

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

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2012/078070 A1

(43) Дата международной публикации
14 июня 2012 (14.06.2012)

WIPO | РСТ

(51) Международная патентная классификация:
C07D 239/545 (2006.01) *A61K 9/12* (2006.01)
A01N 43/54 (2006.01) *A61K 9/70* (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01) *A61K 9/06* (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01) *A61P 9/02* (2006.01)

(21) Номер международной заявки: РСТ/RU2011/000140

(22) Дата международной подачи:
03 марта 2011 (03.03.2011)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2010149979 06 декабря 2010 (06.12.2010) RU

(72) Изобретатели; и

(71) Заявители : ТЕЦ, Виктор Вениаминович (TETS, Viktor Veniaminovich) [RU/RU]; ул. Ленсовета, 27-95, Санкт-Петербург, 196066, St.Petersburg (RU). ТЕЦ, Георгий Викторович (TETS, Georgy Viktorovich) [RU/RU]; ул. Пушкинская, 13-49, Санкт-Петербург, 191040, St.Petersburg (RU). КРУТИКОВ, Виктор

Иосифович (KRUTIKOV, Viktor Iosifovich) [RU/RU]; Суворовский пр., 61-207, Санкт-Петербург, 191015, St.-Petersburg (RU).

(74) Агент: САНДИГУРСКИЙ, Олег Львович (SANDIG-URSKI, Oleg Lvovich); а/я 146, Санкт-Петербург, 192007, St.Petersburg (RU).

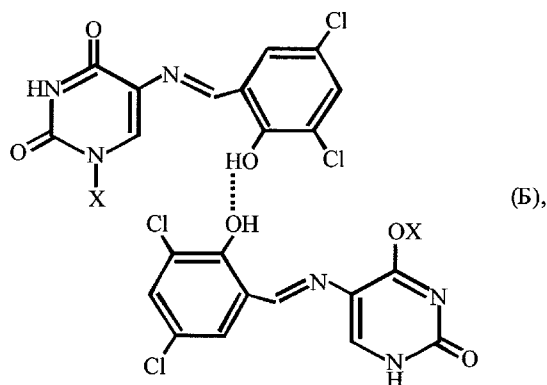
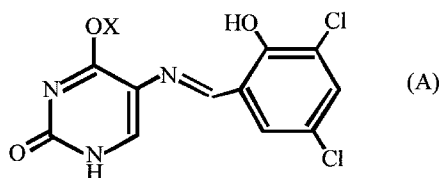
(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: FUNGICIDE

(54) Название изобретения : ФУНГИЦИДНОЕ СРЕДСТВО



(57) Abstract: The invention relates to fungicides and can be used for treating diseases caused by fungi, and also for preventing damage to various materials and agricultural products by fungi. The fungicide is a 2,4-dioxo-5-(2-hydroxy-3,5-dichlorobenzylidene)amino-1,3-pyrimidine salt of general formula: (A) or a dimer thereof: (B), where X is selected from the series consisting of: Na⁺, K⁺, Li⁺ and NH₄⁺. An effective preparation having anti-fungal activity with a broad spectrum of action is created.

(57) Реферат: Изобретение относится к средствам для уничтожения грибов и может быть использовано для лечения заболеваний, вызванных грибами, а также предотвращения порчи грибами различных материалов и сельскохозяйственных продуктов. Фунгицидное средство представляет собой соль 2,4-диоксо-5-(2-гидрокси-3,5-дихлорбензилиден)амино-1,3-пиримидина общей формулы: (A) или ее димер: (B) где X выбран из ряда: Na⁺, K⁺, Li⁺, NH₄⁺. Создан эффективный препарат с противогрибковой активностью широкого спектра действия.



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, 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)*

5

10

Фунгицидное средство

Область техники

15

Изобретение относится к средствам для уничтожения грибов и может быть использовано для лечения заболеваний, вызванных грибами, а также предотвращения порчи грибами различных материалов и сельскохозяйственных продуктов.

20

Предшествующий уровень техники

Как известно, одну из наиболее серьезных проблем современной медицины, ветеринарии и растениеводства представляют грибковые, а также бактериальные и вирусные заболевания, многие из которых крайне плохо поддаются лечению. Это связано как с недостаточной эффективностью существующих

препаратов, так и их быстрой изменчивостью микробов, приводящей к появлению устойчивых форм, Fidel P.L. Jr, Vazquez J.A., Sobel J.D. *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis and clinical disease with comparison to *C.albicans* 1999, 1:80-96. White
5 T. Antifungal drug resistance in *Candida albicans* ASM News 8:427-433.

Схожие проблемы актуальны для ветеринарии и промышленности, где широко распространена порча продуктов, связанная с развитием и распространением микроорганизмов.

10 Наиболее известными препаратами для лечения грибковых заболеваний являются нистатин, амфотерицин В, флюконазол и тербинафин (Энциклопедия лекарств РЛС-2009, РЛС, 2009, Москва стр. 928). Вместе с тем, каждый из препаратов имеет определенные недостатки. Флюконазол, несмотря на широкий спектр действия,
15 проявляет, главным образом, фунгистатический эффект [Pharmaceutical microbiology. Ed. by W.B.Hugo and A.D.Russel Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987, 511 p]. Флюконазол также применяется для предотвращения порчи грибами растений и сельскохозяйственных продуктов. Известно также применение
20 флюконазола в архивном деле для обработки бумаги. Тербинафин не убивает дрожжеподобные грибы. Это крайне затрудняет использование этих препаратов для лечения людей с ослабленной иммунной системой. Другим распространенным препаратом является нистатин. Его главным недостатком следует считать
25 низкую активность против многоклеточных грибов. Наиболее активным противогрибковым препаратом является амфотерицин В,

однако он является крайне токсичным и плохо переносимым пациентами при лечении различных микозов.

В качестве прототипа настоящего изобретения принят препарат флюконазол – 2-(2,4-дифторфенил)-1,3-бис(1H-1,2,4-
5 триазол-1-ил)-2-пропанол)

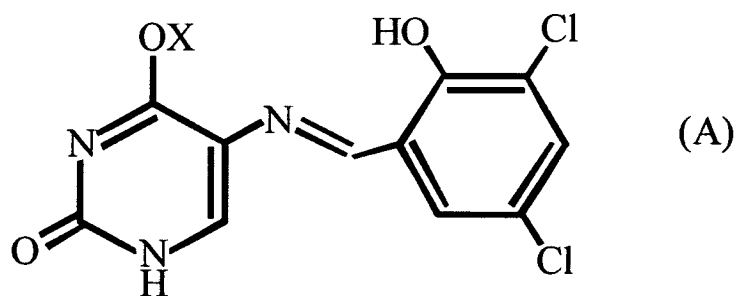
(<http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A4%D0%BB%D1%83%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D0%B0%D0%B7%D0%BE%D0%BB>).

Раскрытие изобретения

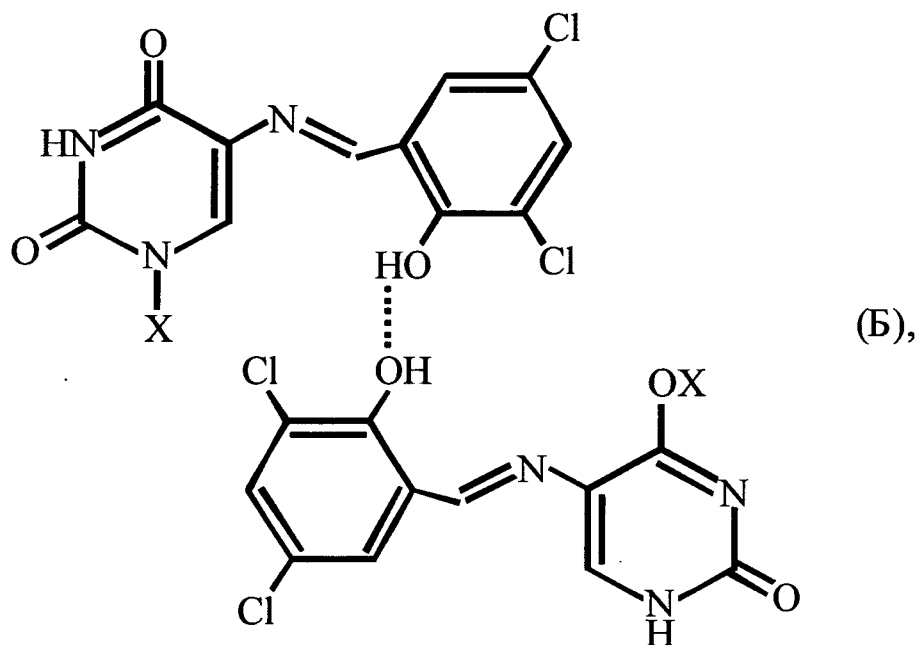
10

Задачей настоящего изобретения является создание эффективного препарата с противогрибковой активностью широкого спектра действия.

Согласно изобретению поставленная задача решается путем
15 синтеза фунгицидного средства, которое представляет собой соль 2,4-диоксо-5-(2-гидрокси-3,5-дихлорбензилидиен)амино-1,3-пиримидина общей формулы:



или ее димер:



где X выбран из ряда: Na^+ , K^+ , Li^+ , NH_4^+ .

Заявителем не выявлены источники, содержащие информацию о технических решениях, идентичных настоящему изобретению, что позволяет сделать вывод о его соответствии критерию «Новизна» («N»).

Заявителем не обнаружены какие-либо источники информации, содержащие сведения о влиянии заявленных отличительных признаков на достигаемый вследствие их реализации технический результат. Это, по мнению заявителя, свидетельствует о соответствии данного технического решения критерию «изобретательский уровень» («IS»).

Краткое описание чертежей

15

В дальнейшем изобретение поясняется подробным описанием примеров его осуществления со ссылками на чертежи, на которых представлены:

на фиг.1 – усредненная динамика концентрации заявленного вещества в плазме крови экспериментальных животных при введении заявленного вещества (формы А и Б) в виде вагинальных суппозитория;

5 на фиг.2 – усредненные фармакокинетические кривые концентрации заявленного вещества в плазме крови экспериментальных животных при энтеральном введении в виде капсул.

10 Лучший вариант осуществления изобретения

Синтез заявленного вещества.

К 21,5 г 5-аминоурацила (0.17 моль) прибавили 7 г едкого натра (0.175 моль), растворенного в 350 мл воды. Смесь нагрели на
15 кипящей водяной бане до полного растворения 5-аминоурацила. Затем к реакционной массе при температуре кипящей водяной бани порциями при перемешивании добавили 32 г 3,5-дихлорсалицилового альдегида (0.17 моль), растворенного в 150 мл горячего этанола. Для количественного перенесения альдегида в
20 реакционную колбу посуду, в которой его растворяли, обмыли 50 мл этанола. При этом в колбе выпадал осадок оранжево-красного цвета. Затем реакционную массу перемешивали еще в течение 30 минут на водяной бане, охлаждали постепенно до комнатной температуры. Полученный осадок отфильтровали, промыли
25 последний 300 мл этанола и высушили. Из фильтрата на ротаторном испарителе отогнали 600 мл водного этанола. Из оставшейся смеси отфильтровали на фильтре Шотта 75,5 г целевого соединения.

Выход целевого продукта, от теоретически возможного, составил 98 %.

Аналогично получают калиевую, литиевую и алюминиевую соли 2,4-диоксо-5-(2-гидрокси-3,5-дихлорбензилидиен)амино-1,3-
5 пиримидина.

Получение димера натриевой соли 2,4-диоксо-5-(2-гидрокси-3,5-дихлорбензилидиен)амино-1,3-пиримидина осуществляется следующим образом.

В колбу помещали 0,4 г едкого натра и 100 мл 90%-ного
10 этанола. Смесь нагревали при 40°C до полного растворения едкого натра. Для удаления нерастворенных карбоната и хлорида натрия реакционную массу очищали фильтрованием. К полученному раствору добавляли порциями 12.7 г 5-аминоурацила при температуре 40°C. Полученную реакционную массу перемешивали
15 на кипящей водяной бане до полного растворения aminoурацила. Параллельно в 400 мл 90%-ного этанола растворяли 19.1 г 3.5-дихлорсалицилового альдегида. Полученный раствор по каплям при перемешивании и температуре кипящей водяной бани добавляли к раствору натриевой соли 5-аминоурацила. Практически сразу
20 начинал выпадать осадок оранжево-красного цвета. После прибавления всего спиртового раствора альдегида реакционную массу продолжали нагревать на кипящей водяной бане в течение 0.5 ч. После охлаждения реакционной массы до комнатной температуры осадок отфильтровывали, промывали 100 мл 96%-ного
25 этанола и высушивали. Выход целевого продукта составлял 98 %.

Аналогично получают димеры других солей 2,4-диоксо-5-(2-гидрокси-3,5-дихлорбензилидиен)амино-1,3-пиримидина.

Для воздействия на грибы используют различные растворы или другие формы, приготовленные на основе заявленного фунгицидного средства.

Фармацевтические соединения для лечения заболеваний, вызываемых грибами, которые можно изготовить из заявленного вещества, включают их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые наполнители, адъюванты и транспортеры. Вещества, которые можно использовать в соединениях с заявленным веществом, могут включать поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу и некоторые другие вещества: кукурузный крахмал, тальк, каолин, бентониты, аэросил, тальк, каолин, бентониты, сахар свекловичный, сахар молочный, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, и некоторые другие.

Фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемый наполнитель, адъювант, транспортер могут включать обменные ионы, окись алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, буферные растворы, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, частичную смесь глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли и электролиты, такие как сульфат протамина, Na_2HPO_4 , K_2HPO_4 , хлорид натрия, соли цинка, коллоидную двуокись кремния, трисиликат магния, поливинила пирролидон, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, воск, полиэтилен-полипропилен блок-полимеры и ланолин.

Фармацевтические препараты, включающие заявленное вещество, можно применять перорально, парэнтерально при помощи спрея, местно, ректально, назально, лингвально, вагинально или при помощи имплантатов.

- 5 Фармацевтические средства на основе изобретения могут быть изготовлены в виде стерильного препарата для инъекций, как в виде водного раствора, так и в виде масляной суспензии. Эта суспензия может быть создана известным способом, применяющимся для изготовления подобных лекарственных форм,
- 10 с использованием любых подходящих детергентов и других вспомогательных веществ (твин-80). Для стерильного препарата, как в виде раствора, так и в виде суспензии, растворителем или жидкой основой может служить любое нетоксичное парэнтерально приемлемое вещество, например, 1,3-бутанедиол. Приемлемыми
- 15 транспортерами и растворителями могут быть маннитол, вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Для создания масляного раствора вещества нужно использовать нелетучие растительные масла, которые традиционно применяют для создания масляных растворов или суспензий. Для этой цели
- 20 подходит любое нейтральное нелетучее масло, включая синтетические моно- и диглицериды, жирные кислоты. Для создания инъекционных препаратов можно использовать олеиновую кислоту и глицериды, оливковое или касторовое масла, особенно их полиоксиэтилированные производные. В состав
- 25 масляных растворов и суспензий могут также входить в качестве стабилизаторов и детергентов длинноцепочечные спирты или другие схожие с ними вещества.

Фармацевтические препараты на основе изобретения могут назначаться перорально в любой без ограничения приемлемой для перорального применения дозировке и форме, включая капсулы, таблетки, водные растворы и суспензии. В случае таблеток в качестве наполнителя можно использовать лактозу и кукурузный крахмал. В качестве технологической добавки можно использовать стеарат магния. Если препарат для перорального применения производится в виде капсулы, то в качестве наполнителей применяют лактозу и кукурузный крахмал. Если лекарственная форма производится в виде водной суспензии, то к действующему веществу можно добавить эмульгаторы и вещества, придающие препарату сладкий вкус, приятный запах и цвет.

Фармацевтические препараты на основе изобретения могут назначаться в форме суппозитория для ректального или вагинального применения. Эти лекарственные формы могут быть приготовлены путем смешивания заявленного вещества с подходящим нераздражающим наполнителем, твердым при комнатной температуре, но размягчающимся при ректальной или вагинальной температуре. В качестве наполнителей могут быть использованы масло какао, пчелиный воск, полиэтиленгликоли.

В фармацевтических препаратах для нанесения на кожу действующее вещество следует сочетать с подходящей мазевой основой, в которой это вещество может находиться в растворенном состоянии или в виде суспензии. Мазевая основа может включать минеральные масла, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, смесь полиоксиэтилена и полиоксипропилена, эмульгирующий воск и воду, а также кремы. Фармацевтические

препараты на основе заявленного вещества могут также быть применимы к нижним отделам кишечника в виде ректальных суппозиториев или другой подходящей лекарственной формы.

На основе заявленного вещества могут также быть созданы
5 такие лекарственные формы для наружного применения, как пластырь, назальные аэрозоли или ингаляторы. Такие формы можно создать, используя уже существующие технологии, применяемые для производства подобных форм. В качестве жидкой фазы для растворения заявленного вещества можно использовать
10 изотонический раствор хлорида натрия (физиологический раствор), при этом стабилизатором может служить бензиловый спирт или любое подходящее для этого вещество, активатором всасывания, чтобы увеличить биодоступность, могут служить фторкарбоны.

Препарат, приготовленный на основе заявленного вещества,
15 может быть использован в дозах от 0,01 до 25 мг активного вещества на 1 кг веса пациента от 1 до 5 раз в сутки.

Пролонгированные формы с эффектом усиления действия активного вещества могут быть получены на основе липосом или комплексов с полимолочной кислотой.

20 Заявленное фунгицидное вещество может также использоваться для лечения животных и борьбы с грибами, поражающими различные материалы, сельскохозяйственные культуры и продукты.

Примеры изучения биологической активности препаратов,
25 приготовленных на основе заявленного фунгицидного вещества.

Пример 1. Определение минимальной подавляющей концентрации заявленного вещества (формы А и Б) на одноклеточные грибы.

Грибы выращивали на среде Сабуро. Действие вещества
5 оценивали методом серийных разведений.

Полученные данные указывают, что заявляемое средство превосходит по активности препарат сравнения.

Пример 2. Определение минимальной подавляющей концентрации заявляемого средства на многоклеточные грибы.

10 Показанные данные свидетельствуют о высокой активности заявленного средства, значительно превосходящей активность препарата сравнения.

Пример 3. Оценка фунгицидного действия.

В качестве тест-микроорганизмов использовали устойчивые к
15 дезинфицирующим средствам штаммы грибов рода кандида (*Candida albicans* штамм 15) и трихофитон (*Trichophyton gypseum*), которые выращивали на среде Сабуро.

Формы А и Б растворяли в стерильной дистиллированной воде.

20 Использовали метод серийных разведений в микропланшетах. Растворенное вещество титровали в питательной среде, затем вносили тест-микроорганизмы и через определенные промежутки времени обеззараживания добавляли нейтрализатор – 0,1%-ный раствор лимонной кислоты. После экспозиции 1-2 мин проводили
25 высевы из каждой лунки на твердые питательные среды.

Изучены концентрации вещества: 0,1 – 0,05 – 0,025 – 0,0125% по препарату при времени действия 1, 3, 5, 10, 20, 30 минут и 1,0 – 1,5 – 3,0 и 24 ч.

Все посевы инкубировали при оптимальной температуре в течение 24 часов.

Фунгицидный эффект оценивали по наличию или отсутствию роста микроорганизмов на питательных средах.

Установлено, что заявленное вещество в формах А и Б обеспечивает гибель грибов рода трихофитон в концентрации 0,1% и кандиды в концентрации 0,025% при времени воздействия 24 ч.

Препарат сравнения в указанных условиях не вызывал гибели микробов. Это соответствует данным о том, что препарат сравнения обладает только фунгистатическим эффектом.

Пример 4. Исследование концентрации заявленного вещества в плазме крови экспериментальных животных при введении заявленного вещества (формы А и Б) в виде вагинальных суппозиториях.

Усредненная динамика концентрации «С» заявленного вещества как в форме А, так и Б в плазме крови экспериментальных животных при вагинальном введении препарата (в линейных координатах) не зависит от формы (А или Б).

Разброс индивидуальных значений умеренный: коэффициент вариации CV составил 18–42%.

Таким образом при вагинальном введении вещества можно достичь не только местного действия препарата, но и его поступления в системный кровоток.

Пример 5. Концентрация заявленного вещества в плазме крови экспериментальных животных при энтеральном введении в виде капсул.

Результаты измерения концентрации «С» вещества в плазме крови кроликов при его пероральном введении, (капсулы 0.15 г) в виде усредненных фармакокинетических кривых отображены на рисунке и не зависят от формы заявленного вещества.

После введения вещество начинало проникать в системный кровоток примерно через 15 минут, достигало максимального уровня через 2 часа (около 160 мкг/мл), после чего постепенно выводилось из организма и через 24 часа после введения определялось в плазме крови в минимальных количествах (около 20 мкг/мл). Разброс индивидуальных значений умеренный: коэффициент вариации CV составил 8–22%.

Пример 6. Действие заявленного фунгицидного средства на грибы, вызывающие болезни растений, а также порчу сельскохозяйственных продуктов.

В экспериментах использованы различные грибы – вегетативные формы и споры *Alternaria alternata*, *Fusarium moniliforme*, *Botrytis* spp. вызывающие заболевания растений, а также порчу сельскохозяйственных продуктов.

Биоцидные свойства испытаны на спорах культур грибов, Оптическая плотность посевной дозы – $pE=0,310$.

Пример 7. Действие заявленного фунгоцидного средства на грибы, вызывающие порчу бумаги, древесины и их красителей.

В экспериментах использованы различные грибы – вегетативные формы и споры *Aspergillus niger*, *Penicillium ochrochloron*, вызывающие порчу бумаги, древесины и их красителей.

Биоцидные свойства испытаны на спорах культур грибов,
5 Оптическая плотность посевной дозы – $pE=0,310$.

Приведенные выше примеры подтверждают высокую активность заявленного фунгицидного средства в обеих формах (соль 2,4-диоксо-5-(2-гидрокси-3,5-дихлорбензилидиен)амино-1,3-пиримидина или ее димер) в отношении грибов, вызывающих
10 заболевания животных, растений, а также порчу сельскохозяйственных продуктов и различных материалов.

Таким образом, результаты изучения заявленного вещества показали, что оно обладает широким спектром противогрибковой активности, действует на одно- и многоклеточные грибы и их
15 споры (трихофитоны и аспергиллы), действуют на штаммы, устойчивые к дезинфектантам, оказывает фунгицидное действие. Вещество обеспечивает не только местное действие, но и поступление его в системный кровоток при использовании разных форм введения.

20

Промышленная применимость

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

Результаты определения минимальной подавляющей
концентрации заявленного вещества (формы А и Б) на
одноклеточные грибы

Таблица 1

Вещество	Минимальная подавляющая концентрация (мкг/мл)				
	C.albicans	C. glabrata	C.krusei	C. parapsilosis	S. cerevisiae
Флюконазол	2	64	32	0.250	0,125
А	1	0,125	1	0.250	0,125
Б	1	0,250	1	0.125	0,125

5

Результаты определения минимальной подавляющей
концентрации заявляемого средства на многоклеточные грибы

Таблица 2

Вид многоклеточных грибов	Минимальная подавляющая концентрация (МПК) (мкг/мл)		
	Флюконазол	А	Б
Aspergillus	64	2	2
Mucor	64	1	1

10

Действие заявленного фунгицидного средства на грибы,
вызывающие болезни растений, а также порчу
сельскохозяйственных продуктов

Таблица 3

Споры грибов (смесь)	Минимальная подавляющая (биоцидная) концентрация вещества (мкг/мл).		
	А	Б	Флюконазол
A.alternata	4,0	2.0	32
F.moniliforme	8.0	4.0	64
Botrytis spp	8.0	4.0	64

5

Действие заявленного фунгицидного средства на грибы,
вызывающие порчу бумаги, древесины и их красителей

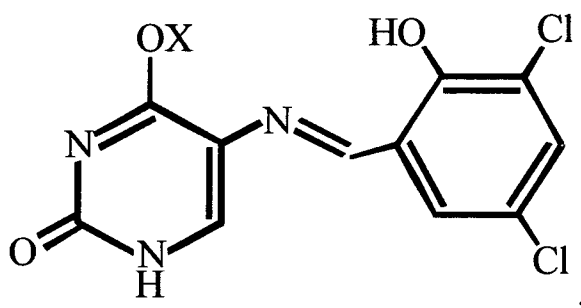
Таблица 4

Споры грибов (смесь)	Минимальная подавляющая (биоцидная) концентрация (МПК) вещества (мкг/мл).		
	А	Б	Флюконазол
Aspergillus niger	2,0	1.0	64
Penicillium ochro-chloron	8.0	4.0	64

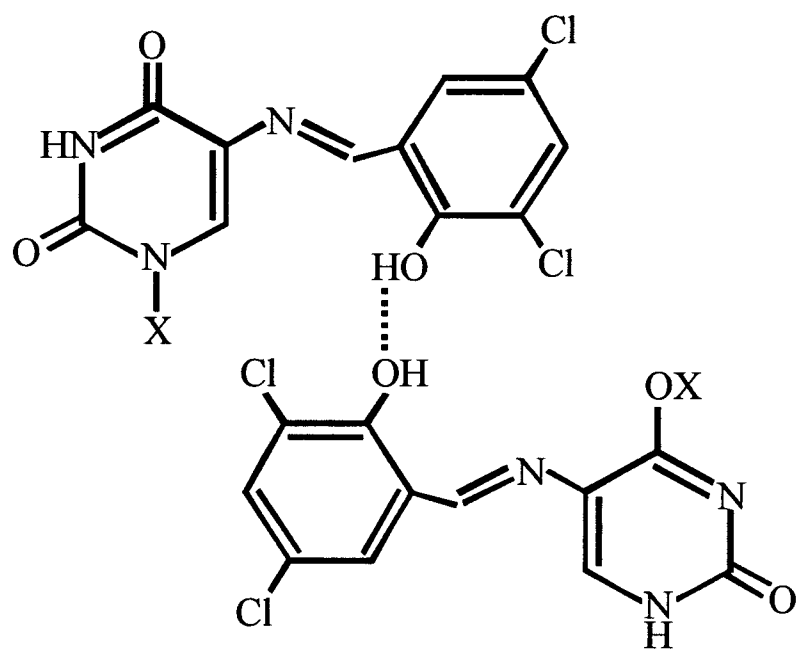
10

Формула изобретения

Фунгицидное средство, отличающееся тем, что
представляет собой соль 2,4-диоксо-5-(2-гидрокси-
5 3,5-дихлорбензилидиен)амино-1,3-пиримидина:

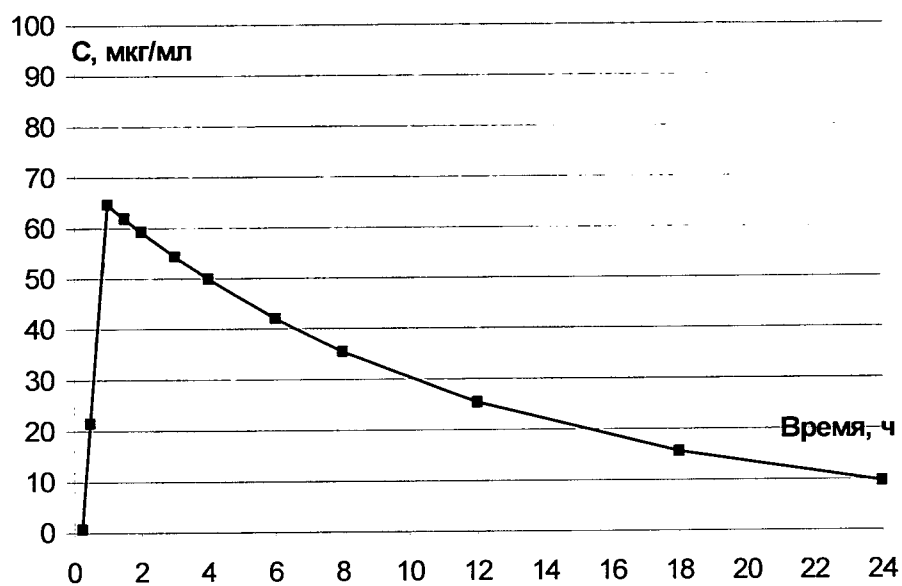


или ее димер:

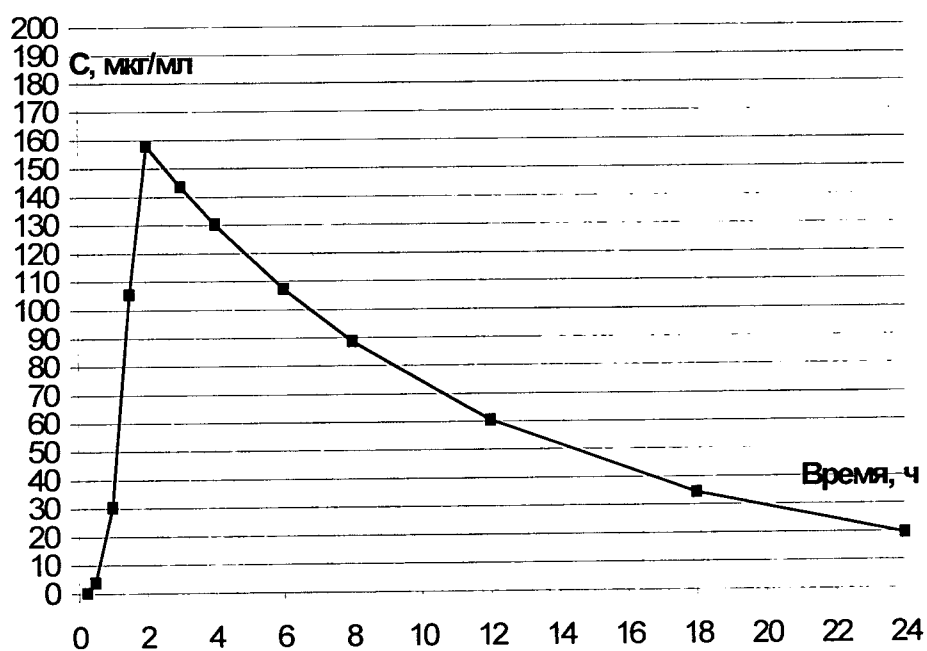


где X выбран из ряда: Na^+ , K^+ , Li^+ , NH_4^+ .

1/1



Фиг. 1



Фиг. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2011/000140

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see supplemental sheet

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 239/545, A01N 43/54, A01P 3/00, 31/10, A61K 9/06, 9/12, 9/70, A61P 9/02

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)

STN, RUPAT, EAPO, Esp@cenet, PAJ, USPTO, CIPO, DEPATIS, PCT Online, DWPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RU 2260590 C1 (TETS VIKTOR VENIAMINOVICH) 20.09.2005 [on-line] Found from BD esp@cenet, the claims, p. 4, lines 1-34, p. 5, line 1 - p. 7, line 13, p. 9, line 29 - p. 10, line 20	1
X	KRUTIKOV V.I. et al.. 5-Arilidenaminouratsily. I. Sintez, vliyanie fiziko-khimicheskikh parametrov na uroven biologicheskoy aktivnosti. Zhurnal obschey khimii St.Petersburg, «Nauka», 2009, vol. 79 (141), vip. 5, p. 813-818, p. 817, lines 1-3 after tables and experimental section, p. 818, example, table 1, compound 1M	1
A	RU 2198166 C2 (ASHKINAZI RIMMA ILINICHNA) 10.02.2003 [on-line] Found from esp@cenet, p.p. 1, 13 the claim, table 1, compound XII, p. 3, line 52 - p. 4, line 40	1
A	US 3361745 A (G.D. SEARLE & CO.) 02.01.1968, p. 1 the claims, column 1, lines 10-40, column 2, lines 1-10	1
A	TYUKABKINA N.A. et al., Bioorganicheskaya khimiya Moscow «Drofa» 2005, p. 304-305	1



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 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

29 July 2011 (29.07.2011)

Date of mailing of the international search report

25 August 2011 (25.08.2011)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 239/545 (2006.01)

A01N 43/54 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 9/02 (2006.01)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки
PCT/RU 2011/000140

A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ		см. дополнительный лист
Согласно Международной патентной классификации МПК		
B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА		
Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации) C07D 239/545, A01N 43/54, A01P 3/00, 31/10, A61K 9/06, 9/12, 9/70, A61P 9/02		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки		
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) STN, RUPAT, EAP0, Esp@cenet, PAJ, USPTO, CIPO, DEPATIS, PCT Online, DWPI		
C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	RU 2260590 C1 (ТЕЦ ВИКТОР ВЕНИАМИНОВИЧ) 20.09.2005 [он-лайн] Найдено из БД esp@cenet, формула, с. 4, строки 1-34, с. 5, строка 1 – с. 7, строка 13, с. 9, строка 29 – с. 10, строка 20	1
X	КРУТИКОВ В.И. и др. 5-Арилиденаминоурацилы. I. Синтез, влияние физико-химических параметров на уровень биологической активности. Журнал общей химии, Санкт-Петербург, «Наука», 2009, т. 79 (141), вып. 5, с. 813-818, с. 817, строки 1-3 после таблицы и экспериментальная часть, с. 818, пример, табл. 1, соединение 1м	1
A	RU 2198166 C2 (АШКИНАЗИ РИММА ИЛЬИНИЧНА) 10.02.2003 [он-лайн] Найдено из БД esp@cenet, п.п. 1, 13 формулы, табл. 1, соединение XII, с. 3, строка 52 – с. 4, строка 40	1
A	US 3361745 A (G.D. SEARLE & CO.) 02.01.1968, п. 1 формулы, кол. 1, строки 10-40, кол. 2, строки 1-10	1
A	ТЮКАВКИНА Н.А. и др., Биоорганическая химия. Москва «Дрофа» 2005, с. 304-305	1
☐ последующие документы указаны в продолжении графы C. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* 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.		
“Р” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета		
Дата действительного завершения международного поиска 29 июля 2011 (29.07.2011)	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 25 августа 2011 (25.08.2011)	
Наименование и адрес ISA/RU: ФИПС, РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1 Факс: (499) 243-33-37	Уполномоченное лицо: С. Полякова Телефон № (499) 240-25-91	

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки
PCT/RU 2011/000140

C07D 239/545 (2006.01)

A01N 43/54 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61K 9/12 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61P 9/02 (2006.01)