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

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро

(43) Дата международной публикации:
21 февраля 2002 (21.02.2002)

PCT

(10) Номер международной публикации:
WO 02/14295 A1

(51) Международная патентная классификация [7]: C07D 279/06, 513/04 // (C07D 513/04, 279:00, 265:28) (C07D 513/04, 279:00, 319:10)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU00/00344

(22) Дата международной подачи:
16 августа 2000 (16.08.2000)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(71) Заявитель и
(72) Изобретатель: **ИЗАКСОН Елена Александровна** [RU/RU]; 191040 Санкт-Петербург, Пушкинская ул., д. 13, кв. 49 (RU) [**IZAKSON, Elena Alexandrovna**, St.Petersburg (RU)].

(74) Агент: **ПЕЙЗНЕР Бен Абович**; 197089 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6, кв. 8, Тец Виктор Вениаминович, Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. Павлова, кафедра Микробиологии (RU) [**PEYZNER, Ben Abovich**, St.Petersburg (RU)].

(81) Указанные государства *(национально)*: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW.

(84) Указанные государства *(регионально)*: ARIPO патент (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), евразийский патент (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), патент OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована
С отчётом о международном поиске.

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

WO 02/14295 A1

(54) **Title:** THIAZINE DERIVATIVES OF GENERAL FORMULA (I) HAVING ANTIBACTERIAL AND ANTIVIRAL ACTION

(54) **Название изобретения:** ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАЗИНОВ ОБЛАДАЮЩИЕ АНТИБАКТЕРИАЛНЫМ И ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ.

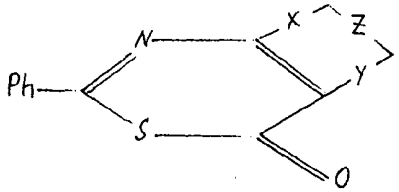
(57) **Abstract:** The invention relates to medicine, more specifically to pharmacology and can be used as new antibacterial and antimicrobial compositions which are particularly active against microbacteria. The essential of the invention lies in disclosing the powerful biological activity of thyazine derivatives of general formula (1), where, X=OH or O Y is chosen from a range NH-CN COOH -COOH, NH, O, I Ph Z=Ø (empty) or CH_2-CH_2 Four concrete compositions are studied: %-(α-carboxy ethylamine)- 4-2-phenyl-6H-1,3-thyazine-6-OH (i) 5-(π-carboxyl phenil-4-hydroxy-2- phenyl-6H-1,3- thyazine-6- OH (II) 2-phenyl-7,8- dihydro -[1,3]-thiamine-[5,4-b] [1,4]-oxazine-4 (6H)- OH (III) 2-phenyl-7,8- dihydro -[1,4]-dioxin-[2,3-d]-thyazine-4-OH (IY) The examples of a synthesis of the compositions, results of a chemical and spectral analysis and a precise identification thereof are disclosed. Results of a practical appreciation of the biological activity (activity against microbacteria, gramnegative and grampositive bacteria, against herpes virus) and also the data on the low toxicity of the compositions are also disclosed.

[Продолжение на след. странице]

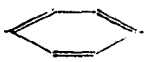
(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, конкретно - к фармакологии, и предназначено для применения в качестве новых антибактериальных и антимикробных средств, особенно эффективных против микобактерий.

Сущность изобретения состоит в выявлении мощной биологической активности производных тиазиной общей формулы (1)



где: X = OH или O.

Y выбран из ряда NH – CN – CH2 – COOH, NH  - COOH, NH, O,

Ph

Z = Ø (пусто) или $CH_2 - CH_2$

Исследованы четыре конкретные соединения:

5-(α-фенил-β-карбоксиэтиламино)- 4-гидрокси-2-фенил-6*H*-1,3-тиазин-6-он - **(I),**

5-(*п*-карбоксифенил-4-гидрокси-2-фенил-6*H*-1,3-тиазин-6-он **(II),**

2-Фенил-7,8-дигидро-[1,3]-тиазино-[5,4-b] [1,4]-оксазин-4(6H)-он **(III),**

2-Фенил-6,7-дигидро-[1,4]-диоксино-[2,3-d]-тиазин-4-он (IV),

Даны примеры их синтеза, результаты химического и спектрального анализа и четкая идентификация.

Приведены результаты практической оценки биологической активности (действие против микобактерий, грамотрицательных и грамположительных бактерий, против вирусов герпеса) , а также – сведения об их низкой токсичности.

Производные тиазинов, обладающие антибактериальным и противовирусным действием.

Область техники.

Изобретение относится к медицине, конкретно - к фармакологии и предназначено для использования в качестве новых антибактериальных и противовирусных биологически активных веществ, действующих, прежде всего, на микобактерии.

Уровень техники.

Создание новых лекарственных препаратов, обладающих противомикробным действие, является одной из актуальных проблем современной фармакологии. Такая потребность в антимикробных препаратах определяется постоянно увеличивающимся числом заболеваний, вызываемых бактериями и распространением устойчивости к уже используемым лекарственным средствам. Особое место среди возбудителей болезней человека занимают микобактерии, являющиеся возбудителями туберкулеза, проказы и микобактериозов, ставших в последние годы главной причины гибели больных СПИДом [1]. Для лечения заболеваний, вызванных микобактериями, используется ограниченный круг препаратов, что связано с особенностями их строения . Распространение и циркуляция микобактерий, устойчивых к известным препаратам, оставляют большое число больных без реальной терапии. Наиболее применяемые современные противомикобактериальные препараты – из естественных - стрептомицин, рифампицин, из синтетических - антибиотики - изониазиды и фторхинолоны [2].

Однако, имеющихся лекарственных средств явно недостаточно. Как известно, со временем у микобактерий вырабатывается устойчивость к применяемым средствам, что требует их постоянного обновления..

Схожие проблемы (недостаточность лекарственных препаратов и формирование устойчивости) существуют и при лечения инфекций, вызванных другими бактериями и вирусами – возбудителям самых массовых заболеваний людей и животных [4].

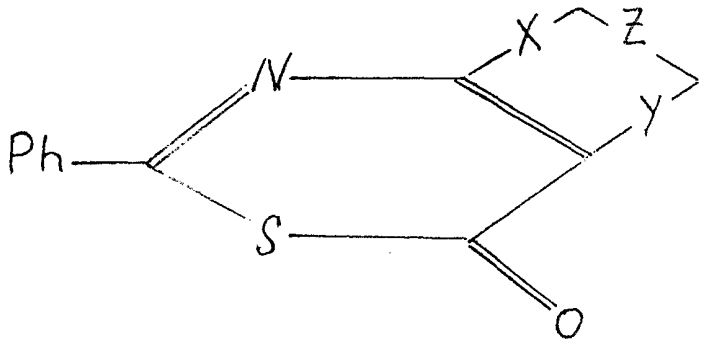
Наиболее близким к заявляемому соединению по назначению является изониазид (гидразид 4-пиридинкарбоновой кислоты), имеющий нижеприведенную структуру. Он подробно описан, например, в работе [3] и выбран в качестве прототипа.

Задача изобретения.

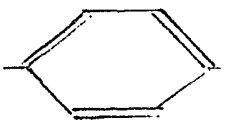
Задачей изобретения является поиск и выявление соединений, имеющих биологическую активность – антибактериальную и противовирусную - и, прежде всего, угнетающих жизнедеятельность микобактерий, чувствительных и устойчивых к другим антимикробным препаратам.

Сущность изобретения.

Поставленная задача решается путем синтеза и применения производных тиазинов общей формулы (1).



где: X = OH или O,

Y выбран из ряда NH – CN(Ph) – CH2 – COOH, NH  COOH, NH, O,

Z = ~~O~~ (пусто) или $CH_2 - CH_2$

При этом образуются следующие четыре конкретных биологически активных соединения:

при X = OH, Y = NH – CH – CH_2 – COOH, Z=O (пусто)
|
Ph

5-(α-фенил-β-карбоксиэтиламино)-4-гидрокси-2-фенил-6*H*-1,3-тиазин-6-он (I)

при X = OH, Y = NH  – COOH, Z = O (пусто)

5-(*п*-карбоксифенил-4-гидрокси-2-фенил-6*H*-1,3-тиазин-6-он (II),

при X = O, Y = NH, Z = CH_2 – CH_2

2-Фенил-7,8-дигидро-[1,3]-тиазино-[5,4-b] [1,4]-оксазин-4(6H)-он (III),

при X =O, Y = O, Z = CH_2 – CH_2

2-Фенил-6,7-дигидро-[1,4]-диоксино-[2,3-d]-тиазин-4-он (IV).

Раскрытие изобретения.

Сущность изобретения поясняется приведенными далее сведениями о синтезе всех заявленных соединений, идентификации их химической структуры и спектров, о результатах экспериментальных исследований его биологической активности и токсичности. Это -

- примеры синтеза соединений,
- выходы, константы и данные элементного анализа соединений (Таблица 1),
- спектры ЯРМ С растворов соединений (Таблица 2),
- спектры УФ и ПРМ в ДМСО - и частоты некоторых полос в ИК спектрах их суспензий в вазелиновом масле (Таблица 3),
- результаты экспериментальной оценки биологической активности и токсичности соединений, а именно –
  - действие соединений на микобактерии (с Таблицей 4),
  - действие соединений на грамотрицательные и грамположительные бактерии (с Таблицей 5),
  - действия соединений на вирус герпеса (с Таблицей 6),
  - максимальная токсическая доза

Примеры синтеза заявляемых соединений.

Заявляемые соединения получены следующим образом.

I. 5-(α-фенил-β-карбоксиэтиламино)- 4-гидрокси-2-фенил-6*H*-1,3-тиазин-6-он

К суспензии 1.25 ммоль 5-бром-4-гидрокси-2-фенил-6*H*-1,3-тиазин-6-она в 10 мл воды добавляли 5 мл 20%-ного водного раствора диметиламина. Смесь выдерживали 48 ч при 20°С, отфильтровывали от примесей и к фильтрату добавляли разбавленную соляную кислоту до pH 2.0-2.5. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до pH 6.0-7.0 в промывных водах и сушили.

II. 5-(*п*-карбоксифенил-4-гидрокси-2-фенил-6*H*-1,3-тиазин-6-он.

К суспензии 1.25 ммоль 5-бром-4-гидрокси-2-фенил-6*H*-1,3-тиазин-6-она в 10 мл воды добавляли 5 мл 20%-ного водного раствора диметиламина. Смесь выдерживали 48 ч при 20°С, отфильтровывали от примесей и к фильтрату добавляли разбавленную соляную кислоту до pH 2.0-2.5. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до pH 6.0-7.0 в промывных водах и сушили.

III. 2-Фенил-7,8-дигидро-[1,3]-тиазино-[5,4-b] [1,4]-оксазин-4(6H)-он.

Раствор 2.40 ммоль 5-(2-гидроксиэтиламино)-4-гидрокси-2-фенил-6*H*-1,3-тиазин-6-она в 20 мл хлористого тионила кипятили 30 мин, отгоняли растворитель. Остаток заливали водой, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали.

IV . 2-Фенил-6,7-дигидро-[1,4]-диоксино-[2,3-d]-тиазин-4-он .

Раствор 2.40 ммоль 5-(2-гидроксиэтокси)-4-гидрокси-2-фенил-6*H*-1,3-тиазин-6-она в 20 мл хлористого тионила кипятили 30 мин, отгоняли растворитель. Остаток заливали водой, выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали.

Таблица 1 - **Выходы, константы и данные элементного анализа заявленных соединений**

N	Выход, %	Т. пл.-, А	Rf, Б	Найдено, %				Формула	Вычислено, %			
				C	H	N	S		C	H	N	S
I	64.0	224-226	0.78В	61.9	4.3	7.4	8.7	$C_{19}H_{16}N_2O_4S$	61.9	4.3	7.6	8.7
II	61.2	258-260	0.65Б	59.8	3.4	9.2	9.0	$C_{17}H_{13}N_2O_4S$	59.8	3.8	8.2	9.3
III	43.8	123-125	0.55А	64.4	4.3	9.6	10.8	$C_{16}H_{10}N_2O_2S$	64.8	4.0	5.2	12.0
IV	34.7	124-126	0.61А	54.0	4.5	5.3	12.2	$C_{12}H_9NO_4S$	54.3			

Примечание. а) Соединения I и II перекристаллизовывали из водного диоксана.

б) Для проведения ТСХ использовали следующие системы растворителей: ацетон-толуол, 1:1 (А), этанол-хлороформ, 1:4 (Б), этанол-хлороформ, 1:6 (В).

Таблица 2 - **Положение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C растворов заявленных соединений в ДМСО.**

№	δ, м.д				
	C^2, C^4, C^6	C^5	C^4R^1	C^5R^2	Ph,
I	160.98, 161.12, 166.22	105.81	-	45.23, 64.12, 132.67, 132.89, 133.76, 134.76, 178.92	125.81, 129.43, 131.34, 132.20
II	161.00, 161.88, 167.14	106.81	-	133.67, 134.12, 134.89, 135.72, 179.64	125.93, 132.17 129.44, 131.42
III	162.09, 163.76, 165.06	100.87	-	43.07, 45.42	127.56, 130.41, 133.76, 135.63
IV	163.29, 163.81, 169.19	96.90	-	41.34, 44.32	127.42, 129.36, 133.99, 134.93

Заменяющий лист

Таблица 3 - **Спектры УФ и ПМР в ДМСО-d_6 и частоты некоторых полос в ИК спектрах их суспензий в вазелиновом масле.**

N	УФ спектр, λ_{max}, нм ($\varepsilon \times 10^{-1}$)	ИК спектр, ν, $см^{-1}$	Спектры ПМР, δ, м. Д.		
			Ar	OH	Другие сигналы
I	224 (1.72) 336 (0.98)	1650 (C=O) 3215 (NH)	7.65 м (5H) 7.74 м (5H)	11.98 с (1H) 12.67 с (1H)	3.65 с (2H, CH_2) 4.13 с (2H, CH_2) 5.02 с (1H, CH)
II	224 (0.72) 336 (0.65)	1650 (C=O) 3210 (NH)	7.64 м (5H) 7.87 м (4H)	11.05 с (1H) 11.67 с (1H)	-
III	252 (0.67) 345 (1.06)	1660 (C=O) 3220 (NH)	7.89 м (5H)	9.17 с (1H)	3.82 с (2H, CH_2) 4.03 с (2H, CH_2)
IV	252 (0.52) 345 (0.89)	1660 (C=O)	7.84 м (5H)	-	3.62 с (2H, CH_2) 3.93 с (2H, CH_2)

Экспериментальная оценка биологической активности и токсичности заявленных соединений.

Действие соединений на микобактерии

Для оценки антимикобактериального действия были использованы клинические изоляты *Mycobacterium tuberculosis* чувствительные к существующим препаратам (*M.tuberculosis* S) и обладающие множественной устойчивостью (*M.tuberculosis* R), нечувствительные к стрептомицину, изониазиду и рифампицину; стандартный штамм *Mycobacterium tuberculosis H37RW и Mycobacterium avium* – наиболее актуальный возбудитель микобактериозов. Минимальную ингибирующую концентрацию определяли методом серийных разведений на среде Школьникова, обогащенной инактивированной сывороткой крови.

Таблица 4. **Противотуберкулезная активность соединений**

N	Микроб	Концентрация в мкг/мл							
		32	16	8	4	2	1	0,5	Контроль культуры
I.	M.tuberculosis S	-	-	-	-	-	-	-/+	+
	M.tuberculosis R	-	-	-	-	-	-	-/+	+
	M.tuberculosis H37RW	-	-	-	-	-	-	-	+
	M.avium	-	-	+	+	+	+	+	+
II.	M.tuberculosis S	-	-	-	-	-/+	+	+	+
	M.tuberculosis R	-	-	-	-	-/+	+	+	+
	M.tuberculosis H37RW	-	-	-	-	-	+	+	+
	M.avium	-	-	+	+	+	+	+	+
III	M.tuberculosis S	-	-	-	-	-	-/+	+	+
	M.tuberculosis R	-	-	-	-	-	-/+	+	+
	M.tuberculosis H37RW	-	-	-	-	-	-	+	+
	M.avium	-	-	+	+	+	+	+	+
IV.	M.tuberculosis S	-	-	-	-	-	+	+	+
	M.tuberculosis R	-	-	-	-	-	+	+	+
	M.tuberculosis H37RW	-	-	-	-	-	+	+	+
	M.avium	-	-	-/+	+	+	+	+	+

"+" - наличие роста,

"-" - отсутствие видимого роста,

"-/+" – частичная задержка роста.

Все соединения показывают выраженную антимикобактериальную активность. В большей степени она проявляется по отношению к возбудителям туберкулеза. При этом вещества одинаково эффективны по отношению к штаммам чувствительным и резистентным к известным лекарственным препаратам, включая прототип.

Действие соединений на грамотрицательные и грамположительные бактерии

Минимальную ингибирующую концентрацию определяли методом серийных разведений на жидкой среде [6].. В тестировании использованы грамотрицательная *Escherichia coli* и грамположительный *Staphylococcus aureus*.

Таблица 5- **Определение минимальной ингибирующей концентрации**

Соединение	Минимальная ингибирующая концентрация в мкг/мл.	
	E.coli	*S. aureus*
I.	1-3	6-12
III.	1-3	100

Полученные данные указывают на наличие антимикробного действия по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям.

Действие соединений на вирус герпеса.

Вирусы выращивали на культуре клеток Vero (засевная доза - 10^2 ТИД50/мл) в 96луночном планшете при 37°С в CO^2-инкубаторе. Испытуемые соединения растворяли в ДМСО. После одночасовой инкубации вирус удаляли, меняли среду. Конечный результат учитывали через 36 часов инкубации при 37°С в атмосфере CO^2 по наличию цитопатического действия.

Таблица 6 - **Действие соединений на вирус герпеса**

Соединение	Процент подавления репродукции вируса			
Концентрация соединения	100 кг/мл	50 мкг/мл	25 мкг/мл	10 мкг/мл
Ацикловир	80	80	80	80
ДМСО	0	0	0	0
I	50	50	25	0
II	50	50	25	0
III	20	20	0	0
IV	20	20	0	0

Представленные данные свидетельствуют, что заявляемые соединения защищают клетки от репродукции вируса простого герпеса.

Максимальная токсическая доза.

Испытуемые соединения, перетертые в Твине 80, вводили белым нелинейным мышам массой 18-20 г с помощью желудочного зонда (300 мг/кг) или внутрибрюшинно (100 мг/кг). Каждая испытуемая группа включала 3 самца и 3 самки. За состоянием животных наблюдали в течение 72 часов.

При тестировании соединения III гибель животных и симптомы интоксикации отсутствовали как после внутрибрюшинного, так и после перорального введения вещества. Полученные результаты позволяют

утверждать, что токсичность остальных веществ, близких по строению к испытанному, так же не будет высокой.

Промышленная применимость.

Как было показано в разделе Примеры синтеза, вышеописанные производные тиазинов, у которых нами выявлена мощная биологическая активность, уверенно синтезируются и строго идентифицируются в лабораторных и промышленных условиях , при этом и исходные материалы и необходимая аппаратура давно и хорошо общеизвестны и освоены фармацевтической промышленностью..

Практически полученные результаты экспериментов по оценке биологической активности и токсичности соединений, приведенные в представленных Таблицах, показали, что заявляемые соединения обладают биологической активностью по отношению к грамотрицательным и грамположительным микроорганизмам, к микобактериям, ки вирусу простого герпеса. При этом соединения оказались малотоксичными.

Приведенные сведения доказывают достижение задач, поставленных изобретением: выявлены новые соединения – производные тиазина общей формулы (1), обладающие низкой токсичностью и широким спектром выраженного биологического действия, в частности, противомикробной и противовирусной.

Ссылочная литература.

1.Sepkowitz K.A., Raffalli J., Riley L., Kiehn T.E., Armstrong D. Tuberculesis in the AIDS ... , Clinical Microbiol. Rev., 1995, 8,2, pp.180-199.

2.The Merck Manual, 16 Ed., Merck Res. Lab., 1992, pp.101 –146.

3. Энциклопедия лекарственных средств, издание седьмое, Москва, «РЛС-2000», 2000 г, стр.351.

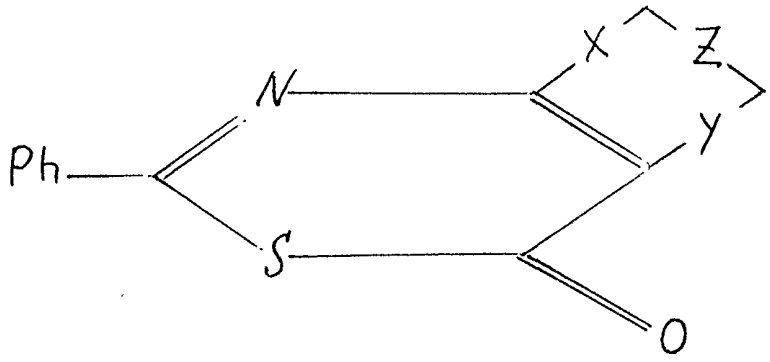
4.Impacts of antibiotic-resistant bacteria, Office of Technology Assessment Congress of the United States, OTA-H-629 (Washington, DC: U.S.1995)

5. Essential procedures for clinical Microbiology, Ed. In chief H.D.Isenberg, ASM Press Washington, DC, 838 pp.

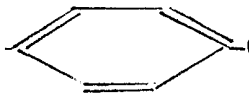
6. Irwin S.,Psychopharmacology, 1968, 13, P. 222-257.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ.

Производные тиазинов общей формулы (1)



где: X = OH или O,

Y выбран из ряда NH – CN – CH2 – COOH, NH  COOH, NH, O,

Ph

Z = Ø (пусто) или $CH_2 - CH_2$,

обладающие антибактериальным и противовирусным действием.

2. Соединение по п.1. отличающееся тем, что X = OH,

Y = NH – CH – CH_2 – COOH, Z=Ø (пусто)

Ph (I)

(5-(α-фенил-β-карбоксиэтиламино)- 4-гидрокси-2-фенил-6*H*-1,3-тиазин-6-он).

3. Соединение по п.1 , отличающееся тем, что X = OH,

Y = NH  COOH, Z = Ø (пусто) (II)

(5-(*п*-карбоксифенил-4-гидрокси-2-фенил-6*H*-1,3-тиазин-6-он).

4. Соединение по п.1. отличающееся тем, что X = O,

Y = NH, Z = $CH_2 - CH_2$ (III)

(2-Фенил-7,8-дигидро-[1,3]-тиазино-[5,4-b] [1,4]-оксазин-4(6H)-он).

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X =O,

Y = O, Z = $CH_2 - CH_2$ (IV)

2-Фенил-6,7-дигидро-[1,4]-диоксино-[2,3-d]-тиазин-4-он

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU00/00344

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 279/06, 513/04 // (C07D 513/04, 279:00, 265:28)(C07D 513/04, 279:00, 319:10)

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 279/06, 487/04, 513/04

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	RU 2135503 C1 (BSF AKTSIENGEZELSCHAFT) 27 August 1999 (27.08.99), the claims	1-5
A	RU 2127275 C1 (AGURON PHARMACEUTICALS, INC.) 10 March 1999 (10.03.99), the claims	1-5
A	SU 1189066 A1 (IRKUTSKY INSTITUT ORGANICHESKOI KHIMII SO AN SSSR) 07 December 1990 (07.12.90)	1-5
A	SU 423355 A1 (VSESOJUZNY NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKY KHIMIKO- FARMATSEVTICHESKY INSTITUT im. CERGO ORDZHONNIKIDZE et al.) 27 May 1995 (27.05.95), the claims	1-5

☐ 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
28 March 2001 (28.03.01)	05 April 2001 (05.04.01)
Name and mailing address of the ISA/ RU	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 00/00344

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
C07D 279/06, 513/04 // (C07D 513/04, 279:00, 265:28)(C07D 513/04, 279:00, 319:10)
Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:
C07D 279/06, 487/04, 513/04

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):

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	RU 2135503 C1 (БАСФ АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ) 1999.08.27, формула	1-5
A	RU 2127275 C1 (АГУРОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.) 1999.03.10, формула	1-5
A	SU 1189066 A1 (ИРКУТСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ СО АН СССР) 07.12.1990	1-5
A	SU 423355 A1 (ВСЕСОЮЗНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. СЕРГО ОРДЖОНИКИДЗЕ и др.) 27.05.1995, формула	1-5

☐ последующие документы указаны в продолжении графы С. ☐ 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.
T более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания иззобретения
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

Дата действительного завершения международного поиска: 28 марта 2001 (28.03.2001)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 05 апреля 2001 (05.04.2001)

Наименование и адрес Международного поискового органа:
Федеральный институт промышленной собственности
Россия, 121858, Москва, Бережковская наб., 30-1
Факс: 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА

Уполномоченное лицо:
Е. Липгарт
Телефон № (095)240-25-91