

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

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2015/020556 A1

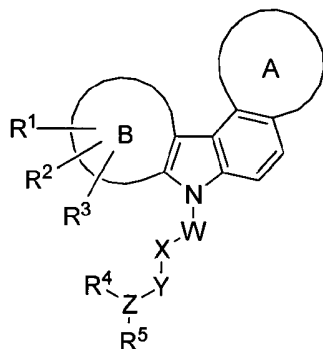
(43) Дата международной публикации
12 февраля 2015 (12.02.2015)

WIPO | PCT

- (51) Международная патентная классификация:
C07D 209/86 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
C07D 209/88 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
- (21) Номер международной заявки: PCT/RU2013/000689
- (22) Дата международной подачи:
08 августа 2013 (08.08.2013)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (71) Заявитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ПАНАЦЕЛА ЛАБС"
(OBSHCHESTVO S OGRANICHENNOY OTVET-
STVENNOST'YU "PANACELA LABS") [RU/RU];
Кривоколенный пер., 12/1, Москва, 101000, Moscow
(RU).
- (72) Изобретатели: ГУРОВА, Катерина (GUROVA, Ka-
terina); 61, Грэйстоун Лэйн, Орчард Парк, Нью Йорк,
14127, New York (US). РЫДКИНА, Елена Борисовна
(RYDKINA, Elena Borisovna); 6151 Волнат крик корт,
Ист Амхерст, Нью Йорк, 14051, New York (US). ВЕЙД,
Варрен (WADE, Warren); 10940, Ши Берд Лэйн, Сан
Диего, Калифорния, 92128, California (US). ГУДКОВ,
Андрей (GUDKOV, Andrei); 1933 Свит Роуд, Ист
Аврора, Нью Йорк, 14052, New York (US).
- (74) Агент: АНДРУЩАК, Галина Николаевна (AN-
DRUSHAK, Galina Nikolaevna); ул. Авиамоторная, 53,
Москва, 111250, 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, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.
- (84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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 международном поиске (статья 21.3)

(54) Title: XENOMYCIN COMPOUNDS EXHIBITING ANTIFUNGAL PROPERTIES

(54) Название изобретения : СОЕДИНЕНИЯ КСЕНОМИЦИНА С ПРОТИВОГРИБКОВЫМИ СВОЙСТВАМИ



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to the application of xenomycin compounds as an antifungal agent, and specifically to a representative of xenomycins of general formula (I) and the application of same as an antifungal agent. A compound of structural formula (I) is disclosed. The biological properties of the compound of general formula (I) are shown.

(57) Реферат: Настоящее изобретение относится к применению соединений ксеноцимина в качестве противогрибкового средства, в частности к представителю Ксеномицинов общей формулы (I) применению его в качестве противогрибкового средства. Раскрыто соединение структурной формулы (I). Показаны биологические свойства соединения общей формулы (I).



WO 2015/020556 A1

Соединения ксеномицина с противогрибковыми свойствами

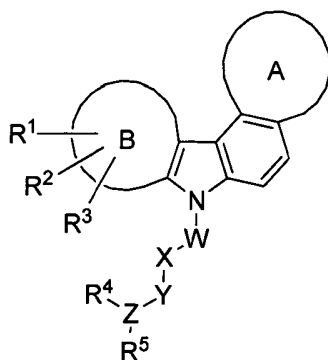
Настоящее изобретение относится к применению соединений ксеноцимина в качестве противогрибкового средства.

В последние десятилетия отмечается значительный рост грибковых заболеваний. Это связано со многими факторами, в частности, с применением в медицинской практике антибиотиков широкого спектра действия. В связи с тенденцией к росту грибковых заболеваний (как поверхностных, так и тяжелых висцеральных микозов, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, онкогематологическими заболеваниями), развитием устойчивости возбудителей к имеющимся лекарственным средствам, возросла потребность в эффективных противогрибковых препаратах.

В ходе лабораторных исследований было обнаружено, что Ксеномицины обладают мощной уникальной антигрибковой активностью в отношении широкого спектра патогенных грибов, причем они эффективны в фармакологически достижимых в крови и тканях концентрациях.

Настоящее изобретение описывает, в частности:

Применение соединения общей формулы (I)

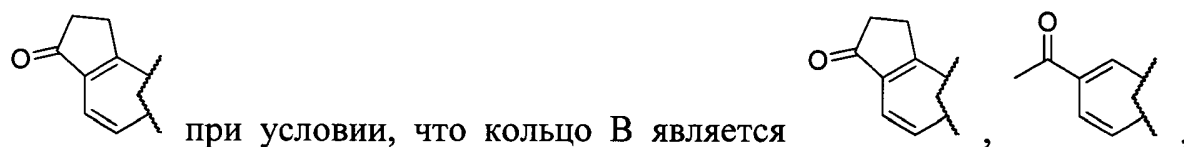


(I)

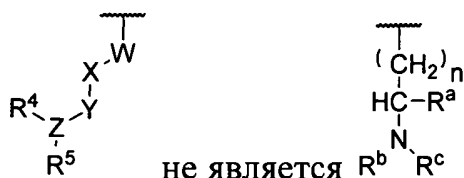
где R^1 , R^2 или R^3 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей

из: атома водорода, ; R^4 отсутствует, атом водорода, C_1 - C_6

незамещенная или замещенная алкильная группа, C_7 - C_{12} алкиларильная группа, или совместно с Z и R^4 , когда Z – это атом азота, образуют 4-7-членное незамещенное или замещенное гетероциклическое кольцо; R^5 представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 незамещенную или замещенную алкильную группу; W отсутствует, CH_2 , $C(O)$ или $CH(CH_3)$; X отсутствует, CH_2 , $C(O)$, $CH(CH_3)$, $CH(OH)$ или $CH(F)$; Y отсутствует, CH_2 или $C(O)$; произвольно взятая вместе структура $Y-Z-R^5$ образует 4-5-членное незамещенное или замещенное гетероциклическое кольцо; Z – это атом кислорода, атом азота или CH группа; A -кольцо представляет собой 5-7-членное замещенное или незамещенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо; и кольцо B – 5-6-членное арильное или гетероарильное кольцо или конденсированная циклическая структура



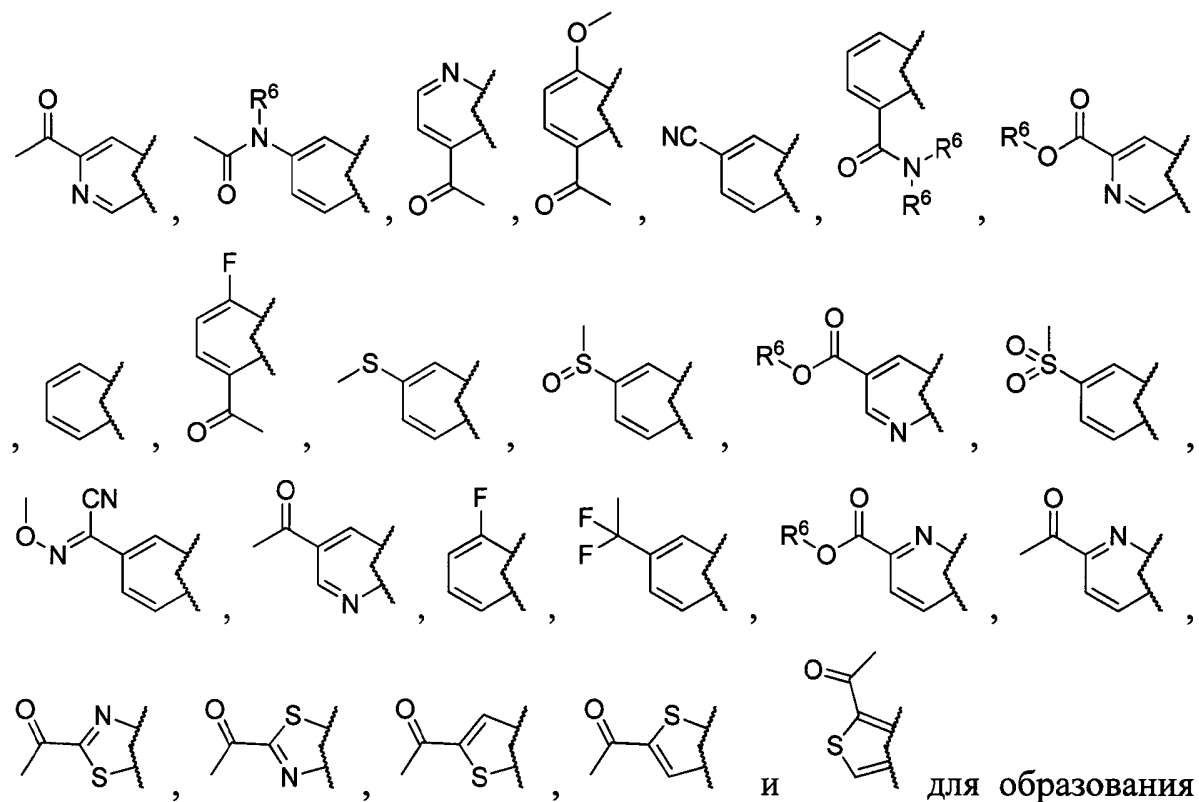
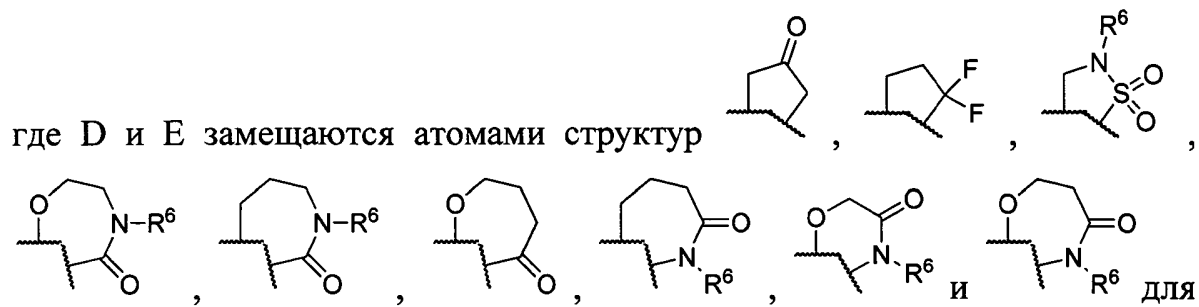
где U и/или V – это заместитель углерода или гетероатом для формирования 5-6-членного карбоциклического или гетероциклического



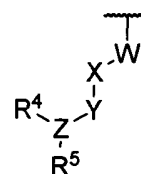
кольца, структура не является $R^b R^c$, где R^a выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_1 - C_6 -алкильной группы, циклоалкильной группы, гетероциклоалкильной группы, арила и гетероарильной группы; R^b выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_1 - C_6 -алкильной группы, C_1 - C_6 гидроксильной группы, циклоалкильной группы, гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, и $C(=O)R^d$ или R^b и R^c вместе образуют пяти-, шести- или семичленное алифатическое кольцо, иногда содержащее атом кислорода; R^c выбирается из группы, состоящей из атома водорода, C_1 - C_6 алкильной группы, циклоалкильной группы, гетероциклоалкильной группы, арильной группы, гетероарильной группы, и $C(=O)R^d$ или R^c и R^a , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пяти- или шестичленное алифатическое кольцо; R^d независимым образом выбирается из группы, состоящей из атома водорода, C_1 - C_6 алкильной группы, циклоалкильной группы, гетероциклоалкильной группы, арильной группы и гетероарильной группы, или две группы R^d вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пяти- или шестичленное алифатическое кольцо, и n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5

в качестве противогрибкового средства.

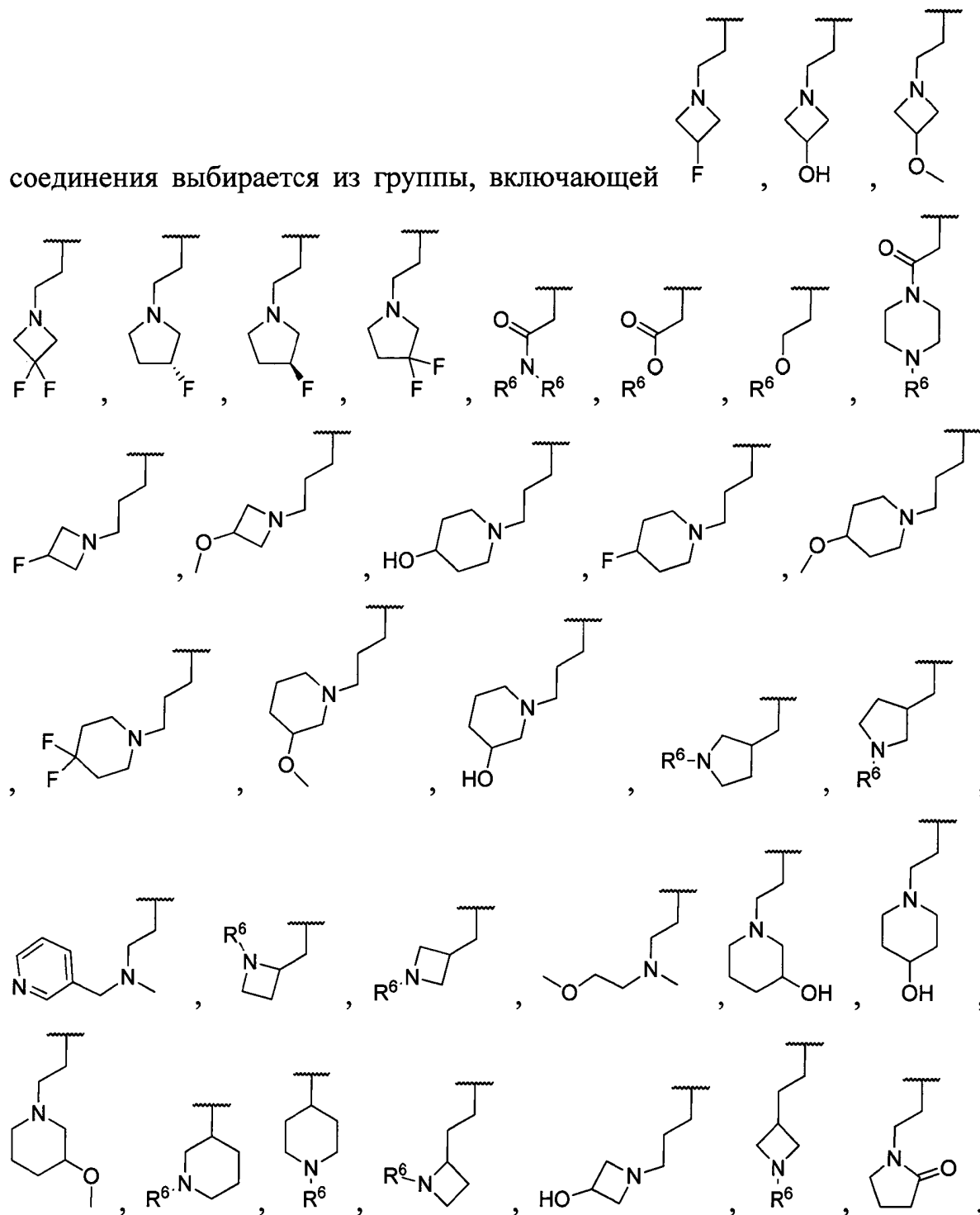
Применение соединения (I), имеющего следующую структуру:

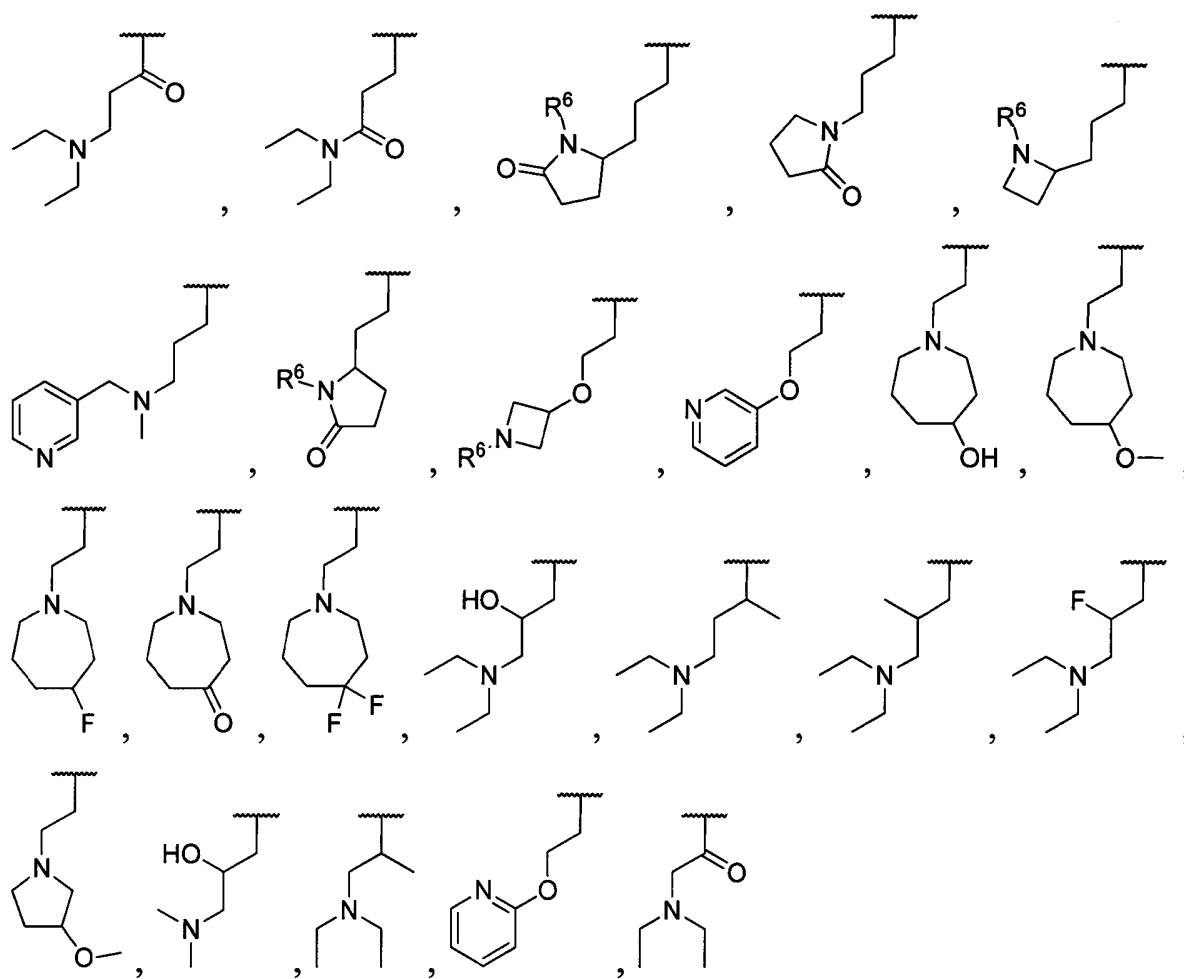


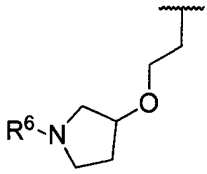
кольца, где R⁶ представляет собой атом водорода или C₁-C₆-замещенную или незамещенную алкильную группу в качестве противогрибкового средства.



Применение соединения (I), в котором структура

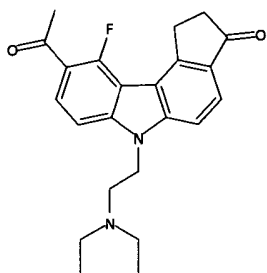




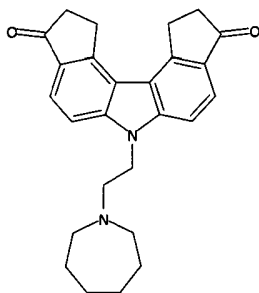
и  , где R⁶ представляет собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу

в качестве противогрибкового средства.

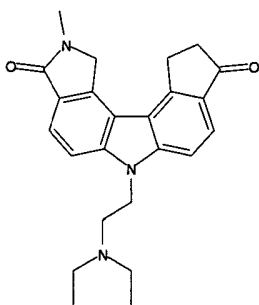
Применение соединения (I), при этом соединение выбрано из группы, включающей



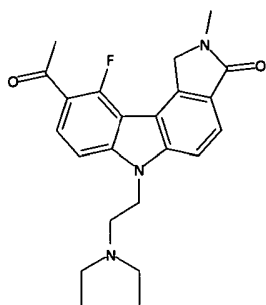
PLX01001-01-
01



PLX01008-00-
01



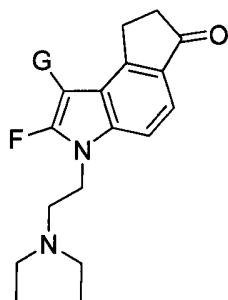
PLX01122-01-
01

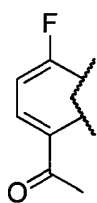
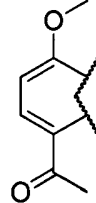
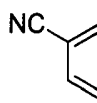



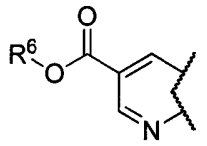
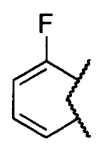
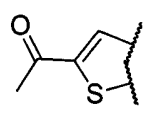
PLX01126-00-01

в качестве противогрибкового средства.

Применение соединения (I), имеющего следующую структуру:

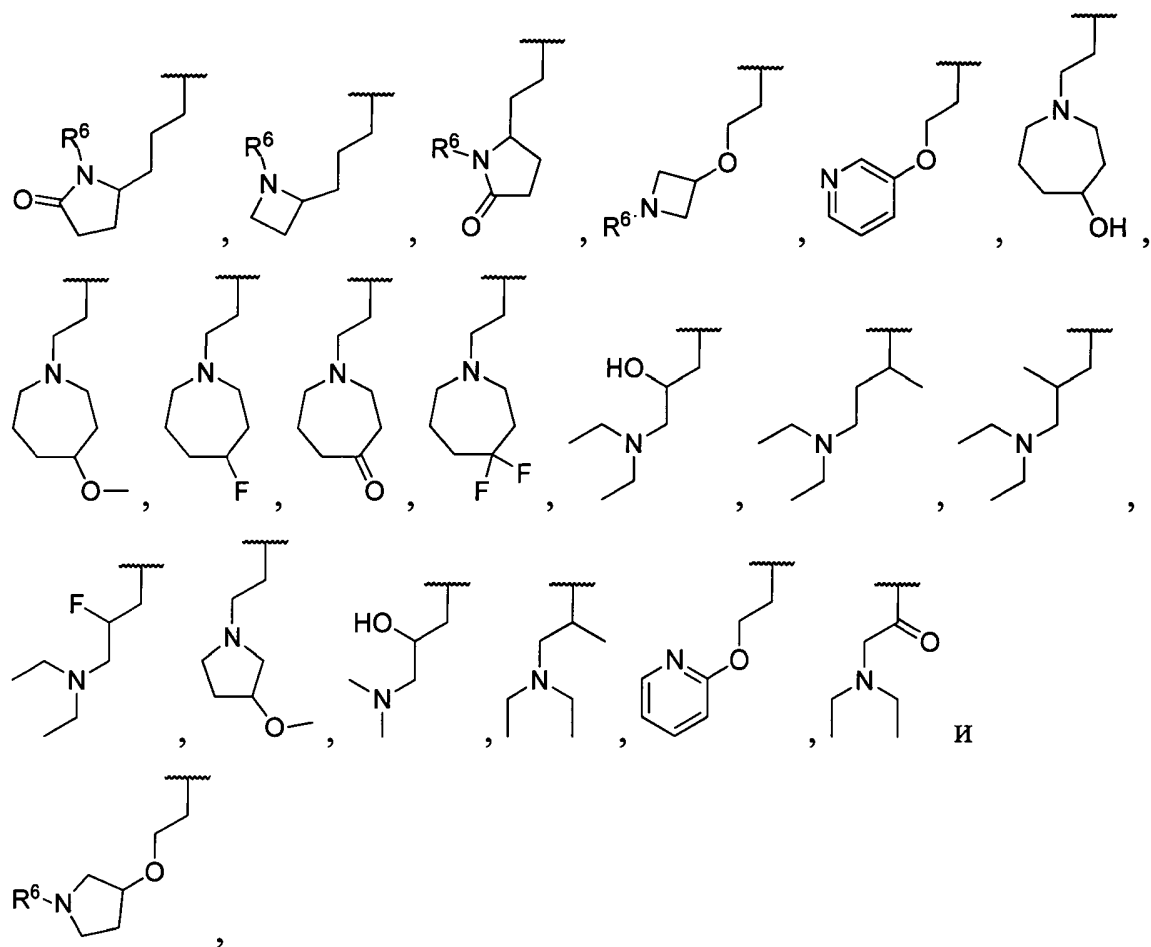


где F и G замещены атомами структур , , , ,

, ,  и  чтобы образовать кольцо, где R⁶ представляет собой атом водорода или C₁-C₆-замещенную или незамещенную алкильную группу,

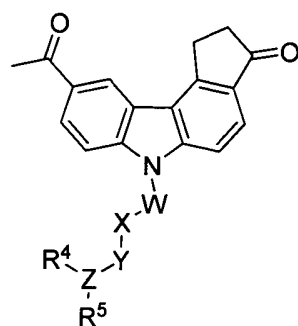
в качестве противогрибкового средства.

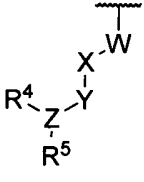
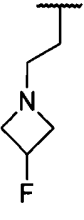
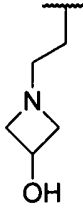
Применение соединения (I), имеющего следующую структуру:

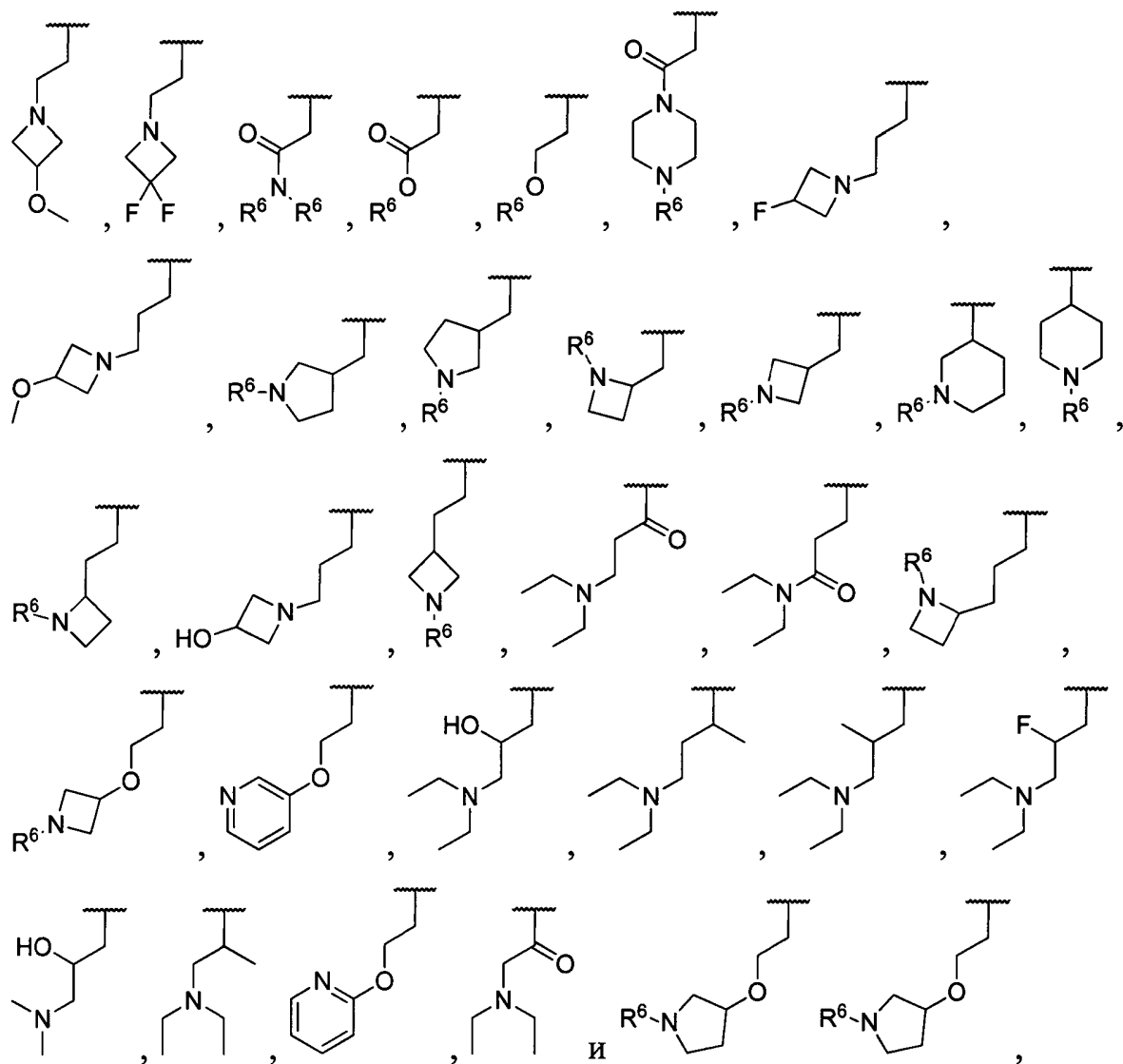


в качестве противогрибкового средства.

Применение соединения (I), имеющего следующую структуру:

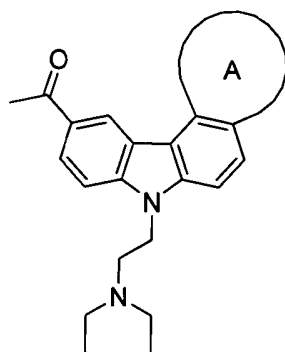


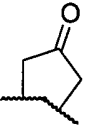
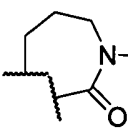
где структура  выбрана из группы, включающей , ,

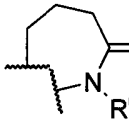


в качестве противогрибкового средства.

Применение соединения (I), имеющего следующую структуру:

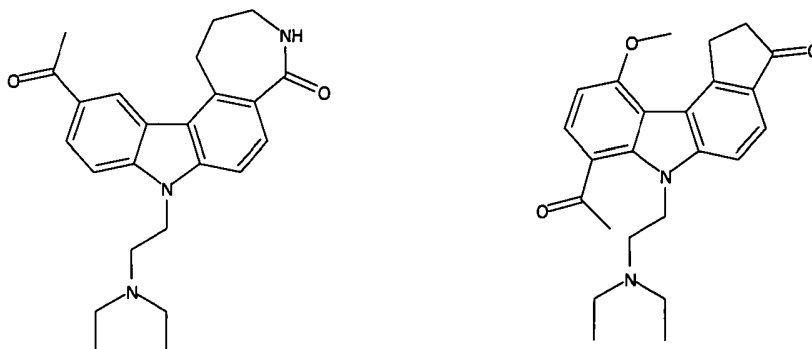


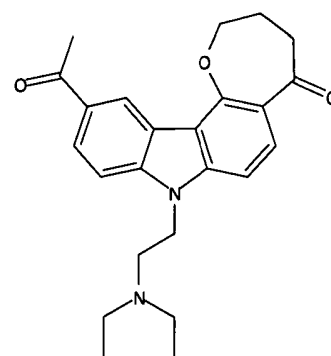
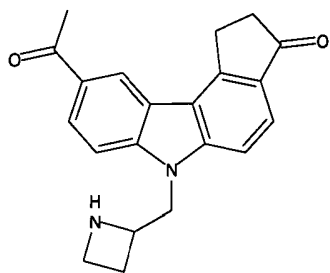
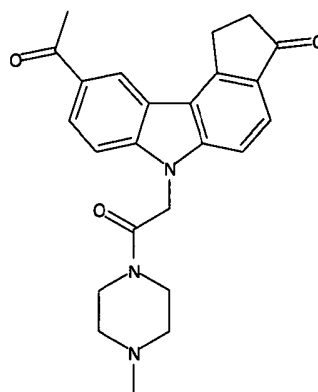
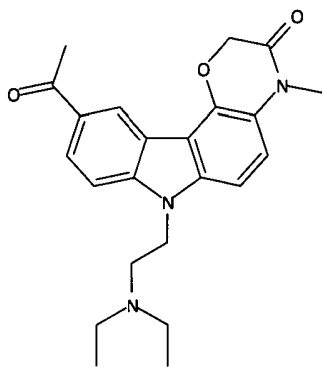
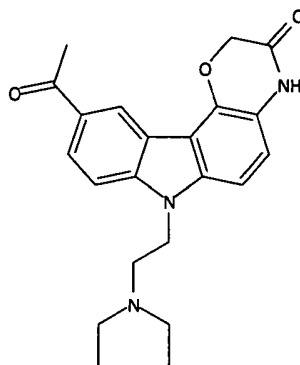
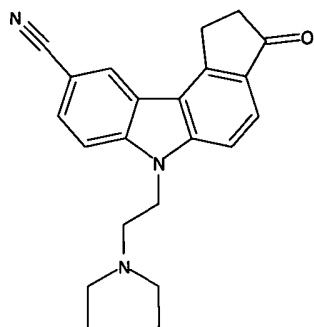
где кольцо А является , , , , ,

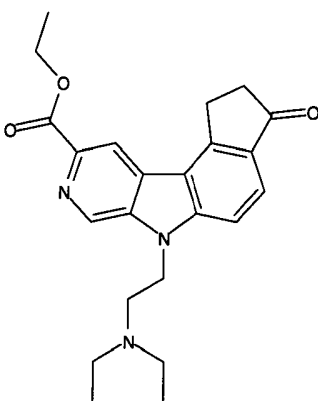
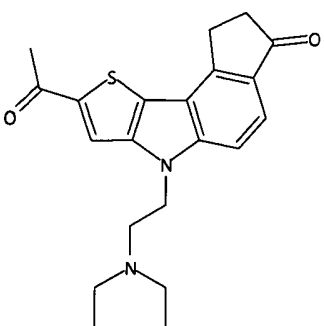
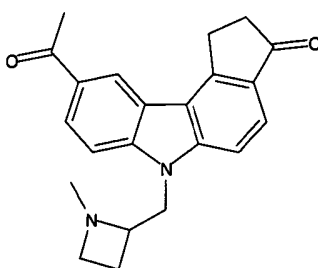
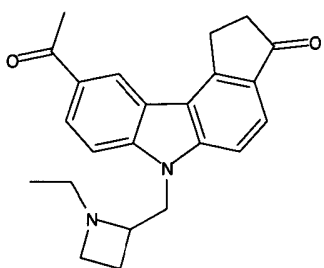
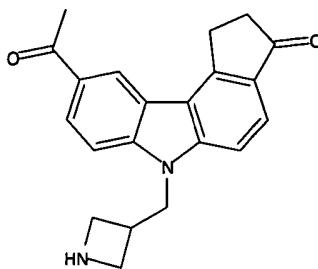
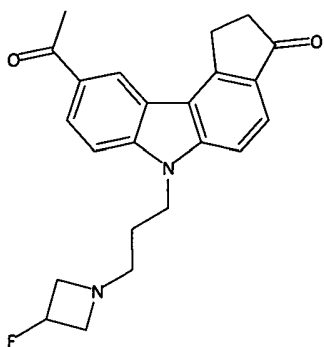
, ,  и , где R⁶ представляет собой атом водорода или C₁-C₆-замещенную или незамещенную алкильную группу,

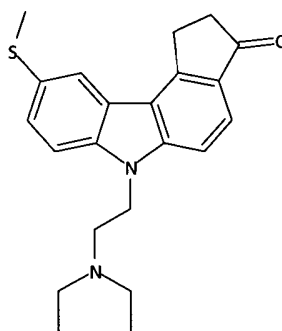
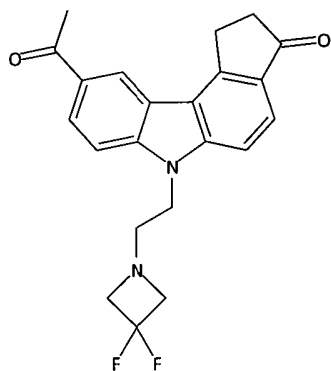
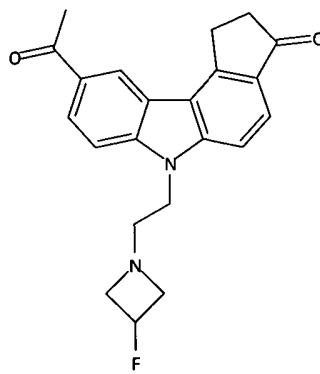
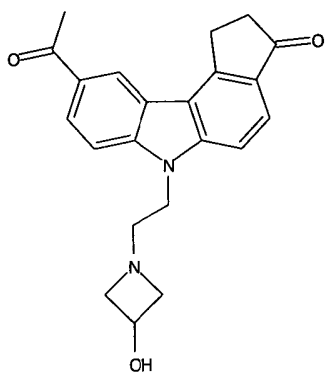
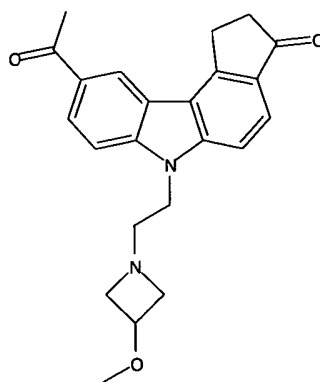
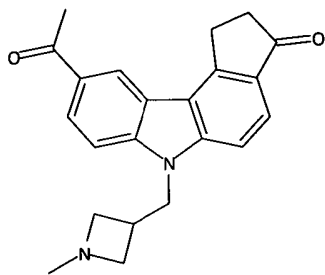
в качестве противогрибкового средства.

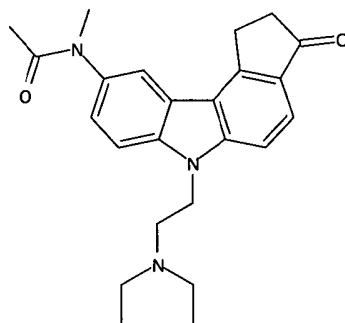
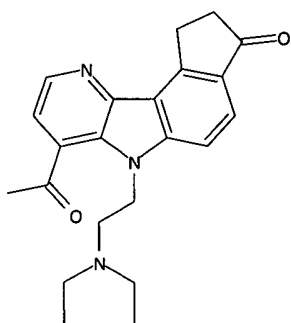
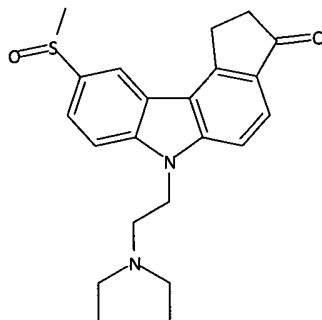
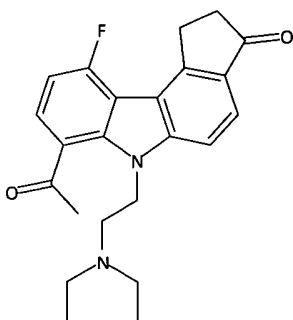
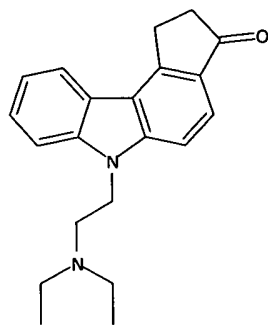
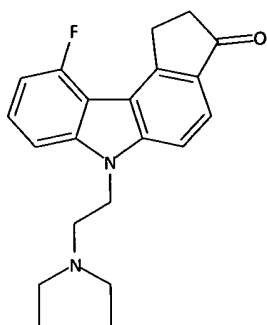
Применение соединения (I), при этом соединение выбрано из группы, включающей

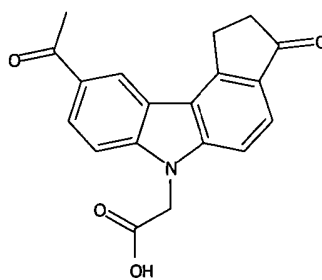
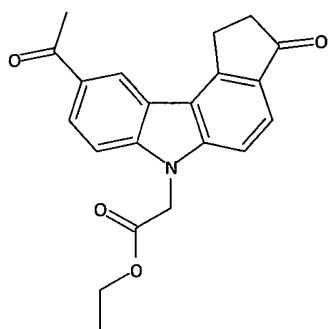
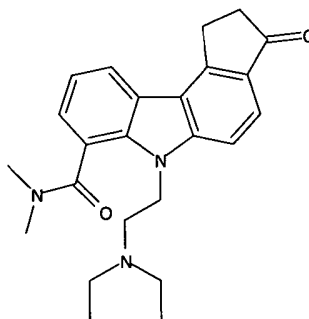
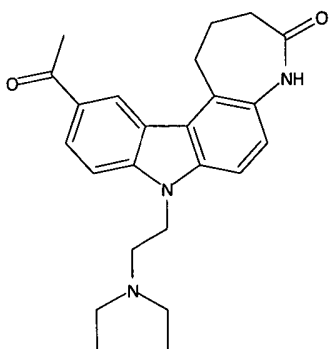
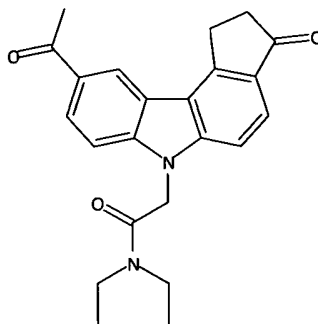
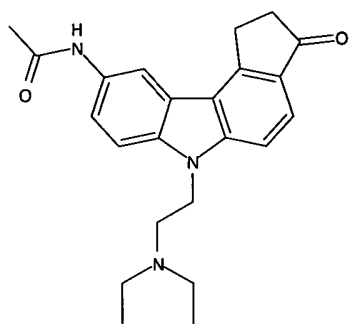


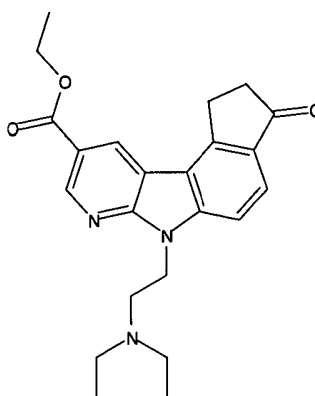
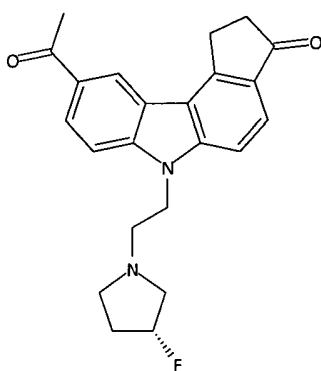
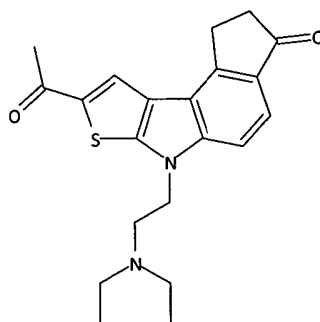
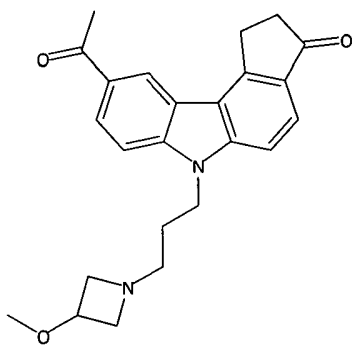
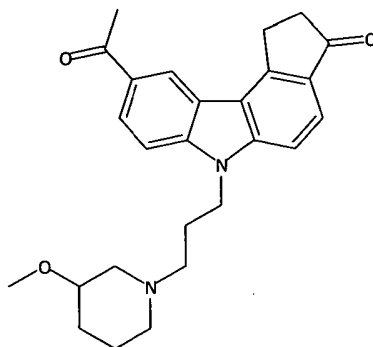
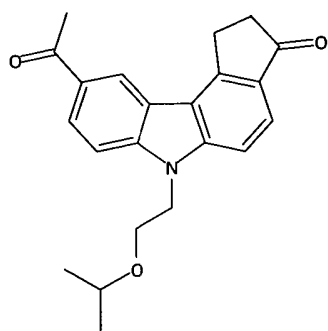


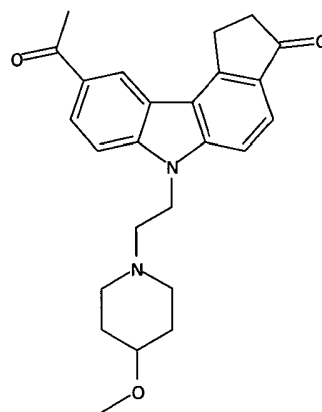
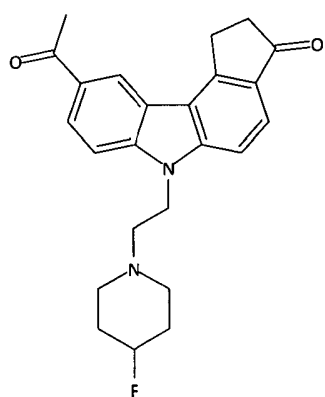
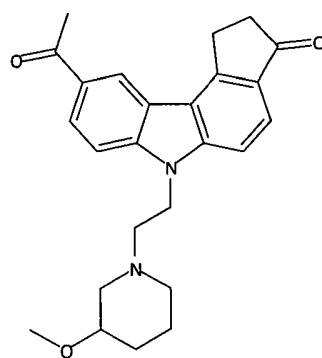
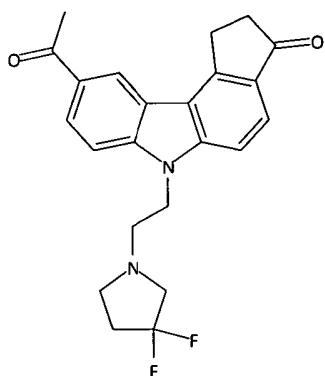
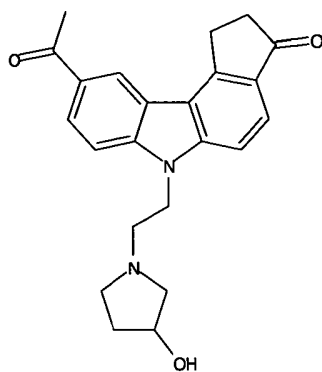
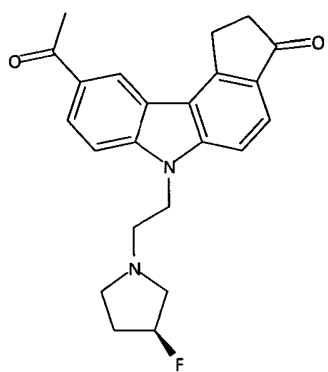


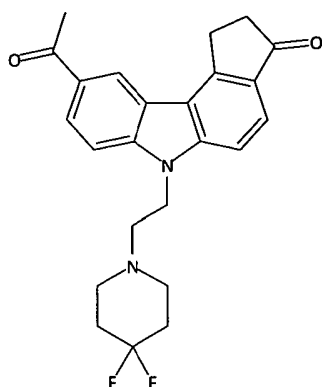












в качестве противогрибкового средства.

Применение любого из указанных вариантов соединения (I) в качестве противомикробного, противопротозойного или противовирусного средства.

Применение любого из указанных вариантов соединения (I) в качестве противогрибкового средства.

Применение любого из указанных вариантов соединения (I) в качестве противогрибкового средства в отношении грибов рода *Candida*, *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Dermatophytes* или их комбинации.

Применение любого из указанных вариантов соединения (I) в качестве противогрибкового средства в отношении грибов вида *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Aspergillus fumigatus* или их комбинации.

Действие указанных соединений подтверждается лабораторными испытаниями.

Summarizing table for PLX leaders / Итоговая таблица молекул-лидеров PLX

Compound/ Соединение	<i>C. albicans</i> 24h (µM)	<i>C. glabrata</i> 24h (µM)	<i>A. fumigatus</i> 48h (µM)	Solubility/ Растворимость	Solubility grade/ Степень растворимости	Met Stability Metabolic stability	Met Stability grade/ Степень метаболической стабильности	Cytotox/ Цитотоксичность MT2 (µM)	Cytotox/ Цитотоксичность NKE (µM)	Animal Tox/ Токсичность для животных
										sMTD/rMTD mg/ kg
CBL0100	1.08 -0.54	0.47 - 1.73	1.68 - 4.04	49 µM	Moderate/ Умеренная	42%	Moderate/ Умеренная	7.3	>20	15/ 5
PLX01001	0.93	1.07	5.88	32 µM	Moderate/ Умеренная	42%	Moderate/ Умеренная	5.6	>20	>40
PLX01008	0.48	0.88	9.64	12 µM	Moderate/ Умеренная	75%	Stable/ Стабильная	8.2	18	sMTD-30/ rMTD-8
PLX01107	0.52	1.33	2.58	3.3 µM	Low/ Низкая	47%	Moderate/ Умеренная	3	>20	sMTD -75/ rMTD -15
PLX01122	2.17	5.04	>20	175 µM	High/ Высокая	72%	Stable/ Стабильная	4.22	19.57	
PLX01126	1.95	3.37	19.58	150 µM	High/ Высокая	32%	Moderate/ Умеренная	>20	>20	
PLX01129	0.64	4.18	8.02	54 µM	Moderate/ Умеренная	58%	Moderate/ Умеренная	5.87	1.1	
PLX01133	0.89	1.33	3.23	2.7 µM	Low/ Низкая	30%	Moderate/ Умеренная	2.54	1.12	
PLX01138	0.41	3.8	19.0	5.2 µM	Low/ Низкая	65%	Moderate/ Умеренная	13.83	3.95	
PLX01141	0.55	1.35	3.15	< 2 µM	Low/ Низкая	32%	Moderate/ Умеренная	2.77	0.9	

*- tested with Vero cell line – mouse kidney epithelial cells /
протестировано на клеточной линии Vero – мышинные эпителиальные клетки почек

Обозначения в таблице: µM – мкмоль/л, MT2 и NKE – линии клеток, sMTD/rMTD –максимально переносимая доза при однократном введении/максимально переносимая доза при повторном введении, mg – мг, kg – кг.

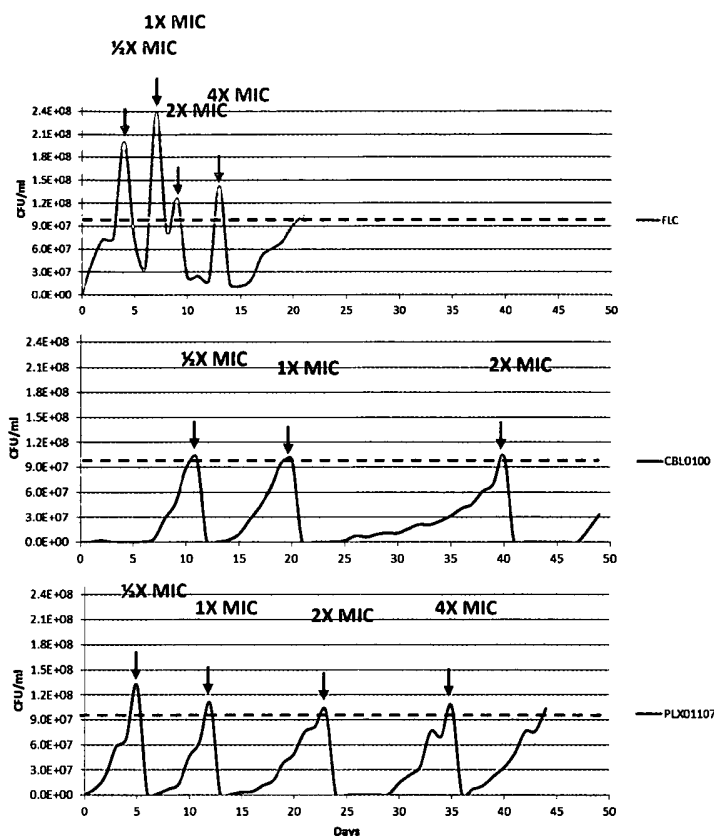


Рисунок 1. Рост *C. albicans* 24433 при инкубации в присутствии возрастающих концентраций флуконазола (ФЛК), и ксеномицинов CBL0100 и PLX01107, начиная с концентрации в $\frac{1}{4}$ минимальной ингибирующей концентрации каждого исследуемого препарата. Клетки дрожжей переносили в среду с концентрацией, в два раза превышающей предыдущую, когда концентрация клеток достигала 10^8 клеток / мл (пунктирная линия).

Обозначения на рисунках: по оси ординат – КОЕ/мл, по оси абсцисс – дни, MIC – минимальная ингибирующая концентрация, $\frac{1}{2}X$, $1X$, $2X$, $4X$ – кратность.

Методы:

Одна колония *C. albicans* 24433 была использована для засеваания в 10 мл среды RPMI-G с инкубацией в течение ночи при $30^{\circ}C$. Аликвоту, содержащую 10^6 клеток, переносили в 10 мл среды, содержащей $\frac{1}{4}$ часть

минимальной ингибирующей концентрации тестируемого противогрибкового препарата (флуконазола (ФЛК), CBL0100 и PLX01107) и инкубировали при 30°C. Ежедневно проводили подсчет дрожжевых клеток. Когда культура достигала плотности по меньшей мере в 108 клеток/мл, аликвоты, содержащие 106 клеток переносили в свежую среду, содержащую концентрацию противогрибкового препарата, превышающую предыдущую в 2 раза, и повторно инкубировали. При каждом переносе, 0,5 мл суспензии смешивали с 0,5 мл 50%-го глицерина для хранения при -80°C для последующего определения чувствительности. Переносы прекращали, когда культуры достигали плотности 108 клеток/мл при воздействии противогрибкового препарата в концентрации, в 4 раза превышающей минимальную ингибирующую концентрацию (МИК).

Результаты:

Рост *S. albicans* в присутствии возрастающих концентраций флуконазола (МИК = 0,125 мг/мл) вплоть до четырехкратно превышенной МИК достигался к 13-ому дню и завершался к 21-ому дню. Рост культуры *S. albicans* с концентрацией соединения PLX01107, равной 4х МИК (МИК = 0,5 ммоль/л) достигался в течение 35 дней и завершался к 44-ому дню. Рост культуры *S. albicans* с 2-кратной МИК соединения CBL0100 (МИК = 1 ммоль/л) достигался на 49-й день инкубации и все еще продолжается.

Таким образом, на рост *S. albicans* меньше всего влияет прогрессивное увеличение концентрации флуконазола, в то время как CBL0100 значительно снижает темпы ее роста, а PLX01107 обладает промежуточным эффектом.

Вывод:

S. albicans требуется приблизительно в два раза больше времени для приобретения способности расти в присутствии PLX01107 (4-кратное превышение МИК) по сравнению с флуконазолом. CBL0100 был еще

менее мощным в отношении стимуляции выработки резистентности у дрожжей.

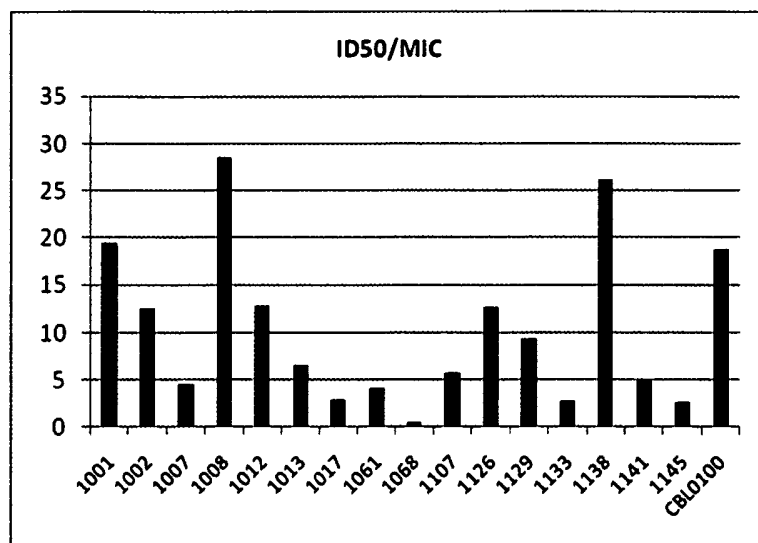


Рис. 2. Показатели селективности – соотношение ID50 для клеток MT2) /МИК для Candida для PLX-соединений с высокой активностью в отношении *C. albicans*. У четырех PLX-соединений это соотношение было близкое к таковому у CBL0100 (PLX01001, 1002, 1012, 1126), а два соединения – PLX01008 и PLX 01138 – имели соотношение ID50/МИК лучше, чем CBL0100.

Обозначение на рисунке: ID50/MIC – 50%-ная ингибирующая доза/минимальная ингибирующая концентрация.

Показатель селективности – отношение 50%-ной ингибирующей дозы (ИД50) для клеток линии MT2 к минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для Candida PLX-соединений с высокой активностью в отношении *C. albicans*. У четырех PLX-соединений это соотношение было сходно с таковым у CBL0100 (PLX01001, 1002, 1012, 1126), а у двух соединений - PLX01008 и PLX01138 - соотношение ИД50/МИК было даже лучше, чем у CBL0100. Наш лидер – это PLX01008, потому что он имеет

лучшие характеристики растворимости-метаболической стабильности, чем PLX01138.

Эффективность PLX01008 и PLX01107 при системном кандидозе у мышей линии C57Bl/6, чей иммунитет подавлен циклофосфамидом.

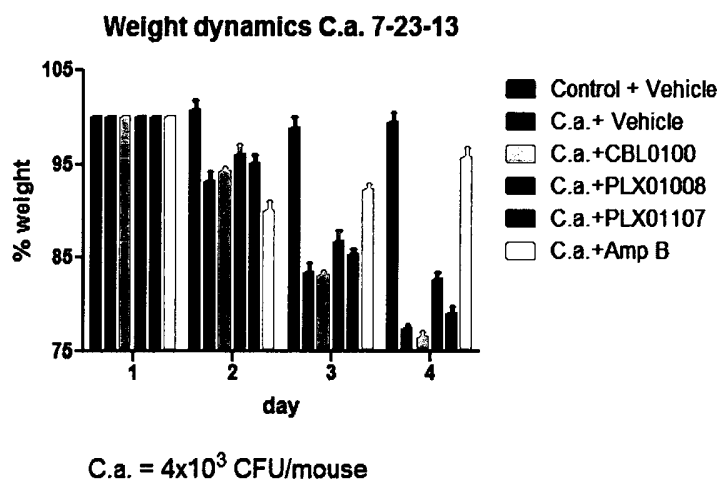


Рисунок 3. Динамика изменения веса у мышей с подавленным циклофосфамидом иммунитетом с системным кандидозом, получавших лечение ксеномицинами. Сравнение веса между группами C.a.+носитель/C.a.+PLX0100 на 4 день после заражения с помощью критерия Манна-Уитни дало р-значение 0,0012, что говорит о статистической значимости разницы между этими двумя группами.

Обозначение на рисунке:

Название – Динамика изменения веса при заражении *Candida albicans* к 23 июня 2013. По оси ординат – вес в %, по оси абсцисс – день

черный – контроль + носитель

синий – (C.a.) + носитель

красный – (C.a.) + CBL0100

зеленый – (C.a.) + PLX01008

сиреневый – (C.a.) + PLX01107

оранжевый – (С.а.) + амфотерицин В,

где С.а. = 4×10^3 КОЕ/мышь

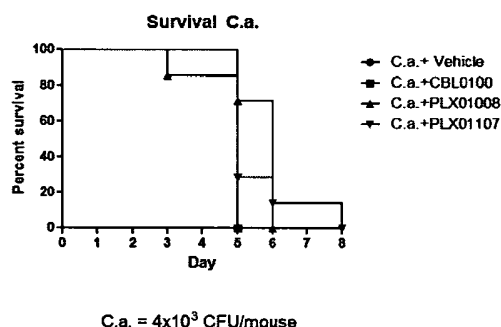


Рисунок 4. Выживаемость мышей с подавленным циклофосфамидом иммунитетом с системным кандидозом, получавших лечение ксеномицинами.

Группа “С.а.+носитель” умирала с той же скоростью, что и группа “С.а.+CBL0100”. Все мыши, получавшие Амфотерицин В, выжили. Статистический анализ с помощью теста Мантеля-Кокса при сравнении кривых выживаемости в группах “С.а.+ Носитель” and “С.а.+ PLX01008” дал р-значение 0.038, что означает значимое различие между кривыми.

Обозначение на рисунке:

Название – Выживаемость у мышей при заражении *Candida albicans*

по оси ординат – процент выживших

по оси абсцисс – день

черный – С.а + носитель

красный – С.а. + CBL0100

синий – С.а. + PLX01008

сиреневый – С.а. + PLX01107

Методы и результаты:

Для оценки эффективности ксеномицинов *in vivo* в качестве модели были выбраны мыши со сниженным иммунитетом (животная модель,

имитирующая системный микоз у человека, как осложнение иммунодефицита)

Обоснование: Некоторые ксеномицины продемонстрировали сильную антикандидозную активность в отношении *C. albicans* in vitro. Из них наиболее выраженной антикандидозной активностью обладало соединение CBL0100. Предварительные данные показали некоторую эффективность нескольких протестированных ксеномицинов по снижению уровня грибковой инфекции в почках мышей с системным кандидозом. Опираясь на этот факт, мы поставили себе одной из целей – усилить этот эффект используя мышиную модель со сниженным иммунным статусом, что обеспечит более адекватную, клинически значимую модель грибковой инфекции.

Цель: Оценить противогрибковую роль ксеномицинов в развитии системного кандидоза, используя модель мышей с индуцированной иммуносупрессией, вызванной циклофосфамидом.

Грибковые инфекции чаще всего случаются и вызывают заболевания у людей с нарушениями иммунного статуса – онкологических больных после лучевой терапии и/или химиотерапии, людей с трансплантацией органов, больных ВИЧ-инфекцией, людей с другими хроническими инфекциями и т.д. Поэтому исключительно важно при разработке ксеномицинов в качестве противогрибковых средств исследовать животные модели с дефицитом иммунитета.

Дизайн эксперимента: В качестве модели были использованы мыши линии C57BL/, которым вводили циклофосфамид 3 дня до заражения (200 мг/кг) и один день после заражения (100 мг/кг). Животные, в возрасте 8 недель, 7 животных в каждой группе, были инфицированы *C. albicans* с помощью инъекции в хвостовую вену дозы 4×10^3 КОЕ/мышь. Через шесть часов после заражения начинали лечение ксеномицинами, которое

продолжали в течение 3 дней (цель эксперимента – выживание). Ксеномицин CBL0100 применялся перорально (растворенный в ГПМЦ), PLX01008 и PLX01107 были применены в виде внутривенных инъекций (растворенные в каптизоле). Ксеномицины применялись в дозе 80% от максимально переносимой дозы при повторном введении. Амфотерицин В в дозе 1 мг/кг, вводимый внутривенно, был включен в эти эксперименты в качестве стандарта лечения (контроля). Животных ежедневно проверяли на наличие признаков болезни и потерю веса.

Результаты: Эксперимент дал статистически значимые данные о положительном эффекте лечения PLX01008 на время наступления смерти по сравнению с лечением CBL0100 и носителем. Результаты по динамике веса показали, что лечение обоими тестируемыми PLX-соединениями дает лучшую динамику изменения веса, чем носитель и CBL0100. Амфотерицин В обеспечивал 100% выживание и наилучшая динамику веса.

Вывод: PLX-соединения были эффективны в лечении системного кандидоза, в соответствии с данными по выживаемости, и PLX01008 продемонстрировал лучший эффект в этом эксперименте. Оба PLX-соединения были лучше, чем CBL0100

Оценка противогрибковой активности соединений группы PLX была проведена с использованием штамма *Candida albicans* из Американской коллекции типовых культур в соответствии с Протоколом, предоставленным Институтом Клинических и Лабораторных стандартов, США. При кратком изложении, первичный скрининг включал тестирование токсичности 20 мкМ раствора соединения из группы PLX в отношении *C. albicans* после 24 ч инкубации с низкомолекулярными соединениями. Эксперимент проводится в 96-луночных планшетах, в которые помещали 105 КОЕ/мл *C. albicans* в 100 мкл стерильной воды,

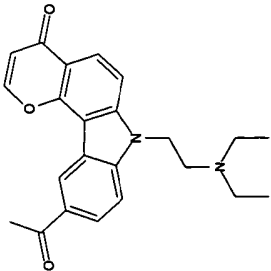
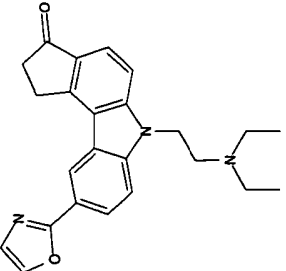
после чего добавляли 100 мкМ раствора соединений, разведенных в х2 среде RPMI 1640 с 3-(N-морфолино)пропансульфоновой кислотой и глюкозой. Оптическую плотность измеряли в течение 24 часов при помощи спектрофотометра при длине волны 450 нм. В качестве положительного контроля использовали 20 мкМ раствор CBL0100 и 1 мг/мл раствор Амфотерицина В. Отрицательным контролем был 0,2% раствор ДМСО. Процентиль сокращения числа клеток по сравнению с ДМСО-контролем, принятым за 100%, рассчитывали после вычитания фона (бульон без клеток) для каждого PLX-соединения. Эксперименты проводили в четырех повторностях и повторили по меньшей мере дважды. PLX-соединений со средним ингибирование роста *C.albicans* $\geq 50\%$ были взяты для вторичного скрининга.

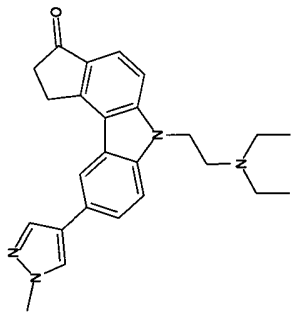
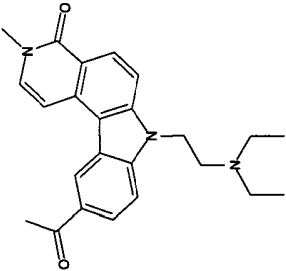
Вторичный скрининг был выполнен для 8 повторов и с дозами PLX-соединений от 0,08 до 20 мкМ (10 двойных разведений). Использовались те же положительный и отрицательный контроли, за исключением соединения CBL100, соединение оценивали также по дозозависимости при каждом цикле скрининга, и контроль амфотерицин В был включен в четырех концентрациях 2,0-1,0-0,5-0,25 мг/мл в каждый планшет в четырех повторностях. Оптическая плотность для каждой дозы низкомолекулярного соединения также была оценена через 24 часа и представлена в виде процентиля ингибирования роста по сравнению с ДМСО контролем. МИК рассчитывалась как среднюю дозу низкомолекулярного соединения, ингибирующая рост *C.albicans* на 95% после 24 часов инкубации. Среднее рассчитывали из 8 повторений и 2 повторных экспериментов.

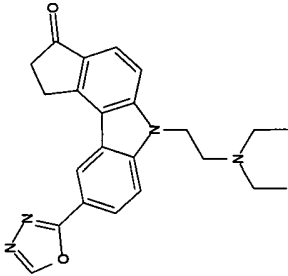
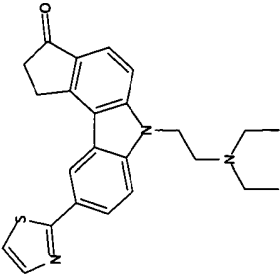
Параллельно оценивалась токсичность PLX-соединений для неопухолевых (линии MT2 - *in vitro* трансформированные клетки лимфобластов и линии NKE-hTERT – иммортализованные

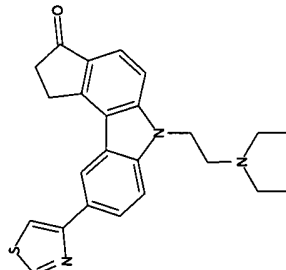
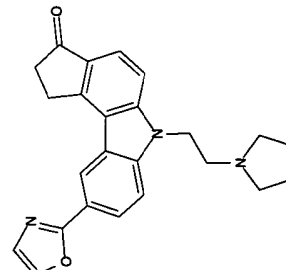
эпителиальные клетки почек) и опухолевых (линии RCC45 - почечно-клеточный рак, и линии RAW264 - лейкемия) клеток в соответствии со Стандартной Операционной Процедурой 2-18 (Приложение X). Эти анализы проводились только для соединений, прошедших первичный скрининг на *C. albicans*. Клетки млекопитающих засеивали в 96-луночные планшеты в количестве 5×10^3 /лунку в 100 мкл стандартной среде. После инкубации в течение ночи разведения малых молекул (0,08-20 мкМ в результате 10 двукратных серийных разведений) в 100 мкл среды были добавлены к клеткам в двукратной концентрации, по сравнению с финальной концентрацией. Отрицательным контролем был 0,2% ДМСО, положительный контроль не использовался. Фоновые значения были получены от лунок со стандартной средой, не содержащих клеток. Клетки инкубировались в течение 24 часов и реагент Cell Titer Blue (Promega) добавляли в каждую лунку для оценки жизнеспособности клеток в соответствии с производственным протоколом. Анализ проводился в трех повторностях, и эксперименты были повторены по крайней мере дважды. 50%-ная ингибирующая концентрация (IC50 или LC50) рассчитывалась для каждого соединения как среднее из трех показаний в двух независимых экспериментах.

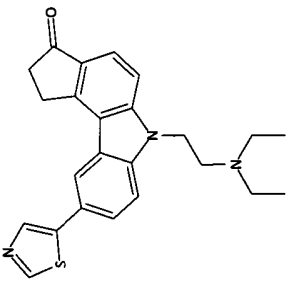
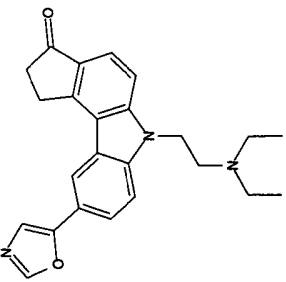
Результаты по части in vitro приведены в виде таблицы

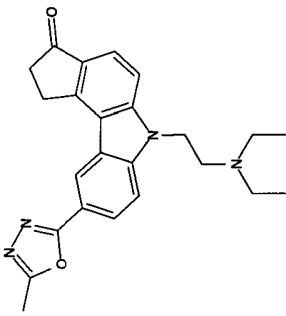
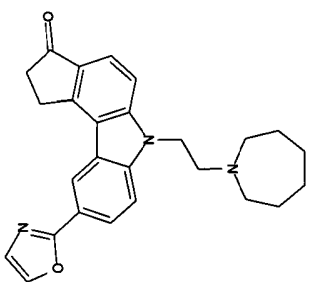
Compound	C. albicans 24h (µM)	C. glabrata 24h (µM)	A. fumigatus 48h (µM)	Solubility	Solubility grade	Met Stability	Met Stability grade	Cytotox NKE (LC50, µM)	Cytotox MT2 (LC50, µM)	Cytotox RAW254.7 (LC50, µM)	Cytotox RCC45 (LC50, µM)	Animal Tox
								normal mammalian cells	transformed mammalian cells	tumor mammalian cells	mammalian cells	sMTD/rMTD mg/kg
	2.35	4.48	18.13	160 µM	High	58%	Moderate	>20	6.52			
	0.52	1.33	2.58	3.3 µM	Low	47%	Moderate	>20		0.00855		sMTD - 75/rMTD - 15

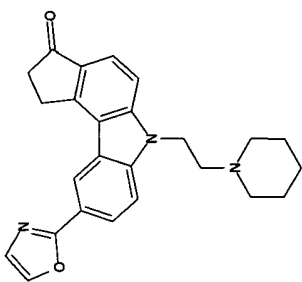
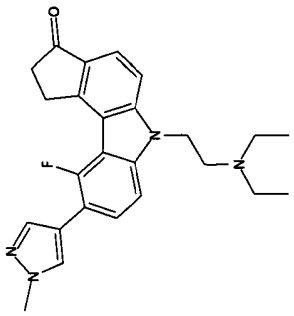
	2.2	14.25	8.82	< 2 μM	Low	58%	Moderate	6.03	3.9	>40	
	2.16	6.78	18.06	160 μM	High	35%	Moderate	1.85	2.6		

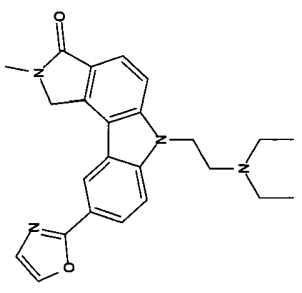
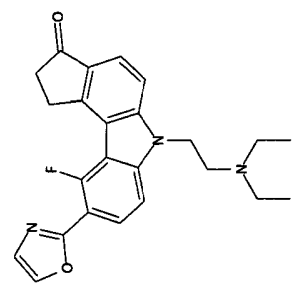
	1.45	6.5	16.58	5.2 μ M	Low	40%	Moderate	1.29	3.28	
	2.17	3.55	6	< 2 μ M	Low	55%	Moderate	2.1	6.27	

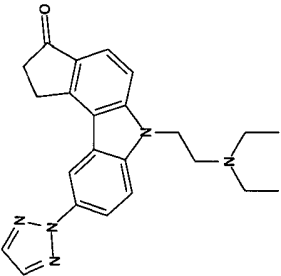
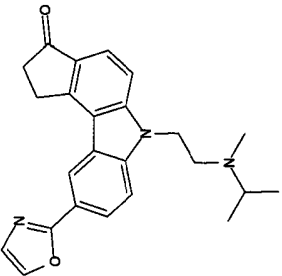
	2.53	10.4	8.87	2.2 μM	Low	16%	Unstable	6.2	5.83				
	1.08	2.33	10.24	28 μM	Moderate	3%	Unstable	>20	2.35				

	1.51	4.63	6.61	< 2µM	Low	7%	Unstable	1.1	3.12	
	0.89	1.33	3.23	2.7 µM	Low	30%	Moderate	1.12	2.54	

	1.28	5.82	19.75	11 μM	Moderate	47%	Moderate	0.95	2.83	
	1.19	2.32	3.82	< 2 μM	Low	7%	Unstable	3.2	4.1	

	1.03	2.03	4.29	2.5 µM	Low	8%	Unstable	12.24	4.92				
	1.49	5.64	5.92	< 2 µM	Low	62%	Moderate	>20	7.75				

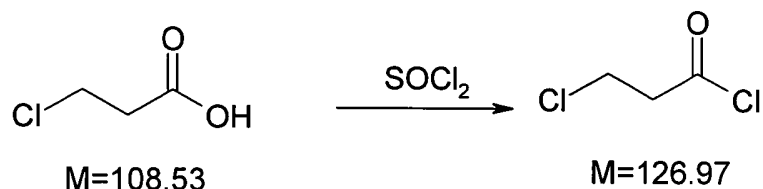
	1.24	2.48	>20	170 μM	High	21%	Unstable	>20	2.75	
	0.55	1.35	3.15	< 2 μM	Low	32%	Moderate	0.9	2.77	

	1.11	2.11	>20	10 µM	Moderate	18%	Unstable	>20	4.1				
	0.62	1.21	4.75	2.8 µM	Low	12%	Unstable	5.33	1.67				

Соединение PLX 1008 было получено следующим образом

Лабораторная пропись синтеза PLX 1008

3-Хлорпропионил хлорид

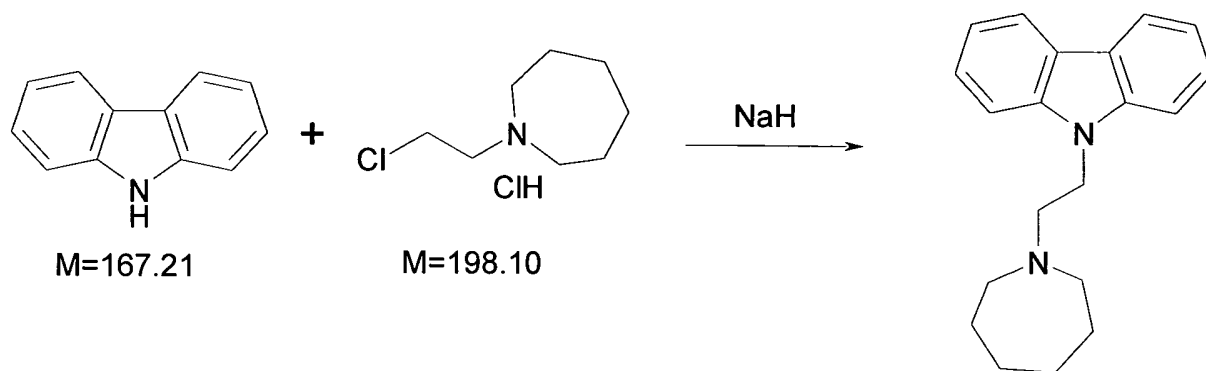


Материалы и оборудование:

Исходные	М, г/моль	т, г.	V, мл.	п, моль	Изб.
3-Хлорпропионовая кислота	108,53	250		2,3	1
Хлористый тионил	118,97	430		3,6	1,57

Кипятят в течение 2 ч 250 г 3-хлорпропионовой к-ты с 430 г хлористого тионила с обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой. Отгоняют избыток хлористого тионила в вакууме мембранного насоса на роторе (<40°C). А остаток разгоняют в вакууме масляного насоса, собирая фракцию 41-43°C/14 мм.рт.ст. (Литературные данные 32-33°C/10 мм.рт.ст., 44-45°C/15 мм.рт.ст.). Получают 253,1 г (86,7%) бесцветной подвижной жидкости.

9-[2-гесаметиленимино)этил]карбазол



Материалы и оборудование:

Исходные	M, г/ моль	m , г.	V , мл.	n, моль	И зб.
Карбазол	167,21	50,4		0,3	1
2- (Гексаметиленимино)этилхлорид гидрохлорид	198,10	52,0		0,26	1,3
Гидрид натрия (60% суспензия в масле)	24,00	50,5		1	3,33

Диметилформаид ≈500 мл.

Вода ≈1+1+0,5+0,1 л

Этилацетат ≈300+250

Лимонная кислота 50 гр

20% р-р гидроксида
натрия до pH 9-10

Гексан ≈400 мл

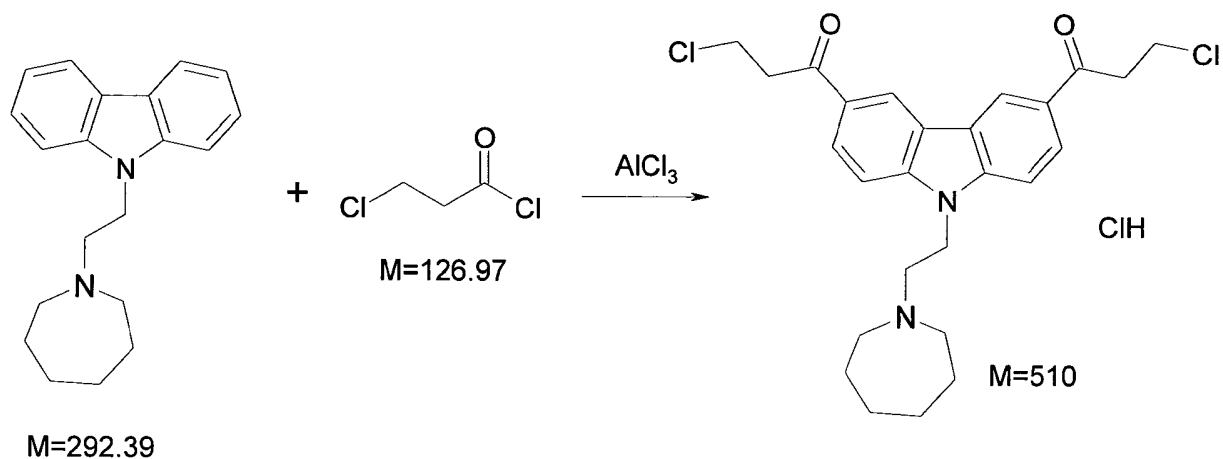
0,5% р-р гидроксида
натрия ≈ 100 мл

Растворяют 50.4 гр (0.3 моль) карбазола в 250 гр (500 мл) сухого (над ситами) диметилформамида. При температуре 30-40° и перемешивании (охлаждение водой) порциями присыпают в течении 15-20 мин 50.5 гр 60%-суспензии гидрида натрия (1 моль) (сильное вспенивание). При комнатной температуре перемешивают 15-20 мин и добавляют затем в течении 30-40 мин порциями 52 гр (0.26 моль) гидрохлорида 2-(гесаметиленимино)-этилхлорида при температуре не выше 40° (сильное вспенивание). После окончания прибавления перемешивают реакционную массу при температуре 60° в течении 20-30 мин (контроль ТСХ). Охлаждают до комнатной температуре и выливают в 1 л воды, экстрагируют 300 мл этилацетата. Органический слой промывают 1 л воды. Органический слой экстрагируют водным раствором лимонной кислоты (50 гр лимонной кислоты в 500 мл воды). Водную фазу промывают 250 мл этилацетата, 20% раствором гидроксида натрия доводят рН до 9-10. Водный слой экстрагируют 400 мл гексана, промывают гексановый слой 100 мл 0.5% раствора гидроксида натрия, 100 мл воды, сушат сульфатом натрия. К коричневому раствору добавляют 15 гр силикагеля, перемешивают и фильтруют. Повторяют эту операцию ещё раз. Отгоняют на роторе в вакууме мембранного насоса и затем выдерживают на масляном насосе до постоянного веса при температуре в бане 75°. Получают 48 гр (62%) 9-[2-гесаметиленимино)этил]карбазола Т пл. 35°

ТСХ: этилацетат (алюминиевая пластинка, проявление УФ).

Rf (продукт)=0.54

3,6-Бис(3-хлорпропионил)-9-[2-(гесаметиленимино)этил]карбазол



Материалы и оборудование:

Исходные	M, г/моль	m, г.	V, мл.	n, моль	Изб.
9-[2-(гесаметиленимино)этил]-карбазол	292,4	10,3		0,035	1
Трёххлористый алюминий (безв)	133,34	23,4		0,175	5
3-хлорпропионил хлорид	126,97	22,4	17	0,176	5,05

Хлористый метилен ≈ 80 мл.

Вода $\approx 1,1$ л

Соляная к-та (конц) ≈ 110 мл.

Серный эфир ≈ 300 мл.

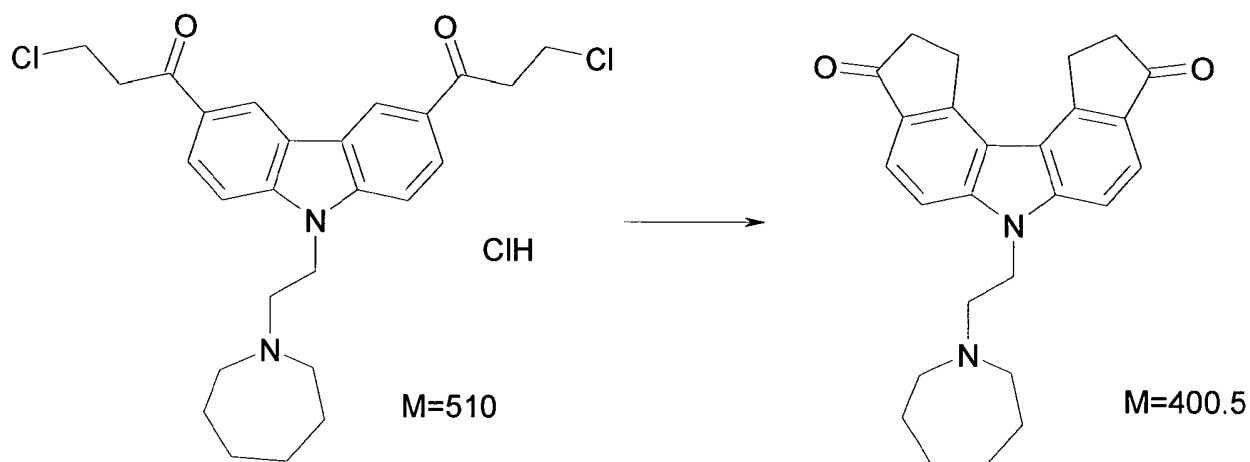
Растворяют (магнитная мешалка, термометр, хлоркальциевая трубка и капельная воронка) 10.3 гр (0.035 моль) 9-[2-(гексаметиленимино)-этил]карбазола в 80 мл сухого хлористого метилена (сушка над пятиокисью фосфора) при комнатной температуре. Охлаждают раствор до 3-5° и при этой температуре и перемешивании присыпают порциями 23.4 гр (0.175 моль) хлористого алюминия (10 мин), а затем прикапывают 22.4 гр, 0.176 моль) 3-хлорпропионил хлорида (3-5°). Перемешивают дополнительно 3 часа при этой температуре и 1 ч при 8°. Реакционную массу при перемешивании и температуре 5-10° выливают в раствор 1.1 л воды и 110 мл конц. соляной кислоты. Центрифугируют твёрдую фазу и промывают её 2 раза 100 мл водой и эфиром (отделяют центрифугированием). Промытый остаток досушивают в вакууме масляного насоса при температуре 50° до постоянного веса. Получают 15.3 гр (85.0%) светло-серого порошка 3,6-бис(3-хлорпропионил)-9-[2-(гесаметиленимино)этил]карбазола. Содержание основного вещества 85% (ВЭЖХ).

ТСХ: этилацетат/триэтиламин 10/1 (алюминиевая пластинка, проявление УФ).

Rf (исходный)=0.82

Rf (продукт)=0.7

6-[2-(гесаметиленимино)этил]-1,2,10,11-тетрагидро-6H-
бис(циклопента[с]карбазол)-3,9-дион гидрохлорид



Материалы и оборудование:

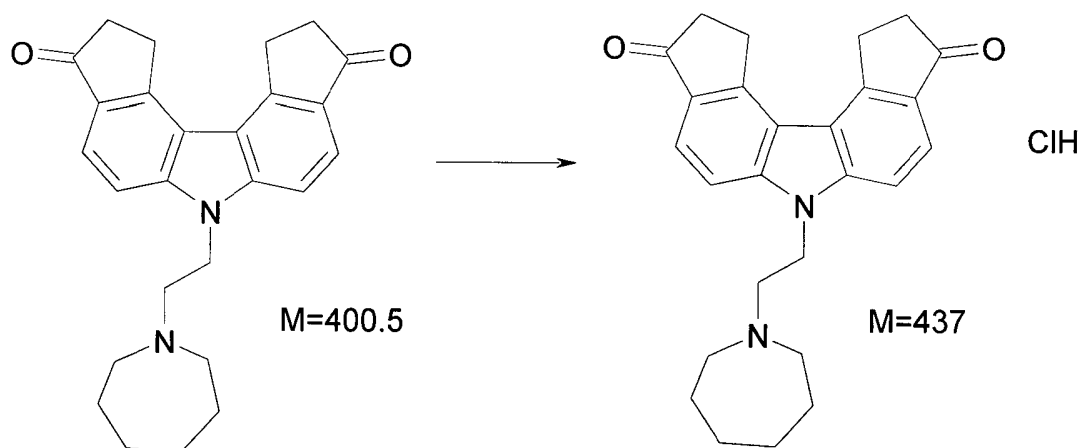
Исходные	M, г/ моль	m , г.	V , мл.	n, моль	И зб.
3,6-Бис(3-хлоропропаноил)-9- [(2-гексаметиленимино)этил]карбазол гидрохлорид	510	20		0,039	

Трифторметансульфо к-та ≈ 170 мл. ($\rho=1,696$ г/мл)

Нагревают в течении 4 ч (контроль по ТСХ) раствор 20 г 3,6-бис(3-хлоропропаноил)-9-[(2-гексаметиленимино)этил]карбазол гидрохлорида в 170 мл трифторметансульфо к-те (хлоркальциевая трубка, магнитная мешалка, термометр) при 95°C. В процессе реакции цвет меняется с ярко-зелёного до коричневого. Охлаждают до комнатной т-ры и выливают реакционную массу при 0°C в раствор 60 гр NaOH и 2,0 л воды при интенсивном перемешивании.

Подщелачивают 10% раствором NaOH до pH=8-9. Водный слой экстрагируют 1 л этилацетата. В этилацетатный раствор добавляют 1 л ацетона для растворения взвеси. Этилацетат/ацетоновый раствор пропускают через слой силикагеля для осветления раствора. Затем раствор упаривают досуха на роторе в вакууме мембранного насоса (40°C). Остаток кипятят в 200 мл этилацетата 15 мин. и оставляют на ночь при 0°C, фильтруют выпавшие кристаллы, промывают на фильтре 3 раза по 20 мл этилацетата. Сушат в вакууме мембранного насоса при 50°C до постоянного веса. Получают 9г коричневого порошка основания 6-[2-(гесаметиленимино)этил]-1,2,10,11-тетрагидро-6Н-бис-(циклопента[с]карбазол)-3,9-диона.

Получение гидрохлорида



Основание 6-[2-(гесаметиленимино)этил]-1,2,10,11-тетрагидро-6Н-бис-(циклопента[с]карбазол)-3,9-диона суспендируют в хлористом метиле и добавляют 23 мл 20% раствора HCl в метаноле. Суспензию гидрохлорида упаривают, добавляют 80 мл метанола и кипятят 5 мин., охлаждают, и фильтруют выпавший осадок, получают 7г смеси изомеров. Полученный гидрохлорид дважды перекристаллизуют из смеси этанол-вода и выделяют чистого целевого изомера 1,5 г. (8,8%) слегка желтоватого

мелкокристаллического порошка. Содержание основного вещества 99,18% (ВЭЖХ). Т пл. 336°C с разложением, M/Z 401 (M+1) LC-MS

ТСХ: метанол/хлороформ/триэтиламин 1/12/0,25 (алюминиевая пластинка, проявление УФ).

Rf (исходный)=0.69

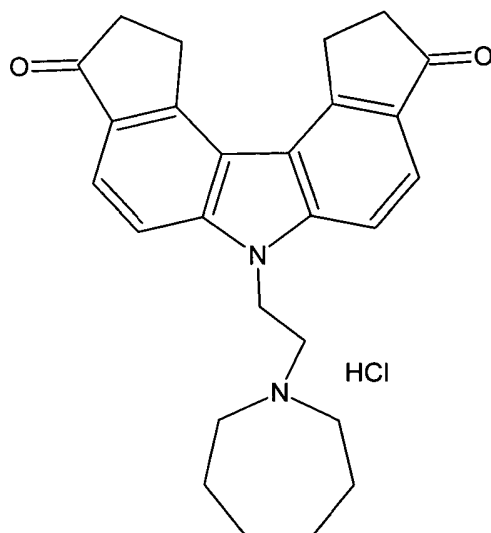
Rf (продукт)=0.51

Certificate of Analysis PLX 1008

Chemical name: 6-(2-azepan-1-ylethyl)-10,11-dihydro-1H-dicyclopenta[c,g]carbazole-3,9(2H,6H)-dione hydrochloride

Product: PLX 1008

Formula: C₂₆H₂₈N₂O₂ HCl



CAS No:

Mass of sample: 2 g.

Lot number : 15.07.2013

Date issue: 10.07. 2013

MW : base 400.5 g/mol

MW : solt 437.0 g/mol

TEST	Acceptance Criteria	Results	Methods number EP 7.0
Appearance	Crystalline white powder	Crystalline white powder	
HPLC Ret.Time for peak PLX 1008, Purity %		* RT 10,45 99,185%	2.2.29
Impurities by HPLC %	Report Results for all peaks >0,1%	RRT 5,896 0,526%	2.2.29
¹ H -NMR	Consistent with structure	Conforms	2.2.33
LC-MS	Consistent with structure MW base +1	m/z 401.2 Conforms	2.2.29, 2.2.43
IR	Consistent with structure	Conforms	2.2.24
UV	Consistent with	Conforms	2.2.25

	structure		
Residual solvents GC		Methanole 0,02% Ethanole 0,36%	2.4.24
Elemental Analysis C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₂ Cl	C: 71,39%, H: 6,64%, N: 6,41%, Cl: 8,12%	C: 70,87%, H: 6,71%, N: 6,32%, Cl: 8,19%	Automatic CHN analyser
Melting point *	Lit oC	336oC с разл.	2.2.14
Heavy metals	<10 ppm	<10 ppm	2.4.8

* Температура плавления определяется в запаянном капилляре в инертном газе.

В открытом капилляре вещество разлагается при 300 oC

*Условия хроматографирования:

Колонка Reprosil-Pur ODS-3 5 мкм. 250*4,6мм.

Элюент. 26% ацетонитрила в фосфатном буфере с pH=3.

Скорость потока 1 мл в мин.

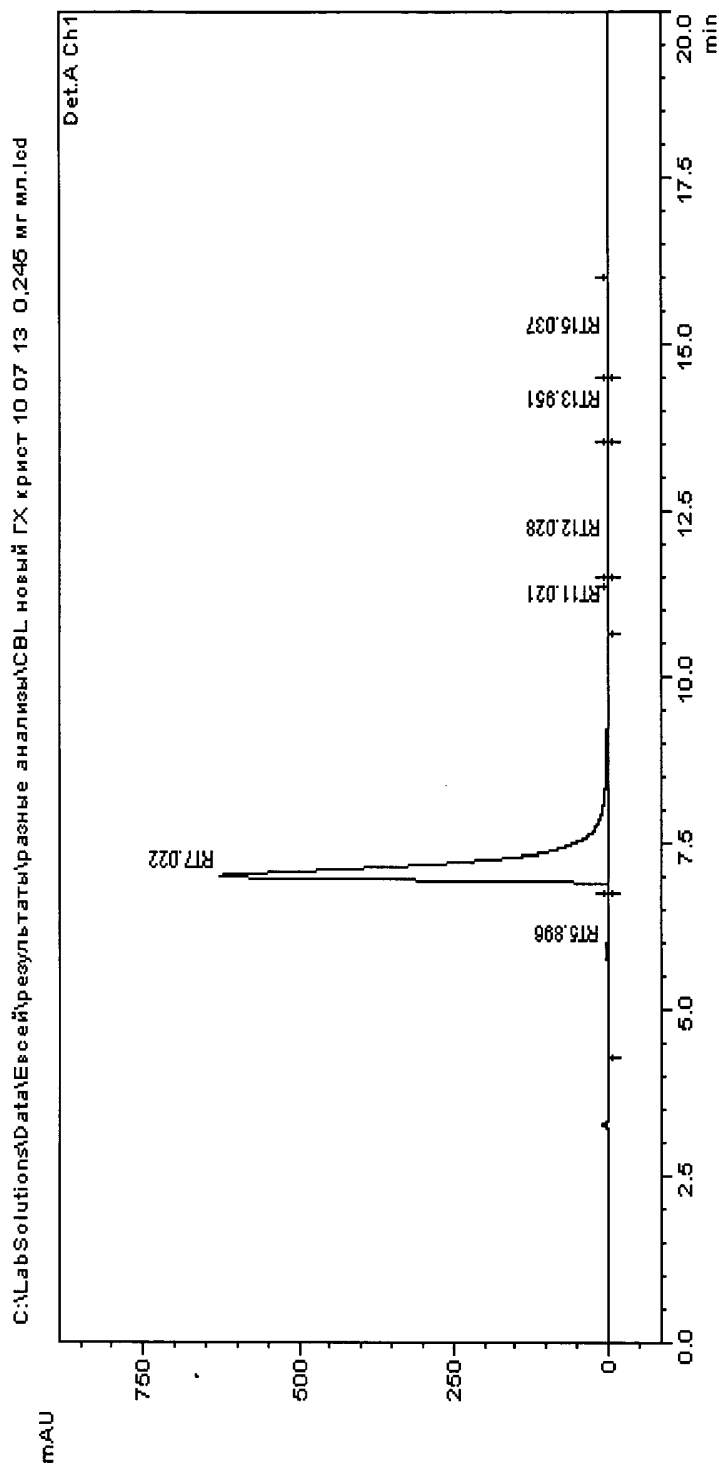
Детектирование на 220нм.

Наносимый объем 40 мкл.

Раствор в воде с концентрацией 0,245 мг мл.

==== Shimadzu LCsolution LC Data Image ====

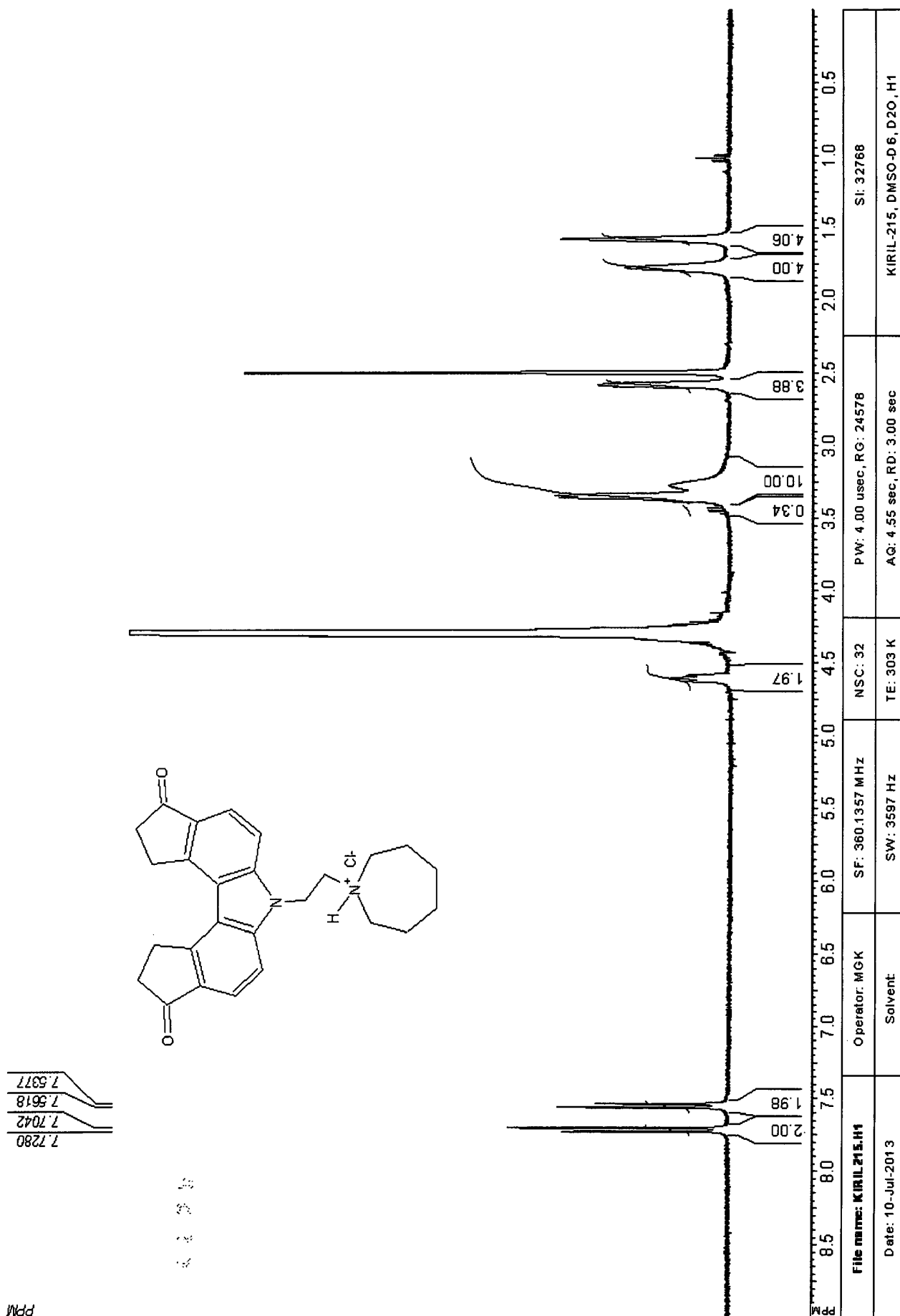
<Chromatogram>



PeakTable

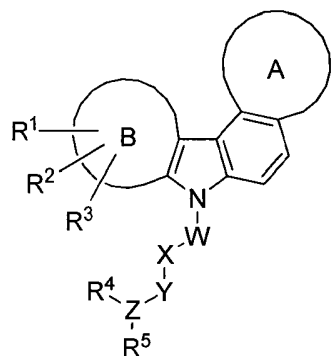
Detector A Ch1 220nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	5.896	57727	3315	0.534	0.526
2	7.022	10721692	625795	99.185	99.306
3	11.021	5067	223	0.047	0.035
4	12.028	15433	392	0.143	0.062
5	13.951	4718	235	0.044	0.037
6	15.037	5125	206	0.047	0.033
Total		10809763	630166	100.000	100.000



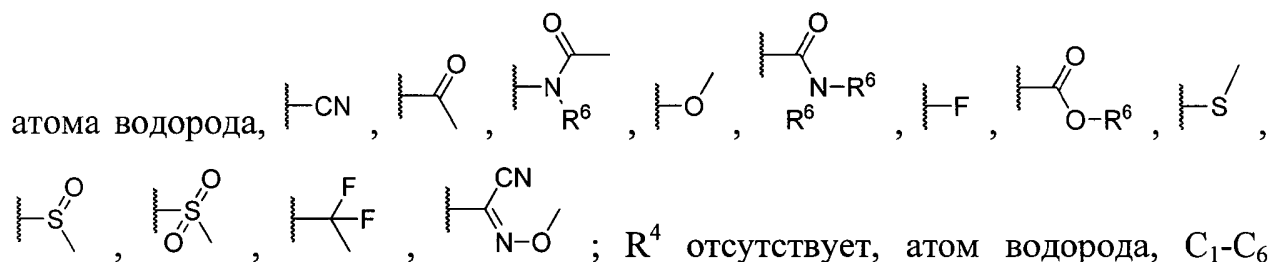
Формула изобретения

1. Применение соединения общей формулы (I)

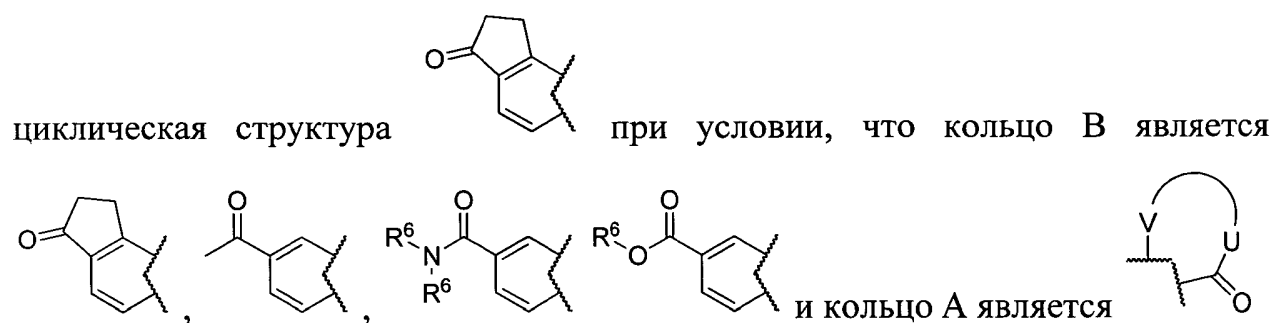


(I)

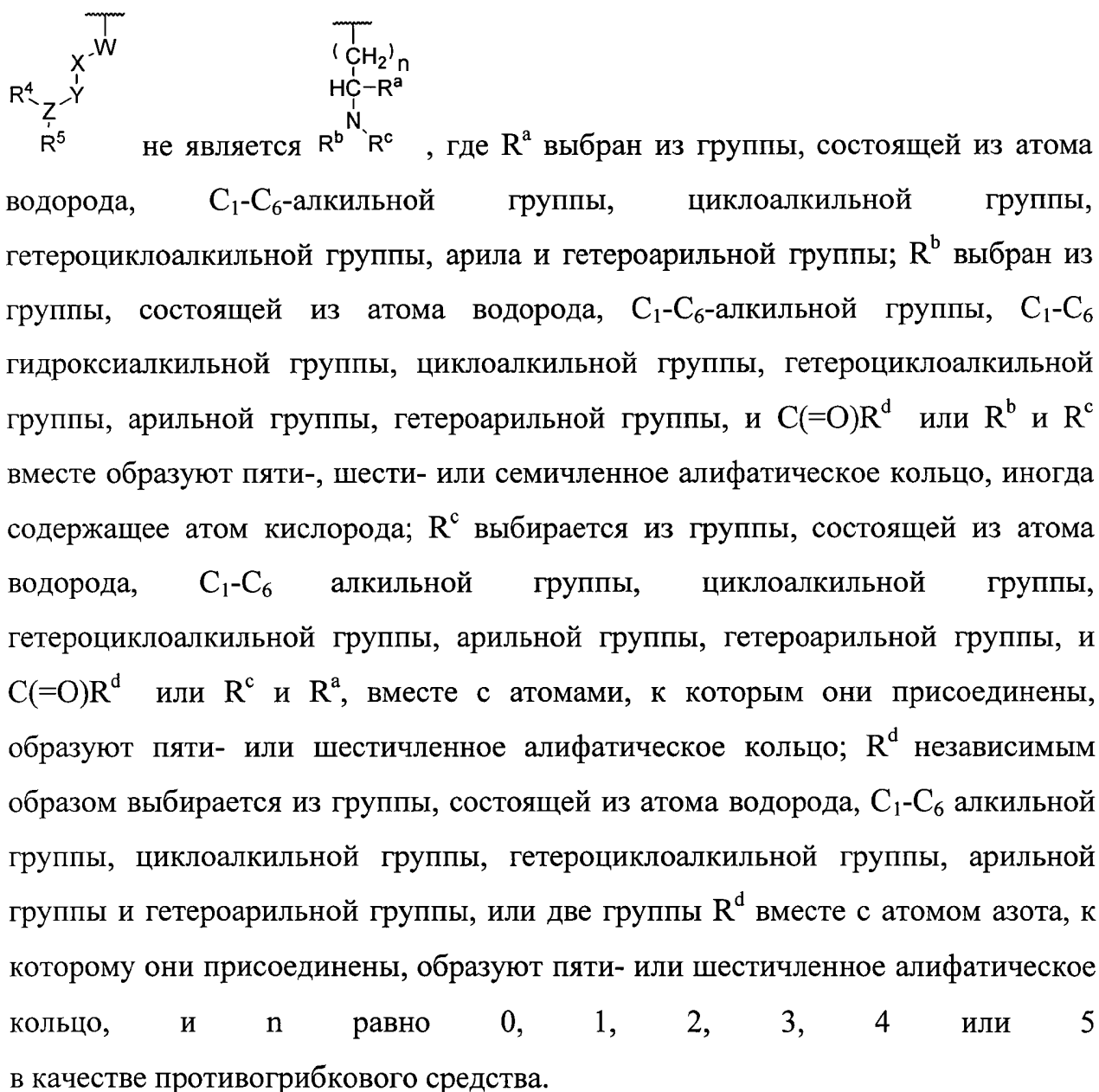
где R^1 , R^2 или R^3 независимо друг от друга выбраны из группы, состоящей из:



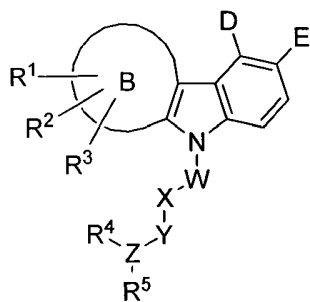
незамещенная или замещенная алкильная группа, C_7 - C_{12} алкиларильная группа, или совместно с Z и R^4 , когда Z – это атом азота, образуют 4-7-членное незамещенное или замещенное гетероциклическое кольцо; R^5 представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 незамещенную или замещенную алкильную группу; W отсутствует, CH_2 , $C(O)$ или $CH(CH_3)$; X отсутствует, CH_2 , $C(O)$, $CH(CH_3)$, $CH(OH)$ или $CH(F)$; Y отсутствует, CH_2 или $C(O)$; произвольно взятая вместе структура $Y-Z-R^5$ образует 4-5-членное незамещенное или замещенное гетероциклическое кольцо; Z – это атом кислорода, атом азота или CH группа; A -кольцо представляет собой 5-7-членное замещенное или незамещенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо; и кольцо B – 5-6-членное арильное или гетероарильное кольцо или конденсированная



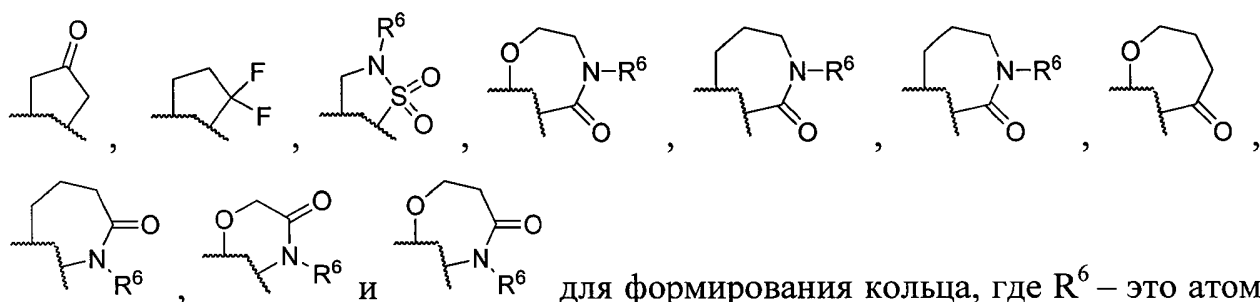
, где U и/или V – это заместитель углерода или гетероатом для формирования 5-6-членного карбоциклического или гетероциклического кольца, структура



2. Применение соединения по п.1, имеющего следующую структуру:

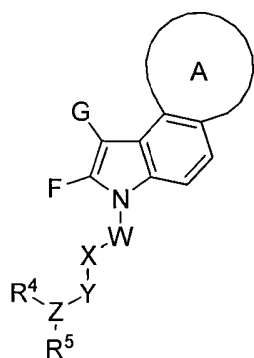


где D и E заменены атомами следующих структур:

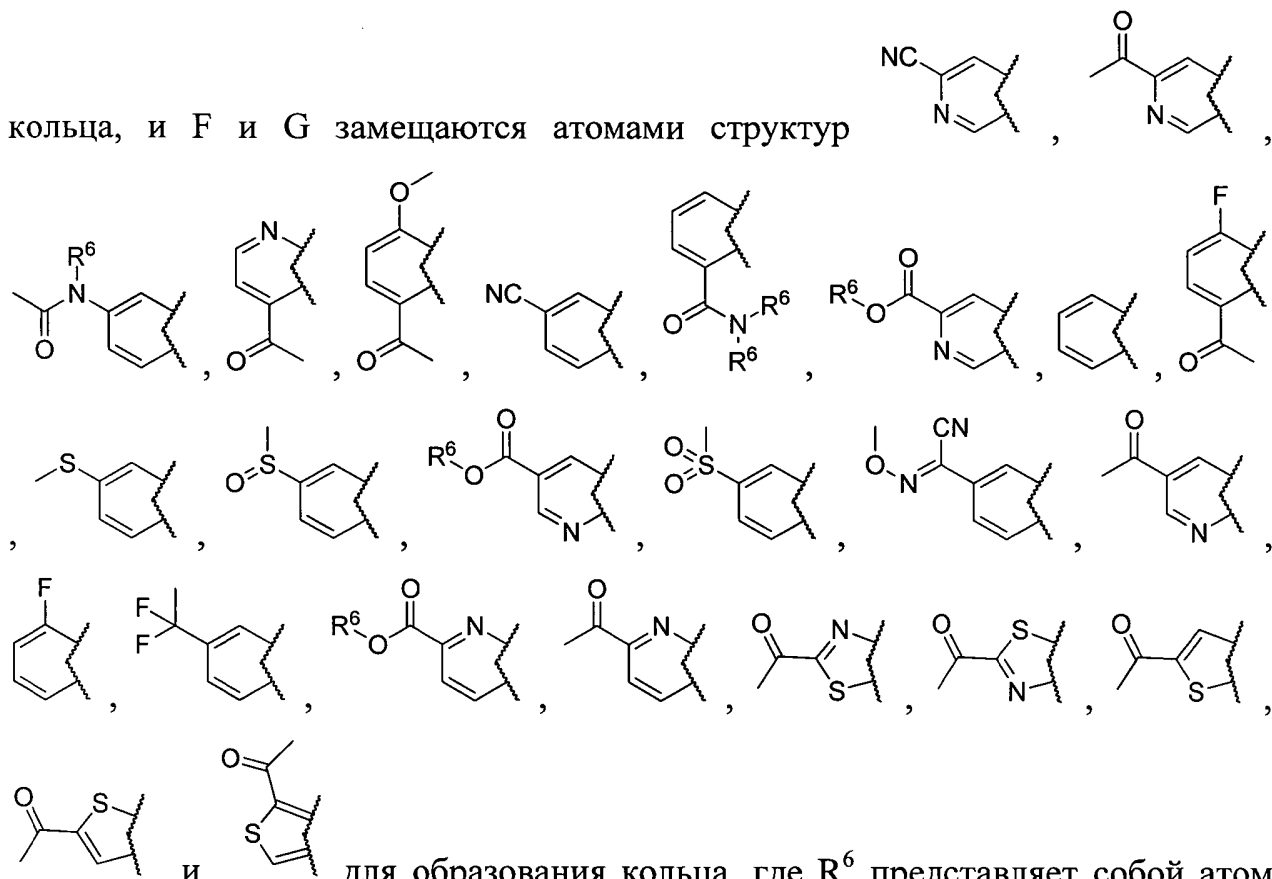


для формирования кольца, где R⁶ – это атом водорода или замещенная или незамещенная C₁-C₆ алкильная группа и R¹, R², R³, R⁴, R⁵, W отсутствует, X отсутствует, Y отсутствует, Z является атомом кислорода, атомом азота или СН группой в качестве противогрибкового средства.

3. Применение соединения по п.1, имеющего следующую структуру:

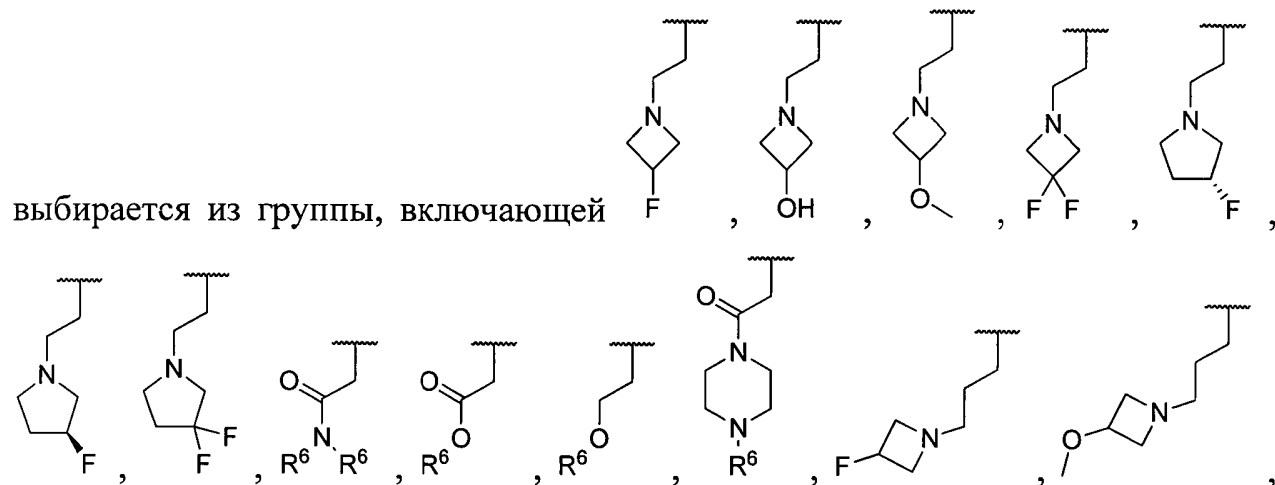


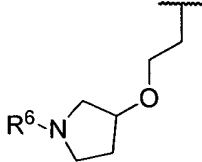
кольца, и F и G замещаются атомами структур



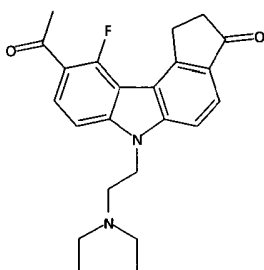
и для образования кольца, где R⁶ представляет собой атом водорода или C₁-C₆-замещенную или незамещенную алкильную группу в качестве противогрибкового средства.

5. Применение соединения по п.1, в котором структура  соединения

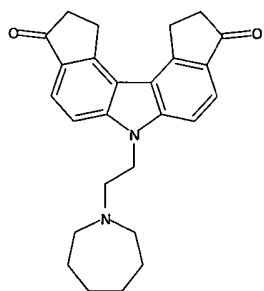


и , где R⁶ представляет собой атом водорода или C₁-C₆ алкильную группу в качестве противогрибкового средства.

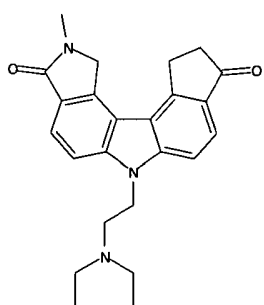
6. Применение соединения по п.1, при этом соединение выбрано из группы, включающей



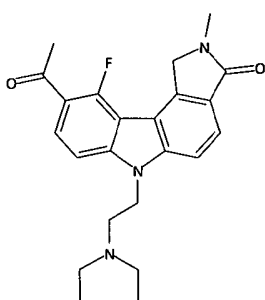
PLX01001-01-01



PLX01008-00-01

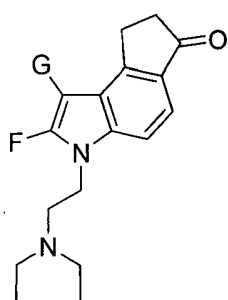


PLX01122-01-01

PLX01126-00-
01

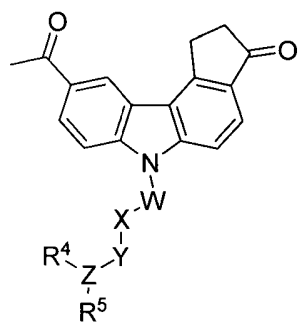
в качестве противогрибкового средства.

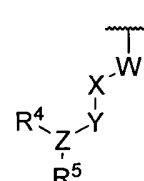
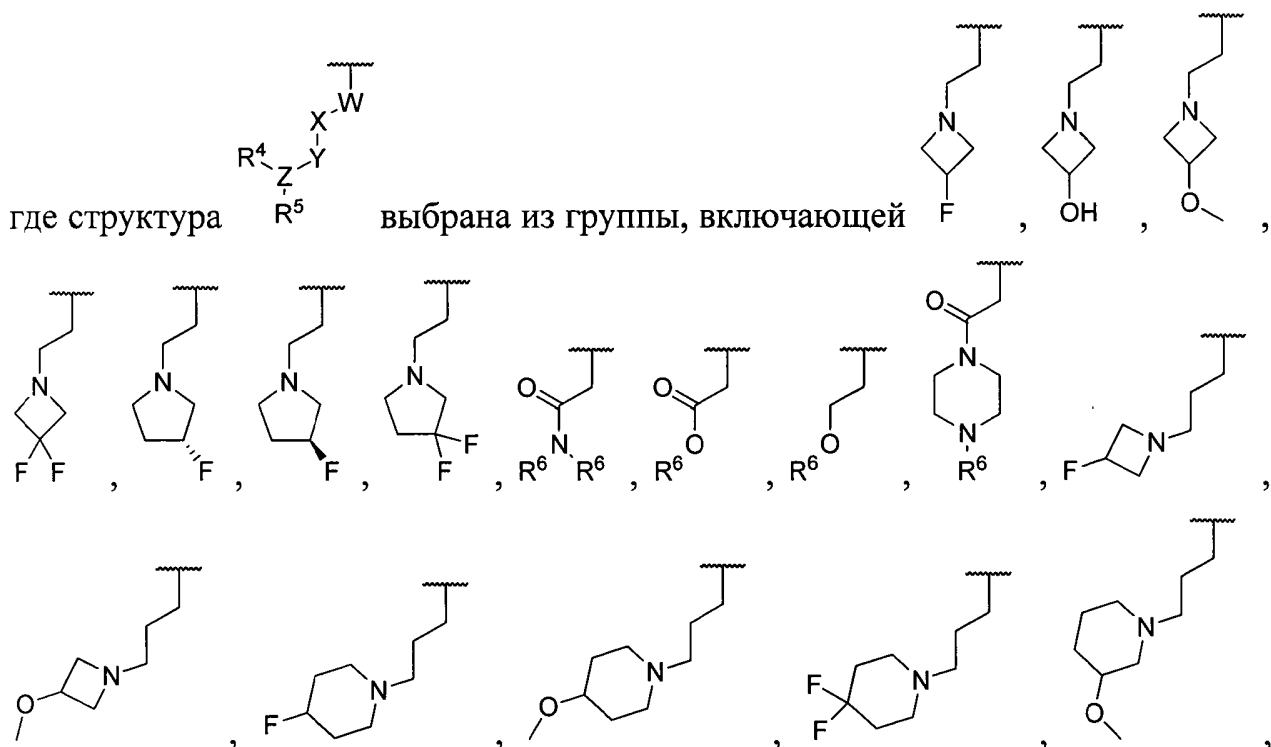
7. Применение соединения по п.1, имеющего следующую структуру:

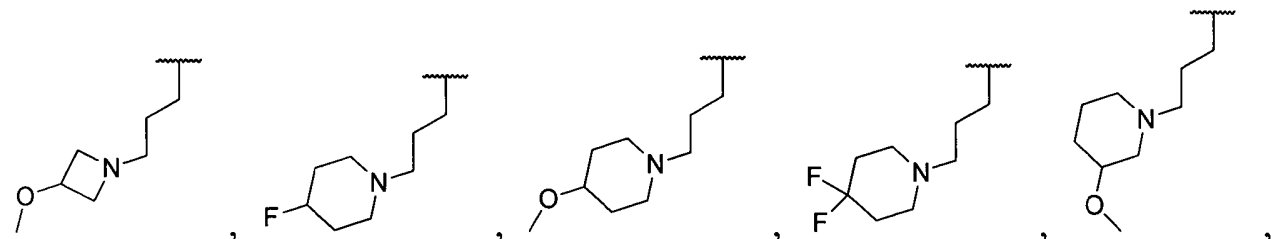


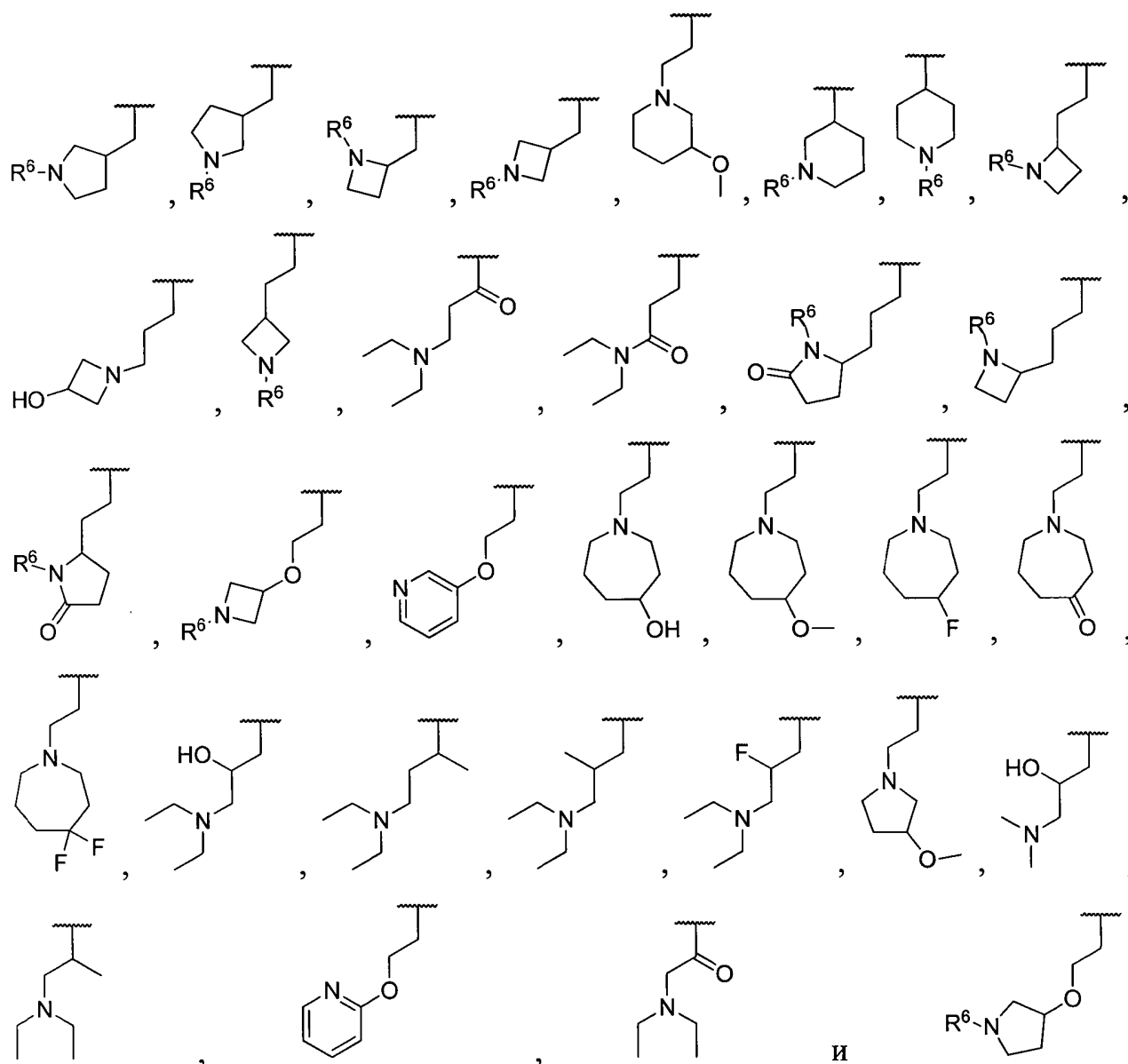
где F и G замещены атомами структур ,  ,  и  чтобы образовать кольцо, где R⁶ представляет собой атом водорода или C₁-C₆-замещенную или незамещенную алкильную группу, в качестве противогрибкового средства.

8. Применение соединения по п.1, имеющего следующую структуру:



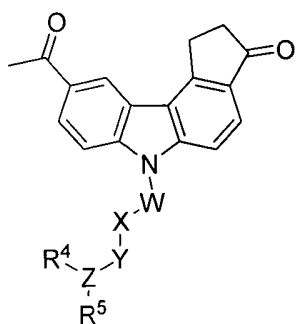
где структура  выбрана из группы, включающей ,

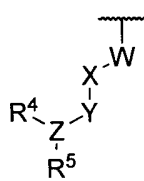
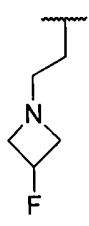
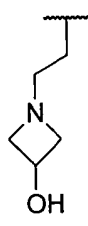
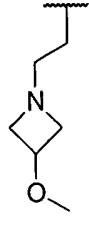
,

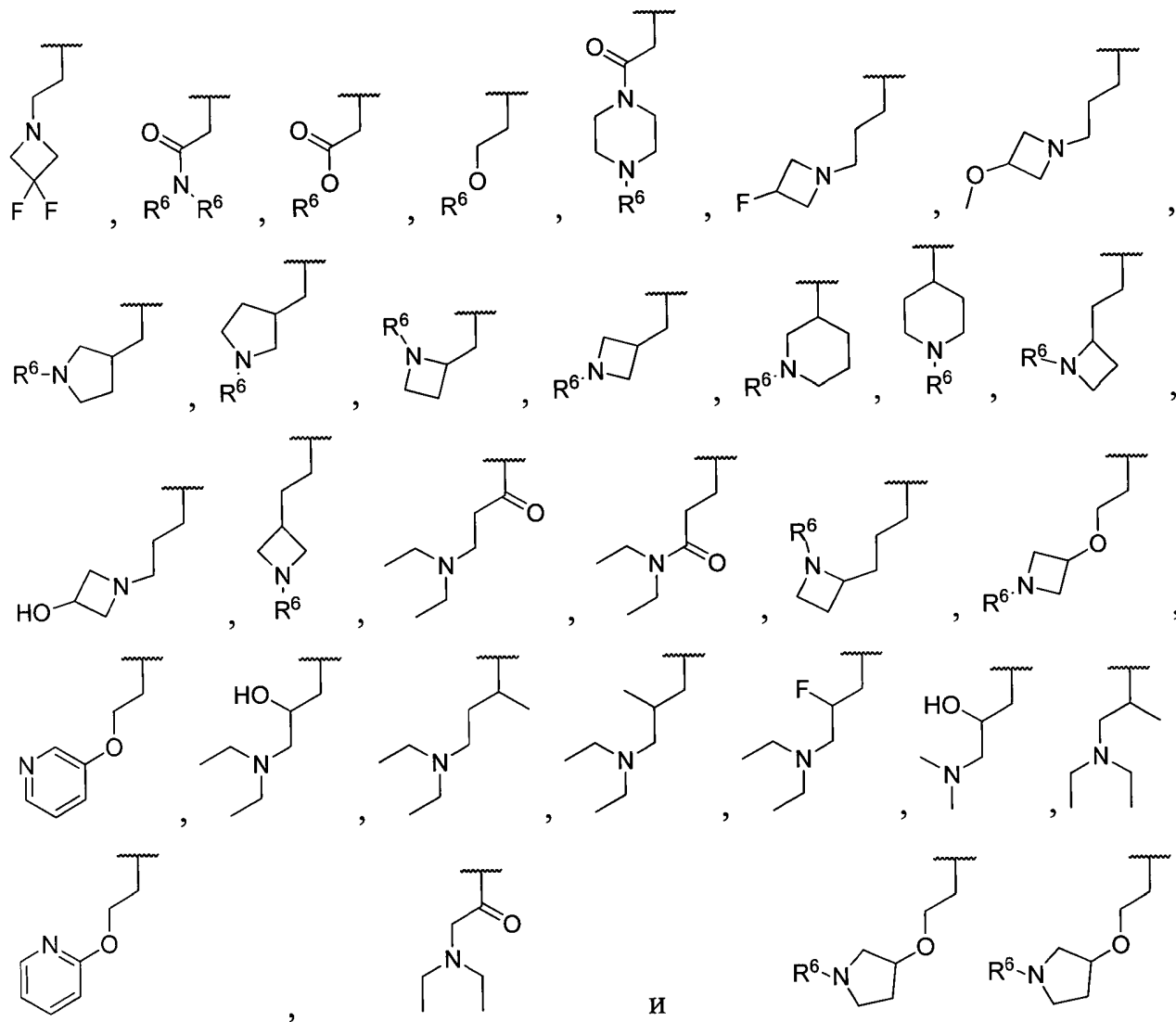


в качестве противогрибкового средства.

9. Применение соединения по п.1, имеющего следующую структуру:

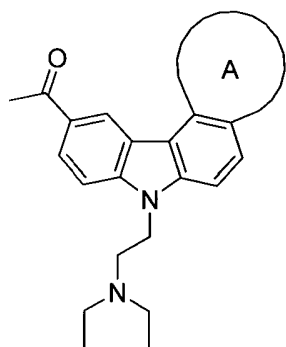


где структура  выбрана из группы, включающей  F,  OH,  ,



в качестве противогрибкового средства.

10. Применение соединения по п.1, имеющего следующую структуру:



где кольцо А является , , , , ,

, ,  и , где R⁶ представляет собой атом водорода или C₁-C₆-замещенную или незамещенную алкильную группу, в качестве противогрибкового средства.

11. Применение соединения по любому из пунктов 1-10 в качестве противогрибкового средства.
12. Применение соединения по п.11 в качестве противогрибкового средства в отношении грибов рода *Candida*, *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Dermatophytes* или их комбинации.
13. Применение соединения по п.12 в качестве противогрибкового средства в отношении грибов вида *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Aspergillus fumigatus* или их комбинации.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2013/000689

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 209/86 (2006.01); C07D 209/88 (2006.01); C07D 403/06 (2006.01); C07D 487/04 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 209/86, 209/88, 487/04, 403/06, A61P 35/00, 31/10, 31/12		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN, PatSearch (RUPTO internal)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MUTASEM O. TANA et al. Discovery of New Antifungal Leads via Pharmacophore Modeling and SQAR Analysis of Fungal N-Myristoyl Transferase Inhibitors Followed by In Silico Screening. Chem. Biol. Drug Des., 2011, 78, pp. 391-407, fig. 10, Table 4, junction 64	1-13
A	WICHAPONG, Kanin et al. Postprocessing of Protein-Ligand Docking Poses Using Linear Response MMM-PB/SA Application to Wee 1 Kinase Inhibitors. J. Chem. Inf. Model., 2010, 50, pp. 1574-1588	1-13
A	WO 2010/042445 A1 (CLEVELAND BOLABS, INC.) 15.04.2010, the claims, par. [0279]	1-13
A	KHOSHTARIYA T.E. et al. Issledovanie nekotorykh proizvodnykh ZN-pirrolo [2,3-s]karbazola. Soobscheniya akademii nauk Gruzinskoi SSR, 1983, t. 109, N° 2, p. 325-328, in particular p. 325	1-13
<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: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 April 2014 (15.04.2014)		Date of mailing of the international search report 29 April 2014 (29.04.2014)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2013/000689

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WICHAPONG, Kanin et al. Receptor-based 3D-QSAR studies of checkpoint Weel kinase inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 44, pp. 1383-1395	1-13

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2013/000689

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (см. дополнительный лист) Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																			
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации) C07D 209/86, 209/88, 487/04, 403/06, A61P 35/00, 31/10, 31/12 Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) STN, PatSearch (RUPTO internal)</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>MUTASEM O. TAHA et al. Discovery of New Antifungal Leads via Pharmacophore Modeling and SQAR Analysis of Fungal N-Myristoyl Transferase Inhibitors Followed by <i>In Silico</i> Screening. Chem. Biol. Drug Des., 2011, 78, pp. 391-407, фиг. 10, Таблица 4, соединение 64</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WICHAPONG, Kanin et al. Postprocessing of Protein-Ligand Docking Poses Using Linear Response MMM-PB/SA Application to Wee 1 Kinase Inhibitors. J. Chem. Inf. Model., 2010, 50, pp. 1574-1588</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2010/042445 A1 (CLEVELAND BIOLABS, INC.) 15.04.2010, формула, параграф [0279]</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>ХОШТАРИЯ Т.Е. и др. Исследование некоторых производных 3Н-пирроло [2,3-с]карбазола. Сообщения академии наук Грузинской ССР, 1983, т. 109, № 2, с. 325-328, особенно с.325</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WICHAPONG, Kanin et al. Receptor-based 3D-QSAR studies of checkpoint Wee1 kinase inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 44, pp. 1383-1395</td> <td>1-13</td> </tr> </tbody> </table>		Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	X	MUTASEM O. TAHA et al. Discovery of New Antifungal Leads via Pharmacophore Modeling and SQAR Analysis of Fungal N-Myristoyl Transferase Inhibitors Followed by <i>In Silico</i> Screening. Chem. Biol. Drug Des., 2011, 78, pp. 391-407, фиг. 10, Таблица 4, соединение 64	1-13	A	WICHAPONG, Kanin et al. Postprocessing of Protein-Ligand Docking Poses Using Linear Response MMM-PB/SA Application to Wee 1 Kinase Inhibitors. J. Chem. Inf. Model., 2010, 50, pp. 1574-1588	1-13	A	WO 2010/042445 A1 (CLEVELAND BIOLABS, INC.) 15.04.2010, формула, параграф [0279]	1-13	A	ХОШТАРИЯ Т.Е. и др. Исследование некоторых производных 3Н-пирроло [2,3-с]карбазола. Сообщения академии наук Грузинской ССР, 1983, т. 109, № 2, с. 325-328, особенно с.325	1-13	A	WICHAPONG, Kanin et al. Receptor-based 3D-QSAR studies of checkpoint Wee1 kinase inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 44, pp. 1383-1395	1-13
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №																	
X	MUTASEM O. TAHA et al. Discovery of New Antifungal Leads via Pharmacophore Modeling and SQAR Analysis of Fungal N-Myristoyl Transferase Inhibitors Followed by <i>In Silico</i> Screening. Chem. Biol. Drug Des., 2011, 78, pp. 391-407, фиг. 10, Таблица 4, соединение 64	1-13																	
A	WICHAPONG, Kanin et al. Postprocessing of Protein-Ligand Docking Poses Using Linear Response MMM-PB/SA Application to Wee 1 Kinase Inhibitors. J. Chem. Inf. Model., 2010, 50, pp. 1574-1588	1-13																	
A	WO 2010/042445 A1 (CLEVELAND BIOLABS, INC.) 15.04.2010, формула, параграф [0279]	1-13																	
A	ХОШТАРИЯ Т.Е. и др. Исследование некоторых производных 3Н-пирроло [2,3-с]карбазола. Сообщения академии наук Грузинской ССР, 1983, т. 109, № 2, с. 325-328, особенно с.325	1-13																	
A	WICHAPONG, Kanin et al. Receptor-based 3D-QSAR studies of checkpoint Wee1 kinase inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry, 2009, 44, pp. 1383-1395	1-13																	
<p><input type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p>																			
<table border="0"> <tr> <td>* Особые категории ссылочных документов:</td> <td>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</td> </tr> <tr> <td>“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> </tr> </table>		* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста	“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом	“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета							
* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение																		
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности																		
“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста																		
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом																		
“O” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.																			
“P” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета																			
<p>Дата действительного завершения международного поиска 15 апреля 2014 (15.04.2014)</p>	<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 29 апреля 2014 (29.04.2014)</p>																		
<p>Наименование и адрес ISA/RU: ФИПС, РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1 Факс: (499) 243-33-37</p>	<p>Уполномоченное лицо: В. Одинцова Телефон № 8(495)531-64-81</p>																		

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ
Классификация предмета изобретения

Номер международной заявки

PCT/RU 2013/000689

C07D 209/86 (2006.01)

C07D 209/88 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)