

ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ  
ФИЗИКА-ТЕХНИКАЛЫҚ ФАКУЛЬТЕТ  
ЖЫЛУФИЗИКА ЖӘНЕ ТЕХНИКАЛЫҚ ФИЗИКА КАФЕДРАСЫ

«Инновациялық кәсіпкерлік» пәні

**Зияткерлік меншік нысандарын патенттеуге  
және тіркеуге өтінімдерді дайындау  
ерекшеліктері**

**Куйкабаева Айжан Амангалиевна**

# Өнертабыс объектілері



# Өнертабыс ретінде келесілер танылмайды:



- 1) жаңалықтар, ғылыми теориялар және математикалық әдістер;
- 2) шаруашылықты ұйымдастыру және басқару әдістері;
- 3) шартты белгілер, кестелер, ережелер;
- 4) ақыл-ой операцияларын орындау, ойындарды жүргізу ережелері мен әдістері;
- 5) есептегіш машиналарға арналған бағдарламалар мен алгоритмдердің өзі;
- 6) ғимараттар, үйлер, аумақтар жоспарларының жобалары мен тәсілдері;
- 7) бұйымдардың тек сыртқы түріне қатысты ұсыныстар;
- 8) қоғамдық мүдделерге, ізгілік пен мораль принциптеріне қайшы келетін ұсыныстар.

# Өнертабысты қорғау инновациялық патент және патентпен қорғалады



- ❑ Өнертабысқа инновациялық патент өтінім келіп түскен күннен бастап үш жыл бойы күшін сақтайды, патент иеленушісінің өтініші бойынша оның қолданылу мерзімі ұзартылуы мүмкін, бірақ ол екі жылдан аспауы керек.
- ❑ Өнертабысқа патент өтінім берілген күннен бастап жиырма жыл бойы күшін сақтайды.
- ❑ Заңдарға сәйкес пайдаланылуы үшін құзыретті органның рұқсаты талап етілетін өнертабыс патентінің қолданылу мерзімі патент иеленушісінің өтініші бойынша ұзартылуы мүмкін, бірақ ол бес жылдан аспауы керек.

# ҚР-да өнертабыстың патентке қабілеттілік шарттары



*жаңалығы*

*өнертабыстық деңгейі*

*өнеркәсіпте қолдануға  
жарамдылығы*

## **Өнертабысқа өтінім мынадай құжаттардан тұрады:**



**1) өнертабыс авторлары және атына қорғау құжаты сұралып отырған адамдар, сондай-ақ олардың тұрғылықты жері немесе орналасқан орны көрсетілген қорғау құжатын беру туралы өтінім;**

**2) білімнің тиісті саласындағы маманның өнертабысты жүзеге асыруы үшін толық, жеткілікті ашылған сипаттамасы;**

**3) өнертабыстың объектісін айқындайтын және оның мәнін білдіретін өнертабыстың формуласы. Формула анық, нақты болуға және сипаттамаға негізделуге тиіс;**

**4) егер өнертабыстың мәнін түсіну үшін қажет болса, сызбалар және өзге де материалдар;**

**5) реферат;**

**6) сенімді өкілдер арқылы іс жүргізілген жағдайда – сенімхат.**

# *Өнертабыс сипаттамасы*



- өнертабысқа қатысты техника аумағы
- техника деңгейі
- өнертабыс негізі
- пішін, сызба және т.б. материалдар тізімі (егер тіркелген болса)
- өнертабысты жүзеге асыру мүмкіндігін растайтын мәлімет



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

(19) KZ (13) B (11) 20075  
(51) C07D 211/14 (2009.01)  
C07D 211/18 (2009.01)  
A61K 31/445 (2009.01)

КОМИТЕТ ПО ПРАВАМ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
МИНИСТЕРСТВА ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21) 2007/0390.1

(22) 26.03.2007

(45) 15.11.2010, бюл. № 11

(64) KZ(A) № 20075, 15.09.2008, бюл. № 9

(72) Пралиев Калдыбай Джайлович; Ю Валентина Константиновна; Кабдраисова Айсулу Жаксыбаевна; Фомичева Елена Евгеньевна; Шин Светлана Николаевна; Ихсанова Зинаида Абылгазиевна; Кемельбеков Улан Сатыбалдыулы

(73) Дочернее государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Институт химических наук им. А.Б. Бектурова" республиканского государственного предприятия на праве хозяйственного ведения "Центр наук о земле, металлургии и обогащения" Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан

(54) **ЭТОКСИЭТИЛОВЫЙ ЭФИР 1-(2-ЭТОКСИЭТИЛ)-4-(3-R-ПРОП-1-НИЛ)**

**ПИПЕРИДИН-4-ОЛА И ЕГО КОМПЛЕКС С БЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ**

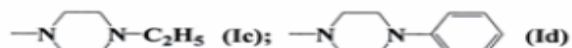
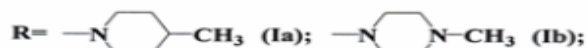
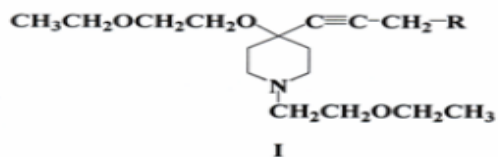
(57) Изобретение относится к новому производному пиперидина, а именно к этоксиэтиловому эфиру 1-(2-этоксиэтил)-4-(3-R-проп-1-инил) пиперидин-4-ола формулы I и его комплексу с  $\beta$ -циклодекстрином II, обладающему анальгетической и спазмолитической активностью. В результате достигнута анальгетическая и спазмолитическая активность, и снижение токсичности по сравнению с эталонными препаратами. Соединение I получают аминометилированием 1-(2-этоксиэтил)-4-(2-этоксизтоксил)-4-этинилпиперидин-4-ола (IV) смесью параформа и вторичного амина (метилпиперидин, метилпиперазин, этилпиперазин, фенилпиперазин) в диоксане в присутствии CuCl.

Комплекс II получают смешиванием эквимольных количеств этоксиэтилового эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-(3-R-проп-1-инил)пиперидин-4-ола формулы I и  $\beta$ -циклодекстрина.

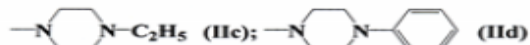
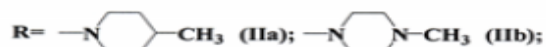
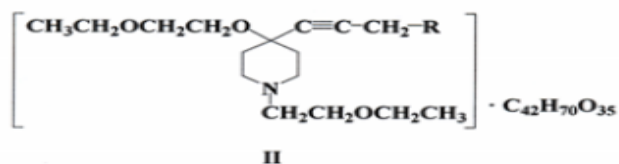
(19) KZ (13) B (11) 20075



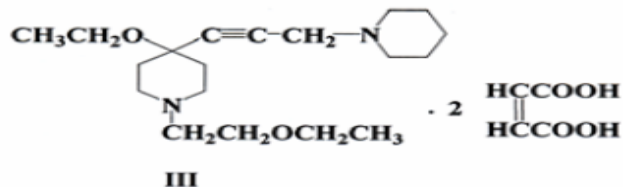
Изобретение относится к области фармакологически активных веществ, конкретно к этоксиэтиловому эфиру 1-(2-этоксиэтил)-4-(3-R-проп-1-инил)пиперидин-4-ола формулы I:



и его фармацевтически приемлемому комплексу с  $\beta$ -циклодекстрином формулы II, обладающему анальгетической и спазмолитической активностью.



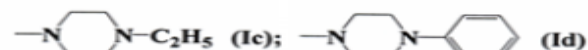
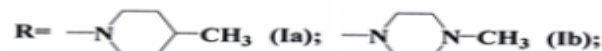
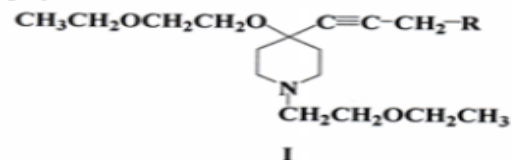
Наиболее близким известным структурным аналогом описываемого соединения I является дималеат 1-(2-этоксиэтил)-4-этокси-4-(3-пиперидино-1-пропин-1-ил)пиперидина формулы III (Предпатент РК 9513, бюл. № 10, кл. C07D 211/58, А61К 31/445):



Из используемых в настоящее время в качестве анальгетических средств наиболее близким по применению к заявляемому соединению I является трамал-гидрохлорид транс-(±)-2-[(диметиламино)метил]-1-(3-метоксифенил)циклогексанол (Регистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарств, 8 изд., 2001, с.879), спазмолитических - дротаверин (но-шпа) - 1-[3,4-диэтоксифенил]метиле]-6,7-диэтокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (в виде гидрохлорида) (Регистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарств, 8 изд., 2001, с.324) и эуфиллин (аминофиллин) - 3,7-дигидро-1,3-диметил-1Н-пурин-2,6-дион 1,2-этандиамина (2:1) (Регистр лекарственных средств России, Энциклопедия лекарств, 8 изд., 2001, с.77).

Недостатком применяемых препаратов является их высокая токсичность.

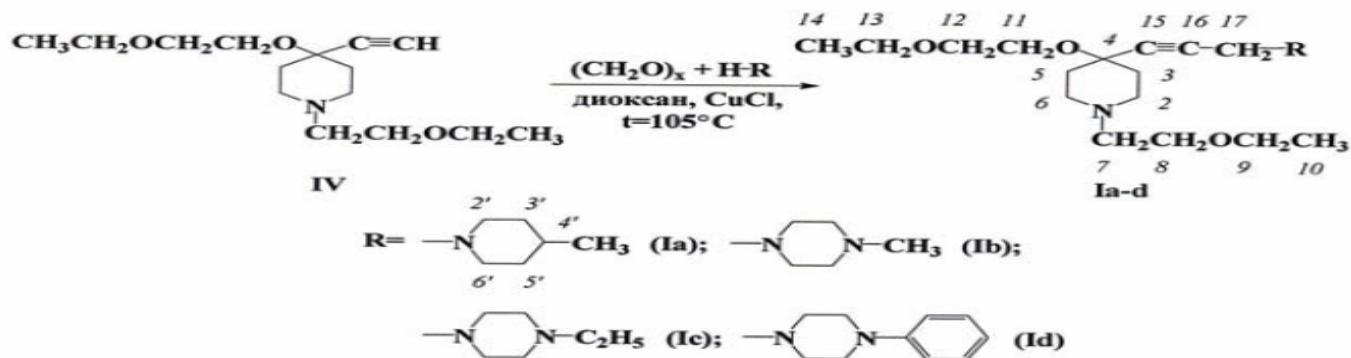
Задачей изобретения является синтез нового производного пиперидина, обладающего анальгетической и спазмолитической активностью. Синтезировано новое соединение, описываемое формулой I:



и его комплекс с  $\beta$ -циклодекстрином формулы II, обладающий анальгетическим и спазмолитическим действием.

Фармакологическая активность соединения формулы II предполагает его использование в медицине в качестве анальгетического и спазмолитического препарата.

Синтез соединения формулы I осуществляют по следующей схеме:



Этоксипропиловый эфир 1-(2-этоксипропил)-4-(3-*R*-проп-1-инил)пиперидин-4-ола формулы I получают аминометилированием 1-(2-этоксипропил)-4-(2-этоксипропил)-4-этинилпиперидин-4-ола (IV) смесью параформа и вторичного амина (метилпиперидин, метилпиперазин, этилпиперазин, фенилпиперазин) в диоксане в присутствии CuCl.

Заявляемое соединение I представляет собой масло, растворимое в спирте, ацетоне и бензоле. Индивидуальность и строение заявляемого соединения I подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C-спектроскопии.

Для получения комплекса II соответствующий этоксипропиловый эфир 1-(2-этоксипропил)-4-(3-*R*-проп-1-инил)пиперидин-4-ола формулы I и β-циклодекстрин берутся в эквимольном соотношении. Полученный комплекс включения представляет собой аморфный порошок.

Пример 1.

1-(2-Этоксипропил)-4-(2-этоксипропил)-4-[3-(4-метилпиперидин-1-ил)-проп-1-инил]пиперидин (Ia)

К смеси 0,08 г (0,0026 моль) параформа и 0,23 г (0,0023 моль) 4-метилпиперидина в 10 мл сухого диоксана при перемешивании и комнатной температуре прикапывают 0,5 г (0,0019 моль) 1-(2-этоксипропил)-4-(2-этоксипропил)-4-этинилпиперидина (IV), растворенного в 10 мл сухого диоксана. Затем в реакционную массу добавляют свежеприготовленный CuCl (каталитические количества) и перемешивают в течение 15 мин при температуре 105°C. Ход реакции контролируют ТСХ (элюент - диэтиловый эфир: гексан - 5:1). По окончании реакции смесь охлаждают, диоксан упаривают, сухой остаток растворяют в небольшом количестве воды, добавляют раствор соляной кислоты (1:1) до pH=2. Раствор промывают диэтиловым эфиром (3 раза), затем доводят до pH=10 раствором NaOH, продукт многократно экстрагируют гексаном. Экстракт сушат над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывают осушитель, из фильтра упаривают растворитель. Получают 0,51 г (72,2 % от теоретического) 1-(2-этоксипропил)-4-(2-этоксипропил)-4-[3-(4-метилпиперидин-1-ил)-проп-1-инил]

пиперидина (Ia) в виде масла, R<sub>f</sub> 0,51 (элюент - диэтиловый эфир: гексан - 5:1).

Найдено, %: C 69,42; H 10,56; N 7,44. C<sub>22</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 69,43; H 10,60; N 7,36.

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDC1<sub>3</sub>, δ, м. д.): δ 50,5 (т, C<sup>2,6</sup>); 36,6 (т, C<sup>3,5</sup>); 72,0 (с, C<sup>4</sup>); 57,6 (т, C<sup>7</sup>); 68,3 (т, C<sup>8</sup>); 66,4 (т, C<sup>9</sup>); 15,1 (к, C<sup>10</sup>); 62,7 (т, C<sup>11</sup>); 69,9 (т, C<sup>12</sup>); 66,5 (т, C<sup>13</sup>); 15,2 (к, C<sup>14</sup>); 85,5 (с, C<sup>15</sup>); 81,8 (с, C<sup>16</sup>); 47,4 (т, C<sup>17</sup>); метилпиперидинил - 52,5 (т, C<sup>2',6'</sup>); 34,2 (т, C<sup>3',5'</sup>); 30,3 (д, C<sup>4'</sup>); 21,8 (к, CH<sub>3</sub>).

Пример 2.

1-(2-Этоксипропил)-4-(2-этоксипропил)-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)-проп-1-инил]пиперидин (Ib)

Аналогично примеру 1 из 0,5 г (0,0018 моль) 1-(2-этоксипропил)-4-(2-этоксипропил)-4-этинилпиперидина (IV), 0,22 г (0,0022 моль) 4-метилпиперазина и 0,08 г (0,0026 моль) параформа получают 0,55 г (77,7 % от теоретического) 1-(2-этоксипропил)-4-(2-этоксипропил)-4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)-проп-1-инил]пиперидина (Ib) в виде масла, R<sub>f</sub> 0,48 (элюент - диэтиловый эфир: гексан - 5:1).

Найдено, %: C 66,09; H 10,33; N 11,01. C<sub>21</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

Вычислено, %: C 66,10; H 10,30; N 11,01.

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDC1<sub>3</sub>, δ, м. д.): δ 50,4 (т, C<sup>2,6</sup>); 36,5 (т, C<sup>3,5</sup>); 71,8 (с, C<sup>4</sup>); 57,6 (т, C<sup>7</sup>); 68,4 (т, C<sup>8</sup>); 66,4 (т, C<sup>9</sup>); 15,1 (к, C<sup>10</sup>); 62,7 (т, C<sup>11</sup>); 69,9 (т, C<sup>12</sup>); 66,5 (т, C<sup>13</sup>); 15,2 (к, C<sup>14</sup>); 85,8 (с, C<sup>15</sup>); 81,1 (с, C<sup>16</sup>); 47,0 (т, C<sup>17</sup>); метилпиперазинил - 51,9 (т, C<sup>2',6'</sup>); 55,0 (т, C<sup>3',5'</sup>); 46,0 (к, N-CH<sub>3</sub>).

Пример 3.

1-(2-Этоксипропил)-4-(2-этоксипропил)-4-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-проп-1-инил]пиперидин (Ic)

Аналогично примеру 1 из 0,5 г (0,0019 моль) 1-(2-этоксипропил)-4-(2-этоксипропил)-4-этинилпиперидина (IV), 0,26 г (0,0022 моль) 4-этилпиперазина и 0,08 г (0,0027 моль) параформа получают 0,61 г (83,1 % от теоретического) 1-(2-этоксипропил)-4-(2-этоксипропил)-4-[3-(4-этилпиперазин-1-ил)-проп-1-инил]пиперидина (Ic) в виде масла, R<sub>f</sub> 0,26 (элюент - диэтиловый эфир: гексан - 5:1).

Найдено, %: С 66,85; Н 10,31; N 10,70. C<sub>22</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

Вычислено, %: С 66,80; Н 10,45; N 10,62.

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDC1<sub>3</sub>, δ, м. д.): δ 50,4 (т, C<sup>2,6</sup>); 36,4 (т, C<sup>3,5</sup>); 71,8 (с, C<sup>4</sup>); 57,6 (т, C<sup>7</sup>); 68,4 (т, C<sup>8</sup>); 66,4 (т, C<sup>9</sup>); 15,1 (к, C<sup>10</sup>); 62,7 (т, C<sup>11</sup>); 69,9 (т, C<sup>12</sup>); 66,5 (т, C<sup>13</sup>); 15,2 (к, C<sup>14</sup>); 85,7 (с, C<sup>15</sup>); 81,3 (с, C<sup>16</sup>); 47,1 (т, C<sup>17</sup>); этилпиперазинил - 52,0 (т, C<sup>2',6'</sup>); 52,6 (т, C<sup>3',5'</sup>); 52,2 (т, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 12,0 (к, N-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

Пример 4.

1-(2-Этоксипропил)-4-(2-этоксипропил)-4-[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)-проп-1-инил]пиперидин (Id)

Аналогично примеру 1 из 0,5 г (0,0019 моль) 1-(2-этоксипропил)-4-(2-этоксипропил)-4-этинилпиперидина (IV), 0,37 г (0,0023 моль) 4-фенилпиперазина и 0,08 г (0,0027 моль) параформа получают 0,77 г (93,5 % от теоретического) 1-(2-этоксипропил)-4-[3-(4-фенилпиперазин-1-ил)-проп-1-инил]пиперидина (Id) в виде масла, R<sub>f</sub> 0,34 (элюент - диэтиловый эфир: гексан - 5:1).

Найдено, %: С 70,42; Н 9,33; N 9,73. C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>.

Вычислено, %: С 70,40; Н 9,31; N 9,47.

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDC1<sub>3</sub>, δ, м. д.): δ 50,5 (т, C<sup>2,6</sup>); 36,5 (т, C<sup>3,5</sup>); 72,0 (с, C<sup>4</sup>); 57,7 (т, C<sup>7</sup>); 68,4 (т, C<sup>8</sup>); 66,4 (т, C<sup>9</sup>); 15,2 (к, C<sup>10</sup>); 62,8 (т, C<sup>11</sup>); 69,9 (т, C<sup>12</sup>); 66,6 (т, C<sup>13</sup>); 15,9 (к, C<sup>14</sup>); 86,1 (с, C<sup>15</sup>); 81,0 (с, C<sup>16</sup>); 47,2 (т, C<sup>17</sup>); фенилпиперазинил-51,9(т, C<sup>2',6'</sup>); 49,0 (т, C<sup>3',5'</sup>); 116-151 (N-Ph).

Пример 5.

Комплекс включения этоксипропилового эфира 1-(2-этоксипропил)-4-(3-R-проп-1-инил)пиперидин-4-ола с β-циклодекстрином формулы II

Для получения комплекса включения смешивают растворы 0,15 г (0,00038 моль) этоксипропилового эфира 1-(2-этоксипропил)-4-(3-R-проп-1-инил)пиперидинола-4 формулы I в 30 мл этилового спирта и 0,43г (0,00038 моль) β-циклодекстрина в 90 мл

дистиллированной воды. Смесь помещают в сушильный шкаф, выпаривают этанол и воду при 50-55°C. Получают 0,58 г комплекса включения этоксипропилового эфира 1-(2-этоксипропил)-4-(3-R-проп-1-инил)пиперидин-4-ола с β-циклодекстрином формулы II в виде аморфного порошка.

Пример 6.

Исследование биологической активности

Комплекс этоксипропилового эфира 1-(2-этоксипропил)-4-(3-R-проп-1-инил)пиперидинола-4 формулы II под лабораторными шифрами HA-286 - HA-289, соответственно, изучены на аналгетическую и спазмолитическую активность и острую токсичность. Данные сопоставлялись с показателями трамала, дроптаверина и эуфиллина. Результаты исследований представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Острая токсичность исследована при внутривенном введении белым беспородным мышам обоего пола и массы 17-23 г (таблица 1).

Таблица 1

Острая токсичность HA-286 - HA-289

Шифр соединения	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг
HA-286	более 1000,00
HA-287	более 1000,00
HA-288	175,0±14,40
HA-289	830,0±109,30
Дроптаверин	66,0±12,10
Эуфиллин	240,0±17,21
Трамал	175±30,15

Из результатов испытаний, представленных в таблице 1 видно, что препараты HA-286, HA-287 и HA-289 в несколько раз менее токсичны, чем эталонные препараты.

Таблица 2

Спазмолитическая активность HA-286 - HA-289 (1 мг/мл среды)

Шифр соединения	Сокращение кишечника после введения нового соединения, мм (M±m)	Сокращение кишечника на фоне нового соединения после введения ацетилхолина, мм (M±m)	Сокращение кишечника на фоне нового соединения после введения 10% р-ра кальция хлорида, мм (M±m)
HA-286	0,0±0,0	4,0±0,1	4,5±0,1
HA-287	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
HA-288	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
HA-289	0,0±0,0	5,0±0,1	4,4±0,3
Дроптаверин	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Эуфиллин	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0
Ацетилхолин		5,0±0,1±0,2	
Кальция хлорид			2,5±0,1

Данные таблицы 2 показывают, что препараты HA-287, HA-288 обладают спазмолитической активностью на уровне эталонных препаратов,

полностью снимают ацетилхолиновый спазм и спазм вызываемый хлоридом кальция.

Анальгетическая активность НА-286 - НА-289 (1 мг/кг)

Шифр соединения	Скорость наступления эффекта, мин	Продолжительность полной анальгезии, мин	Общая продолжительность анальгезии, мин
НА-286	30 мин	—	130,0±34,6
НА-287	15 мин	80,0±17,32	133,3±45,1
НА-288	5 мин	Более 210 мин	—
НА-289	5 мин	190,0±17,32	Более 210 мин
Трамал	5 мин	—	75,0±9,1

Препараты НА-286 - НА-289 по общей продолжительности анальгезии превосходят трамал в два раза, и в отличие от трамала обладают продолжительностью полной анальгезии.

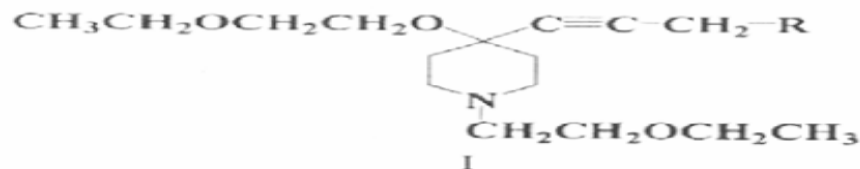
Таким образом, испытанное соединение II с шифрами НА-286 - НА-289, при низкой токсичности, обладает выраженной анальгетической и спазмолитической активностью.

Описанное вещество синтезируется на основе доступного химического сырья, и оно перспективно с точки зрения создания на его основе

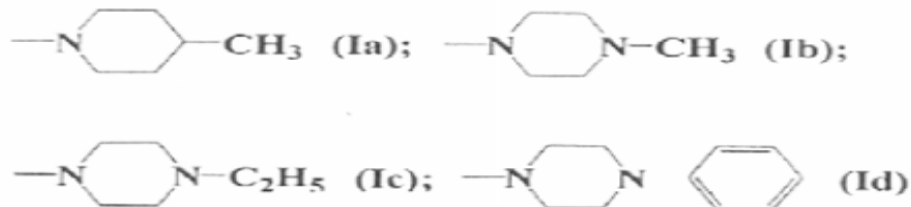
лекарственных препаратов. Выпуск препарата может быть осуществлен на типовом промышленном оборудовании, имеющемся на предприятиях фармацевтической промышленности.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

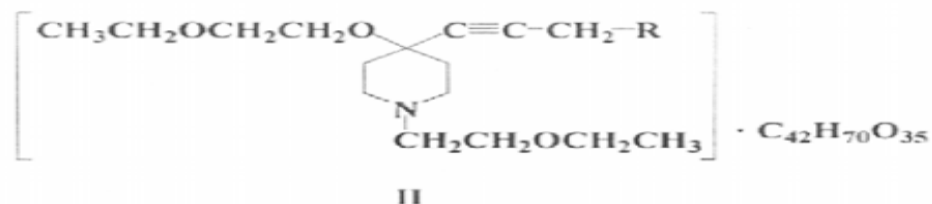
1. Этоксипропиловый эфир 1-(2-этоксипропил)-4-(3-R-проп-1-инил)пиперидин-4-ола формулы I:



где R представляет собой:

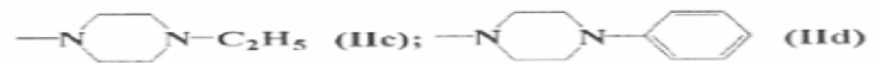
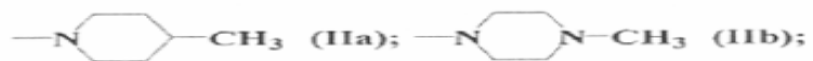


2. Комплекс включения соединения по п. 1с  $\beta$ -циклодекстрином формулы II,



где R представляет собой :

20075



обладающий аналгетической и спазмолитической активностью.

# Өнертабысқа патент беруге өтінімге жасалатын сараптама



**Өтінім беру мерзімін  
бекіту**

**Ресми сараптама**

**Өтінімге мәні  
бойынша сараптама**

## Өтінімге мәні бойынша сараптама:



1. Өнертабыс өтініміне қатысты техника деңгейін анықтау үшін ақпараттық іздестіру жүргізіледі;
2. Өтінім объектісінің өнертабыс талаптарына сәйкестігі тексеріледі;
3. Өтінім берілген объектінің жаңалығы, өнертабыстық деңгейі, өнеркәсіпте қолдануға жарамдылық шарттарында патентке қабілеттілігіне сәйкестігі тексеріледі.

Өтінімге мәні бойынша сараптамаға ақы төленген жағдайда жүзеге асырылады.

## **Өнертабысқа инновациялық патент беруге арналған өтінімге сараптама**



- 1. Өтінім беру мерзімін бекіту.**
- 2. Өтінім құжаттарының бар екендігі тексеріледі**
- 3. Өнертабыс бірлігі талабының сақталуы тексеріледі.**
- 4. Мәлімделген шешімнің өнертабыс ретінде қорғалатын объектіге жататындығы туралы мәселе қаралады**
- 5. Басымдық күні белгіленеді.**
- 6. Өтінім берілген объектінің жаңалығы, өнертабыстық деңгейі, өнеркәсіпте қолдануға жарамдылық шарттарында патентке қабілеттілігіне сәйкестігі тексеріледі.**





**Назар  
аударғаныңызғы  
рахмет!**