

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

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
15 февраля 2018 (15.02.2018)

WIPO

(10) Номер международной публикации

WO 2018/030916 A 1

- (51) Международная патентная классификация : **Abramovich**; ул. Студенческая, 8, кв. 22 Томск, 634034, Tomsk (RU).
C07D 417/02 (2006.01) *A 61K 31/427* (2006.01)
- (21) Номер международной заявки : PCT/RU20 17/000543
- (22) Дата международной подачи :
24 июля 2017 (24.07.2017)
- (25) Язык подачи : Русский
- (26) Язык публикации : Русский
- (30) Данные о приоритете :
2016132716 08 августа 2016 (08.08.2016) RU
- (71) Заявитель : ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ИНОВАЦИОННЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ РАБОТЫ" (ООО "ИФАР") (**OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTJU "INNOVATIVE PHARMACOLOGY RESEARCH" ("IPHAR")**) [RU/RU]; ул. Елизаровых, 79/4, Томск, 634021, Tomsk (RU).
- (72) Изобретатели : ЛУЗИНА, Ольга Анатольевна (**LUZINA, Olga Anatolyevna**); ул. Ученых, 3, кв. 48 Новосибирск, 630090, Novosibirsk (RU). ЗАХАРЕНКО, Александра Леонидовна (**ZAKHARENKO, Alexandra Leonidovna**); ул. Трубопроводная, 4 Новосибирск, 630116, Novosibirsk (RU). СОКОЛОВ, Дмитрий Николаевич (**SOKOLOV, Dmitry Nikolaevich**); ул. Технопарковая, 5, кв. 219 Новосибирская область, р.п. Кольцово, 630015, Novosibirskaya oblast, г.р. Koltsovo (RU). САЛАХУТДИНОВ, Нариман Фаридович (**SALAKHUTDINOV, Nariman Faridovich**); ул. Весенний проезд, 4, кв. 57 Новосибирск, 630090, Novosibirsk (RU). ЛАВРИК, Ольга Ивановна (**LAVRIK, Olga Ivanovna**); Морской проспект, 21, кв. 30 Новосибирск, 630090, Novosibirsk (RU). ХАЗАНОВ, Вениамин Абрамович (**KHAZANOV, Veniamin**

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны) : АЕ, АG, АL, АM, АO, АТ, АU, АZ, ВA, ВB, ВG, ВH, ВN, ВR, ВW, ВY, ВZ, СA, СH, СL, СN, СO, СR, СU, СZ, DЕ, DJ, DK, DM, DO, DZ, EС, EЕ, EG, ES, FІ, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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, 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, 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 международном поиске (статья 21.3)
- до истечения срока для изменения формулы изобретения и с повторной публикацией в случае получения изменений (правило 48.2(h))

(54) **Title:** 2-ACETYL-6-(2-(2-(4-BROMOBENZYLIDENE)HYDRAZINYL)THIAZOLE-4-YL)-3,7,9-TRIHYDROXY-8,9B-DIMETHYLDIBENZO[B,D]FURAN-1(9BH)-ONE EXHIBITING AN INHIBITORY EFFECT ON HUMAN TYROSYL-DNA-PHOSPHODIESTERASE 1 ENZYME

(54) **Название изобретения :** 2-АЦЕТИЛ -6-(2-(2-(4-БРОМБЕНЗИЛИДЕН)ГИДРАЗИНИЛ) ТИАЗОЛ -4-ИЛ)-3,7,9-ТРИГИДРОКСИ -8,9Ь-ДИМЕТИЛДИБЕНЗО [Ь,д] ФУРАН -1(9ЬН)-ОН, ПРОЯВЛЯЮЩИЙ ИНГИБИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ В ОТНОШЕНИИ ФЕРМЕНТА ТИРОЗИЛ -ДНК -ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 1 ЧЕЛОВЕКА

(57) **Abstract:** The invention relates to molecular biology, biochemistry and biotechnology, and more particularly to the compound 2-acetyl-6-(2-(2-(4-bromobenzylidene)hydrazinyl)thiazole-4-yl)-3,7,9-trihydroxy-8,9b-dimethyldibenzo-[b,d]furan-1(9bH)-one, which is a hydrazinothiazolic derivative of usnic acid, having the formula I, and exhibits the ability to inhibit the activity of the human enzyme tyrosyl-DNA-phosphodiesterase 1. The technical result is an increase in the inhibitory effect on the human enzyme tyrosyl-DNA-phosphodiesterase 1 (TDP1) and a broadening of the arsenal of agents which inhibit said enzyme.

(57) **Реферат :** Изобретение относится к молекулярной биологии, биохимии и биотехнологии, конкретно к соединению, представляющему собой 2-Ацетил -6-(2-(2-(4-бромбензилиден)гидразинил)тиазол -4-ил)-3,7,9-тригидрокси -8,9Ь-диметилдибензо -[Ь,д]фуран -1(9ЬН)-он, гидразинотиазоловое производное усниновой кислоты формулы I, проявляющему способность ингибировать действие фермента тирозил -ДНК -фосфодиэстеразы 1 человека. Технический результат : повышение ингибирующего действия на фермент тирозил -ДНК -фосфодиэстераза 1 человека (Tdp1) и расширение арсенала ингибиторов данного фермента.

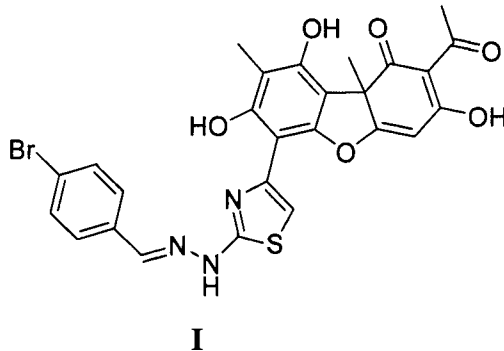


WO 2018/030916 A1

2-Ацетил -6-(2-(2-(4-бромбензилиден)гидразинил)тиазол -4-ил)-3,7,9-тригидрокси -
8,9-б-диметилдибензо [Б,(1)фуран -1(9ЬН)-он, проявляющий ингибирующее действие
в отношении фермента тирозил -ДНК -фосфодиэстеразы 1 человека

Область техники , к которой относится изобретение

5 Изобретение относится к молекулярной биологии , биохимии и биотехнологии ,
конкретно к соединению , представляющему собой производное усниновой кислоты
формулы I, включая его пространственные изомеры :



10

у которого выявлена биологическая активность , заключающаяся в способности
ингибировать действие фермента тирозил -ДНК -фосфодиэстеразы 1 человека (Tdp1).

Предшествующий уровень техники

15 В последние годы ведутся активные поиски ингибиторов фермента Tdp1,
который рассматривается как перспективная фермент -мишень для создания
лекарственных препаратов для лечения онкологических и нейродегенеративных
заболеваний [1].

Tdp1 относится к классу фосфодиэстераз - ферментов , расщепляющих
фосфодиэфирные связи [2]. Tdp1 играет важную роль в удалении повреждений ДНК ,
20 создаваемых топоизомеразой 1 (Top1), ее ингибитором камптотецином и антираковыми
препаратами . Нормальный ферментативный цикл топоизомеразы 1 включает
обратимую реакцию трансэтерификации . Остаток тирозина -723 активного центра
фермента образует переходный ковалентный комплекс с 3'-фосфатом основания ДНК .
При этом образуется одноцепочечный разрыв , который позволяет «разрезанной » цепи
25 вращаться вокруг интактной , снимая локальное напряжение в спирали . Затем
целостность ДНК восстанавливается за счет обратной реакции (лигирования) . В
нормальных условиях скорость реакции лигирования значительно выше , чем скорость
расщепления , но в ряде случаев переходные комплексы оказываются стабильными . В
частности , ингибиторы Top1, такие как камптотецин и его производные ,
30 применяющиеся в клинике , существенно замедляют скорость обратной реакции [3].

Невозможность восстановить структуру ДНК приводит к образованию одноцепочечных разрывов, которые могут превратиться в более токсичные двухцепочечные. Помимо ингибиторов, ряд повреждений ДНК вблизи от места присоединения Topi также могут блокировать реакцию лигирования.

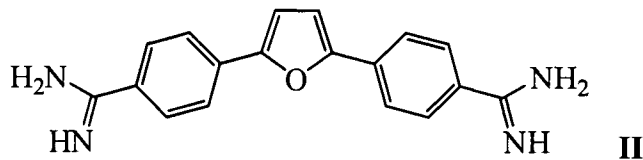
5 Tdpl расщепляет 3'-диэфирную связь между остатком тирозина и 3'-концом ДНК, а также удаляет другие повреждения с 3'-конца ДНК [4,5]. При этом на 3'-конце ДНК остается фосфат, на 5'-конце - гидроксильный остаток. Такая структура является субстратом для фермента полинуклеотидкиназа -3'-фосфатаза (PNKP), которая восстанавливает традиционную для эксцизионной репарации оснований (ЭРО) конфигурацию 3'-ОН, 5'-фосфат [6]. В результате, Tdpl противостоит ингибиторам Topi, которые являются достаточно эффективными антираковыми препаратами (см. обзоры [7, 8]). Предполагается, что именно Tdpl ответственна за лекарственную устойчивость некоторых видов рака [3, 9]. Эта гипотеза подтверждается рядом исследований: мыши, нокаутные по Tdpl, и человеческие клеточные линии, имеющие мутацию SCAN1, гиперчувствительны к камптотецину [10-13]. И, наоборот, в клетках с повышенным уровнем экспрессии Tdpl камптотecin и этопозид вызывают меньше повреждений ДНК [14, 15]. Таким образом, сочетание препаратов, воздействующих на Topi и Tdpl, может существенно повысить эффективность химиотерапии.

Известно также, что подавление активности Tdpl делает опухолевые клетки гиперчувствительными к противораковому препарату темозоломиду (метилирование пуринов) [16], метилметансульфонату (образование апуриновых /апиримидиновых сайтов), блеомицину (одноцепочечные /двухцепочечные разрывы с 3'-фосфогликолятами), перекиси водорода и ионизирующему излучению (разрывы и др. виды повреждений) [17]. Это предполагает участие Tdpl в различных путях репарации ДНК.

25 Таким образом, терапевтическим эффектом ингибиторов Tdpl может быть селективное увеличение активности противоопухолевых препаратов.

В литературе описано относительно немного ингибиторов Tdpl [18-28]. Недостатком известных соединений являются не очень высокие ингибиторные характеристики в отношении Tdpl (IC_{50} в диапазоне концентраций от 0,2 до 100 мкМ).

30 Наиболее близким к заявляемым соединениям - прототипом, является фураминдин, представляющий собой гетероциклический диаминдин [20] формулы II:

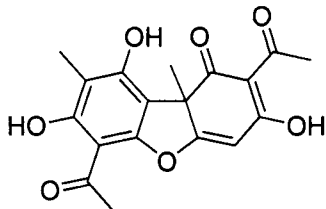


Недостатком известного соединения являются низкие ингибиторные характеристики в отношении Tdpl (IC_{50} для одноцепочечной ДНК составляет порядка 100 мкМ).

5 Сущность изобретения

Задачей изобретения является создание более эффективного ингибитора Tdpl на основе усниновой кислоты .

Усниновая кислота (**III**) является уникальным и доступным отечественным метаболитом лишайников .



10 **III** усниновая кислота

Широко изучены антибактериальные , фунгицидные и антиоксидантные свойства усниновой кислоты , но известны также данные об активности усниновой кислоты и её производных в отношении фермента репарации ПАРП 1 [28].

15 Поставленная задача решается предлагаемым соединением , представляющим собой гидразинотиазоловое производное усниновой кислоты формулы (**I**) с высокими ингибирующими характеристиками в отношении Tdpl (IC_{50} 0.026±0.01 мкМ).

Технический результат : повышение ингибирующего действия на фермент Tdpl и расширение арсенала ингибиторов данного фермента .

20 Предлагаемое соединение может быть синтезировано в соответствии со схемами , приведенными на фиг . 1.

В качестве исходного соединения берут усниновую кислоту со структурной формулой (**III**), полученную экстракцией из смеси лишайников по методике [29]. Для получения целевого соединения предварительно синтезируют бромзамещённое производное усниновой кислоты (соединение **IV**) и тиосемикарбазон **V**. Бромирование усниновой кислоты (**III**) бромом проводят в присутствии бромоводородной кислоты по методике , описанной в работе [30], и получают соединение **IV**. Тиосемикарбазон **V** получают при взаимодействии тиосемикарбазида (соединение **VI**) с пара-бромбензальдегидом **VII** по методике , описанной в работе [31], спектральные данные

совпадают с литературными. Финальным этапом получают соединение **I** с целевой активностью реакцией соединения **IV** с тиосемикарбазоном **V** с последующей его очисткой колоночной хроматографией.

5 Более конкретно способ получения заявляемого соединения **I** заключается в следующем.

На первом этапе получают усниновую кислоту экстракцией воздушно-сухого сырья (смесь лишайников) хлороформом при кипячении с последующим выделением чистой усниновой кислоты в виде желтых кристаллов при перекристаллизации из смеси хлороформ - этиловый спирт (1:10). Полученную усниновую кислоту (**III**)
10 бромруют добавлением заранее приготовленного комплекса брома с диоксаном (2 ммоль брома растворяют в 14 мл диоксана) в присутствии нескольких капель бромоводородной кислоты в течение 7 суток при комнатной температуре в темноте. После концентрирования реакционной смеси на ротационном испарителе и колоночной хроматографии выделяют бромзамещённое производное усниновой кислоты (**IV**).
15 Далее синтезируют тиосемикарбазон пара-бромбензальдегида **V** путем медленного прикапывания спиртового раствора пара-бромбензальдегида **VII** к водному раствору тиосемикарбазида (соединение **VI**). Выпавший осадок промывают водой, отфильтровывают и сушат на воздухе, в дальнейшей реакции он используется без очистки. Синтез соединения **I** проводят кипячением эквимольного количества
20 соединения **IV** и тиосемикарбазона пара-бромбензальдегида **V** в этиловом спирте в течение 1 часа, выделяют соединение **I** после очистки методом колоночной хроматографии с выходом 66%.

Структура и чистота полученного соединения **I** подтверждена данными ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

25 Соединение формулы (**I**) является гидразинотиазоловым производным усниновой кислоты.

Соединение формулы (**I**) после проведения углубленных фармакологических исследований может использоваться для дальнейшей разработки новых
низкотоксичных высокоэффективных противораковых средств.

30 Ниже приводятся конкретные примеры реализации заявляемого технического решения.

Пример 1. Синтез соединения **I**

Предварительно синтезируют бромзамещённое производное усниновой кислоты (**IV**) по методике [30]. Для этого к 1 ммоль усниновой кислоты **III** (344 мг) добавили
35 комплекс бромдиоксана (2 ммоль брома (0.10 мл) растворили в 14 мл диоксана),

несколько капель НВг и оставили на 7 суток при комнатной температуре . После концентрирования реакционной смеси на ротационном испарителе хроматографировали полученный остаток на силикагеле (60-200 м), элюент - CH_2Cl_2 . Выход 283 мг (67%). Далее синтезируют тиосемикарбазон **V** по методике [32]. Для

5 этого 2 ммоль (370 мг) пара-бромбензальдегида (**VII**) растворили в 5 мл этилового спирта и медленно при перемешивании при комнатной температуре прикапали к раствору 2 ммоль (182 мг) тиосемикарбазида (**VI**) в воде . Выпавший белый осадок отфильтровали , промыли дистиллированной водой , сушили на воздухе . Выход 392 мг (76%).

10 Далее к 1 ммоль (258 мг) тиосемикарбазона пара-бромбензальдегида (**V**), добавили 1 ммоль (423 мг) бромзамещённого производного усниновой кислоты (**IV**) и кипятили в 10 мл этилового спирта в течение 1 часа . Растворитель отогнали и реакционную смесь хроматографировали на SiO_2 , элюент - хлористый метилен .

В результате получили гидразинотиазоловое производное усниновой кислоты ,

15 представляющее собой 2-ацетил -6-(2-(2-(4- бромбензилиден)гидразинил)тиазол -4-ил)-3,7,9- тригидрокси -8,9ь-диметилдибензо [b,c]фуран -1(9ьH)-он (**I**) в виде аморфного порошка жёлто -коричневого цвета с выходом 66% (437 мг).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J Гц): 1.63 (3H, с, H-15), 2.18 (3H, с, H-10), 2.65 (3H, с, H-12), 5.82 (ш , с, H-4), 7.08 (1H, с, H-14), 7.29 (2H, д, J 8.3, H-19, H-23), 7.30

20 (ш , с, H-17), 7.37 (ш , д, J 8.3, 2H), 9.02 (1H, ш с, NH), 10.28 (ш , с, OH-9), 12.56 (ш , с, OH-7), 18.80 (ш , с, OH-3). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.40 (C-10), 27.80 (C-12), 32.09 (C-15), 59.19 (C-9ь), 97.19 (C-4), 97.63 (C-6), 103.57 (C-9а), 104.82 (C-14), 105.26 (C-2), 108.78 (C-8), 123.78 (C-21), 127.85 (2C, C-19, C-23), 131.70 (2C, C-20, C-22), 132.29 (C-18), 140.98 (C-17), 143.47 (C-13), 151.21 (C-9), 151.50 (C-7), 156.20 (C-5а), 166.06 (C-16),

25 180.18 (C-4а), 191.52 (C-3), 198.01 (C-1), 201.34 (C-11). Найдено : m/z 583.0219 [$\text{M}]^+$ $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6$ $^8\text{Br}_1\text{Si}$. Вычислено : $M = 581.0251$.]

Пример 2. Исследование влияния предлагаемого соединения на активность Tdpl

Рекомбинантная тирозил -ДНК -фосфодиэстераза 1 человека (КФ 3.1.4.) была

30 экспрессирована в системе Escherichia coli (плазмида pET 16B-Tdpl предоставлена доктором Кальдекотт К.У ., Университет Сассекса , Великобритания) и выщелена как описано [2, 32].

В качестве тест -системы для определения ингибирующих свойств исследуемых соединений использована реакция удаления тушителя флуоресценции Black Hole

35 Quencher 1 (BHQ1) с 3'-конца олигонуклеотида , катализируемая Tdpl. На 5'-конце

олигонуклеотида находится (5,6)-FAM - флуорофор , интенсивность флуоресценции которого возрастает при удалении тушителя . Для измерения флуоресценции использовался флуориметр POLARstar OPTIMA производства BMG LABTECH.

5 Реакционные смеси объемом 200 мкл содержали буфер (50 мМ Tris-HCl, pH 8,0; 50 мМ NaCl; 7 мМ меркаптоэтанол), 50 нМ олигонуклеотид и различные концентрации ингибитора . Реакция запускалась добавлением Tdpl до конечной концентрации 1,3 нМ . Измерения проводились в линейном диапазоне зависимости скорости реакции от времени (до 8 минут) через каждые 55 секунд . Влияние предлагаемых соединений оценивали по величине IC_{50} (концентрация ингибитора , при которой активность фермента снижена наполовину). Обсчет значений IC_{50} проводили с помощью программы MARS Data Analysis 2.0 (BMG LABTECH).

10 Типичная кривая зависимости скорости реакции , катализируемой Tdpl, от концентрации ингибитора представлена на фиг . 2. Величина IC_{50} для предлагаемого соединения составляет $0,026 \pm 0,01$ 1 мкМ , что почти в 4000 раз ниже , чем у соединения - прототипа .

Пример 3.

Исследования острой токсичности предлагаемого соединения выполнены на аутбредных мышах -самцах стока CD-1 СПФ статуса . Исследуемое вещество в дозах 62,5 мг/кг, 125 мг/кг, 250 мг/кг, 500 мг/кг, 1000 мг/кг, 2000 мг/кг и 5000 мг/кг (в каждой 20 группе по 5 мышей) вводили в объеме 0,5 мл внутривенно однократно в виде суспензии , носителем являлся водный 0,5 % раствор карбоксиметилцеллюлозы . Во всех указанных группах животных , получавших вещество в дозах от 62,5 мг/кг до 5000 мг/кг, гибели животных не зафиксировано . Таким образом , по результатам исследования можно говорить о том , что максимально переносимая доза составляет не 25 менее 5000 мг/кг, а LD_{50} превышает 5000 мг/кг (рег os, мыши , самцы).

Таким образом , предложено низкотоксичное соединение , представляющее собой производное усниновой кислоты формулы (I), у которого выявлена биологическая активность , заключающаяся в способности ингибировать действие фермента тирозил - ДНК -фосфодиэстеразы 1 человека (Tdpl).

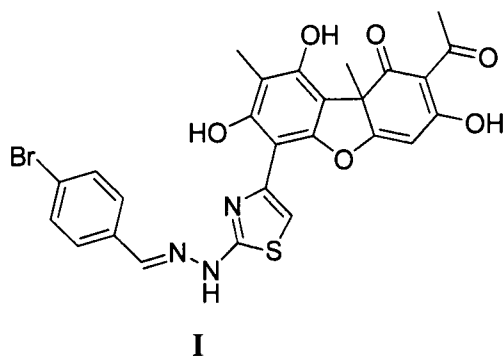
30 Предлагаемое соединение оказывает специфическое ингибирующее действие на фермент тирозил -ДНК -фосфодиэстераза 1 человека (Tdpl) и, являясь эффективным ингибитором , расширяет арсенал ингибиторов данного фермента и может быть использовано для разработки лекарственных препаратов , применимых в клинической 35 медицине .

Источники информации

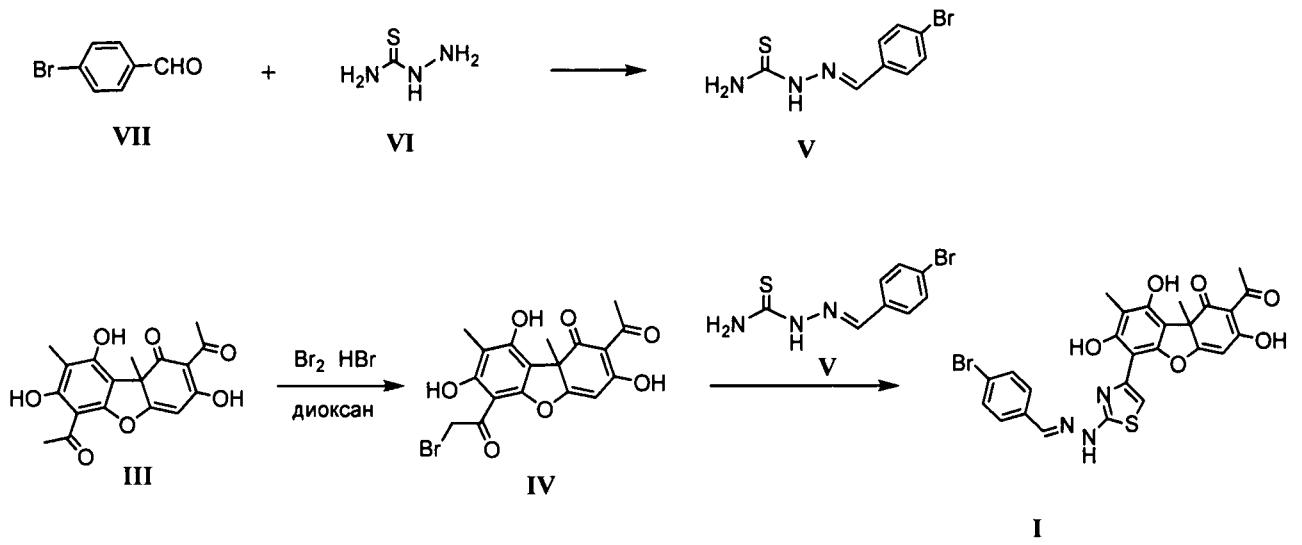
1. Cortes Ledesma F., et al., Nature, 2009, 461, 674-678.
2. Interthal H., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001, 98, 12009-12014.
3. Dexheimer TS, et al., Anticancer Agents Med Chem. 2008, 8, 381-389.
- 5 4. Ben Hassine S, et al., The EMBO Journal, 2009, 28, 632-640.
5. Povirk LF. ISRN Mol. Biol., 2012, 1-16.
6. Vance JR, Wilson TE. J. Biol. Chem., 2001, 276, 15073-15081.
7. Pommier Y. Nat. Rev. Cancer, 2006, 6, 789-802.
8. Pommier Y., et al. Chem Biol., 2010, 17, 421-433.
- 10 9. Beretta GL, et al., Curr. Med. Chem. 2010, 17, 1500-1508.
10. El-Khamisy SF, et al., DNA Repair (Amst.), 2009, 8, 760-766.
11. Das BB, et al., The EMBO Journal., 2009, 28, 3667-3680.
12. Katyal S., et al., EMBO J., 2007, 26, 4720-4731.
13. Hirano R., et al., EMBO J., 2007, 26, 4732-4743.
- 15 14. Barthelmes HU, et al., J Biol Chem. 2004, 279, 55618-55665.
15. Nivens MC, et al., Cancer Chemother Pharmacol., 2004, 53, 107-115.
16. Alagoz M., et al., Nucleic Acids Res., 2014, 42, 3089-3103.
17. Murai J., et al., J Biol Chem. 2012, 287, 12848-12857.
18. Dexheimer, T.S., et al., Anticancer Agents Med. Chem. 2008, 8, 381-389
- 20 19. Cortes Ledesma, F., et al., Nature 2009, 461, 674-678.
20. Antony, S., et al., J. Med. Chem. 2012, 55, 4457-4478.
21. Conda-Sheridan, M., et al., J. Med. Chem. 2013, 56, 182-200.
22. Sirivolu, V.R., et al., J. Med. Chem. 2012, 55, 8671-8684.
23. Huang, S.N., et al., Expert Opin Ther Pat. 2011, 21, 1285-1292.
- 25 24. Davies, D.R., et al., J. Mol. Biol. 2003, 324, 917-932.
25. Marchand, C., et al., Mol. Cancer Ther. 2009, 8, 240-248
26. Zakharenko, A.L., et al., Rus. J. Bioorg. Chem. 2015, 41, 657-662.
27. Zakharenko, A.L., et al., Bioorg. Med. Chem. 2015, 23, 2044-2052
28. Zakharenko A., et al., Med. Chem., 2012, 8, 883-893.
- 30 29. Салахутдинов Н.Ф., и др., Патент РФ № 2317076 СИ, от 20.02.2008.
30. Лузина О.А. и др., Химия Природных Соединений, 2012, №3, 350-355.
31. Aslam, M.A.S., et al., European Journal of Medicinal Chemistry, 2011, 46, 5473-5479.
32. Lebedeva N.A., et al., FEBS Lett., 2011, 585, 683-686.

Формула изобретения

2-Ацетил -6-(2-(2-(4-бромбензилиден)гидразинил)тиазол -4-ил)-3,7,9-
 5 тригидрокси -8,9ь-диметилдибензо [b,d]фуран -1(9ьН)-он формулы I:

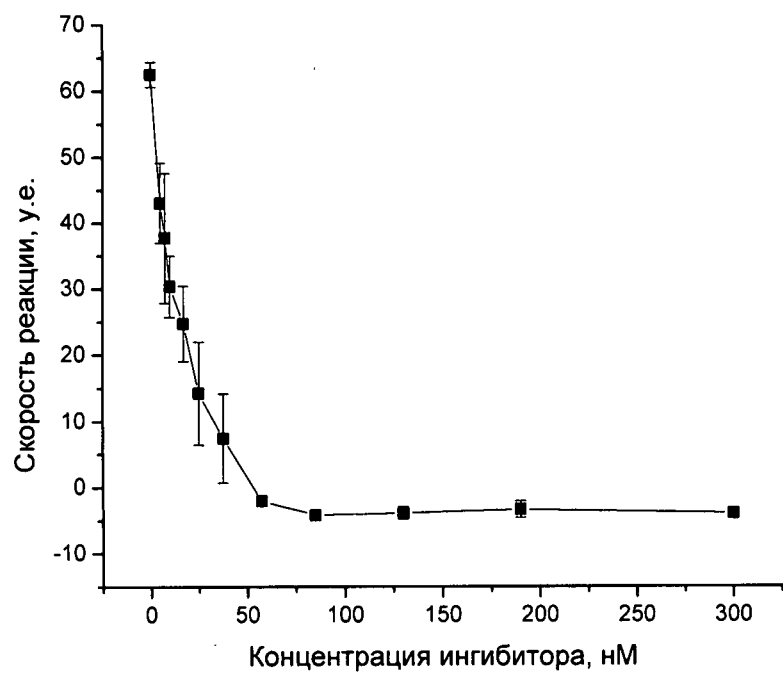


10 проявляющий ингибирующее действие в отношении фермента тирозил -ДНК -
 фосфодиэстеразы 1 человека (Tdp1).



5

Фиг.1



Фиг. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/RU 201 7/000543

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D417/02 (2006.01); A61 K31/427 (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, A61 K 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) PatSearch, YANDEX, USPTO, ESP@CENET		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SHTRO A.A. ISSLEDOVANIE AKTIVNOSTI PROIZVODNYKH USNINOVOI KISLOTY V OTNOSHENII VIRUSA GRIPPA. DISSERTATSIYA na soiskanie uchenoi stepeni kandidata biologicheskikh nauk. St.Petersburg, 2014, p.73-74, tabl. o, compound 878-879	1
A	RU 2483722 C 1 (NAUCHNO-ISSLEDOVATELSKII TSENTR BIOTEKHNOLOGII ANTIBIOTIKOV I DRUGIKH BIOLOGICHESKI AKTIVNYKH VESHCHESTV «BIOAN») 10.06.2013	1
<p>II Further documents are listed in the continuation of Box C. D See patent family annex.</p> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 11 December 2017 (11.12.2017)		Date of mailing of the international search report 21 December 2017 (21.12.2017)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

<p>А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</p> <p style="text-align: center;">C07D417/02 (2006.01) A 61K 31/427 (2006.01)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>										
<p>В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p style="text-align: center;">C07D, A 61K</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;">PatSearch, YANDEX, USPTO, ESP@CENET</p>										
<p>С. 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>A</td> <td>ШТРО А.А. ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА. ДИССЕРТАЦИЯ на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Санкт-Петербург, 2014, с.73-74, табл.10, соединения 878-879</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>RU 2483722 с 1 (научно-исследовательский центр биотехнологии антибиотиков и других биологически активных веществ «БИО АН») 10.06.2013</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>		Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	A	ШТРО А.А. ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА. ДИССЕРТАЦИЯ на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Санкт-Петербург, 2014, с.73-74, табл.10, соединения 878-879	1	A	RU 2483722 с 1 (научно-исследовательский центр биотехнологии антибиотиков и других биологически активных веществ «БИО АН») 10.06.2013	1
Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №								
A	ШТРО А.А. ИССЛЕДОВАНИЕ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА. ДИССЕРТАЦИЯ на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Санкт-Петербург, 2014, с.73-74, табл.10, соединения 878-879	1								
A	RU 2483722 с 1 (научно-исследовательский центр биотехнологии антибиотиков и других биологически активных веществ «БИО АН») 10.06.2013	1								
<p><input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С. <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>"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</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>"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</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>"A" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</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;">11 декабря 2017 (11.12.2017)</p>	<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p style="text-align: center;">21 декабря 2017 (21.12.2017)</p>									
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП -3, Россия, 125993 Факс : (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37</p>	<p>Уполномоченное лицо : Горбатовская М.Е. Телефон № (8-499) 240-25-91</p>									