

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490422 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.30

(22) Дата подачи заявки
2024.03.07

(51) Int. Cl. C07C 15/16 (2006.01)
C07D 339/04 (2006.01)
C07F 9/24 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/385 (2006.01)
A61K 31/683 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 2023105416

(32) 2023.03.09

(33) RU

(71) Заявитель:

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (RU)

(72) Изобретатель:

Владыкин Александр Львович,
Захарова Екатерина Константиновна,
Севко Дарья Анатольевна, Стройлов
Виктор Сергеевич, Титов Илья
Юрьевич (RU)

(74) Представитель:

Ловцов С.В., Левчук Д.В., Вилесов
А.С., Стукалова В.В., Коптева Т.В.,
Гавриков К.В. (RU)

(57) Изобретение относится к медицине, в частности к группе соединений, которые могут найти применение в качестве средств, обладающих протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта (например, гепатопротекторных средств). Изобретение также относится к лекарственному средству и фармацевтической композиции, обладающей протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта, включающей соединение из указанной группы в эффективном количестве и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Осуществление изобретения позволяет создать фармацевтическую композицию и лекарственный препарат с улучшенной гепатопротекторной активностью, а также расширить арсенал гепатопротекторных средств.

A1

202490422

202490422

A1

НОВЫЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

Область техники

Изобретение относится к областям химии, фармацевтики и химико-фармацевтической промышленности, а именно к новым соединениям – аналогам 5-(4-метоксифенил)-3Н-1,2-дитиол-3-тиона (соединение **S1**) и производным 3-трифторметил- α -этилбензгидрола (соединение **S2**), которые могут найти применение для лечения таких заболеваний печени и билиарной системы, как, например, неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени (все стадии, включая стеатоз); стеатогепатит вирусной и невирусной этиологии; фиброз и цирроз печени; токсические поражения печени; состояния, сопровождающиеся внутри- и внепеченочным холестазом; наследственные и приобретенные состояния, сопровождающиеся гипербилирубинемией.

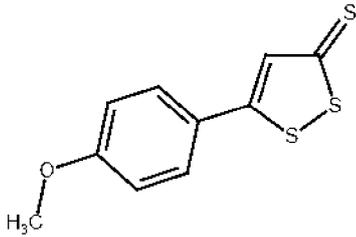
Уровень техники

На сегодняшний день заболевания печени являются одними из наиболее сложных и проблемных. Для них характерны неспецифические проявления, что обуславливает трудности в диагностике, особенно на ранних стадиях течения. Заболевания печени часто приводят к преждевременной смерти и наносят значительный социально-экономический ущерб обществу.

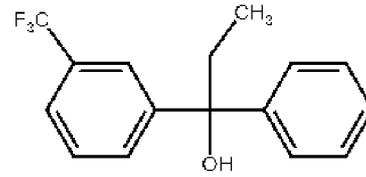
Одним из подходов к лечению и профилактике метаболических, воспалительных, инфекционных, холестатических, токсических и других заболеваний печени является применение средств, повышающих устойчивость печени к патологическим воздействиям, усиливающих ее детоксицирующую функцию, способствующих регрессу биохимических и гистологических изменений гепатобилиарной системы. Такие средства обладают протекторным действием в отношении печени и их выделяют в отдельную группу - гепатопротекторы. Известным примером гепатопротекторов является силибалин, который представляет собой алкалоид из экстракта плодов расторопши пятнистой. Его гепатопротекторное действие объясняется антиоксидантной активностью. Другими примерами гепатопротекторов являются катерген и ацетилцистеин. Значительное распространение на территории России нашли препараты природного происхождения, например, экстракты зверобоя, солодки и семян тыквы (М.Д.Машковский, Лекарственные средства, Т.1, 2002, М.: ООО Издательство Новая Волна, ISBN:5-7864-0128-6, Глава II. Гепатопротекторные средства, с.506-508).

В настоящей заявке раскрываются новые аналоги 5-(4-метоксифенил)-3Н-1,2-дитиол-3-тиона (соединение **S1**) и производные 3-трифторметил- α -этилбензгидрола

(соединение **S2**) в качестве средств, обладающих протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта (например, гепатопротекторных средств).



5-(4-метоксифенил)-3H-1,2-дитиол-3-тион (соединение **S1**)



3-трифторметил- α -этилбензгидрол (соединение **S2**)

5-(4-Метоксифенил)-3H-1,2-дитиол-3-тион (соединение **S1**)

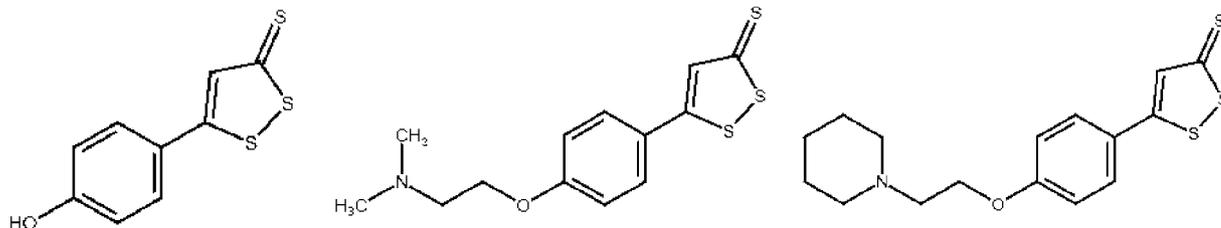
Для соединения **S1** известно применение в лечении ксеростомии (T.HAMADA et al., Treatment of xerostomia with the bile secretion-stimulating drug anethole trithione: a clinical trial, THE AMERICAN JOURNAL OF THE MEDICAL SCIENCES, 1999, V.318, N.3, pp.146-151, doi:10.1016/S0002-9629(15)40606-8), некоторых видов рака (B.S.REDDY et al., Chemoprevention of colon carcinogenesis by organosulfur compounds, CANCER RESEARCH, 1993, T.53, N.15, pp.3493-3498). Сообщается о применении в качестве дополнительной терапии при холецистите, желчнокаменной болезни, расстройстве желудка и хроническом гепатите (CN 1771938 A).

Механизм действия соединения **S1** на организм человека достоверно неизвестен. Считается, что в процессе его метаболизма в организме человека высвобождается сероводород (H_2S), который в небольших концентрациях является сигнальной молекулой, запускающей модулирующее действие на слизистые оболочки. Такое действие обеспечивает выраженный противовоспалительный эффект (L.LAZZARATO et al., New nitric oxide or hydrogen sulfide releasing aspirins, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2011, V.54, N.15, pp.5478-5484, doi: 10.1021/jm2004514).

Несмотря на высокую активность и низкую токсичность, соединение **S1** плохо растворимо в воде. С этим связаны ограничения в выборе лекарственных форм и в дальнейшем клиническом применении (M.BONA et al, Water/n-octanol partition coefficients of 1,2-dithiole-3-thiones, JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 1995, V.84, N.9, pp.1107-1112, doi:10.1002/jps.2600840914). Поэтому проводятся исследования, направленные на поиск производных и пролекарств соединения **S1** с оптимальным балансом активности и растворимости.

В статье P.CHEN et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of the aqueous prodrugs of desmethyl anethole trithione with hepatoprotective activity, EUROPEAN JOURNAL

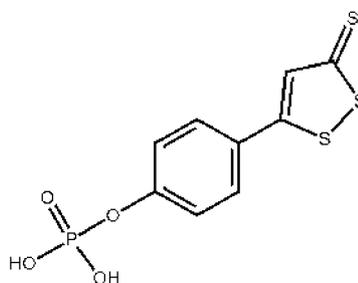
OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2010, V.45, N.7, p.3005-3010 получены производные соединения **S1**, замещенные диметиламино-группой, пирридинилом, морфолинилом, пиперидинилом и другими амино-группами. Исследования *in vitro* и *in vivo* указанных соединений показали, что они способны метаболизироваться в организме до десметилированного производного (соединение **S3**), которое обуславливает гепатопротекторную активность.



5-(4-гидроксифенил)-3H-
1,2-дитиол-3-тион
(соединение **S3**)

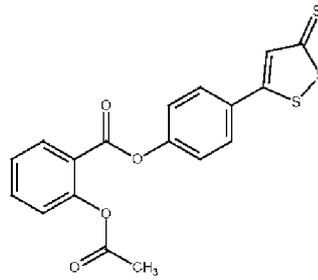
Примеры соединений из статьи авторов P.CHEN et al.

В статье S.HUANG et al. Synthesis, characterization, and *in vivo* evaluation of desmethyl anethole trithione phosphate prodrug for ameliorating cerebral ischemia-reperfusion injury in rats, ACS OMEGA, 2020, V.5, N.9, pp.4595-4602 было получено производное **S1**, содержащее фосфатную группу. Соединение в условиях *in vivo* обладает улучшенной растворимостью и быстро претерпевает метаболическое превращение в организме до соединения **S3**.



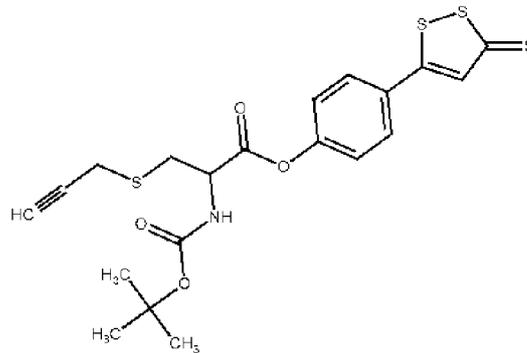
Пример соединения из статьи авторов S.HUANG et al.

В научно-технической литературе также изучены конъюгаты соединения **S1** с некоторыми другими лекарственными средствами. Так, в работе L.LAZZARATO et al., New nitric oxide or hydrogen sulfide releasing aspirins, JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2011, V.54, N.15, pp.5478-5484 для увеличения противовоспалительного действия был получен конъюгат с аспирином.



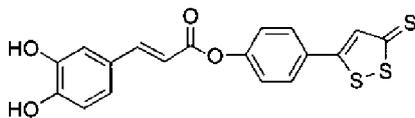
Пример соединения из статьи авторов L.LAZZARATO et al.

Известен конъюгат соединения **S1** с пропаргилцистеином, для которого в заявке WO2017202266A1 было продемонстрировано применение для лечения и профилактики нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера.

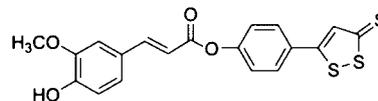


Пример соединения из заявки WO2017202266A1

Кроме того, в литературе, в статье E.GABRIELE et al., New sulfurated derivatives of cinnamic acids and rosmarinic acid as inhibitors of STAT3 and NF- κ B transcription factors, JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY, 2017, V.32, N.1, pp.1012-1028, встречается исследование противораковой активности производных соединения S1, например, такого как гибрида дитиолетион-кофеиновая кислота (соединение 24 в статье) и его метилированное производное (соединение 18).



соединение 24



соединение 18

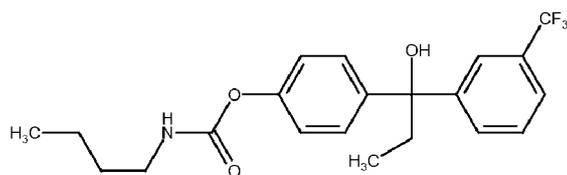
Пример соединения из статьи авторов E.GABRIELE et al.

3-Трифторметил- α -этилбензгидрол (соединение S2)

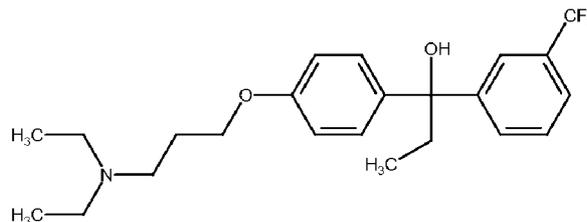
3-Трифторметил- α -этилбензгидрол (соединение **S2**) известен в качестве гепатопротекторного лекарственного средства зиксорин. Препарат индуцирует оксидазную ферментативную активность печени, усиливает выведение метаболитов и сам хорошо метаболизируется. Зиксорин применяют при функциональной гипербилирубинемии у

больных с хроническими заболеваниями печени. Имеются данные об эффективности в терапии кожных заболеваний, например, дерматита и псориаза (М.Д.Машковский, Лекарственные средства, Т.1, 2002, М.: ООО Издательство Новая Волна, ISBN:5-7864-0128-6, Глава II. Гепатопротекторные средства, с.506-508).

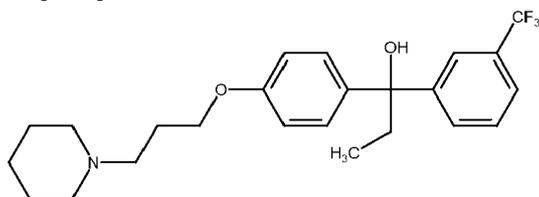
В уровне техники известны производные соединения **S2**, содержащие карбаматную группу (US4564630), диэтилалкокси-группу (US4605672), пиперидиновую группу (US4551465) и соединения с резорциновым фрагментом (US4510338). Для полученных соединений раскрыто применение в лечении гиперлипидемии и алкогольной интоксикации.



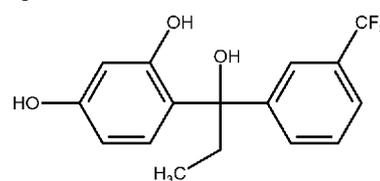
Пример соединения из патента US4564630



Пример соединения из патента US4605672



Пример соединения из патента US4551465



Пример соединения из патента US4510338

Несмотря на разнообразие производных рассмотренных соединений, до сих пор ни одно из соединений не нашло широкого применения в клинической практике. Поэтому техническая задача, направленная на поиск новых гепатопротекторных средств, на настоящий момент является актуальной и своевременной.

Раскрытие сущности изобретения

Химические соединения

Технические результаты, на достижение которых направлено настоящее изобретение, заключаются в:

- повышении растворимости и биодоступности новых соединений, в частности, по сравнению с известными гепатопротекторными средствами (5-(4-метоксифенил)-3Н-1,2-дитиол-3-тион - соединение **S1** и 3-трифторметил- α -этилбензгидрол - соединение **S2**);

- проявлении увеличенной гепатопротекторной активности;

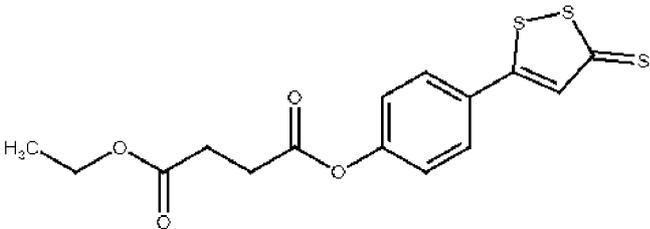
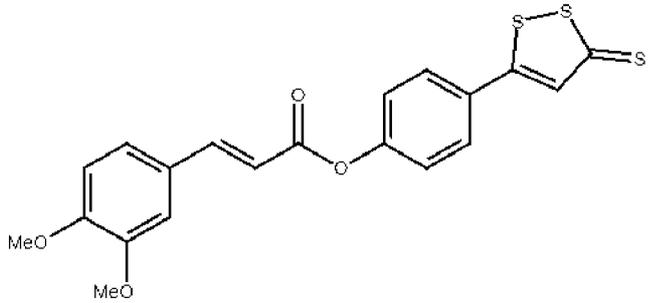
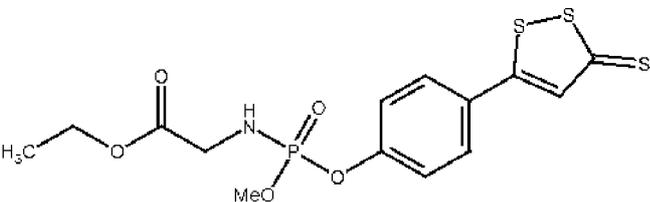
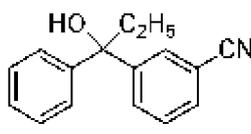
- снижении токсичности новых соединений, в частности, по сравнению с известными гепатопротекторными средствами (5-(4-метоксифенил)-3Н-1,2-дитиол-3-тион - соединение **S1** и 3-трифторметил- α -этилбензгидрол - соединение **S2**);

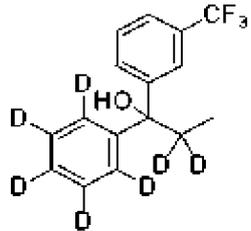
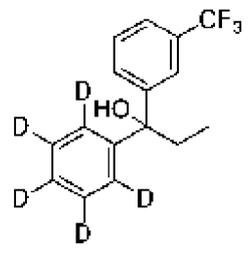
- изменение метаболической стабильности и времени пребывания в организме в фармакологически активной форме;

-расширении арсенала гепатопротекторных средств.

Кроме того, осуществление настоящего изобретения позволяет достичь дополнительных фармакологических эффектов, связанных с влиянием на инсулинорезистентность и липидный профиль. А именно, такие фармакологические эффекты заключаются в уменьшении инсулинорезистентности; достижении оптимального соотношения фракций холестерин, триглицериды, липопротеины крови; достижении оптимального состав липидов в гепатоцитах.

Указанная техническая проблема решается, а заявленные технические результаты достигаются благодаря новым химическим соединениям. В одном из вариантов соединения выбрано из группы:

№	Структура	Название
J1		Этил(4-(3-тиоксо-3H-1,2-дитиол-5-ил)фенил)сукцинат
J2		4-(3-тиоксо-3H-1,2-дитиол-5-ил)фенил 3-(3,4-диметоксифенил)акрилат
J3		Этил(метокси(4-(3-тиоксо-3H-1,2-дитиол-5-ил)феноксифосфорил)глицинат
J4		3-(1-Гидрокси-1-фенилпропил)бензонитрил

J5		1-(Фенил-d5)-1-(3-(трифторметил)фенил)пропан-2,2-d2-1-ол
J6		1-(Фенил-d5)-1-(3-(трифторметил)фенил)пропан-1-ол

В случае возможных расхождений между названиями соединений и их структурными формулами, то приоритетными являются структурные формулы.

Настоящее изобретение также относится к стереоизомерам и фармацевтически приемлемым солям указанных соединений.

Термин стереоизомеры означает пространственные изомеры указанного соединения, то есть соединения имеющие одинаковую структуру, но отличающиеся пространственным расположением атомов. К стереоизомерам относятся энантимеры (оптические изомеры), диастереомеры (включая *цис-/транс*-изомеры, *Z-/E*-изомеры) и конформеры. Все стереоизомеры соединений настоящего изобретения также включены в объем настоящего изобретения.

Термин конъюгат означает химическое соединение, которое содержит в своем составе две или более молекул с разными химическими свойствами.

Подразумевается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, имеющих в соединениях по настоящему изобретению. Например, изотопы водорода включают ^1H , ^2H и ^3H . Изотопы углерода включают ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C .

Настоящее изобретение относится также и к фармацевтически приемлемым солям указанных выше соединений. Под фармацевтически приемлемой солью понимают соль, состоящую из катиона (катионов) и аниона (анионов), в которой соединение является или катионом, или анионом. Кроме того, фармацевтически приемлемая соль согласно настоящему изобретению является нетоксичной для животных и/или человека.

Подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения настоящего изобретения является, например, соль щелочного или щелочноземельного металла, например, соль натрия, калия, кальция, магния, а также соль аммония, соль с органическим

основанием, например, с метиламином, диметиламином, триметиламином, пиперидином, морфолином и т.д.

Также подходящей фармацевтически приемлемой солью соединения настоящего изобретения может быть соль, полученная присоединением кислоты, например, соляной, серной, малеиновой или трифторуксусной кислоты. Кроме того, могут быть выбраны и другие органические и неорганические кислоты.

Фармацевтическая композиция

Настоящая техническая проблема решается, а указанные технические результаты достигаются также благодаря фармацевтической композиции, обладающей протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта, включающей соединение настоящего изобретения и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Под фармацевтической композицией понимается пригодная для использования для людей или животных композиция (смесь, состав и т.д.), включающая активную фармацевтическую субстанцию. Активная фармацевтическая субстанция в фармацевтической композиции включает действующее вещество – соединение настоящего изобретения. Специалисту в данной области будет понятно, что к фармацевтической композиции настоящего изобретения будут относиться также композиции, содержащие одно или несколько других активных фармацевтических субстанций, например, другие гепатопротекторные или противовоспалительные средства.

Понятие «включает» в контексте настоящего изобретения означает, что указанные фармацевтические композиции (лекарственные средства, группы компонентов и т.д.) включают перечисленные далее компоненты/ингредиенты, но не исключают включение других компонентов/ингредиентов.

Количественное содержание соединения настоящего изобретения в фармацевтической композиции выбирается из диапазона от 0.01 до 99.99 мас.%, в предпочтительном варианте от 1.00 до 80.00 мас.%, в более предпочтительном от 10.00 до 60.00 мас.%, например, 5.00 мас.%, 10.00 мас.%, 15.00 мас.%, 20.00 мас.%, 25.00 мас.%, 30.00 мас.%, 35.00 мас.%, 40.00 мас.%, 45.00 мас.%, 50.00 мас.%, 55.00 мас.%, 60.00 мас.%.

В другом предпочтительном варианте фармацевтическая композиция включает соединение настоящего изобретения в эффективном количестве.

Понятие «эффективное количество» в контексте настоящего изобретения относится к количеству фармацевтической композиции или лекарственного средства, которое при введении субъекту является достаточным для воздействия такого лечения на заболевание,

нарушение или симптом. «Эффективное количество» может изменяться, например, в зависимости от того, в какой форме находится вещество, от природы заболевания, нарушения и/или симптомов заболевания или нарушения, от тяжести заболевания, нарушения и/или симптомов заболевания или нарушения, от возраста субъекта, подлежащего лечению, и/или от веса субъекта, подлежащего лечению. Надлежащее количество в каждом конкретном случае будет очевидно специалисту в данной области или может быть определено путем стандартных экспериментов.

Фармацевтическая композиция настоящего изобретения включает по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, являющийся носителем действующих веществ, обеспечивающий требуемый объем/массу и необходимые характеристики лекарственного средства в определенной лекарственной форме. В предпочтительном варианте фармацевтическая композиция включает фармацевтически приемлемый эксципиент, который выбирают из группы, включающей наполнитель, связывающее вещество, смазывающее вещество, разрыхляющее вещество, скользящее вещество, консервант, корригент, краситель.

Наполнители (носители, разбавители) добавляются для получения определенной массы лекарственной формы. Примерами наполнителей являются крахмал, сахара, оксид магния, целлюлоза, карбонат кальция, декстрин, амилопектин, сорбит, маннит, пектин.

Связывающие вещества добавляются для заполнения межчастичного пространства и для увеличения контактной поверхности частиц, что необходимо для таблетирования твердых лекарственных форм. Примерами связывающих веществ являются альгинат натрия, сахар, желатин, крахмал, поливиниловый спирт, производные целлюлозы, поливинилпирролидон (повидон).

Скользящие вещества добавляются для уменьшения шероховатости твердой лекарственной формы, что облегчает ее высыпание. Примерами скользящих веществ являются крахмал, тальк, полиэтиленоксид-4000, аэросил.

Смазывающие вещества облегчают выталкивание твердой формы (например, таблетки из матрицы). Примерами смазывающих веществ являются стеариновая кислота и ее соли (стеарат магния), жиры.

Разрыхляющие вещества (дизинтегрант, диспергирующий агент) облегчают растворение фармацевтической композиции и лекарственной формы. Примерами разрыхляющих веществ являются гидрокарбонат натрия, твин-80, альгинат натрия.

Корригенты используются для улучшения вкуса (подсластитель) и запаха (ароматизатор). К ним относятся сахар, какао, ванилин.

Красители (пигменты) используются для улучшения внешнего вида фармацевтической композиции и лекарственной формы. Примерами красителей являются диоксид титана, индигокармин.

Количество, состав и форма фармацевтически приемлемого эксципиента могут быть выбраны специалистом в данной области произвольно при условии полного или частичного сохранения активности соединения настоящего изобретения.

Настоящая техническая проблема решается, а указанные технические результаты достигаются также благодаря лекарственному средству, обладающему гепатопротекторной активностью, которое включает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

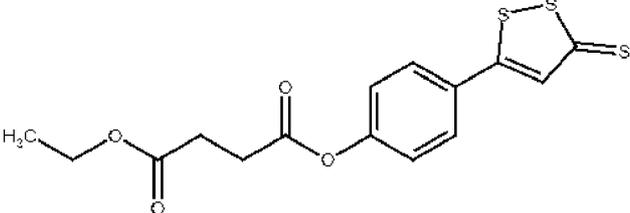
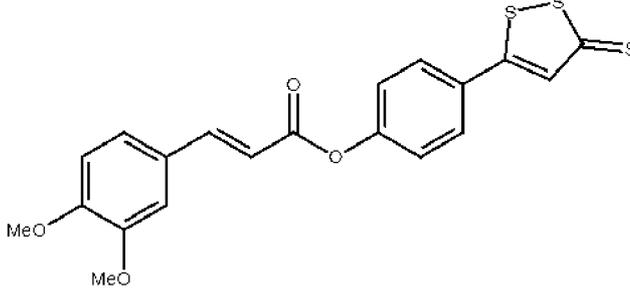
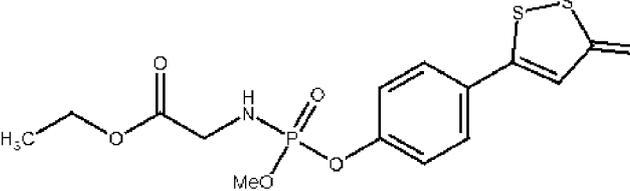
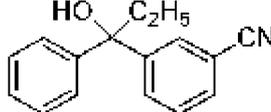
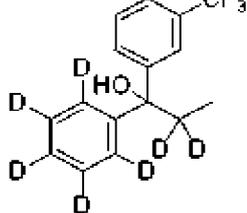
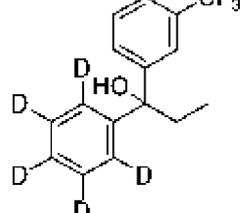
Фармацевтическое применение

Соединения настоящего изобретения, их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли или сольваты обладают протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта, в частности, являются гепатопротекторами и пригодны для лечения или профилактики заболеваний печени. При этом новые, полученные соединения обладают улучшенной гепатопротекторной активностью, в частности, по сравнению с аналогами, например, с соединениями S1 и S2, как показано в примере 7 таблица 1.

Соединения настоящего изобретения могут применяться для получения фармацевтической композиции для лечения или предотвращения таких заболеваний печени и билиарной системы, как: неалкогольная и алкогольная жировая болезнь печени (все стадии, включая стеатоз); стеатогепатит вирусной и невирусной этиологии; фиброз и цирроз печени; токсические поражения печени; состояния, сопровождающиеся внутри- и внепеченочным холестазом; наследственные и приобретенные состояния, сопровождающиеся гипербилирубинемией. Примерами заболеваний печени также являются ассоциированный холангит, муковисцидоз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, гемолитическая болезнь новорожденных, наследственный микросфероцитоз, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, синдром Криглера-Найяра, синдром Люцея-Дрисколла, галактоземия, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, физиологическая желтуха новорожденных, билиарный рефлюкс-гастрит, синдром Жильбера, синдром Кароли, синдром Алажилля.

Варианты осуществления изобретения

В одном из вариантов настоящего изобретения соединение выбрано из группы, состоящей из

Соединение J1	
Соединение J2	
Соединение J3	
Соединение J4	
Соединение J5	
Соединение J6	

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль или сольват.

В другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, обладающая протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта, включает

соединение по настоящему изобретению, выбранное из соединения J1, соединения J2, соединения J3, соединения J4, соединения J5 или соединения J6, в эффективном количестве и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом варианте осуществления изобретения лекарственное средство, обладающее протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта, включает фармацевтическую композицию, описанную выше, в эффективном количестве.

В другом варианте осуществления изобретения соединение, выбранное из группы, состоящей из: соединения J1, соединения J2, соединения J3, соединения J4, соединения J5 или соединения J6 можно применять в качестве гепатопротекторного средства.

В другом варианте осуществления изобретения фармацевтическую композицию, описанную выше, можно применять в качестве гепатопротекторного средства.

В другом варианте осуществления изобретения лекарственное средство, описанное выше, можно применять в качестве гепатопротекторного средства.

В другом варианте осуществления изобретения соединение, выбранное из группы, состоящей из: соединения J1, соединения J2, соединения J3, соединения J4, соединения J5 или соединения J6 обладает протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта.

В другом варианте осуществления изобретения соединение, выбранное из группы, состоящей из: соединения J1, соединения J2, соединения J3, соединения J4, соединения J5 или соединения J6 можно применять в качестве средства, обладающего протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта.

В другом варианте осуществления изобретения фармацевтическую композицию, описанную выше, можно применять в качестве средства, обладающего протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта.

В другом варианте осуществления изобретения лекарственное средство, описанное выше, можно применять в качестве средства, обладающего протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта.

Термины и сокращения

НАТУ – гексафторфосфат азабензотриазол тетраметилуроний;

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;

DCM – дихлорметан;

DMF - N,N-диметилформамид (ДМФА);

THF – тетрагидрофуран (ТГФ);

MTBE – метил-трет-бутиловый эфир;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

ПЭ – петролейный эфир;

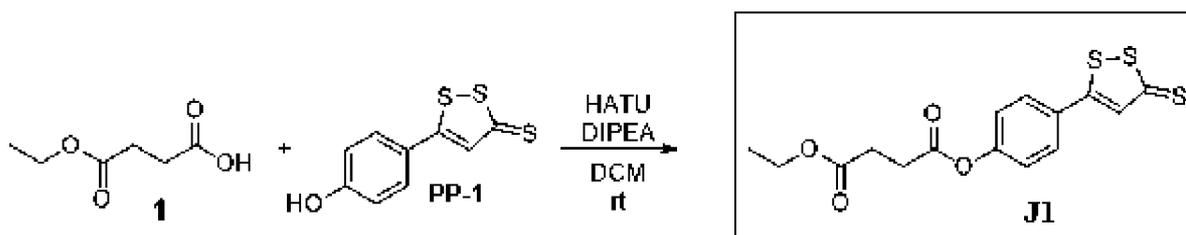
ЭА – этилацетат.

Осуществление изобретения

Для иллюстративных целей далее представлены примеры, которые не ограничивают объем настоящего изобретения.

Пример 1. Получение этил(4-(3-тиоксо-3Н-1,2-дитиол-5-ил)фенил)сукцинат (соединение J1)

Соединение **J1** получали согласно следующей схеме:

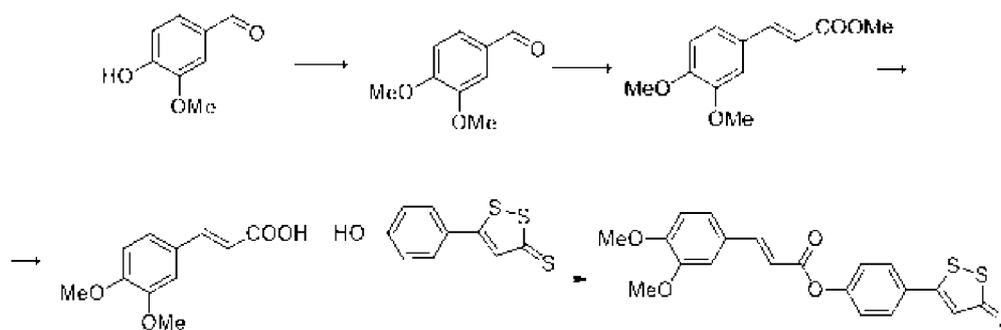


К суспензии 600 мг (2.65 ммоль) соединения **PP-1** в 10 мл сухого CH_2Cl_2 последовательно добавляют 439 мг (3 ммоль, 1.1 экв) кислоты **1**, 1.42 г (3.75 ммоль, 1.4 экв) HATU и 1.5 мл (8.4 ммоль, 3.2 экв) DIPEA. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч (контроль ТСХ CH_2Cl_2 -MeOH 95:5), затем обрабатывают 50 мл воды и экстрагируют CH_2Cl_2 (2×25 мл). Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют в вакууме. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CH_2Cl_2 -MeOH 98:2) и перекристаллизовывают из 40 мл EtOH. После сушки в вакууме при 80°C получают 684 мг (73%) соединения **J1** в виде порошка оранжевого цвета.

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ : 7.98 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.82 (с, 1H), 7.29 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 4.10 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.87 (дд, $J = 7.4, 5.5$ Гц, 2H), 2.69 (дд, $J = 7.5, 5.5$ Гц, 2H), 1.19 (т, $J = 7.2$ Гц, 3H).

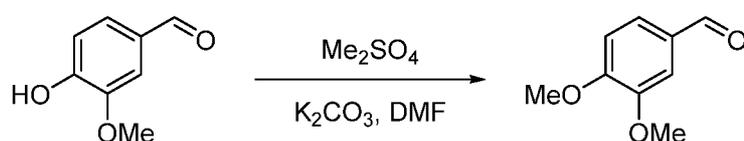
Пример 2. Получение 4-(3-тиоксо-3Н-1,2-дитиол-5-ил)фенил 3-(3,4-диметоксифенил)акрилат (соединения J2)

Соединение **J2** может быть получено по следующей схеме:



Далее представлено подробное экспериментальное описание примера получения соединения **J2** настоящего изобретения.

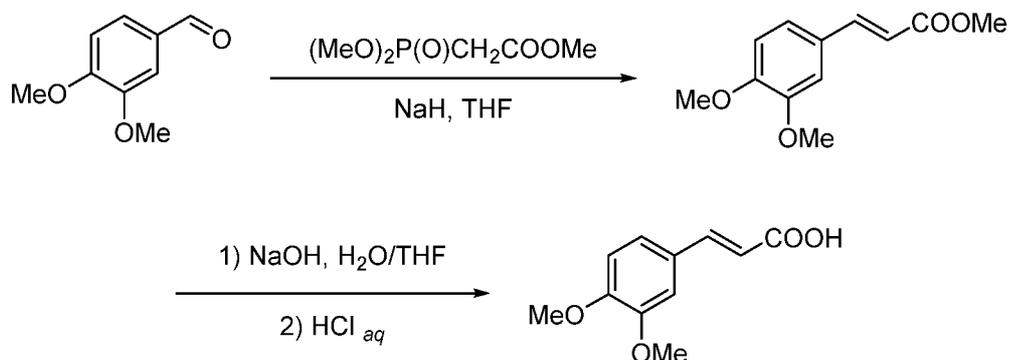
Стадия 1:



К раствору 15.2 г (0.10 моль) ванилина в 150 мл безводного DMF прибавляют 27.6 г (0.20 моль) свежепрокаленного в вакууме поташа, смесь перемешивают в течение 30 мин и прибавляют по каплям 11.4 мл (0.12 моль) диметилсульфата. Смесь перемешивают 12 часов при температуре 50°C, растворитель удаляют в вакууме, к остатку прибавляют 500 мл воды, продукт экстрагируют этилацетатом (3x100 мл). Объединённые органические фазы промывают водой (5x100 мл), рассолом (1x100 мл), сушат над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из бензола. Получают: 11.8 г вератрового альдегида в виде белого кристаллического порошка (выход 71%).

ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, 300.13 МГц, δ, м.д.): 9.86 (1H, с), 7.56 (1H, д, *J*=8.2 Гц), 7.41 (1H, с), 7.18 (1H, д, *J*=8.2 Гц), 3.89 (3H, с), 3.85 (3H, с).

Стадия 2:

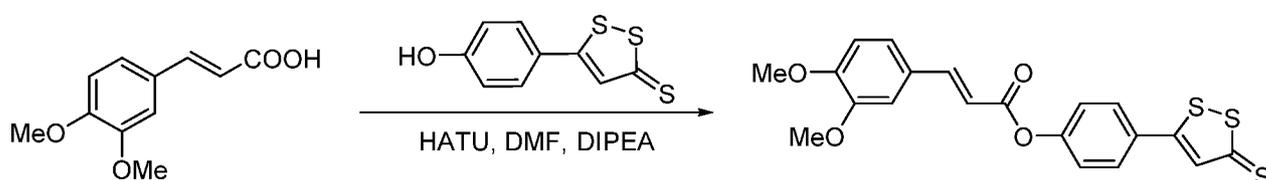


К раствору 914 мг (7.5 ммоль) вератрового альдегида в 20 мл безводного THF прибавляют 1460 мг (8.0 ммоль) триметилфосфоноацетата, реакционную смесь дегазируют,

заполняют аргоном, охлаждают до -10°C и вносят без доступа влаги и кислорода воздуха 340 мг (~ 8.5 ммоль) гидроксида натрия в виде 60% суспензии в минеральном масле. Реакционную смесь перемешивают 12 часов при комнатной температуре, после чего прибавляют 10 мл 2 н. водного раствора гидроксида натрия. Далее реакционную смесь перемешивают еще 10 часов при комнатной температуре. ТГФ удаляют в вакууме, остаток подкисляют 2 н. водным раствором соляной кислоты до pH ~ 4 . Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из этанола. Получают: 1296 мг (*E*)-3,4-диметоксикоричной кислоты (выход 83%).

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , 300.13 МГц, δ , м.д.): 7.53 (2H, д, $J=15.9$ Гц), 7.30 (1H, с), 7.21 (1H, д, $J=8.2$ Гц), 6.98 (1H, д, $J=8.2$ Гц), 6.44 (1H, д, $J=15.9$ Гц), 3.81 (3H, с), 3.79 (3H, с).

Стадия 3:



К раствору 400 мг (1.7 ммоль) 5-(4-гидроксифенил)-3H-1,2-дитиол-3-тиона в 8.0 мл безводного DMF прибавляют 0.45 мл (~ 2.5 ммоль) безводного DIPEA и 416 мг (2.0 ммоль) высушенной в вакууме (*E*)-3,4-диметоксикоричной кислоты. Смесь перемешивают 10 минут до полного растворения и прибавляют 0.760 мг (2 ммоль) HATU. После этого смесь перемешивают еще 4 часа. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодным ДМФА (2x3 мл), водой (3x10 мл), а затем ацетоном (2x10 мл), сушат в вакууме. Получают 573 мг (81%) продукта **J2** в виде оранжевого порошка.

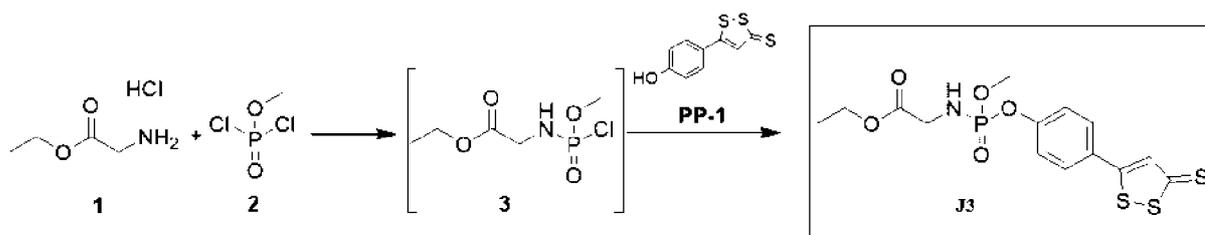
ЯМР ^1H (CD_3CN , 500.13 МГц, δ , м.д.): 8.51 (1H, д, $J=8.4$ Гц), 8.79 (1H, д, $J=15.6$ Гц), 8.07 (1H, д, $J=8.4$ Гц), 7.88 (1H, тд, $J_1=8.2$ Гц, $J_2=0.8$ Гц), 7.65 (1H, тд, $J_1=8.2$ Гц, $J_2=0.8$ Гц), 7.58 (1H, д, $J=15.6$ Гц), 7.42 (1H, д, $J=0.8$ Гц), 7.40 (1H, дд, $J_1=8.2$ Гц, $J_2=0.8$ Гц), 7.04 (1H, д, $J=8.2$ Гц), 3.90 (3H, с), 3.93 (3H, с).

HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Вычислено: 439.0103/ Найдено: 439.0090

Элементный анализ $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{S}_3$: Вычислено/Найдено **C**: 57.67 / 57.46, **H**: 3.87 / 3.91, **S**: 23.09 / 22.94.

Пример 3. Получение этил(метокси(4-(3-тиоксо-3H-1,2-дитиол-5-ил)фенокси)фосфорил)глицинат (соединение J3)

Соединение **J3** получают согласно следующей схеме:

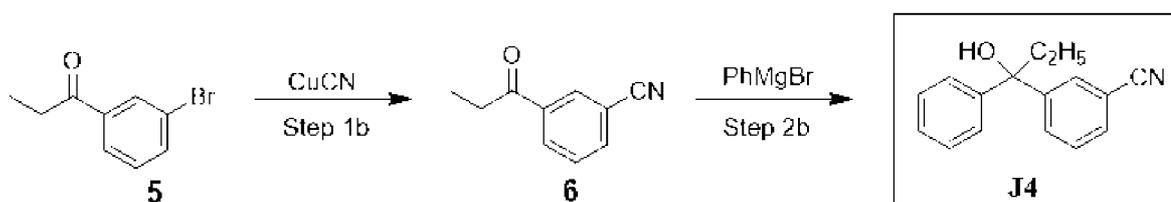


Смесь 293 мг (2.1 ммоль) гидрохлорида этилглицината **1** и 1.17 мл (8.4 ммоль) триэтиламина в 17 мл сухого CH_2Cl_2 охлаждают до 0°C , добавляют 313 мг (2.1 ммоль) метилдихлорфосфата **2**, после чего продолжают перемешивание, выдерживая температуру реакционной смеси около 0°C . Добавляют 475 мг (2.1 ммоль) **PP-1**, охлаждение убирают, смесь постепенно нагревается до комнатной температуры. Анализ методом тонкослойной хроматографии (CH_2Cl_2 – MeOH , 97:3) свидетельствует о наличии продукта реакции, который выделяют колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CH_2Cl_2 – MeOH 98:2) в виде оранжевого смолообразного вещества, 602 мг. Соединение **J3** перекристаллизовывают из МТБЭ. После сушки в вакууме при 45°C получают 251 мг соединения **J3** в виде оранжевого кристаллического вещества (выход 29%).

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ : 7.64 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.38 (с, 1H), 7.36 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 4.22 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.86 (д, $J = 11.5$ Гц, 3H), 3.79 (дд, $J = 9.9, 6.1$ Гц, 2H), 3.51 (дт, $J = 11.7, 6.1$ Гц, 1H), 1.28 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H).

Пример 4. Получение 3-(1-Гидрокси-1-фенилпропил)бензонитрил (соединение J4)

Соединение **J4** получают согласно следующей схеме в две стадии:



Стадия 1.

Получение 3-пропионилбензонитрил (6)

Смесь 5 г (23.5 ммоль) 3-пропионил-1-бромбензола **5** и 2.5 г (28.3 ммоль, 1.2 экв) CuCN в 20 мл DMF кипятят с обратным холодильником в атмосфере Ar в течение 7.5 ч (контроль ТСХ CH_2Cl_2 –ПЭ 1:1). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 20 мл водного раствора аммиака (25%) и перемешивают в течение 1 ч, затем разбавляют 80 мл воды и экстрагируют этилацетатом (4×25 мл). Объединенные экстракты промывают 20 мл воды, сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют в вакууме.

Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CH_2Cl_2 –ПЭ 1:2 затем 2:1). Выход соединения **6** 3.28 г (88%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Стадия 2.

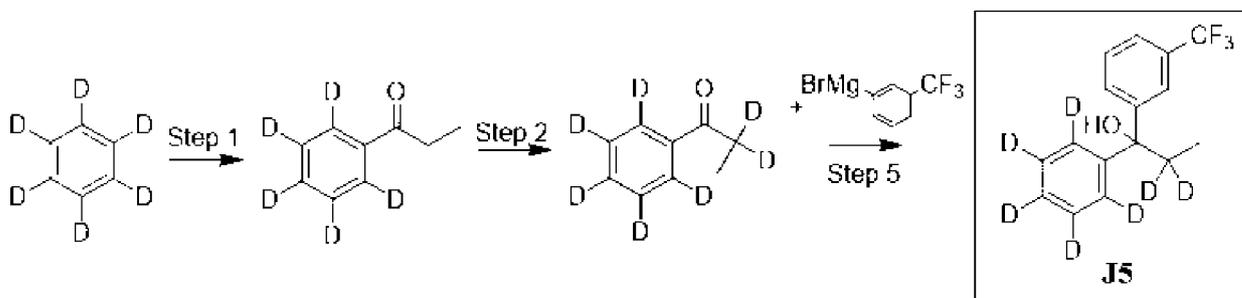
Получение 3-(1-Гидрокси-1-фенилпропил)бензонитрил (соединение J4)

К охлажденному до -50°C раствору 1 г (6.36 ммоль) 3-пропионилбензонитрила в 20 мл абс. THF в атмосфере Ar добавляют по каплям 4 мл (8 ммоль) 2М эфирного раствора PhMgBr в течение 30 мин. По окончании добавления реакцию смесь перемешивают при -50°C еще 2.5 ч (контроль ТСХ CH_2Cl_2 –ПЭ 1:1). Затем реакцию смесь разбавляют 30 мл насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагируют этилацетатом (2×10 мл). Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют в вакууме. Продукт очищают хроматографией на нейтральной окиси алюминия (элюент ПЭ–ЭА 95:5) после чего затирают с пентаном. После сушки в вакууме при 30°C получают 724 мг соединения **J4** в виде бесцветного порошка (выход 48%).

ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ : 7.86 (с, 1H), 7.76 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.64 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.52 – 7.43 (м, 3H), 7.29 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.18 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 5.69 (с, 1H), 2.29 (к, $J = 7.2$ Гц, 2H), 0.74 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H).

Пример 5. Получение 1-(Фенил- d_5)-1-(3-(трифторметил)фенил)пропан-2,2- d_2 -1-ол (соединение J5)

Соединение **J5** получают согласно следующей схеме в три стадии:



Стадия 1.

Получение 1-фенил- d_5 -пропан-1-он

К суспензии 9.9 г (74 ммоль, 1.25 экв) AlCl_3 в 10 мл сухого CS_2 в атмосфере Ar добавляют по каплям 5.1 мл (60 ммоль, 1 экв) пропионилхлорида в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревают до кипения и добавляют по каплям раствор 5.3 мл (60 ммоль, 1 экв) C_6D_6 в 5 мл CS_2 в течение 10 мин. По окончании добавления реакцию смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере Ar в течение 8 ч. Реакционную смесь выливают в 100 мл холодной воды и экстрагируют CH_2Cl_2 (5×7 мл), объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют в вакууме. Продукт очищают

перегонкой в вакууме, собирая фракцию с T_k 100–101°C (18 мм рт. ст.). Выход 1-фенил- d_5 -пропан-1-она 7 г (84%) в виде бесцветной жидкости.

Стадия 2.

Получение 1-фенил- d_5 -(пропан-2,2- d_2)-1-он

К 9 мл D_2O в атмосфере Ar добавляют 32 мг (1.4 ммоль, 0.1 экв) Na. К полученному раствору добавляют 1.39 г (10 ммоль, 1 экв) 1-фенил- d_5 -пропан-1-она, полученного на стадии 1 и перемешивают при 70°C в атмосфере Ar в течение 24 ч. Реакционную смесь экстрагируют CH_2Cl_2 (5×3 мл), сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют в вакууме. Остаток подвергают повторной обработке по вышеуказанной процедуре с получением 1.04 г (74%) 1-фенил- d_5 -(пропан-2,2- d_2)-1-она.

Стадия 3.

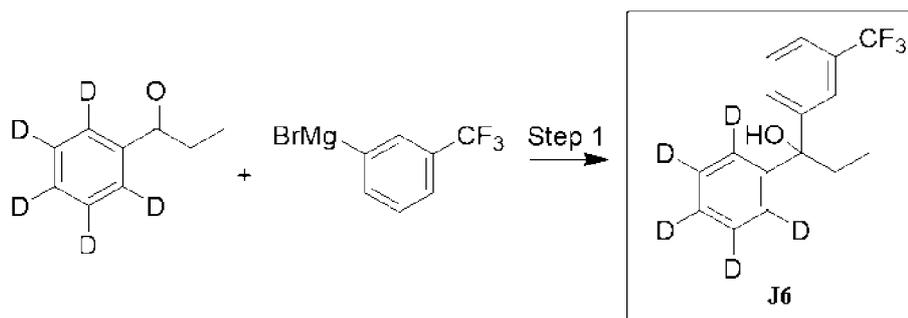
Получение 1-(Фенил- d_5)-1-(3-(трифторметил)фенил)пропан-2,2- d_2 -1-ол (J5)

К охлажденному до $-10^\circ C$ 1.49M раствору (3-(трифторметил)фенил)магнийбромида (4.7 мл, 7 ммоль, 2 экв) добавляют по каплям раствор 494 мг (3.5 ммоль, 1 экв) 1-фенил- d_5 -(пропан-2,2- d_2)-1-она в 4 мл абс. эфира в течение 20 мин, поддерживая температуру реакционной смеси не выше $-10^\circ C$. По окончании добавления реакционную смесь перемешивают при $-10^\circ C$ еще 30 мин, затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до $+2^\circ C$, разбавляют 20 мл насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагируют петролейным эфиром (3×7 мл). Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют в вакууме. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент ПЭ–ЭА 98:2), получая 848 мг соединения **J5** в виде светло-желтого вязкого масла (выход 85%).

ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ : 7.75 (с, 1H), 7.54 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.48 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.41 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.08 (уш. с, 1H), 0.87 (с, 3H).

Пример 6. Получение 1-(Фенил- d_5)-1-(3-(трифторметил)фенил)пропан-1-ол (соединение J6)

Соединение **J6** получают согласно следующей схеме:



К охлажденному до -10°C 1.7М раствору (3-(трифторметил)фенил)магнийбромида (4 мл, 6.8 ммоль, 2 экв) добавляют по каплям раствор 473 мг (3.4 ммоль, 1 экв) 1-фенил-*d*5-пропан-1-она в 4 мл абс. эфира в течение 20 мин, поддерживая температуру реакционной смеси не выше -10°C . По окончании добавления реакционную смесь перемешивают при -10°C еще 30 мин, затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до $+2^{\circ}\text{C}$, разбавляют 20 мл насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагируют петролевым эфиром (3×7 мл). Объединенные экстракты сушат над Na_2SO_4 , растворитель отгоняют в вакууме. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент ПЭ–ЭА 98:2) получая 844 мг соединения **Ж6** в виде светло-желтого вязкого масла (выход 87%).

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ : 7.76 (с, 1H), 7.55 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.48 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.41 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 2.34 (кд, $J = 7.2, 4.7$ Гц, 2H), 2.10 (с, 1H), 0.89 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H).

Гепатозащитные свойства предлагаемых лекарственных средств установлены впервые.

Оценку гепатозащитной активности предлагаемых лекарственных средств проводили на модели неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у мышей в дозе 10 мг/кг при внутрижелудочном введении испытуемых образцов и препаратов сравнения.

Результаты изучения гепатопротекторной активности полученных соединений приведены ниже, в примере 7.

Функциональное состояние печени оценивали, используя биохимические методы исследования сыворотки крови и печени.

Пример 7. Исследование гепатопротекторной активности полученных соединений на модели неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), индуцированного метионин-холин дефицитной (МХД) диетой у мышей.

Метионин-холин дефицитная (МХД) диета наиболее часто используется для воспроизведения экспериментальной модели неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Применение данной диеты вызывает повышение уровня трансаминаз и гистологические изменения печени, характеризующие стеатоз, фокусное воспаление и некроз гепатоцитов (M.E.RINELLA and R.M.GREEN, The methionine-choline deficient dietary model of steatohepatitis does not exhibit insulin resistance, JOURNAL OF HEPATOLOGY, 2004, V.40, N.1, pp.47-51; E.IP et al., Administration of the potent PPAR α agonist, Wy \square 14,643, reverses nutritional fibrosis and steatohepatitis in mice, HEPATOLOGY, 2004, V.39, N.5, pp.1286-1296; K.YAMAGUCHI et al., Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but

exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis, HEPATOLOGY, 2007, V.45, N.6, pp.1366-1374).

В данном исследовании в качестве тест-системы были использованы половозрелые самцы мышей линии C57b1, так как данная линия имеет выраженную генетическую предрасположенность к развитию НАСГ. Так, установлено, что самцы более чувствительны к нарушениям питания, и у них легче и быстрее развивается экспериментальная патология, чем у самок (М.Н.МАКАРОВА и В.Г.МАКАРОВ, Диет-индуцированные модели метаболических нарушений. Сообщение 5: экспериментальная артериальная гипертензия, Лабораторные животные для научных исследований, 2019, N.1, с.1-9). Возраст животных к началу эксперимента составлял 12 недель.

Сообщается, что применение МХД диеты приводит к патологическим структурным и функциональным нарушениям печени. В том числе к статистически значимому увеличению активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) уже через 2 недели содержания на МХД диете (более чем в 2 раза) и спустя 3 недели (более чем в 3 раза) (H.ITAGAKI et al. Morphological and functional characterization of non-alcoholic fatty liver disease induced by a methionine-choline-deficient diet in C57BL/6 mice, INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PATHOLOGY, 2013, V.6, N.12, pp.2683-2696).

Количество животных, используемое в исследовании: 1 интактная группа 10 животных и 23 группы по 16 мышей, получающих модифицированную метионин-холин дефицитную диету.

Предварительно был проведен этап постепенной адаптации животных к МХД диете. Длительность полного перевода животных на МХД диету составляла 15 дней. Приучение животных к диете осуществлялось следующим образом: в первый-третий день адаптации животные получают 75% стандартной диеты и 25% МХД, на 4-7-й день 50% МХД и 50% стандартной диеты, на 8-й – 75% МХД и 25% стандартной диеты и т.д. На протяжении всего предварительного этапа животные из интактной группы получали стандартную диету.

После завершения периода адаптации к МХД исследуемые препараты вводили экспериментальным животным ежедневно, внутрижелудочно, поскольку этот способ является аналогом перорального, который планируется использовать в клинической практике. Введение препаратов начали на следующий день после распределения по группам и проводили в течение 28 дней, на 29-ый день определяли уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови экспериментальных животных.

Для исследуемых препаратов была выбрана доза 10 мг/кг.

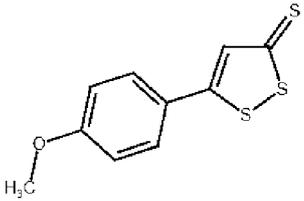
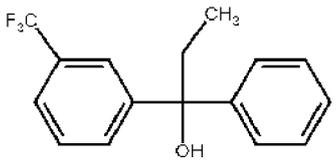
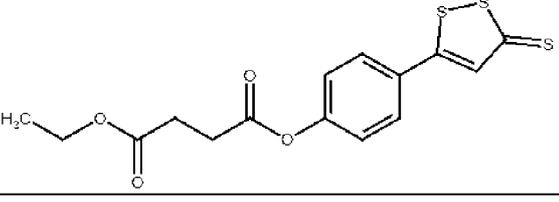
Исследуемые препараты вводили животным многократно (при необходимости дробно), ежедневно в виде предварительно приготовленной суспензии в носителе, с помощью специальных зондов и шприцев. В качестве носителя использовали 1% раствор крахмала в воде.

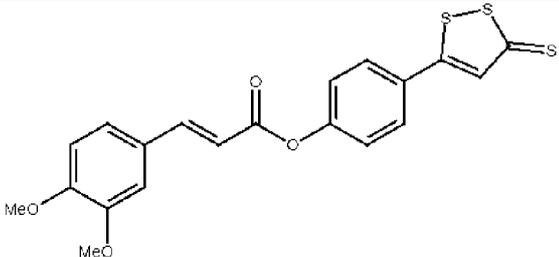
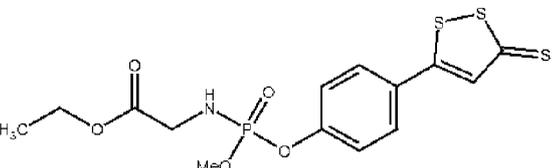
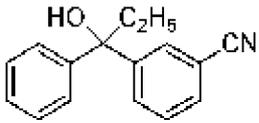
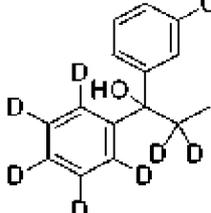
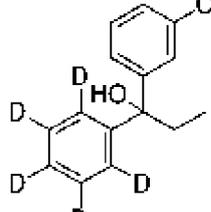
Контрольные животные группы №1 и животные, получающие МХД диеты группы №2, получали носитель тестируемых соединений в объеме, соответствующем объему введения дозы тестируемого препарата.

На 29-ый день исследования проводили биохимический анализ крови и определяли уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Для проведения биохимического анализа образцы крови центрифугировали для получения сыворотки.

Эти данные были подтверждены в ходе настоящего эксперимента, а также показано, что исследуемые соединения способствуют снижению последствий МХД диеты и обладают улучшенными гепатопротекторными свойствами (Таблица 1).

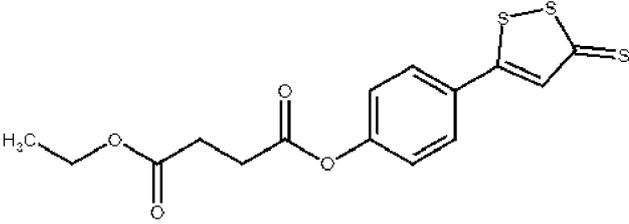
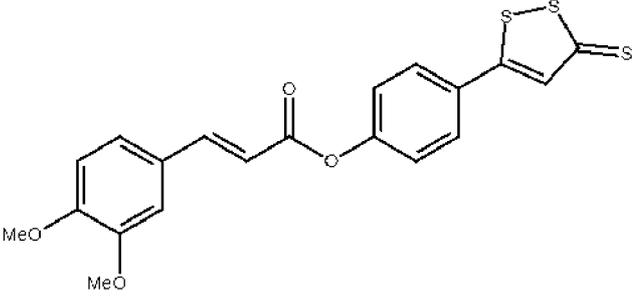
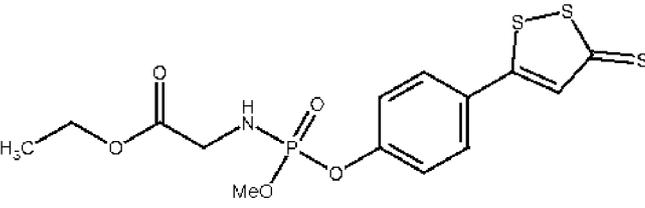
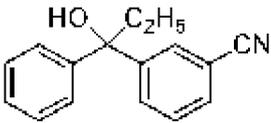
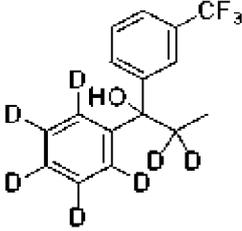
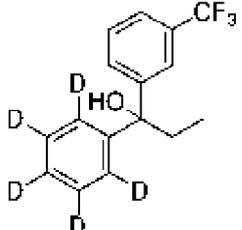
Таблица 1. Результаты определения показателей крови у экспериментальных животных после приема исследуемых препаратов при МХД диете, доза 10 мг/кг.

Тестируемое соединение	Структурная формула	Диета	АЛТ, IUM	АСТ, IUM
Носитель: 1% раствор крахмала		Стандартная	0	50 ± 3
Носитель: 1% раствор крахмала		Метионин-холин дефицитная	180 ± 12	170 ± 10
S1			141 ± 12	122 ± 7
S2			129 ± 8	131 ± 10
J1		124 ± 10	105 ± 8	

J2			100± 6	108 ± 7
J3			86 ± 9	98 ± 10
J4			130 ± 11	87 ± 11
J5			112 ± 9	100 ± 15
J6			97 ± 14	115 ± 9

Формула изобретения

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

Соединение J1	
Соединение J2	
Соединение J3	
Соединение J4	
Соединение J5	
Соединение J6	

или его стереоизомер, таутомер, фармацевтически приемлемая соль или сольват.

2. Фармацевтическая композиция, обладающая протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта, включающая соединение по п.1 в эффективном количестве и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

3. Лекарственное средство, обладающее протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта, включающее фармацевтическую композицию по п.2 в эффективном количестве.

4. Применение соединения по п.1, фармацевтической композиции по п.2 или лекарственного средства по п.3 в качестве средства, обладающего протекторным действием в отношении печени и билиарного тракта.

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202490422А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
См. дополнительный лист

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

C07C 15/16; C07D 339/02; C07F 9/24; A61K 31/045, 31/277, 31/385, 31/683; A61P 1/16

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, EAPATIS, Google, Reaxys

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	RAM V. J., Goel A. Past and present scenario of hepatoprotectants. CURR MED CHEM, 1999, Vol. 6(3), pp. 217-54. с. 221, соединения 10,11	1-4
Y	GUAN M., et al. Synthesis and biological evaluation of lipid-soluble prodrugs of anethole dithiolthione. CHINESE CHEMICAL LETTERS, 2010, Vol. 21(12), pp. 1427-1429. doi:10.1016/j.ccllet.2010.07.014 весь документ	1-4
Y	LI M., et al. Syntheses, toxicities and anti-inflammation of H2S-donors based on non-steroidal anti-inflammatory drugs. EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2017, Vol. 138, pp. 51-65. doi:10.1016/j.ejmech.2017.06.012 реферат; с. 5, схема 3	1-4
Y	CHEN P., et al. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of the aqueous prodrugs of desmethyl anethole trithione with hepatoprotective activity. EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 2010, Vol. 45(7), pp. 3005-3010. doi:10.1016/j.ejmech.2010.03.029 разделы 1-5	1-4
Y	RYCHLICKA M., et al. Biological Properties, Health Benefits and Enzymatic Modifications of Dietary Methoxylated Derivatives of Cinnamic Acid. FOODS, 2021, Vol. 10(6), p. 1417. doi:10.3390/foods10061417 весь документ	1-4

 последующие документы указаны в продолжении графы

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

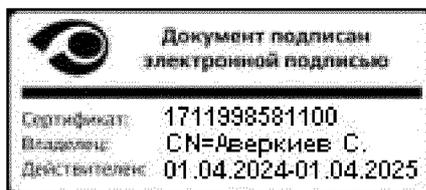
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 16 июля 2024 (16.07.2024)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202490422

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

МПК:

C07C 15/16 (2006.01)
C07D 339/04 (2006.01)
C07F 9/24 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/385 (2006.01)
A61K 31/683 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

СПК:

C07C 15/16
C07D 339/04
C07F 9/24
A61K 31/045
A61K 31/277
A61K 31/385
A61K 31/683
A61P 1/16

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202490422

ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ (продолжение графы В)

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
У	База данных PubChem [онлайн] CID 41870 (2005-08-08) Найдено 2024-07-16 в: < https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/41870 > весь документ	1-4
У	TURNER I. B., et al. Flumecinol for the treatment of pruritus associated with primary biliarg cirrhosis. ALIMENTARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, 2007, Vol. 8(3), pp. 337-342. doi:10.1111/j.1365-2036.1994.tb00297.x весь документ	1-4
У	СЫРОЕПШКИН А. В. и др. Влияние дейтерия на свойства фармацевтических субстанций (обзор). РАЗРАБОТКА И РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, 2020, т. 9(2), с. 24-32. doi: 10.33380/2305-2066-2020-9-2-24-32 весь документ	1-4

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202490422

Раздел I. ЗАМЕЧАНИЯ ДЛЯ СЛУЧАЯ, КОГДА НЕКОТОРЫЕ ПУНКТЫ ФОРМУЛЫ ИЗОБРЕТЕНИЯ НЕ ПОДЛЕЖАТ ПОИСКУ

Настоящий отчет о патентном поиске не охватывает некоторые пункты формулы изобретения по следующим причинам:

1. пункты формулы изобретения №:
т.к. они относятся к объектам, указанным в правиле 3(3) Патентной инструкции к ЕАПК, а именно:

2. пункты формулы изобретения №:
т.к. они относятся к части евразийской заявки, которая не отвечает установленным требованиям в такой степени, что по ней невозможно провести полноценный патентный поиск, а именно:

Раздел II. ЗАМЕЧАНИЯ ДЛЯ СЛУЧАЯ НЕСОБЛЮДЕНИЯ ЕДИНСТВА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Единство изобретения не соблюдено по следующим причинам:

Настоящая заявка не соответствует требованию единства в связи с нижеследующим.

Согласно правилу 4 Инструкции евразийская заявка должна относиться к одному изобретению или группе изобретений, связанных между собой настолько, что они образуют единый изобретательский замысел.

Если в одной и той же евразийской заявке заявляется группа изобретений, требование единства изобретения считается выполненным только в том случае, когда имеется техническая взаимосвязь между этими изобретениями, выражаемая одним или несколькими одинаковыми или соответствующими особыми техническими признаками, то есть такими техническими признаками, которые определяют вклад, вносимый в уровень техники каждым из заявленных изобретений.

В рамках первого независимого пункта заявлено 6 соединений, которые не имеют общего структурного элемента, который может быть рассмотрен как одинаковый или соответствующий особый технический признак, что приводит к несоответствию первого пункта требованиям вышеизложенного требования Инструкции. Таким образом, представленная формула изобретения содержит две группы изобретений:

Группа 1: п. 1 (частично, соединения J1-J3), пп. 2-4 (частично)

Группа 2: п. 1 (частично, соединения J4-J6), пп. 2-4 (частично).

С учетом уплаты заявителем соответствующих пошлин патентный поиск был проведен в отношении всех групп изобретений, т.е. в полном объеме представленной формулы изобретения.