

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С  
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация  
Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро



(10) Номер международной публикации  
**WO 2016/159836 A1**

(43) Дата международной публикации  
06 октября 2016 (06.10.2016)

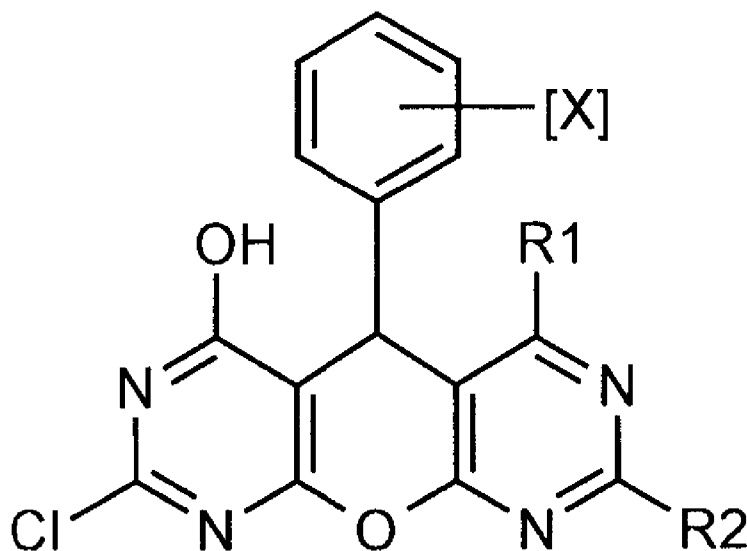
WIPO | PCT

- (51) Международная патентная классификация:  
*C07D 491/147* (2006.01) *A61K 31/513* (2006.01)  
*C07D 239/10* (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)  
*C07H 19/073* (2006.01) *A61P 31/12* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)
- (21) Номер международной заявки: PCT/RU2016/000197
- (22) Дата международной подачи:  
06 апреля 2016 (06.04.2016)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (30) Данные о приоритете:  
2015113254 03 апреля 2015 (03.04.2015) RU
- (72) Изобретатели; и  
(71) Заявители : ТЕЦ, Виктор Вениаминович (TETS, Viktor Veniaminovich) [RU/RU]; ул. Ленсовета, 27, кв. 95, Санкт-Петербург, 196066, St.Petersburg (RU). ТЕЦ, Георгий Викторович (TETS, Georgy Viktorovich) [RU/RU]; ул. Пушкинская, 13, кв. 49, Санкт-Петербург, 191040, St.Petersburg (RU).
- (74) Изобретатель: КРАСНОВ, Константин Андреевич (KRASNOV, Konstantin Andreevich); ул. Железноводская, 40, кв. 20, Санкт-Петербург, 199155, St.Petersburg (RU).
- (74) Агент: ТЕСЛЮК, Татьяна Павловна (TESLIUK, Tatiana Pavlovna); а/я 146, Санкт-Петербург, 192007, St.-Petersburg (RU).
- (81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ,

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: DRUG WITH ANTIVIRAL ACTIVITY (VARIANTS)

(54) Название изобретения : ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ (ВАРИАНТЫ)



(57) Abstract: The invention relates to the field of organic chemistry and medicine, and more particularly to synthetic substances of the pyrimidine series, namely 2-chloro-5-phenyl-5H-pyrimido[5',4':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-4-ol derivatives, having antiviral activity. Claimed are a drug with antiviral activity against HIV infection and hepatitis B virus, containing 2-chloro-5-phenyl-5H-pyrimido[5',4':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-4-ol derivatives of the general formula shown, where: X is selected from the group: H, NO<sub>2</sub>, Hal, OMe; R1 is selected from the group: Cl, OH; and R2 is selected from the group: Cl, SH, OH; and a drug with antiviral activity against HIV infection, containing a 2-chloro-5-phenyl-5H-pyrimido[5',4':5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-4-ol derivative of the general formula shown, where: X is selected from the group: H, NO<sub>2</sub>, Hal, OMe; R1 is

selected from the group: Cl, OH; and R2 is selected from the group: Cl, SH, OH in combination with a reverse transcriptase inhibitor selected from Retrovir, or in combination with a protease inhibitor selected from Lopinavir, in an effective amount. The result is an effective drug with antiviral activity.

(57) Реферат:

[продолжение на следующей странице]

WO 2016/159836 A1



RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Декларации в соответствии с правилом 4.17:**

— об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))

**Опубликована:**

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))
- с информацией о просьбе восстановления прав на приоритет в отношении одного или более чем одного притязания на приоритет (правила 26bis.3 и 48.2(b) (vii))

Изобретение относится к области органической химии и медицины, конкретно - к синтетическим веществам пиримидинового ряда - производным 2-хлор-5-фенил-5H-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-ола, обладающим противовирусной активностью. Лекарственное средство с противовирусной активностью в отношении ВИЧ инфекции и вируса гепатита В представляет собой производные 2-хлор-5-фенил-5H-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-ола общей формулы: где: X выбран из группы: H, NO<sub>2</sub>, Hal, OMe; R1 выбран из группы: Cl, OH; R2 выбран из группы: Cl, SH, OH; Лекарственное средство с противовирусной активностью в отношении ВИЧ инфекции содержит производное 2-хлор-5-фенил-5H-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-ола общей формулы: где: X выбран из группы: H, NO<sub>2</sub>, Hal, OMe; R1 выбран из группы: Cl, OH; R2 выбран из группы: Cl, SH, OH совместно с ингибитором обратной транскриптазы, выбранным из Ретровира, или с ингибитором протеазы, выбранным из Лопинавира, взятых в эффективном количестве. Создается эффективное лекарственное средство с противовирусной активностью.

5

Лекарственное средство с противовирусной активностью  
(варианты)

10

Область техники

Изобретение относится к области органической химии и медицины, конкретно - к синтетическим веществам пиримидинового ряда - производным 2-хлор-5-фенил-5*H*-  
15 пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-ола, обладающим противовирусной активностью.

Изобретение может быть использовано для лечения заболеваний, вызванных вирусами иммунодефицита и другими ретровирусами, вирусами гепатита В, а также для аналогичных  
20 целей в ветеринарии. Заявленное средство может применяться как в индивидуальном виде, так и в комбинации с другими препаратами и фармацевтическими добавками.

Предшествующий уровень техники

25

Как известно, многие производные пиримидина обладают выраженной биологической активностью и участвуют в процессах

жизнедеятельности организмов. Производные пиримидина являются нуклеиновыми основаниями (урацил, тимин, цитозин), витаминами (тиамин, фосфотиамин), коферментами (кокарбоксилаза), регуляторами роста (оротовая кислота) и т.д.

5 [Data for Biochemical Research (3rd ed), R. M. C. Dawson, D. C. Elliott, W. H. Elliott, K. M. Jones (Clarendon Press, 1986)].

Особый интерес представляют системы, в которых пиримидиновый цикл аннелирован другими гетероциклами. К ним относятся пурины, входящие в состав нуклеиновых кислот (аденин, гуанин), фолиевая кислота, АТФ, птерины, флавины, многие другие

10 природные вещества и их синтетические аналоги.

Из синтетических производных пиримидина широкое использование в медицине приобрели замещенные барбитуровые и 2-тиобарбитуровые кислоты. Данные о биологической активности

15 разнообразных производных 5-илиденбарбитуровых кислот суммированы в обзоре [2- Sans R.G., Chosas M.G. // Pharmazie, 1988, Bd 43, N 12, S. 827-829], где отмечены антиконвульсантное, антимикробное, спазмолитическое, жаропонижающее, противоопухолевое действие этих веществ.

20 Высокая биологическая активность обнаружена также у аннелированных производных пиримидина, например, у пиразоло[3,4-d]пиримидинов, полученных конденсацией 6-гидразиноурацилов с изо(тио)цианатами [3- Naka T., Nagaoka A., Furukawa Y., заявка ЕПВ No. 237289 (1987)], 5-дезафлавинов

25 [4- Yoneda F., Sasaki T., Патент Японии, М кл.С 07D 471/04, No 03 81276, заявлена 24.08.1989 (89/218146), опуб. 05.04.1991], производных пирроло[2,3-d]пиримидинов [5- Quijano M.L.,

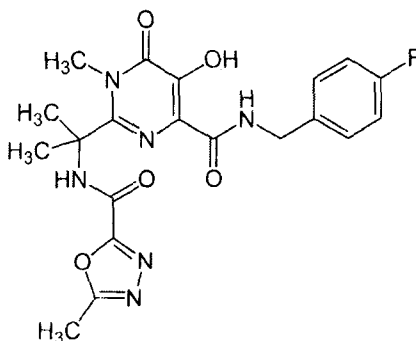
Nogueras M., Melguizo M., Alvarez de Cienfuegos G., Melgarejo M., Sanches A. // *Nucleosides & Nucleotides*, 1989, Vol. 8, N 8, P. 1519-1528], пирано[2,3-*d*]пиримидинов [6- Ahluwalia V.K., Batla R., Khurana A., Kumar R. // *Indian J. Chem.*, 1990, Vol. 29B, N 12, P. 1141] и пиримидо[4,5-*c*]пиридазинов [7- Billings B.K., Wagner J.A., Cook F.D., Castle R.N. // *J.Heterocycl. Chem.*, 1975, Vol. 12, N 6, P. 1221-1224]. Перечисленные соединения обладают пестицидным, противоопухолевым, антимикробным, иммуносупрессивным, ноотропным, антигипертензионным и антиаллергическим действием.

Приведенные выше материалы свидетельствуют о перспективности поиска новых фармацевтических препаратов среди производных пиримидина.

В то же время известны лишь несколько примеров образования пирано[2,3-*d*:6,5-*d'*]дипиримидиновой системы, в частности, при взаимодействии барбитуровых кислот с 3-ацилхромонами [8- Eiden F., Schikorr W. // *Arch. Pharm.*, 1972, Bd 305, N 3, S. 187-193] [ 9- Stone K.M., Wittington W.L., *Treatment of genital herpes*, *Rev. of Infect. Dis.*, 1990, 12, Supl. 6, P.610-619]. Об их биологической активности сведений нет. Как было отмечено выше, соединения, содержащие фрагмент пиримидиндиона, обладают разнообразной биологической активностью. Однако эффективность многих из изученных веществ недостаточно высока, многие из них токсичны и обладают побочными эффектами. Кроме того, у бактерий, вирусов и опухолевых клеток очень быстро вырабатывается устойчивость к существующим препаратам[10-

Stone K.M., Wittington W.L., Treatment of genital herpes, Rev. of Infect. Dis., 1990, 12, Supl. 6, P.610-619].

Прототипом изобретения выбран препарат, Ралтегравир (Raltegravir) ингибитор интегразы, N-(2 - (4 - (4-  
5 флюоробензилкарбамоил)-5-гидрокси-1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил) пропан-2-ил), общей формулы



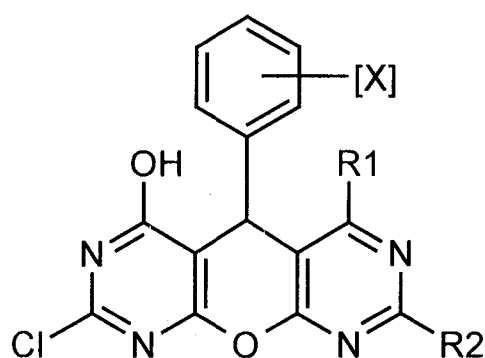
([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/022145s018lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022145s018lbl.pdf)).

10       Препарат ингибирует каталитическую активность ВИЧ интегразы - фермента, участвующего в репликации вируса. Ингибирование интегразы предотвращает ковалентное введение генома ВИЧ в геном клетки хозяина на ранних стадиях развития инфекции. Недостатки прототипа связаны с быстро возникающей  
15       резистентностью вирусов к данному препарату, что обуславливает его невысокую эффективность.

#### Раскрытие изобретения

20       Задачей настоящего изобретения является создание эффективного лекарственного средства с противовирусной активностью.

Согласно изобретению по варианту 1 поставленная задача решается путем синтеза лекарственного средства с противовирусной активностью в отношении ВИЧ инфекции и вируса гепатита В, представляющего собой производные  
 5 2-хлор-5-фенил-5Н-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-ола общей формулы:

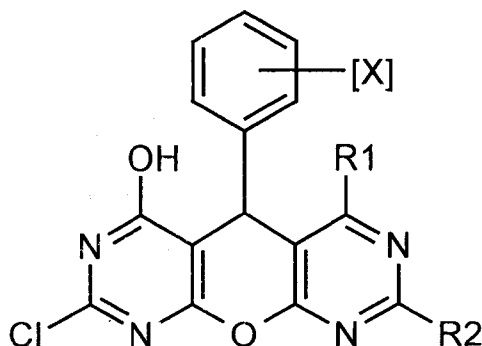


где: X выбран из группы: H, NO<sub>2</sub>, Hal, OMe;

10 R1 выбран из группы: Cl, OH;

R2 выбран из группы: Cl, SH, OH;

Согласно изобретению по варианту 2 поставленная задача решается путем синтеза лекарственного средства с противовирусной активностью в отношении ВИЧ инфекции,  
 15 содержащего производное 2-хлор-5-фенил-5Н-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-ола общей формулы:



где: X выбран из группы: H, NO<sub>2</sub>, Hal, OMe;

R1 выбран из группы: Cl, OH;

R2 выбран из группы: Cl, SH, OH

совместно с ингибитором обратной транскриптазы, выбранным из  
5 Ретровира, или с ингибитором протеазы, выбранным из  
Лопинавира, взятых в эффективном количестве.

Изобретение распространяется на все пространственные  
изомеры заявляемых веществ, все их таутомерные формы, а также  
соли.

10 Заявителю не известны какие-либо источники информации, в  
которых бы содержались сведения об идентичных технических  
решениях, что позволяет сделать вывод о соответствии заявленного  
изобретения условию патентоспособности «Новизна» («N»).

15 Заявителем не выявлены какие-либо источники информации,  
содержащие сведения о влиянии признаков изобретения на  
достигаемый вследствие их реализации технический результат. Это,  
по мнению заявителя, свидетельствует о соответствии данного  
технического решения условию патентоспособности  
«Изобретательский уровень» («IS»).

20

### Краткое описание чертежей

В дальнейшем изобретение поясняется подробным описанием  
примеров его осуществления без ссылок на чертежи.

25

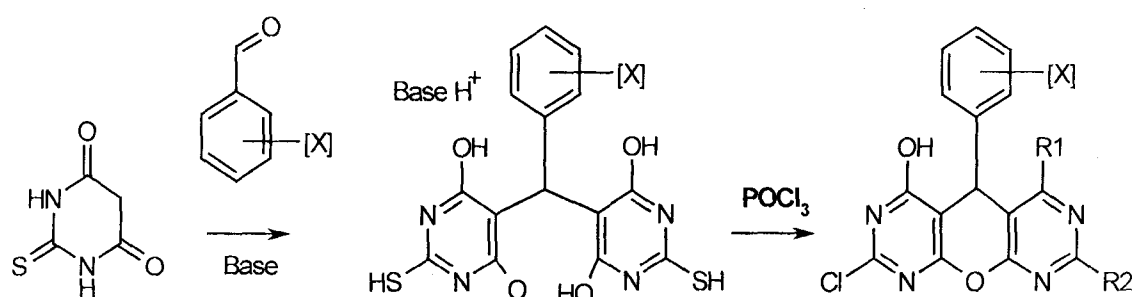
Лучший вариант осуществления изобретения

Для решения поставленной задачи наиболее предпочтительны производные заявленного вещества, указанные в таблице 1.

### Синтез заявленного лекарственного средства

Производные 1-7 заявленного вещества синтезируют в 2 этапа в соответствии со схемой 1.

Схема 1



Для получения заявляемых веществ вначале синтезируют промежуточные вещества – соли производных бис-[5-(2-сульфгидрил-4,6-дигидроксигексагидропиримидо)]фенилметана из соответствующих ароматических альдегидов и 2-тиобарбитуровой кислоты в присутствии основания (Base) - триэтиламина или пиридина. Затем обработкой промежуточных соединений хлорокисью фосфора синтезируют заявленные вещества.

Заявленное вещество получают следующим образом.

Для получения производного 1 в колбу вместимостью 500 мл помещают 14.4 г (0.1 моль) 2-тиобарбитуровой кислоты, приливают 150 мл воды и нагревают смесь до 90-95 °С. Затем к горячему раствору при перемешивании приливают 5.01 (0.05 моль) триэтиламина в 7 мл спирта, и нагревают еще 1 мин до полного растворения. Затем раствор снимают с нагрева и быстро, при перемешивании, приливают раствор 7.55 г

- (0.05 моль) 4-нитробензальдегида в 25-30 мл горячего спирта. Реакционную смесь перемешивают без нагревания 5 мин и оставляют при 15-20 °С на 3-4 ч. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством
- 5 воды и сушат на воздухе до постоянного веса. Получают 24 г промежуточного вещества - триэтиламмониевой соли бис-[5-(2-сульфгидрил-4,6-дигидроксигексагидропиримидо)]4-нитрофенилметана в виде кристаллического порошка кремового цвета, T разл. 240 °С.
- 10 Затем в колбу вместимостью 200 мл помещают 100 мл хлорокиси фосфора, нагревают до кипения и к кипящей жидкости при перемешивании добавляют 10 г полученного выше промежуточного вещества (триэтиламмониевой соли бис-[5-(2-сульфгидрил-4,6-дигидроксигексагидропиримидо)]-(4-нитрофенил)
- 15 метана), и продолжают перемешивать при интенсивном кипячении с обратным холодильником 30-50 мин до полного растворения осадка, после чего кипятят еще 1 ч. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и при активном перемешивании, порциями вливают в 350 г толченого льда.
- 20 Скорость прибавления смеси регулируют так, чтобы температура массы была не выше 15 °С. После прибавления всей смеси продолжают перемешивать массу, постепенно доводя ее до температуры 20 °С, а при достижении заданной температуры добавляют к смеси еще 50 г льда, удерживая температуру в
- 25 пределах 20-35 °С. После завершения экзотермической реакции разбавляют смесь водой до конечного объема 1 л, выделившийся белый осадок фильтруют и промывают водой до

слабокислой реакции смывов (рН 4-5). Далее, сырой осадок переносят в колбу, добавляют 200 мл воды, 5 г трис-оксиметиламинометана (ТРИС) и перемешивают без нагревания до полного растворения осадка. Полученный раствор фильтруют от  
5 инородных частиц. К фильтрату добавляют 100 мл водного раствора уксусной кислоты 1% до рН 7 и выдерживают 30 мин, а выделившийся осадок отделяют и отбрасывают. К полученному фильтрату добавляют 100 мл раствора уксусной кислоты 1% до рН 5 и выдерживают 1 ч, сформировавшийся осадок фильтруют,  
10 промывают водным раствором уксусной кислоты 0.1%, затем чистой водой и сушат в вакуум-эксикаторе над КОН при температуре до 30 °С. Получают 3.5 г производного 1 заявляемого вещества в виде стеклообразного продукта коричневого цвета. Выход 40 % от теории.

15 Примечание. По аналогичной методике при использовании соответствующих альдегидов (бензальдегида, 3-хлорбензальдегида и 4-метоксибензальдегида) получают производные 5, 6 и 7. Выход продуктов указан в таблице 2, характеристики и данные элементного анализа -- в таблицах 3 и 4.

20 Для получения смеси производных 1, 2 и 3 в колбу вместимостью 200 мл помещают 100 мл хлорокси фосфора и нагревают до кипения. Затем в кипящую жидкость при перемешивании добавляют 10 г полученного выше промежуточного  
25 вещества (соли бис-[5-(2-сульфгидрил-4,6-дигидроксигексагидропиримидо)]-(4-нитрофенил)метана) и продолжают перемешивать при интенсивном кипячении с обратным холодильником 30-50 мин до полного растворения

осадка, после чего кипятят еще 1 ч. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и при активном перемешивании, порциями вливают в 350 г толченого льда. Скорость прибавления смеси регулируют так, чтобы температура

5 массы была не выше 15 °С. После прибавления всей смеси продолжают перемешивать массу, постепенно доводя ее до температуры 20 °С, а при достижении заданной температуры добавляют к смеси еще 50 г льда, удерживая температуру в пределах 20-35 °С. После завершения экзотермической реакции,

10 разбавляют смесь водой до конечного объема 1 л. Выделившийся белый осадок фильтруют через бумажный фильтр и тщательно промывают водой до слабокислой реакции смывов (рН 4-5). Далее, сырой осадок переносят в колбу, добавляют 200 мл воды, 5 г трис-оксиметиламинометана (ТРИС) и перемешивают без нагревания до

15 полного растворения осадка и получения раствора с рН 8-9. Полученный раствор разбавляют водой до конечного объема 400 мл и фильтруют от инородных частиц. Затем к полученному фильтрату медленно, при перемешивании, добавляют 50 мл водного раствора, содержащего 5 мл уксусной кислоты до рН 3. Выпавший густой

20 осадок выдерживают 30 мин и фильтруют, тщательно промывают осадок на фильтре водным раствором уксусной кислоты 0.1%, затем чистой водой и сушат на воздухе при температуре не выше 40 °С. После сушки получают 6 г стеклообразного продукта коричневого цвета, представляющего собой смесь производных 1, 2 и 3

25 заявляемого вещества в соотношении (%) 40:30:20, соответственно. Суммарный выход около 80 % от теории.

Для получения целевого продукта, а именно 2-хлор-8-сульфгидрил-5-(4-нитрофенил)-5*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4,6-диола (производное 2) в колбу вместимостью 200 мл помещают 100 мл хлорокиси фосфора и нагревают до кипения.

5 Затем в кипящую жидкость при перемешивании добавляют 10 г полученного выше промежуточного вещества (соли бис-[5-(2-сульфгидрил-4,6-дигидрокси-гексагидропиримидо)]-(4-нитрофенил)метана) и продолжают перемешивать при интенсивном кипении до полного растворения осадка (30-50 мин). После этого

10 реакцию смесь охлаждают до комнатной температуры и при активном перемешивании, порциями вливают в 250 г толченого льда, регулируя скорость прибавления смеси так, чтобы конечная температура массы составляла 50-60 °С. После завершения экзотермической реакции осадок фильтруют через бумажный

15 фильтр и тщательно промывают водой. Далее, сырой осадок переносят в колбу и растворяют в 200 мл воды с добавкой 5-6 мл аммиака 25%. Полученный раствор фильтруют от инородных частиц и фильтрат подкисляют водным раствором уксусной кислоты 5% до pH 5. Выпавший осадок отделяют и отбрасывают, а

20 фильтрат подкисляют HCl до pH 1 и выдерживают 1 ч при 20 °С. Выделившийся осадок фильтруют, промывают на водой и сушат в вакуум-эксикаторе над КОН при температуре до 30 °С. После сушки получают 1.35 г производное 2 в виде светло-желтого кристаллического порошка. Выход 19 % от теории.

25 Для получения заявляемого производного, а именно 2,6,8-трихлор-5-(4-нитрофенил)-5*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4-ола (производное 3) в колбу вместимостью 200 мл

помещают 100 мл хлорокиси фосфора и нагревают до кипения. Затем в кипящую жидкость при перемешивании добавляют 3 г полученного выше промежуточного вещества (соли бис-[5-(2-сульфгидрил-4,6-дигидрокси-гексагидропиримидо)]-(4-  
5 нитрофенил)метана) и продолжают перемешивать при интенсивном кипении 2 ч. После этого из смеси отгоняют в вакууме не менее 70 мл хлорокиси фосфора при температуре бани до 90 °С и остаток охлаждают до комнатной температуры. Затем реакцию смесь при активном перемешивании, порциями вливают в 150 г толченого  
10 льда, регулируя скорость прибавления смеси так, чтобы температура массы не превышала 15 °С. После завершения экзотермической реакции осадок фильтруют через бумажный фильтр и тщательно промывают водой. Далее, сырой осадок переносят в колбу, добавляют 100 мл воды, 2 г трис-  
15 оксиметиламинометана (ТРИС) и перемешивают без нагревания до полного растворения осадка и получения раствора с рН 8-9. Полученный раствор фильтруют от инородных частиц и фильтрат подкисляют водным раствором уксусной кислоты 1% до рН 7. Выпавший осадок фильтруют, тщательно промывают на водой и  
20 сушат в вакуум-эксикаторе над КОН при температуре до 30 °С. После сушки получают 0.56 г производного 3 заявляемого вещества в виде стеклообразного продукта светло-коричневого цвета. Выход 27 % от теории.

Для получения целевого продукта, а именно 2-хлор-5-(4-  
25 нитрофенил)-5*H*-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-*d*]пиримидин-4,6,8-триола (производное 4) в колбу вместимостью 200 мл помещают 100 мл хлорокиси фосфора и нагревают до кипения. Затем в

кипящую жидкость при перемешивании добавляют 10 г полученного выше промежуточного вещества (соли бис-[5-(2-сульфгидрил-4,6-дигидрокси-гексагидропиримидо)]-(4-нитрофенил)метана) и продолжают перемешивать при интенсивном кипении до полного растворения осадка (30-50 мин). После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и при активном перемешивании, порциями вливают в 250 г толченого льда, регулируя скорость прибавления смеси так, чтобы конечная температура массы составляла 50-60 °С. После завершения экзотермической реакции смесь перемешивают при 50 °С в течение 8 ч. Затем охлаждают смесь до комнатной температуры, осадок фильтруют через бумажный фильтр и тщательно промывают водой. Далее, сырой осадок переносят в колбу и растворяют в 200 мл воды с добавкой 5-6 мл аммиака 25%. Полученный раствор фильтруют от инородных частиц и фильтрат подкисляют водным раствором уксусной кислоты 5% до pH 5. Выпавший осадок отделяют и отбрасывают, а фильтрат подкисляют HCl до pH 1 и выдерживают 1 ч при 20 °С. Выделившийся осадок фильтруют, промывают водой, затем спиртом, эфиром и сушат на воздухе при комнатной температуре. Получают 2.4 г производного 4 заявляемого вещества в виде бесцветного кристаллического порошка. Выход 34 % от теории.

Исследование биологической активности заявленного  
лекарственного средства.

25           Пример 1. Определение анти-ВИЧ активности производных  
1-7 заявленного лекарственного средства.

          Материалы и методы:

Клетки. Использовали перевиваемые лимфобластоидные клетки человека МТ-4. Клетки культивировали в среде RPMI 1640 с 10% сыворотки эмбрионов коров, 100 мкг/мл гентамицина.

- 5 Вирусы. В качестве источника вируса использовали штамм ВИЧ-1<sub>899A</sub>.

Препарат. Исследовали образцы препаратов, растворенные в диметилсульфоксиде.

Структура исследования:

- 10 Исследование цитотоксического действия препарата.

К клеткам добавляли исследуемый препарат в различных концентрациях. Инкубировали клетки при 37С° в атмосфере с 5% СО<sub>2</sub> и 98% влажности 5 дней. Учет результатов: определение жизнеспособности и количества клеток при помощи красителя.

- 15 Исследование противовирусного действия препарата.

К клеткам добавляли исследуемые препараты в различных дозах при одновременном инфицировании вирусом в дозе 0,01 ТЦИД<sub>50</sub>/клетка. Инкубировали культуры клеток при 37С° в атмосфере с 5% СО<sub>2</sub> и 98% влажности 5 дней. Учет результатов проводили окрашиванием клеток с помощью тетразолиевого красителя (метод МТТ) со спектрофотометрией и световой микроскопией: исследование цитопатического эффекта вируса (ЦПД) и вирусиндуцируемого образования синцития (синцитий - конгломерат нескольких клеток с общей клеточной оболочкой, 20 образовавшейся в результате слияния их мембран).

25 Степень защиты клеток от цитодеструктивного действия вируса определяли по формуле:

A - B

% защиты =  $\frac{A - B}{K - B} \times 100$ , где

K - B

A – число жизнеспособных клеток в опытной группе;

5 B - то же в инфицированной культуре (контроль вируса);

K- то же в неинфицированной культуре (контроль клеток).

Результаты исследования приведены в таблице 6.

Пример 2. Определение 50%-ой летальной дозы смеси производных 1 + 2 + 4 заявленного вещества (ЛД<sub>50</sub>) при парентеральном (инъекционном) способе введения.

Определение показателей острой токсичности при парентеральном способе введения включало эксперименты на мышях массой 18–20 г, возраст 8–9 недель.

15 В опытах на грызунах для исследования каждой дозы использовались группы по 5 животных одного пола. Препараты растворяли в стерильной H<sub>2</sub>O и вводили в хвостовую вену (в/в).

Результаты: ЛД<sub>50</sub> смеси производных 1+2+4 составило 2000 – 2500 мг/кг.

20 Пример 3. Определение ЛД<sub>50</sub> смеси производных 1 + 2 + 5 при энтеральном способе введения.

Определение ЛД<sub>50</sub> заявленного вещества при энтеральном способе введения.

25 Определение показателей острой токсичности при энтеральном способе введения включало эксперименты на мышях массой 18–20 г, возраст 8–9 недель.

В опытах на грызунах для исследования каждой дозы препаратов использовались группы по 5 животных одного пола.

Препараты вводили внутривагинально (в/ж) в возрастающих дозах по Литчфилду-Уилкоксону. Для этого их разводили в 1% крахмальной слизи и полученную взвесь вводили животным.

Результаты: ЛД<sub>50</sub> смеси производных 1+2+5 составило 12000  
5 - 16000 мг/кг.

Пример 4. Определение ЛД<sub>50</sub> при внутривагинальном способе введения

Определение показателей острой токсичности при  
внутривагинальном способе введения включало эксперименты на  
10 крысах массой 150–170 грамм, возраст 3-3,5 месяца.  
Суппозитории, содержащие 1000 мкг/суппозиторий №14,  
нарезались бритвой на полоски меньшего размера, удобные для  
вагинального введения. Введения препарата осуществляли на  
протяжении 12 часов с интервалами в 2 часа. Общая дозировка  
15 получаемая животным при введении, составила  
2200 мкг/кг. Ни у одного из животных не отмечалось гибели и  
каких-либо признаков негативного воздействия препарата.  
Динамика массы тела во всех группах оставалась нормальной.

Пример 5. Совместное действие заявленного лекарственного  
20 средства и препаратов, используемых для лечения заболеваний,  
вызванных вирусами иммунодефицита человека.

Материалы и методы:

Использовали перевиваемые лимфобластоидные клетки  
человека МТ-4. Клетки культивировали в среде RPMI 1640 с  
25 10% сыворотки эмбрионов коров, 100 мкг/мл гентамицина.

В качестве источника вируса использовали штамм ВИЧ-  
1<sub>899A</sub>.

Препарат. Исследовали образцы препаратов, растворенные в диметилсульфоксиде. В качестве антиретровирусного референс-препарата использовали препарат Ралтегравир (прототип).

Исследование противовирусного действия препарата (защита  
5 клеток).

К клеткам добавляли исследуемые препараты в различных дозах при одновременном инфицировании вирусом в дозе 0,01 ТЦИД<sub>50</sub>/клетка. Инкубировали культуры клеток при 37С° в атмосфере с 5% СО<sub>2</sub> и 98% влажности 5 дней. Учет результатов  
10 проводили окрашиванием клеток с помощью тетразолиевого красителя (метод МТТ) со спектрофотометрией и световой микроскопией: исследование цитопатического эффекта вируса (ЦПД) и вирусиндуцируемого образования синцития (синцитий - конгломерат нескольких клеток с общей клеточной оболочкой,  
15 образовавшейся в результате слияния их мембран).

Результаты приведены в таблице 8.

Таким образом, можно сделать вывод о синергическом действии заявленного лекарственного средства при совместном  
использовании с препаратами, используемыми для лечения  
20 заболеваний, вызываемых вирусами иммунодефицита человека.

Пример 6. Влияние заявляемых соединений на репродукцию вируса Гепатита В (HBV).

Материалы и методы.

Клетки линии HepG2.2.15, инфицированные вирусом  
25 Гепатита В, выращивали на среде DMEM с добавлением 10% бычьей сыворотки при 5% СО<sub>2</sub>, 37 °С.

Анализ количества внеклеточной HBV ДНК.

Через 5 дней инкубации HepG2.2.15 отбирали культуральную среду, центрифугированием отделяли клетки и выделяли ДНК по методу Klitschar и Neuhuber (Klitschar and Neuhuber, 2000). Количественное определение HBV проводили с использованием RT-PCR.

Результаты приведены в таблице 9.

Полученные данные указывают, что заявленное лекарственное средство активно против вируса гепатита В.

#### 10 Промышленная применимость

Для реализации изобретения используются известные материалы и оборудование, что обуславливает, по мнению заявителя, соответствие изобретения критерию «Промышленная применимость» («IA»).

Таблица 1

Структура наиболее активных производных общей формулы заявленного лекарственного средства

Производное	X	R1	R2
1	4-NO <sub>2</sub>	OH	Cl
2	4-NO <sub>2</sub>	OH	SH
3	4-NO <sub>2</sub>	Cl	Cl
4	4-NO <sub>2</sub>	OH	OH
5	H	OH	Cl
6	3-Cl	OH	Cl
7	4-OMe	OH	Cl

Таблица 2

Выход и свойства производных 1-7 заявляемого вещества

Вещество	Выход, %	Температура плавления (разл), °C
1	40	260 (с разл.)
2	19	220 (разл.)
3	27	265-267
4	34	270 (с разл.)
5	44	260 (с разл.)
6	39	244 (с разл.)
7	28	265 (с разл.)

Таблица 3

Данные спектров ПМР заявляемых веществ 1-7 (ДМСО-d<sub>6</sub>, δ, м.д., J, Гц)

№	C(5)H (с, 1H)	ArH (J 8.0-8.2)	OH, уш.с (OMe, с, 3H),
1	5.02	7.54 (д, 2H), 8.08 (д, 2H)	12.45 (2H)
2	4.87	7.65 (д, 2H), 8.12 (д, 2H)	12.41 (1H), 13.38 (1H)
3	5.27	7.69 (д, 2H), 8.10 (д, 2H)	12.91 (1H)
4	4.85	7.54 (д, 2H), 8.07 (д, 2H)	12.05 (1H), 13.22 (1H)
5	4.82	6.54 (м, 1H), 7.56 (м, 2H), 7.97 (д, 2H)	12.40 (2H)
6	4.88	6.69 (д, 1H), 7.17 (м, 1H), 7.99 (м, 2H)	12.42 (2H)
7	4.73	7.12 (д, 2H), 7.70 (д, 2H)	12.45 (2H), 3.91 (3H, OMe)

Таблица 4

Данные элементного анализа заявляемых веществ

№	Найдено, %				Брутто-формула	Вычислено, %			
	C	H	N	Hal		C	H	N	Hal
1	44.01	1.79	17.05	17.11	C <sub>15</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O <sub>5</sub>	44.14	1.73	17.16	17.37
2	44.13	2.10	17.09	8.60	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>4</sub> S	44.40	1.99	17.26	8.74
3	42.03	1.49	16.22	24.70	C <sub>15</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>	42.23	1.42	16.42	24.93
4	46.04	2.15	17.88	8.96	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> ClN <sub>5</sub> O <sub>6</sub>	46.23	2.07	17.97	9.10
5	49.47	2.34	15.25	19.30	C <sub>15</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	49.61	2.22	15.43	19.52
6	45.15	1.88	13.87	26.66	C <sub>15</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>3</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub>	45.31	1.77	14.09	26.75
7	48.70	2.69	14.13	17.89	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>	48.88	2.56	14.25	18.03

Таблица 5

Исследование противовирусной активности на модели клеток,  
инфицированных ВИЧ-1

Исследуемые производные в сопоставлении с прототипом и контролем	Концентрация (мкг/мл)	Без вируса (цитотоксичность)	ВИЧ 1 -инфекция	
		Жизнеспособность клеток, %	Цитопатический эффект вируса, %	Защита клеток, %
1	10	100,0	0,0-0,0	100
	30	100,0	0,0-0,0	90
	50	100,0	0,0-0,0	100
2	10	100,0	0,0-0,0	100
	30	100,0	96-100	0
	50	100,0	55-80	10
3	10	100,0	15-70	50
	30	100,0	18-92	30
	50	100,0	10-40	65
4	10	100,0	0,0-0,0	95
	30	100,0	15-60	50
	50	100,0	0,0-0,0	90
5	10	100,0	0,0-0,0	100
	30	100,0	57,5-80,0	10,7
	50	100,0	37,5 - 62,5	71,7
6	10	100,0	57,5-80,0	10,7
	30	100,0	37,5 - 62,5	71,7
	50	100,0	0,0-0,0	90,5
7	10	100,0	12-65	45
	30	100,0	5-15	80
	50	100,0	0,0-0,0	100
1 + 2 - 4	10	100,0	15-70	50
	30	100,0	0,0-0,0	100
	50	100,0	0,0-0,0	100
Прототип	10	100,0	0,0-0,0	90
	30	100,0	0,0-0,0	100
	50	100,0	0,0	-
Контроль клеток		100,0	37,5-100,0	-
Контроль вируса		100,0	0,0-0,0	90

Таблица 6

Определение ЛД<sub>50</sub> смеси производных 1+2+4.

Доза препарата (мг/кг)	Число живых животных в группе	Число погибших животных в группе
0	5	0
250	5	0
500	5	0
1000	5	0
1500	5	0
2000	5	2
2500	5	3
3000	5	3
4000	5	5
5000	5	5

Таблица 7

Определение ЛД<sub>50</sub> смеси производных 1+2+5

Доза препарата (мг/кг)	Число живых животных в группе	Число погибших животных в группе
0	5	0
500	5	0
1000	5	0
2000	5	0
4000	5	0
6000	5	0
8000	5	0
12000	5	2
16000	5	2
24000	5	5

Таблица 8

Проба 1	Концентрация (мкг/мл) 2	Защита клеток, % 3
Ингибитор обратной транскриптазы (ИОТ) – Ретровир	0,003 мкг/мл	13
Производное 1 + ИОТ	5 мкг/мл + 0,003 мкг/мл	22
Производное 2 + ИОТ	5 мкг/мл + 0,003 мкг/мл	19
Производное 3 + ИОТ	5 мкг/мл + 0,003 мкг/мл	18
Производное 4 + ИОТ	5 мкг/мл + 0,003 мкг/мл	19
Производное 5 + ИОТ	5 мкг/мл + 0,003 мкг/мл	18
Производное 6 + ИОТ	5 мкг/мл + 0,003 мкг/мл	21
Производное 7 + ИОТ	5 мкг/мл + 0,003 мкг/мл	22
Ралтегравир (R)	10 мкг/мл	23
Производное 1 + R	5 мкг/мл + 10 мкг/мл	100
Производное 2 + R	5 мкг/мл + 10 мкг/мл	100
Производное 7 + R	5 мкг/мл + 10 мкг/мл	100
Ингибитор протеазы Лопинавир (LPV)	2,5 мкг/мл	17
Производное 1 + LPV	5 мкг/мл + 2,5 мкг/мл	100
Производное 6 + LPV	5 мкг/мл + 2,5 мкг/мл	100
Производное 7 + LPV	5 мкг/мл + 2,5 мкг/мл	100

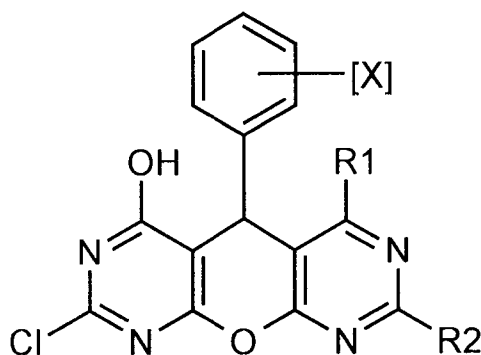
Таблица 9

## Изменение количества внеклеточной ДНК HBV

Проба	HBV Log10 IU/ml
Контроль (необработанные клетки)	4,42 +/- 0,28
Производное 1, 5 мкг/мл	2,58 +/- 0,33
Производное 2, 5 мкг/мл	2,65 +/- 0,19
Производное 7, 5 мкг/мл	2,74 +/- 0,25

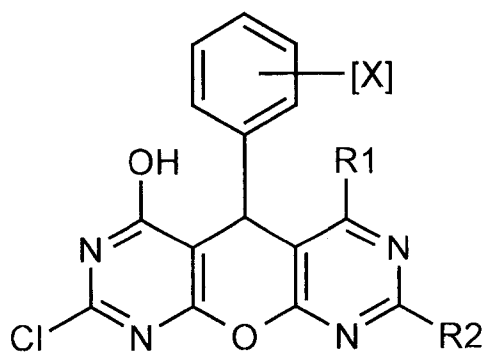
## Формула изобретения

1. Лекарственное средство с противовирусной активностью в отношении ВИЧ инфекции и вируса гепатита В, представляющее собой производные 2-хлор-5-фенил-5Н-пиримидо[5',4':5,6]пирано [2,3-d]пиримидин-4-ола общей формулы:



10 где: X выбран из группы: H, NO<sub>2</sub>, Hal, OMe;  
 R1 выбран из группы: Cl, OH;  
 R2 выбран из группы: Cl, SH, OH.

2. Лекарственное средство с противовирусной активностью в отношении ВИЧ инфекции, содержащее производное 2-хлор-5-фенил-5Н-пиримидо[5',4':5,6]пирано[2,3-d]пиримидин-4-ола общей формулы:



где: X выбран из группы: H, NO<sub>2</sub>, Hal, OMe;

R1 выбран из группы: Cl, OH;

R2 выбран из группы: Cl, SH, OH

совместно с ингибитором обратной транскриптазы, выбранным из Ретровира, или с ингибитором протеазы, выбранным из 5 Лопинавира, взятых в эффективном количестве.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/RU 2016/000197

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 491/147 (2006.01); C07D 239/10 (2006.01); C07H 19/073 (2006.01); A61K 31/519 (2006.01); A61K 31/513 (2006.01); A61P 31/14 (2006.01); A61P 31/12 (2006.01) 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 491/147, 239/10, C07H 19/073, A61K 31/519, 31/513, A61P31/14, 31/12		
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 practicable, search terms used) PAJ, Esp@cenet, DWPI, PCT Online, USPTO DB, CIPO (Canada PO), SIPO DB, PatSearch, STN		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RU 2188201 C2 (ASHKINAZI RIMMA ILINICHNA) 27.08.2002, (see items p. 12, table 5, items 1, 2 of the claims	1-2
Y	RU 2246496 C1(TETS VIKTOR VENIAMINOVICH) 20.02.2005, the abstract, examples 11, 13, 14, p. 15, the last paragraph, p. 16, tables 6, 7, item 1 of the claims	1-2
A	US 4578380 A (WARNER - LAMBERT COMPANY) 25.03.1986, the abstract	1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 application or patent 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 01 September 2016 (01.09.2016)		Date of mailing of the international search report 08 September 2016 (08.09.2016)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

**ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ**

Номер международной заявки

PCT/RU 2016/000197

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (см. дополнительный лист)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>														
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p>C07D 491/147, 239/10, C07H 19/073, A61K 31/519, 31/513, A61P31/14, 31/12</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p>PAJ, Esp@cenet, DWPI, PCT Online, USPTO DB, CIPO (Canada PO), SIPO DB, PatSearch, STN</p>														
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>RU 2188201 C2 (АШКИНАЗИ РИММА ИЛЬИНИЧНА) 27.08.2002, (см. пункты с. 12, таблица 5, формула п.п. 1, 2</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>RU 2246496 C1 (ТЕЦ ВИКТОР ВЕНИАМИНОВИЧ) 20.02.2005, реферат, примеры 11, 13, 14, с. 15, последний абзац, с. 16, таблицы 6, 7, формула п. 1</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 4578380 A (WARNER - LAMBERT COMPANY) 25.03.1986, реферат</td> <td>1-2</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	Y	RU 2188201 C2 (АШКИНАЗИ РИММА ИЛЬИНИЧНА) 27.08.2002, (см. пункты с. 12, таблица 5, формула п.п. 1, 2	1-2	Y	RU 2246496 C1 (ТЕЦ ВИКТОР ВЕНИАМИНОВИЧ) 20.02.2005, реферат, примеры 11, 13, 14, с. 15, последний абзац, с. 16, таблицы 6, 7, формула п. 1	1-2	A	US 4578380 A (WARNER - LAMBERT COMPANY) 25.03.1986, реферат	1-2
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №												
Y	RU 2188201 C2 (АШКИНАЗИ РИММА ИЛЬИНИЧНА) 27.08.2002, (см. пункты с. 12, таблица 5, формула п.п. 1, 2	1-2												
Y	RU 2246496 C1 (ТЕЦ ВИКТОР ВЕНИАМИНОВИЧ) 20.02.2005, реферат, примеры 11, 13, 14, с. 15, последний абзац, с. 16, таблицы 6, 7, формула п. 1	1-2												
A	US 4578380 A (WARNER - LAMBERT COMPANY) 25.03.1986, реферат	1-2												
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C.      <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>														
<table border="0"> <tr> <td>* Особые категории ссылочных документов:</td> <td>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td>“&amp;” документ, являющийся патентом-аналогом</td> </tr> <tr> <td>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> </tr> </table>			* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста	“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом	“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	
* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение													
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности													
“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста													
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом													
“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.														
“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета														
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p>01 сентября 2016 (01.09.2016)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p>08 сентября 2016 (08.09.2016)</p>												
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37</p>		<p>Уполномоченное лицо:  С.Полякова  Телефон № 495 531 65 15</p>												

*C07D 491/147 (2006.01)*

*C07D 239/10 (2006.01)*

*C07H 19/073 (2006.01)*

*A61K 31/519 (2006.01)*

*A61K 31/513 (2006.01)*

*A61P 31/14 (2006.01)*

*A61P 31/12 (2006.01)*