

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

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2023/003497 A1

(43) Дата международной публикации
26 января 2023 (26.01.2023)

(51) Международная патентная классификация:

A61K 31/4523 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/4425 (2006.01) A61P 31/16 (2006.01)

LIABILITY COMPANY); Проспект мира, д.6, Москва,
129090, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2022/050229

(22) Дата международной подачи:
22 июля 2022 (22.07.2022)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2021121864 23 июля 2021 (23.07.2021) RU

(71) Заявитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ВАЛЕНТА-ИНТЕЛЛЕКТ" (LTD "VALENTA-INTELLEKT") [RU/RU]; ул. Рябиновая, д. 26, стр. 10, к. 6-26, Москва, 121471, Moscow (RU).

(72) Изобретатели: ВЛАДЫКИН, Александр Львович (VLADYKIN, Aleksandr Lvovich); пос. Внуково, ул. Спортивная, 4, кв. 20, Москва, 119027, Moscow (RU). ЗАХАРОВА, Екатерина Константиновна (ZAKHAROVA, Ekaterina Konstantinovna); ул. Краснопрудная, д. 3-5, стр. 1, кв. 106, Москва, 107140, Moscow (RU).

(74) Агент: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ПАТЕНТНО-ПРАВОВАЯ ФИРМА "ЮС" (PATENT & LAW FIRM 'YUS', LIMITED

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

- с отчётом о международной поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))
- в черно-белом варианте; международная заявка в поданном виде содержит цвет или оттенки серого и доступна для загрузки из PATENTSCOPE.

(54) Title: COMPOUNDS WITH LYSOSOMOTROPIC AND ANTIVIRAL ACTIVITY

(54) Название изобретения: СОЕДИНЕНИЯ С ЛИЗОСОМОТРОПНОЙ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Abstract: The invention relates to the field of pharmacology, and more particularly to compounds with lysosomotropic activity. Proposed is the use of known chemical compounds as agents with lysosomotropic and antiviral activity. The present invention further relates to pharmaceutical compositions and medicaments containing said compounds with lysosomotropic activity. The property of selective accumulation in lysosomes, discovered for said compounds, lends them potential as antiviral agents for the treatment and/or prophylaxis of viral infections, including viral respiratory infections such as influenza, which act on the pH-dependent stages taking place in intracellular structures (the lysosomal apparatus, the endoplasmic reticulum and the Golgi apparatus) during the life cycle of viruses spread by the airborne or fecal-oral route.

(57) Реферат: Изобретение относится к области фармакологии, а именно к соединениям с лизосомотропной активностью. Предложено применение известных химических соединений в качестве агентов с лизосомотропной и противовирусной активностью. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям и лекарственным препаратам, содержащим указанные соединения с лизосомотропной активностью. Обнаруженное свойство избирательного накопления в лизосомах делает указанные соединения перспективными в качестве противовирусных средств для лечения и/или профилактики вирусных инфекций, включая ОРВИ, в том числе гриппа, влияющих на проходящие во внутриклеточных структурах (лизосомальный аппарат, эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи) pH-зависимые этапы жизненного цикла вирусов, распространяющихся аэрозольным (воздушно-капельным) и фекально-оральным путем.



WO 2023/003497 A1

СОЕДИНЕНИЯ С ЛИЗОСОМОТРОПНОЙ И ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Изобретение относится к области фармакологии, а именно к соединениям с лизосомотропной активностью. Предложено применение известных химических соединений в качестве веществ с лизосомотропной и противовирусной активностью. Обнаруженное свойство избирательного накопления в лизосомах делает указанные соединения перспективными в качестве противовирусных средств для лечения и/или профилактики вирусных инфекций, включая ОРВИ, в том числе гриппа, влияющих на проходящие во внутриклеточных структурах (лизосомальный аппарат, эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи) рН-зависимые этапы жизненного цикла вирусов, распространяющихся аэрозольным (воздушно-капельным) и фекально-оральным путем.

Уровень техники

Изучение жизненного цикла вируса гриппа и других респираторных вирусов показало, что для большинства ключевых возбудителей вирусных инфекций, включая ОРВИ, характерно проникновение в клетки организма хозяина по механизму эндоцитоза с последующим внутриклеточным выходом вирусных частиц из эндосомы после слияния с кислым содержимым лизосомальных структур клетки. Экспериментально рН-зависимый выход из эндосом установлен для вируса гриппа (Edinger et al., 2014); риновируса (Tuthill et al, 2010; Nurani et al., 2003); коронавируса (Fehr, Perlman, 2015); бокавируса (Ros et al., 2017; Guido et al., 2016), вируса парагриппа, респираторно-синцитиального вируса и метапневмовируса (Palgen, 2015; Chang, Dutch, 2012). Снижение рН в эндосоме является критическим этапом в жизненном цикле данных респираторных вирусов до начала воспроизводства, т.к. только в условиях высокой концентрации H^+ происходит распаковка генетического материала вируса, его выход в цитоплазму и начало размножения. Кроме того, для вируса гриппа экспериментально доказано участие рН-зависимой активации гемагглютинина при низком значении рН в аппарате Гольджи, что является критическим этапом в формировании новых функционально зрелых вирусных частиц, способных к заражению новых клеток (Dillon et al., 2012; Garten et al., 2015).

Таким образом, управление рН-зависимыми этапами жизненного цикла респираторных вирусов является ценной фармакологической мишенью.

Идея использования данного механизма для разработки противовирусных средств восходит к работам нобелевского лауреата Christian De Duve (de Duve et al., 1974), и апробировано в до- и клинических исследованиях, в частности, на примере ВИЧ, вируса гепатита С (Paton, Aboulhab, 2005; Jurgeit et al, 2012; Zeisel et al, 2009; Haid et al., 2009).

5 Рациональный фармакологический поиск противовирусных средств с таким механизмом действия базируется на фундаментальных работах, установивших феномен лизосомотропности, заключающийся в возможности избирательного накопления в лизосомах и других мембранных клеточных органеллах с рН внутренней среды в диапазоне 4 – 5 (de Duve et al., 1974; Arai et al., 2002). При нейтральном рН цитоплазмы такие соединения находятся преимущественно в незаряженном состоянии, это позволяет им
10 проникнуть через мембрану лизосомы, а попав в кислый рН внутри лизосом и других внутриклеточных структур с низким рН, они протонируются и в заряженном состоянии уже не могут проникнуть обратно в цитоплазму, тем самым концентрируясь внутри лизосом и других внутриклеточных структурах с низким рН (de Duve et al., 1974; Nadanaciva et al.,
15 2011).

 Зная описанный выше механизм накопления лизосомотропных соединений в лизосомах и других внутриклеточных структурах с низким рН, может показаться, что для проявления свойств лизосомотропности целевая молекула должна характеризоваться лишь значениями основности в диапазоне рКа 6.0 – 10.5 (по самому сильному основному
20 фрагменту). Однако существует большое количество соединений с группами рКа в диапазоне 6.0 – 10.5, которые не проявляют лизосомотропных свойств, например, хлорфенирамин малеат, рисперидон, пазопаниб (Eckhart et al., 1978; Santoni et al., 2013; Eftekhari et al., 2016; Verheijen et al., 2017; Dubey et al., 2017). Следовательно, предсказать лизосомотропность соединений исходя из рассчитанных рКа групп является
25 затруднительным.

 Таким образом, в настоящее время для разработки эффективных противовирусных лекарственных средств есть необходимость в поиске новых соединений, обладающих лизосомотропной активностью.

 Задачей настоящего изобретения является расширение арсенала химических
30 соединений с лизосомотропной и противовирусной активностью.

Классическим примером веществ с доказанной лизосомотропной активностью являются хлорохин и гидроксихлорохин (Nadanaciva et al., 2011; Schultz, Gilman, 1997). Соединение хлорохин, обладающее лизосомотропной активностью, является прототипом (ближайшим аналогом) настоящего изобретения.

5 **Раскрытие сущности изобретения**

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что следующие известные из уровня техники химические соединения обладают лизосомотропной активностью:

№1: 6,11-дигидро-11-[[2-[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]этил]тио]-добенз-[b,c]-оксепин-2-карбоновая кислота;

10 №2: 2-[[2-[4-[(4-хлорфенил)-2-пиридинилметокси]-1-пиперидинил]этил]тио]-бензотиазол;

№3: 3-[2-[4-[бис(4-фторфенил)метилден]-1-пиперидинил]этил]-4-гидрокси-2-метилимидазо[1,5-a]пиримидин-8-карбоксамид;

15 №4: 5-[3-[4-(дифенилметилден)-1-пиперидинил]пропил]-4,5-дигидро-1-(2-тиенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]хиноксалин;

№5: 5-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-5-метил-N-[2-(2-пиридинил)этил]-4H-1,3-тиазин-2-амин;

№6: 4-[4,6-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидрокси-2-пиримидинил]-1,3-дигидро-5-метил-2H-имидазол-2-он;

20 №7: N-циклогексил-N'-(2-метил-4-хинолинил)-N''-2-тиазолил-гуанидин;

№8: 2-[1-[4-(2-метилпропил)фенил]этил]-тиазолидин-4-карбоновая кислота;

№9: N-[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-гуанидин;

№10: 1,1,1-трифтор-N-[3-(фениламино)-4-пиридинил]-метансульфонамид;

25 №11: 4,4'-[(4-имино-3-метил-2,5-циклогексадиен-1-илиден)метилден]бис[2-метил-бензоламин];

№12: 3,6-диамино-9-[2-(метоксикарбонил)фенил]-ксантилиум;

№13: 2-[[3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-2-пропен-1-ил]амино]-бензойная кислота;

№14: 10-(3-аминопропил)-3,4-диметил-9(10H)-акридинон;

№15: 2,3-дигидро-N,6-диметил-1-(2-метилфенил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амин.

5 Таким образом, технический результат настоящего изобретения состоит в реализации нового назначения известных соединений №№1-15 – применения в качестве соединений с лизосомотропной активностью.

Ниже приведены определения терминов, которые используются в описании настоящего изобретения.

10 Термин «лизосомы» в контексте настоящего изобретения обозначает мембранные органеллы клетки с кислой средой, содержащие ферменты для деградации. Функцией лизосом является деградация внутриклеточных компонентов, а также материала, поступившего в клетку извне. Лизосомы получают свои субстраты посредством эндоцитоза, фагоцитоза или аутофагии.

15 Термин «лизосомотропная активность» в контексте настоящего изобретения обозначает свойство химических соединений избирательно накапливаться в лизосомах и других мембранных клеточных органеллах с pH внутренней среды в диапазоне 4 – 5 (эндоплазматический ретикулум, аппарат Гольджи).

20 Термин «лекарственное начало», «лекарственная субстанция», «лекарственное вещество» в контексте настоящего изобретения означает физиологически активное вещество (действующее вещество) синтетического или иного (биотехнологического, растительного, животного, микробного и прочего) происхождения, обладающее фармакологической активностью и являющееся активным началом фармацевтической композиции, используемой для производства и изготовления лекарственного препарата
25 (средства).

Термин «лекарственное средство» в контексте настоящего изобретения означает вещество (или комбинацию веществ), вступающее в контакт с организмом человека или животного, проникающее в органы и ткани организма человека или животного, и предназначенное для восстановления, исправления или изменения физиологических
30 функций у человека и животных, а также для лечения и профилактики болезней. К

лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

5 Термин «фармацевтическая субстанция» в контексте настоящего изобретения означает обладающее фармакологической активностью действующее вещество, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность.

Термин «лекарственный препарат», «препарат» в контексте настоящего изобретения означает лекарственное средство в виде лекарственной формы, применяемой для лечения и профилактики заболевания.

10 Термин «лекарственная форма» означает состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта.

15 Лекарственный препарат по настоящему изобретению может быть выполнен в твердой лекарственной форме. Примерами твердой лекарственной формы могут быть таблетки, в том числе покрытые пленочной оболочкой, капсулы, гранулы, порошок. Группа не исчерпывается данным списком.

20 Лекарственный препарат по настоящему изобретению может быть выполнен в жидкой лекарственной форме. Примерами жидкой лекарственной формы могут быть раствор, суспензия, сироп, микстура, капли, эмульсия. Группа не исчерпывается данным списком.

25 Термин «фармацевтическая композиция» обозначает композицию, содержащую одно из соединений по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов, и дополнительно содержащую один или несколько эксципиентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей, растворителей, разбавителей, носителей, вспомогательных, распределяющих средств, средств доставки, таких как консерванты, стабилизаторы, наполнители, дезинтегранты, увлажнители, эмульгаторы, суспендирующие агенты, загустители, подсластители, отдушки, ароматизаторы, антибактериальные агенты, фунгициды, лубриканты, регуляторы пролонгированной доставки, выбор и соотношение
30 которых зависит от их природы, способа введения композиции и дозировки.

Термин «наполнитель» или «разбавитель» означает вспомогательные вещества, используемые для придания лекарственным формам заданного объема или массы. В качестве наполнителей могут быть использованы крахмал, глюкоза, сахароза, лактоза (молочный сахар), магния карбонат основной, магния окись, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, глина белая (каолин), желатин, целлюлоза микрокристаллическая (МЦК), метилцеллюлоза (МЦ), натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (Na КМЦ), кальция карбонат, кальция фосфат двузамещенный, глицин (аминоуксусная кислота), декстрин, амилопектин, ультраамилопектин, сорбит, маннит, пектин и др. Группа не исчерпывается данным списком.

10 Термин «связывающие» означает вещества, входящие в состав композиции для придания ей необходимой вязкости. В качестве связывающих веществ используются вода, спирт этиловый, крахмальный клейстер, сахарный сироп, растворы: карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), оксиэтилцеллюлозы (ОЭЦ), окипропилметилцеллюлозы (ОПМЦ); поливиниловый спирт (ПВС),
15 поливинилпирролидон (ПВП), альгиновая кислота, натрия альгинат, желатин и др. Группа не исчерпывается данным списком.

Термин «разрыхлитель» означает вещества, использующиеся для улучшения распадаемости или растворения, обеспечивая механическое разрушение фармацевтической композиции в жидкой среде, что необходимо для скорейшего высвобождения
20 действующего вещества. Разрыхлитель может быть представлен одним или несколькими из числа микрокристаллической целлюлозы, кроскармеллозы натрия, кросповидона, натриевой соли гликолята крахмала, крахмала, пектина, желатина, амилопектина, ультраамилопектина, агар-агар, альгиновой кислоты, калия и натрия альгината, твин-80 и др. Группа не исчерпывается данным списком.

25 Термин «скользящее вещество» означает вспомогательные вещества, используемые в технологическом процессе производства таблеток на стадии прессования для улучшения текучести гранул или порошка за счет уменьшения трения между частицами. Скользящее вещество может быть представлено одним или несколькими из числа крахмала, талька, полиэтиленоксида-4000, стеариновой кислоты, кальция и магния стеарата и др. Группа не
30 исчерпывается данным списком.

Термин «смазывающее вещество» или «лубрикант» означает вспомогательные вещества, способствующие уменьшению силы трения между поверхностью таблетки и стенками кюветы пуансона, в которой таблетка формируется, используемые в технологическом процессе производства таблеток на стадии прессования. Смазывающее
5 вещество может быть представлено одним или несколькими из числа стеарата магния, стеарата кальция, диоксида кремния коллоидного, стеарил фумарата натрия, полиэтиленгликоля (с молекулярной массой свыше 3350), лаурилсульфата натрия, талька, минерального масла, лейцина и полоксамера и др. Группа не исчерпывается данным списком.

10 Термины «содержащий», «содержит» означает, что указанные композиции и препараты включают перечисленные компоненты, но не исключают включение других компонентов.

Термин «ОРВИ» означает острые респираторные вирусные инфекции, которые относятся к группе клинически и морфологически подобных острых воспалительных
15 заболеваний органов дыхания, возбудителями которых обычно являются вирусы, тропные к респираторному эпителию.

Термины «лечение», «терапия» охватывают лечение патологических состояний у млекопитающих, предпочтительно у человека, и включают: а) снижение, б) блокирование (приостановку) течения заболевания, в) облегчение тяжести заболевания, т.е. индукцию
20 регрессии заболевания, г) реверсирование заболевания или состояния, к которому данный термин применяется, или одного или более симптомов данного заболевания или состояния.

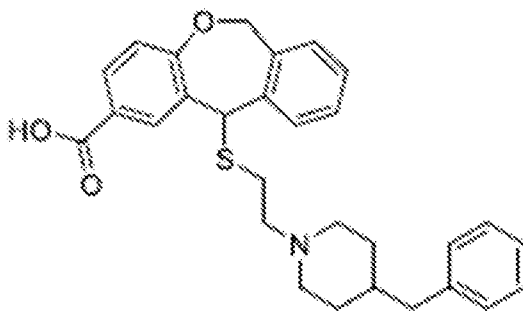
Термин «профилактика», «предотвращение» охватывает устранение факторов риска, а также профилактическое лечение субклинических стадий заболевания у млекопитающих, предпочтительно у человека, направленное на уменьшение вероятности
25 возникновения клинических стадий заболевания. Пациенты для профилактической терапии отбираются на основе факторов, которые, на основании известных данных, влекут увеличение риска возникновения клинических стадий заболевания по сравнению с общим населением. К профилактической терапии относятся: а) первичная профилактика и б) вторичная профилактика. Первичная профилактика определяется как профилактическое
30 лечение у пациентов, клиническая стадия заболевания у которых еще не наступила.

Вторичная профилактика - это предотвращение повторного наступления того же или близкого клинического состояния или заболевания.

Если не указано иное, все технические и специальные термины, использованные в данном контексте, имеют общепринятое в данной области техники значение.

- 5 Предметом настоящего изобретения является применение 6,11-дигидро-11-[[2-[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]этил]тио]-дибенз-[b,e]-оксепин-2-карбоксильной кислоты (соединение №1) в качестве агента с лизосомотропной активностью.

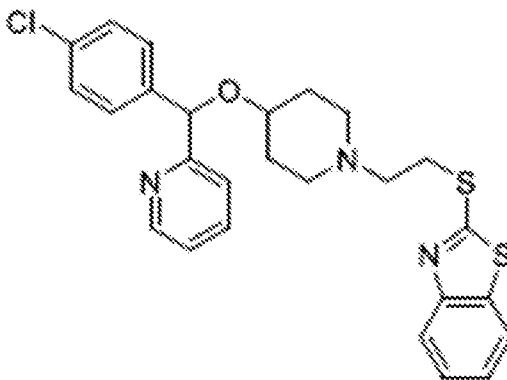
6,11-дигидро-11-[[2-[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]этил]тио]-дибенз-[b,e]-оксепин-2-карбоновая кислота известна из уровня техники в качестве
10 противоаллергического средства, обладающего двойной антагонистической активностью в отношении рецепторов тромбоксана A2 и гистамина H1 (Ohshima et al., 1993), и имеет структурную формулу I:



Формула I

- 15 Предметом настоящего изобретения также является применение 2-[[2-[4-[(4-хлорфенил)-2-пиридинилметокси]-1-пиперидинил]этил]тио]-бензотиазола (соединение №2) в качестве агента с лизосомотропной активностью.

2-[[2-[4-[(4-хлорфенил)-2-пиридинилметокси]-1-пиперидинил]этил]тио]-бензотиазол известен из уровня техники в качестве соединения с антигистаминной и
20 противоаллергической активностью (EP 0335586 A1 (Ube Industries Ltd), 1989-10-04), и имеет структурную формулу II:

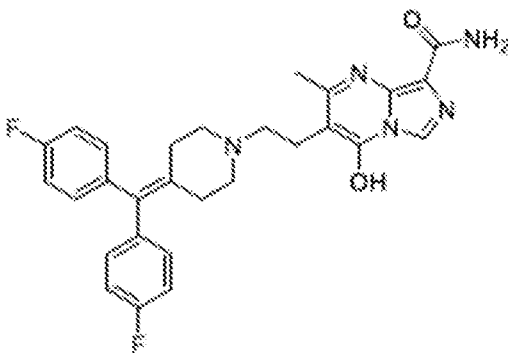


Формула II

Предметом настоящего изобретения также является применение 3-[2-[4-[бис(4-фторфенил)метилден]-1-пиперидинил]этил]-4-гидрокси-2-

5 метилимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксамид (соединение №3) в качестве агента с лизосомотропной активностью.

3-[2-[4-[бис(4-фторфенил)метилден]-1-пиперидинил]этил]-4-гидрокси-2-метилимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксамид известен из уровня техники в качестве соединения с антигистаминной активностью и активностью антагониста серотонина к 10 5HT₂-подобным рецепторам (EP 0378468 A2 (ADIR SARL), 1990-07-18), и имеет структурную формулу III:



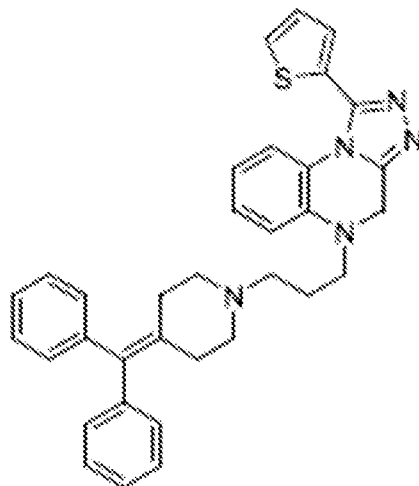
Формула III

Предметом настоящего изобретения также является применение 5-[3-[4-

15 (дифенилметилден)-1-пиперидинил]пропил]-4,5-дигидро-1-(2-тиенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина в качестве агента с лизосомотропной активностью.

5-[3-[4-(дифенилметилден)-1-пиперидинил]пропил]-4,5-дигидро-1-(2-тиенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин (соединение №4) известен из уровня техники в качестве

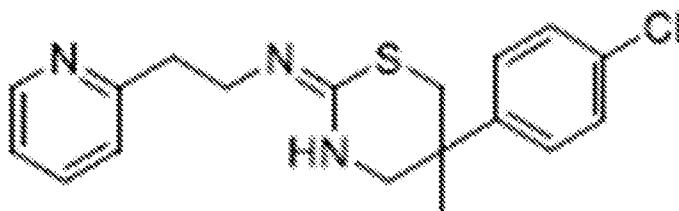
соединения с антигистаминной, противовоспалительной и противоаллергической активностью (JP 06135965 A (Toray Ind Inc), 1994-05-17), и имеет структурную формулу IV:



Формула IV

5 Предметом настоящего изобретения также является применение 5-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-5-метил-N-[2-(2-пиридинил)этил]-4H-1,3-тиазин-2-амина в качестве агента с лизосомотропной активностью.

10 5-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-5-метил-N-[2-(2-пиридинил)этил]-4H-1,3-тиазин-2-амин (соединение №5) известен из уровня техники в качестве соединения с противовоспалительной, кардиотонической и диуретической активностью (JP 62120374 A (Yoshitomi Pharmaceut Ind Ltd), 1987-06-01), и имеет структурную формулу V:

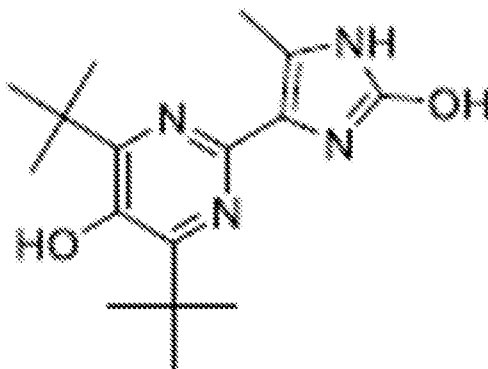


Формула V

15 Предметом настоящего изобретения также является применение 4-[4,6-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидрокси-2-пиримидинил]-1,3-дигидро-5-метил-2H-имидазол-2-она в качестве агента с лизосомотропной активностью.

4-[4,6-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидрокси-2-пиримидинил]-1,3-дигидро-5-метил-2H-имидазол-2-он (соединение №6) известен из уровня техники в качестве соединения с

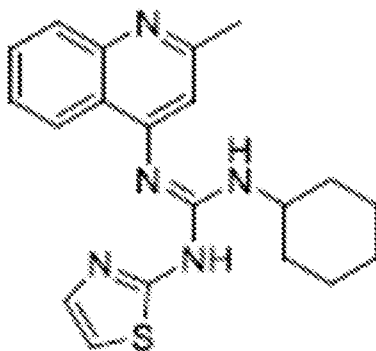
противовоспалительной активностью (US5240929 A (Warner Lambert Co LLC), 1993-08-31), и имеет структурную формулу VI:



Формула VI

5 Предметом настоящего изобретения также является применение N-циклогексил-N'-(2-метил-4-хинолинил)-N''-2-тиазолил-гуанидина в качестве агента с лизосомотропной активностью.

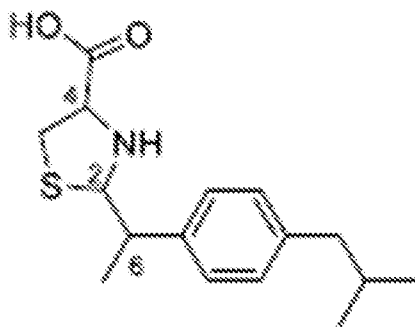
N-циклогексил-N'-(2-метил-4-хинолинил)-N''-2-тиазолил-гуанидин (соединение №7) известен из уровня техники в качестве соединения с противовоспалительной, обезболивающей или жаропонижающей активностью (DE2847792 A1 (Leo Pharma AS), 10 1979-05-10), и имеет структурную формулу VII:



Формула VII

15 Предметом настоящего изобретения также является применение 2-[1-[4-(2-метилпропил)фенил]этил]-тиазолидин-4-карбоновой кислоты в качестве агента с лизосомотропной активностью.

2-[1-[4-(2-метилпропил)фенил]этил]-тиазолидин-4-карбоновая кислота (соединение №8) известна из уровня техники в качестве соединения с жаропонижающей, противовоспалительной, муколитической и обезболивающей активностью (EP 0254354 A1 (Zambon SpA), 1988-01-27), и имеет структурную формулу VIII:



5

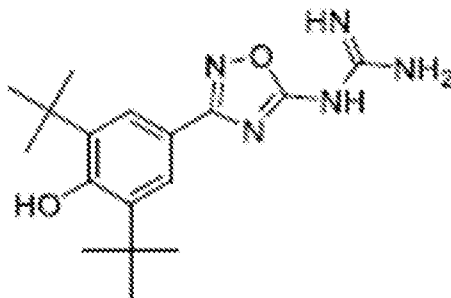
Формула VIII

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединение №8 является 4S,6S-изомером.

Термин 2-[1-[4-(2-метилпропил)фенил]этил]-тиазолидин-4-карбоновая кислота в контексте настоящего изобретения обозначает возможные стереоизомеры указанного соединения, в том числе, 4S,6S-изомер.

Предметом настоящего изобретения также является применение N-[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-гуанидина в качестве агента с лизосомотропной активностью.

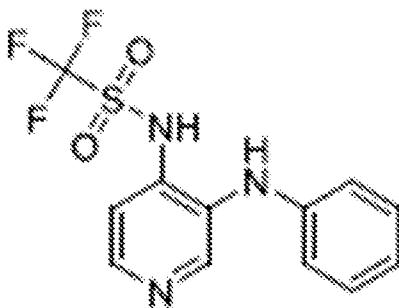
N-[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-гуанидин (соединение №9) известен из уровня техники в качестве соединения с обезболивающей активностью (Antunes, R. et al., 2003), и имеет структурную формулу IX:



Формула IX

Предметом настоящего изобретения также является применение 1,1,1-трифтор-N-[3-(фениламино)-4-пиридинил]-метансульфонамида в качестве агента с лизосомотропной активностью.

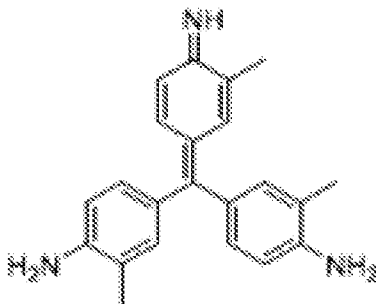
1,1,1-трифтор-N-[3-(фениламино)-4-пиридинил]-метансульфонамид (соединение №10) известен из уровня техники в качестве соединения с противовоспалительной активностью (Julémont, F., et al., 2004), и имеет структурную формулу X:



Формула X

Предметом настоящего изобретения также является применение 4,4'-[(4-имино-3-метил-2,5-циклогексадиен-1-илиден)метилен]бис[2-метил-бензоламина] в качестве агента с лизосомотропной активностью.

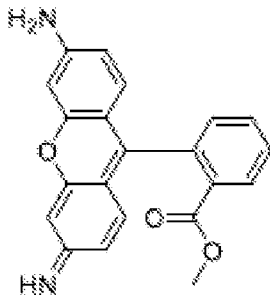
4,4'-[(4-имино-3-метил-2,5-циклогексадиен-1-илиден)метилен]бис[2-метил-бензоламин] (соединение №11) известен из уровня техники в качестве соединения с фотодинамической активностью (Montes de Oca, M. N., et al., 2013), и имеет структурную формулу XI:



Формула XI

Предметом настоящего изобретения также является применение 3,6-диамино-9-[2-(метоксикарбонил)фенил]-ксантилиума в качестве агента с лизосомотропной активностью.

3,6-диамино-9-[2-(метоксикарбонил)фенил]-ксантилиум (соединение №12) известен из уровня техники в качестве соединения с противоопухолевой активностью (EP 0761216 A1 (Huntington Medical Research Institute), 1997-03-12), и имеет структурную формулу XII:

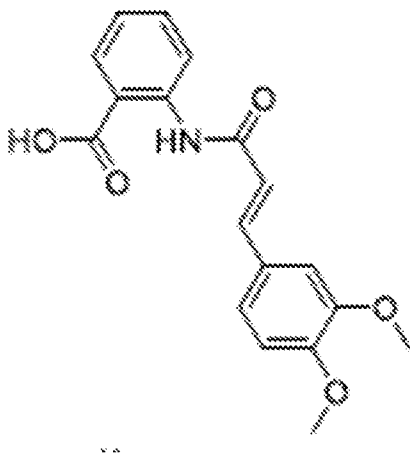


5

Формула XII

Предметом настоящего изобретения также является применение 2-[[3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-2-пропен-1-ил]амино]-бензойной кислоты в качестве агента с лизосомотропной активностью.

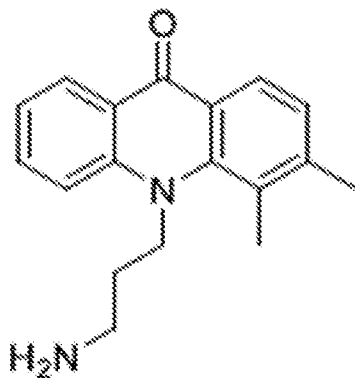
2-[[3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-2-пропен-1-ил]амино]-бензойная кислота (соединение №13) известна из уровня техники в качестве соединения с противоаллергической активностью (US3940422 A (KISSEI PHARMACEUTICAL), 1976-02-24), и имеет структурную формулу XIII:



Формула XIII

15 Предметом настоящего изобретения также является применение 10-(3-аминопропил)-3,4-диметил-9(10H)-акридинона в качестве агента с лизосомотропной активностью.

10-(3-аминопропил)-3,4-диметил-9(10H)-акридинон (соединение №14) известен из уровня техники в качестве соединения с противоаллергической активностью (WO 1997012871 A1 (Eisai Co., Ltd.), 1997-04-10), и имеет структурную формулу XIV:

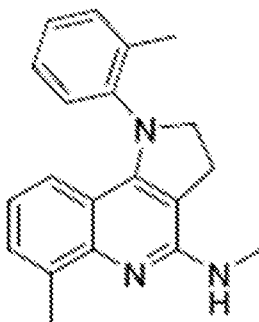


5

Формула XIV

Предметом настоящего изобретения также является применение 2,3-дигидро-N,6-диметил-1-(2-метилфенил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-амина в качестве агента с лизосомотропной активностью.

2,3-дигидро-N,6-диметил-1-(2-метилфенил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-амин (соединение №15) известен из уровня техники в качестве соединения, подавляющего секрецию кислоты желудочного сока (EP 0307078 (SmithKline Beecham Intercredit BV), 1989-03-15), и имеет структурную формулу XV:



Формула XV

15 В случае, когда одно или несколько из вышеуказанных соединений обладают хиральным центром, настоящее изобретение охватывает также и соответствующие стереоизомеры.

Лизосомотропные соединения по настоящему изобретению являются перспективными в качестве соединений с противовирусной активностью, влияющих на проходящие в лизосомах и других внутриклеточных структурах рН-зависимые этапы жизненного цикла респираторных вирусов.

5 Предметом настоящего изобретения также является применение соединения, выбранного из группы, состоящей из соединений №№1-15, для лечения и/или профилактики вирусных заболеваний дыхательных путей и их симптомов и/или последствий.

10 Предметом настоящего изобретения также является лекарственный препарат, содержащий соединение в эффективном количестве, выбранное из группы, состоящей из соединений №№1-15, для лечения и/или профилактики вирусных заболеваний дыхательных путей и их симптомов.

15 Предметом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, обладающая лизосомотропной активностью, содержащая соединение в эффективном количестве, выбранное из группы, состоящей из соединений №№1-15, и дополнительно содержащая один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

20 Предметом настоящего изобретения также является применение фармацевтической композиции, обладающей лизосомотропной активностью, содержащей соединение в эффективном количестве, выбранное из группы, состоящей из соединений №№1-15, для лечения и/или профилактики вирусных заболеваний дыхательных путей и их симптомов.

В одном из вариантов настоящего изобретения вирусное заболевание дыхательных путей относится к ОРВИ.

25 В одном из вариантов настоящего изобретения заболевание дыхательных путей вызвано вирусом, выбранным из группы, состоящей из вируса гриппа А, вируса гриппа В, вируса гриппа С, вируса гриппа D, риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, метапневмовируса, аденовируса, бокавируса, вирусов группы ЕСНО, ротавируса, вирусов Коксаки.

В одном из вариантов настоящего изобретения заболевание дыхательных путей вызвано коронавирусом.

В одном из вариантов настоящего изобретения заболевание дыхательных путей относится к коронавирусной инфекции COVID-19.

В одном из вариантов настоящего изобретения заболевание дыхательных путей протекает в легкой форме, в среднетяжелой форме, в тяжелой форме или крайне тяжелой (критической) форме.

В одном из вариантов настоящего изобретения заболевание дыхательных путей протекает с проявлениями пневмонии и/или острого респираторного дистресс синдрома, включая тяжелый острый респираторный дистресс синдром.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанные симптомы затрагивают сердечно-сосудистую, дыхательную, мочевыделительную, покровную, эндокринную, нервную, репродуктивную системы организма, органы желудочно-кишечного тракта и панкреатогепатобилиарной системы и/или систему гемостаза.

В одном из вариантов настоящего изобретения симптомы относятся к респираторным симптомам, включая одышку, кашель, сердечно-сосудистым симптомам, включая стеснение в груди, боль в груди, пальпитацию, генерализованным симптомам, включая усталость, проявления астенического синдрома, жар, боль, неврологическим симптомам, включая когнитивные нарушения, в том числе мозговой туман, потерю концентрации или проблемы с памятью, головную боль, нарушение сна, симптомы периферической нейропатии, в том числе покалывания и онемение, головокружение, делирий, симптомам ЖКТ, включая боль в животе, тошноту, диарею, анорексию и снижение аппетита, скелетно-мышечным симптомам, включая боль в суставах, боль в мышцах, психологическим/психиатрическим симптомам, включая симптомы тревоги и депрессии, симптомы беспокойства, ЛОР симптомам, включая тиннитус, боль в ушах, боль в горле, головокружение, потерю вкуса и/или запаха, дерматологическим симптомам, включая кожную сыпь, проблемам работы почек, обострению хронических заболеваний, симптомам вирусных инфекций, включая ОРВИ, в том числе гриппа, изменению психологического статуса, психосоматическим расстройствам, гематологическим нарушениям, гормональному дисбалансу, неврологическим расстройствам, резкому снижению устойчивой физической нагрузки, в том числе неспособности тренироваться, быть активным, гипергликемии, мультисистемному воспалительному синдрому, аутоиммунным процессам.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанные симптомы вирусных инфекций, включая ОРВИ, в том числе гриппа, представляют собой лихорадку, озноб, слабость, кашель, насморк, чихание, першение в горле и заложенность носа, миалгию.

5 В одном из вариантов настоящего изобретения указанные изменения психологического статуса представляют собой повышенную возбудимость, депрессию, тревогу, нарушение сна, бессонницу, недосыпание, замкнутость, подавленное настроение, апатию, потерю интереса к окружающему.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанные психосоматические расстройства представляют собой дыхательный невроз, термоневроз, панические атаки.

10 В одном из вариантов настоящего изобретения указанные расстройства дыхательной системы представляют собой одышку, затрудненное дыхание, гипоксию, в том числе гипоксемию.

В одном из вариантов настоящего изобретения указанные гематологические нарушения представляют собой нарушения свертываемости крови.

15 В одном из вариантов настоящего изобретения указанные хронические заболевания выбраны из группы, включающей заболевания сердца, органов дыхания, пищеварительной системы, почек, печени, эндокринной системы, в том числе сахарный диабет.

20 В одном из вариантов настоящего изобретения указанные неврологические расстройства представляют собой головную боль, головокружение, проблемы с памятью, астенический синдром.

В одном из вариантов настоящего изобретения соединения по изобретению ускоряют элиминацию вируса.

Осуществление изобретения

25 Настоящее изобретение дополнительно поясняется, но не ограничивается следующими примерами, которые иллюстрируют настоящее изобретение.

Пример 1. Определение лизосомотропности и цитотоксичности соединений по настоящему изобретению

Ниже представлены методика и результаты определения лизосомотропности и цитотоксичности следующих соединений:

- 5 №1: 6,11-дигидро-11-[[2-[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]этил]тио]-добенз-[b,e]-оксепин-2-карбоновая кислота;
- №2: 2-[[2-[4-[(4-хлорфенил)-2-пиридинилметокси]-1-пиперидинил]этил]тио]-бензотиазол;
- №3: 3-[2-[4-[бис(4-фторфенил)метилден]-1-пиперидинил]этил]-4-гидрокси-2-
10 метилимидазо[1,5-a]пиримидин-8-карбоксамид;
- №4: 5-[3-[4-(дифенилметилден)-1-пиперидинил]пропил]-4,5-дигидро-1-(2-тиенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]хиноксалин;
- №5: 5-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-5-метил-N-[2-(2-пиридинил)этил]-4H-1,3-тиазин-2-амин;
- 15 №6: 4-[4,6-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидрокси-2-пиримидинил]-1,3-дигидро-5-метил-2H-имидазол-2-он;
- №7: N-циклогексил-N'-(2-метил-4-хинолинил)-N''-2-тиазолил-гуанидин;
- №8: 2-[1-[4-(2-метилпропил)фенил]этил]-тиазолидин-4-карбоновая кислота;
- №9: N-[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-
20 гуанидин;
- №10: 1,1,1-трифтор-N-[3-(фениламино)-4-пиридинил]-метансульфонамид;
- №11: 4,4'-[(4-имино-3-метил-2,5-циклогексадиен-1-илиден)метилден]бис[2-метил-бензоламин];
- №12: 3,6-диамино-9-[2-(метоксикарбонил)фенил]-ксантилиум;
- 25 №13: 2-[[3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-2-пропен-1-ил]амино]-бензойная кислота;
- №14: 10-(3-аминопропил)-3,4-диметил-9(10H)-акридинон;

№15: 2,3-дигидро-N,6-диметил-1-(2-метилфенил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-амин.

Указанные выше соединения №№1-15 исследовали в сравнении с положительным и отрицательным контролями. В качестве положительного контроля были выбраны хлорохин (соединение №16) и пропранолол (соединение №17) – вещества, обладающие доказанной лизосомотропной активностью (Nadanaciva et al., 2011; Shiraishi et al., 1986), а в качестве отрицательного контроля – аторвастатин (соединение №18), не обладающий лизосомотропной активностью (Kazmi et al., 2013).

Тест-система

10 Для изучения цитотоксичности и лизосомотропности исследуемых соединений использовали модельную культуру клеток HeLa (ATCC® CCL-2TM) (банк клеточных культур - American Type Culture Collection (ATCC)).

Условия культивирования клеточных культур

15 Клетки HeLa культивировали в питательной среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, а также содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки, 2 мМ глутамина, 5 мМ HEPES, 10 мкг/мл стрептомицина. Клеточную культуру инкубировали при 37 °C в 5% CO₂ атмосфере.

Методика исследования цитотоксичности

20 Для определения цитотоксичности использовали известный из уровня техники МТТ-тест.

Клетки HeLa высевали в 96-луночные планшеты в концентрации 104 клетки/лунку. После 24 часов инкубации культуры клеток при 37 °C в атмосфере 5% CO₂ к клеткам добавляли тестируемые соединения, растворенные в ДМСО, в диапазоне концентраций 0 – 100 мкМ. В указанном диапазоне концентраций тестировали следующие концентрации: 0; 25 1; 3; 5; 10; 20; 50; 100 мкМ. В контрольные лунки добавляли ДМСО в концентрации 1%. Конечный объем лунки составлял 200 мкл. После 72 часов инкубации клеточной линии HeLa с тестируемыми соединениями в каждую лунку добавляли 20 мкл рабочего раствора МТТ. Через 2 часа в каждой лунке среду заменяли на ДМСО для растворения кристаллов формазана. После этого производили измерение оптической плотности при 520 нм. Для

измерения цитотоксичности вели расчет относительно контроля без добавления тестируемых соединений.

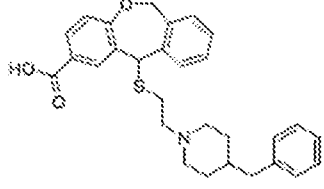
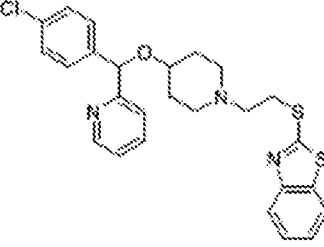
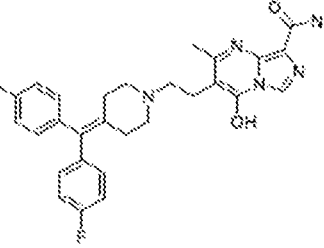
Методика исследования лизосомотропности

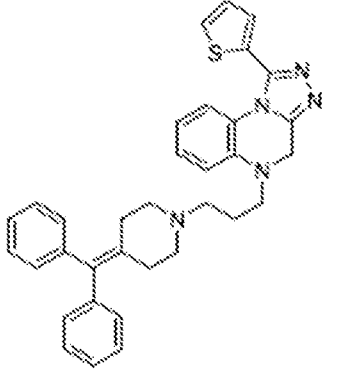
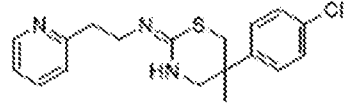
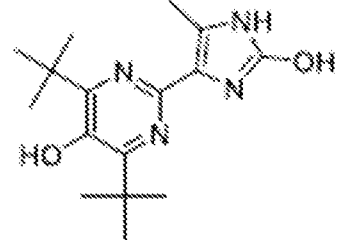
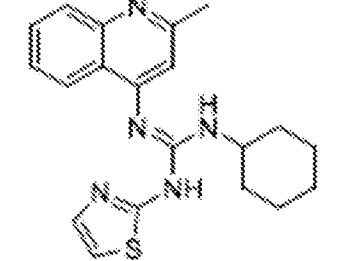
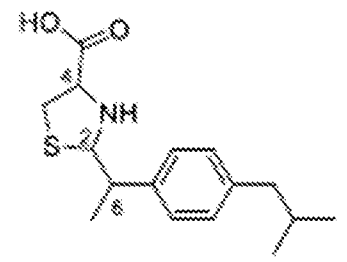
Для определения лизосомотропности использовали флуоресцентный краситель LysoTracker Red DND-99 (ThermoFisher Scientific), избирательно накапливающийся в лизосомах и других кислых мембранных органеллах клетки.

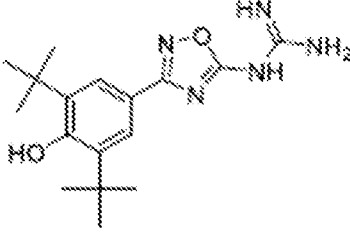
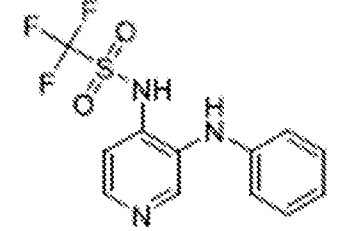
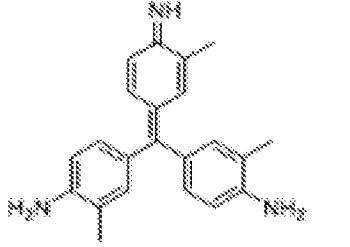
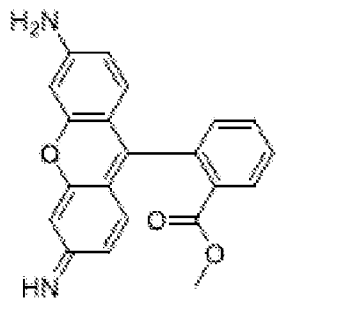
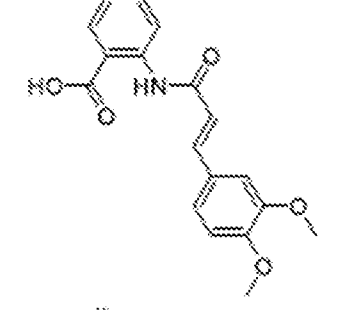
Клетки HeLa высевали в 96-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном в количестве 6000 клеток/100мкл/лунку в культуральной среде и инкубировали всю ночь. На следующий день культуральную среду заменяли 100 мкл/лунку средой, содержащей исследуемые соединения в диапазоне концентраций 0 – 100 мкМ. В указанном диапазоне концентраций тестировали следующие концентрации: 0; 1; 3; 5; 10; 20; 50; 100 мкМ. После клетки инкубировали с исследуемыми соединениями в течение 25 минут при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Затем в каждую лунку добавляли краситель LysoTracker Red DND-99 (LTR) в конечной концентрации 70 нмоль /100 мкл культуральной среды DMEM и Hoechst 33342 до финальной концентрации в среде - 4 мкг/мл (для окраски ядер). После клетки снова инкубировали 10 минут при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Далее клетки трижды промывали солевым раствором Хэнкса и проводили исследование на инвертированном флуоресцентном микроскопе и анализировали по параметрам общей и относительной флуоресценции. Для каждого тестируемого вещества для каждой концентрации флуоресценцию измеряли в 3-х повторях, для которых затем считали среднее значение и стандартное отклонение.

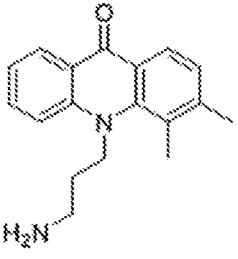
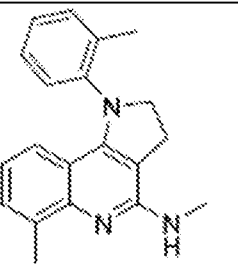
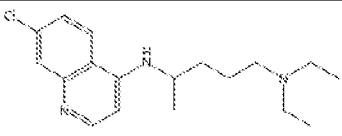
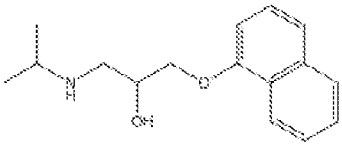
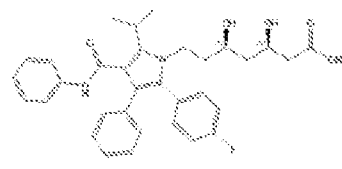
Ниже в Таблице 1 представлены результаты определения лизосомотропности и цитотоксичности тестируемых соединений №№1-15 и контрольных соединений №№16-18. Лизосомотропность выражена в значении концентрации полумаксимального ингибирования флуоресценции красителя LTR (IC₅₀, мкМ), цитотоксичность – в значении концентрации полумаксимального ингибирования роста популяции клеток (IC₅₀, мкМ).

Таблица 1. Лизосомотропность и цитотоксичность исследуемых соединений №№1-15 и контрольных соединений №№16-18

п/п	Структурная формула	Название соединения	Лизосомо- тропность (снижение интенсивности окраски LTR, IC ₅₀ , мкМ, среднее± стандартное отклонение, n=3)	Цитоток- сичность (IC ₅₀ , мкМ)
1		6,11-дигидро-11-[[2-[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]этил]тио]-дибенз-[b,e]-оксепин-2-карбоновая кислота	28 ± 7	>100
2		2-[[2-[4-[(4-хлорфенил)-2-пиридинилметокси]-1-пиперидинил]этил]тио]-бензотиазол	67 ± 6	95 ± 11
3		3-[2-[4-[бис(4-фторфенил)метилен]-1-пиперидинил]этил]-4-гидрокси-2-метилимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксамид	75 ± 9	>100

4		5-[3-[4-(дифенилметил)-1-пиперидинил]пропил]-4,5-дигидро-1-(2-тиенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалин	60 ± 7	89 ± 8
5		5-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-5-метил-N-[2-(2-пиридинил)этил]-4Н-1,3-тиазин-2-амин	47 ± 9	>100
6		4-[4,6-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидрокси-2-пиримидинил]-1,3-дигидро-5-метил-2Н-имидазол-2-он	55 ± 6	>100
7		N-циклогексил-N'-(2-метил-4-хинолинил)-N''-2-тиазолил-гуанидин	71 ± 6	>100
8		2-[1-[4-(2-метилпропил)фенил]этил]-тиазолидин-4-карбоновая кислота	42 ± 9	>100

9		N-[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-гуанидин	74 ± 4	>100
10		1,1,1-трифтор-N-[3-(фениламино)-4-пиридинил]-метансульфонамид	72 ± 5	>100
11		4,4'-[(4-имино-3-метил-2,5-циклогексадиен-1-илиден)метилен]бис[2-метил-бензоламин]	77 ± 9	>100
12		3,6-диамино-9-[2-(метоксикарбонил)фенил]-ксантилиум	70 ± 2	>100
13		2-[[3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-2-пропен-1-ил]амино]-бензойная кислота	83 ± 8	>100

14		10-(3-аминопропил)- 3,4-диметил-9(10H)- акридинон	66 ± 11	>100
15		2,3-дигидро-N,6- диметил-1-(2- метилфенил)-1H- пирроло[3,2- с]хинолин-4-амин	75 ± 9	>100
16		Хлорохин (положительный контроль)	14 ± 3	>100
17		Пропранолол (положительный контроль)	65 ± 9	>100
18		Аторвастатин (отрицательный контроль)	>500	>100

Как видно из Таблицы 1, все тестовые соединения №№1-15 обладают лизосомотропной активностью, сопоставимую с положительным контролем ($IC_{50} < 100$ мкМ). Кроме того, цитотоксичные концентрации всех исследуемых соединений №№1-15 находятся за пределами их эффективных концентраций лизосомотропности (IC_{50} цитотоксичности > 100 мкМ).

Таким образом, представленные данные демонстрируют лизосомотропные свойства соединений №№1-15. Обнаруженные свойства лизосомотропности и низкой цитотоксичности соединений №№1-15 в диапазоне концентраций до 100 мкМ делают их

перспективными в качестве соединений с противовирусной активностью, влияющих на проходящие в лизосомах рН-зависимые этапы жизненного цикла респираторных вирусов.

Пример 2. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению

5 Готовили фармацевтические композиции по настоящему изобретению в форме таблеток согласно составам, раскрытым в Таблице 1.

Таблица 1. Составы фармацевтических композиций по настоящему изобретению

Состав 1		Состав 2		Состав 3		Состав 4	
Компоненты	масс.%	Компоненты	масс.%	Компоненты	масс.%	Компоненты	масс.%
Соединение, выбранное из соединений №№1-15	20	Соединение, выбранное из соединений №№1-15	40	Соединение, выбранное из соединений №№1-15	30	Соединение, выбранное из соединений №№1-15	65
Лактоза	75	Лактоза	53	Маннитол	66	Микрокристаллическая целлюлоза	29
Натрия крахмал гликолят	3,5	Кроскармеллоза натрия	5,0	Коповидон	2,5	Кросповидон	4,0
Тальк	0,5	Диоксид кремния коллоидный	1,0	Тальк	1,0	Диоксид кремния коллоидный	1,0
Магния стеарат	1,0	Магния стеарат	1,0	Натрия стеарилфумарат	0,5	Натрия стеарилфумарат	1,0

10 Таблетки составов 1-4 дополнительно могут быть покрыты пленочной оболочкой.

Также фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть выполнены в форме капсул, помещенных в желатиновую оболочку, в форме гранул, порошка для растворения, или в форме жидких лекарственных форм с использованием подходящих фармацевтически приемлемых эксципиентов.

15 Настоящее изобретение ни в коем случае не ограничивается представленными примерами, которые приведены лишь в качестве иллюстрации настоящего изобретения.

Список цитируемой литературы

- Antunes, R., Batista, H., Srivastava, R. M., Thomas, G., Araújo, C. C., Longo, R. L., ... & Pavão, A. C. (2003). Synthesis, characterization and interaction mechanism of new oxadiazolo-phthalimides as peripheral analgesics. IV. *Journal of molecular structure*, 660(1-3), 1-13.
- 5 Arai K, Yasuda N, Isohashi F, Okamoto K, Ohkuma S. Inhibition of weak-base amine-induced lysis of lysosomes by cytosol. *J Biochem.* 2002 Oct;132(4):529-34. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a003253. PMID: 12359066.
- Chang A, Dutch RE. Paramyxovirus Fusion and Entry: Multiple Paths to a Common End. *Viruses.* 2012; 4(4):613-636. doi: 10.3390/v4040613.
- 10 De Duve C, de Barsey T, Poole B, Trouet A, Tulkens P, Van Hoof F. Commentary. Lysosomotropic agents. *Biochem Pharmacol.* 1974 Sep 15;23(18):2495-531. doi: 10.1016/0006-2952(74)90174-9. PMID: 4606365.
- Dillon SL, Williamson DM, Elferich J, Radler D, Joshi R, Thomas G, Shinde U. Propeptides are sufficient to regulate organelle-specific pH-dependent activation of furin and proprotein convertase 1/3. *J Mol Biol.* 2012 Oct 12;423(1):47-62. doi: 10.1016/j.jmb.2012.06.023. Epub 2012 Jun 25. PMID: 22743102; PMCID: PMC3444655.
- 15 Dubey SK, Singhvi G, Tyagi A, Agarwal H, Krishna KV. Spectrophotometric Determination of pKa and Log P of Risperidone. *J App Pharm Sci*, 2017; 7 (11): 155-158.
- Eckhart, C. G., & McCorkle, T. (1978). Chlorpheniramine maleate. In *Analytical Profiles of Drug Substances* (Vol. 7, pp. 43-80). Academic Press.
- 20 Edinger, T. O., Pohl, M. O., & Stertz, S. (2014). Entry of influenza A virus: host factors and antiviral targets. *Journal of General Virology*, 95(2), 263-277.
- Eftekhari, A., Ahmadian, E., Azarmi, Y., Parvizpur, A., Hamishehkar, H., & Eghbal, M. A. (2016). In vitro/vivo studies towards mechanisms of risperidone-induced oxidative stress and the protective role of coenzyme Q10 and N-acetylcysteine. *Toxicology mechanisms and methods*, 26(7), 520-528.
- 25 Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier H., Bickerton E., Britton P. (eds) *Coronaviruses. Methods in Molecular Biology.* 2015(1282). Humana Press, New York, NY. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- 30 Garten W, Braden C, Arendt A, Peitsch C, Baron J, Lu Y, Pawletko K, Hards K, Steinmetzer T, Böttcher-Friebertshäuser E. Influenza virus activating host proteases: Identification, localization and inhibitors as potential therapeutics. *Eur J Cell Biol.* 2015 Jul-Sep;94(7-9):375-83. doi: 10.1016/j.ejcb.2015.05.013. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26095298.
- 35 Guido M, Tumolo MR, Verri T, Romano A, Serio F, De Giorgi M, De Donno A, Bagordo F, Zizza A. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World J Gastroenterol.* 2016 Oct 21;22(39):8684-8697. doi: 10.3748/wjg.v22.i39.8684. PMID: 27818586; PMCID: PMC5075545.
- Haid S, Pietschmann T, Pécheur EI. Low pH-dependent hepatitis C virus membrane fusion depends on E2 integrity, target lipid composition, and density of virus particles. *J Biol Chem.* 2009 Jun 26;284(26):17657-67. doi: 10.1074/jbc.M109.014647. Epub 2009 May 1. PMID: 19411248; PMID: PMC2719405.
- 40

- Julémont, F., de Leval, X., Michaux, C., Renard, J. F., Winum, J. Y., Montero, J. L., ... & Pirotte, B. (2004). Design, synthesis, and pharmacological evaluation of pyridinic analogues of nimesulide as cyclooxygenase-2 selective inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 47(27), 6749-6759.
- 5 Jurgeit A, McDowell R, Moese S, Meldrum E, Schwendener R, Greber UF. Niclosamide is a proton carrier and targets acidic endosomes with broad antiviral effects. *PLoS Pathog.* 2012;8(10):e1002976. doi: 10.1371/journal.ppat.1002976. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23133371; PMCID: PMC3486884.
- Kazmi, F., Hensley, T., Pope, C., Funk, R. S., Loewen, G. J., Buckley, D. B., & Parkinson, A. (2013). Lysosomal sequestration (trapping) of lipophilic amine (cationic amphiphilic) drugs in immortalized human hepatocytes (Fa2N-4 cells). *Drug Metabolism and Disposition*, 41(4), 897-905.
- 10 Montes de Oca, M. N., Vara, J., Milla, L., Rivarola, V., & Ortiz, C. S. (2013). Physicochemical properties and photodynamic activity of novel derivatives of triarylmethane and thiazine. *Archiv der Pharmazie*, 346(4), 255-265.
- 15 Nadanaciva S, Lu S, Gebhard DF, Jessen BA, Pennie WD, Will Y. A high content screening assay for identifying lysosomotropic compounds. *Toxicol In Vitro.* 2011 Apr;25(3):715-23. doi: 10.1016/j.tiv.2010.12.010. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21184822.
- Nurani G, Lindqvist B, Casasnovas JM. Receptor priming of major group human rhinoviruses for uncoating and entry at mild low-pH environments. *J Virol.* 2003 Nov;77(22):11985-91. doi: 20 10.1128/jvi.77.22.11985-11991.2003. PMID: 14581535; PMCID: PMC254263.
- Palgen JL, Jurgens EM, Moscona A, Porotto M, Palermo LM. Unity in diversity: shared mechanism of entry among paramyxoviruses. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;129:1-32. doi: 10.1016/bs.pmbts.2014.10.001. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25595799; PMCID: PMC4369139.
- Paton NI, Aboulhab J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. *HIV Med.* 2005 Jan;6(1):13-20. doi: 10.1111/j.1468-1293.2005.00259.x. PMID: 15670247.
- 25 Ros C, Bayat N, Wolfisberg R, Almendral JM. Protoparvovirus Cell Entry. *Viruses.* 2017; 9(11):313. doi: 10.3390/v9110313.
- Santoni, M., Amantini, C., Morelli, M. B., Liberati, S., Farfariello, V., Nabissi, M., ... & Santoni, G. (2013). Pazopanib and sunitinib trigger autophagic and non-autophagic death of bladder tumour cells. *British journal of cancer*, 109(4), 1040-1050, pp. 1040-1041.
- 30 Schultz KR, Gilman AL. The Lysosomotropic Amines, Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Potentially Novel Therapy for Graft-Versus-Host Disease. *Leukemia & Lymphoma.* 1997 24(3-4):201-10, doi: 10.3109/10428199709039008.
- 35 Shiraishi, N., Akiyama, S. I., Kobayashi, M., & Kuwano, M. (1986). Lysosomotropic agents reverse multiple drug resistance in human cancer cells. *Cancer letters*, 30(3), 251-259.
- Tuthill TJ, Gropelli E, Hogle JM, Rowlands DJ. Picornaviruses. In: Johnson J. (eds) *Cell Entry by Non-Enveloped Viruses. Current Topics in Microbiology and Immunology.* 2010(343). Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/82_2010_37.

- Verheijen, R. B., Beijnen, J. H., Schellens, J. H., Huitema, A. D., & Steeghs, N. (2017). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of pazopanib: towards optimized dosing. *Clinical pharmacokinetics*, 56(9), 987-997, p.988.
- Ohshima, E., Takami, H., Harakawa, H., Sato, H., Obase, H., Miki, I., ... & Sasaki, Y. (1993). Dibenz [b, e] oxepin derivatives: novel antiallergic agents possessing thromboxane A2 and histamine H1 dual antagonizing activity. 1. *Journal of medicinal chemistry*, 36(3), 417-420.
- Zeisel MB, Barth H, Schuster C, Baumert TF. Hepatitis C virus entry: molecular mechanisms and targets for antiviral therapy. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009 Jan 1;14:3274-85. doi: 10.2741/3450. PMID: 19273272; PMCID: PMC3235086.
- 10 WO 1997012871 A1 (Eisai Co., Ltd.), 1997-04-10.
EP 0761216 A1 (Huntington Medical Research Institute), 1997-03-12.
JP 06135965 A (Toray Ind Inc), 1994-05-17.
US5240929 A (Warner Lambert Co LLC), 1993-08-31.
EP 0378468 A2 (ADIR SARL), 1990-07-18.
- 15 EP 0335586 A1 (Ube Industries Ltd), 1989-10-04.
EP 0307078 (SmithKline Beecham Intercredit BV), 1989-03-15.
EP 0254354 A1 (Zambon SpA), 1988-01-27.
JP 62120374 A (Yoshitomi Pharmaceut Ind Ltd), 1987-06-01.
DE2847792 A1 (Leo Pharma AS), 1979-05-10.
- 20 US3940422 A (KISSEI PHARMACEUTICAL), 1976-02-24.

Формула изобретения

1. Применение соединения, выбранного из группы, состоящей из:

6,11-дигидро-11-[[2-[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]этил]тио]-добенз-[b,e]-оксепин-2-карбоновой кислоты;

5 2-[[2-[4-[(4-хлорфенил)-2-пиридинилметокси]-1-пиперидинил]этил]тио]-бензотиазола;

3-[2-[4-[бис(4-фторфенил)метил]-1-пиперидинил]этил]-4-гидрокси-2-метилимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксамида;

5-[3-[4-(дифенилметил)-1-пиперидинил]пропил]-4,5-дигидро-1-(2-тиенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина;

10 5-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-5-метил-N-[2-(2-пиридинил)этил]-4Н-1,3-тиазин-2-аминина;

4-[4,6-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидрокси-2-пиримидинил]-1,3-дигидро-5-метил-2Н-имидазол-2-она;

N-циклогексил-N'-(2-метил-4-хинолинил)-N''-2-тиазолил-гуанидина;

2-[1-[4-(2-метилпропил)фенил]этил]-тиазолидин-4-карбоновой кислоты;

15 N-[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-гуанидина;

1,1,1-трифтор-N-[3-(фениламино)-4-пиридинил]-метансульфонамида;

4,4'-[(4-имино-3-метил-2,5-циклогексадиен-1-илиден)метил]бис[2-метил-бензоламина];

3,6-диамино-9-[2-(метоксикарбонил)фенил]-ксантилиума;

2-[[3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-2-пропен-1-ил]амино]-бензойной кислоты;

20 10-(3-аминопропил)-3,4-диметил-9(10Н)-акридинона;

2,3-дигидро-N,6-диметил-1-(2-метилфенил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-аминина;

в качестве агента, обладающего лизосомотропной активностью.

2. Фармацевтическая композиция, обладающая лизосомотропной активностью, содержащая соединение в эффективном количестве, выбранное из группы, состоящей из:

- 6,11-дигидро-11-[[2-[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]этил]тио]-дибенз-[b,e]-оксепин-2-карбоновой кислоты;
- 2-[[2-[4-[(4-хлорфенил)-2-пиридинилметокси]-1-пиперидинил]этил]тио]-бензотиазола;
- 3-[2-[4-[бис(4-фторфенил)метил]-1-пиперидинил]этил]-4-гидрокси-2-метилимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксамида;
- 5 5-[3-[4-(дифенилметил)-1-пиперидинил]пропил]-4,5-дигидро-1-(2-тиенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина;
- 5-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-5-метил-N-[2-(2-пиридинил)этил]-4H-1,3-тиазин-2-амин; 4-[4,6-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидрокси-2-пиримидинил]-1,3-дигидро-5-метил-2H-имидазол-2-она;
- 10 N-циклогексил-N'-(2-метил-4-хинолинил)-N''-2-тиазолил-гуанидина;
- 2-[1-[4-(2-метилпропил)фенил]этил]-тиазолидин-4-карбоновой кислоты;
- N-[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-гуанидина;
- 1,1,1-трифтор-N-[3-(фениламино)-4-пиридинил]-метансульфонамида;
- 15 4,4'-[(4-имино-3-метил-2,5-циклогексадиен-1-илиден)метил]бис[2-метил-бензоламина];
- 3,6-диамино-9-[2-(метоксикарбонил)фенил]-ксантилиума;
- 2-[[3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-2-пропен-1-ил]амино]-бензойной кислоты;
- 10-(3-аминопропил)-3,4-диметил-9(10H)-акридинона;
- 2,3-дигидро-N,6-диметил-1-(2-метилфенил)-1H-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амин;
- 20 дополнительно содержащая один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.
3. Применение соединения, выбранного из группы, состоящей из:
- 6,11-дигидро-11-[[2-[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]этил]тио]-дибенз-[b,e]-оксепин-2-карбоновой кислоты;
- 25 2-[[2-[4-[(4-хлорфенил)-2-пиридинилметокси]-1-пиперидинил]этил]тио]-бензотиазола;

- 3-[2-[4-[бис(4-фторфенил)метилен]-1-пиперидинил]этил]-4-гидрокси-2-метилимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксамида;
- 5-[3-[4-(дифенилметилен)-1-пиперидинил]пропил]-4,5-дигидро-1-(2-тиенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина;
- 5 5-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-5-метил-N-[2-(2-пиридинил)этил]-4Н-1,3-тиазин-2-амина;
- 4-[4,6-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидрокси-2-пиримидинил]-1,3-дигидро-5-метил-2Н-имидазол-2-она;
- N-циклогексил-N'-(2-метил-4-хинолинил)-N''-2-тиазолил-гуанидина;
- 2-[1-[4-(2-метилпропил)фенил]этил]-тиазолидин-4-карбоновой кислоты;
- 10 N-[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-гуанидина;
- 1,1,1-трифтор-N-[3-(фениламино)-4-пиридинил]-метансульфонамида;
- 4,4'-[(4-имино-3-метил-2,5-циклогексадиен-1-илиден)метилен]бис[2-метил-бензоламина];
- 3,6-диамино-9-[2-(метоксикарбонил)фенил]-ксантилиума;
- 2-[[3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-2-пропен-1-ил]амино]-бензойной кислоты;
- 15 10-(3-аминопропил)-3,4-диметил-9(10Н)-акридинона;
- 2,3-дигидро-N,6-диметил-1-(2-метилфенил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амина;
- для лечения и/или профилактики вирусных заболеваний дыхательных путей и их симптомов и/или последствий.
4. Применение по п.3, где вирусное заболевание дыхательных путей относится к ОРВИ.
- 20 5. Применение по п.3, где заболевание дыхательных путей вызвано вирусом, выбранным из группы, состоящей из вируса гриппа А, вируса гриппа В, вируса гриппа С, вируса гриппа D, риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, метапневмовируса, аденовируса, бокавируса, вирусов группы ЕСНО, ротавируса, вирусов Коксаки.
- 25 6. Применение по п.3, где заболевание дыхательных путей вызвано коронавирусом.

7. Применение по п.6, где заболевание дыхательных путей относится к коронавирусной инфекции COVID-19.
8. Применение по п.3, где заболевание дыхательных путей протекает в легкой форме, в среднетяжелой форме, в тяжелой форме или крайне тяжелой форме.
- 5 9. Применение по п.3, где при лечении и/или профилактике вирусных заболеваний дыхательных путей и их симптомов и/или последствий происходит ускоренная элиминация вируса.
10. Лекарственный препарат, содержащий соединение в эффективном количестве, выбранное из группы, состоящей из:
- 10 6,11-дигидро-11-[[2-[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]этил]тио]-добенз-[b,e]-оксепин-2-карбоновой кислоты;
- 2-[[2-[4-[(4-хлорфенил)-2-пиридинилметокси]-1-пиперидинил]этил]тио]-бензотиазола;
- 3-[2-[4-[бис(4-фторфенил)метил]-1-пиперидинил]этил]-4-гидрокси-2-метилимидазо[1,5-a]пиримидин-8-карбоксамид;
- 15 5-[3-[4-(дифенилметил)-1-пиперидинил]пропил]-4,5-дигидро-1-(2-тиенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-a]хиноксалина;
- 5-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-5-метил-N-[2-(2-пиридинил)этил]-4H-1,3-тиазин-2-амин;
- 4-[4,6-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидрокси-2-пиримидинил]-1,3-дигидро-5-метил-2H-имидазол-2-она;
- 20 N-циклогексил-N'-(2-метил-4-хинолинил)-N''-2-тиазолил-гуанидина;
- 2-[1-[4-(2-метилпропил)фенил]этил]-тиазолидин-4-карбоновой кислоты;
- N-[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-гуанидина;
- 1,1,1-трифтор-N-[3-(фениламино)-4-пиридинил]-метансульфонамида;
- 4,4'-[(4-имино-3-метил-2,5-циклогексадиен-1-илиден)метил]бис[2-метил-бензоламина];
- 25 3,6-диамино-9-[2-(метоксикарбонил)фенил]-ксантилиума;
- 2-[[3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-2-пропен-1-ил]амино]-бензойной кислоты;

10-(3-аминопропил)-3,4-диметил-9(10H)-акридинона;

2,3-дигидро-N,6-диметил-1-(2-метилфенил)-1H-пирроло[3,2-c]хинолин-4-амина;

для лечения и/или профилактики вирусных заболеваний дыхательных путей и их симптомов и/или последствий.

5 11. Лекарственный препарат по п.10, где вирусное заболевание дыхательных путей относится к ОРВИ.

12. Лекарственный препарат по п.10, где заболевание дыхательных путей вызвано вирусом, выбранным из группы, состоящей из вируса гриппа А, вируса гриппа В, вируса гриппа С, вируса гриппа D, риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, 10 метапневмовируса, аденовируса, бокавируса, вирусов группы ЕСНО, ротавируса, вирусов Коксаки.

13. Лекарственный препарат по п.10, где заболевание дыхательных путей вызвано коронавирусом.

14. Лекарственный препарат по п.13, где заболевание дыхательных путей относится к 15 коронавирусной инфекции COVID-19.

15. Лекарственный препарат по п.10, где заболевание дыхательных путей протекает в легкой форме, в среднетяжелой форме, в тяжелой форме или крайне тяжелой форме.

16. Лекарственный препарат по п.10, выполненный в твердой лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из таблетки, капсулы, гранулы, порошка.

20 17. Лекарственный препарат по п.10, выполненный в жидкой лекарственной форме, выбранной из группы, состоящей из раствора, суспензии, сиропа, микстуры, капель, эмульсии.

18. Фармацевтическая композиция для лечения и/или профилактики вирусных заболеваний 25 дыхательных путей и их симптомов и/или последствий, содержащая соединение в эффективном количестве, выбранное из группы, состоящей из:

6,11-дигидро-11-[[2-[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]этил]тио]-дибенз-[b,e]-оксепин-2-карбоновой кислоты;

2-[[2-[4-[(4-хлорфенил)-2-пиридинилметокси]-1-пиперидинил]этил]тио]-бензотиазола;

- 3-[2-[4-[бис(4-фторфенил)метилен]-1-пиперидинил]этил]-4-гидрокси-2-метилимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксамид;
- 5-[3-[4-(дифенилметилен)-1-пиперидинил]пропил]-4,5-дигидро-1-(2-тиенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина;
- 5 5-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-5-метил-N-[2-(2-пиридинил)этил]-4Н-1,3-тиазин-2-амин;
- 4-[4,6-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидрокси-2-пиримидинил]-1,3-дигидро-5-метил-2Н-имидазол-2-она;
- N-циклогексил-N'-(2-метил-4-хинолинил)-N''-2-тиазолил-гуанидина;
- 2-[1-[4-(2-метилпропил)фенил]этил]-тиазолидин-4-карбоновой кислоты;
- 10 N-[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-гуанидина;
- 1,1,1-трифтор-N-[3-(фениламино)-4-пиридинил]-метансульфонамида;
- 4,4'-[(4-имино-3-метил-2,5-циклогексадиен-1-илиден)метилен]бис[2-метил-бензоламина];
- 3,6-диамино-9-[2-(метоксикарбонил)фенил]-ксантилиума;
- 2-[[3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-2-пропен-1-ил]амино]-бензойной кислоты;
- 15 10-(3-аминопропил)-3,4-диметил-9(10Н)-акридинона;
- 2,3-дигидро-N,6-диметил-1-(2-метилфенил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амин;
- дополнительно содержащая один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.
19. Фармацевтическая композиция по п.18, где вирусное заболевание дыхательных путей
- 20 относится к ОРВИ.
20. Фармацевтическая композиция по п.18, где заболевание дыхательных путей вызвано вирусом, выбранным из группы, состоящей из вируса гриппа А, вируса гриппа В, вируса гриппа С, вируса гриппа D, риновируса, респираторно-синцитиального вируса, вируса парагриппа, метапневмовируса, аденовируса, бокавируса, вирусов группы ЕСНО, ротавируса, вирусов Коксаки.
- 25
21. Фармацевтическая композиция по п.18, где заболевание дыхательных путей вызвано коронавирусом.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, где заболевание дыхательных путей относится к коронавирусной инфекции COVID-19.
23. Фармацевтическая композиция по п.18, где заболевание дыхательных путей протекает в легкой форме, в среднетяжелой форме, в тяжелой форме или крайне тяжелой форме.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2022/050229

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) A61K, A61P		
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) Espacenet, Google, PatSearch, SNT, Reaxys, Yandex, USPTO		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 0325755 A1 (KYOWA NAKKO KOGYO KK) 02.08.1989, the abstract, point 15 of the claims	2-23 (in part) 1 (in part)
X A	US 4929618 A (UBE INDUSTRIES), 29.05.1990, example 15, point 15 of the claims	2-23 (in part) 1 (in part)
X A	EP 0378468 A2 (ADIR SARL), 1990-07-18, point 7 of the claims	2-23 (in part) 1 (in part)
X A	JPH 06135965 A*(TORAY INDUSTRIES), 17.05.1994, compound 13, [0024]-[0026]	2-23 (in part) 1 (in part)
X	JPS 62120374A (YOSHITOMI PHARMACEUT INC LTD), 01.06.1987, the abstract, the claims of the invention	2-23 (in part)
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&”	document member of the same patent family
“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		
Date of the actual completion of the international search 27 October 2022 (27.10.2022)	Date of mailing of the international search report 17 November 2022 (17.11.2022)	
Name and mailing address of the ISA/ RU	Authorized officer	
Facsimile No.	Telephone No.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2022/050229

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A X	US 5240929 A (WARNER LAMBERT CO LLC), 31.08.1993, the abstract, compound 12, point 6 of the claims	1 (in part) 2-23 (in part)
A		1 (in part)
X	SU 828967 A3 (LEO FARMASIUTIKAL PRODAKTS LTD), 07.05.1981, example 1, column 19 lines 29-50	2-23 (in part)
A		1 (in part)
X A	EP 0254354 A1 (ZAMBON SPA), 27.01.1988, point 14 of the claims	2-23 (in part) 1 (in part)
X	PAUL C. UNAGST et al. Novel 1,2,4-oxadiazoles and 1,2,4-thiadiazoles as dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors, J. Med. Chem., 1992, vol. 35(20), pp.3691-3698, compounds 13, 15, part Pharmacology	2-23 (in part)
A		1 (in part)
X	RENARD, JEAN-FRANCOIS et al. Pyridine analogues of nimesulide: design, synthesis, and in vitro and in vivo pharmacological evaluation as promising cyclooxygenase 1 and 2 inhibitors, Journal of medicinal chemistry 2009, vol. 52(19), pp.5864-71, compounds 13 and 15, Tables I-III, part Pharmacology	2-23 (in part)
A		1 (in part)
X	MARIA N MONTES DE OCA et al. Physicochemical Properties and Photodynamic Activity of Novel Derivatives of Triarylmethane and Thiazine, Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2013, vol. 346, pp.255-265, compound 1a, part In vitro photodynamic activity	2-23 (in part)
A		1 (in part)
X	EP 0761216 A1 (HUNTINGTON MEDICAL RES), 12.03.1997, point 6 of the claims	2-23 (in part)
A		1 (in part)
X	LI H., YANG L., LIU F. et al. Overview of therapeutic drug research for COVID-19. China. Acta Pharmacol Sin, 2020, vol. 41, pp.1133-1140, Table 1, https://doi.org/10.1038/s41401-020-0438-y	2-23 (in part)
A		1 (in part)
X	EP 0877020 A1 (EISAI CO LTD), 11.11.1998, example 2, points 2, 4 of the claims	2-23 1 in part)
A		1 (in part)
X	EP 0307078 A1 (SMITHKLINE BECKMAN INTERCREDIT), 15.03.1989, [0027]-[0035], example 20	2-23 (in part)
A		1 (in part)
X	YUXIN S. XIA et al. Glucocorticoid Insensitivity in Virally Infected Airway Epithelial Cells Is Dependent on Transforming Growth Factor- β Activity, PLOS Pathogens, 2017, 13(1), art. no. E1006138, the entire document	2-23 (in part)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 2022/050229

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

- 2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

- 1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
- 2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
- 3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

- 4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

Box III

A first group of inventions includes the invention with the alternative 6,11-dihydro-11-[[2-[4-(phenylmethyl)-1-piperidinyl]ethyl]thio]-dibenz-[b,e]-oxepin-2-carboxylic acid according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18 (all in part).

A second group of inventions includes the invention with the alternative 6,2-[[2-[4-[(4-chlorophenyl)-2-pyridinylmethoxy]-1-piperidinyl]ethyl]thio]-benzothiazole according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18 (all in part).

A third group of inventions includes the invention with the alternative 3-[2-[4-[bis(4-fluorophenyl)methylene]-1-piperidinyl]ethyl]-4-hydroxy-2-methylimidazo[1,5-a]pyrimidin-8-carboxamide according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18 (all in part).

A fourth group of inventions includes the invention with the alternative 5-[3-[4-(diphenylmethylene)-1-piperidinyl]propyl]-4,5-dihydro-1-(2-thienyl)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxaline according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18 (all in part).

A fifth group of inventions includes the invention with the alternative 5-(4-chlorophenyl)-5,6-dihydro-5-methyl-N-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-4H-1,3-thiazin-2-amine according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18 (all in part).

A sixth group of inventions includes the invention with the alternative 4-[4,6-bis(1,1-dimethylethyl)-5-hydroxy-2-pyrimidinyl]-1,3-dihydro-5-methyl-2H-imidazole-2-one according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18 (all in part).

A seventh group of inventions includes the invention with the alternative N-cyclohexyl-N'-(2-methyl-4-quinolinyl)-N''-2-thiazolyl-guanidine according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18 (all in part).

An eighth group of inventions includes the invention with the alternative 2-[1-[4-(2-methylpropyl)phenyl]ethyl]-thiazolidine-4-carboxylic acid according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18 (all in part).

A ninth group of inventions includes the invention with the alternative N-[3-[3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxyphenyl]-1,2,4-oxadiazol-5-yl]-guanidine according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18 (all in part).

A tenth group of inventions includes the invention with the alternative 1,1,1-trifluoro-N-[3-(phenylamino)-4-pyridinyl]-methanesulfonamide according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18 (all in part).

An eleventh group of inventions includes the invention with the alternative 4,4' -[(4-imino-3-methyl-2,5-cyclohexadiene-1-ylidene)methylene]bis[2-methyl-benzenamine] according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18 (all in part).

A twelfth group of inventions includes the invention with the alternative 3,6-diamino-9-[2-(methoxycarbonyl)phenyl]-xanthylium according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18 (all in part).

A thirteenth group of inventions includes the invention with the alternative 2-[[3-(3,4-dimethoxyphenyl)-1-oxo-2-propylene-1-yl]amino]-benzoic acid according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18.

A fourteenth group of inventions includes the invention with the alternative 10-(3-aminopropyl)-3,4-dimethyl-9(10H)-acridinone according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18.

A fifteenth group of inventions includes the invention with the alternative 2,3-dihydro-N,6-dimethyl-1-(2-methylphenyl)-1H-pyrrolo[3,2-c]quinoline-4-amine according to independent claims 1, 2, 3, 10, 18.

The various compounds grouped together as alternatives in independent claims 1, 2, 3, 10, 18 do not satisfy the requirement of unity of invention since they do not share a common chemical structure, i.e. their structure lacks an essential structural element they causes them to exhibit a common property or activity, nor do they belong to a single recognized class of compounds that is known in the art so that a person skilled in the art might expect the compounds to exhibit the same properties or activity.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/4425 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2022/050229

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (см. дополнительный лист)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																										
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p style="text-align: center;">A61K, A61P</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)</p> <p style="text-align: center;">Espacenet, Google, PatSearch, SNT, Reaxys, Yandex, USPTO</p>																										
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория*</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>EP 0325755 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 02.08.1989, реферат, пункт 15 формулы</td> <td>2-23 (в части)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>1 (в части)</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 4929618 A (UBE INDUSTRIES), 29.05.1990, пример 15, пункт 15 формулы</td> <td>2-23 (в части)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>1 (в части)</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EP 0378468 A2 (ADIR SARL), 1990-07-18, пункт 7 формулы</td> <td>2-23 (в части)</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td></td> <td>1 (в части)</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>JPH 06135965A•(TORAY INDUSTRIES), 17.05.1994, соединение 13, [0024]-[0026]</td> <td>2-23 (в части)</td> </tr> </tbody> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	X	EP 0325755 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 02.08.1989, реферат, пункт 15 формулы	2-23 (в части)	A		1 (в части)	X	US 4929618 A (UBE INDUSTRIES), 29.05.1990, пример 15, пункт 15 формулы	2-23 (в части)	A		1 (в части)	X	EP 0378468 A2 (ADIR SARL), 1990-07-18, пункт 7 формулы	2-23 (в части)	A		1 (в части)	X	JPH 06135965A•(TORAY INDUSTRIES), 17.05.1994, соединение 13, [0024]-[0026]	2-23 (в части)
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №																								
X	EP 0325755 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 02.08.1989, реферат, пункт 15 формулы	2-23 (в части)																								
A		1 (в части)																								
X	US 4929618 A (UBE INDUSTRIES), 29.05.1990, пример 15, пункт 15 формулы	2-23 (в части)																								
A		1 (в части)																								
X	EP 0378468 A2 (ADIR SARL), 1990-07-18, пункт 7 формулы	2-23 (в части)																								
A		1 (в части)																								
X	JPH 06135965A•(TORAY INDUSTRIES), 17.05.1994, соединение 13, [0024]-[0026]	2-23 (в части)																								
<p><input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>																										
<table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“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)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p> </td> <td style="vertical-align: top;"> <p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” 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</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p> </td> </tr> </table>			<p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“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)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p>	<p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” 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</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p>																						
<p>* Особые категории ссылочных документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</p> <p>“D” документ, цитируемый заявителем в международной заявке</p> <p>“E” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</p> <p>“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)</p> <p>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</p> <p>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</p>	<p>“T” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</p> <p>“X” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</p> <p>“Y” 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</p> <p>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</p>																									
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p style="text-align: center;">27 октября 2022 (27.10.2022)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p style="text-align: center;">17 ноября 2022 (17.11.2022)</p>																								
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., д. 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-3, 125993, Российская Федерация тел. +7(499)240-60-15, факс +7(495)531-63-18</p>		<p>Уполномоченное лицо: Фокина О.А. Телефон № (8-499) 240-25-91</p>																								

С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A		1 (в части)
X	JPS 62120374A (YOSHITOMI PHARMACEUT INC LTD), 01.06.1987, реферат, формула изобретения	2-23 (в части)
A		1 (в части)
X	US 5240929 A (WARNER LAMBERT CO LLC), 31.08.1993, реферат, соединение 12, пункт 6 формулы	2-23 (в части)
A		1 (в части)
X	SU 828967 A3 (ЛЕО ФАРМАСЬЮТИКАЛ ПРОДАКТС ЛТД), 07.05.1981, пример 1, колонка 19 строки 29-50	2-23 (в части)
A		1 (в части)
X	EP 0254354 A1 (ZAMBON SPA), 27.01.1988, пункт 14 формулы	2-23 (в части)
A		1 (в части)
X	PAUL C. UNAGST et al. Novel 1,2,4-oxadiazoles and 1,2,4-thiadiazoles as dual 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibitors, J. Med. Chem., 1992, vol. 35(20), pp.3691-3698, соединения 13, 15, раздел Pharmacology	2-23 (в части)
A		1 (в части)
X	RENARD, JEAN-FRANCOIS et al. Pyridine analogues of nimesulide: design, synthesis, and in vitro and in vivo pharmacological evaluation as promising cyclooxygenase 1 and 2 inhibitors, Journal of medicinal chemistry 2009, vol. 52(19), pp.5864-71, соединения 13 и 15, Таблицы I-III, раздел Pharmacology	2-23 (в части)
A		1 ((в части)
X	MARIA N MONTES DE OCA et al. Physicochemical Properties and Photodynamic Activity of Novel Derivatives of Triarylmethane and Thiazine, Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2013, vol. 346, pp.255-265, соединение 1a, раздел In vitro photodynamic activity	2-23 (в части)
A		1 (в части)
X	EP 0761216 A1 (HUNTINGTON MEDICAL RES), 12.03.1997, пункт 6 формулы изобретения	2-23 (в части)
A		1 (в части)
X	LI H., YANG L., LIU F. et al. Overview of therapeutic drug research for COVID-19. China. Acta Pharmacol Sin, 2020, vol. 41, pp.1133-1140, Таблица 1, https://doi.org/10.1038/s41401-020-0438-y	2-23 (в части)
A		1 (в части)
X	EP 0877020 A1 (EISAI CO LTD), 11.11.1998, пример 2, пункты 2, 4 формулы	2-23 (в части)
A		1 (в части)
X	EP 0307078 A1 (SMITHKLINE BECKMAN INTERCREDIT), 15.03.1989, [0027]-[0035], Пример 20	2-23 (в части)
A		1 (в части)
X	YUXIN C. XIA et al. Glucocorticoid Insensitivity in Virally Infected Airway Epithelial Cells Is Dependent on Transforming Growth Factor- β Activity, PLOS Pathogens, 2017, 13(1), art. no. E1006138, весь документ	2-23 (в части)

Графа II Замечания для случая, когда некоторые пункты формулы не подлежат поиску
(Продолжение пункта 2 первого листа)

Настоящий отчет о международном поиске не был подготовлен в отношении некоторых пунктов формулы в соответствии со статьей 17(2)(a) по следующим причинам:

1. пункты №:
т.к. они относятся к объектам, по которым данный Международный поисковый орган не обязан проводить поиск, а именно:

2. пункты №:
т.к. они относятся к частям международной заявки, настолько не соответствующим установленным требованиям, что по ним нельзя провести полноценный международный поиск, а именно:

3. пункты №:
т.к. они являются зависимыми пунктами и не составлены в соответствии со вторым и третьим предложениями Правила 6.4(a).

Графа III Замечания для случая несоблюдения единства изобретения
(Продолжение пункта 3 первого листа)

Настоящий Международный поисковый орган обнаружил несколько групп изобретений в данной международной заявке, а именно:
(см. дополнительный лист)

1. Т.к. все необходимые дополнительные пошлины были уплачены своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает все пункты формулы изобретения, по которым можно провести поиск.
2. Т.к. все пункты формулы, по которым можно провести поиск, могут быть рассмотрены без затрат, оправдывающих дополнительную пошлину, Международный поисковый орган не требовал оплаты дополнительной пошлины.
3. Т.к. только некоторые из требуемых дополнительных пошлин были уплачены заявителем своевременно, настоящий отчет о международном поиске охватывает лишь те пункты формулы, за которые была произведена оплата, а именно пункты №:

4. Необходимые дополнительные пошлины своевременно не были уплачены заявителем. Следовательно, настоящий отчет о международном поиске ограничивается группой изобретений, упомянутой первой в формуле изобретения; а именно пунктами №:

- Замечания по возражению**
- Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя и, если применимо, уплатой пошлины за возражение.
 - Уплата дополнительных пошлин за поиск сопровождалась возражением заявителя, но соответствующие пошлины за возражение не были уплачены в течение срока, указанного в предложении.
 - Уплата дополнительных пошлин за поиск не сопровождалась возражением заявителя.

Первая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой 6,11-дигидро-11-[[2-[4-(фенилметил)-1-пиперидинил]этил]тио]-добенз-[b,e]-оксепин-2-карбоновой кислоты по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18 (все частично).

Вторая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой 6,2-[[2-[4-[(4-хлорфенил)-2-пиридинилметокси]-1-пиперидинил]этил]тио]-бензотиазола по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18 (все частично).

Третья группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой 3-[2-[4-[бис(4-фторфенил)метил]-1-пиперидинил]этил]-4-гидрокси-2-метилимидазо[1,5-а]пиримидин-8-карбоксамид по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18 (все частично).

Четвертая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой 5-[3-[4-(дифенилметил)-1-пиперидинил]пропил]-4,5-дигидро-1-(2-тиенил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]хиноксалина по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18 (все частично).

Пятая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой 5-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-5-метил-N-[2-(2-пиридинил)этил]-4Н-1,3-тиазин-2-амин по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18 (все частично).

Шестая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой 4-[4,6-бис(1,1-диметилэтил)-5-гидрокси-2-пиримидинил]-1,3-дигидро-5-метил-2Н-имидазол-2-она по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18 (все частично).

Седьмая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой N-циклогексил-N'-(2-метил-4-хинолинил)-N''-2-тиазолил-гуанидина по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18 (все частично).

Восьмая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой 2-[1-[4-(2-метилпропил)фенил]этил]-тиазолидин-4-карбоновой кислоты по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18 (все частично).

Девятая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой N-[3-[3,5-бис(1,1-диметилэтил)-4-гидроксифенил]-1,2,4-оксадиазол-5-ил]-гуанидина по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18 (все частично).

Десятая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой 1,1,1-трифтор-N-[3-(фениламино)-4-пиридинил]-метансульфонамида по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18 (все частично).

Одинадцатая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой 4,4'-[(4-имино-3-метил-2,5-циклогексадиен-1-илиден)метил]ен]бис[2-метил-бензоламина] по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18 (все частично).

Двенадцатая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой 3,6-диамино-9-[2-(метоксикарбонил)фенил]-ксантилиума по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18 (все частично).

Тринадцатая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой 2-[[3-(3,4-диметоксифенил)-1-оксо-2-пропен-1-ил]амино]-бензойной кислоты по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18.

Четырнадцатая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой 10-(3-аминопропил)-3,4-диметил-9(10Н)-акридинона по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18.

Пятнадцатая группа изобретений включает в себя изобретение с альтернативой 2,3-дигидро-N,6-диметил-1-(2-метилфенил)-1Н-пирроло[3,2-с]хинолин-4-амин по независимым п.п. 1, 2, 3, 10, 18.

Различные соединения, объединенные в виде альтернативы в независимых пунктах 1, 2, 3, 10, 18, не соответствуют требованию единства изобретения, поскольку не имеют общей химической структуры, то есть в их структуре отсутствует существенный структурный элемент, обуславливающий проявления ими общего свойства или активности, в они не относятся к одному признаваемому классу соединений, уже известному из предшествующего уровня техники, такому, чтобы специалист в данной области мог ожидать, что эти соединения будут проявлять одинаковые свойства или активность.

A61K 31/4523 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 31/4425 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)