединение 1 синтезируют двухстадийным методом, который включает обработку N-[2-(5-метилфуран-2-ил)этил]-3-нитропиридин-2-аминa 4 смесью ледяной уксусной и концентрированной соляной кислот при комнатной температуре и обработку полученного 7-[(3-нитропиридин-2-ил)амино]гептан-2,5-диона 5 порошком карбонильного железа в среде ледяной уксусной кислоты при кипячении с последующим

выделением целевого продукта стандартными методами синтетической органической химии по схеме:



Пример 1. Получение соединения 1. Стадия 1. К раствору 741 мг (3 ммоль) N-[2-(5-метилфуран-2-ил)этил]-3-нитропиридин-2-амин 4 в 16 мл ледяной уксусной кислоты добавляют концентрированную соляную кислоту (12 М, 3.2 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь выливают в H₂O (50 мл) и нейтрализуют до pH ~ 7 с помощью NaHCO₃. Продукт экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические фракции промывают насыщенным раствором NaCl (3×20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь петролейный эфир/этилацетат (4:1), очищенный продукт 5 получают в виде желтого масла. Выход 80%. Стадия 2. К раствору 398 мг (1.5 ммоль) 7-[(3-нитропиридин-2-ил)амино]гептан-2,5-диона 5 в ледяной уксусной кислоте (6 мл) добавляют 1.26 г (22.5 ммоль) карбонильного железа. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 15 минут. Затем реакционную смесь выливают в H₂O (100 мл) и нейтрализуют до pH ~ 7 с помощью NaHCO₃. Непрореагировавшее железо отфильтровывают и промывают горячим этилацетатом (3×5 мл). Водный слой экстрагируют этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические фракции промывают насыщенным раствором NaCl (3×20 мл), сушат над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривают досуха при пониженном давлении. Остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, используя в качестве элюента смесь петролейный эфир/этилацетат (10:1). Продукт 1 перекристаллизовывают из смеси петролейный эфир/этилацетат. Выход 84%. T_{пл}=151-152°C. Найдено, %: С, 72.33; Н, 6.49; N, 21.07. C₁₂H₁₃N₃.

Вычислено, %: С, 72.33; Н, 6.58; N, 21.09. ИК спектр, (CaF₂), ν_{max}, см⁻¹: 3232, 1595, 1523, 1410, 1325, 1304, 1242, 1220. Спектр ЯМР ¹H, (400 МГц, ДМСО-d₆), d, м.д.: 7.98-7.99 (м, 1H), 7.46 (д, J=7.6 Гц, 1H), 6.80-6.77 (м, 1H), 6.08 (уш. с, 1H), 5.88 (д, J=3.2 Гц, 1H), 5.83 (д, J=3.2 Гц, 1H), 3.51-3.47 (м, 2H), 2.76-2.73 (м, 2H), 2.14 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆), d, м.д.: 152.9, 145.4, 133.4, 132.4, 127.5, 120.5, 113.6, 108.4, 103.7, 49.6, 25.1, 13.2. Полученное соединение 1 представляет собой бледно-желтое кристаллическое вещество, растворимое в хлороформе, толуоле, ацетоне, этаноле.



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 внутривенно 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 > 500 мг/кг.

Согласно классификации токсичности препаратов, соединение 1 относится к IV классу мало токсичных 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	>500	125.0	125.0
Кетоконазол		100.0	100.0

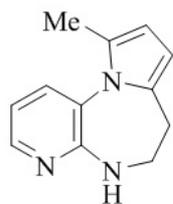
МПК*-минимальная подавляющая концентрация,

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 10-метил-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепина 1 для создания новых лекарственных средств в качестве противогрибкового средства в отношении дрожжевых грибов.

(57) Формула изобретения

Применение 10-метил-6,7-дигидро-5H-пиридо[2,3-*b*]пирроло[1,2-*d*][1,4]дiazепина:



5

1

в качестве противогрибкового средства в отношении дрожжевых грибов.

10

15

20

25

30

35

40

45