

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **201990941** (13) **A1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

**(43)** Дата публикации заявки  
**2020.11.30**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2019.05.12**

**(51)** Int. Cl. *C07C 279/14* (2006.01)  
*C07C 211/13* (2006.01)  
*C07F 9/28* (2006.01)  
*C07F 9/09* (2006.01)  
*A61K 31/155* (2006.01)  
*A61K 31/661* (2006.01)  
*A61K 31/6615* (2006.01)  
*A61K 31/66* (2006.01)  
*A61K 31/7052* (2006.01)  
*A61K 31/708* (2006.01)  
*A61K 31/7076* (2006.01)  
*A61K 31/7068* (2006.01)  
*A61K 31/7072* (2006.01)  
*A61P 3/00* (2006.01)

---

**(54) МОЛЕКУЛА ДЛЯ УСИЛЕНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ ЭНЕРГЕТИКИ КЛЕТКИ,  
КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ (ВАРИАНТЫ)**

---

**(96)** 2019000046 (RU) 2019.05.12  
**(71)** Заявитель:  
**ДУХОВЛИНОВ ИЛЬЯ  
ВЛАДИМИРОВИЧ; БЕРЗИН ИГОРЬ  
АЛЕКСАНДРОВИЧ (RU)**

**(72)** Изобретатель:  
**Духовлинов Илья Владимирович,  
Берзин Игорь Александрович,  
Федорова Екатерина Алексеевна (RU)**

---

**(57)** Изобретение относится к области фармацевтической химии, а именно к использованию биологически активных веществ, в том числе новых, по новому назначению, а также к композиции на их основе и способу ее применения для достижения эффекта. Предложена молекула для усиления и поддержания энергетики клетки, включающая: (i) остов и по меньшей мере один (ii) донор фосфатной группы, соединенные через макроэргическую связь, либо (ii) по меньшей мере один фрагмент, способный быть фосфорилированным с образованием макроэргической связи, и по меньшей мере один (iii) донор протонов в дыхательной цепи митохондрий. Также предложена композиция для усиления и поддержания энергетики клетки, содержащая по меньшей мере одну такую молекулу в эффективном количестве, а также физиологически приемлемый носитель и буферный раствор, а также способ ее применения. Данное изобретение позволяет решить проблему снижения энергетики клетки и, как следствие, ухудшения показателей организма, в том числе спортивных, и его старение.

---

**A1**

**201990941**

**201990941**

**A1**

# **Молекула для усиления и поддержания энергетики клетки, композиция, способ применения (варианты)**

## **Описание**

### Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области фармацевтической химии, а именно к использованию биологически активных веществ, в том числе новых, по новому назначению, а также к композиции на их основе и способу ее применения для достижения эффекта. В частности, изобретение относится к применению молекул, служащих одновременно и донором протонов в дыхательной цепи митохондрий, и донором фосфатной группы, соединенной макроэргической связью с остовом молекулы, а также молекул, способных быть фосфорилированными с образованием макроэргической связи и быть соответственно донором фосфатной группы, служащих одновременно и донором протонов в дыхательной цепи митохондрий, для усиления и поддержания в таком состоянии энергетики клетки.

### Предшествующий уровень техники

Регулярная физическая активность не только улучшает самочувствие человека, но и приносит существенную пользу здоровью. Она способствует уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и некоторых видов рака, помогает бороться с избыточным весом и содействует психическому благополучию. Участие в физической активности также повышает шансы завести новых друзей и осознать себя частью местного сообщества.

Активный образ жизни полезен для здоровья в любом возрасте, но особенно он важен для здорового развития молодых людей, а также может существенно повысить уровень благополучия людей старшего поколения. И, напротив, отсутствие физической активности и сидячий образ жизни являются двумя основными факторами риска для здоровья, с которыми, согласно имеющимся оценкам, ежегодно связан один миллион случаев смерти в Европейском регионе ВОЗ.

Существует множество способов повышения физической активности. ВОЗ призывает все сектора, включая сектор здравоохранения, взаимодействовать в данном вопросе и сотрудничать в осуществлении эффективных мер политики и вмешательств (<http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/physical-activity/physical-activity>).

Однако зачастую человек ощущает недостаток или отсутствие сил, что становится существеннее с возрастом и свидетельствует о старении организма. Это не позволяет ему

вести активный образ жизни. Даже люди молодого возраста могут иметь организм, «биологический возраст» которого оказывается больше фактического.

Авторам настоящего изобретения удалось найти подход к решению данной проблемы на молекулярном уровне.

Проблема, на решение которой направлено данное изобретение, - снижение энергетики клетки и, как следствие, ухудшение показателей организма, в том числе спортивных, и его старение.

Известен способ повышения энергетики клетки воздействием избыточного парциального давления кислорода (М. Фок, «Некоторые аспекты биохимической физики, важные для медицины», с.112). Однако использование такой методики требует специальное оборудование для хранения газа и его применения. Хранение и перемещение емкостей с газами – мероприятия, которые сложны технически, и не удобны для бытового применения. Кроме того, предложенный авторами настоящего изобретения механизм не реализуется.

Известно использование антиоксидантов (ионы Скулачева, ретинол, аскорбиновая кислота, метилэтилпиридинол, витамин Е, витамин Е + ретинол) для сохранения нормального функционирования митохондрий. Однако это направлено на снижение окислительного стресса – на улучшение последствий работы митохондрий. Однако такой подход является «паллиативным» и помогает избежать ухудшения функционирования митохондрий из-за накопления продуктов их деятельности, но не способен усилить и поддержать в таком состоянии изначальную энергетику клетки.

Повышение уровня ферментов антиоксидантной системы относится к тому же подходу, что и описан выше с использованием антиоксидантов.

Такой подход может быть использован в совокупности с предлагаемым нами, однако он не решает ту же проблему (см. объяснение выше).

Также используют вещества-переносчики электронов в дыхательной цепи (цитохром С, янтарная кислота), кофакторы энергообмена (липоевая кислота, витамин В2, карнитин). В том числе в совокупности с антиоксидантами и иными веществами, восполняющими окислительно-восстановительный баланс. Однако данные вещества, даже в совокупности, не способны обеспечить эффект, предлагаемый с использованием разработанного нами подхода, ввиду их природы и принципов действия.

Такой подход может быть использован в совокупности с предлагаемым нами, однако он не решает ту же проблему (см. объяснение выше).

Известен подход со снижением гиперполяризации (протонного потенциала) митохондрий, сопровождающейся повышенным уровнем активных форм кислорода

(АФК) в митохондриях, приводящим к ухудшению функционирования клетки в целом. Такая ситуация встречается при ожирении, нарушении углеводного обмена, а также при патологиях, связанных с развитием окислительного стресса: ишемическое повреждение тканей, болезни Паркинсона и Альцгеймера, аутоиммунные заболевания. Для этого используют разобщители, в том числе «мягкие», окислительного фосфорилирования с синтезом АТФ (WO2011162633A1). Но такой подход направлен элиминировать последствия гиперполяризации митохондрий, снизить уровень активных форм кислорода, при этом на синтез АТФ данный подход положительно совершенно не влияет. А именно он направлен на уменьшение протонного потенциала, в противовес нашему изобретению, и на увеличение разобщения. Соответственно с его помощью невозможно повысить энергетику клетки. Цель же нашего подхода - не элиминировать последствия (паллиативный подход), а лечить первопричину. Кроме того, в том же документе указано, что применение разобщителей может приводить к серьезным побочным эффектам, в том числе фатальным: мышечная слабость, развитие катаракты и потери зрения, сильное повышение температуры тела пациента, что в некоторых случаях приводило к летальному исходу.

Авторы не обнаружили источники, где было бы раскрыто применение молекул, которые действуют посредством предложенных механизмов.

### Сущность изобретения

Предложено оригинальное решение озвученной выше проблемы. Оно заключается в том, чтобы обеспечить сопряжение двух процессов – увеличение и поддержание протонного потенциала митохондрий и обеспечение макроэргических соединений фосфатной группой (для генерации атф).

Такое решение достигается применением молекулы-химического соединения определенной структуры. А именно молекула представлена остовом и функциональными частями двух типов - по меньшей мере одним донором фосфатной группы, и по меньшей мере одним донором протонов в дыхательной цепи митохондрий. Донор фосфатной группы соединен с остовом через макроэргическую связь. Вместо донора фосфатной группы молекула может содержать фрагмент, способный быть фосфорилирован с образованием макроэргической связи. При встрече с соответствующей киназой и фосфорилирующим агентом-донором молекула приобретает фосфатную группу, соединенную с остовом через макроэргическую связь. Это может происходить в растворе, в организме, в ткани, в выделенной клетке. В любом случае такое химическое соединение позволяет усилить и поддержать энергетику клетки, в которую оно попадает, уже неся

донор фосфатной группы изначально, либо приобретя его при попадании в организм, либо ранее.

Молекулярный остов — система из фиксированных ядер и электронов, распределенных в пространстве с заданной плотностью, создающая эффективный потенциал, в котором движутся выделенные электроны молекулы.

Донор протонов в дыхательной цепи митохондрии – фрагмент химического соединения, который при попадании в дыхательную цепь митохондрии обеспечивает увеличение мембранного (протонного) потенциала.

Донор фосфатной группы – фрагмент химического соединения, который способен отдать фосфатную группу.

Макроэргическая связь – та, при гидролизе которой высвобождается энергия более 20 кДж на моль.

Фрагмент, способный быть фосфорилирован с образованием макроэргической связи - фрагмент химического соединения, к которому возможно присоединение фосфатной группы, причем связь с остовом - макроэргическая.

Авторы данного изобретения считают такой подход пионерным, и не выявили близких аналогов.

Соответственно технический результат носит качественный характер и заключается в усилении и поддержании энергетики клетки, за счет таргетного сообщения митохондриям элементов для увеличения и поддержания протонного потенциала митохондрий и обеспечения макроэргических соединений фосфатной группой.

Технический результат заключается и в усилении, увеличении эффективности данных процессов за счет их сопряжения благодаря тому, что они обеспечиваются частями одной молекулы, за счет эффективной пространственной организации области протекания процессов, по аналогии с активным центром фермента.

Технический результат заключается и в расширении спектра веществ для улучшения энергетики клетки. За счет механизма действия, связанного с работой над первопричиной, а не со следствием, и его пионерного характера, предложенное решение значительно отличается от известных решений в данной области.

Технический результат заключается в увеличении периода полужизни молекулы, за счет наличия кольцевой структуры в ее составе.

Авторами предложена и композиция для усиления и поддержания энергетики клетки, содержащая по меньшей мере одну раскрытую выше молекулу, в эффективном количестве, а также физиологически приемлемый носитель и буферный раствор. Здесь и

медицинское назначение этой композиции (показания к применению), и для использования в биотехнологии.

Известно совместное применение веществ, действующих по иному принципу, чем молекулы, предложенные авторами настоящего изобретения (см. выше). Технический результат для такой композиции совпадает с таковым для применения молекулы (см. 3 шт. выше, а в отношении спектра веществ – здесь в отношении спектра композиций).

Технический результат также заключается в синергичности действия молекул композиции, за счет свойств этих молекул. Так, молекулы сближаются и усиливают действие друг друга. Моно- и мульти-компонентные композиции, - содержащие молекулы одного типа (например, только фенилкреатин) или разных типов (например, фенилкреатин и фенилированное(ые) производное(ые) АТФ и/или фосфоенол пируват с фенольной группой), соответственно, - позволяют варьировать силу эффекта.

Авторами предложен также способ применения такой композиции, при котором осуществляют введение орально, инъекционно или на слизистые за промежутков от 1 до 3 часов до нагрузки, и/или в течение нагрузки, и/или в течение промежутка от 1 до 10 часов после нагрузки, либо таким курсом ежедневно от 3 до 60 дней.

Поскольку композиции – близкие аналоги не известны, то способы применения композиций также не известны. Технический результат заключается в реализации применения композиций по изобретению.

За счет оригинальности подхода и за счет реализуемого механизма действия предложенные молекулы и композиции на их основе являются универсальными «улучшителями» состояния живого организма. Соответственно их возможно применять для лечения и/или облегчения всех возможных болезней и состояний, в том числе перечисленных в WO2011162633A1, но не ограничиваясь ими, либо для их профилактики, в том числе у животных. В биотехнологии и экологии данные молекулы также могут быть применены для достижения лучших показателей любыми живыми организмами, обладающими митохондриями.

#### Перечень фигур чертежей и иных материалов

Фиг.1. Графики изменения концентрации креатина и фенилкреатина (ФК) в сыворотке крови крысы после приема соответствующего препарата, через 1-9 ч, ось ординат – концентрация, мкг/мл, ось абсцисс – время, ч.

Фиг.2. Графики изменения концентрации АТФ и дифенил АТФ в сыворотке крови крысы после приема соответствующего препарата, через 1-9 ч, ось ординат – концентрация, мкг/мл, ось абсцисс – время, ч.

Фиг.3. Графики изменения концентрации ацетилкоэнзима А и натриевой соли дифенилацетилкоэнзима А в плазме крови крысы после приема соответствующего препарата, через 1-9 ч, ось ординат – концентрация, нг/мл, ось абсцисс – время, ч.

Фиг.4. Влияние однократного и курсового интрагастрального введения фенилкреатина (ФК) и Фенил-Фосфоенол-Пирувата (ФФП) на продолжительность вынужденного плавания крыс с грузом, сек

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

**Пример 1.** Молекулы и композиции по изобретению  
Примеры молекул:

- фенилкреатин, diazinkreatin,
- фосфифенилкреатин
- фенилированные производные АТФ, ГТФ, а также любые нуклеотид моно-, ди-, трифосфаты с фенольной группой,
- 1.3 дифосфоглицерат с фенольной группой
- фосфифенол пируват с фенольной группой,
- ацетилкоэнзим А и сукцинилкоэнзим А с дополнительными фенольными группами,

но ими не ограничивается.

В молекуле по изобретению может не быть фосфатной группы, соединенной с остовом через макроэргическую связь (например, фенилкреатин, diazinkreatin), в случае если такая молекула в организме, ткани, культуре клеток, изолированной клетке и/или растворе может приобрести фосфатную группу, соединенную макроэргической связью с остовом молекулы.

В молекуле по изобретению может быть больше одной фенольной и/или фосфатной группы, фосфатная группа соединена с остовом через макроэргическую связь. Роль дополнительного(ых) фенольного(ых) кольца(колец) - донор протонов.

В фенольном кольце в одном из вариантов может содержаться от 1 до 3 атомов азота (диазины или триазины).

Приведенные выше дефиниции молекул достаточны для понимания специалистом сущности изобретения и возможных вариантов изобретения.

Молекулами по изобретению также являются подходящие фармацевтически приемлемые соли, которые включают соли кислот, которые могут быть получены например, путем смешивания раствора соединения по настоящему изобретению с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота,

уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота или фосфорная кислота.

Кроме того, когда в соединениях согласно изобретению имеется кислотный фрагмент, их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов (например, соли натрия или соли калия); соли щёлочноземельных металлов (например, соли кальция или магния); и соли, образовавшиеся с подходящими органическими лигандами (например, аммонием, четвертичным аммонием и аминными катионами, образовавшимися с использованием таких противоионов, как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, алкилсульфонат и арилсульфонат).

Иллюстративные примеры фармацевтически приемлемых солей включают (но не ограничиваются): ацетат, адипинат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальциевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (эдетат), камфорат, камфорсульфонат, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуланат, циклопентанпропионат, диглюконат, дигидрохлорид, додецилсульфат, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюцептат, глюкогептонат, глюконат, глютамат, глицерофосфат, гликолиларсанилат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроиодид, 2-гидрокси-этансульфонат, гидроксинафтоат, иодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, тетансульфонат, метилсульфат, мукат, 2-нафталинсульфонат, напсилат, никотинат, нитрат, соль N-метилглюкаминаммония, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат/дифосфат, пикрат, пивалат, полигалактуронат, пропионат, салицилат, стеарат, сульфат, субацетат, сукцинат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид, ундеканоат, валерат и тому подобное (например, см. статью Berge, S. M., и др., "Фармацевтические соли", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, т. 66, с.1-19).

Некоторые специфические соединения настоящего изобретения содержат основные, а также кислотные функциональные группы, что позволяет превращать эти соединения или в основные или в кислотные аддитивные соли.

Нейтральные формы соединений могут быть восстановлены путем контактирования соли с основанием или кислотой, с выделением исходного соединения традиционным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм по некоторым физическим свойствам, таким как растворимость в полярных растворителях, однако в других отношениях, для целей настоящего изобретения, эти соли эквивалентны исходной форме соединения.



Некоторые соединения настоящего изобретения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, в том числе в гидратированных формах. В общем, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам, причем предполагается, что они входят в объем настоящего изобретения. Некоторые соединения настоящего изобретения могут находиться в разнообразных кристаллических или аморфных формах. Обычно все физические формы являются эквивалентными для предполагаемого применения в настоящем изобретении, и предполагается, что они входят в объем настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения имеют двойные связи и в вариантах асимметричные атомы углерода (оптические центры). Предполагается, что все рацематы, энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры и индивидуальные изомеры входят в объем настоящего изобретения.

Следовательно, композиции этого изобретения включают смеси стереоизомеров, особенно смеси энантиомеров, а также очищенных стереоизомеров, особенно очищенных энантиомеров или стереоизомерно обогащенных смесей, особенно энантиомерно обогащенных смесей. Кроме того, в объем изобретения входят индивидуальные изомеры соединений, а также их любые полностью или частично сбалансированные смеси. Кроме того, настоящее изобретение включает в себя индивидуальные изомеры соединений, в виде смесей с их изомерами, в которых инвертированы один или несколько хиральных центров. Кроме того, следует понимать, что все таутомеры и смеси таутомеров соединений входят в объем соединений, и предпочтительно по формуле и частичной формуле, соответствующим этой цели.

Полученные рацематы могут быть расщеплены на изомеры, известными механическими или химическими способами. Диастереомеры предпочтительно образуются из рацемической смеси путем взаимодействия с оптически активным расщепляющим агентом. Также выгодным является расщепление энантиомера с помощью колонки, заполненной оптически активным расщепляющим агентом.

Кроме того, расщепление диастереомера может быть осуществлено с использованием стандартных способов очистки, например, таких как хроматография или фракционная кристаллизация.

Композиции по изобретению могут содержать молекулы одного типа (например, только фосфогенилкреатин), либо разного, количество типов молекул в композиции в таком случае – не менее 2 (например, диазинкреатин + фосфогенил пируват с фенольной группой; например, 1,3 дифосфоглицерат с фенольной группой + его соль; например, ацетилкоэнзим А и сукцинилкоэнзим А с дополнительными фенольными

группами+фенилированное производное АТФ+его соль+соль фенилированного производного ГТФ).

Соединения, а также исходные материалы для их получения согласно изобретению могут быть синтезированы с использованием способов и традиционных методик, известных специалистам в этой области техники, то есть, как описано в литературе (например в традиционных трудах, таких как Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Методы органической химии], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), в реакционных условиях, которые известны специалистам в этой области техники и которые пригодны для указанных реакций. Кроме того, в настоящем изобретении могут быть использованы известные варианты, которые не упомянуты здесь более подробно.

### **Пример 2. Исследование стабильности молекул по изобретению**

Исследование стабильности молекул по изобретению проводили на белых аутбредных крысах массой 200 г возрастом 5 месяцев.

Крыс кормили препаратом креатина (группа 1) и фенилкреатина (группа 2), в количестве 100 мг каждого препарата на одно животное. В каждой группе было по 10 крыс.

Базовый уровень креатина в крови в крови крыс -  $0.5 \pm 0.1$  мкг/мл. Выявляли концентрацию креатина и фенилкреатина в сыворотке крови крысы после приема препарата методом ВЭЖХ. Результаты приведены на Фиг. 1.

Аналогично оценивали концентрацию АТФ и дифенил АТФ. Вводили по 1 мг каждого препарата. Базовый уровень АТФ в крови в крови крыс -  $10 \pm 1.4$  мкг/мл. Результаты приведены на Фиг. 2.

Аналогично оценивали концентрацию ацетилкоэнзима А и натриевой соли дифенилацетилкоэнзима А. Вводили по 10 мг каждого препарата. Базовый уровень ацетилкоэнзима А в крови в крови крыс -  $0.26 \pm 0.1$  нг/мл. Результаты приведены на Фиг. 3.

Опыты с иными молекулами по изобретению продемонстрировали сравнимый результат.

Таким образом, показана большая стабильность предложенных авторами молекул, чем молекул, обладающих только остовом.

### **Пример 3. Специфическая активность заявленных молекул и композиций на их основе**

#### *3.1. Измерение мембранного потенциала митохондрий*

Для выделения митохондрий использовали мышечные клетки лабораторных мышей. Выделение митохондрий проводили при температуре  $+4$  °С. Клетки помещали в 1.5-мл микроцентрифужные пробирки типа «Эппендорф» и несколько раз осторожно

отмывали от культуральной среды небольшими объемами фосфатно-солевого буфера (PBS, pH 7,5) с последующим центрифугированием в течение 5 мин. при скорости 13000 об/мин.

Осадок клеток лизировали активным пипетированием в течение 15 минут в гипотоническом буфере, состоящим из 0,25 М сахарозы, 20 мМ Tris-HCl (pH 7,4) и 2 мМ ЭДТА. Полученный лизат центрифугировали при 2000 об/мин в течение 30 минут для осаждения ядер и не разрушившихся клеток.

Супернатант переносили в новую пробирку и центрифугировали в течение 45 минут при 13000 об/мин для осаждения митохондрий. Полученную фракцию митохондрий несколько раз отмывали в гипотоническом буфере с последующим центрифугированием в тех же условиях.

Оценку мембранного потенциала осуществляли с использованием тетрафенилфосфоний-селективного электрода (*in vitro*).

Для определения мембранного потенциала используют индикаторы, которые реагируют на изменение его величины. В качестве таких индикаторов могут выступать различные гидрофобные ионы. С повышением мембранного потенциала индикатор, например тетрафенилфосфоний, начинает проникать внутрь митохондрий, при этом концентрация его свободной формы в измерительной ячейке понижается. При понижении мембранного потенциала, напротив, происходит высвобождение индикатора из внутреннего пространства митохондрий, и тем самым увеличивается количество свободного индикатора.

Инкубацию митохондрий проводили в стандартной среде: 125 мМ хлорида калия, 15 мМ 4-(2-оксиэтил)1-пиперазинэтансульфоновой кислоты, 1,5 мМ фосфата калия двузамещенного при pH 7,25 в присутствии 4 мМ сукцината калия. Добавляли индикатор – хлорид тетрафенилфосфония (до концентрации 1 мкМ).

В измерительную ячейку установки для измерения потенциала митохондрий, снабженную тетрафенилфосфоний-селективным электродом, помещали инкубационную среду, содержащую водный раствор хлорида калия, 4-(2-оксиэтил)1-пиперазинэтансульфоновой кислоты, фосфатный буфер, субстрат окисления (сукцинат натрия/калия, пируват натрия/калия) и хлорид тетрафенилфосфония. Регистрировали изменение концентрации тетрафенилфосфония, и при достижении постоянной концентрации тетрафенилфосфония добавляли выделенные из организма животных митохондрии. По изменению сигнала электрода регистрировали изменение мембранного потенциала митохондрий.

Добавляли вещества по изобретению, в количестве, физиологическом в крови животного. Регистрировали изменение мембранного потенциала митохондрий.

Таблица 1 Влияние молекул по изобретению на протонный потенциал митохондрий

| Группа животных<br>(по 12 животных в одной группе)                                             | Протонный потенциал, мВ     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Отрицательный контроль                                                                         | 120±9                       |
| Глюкоза                                                                                        | 160±12                      |
| Фенилкреатин                                                                                   | 240±15                      |
| Аденил-фосфоенолпируват                                                                        | 254±14                      |
| Фосфофенилкреатин                                                                              | 256±13                      |
| магниева соль фосфоенол фенилпирувата                                                          | 275±10                      |
| 3-фенилпропионат сукцинилкоэнзима А                                                            | 295±15                      |
| дифенилГТФ + трифенил ЦТФ                                                                      | 305±11                      |
| Сукцинат фенилГТФ + рацемическая смесь 1-2 диазинкреатин, 1-3 диазинкреатин, 1-4 диазинкреатин | 315±20                      |
| Положительный контроль - олигомицин                                                            | 350±24 (2 животных погибли) |

Олигомицин выбран в качестве положительного контроля, поскольку при его использовании увеличивается протонный градиент на мембране митохондрий. Это происходит вследствие блокирования синтеза АТФ. Это обуславливает токсичность олигомицина.

В случае же предлагаемых нами молекул синтез АТФ стимулируется (см.след. пример).

При исследовании иных молекул и композиций на их основе по настоящему изобретению выявлено также увеличение протонного потенциала, по сравнению с контролем, при этом все животные выжили, побочные эффекты отсутствовали, животные проявляли активность и демонстрировали хорошее состояние.

250 мВ – минимальный потенциал, оптимальный для восстановления после нагрузки и для улучшения мозговой деятельности, функционирования мышц.

### *3.2. Измерение количества АТФ в митохондриях*

Обрабатывали взвесь митохондрий АТФазой для удаления внеклеточной АТФ. Далее проводили экстракцию АТФ из взвеси митохондрий в растворе трихлоруксусной кислоты (2%) и этилендиаминтетрауксусной кислоты (2 мМ) в течение 10 мин на льду. Нейтрализацию осуществляли с помощью раствора Tris-КОН (1М) до pH 7.

Уровень АТФ в трис ацетатном буфере определяли на люминометре (Anthos-Labtec GmbH, Австрия) с помощью коммерческого люциферин-люциферазного теста (FF2000, Promega, США). Определяли концентрацию белка в митохондриях модифицированным методом Бредфорда с помощью коммерческого набора (B6916, Sigma-Aldrich). Концентрация выражалась в ммоль/мг общего белка митохондрий.

В норме после 4 часов голодания концентрация - 0.6 ммоль на мг общего белка в митохондрии.

При добавлении глюкозы концентрация становится 1.5 ммоль на мг общего белка.

При добавлении креатина – 2,5 ммоль на мг общего белка

При добавлении фенилкреатина – 3,5 ммоль на мг общего белка.

При добавлении натриевой соли 1,3 дифосфоглицерата с фенольной группой – 2,7 ммоль на мг общего белка.

При добавлении – натриевой соли фосфоенол пировата с фенольной группой – 2,2 ммоль на мг общего белка.

Таким образом, при использовании молекул по изобретению количество АТФ в клетке значительно возрастает.

Результаты опытов, приведенных в примерах 3.1 и 3.2, демонстрируют заявленную активность молекул по изобретению.

## **Пример 4. Эффекты, наблюдаемые при применении молекул по изобретению**

### *4.1 Вынужденное (предельное) плавание с грузом*

Классический тест принудительного плавания (по Порсолту) предназначается для оценки депрессивного поведения (в частности, «отчаяния»), однако после модификации в виде прикрепления груза к телу животного он стал широко использоваться для оценки эффектов стимуляторов работоспособности, в т.ч. в условиях стресса. Тест вынужденного

плавания с грузом представляет собой комбинированный жесткий вид стресса, сочетающий физический и эмоциональный компоненты.

Для проведения теста лабораторным животным (крысам) к основанию хвоста прикрепляется груз, пропорциональный их массе тела. В зависимости от того, какой режим физических нагрузок (низкий, умеренный, средней интенсивности, высокой интенсивности) планируется к изучению, выбирается соответствующая масса груза (2,5-3% от массы тела – низкий уровень нагрузок большой длительности, 5% – умеренный уровень нагрузок средней длительности, 7,5% – средний уровень интенсивности нагрузок, 10% – высокий уровень нагрузок, выполнение которых возможно только в течение короткого времени). Тест предельного плавания с грузом 2,5-3% обычно используется для оценки аэробного порога работы животных, более 10% – анаэробного порога, 7,5–10% – для изучения смешанной (аэробно-анаэробной) физической работоспособности. Груз 10% от массы тела обычно используется при тестировании препаратов в интересах спорта высоких достижений.

Кроме размера груза, на время предельного плавания животных существенно влияет температура воды. Для оценки физической работоспособности без учета специфического влияния температурного фактора используется вода термонеutralного для лабораторных животных диапазона 26–30°C.

Вода в цилиндры для плавания животных заливается заблаговременно, не менее чем за 4 часа до исследования, тонкой струйкой по стенке для избегания дополнительной ее газации. За период отстоя из воды высвобождается растворенный воздух, что исключает впоследствии его сорбцию на шерсти животного и влияние на плавучесть. Температура воды определяется термометром за 5–10 минут до начала исследования и при необходимости доводится до среднего значения нужного температурного диапазона. Высота уровня воды в цилиндре составляет 75–90 см. Расстояние от кромки цилиндра до уровня воды должно быть не меньше 20 см (для крыс) во избежание выпрыгивания животного.

Исследование должно проводиться в стандартных условиях (утренние часы, обычный уровень освещения).

В начале исследования животное без резких движений погружается в воду цилиндра. При начале плавательных движений животного происходит включение секундомера. Критерием завершения теста плавания является погружение животного на дно бассейна без плавательных движений более чем на 10 секунд, а также появление пузырьков вытесняемого из легких воздуха. В этот момент секундомер останавливается, а животное быстро извлекается из воды и обсушивается сухим полотенцем.

Животные, результаты предварительного (фоновое) тестирования физической работоспособности которых статистически достоверно отличаются от средних значений, исключаются из исследования методом рандомизации.

Анализируемым показателем, отражающим физическую работоспособность лабораторных животных, является время предельного плавания животных.

Результаты опыта приведены на Фиг. 4. Продемонстрирована большая продолжительность плавания животных с грузом уже на первый день исследования в группах животных, которым вводили молекулы по изобретению. Результаты у животных, принимавших Фенил-Фосфоенол-Пируват, оказались немного лучше, чем таковые у животных, принимавших фенилкреатин. При системном введении препаратов молекул в течение недели длительность плавания с грузом превышала фоновые значения на порядка 40%. После второго введения происходило увеличение показателей на порядка 6%. При этом на первый день приема увеличение составляло порядка 3-4%, а длительность выдерживания нагрузки превышала фоновые значения на порядка 14% в случае фенилкреатина и 23% в случае Фенил-Фосфоенол-Пирувата.

Таким образом, наблюдали накопительный, но нелинейный и значительный эффект от приема разработанных молекул. Побочные явления не наблюдали. В данном опыте наблюдали увеличение результативности в спорте, увеличение мышечной силы при приеме предложенных молекул.

Исследование иных молекул, раскрытых в Примере 1, а также различных композиций на их основе продемонстрировало также увеличение показателей, в разной степени.

При внутримышечном введении животным препаратов молекул по изобретению, а также композиций на их основе наблюдали тот же эффект.

#### *4.2. Улучшение зрения*

На животных моделях катаракты, глаукомы и увеита выявлено улучшение зрения при применении молекул по изобретению, композиций на их основе, при применении местно – закапывании в глаза 1-2 раза в сутки в течение 7-21 дня, либо при приеме орально, либо системном введении.

#### *4.3. Эффекты при культивировании клеток млекопитающих*

При культивировании клеток CHO, трансформированных вектором pcDNA3.1(+), несущим ген, кодирующий гибридный белок (варианты) по евразийской заявке №201600575, пример 3.2, при добавлении молекул по изобретению, (например, 1-2 диазинкреатин, 1-3 диазинкреатин, 1-4 диазинкреатин, либо 1-2 диазинфосфокреатин, 1-3 диазинфосфокреатин, 1-4 диазинфосфокреатин, но ими не ограничиваясь, в количестве

100 мкг/мл), как и изомеров молекул по изобретению, выявляли больший выход такого гибридного белка, на 100-120%. При добавлении аддитивных солей кислот молекул по изобретению, к примеру, янтарной кислоты, наблюдали дополнительно большую скорость синтеза белка. При использовании двух и более молекул по изобретению, в том числе фармацевтически приемлемых солей, удавалось получить больший уровень синтеза гибридного белка (вариантов) и/или требовалось меньшее время для получения требуемого количества белка. В ряде случаев такое использование позволяло получить белок в форме, более легкой в очистке, что облегчало процесс получения гибридного белка (вариантов). При получении иных целевых белков, не только гибридных, но и нативных, в клетках млекопитающих, НЕК293, COS, но ими не ограничиваясь, удавалось получить сравнимые результаты. Культура мышечных клеток значительно вырастала в объеме при использовании молекул(ы) по изобретению.

#### 4.4. Эффекты при культивировании растений

При культивировании *N. benthamiana*, листья которого подвергались инфильтрации штаммом *Agrobacterium tumefaciens* GV3101, трансформированным вектором pTRV1, несущим ген, кодирующий гибридный белок (варианты) по евразийской заявке №201600575, пример 3.3, при добавлении молекул по изобретению, (например, ТТФ (тимидин трифосфата) с фенольной группой, либо 1,3 дифосфоглицерата с двумя фенольными группами, но ими не ограничиваясь, в количестве 200 мкг/мл), как и рацематов молекул по изобретению, выявляли больший выход такого гибридного белка, на 120-150%. При добавлении солей молекул по изобретению, образовавшихся с подходящими органическими лигандами, к примеру, аминными катионами, образовавшимися с использованием таких противоионов, как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, наблюдали дополнительно большую скорость синтеза белка. При использовании двух и более молекул по изобретению, в том числе фармацевтически приемлемых солей, удавалось получить больший уровень синтеза гибридного белка (вариантов) и/или требовалось меньшее время для получения требуемого количества белка. В ряде случаев такое использование позволяло получить белок в форме, более легкой в очистке, что облегчало процесс получения гибридного белка (вариантов). При получении иных целевых белков, не только гибридных, но и нативных, в клетках растений, в том числе других, удавалось получить сравнимые результаты. Кроме того, растение значительно вырастало, в особенности листья, при использовании молекул(ы) по изобретению.

#### 4.5. Эффекты при культивировании грибов



При ферментации клеток дрожжей *Pichia pastoris* штамма SMD1163, трансформированных вектором pHIL-S1, несущим ген, кодирующий гибридный белок (варианты) по евразийской заявке №201600575, пример 3.1, при добавлении молекул по изобретению, (например, фенилкреатина, либо фосфотенилкреатина, но ими не ограничиваясь, в количестве 200 мкг/мл), как и смеси стереоизомеров молекул по изобретению, выявляли больший выход такого гибридного белка, на 110-150%. При добавлении фармацевтически приемлемых солей щелочных металлов молекул по изобретению, к примеру, калиевой соли винной кислоты, наблюдали дополнительно большую скорость синтеза белка. При использовании двух и более молекул по изобретению, в том числе фармацевтически приемлемых солей, удавалось получить больший уровень синтеза гибридного белка (вариантов) и/или требовалось меньшее время для получения требуемого количества белка. В ряде случаев такое использование позволяло получить белок в форме, более легкой в очистке, что облегчало процесс получения гибридного белка (вариантов). При получении иных целевых белков, не только гибридных, но и нативных, в клетках дрожжей, а также иных грибах, в мицелии, удавалось получить сравнимые результаты. Кроме того, удавалось получить больший и более скорый рост грибов, чем при не использовании молекул(ы) по изобретению.

#### *4.6. Оценка продолжительности жизни*

В опыте использовали белых беспородных мышей. Животным вводили системно препараты молекул(ы) по изобретению 1-3 - кратно курсами по 20-60 дней, с перерывом в 3 месяца. Выявлена большая продолжительность жизни животных, по сравнению с контролем, в среднем, на 25-30%. Авторы считают причиной увеличение протонного потенциала митохондрий и генерацию АТФ, происходящие одновременно при применении молекул(ы) по изобретению.

#### **Пример 5. Способы применения композиций по изобретению**

##### **5.1. Местное введение**

##### **5.1.1. на слизистые**

Крысам и мышам вводили раствор с концентрацией действующего(их) веществ(а) по изобретению 1 мг/мл – на слизистую глаза, а также интраназально, свечу - 10 мг/мл твердой свечевой смеси - ректально или интравагинально.

##### **5.1.2. инъекционно**

Крысам и мышам вводили растворы созданных молекул, либо смеси на основе таких молекул, инъекционно подкожно или внутримышечно в количестве 2 мг или 200 мкг на животное, соответственно.

При местном введении наблюдали улучшение метаболических процессов в зоне введения и коррекцию патологических состояний.

## 5.2. Системное введение

### 5.2.1. Внутривенное введение

Крысам вводили созданные молекулы, либо смесь на основе таких молекул, в количестве 500 мкг системно - в хвостовую вену, что соответствует дозе для человека 125 мг. Введение осуществляли каждый день по одному-двум разам в течение семи дней, всего семь-четырнадцать раз. После последнего укола анализировали поведение и показатели энергообмена животного, в течение 21 дня.

### 5.2.2. пероральное введение

Помещали в энтеросолюбильное покрытие и вводили крысам в количестве 0,5 мг перорально, что соответствует дозе для человека 120-130 мг. Введение осуществляли каждый день по одному-двум разам в течение семи дней, всего семь-четырнадцать раз. Начиная с 10 дня, анализировали поведение и показатели энергообмена животного, в течение 21 дня.

Осуществляли применение местно (п.5.1.) и системно (п.5.2.) в указанных выше формах за промежутков от 1 до 3 часов до нагрузки, и/или в течение нагрузки, и/или в течение промежутка от 1 до 10 часов после нагрузки, либо таким курсом ежедневно от 3 до 60 дней.

В качестве отрицательного контроля использовали вещества, не содержащие фенольную группу и фосфатную группу, соединенную с остовом макроэргической связью.

Получали достоверную картину эффективности, либо большей эффективности при использовании всех исследуемых молекул и композиций на их основе, по сравнению с контролем. При иной концентрации, либо количестве действующего вещества эффект также присутствовал.

Также следует отметить, что разработанные молекулы и композиции на их основе дольше детектировались в сыворотке животных после окончания эксперимента, чем контрольные вещества.

Использование того или иного энтеросолюбильного покрытия при введении по п.5.2.2. не сильно влияло на результаты исследования.

Также провели аналогичное исследование на кроликах. Результаты данного исследования коррелируют с результатами, полученными в исследовании на крысах и мышах.

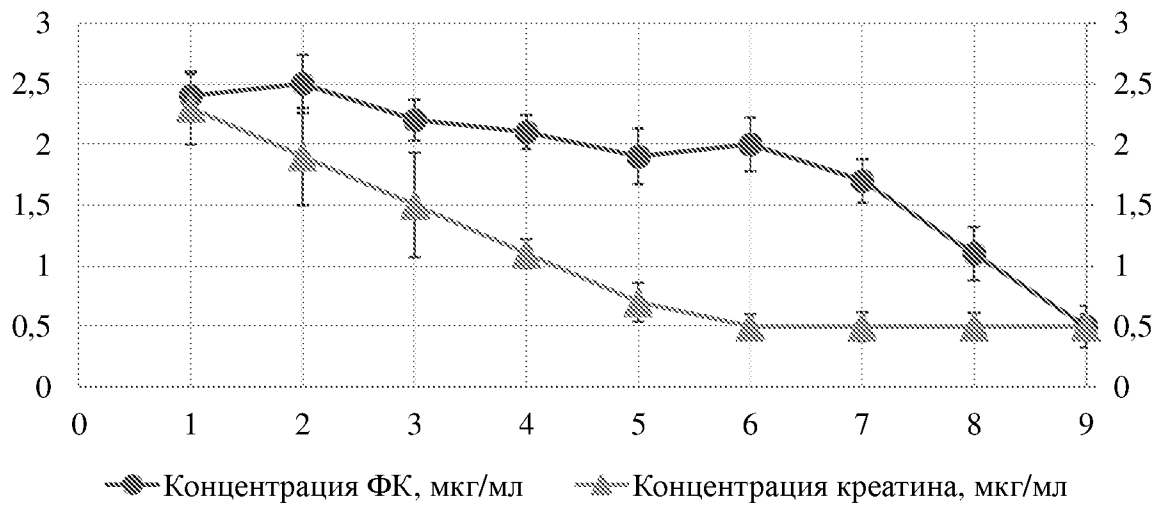
Таким образом, показано, что разработанные молекулы и композиции на их основе достоверно увеличивают энергетику клетки и позволяют поддерживать ее. Во всех проведенных исследованиях наблюдали исключительно положительные следствия такого действия. Это позволяет сделать вывод о том, что и при иных заболеваниях и состояниях, у иных организмов охарактеризованной группы предложенное изобретение (варианты) позволит улучшить состояние и функционирование и будет это поддерживать в течение длительного времени.

## **Молекула для усиления и поддержания энергетики клетки, композиция, способ применения (варианты)**

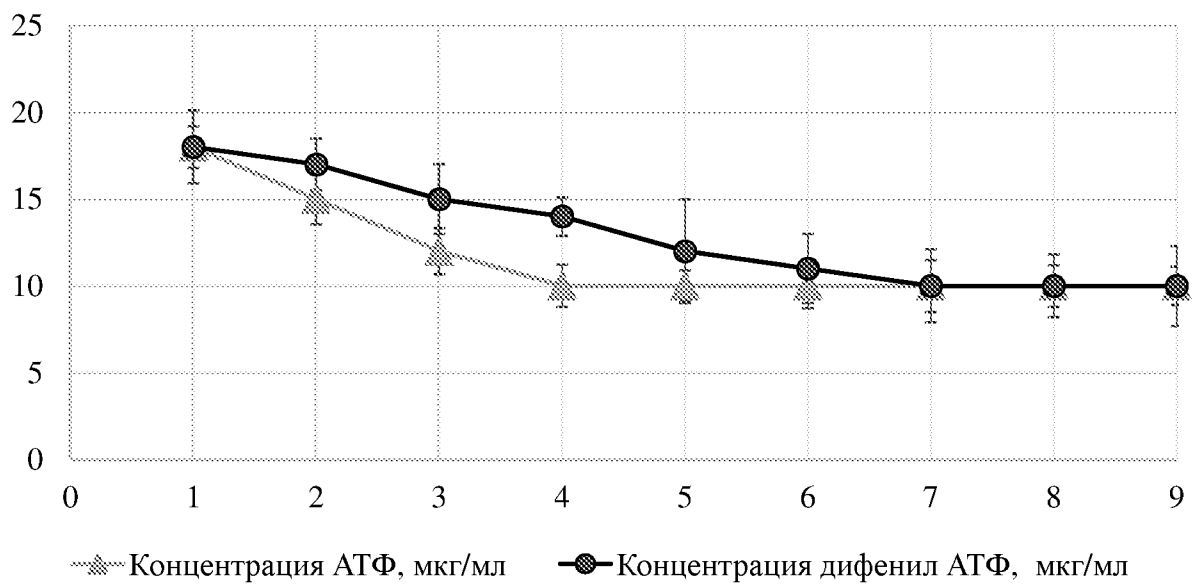
### **Формула изобретения**

1. Молекула для усиления и поддержания энергетики клетки, включающая (i) остов и по меньшей мере один (ii) донор фосфатной группы, соединенные через макроэргическую связь, либо (ii) по меньшей мере один фрагмент, способный быть фосфорилирован с образованием макроэргической связи, и по меньшей мере один (iii) донор протонов в дыхательной цепи митохондрий.
2. Композиция для усиления и поддержания энергетики клетки, содержащая по меньшей мере одну молекулу по п.1, в эффективном количестве, а также физиологически приемлемый носитель и буферный раствор.
3. Способ применения композиции по п.2, при котором осуществляют введение орально, инъекционно или на слизистые за промежуток от 1 до 3 часов до нагрузки, и/или в течение нагрузки, и/или в течение промежутка от 1 до 10 часов после нагрузки, либо таким курсом ежедневно от 3 до 60 дней.

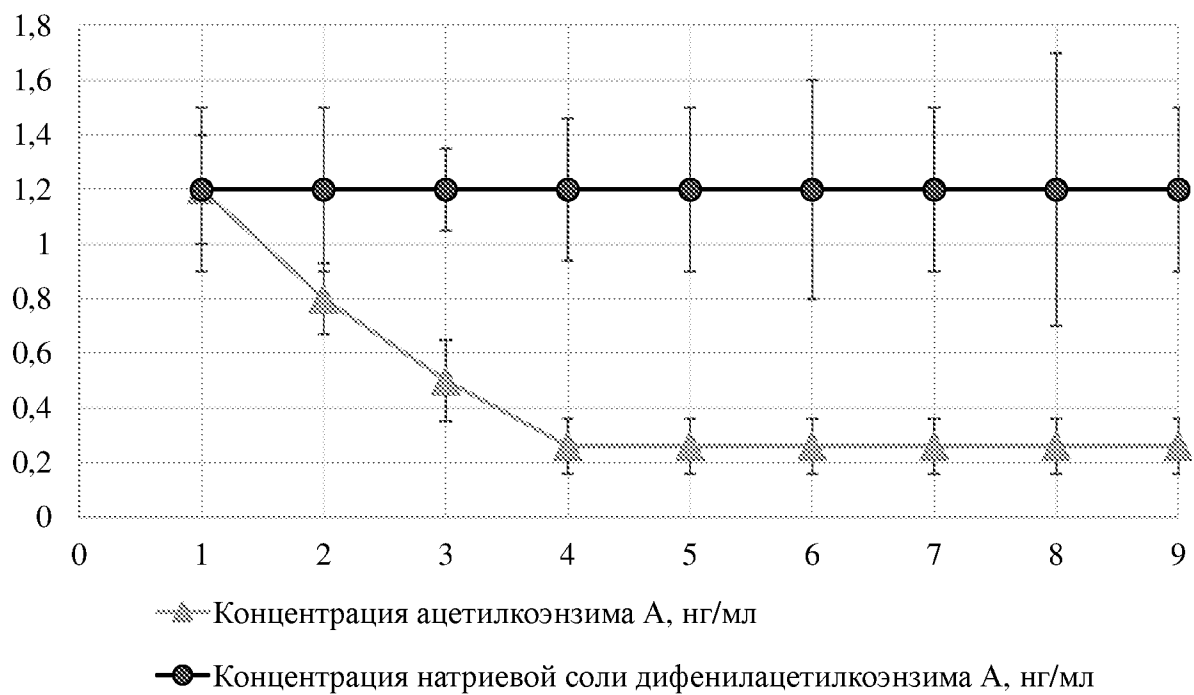
Молекула для усиления и поддержания  
энергетики клетки, композиция,  
способ применения (варианты)



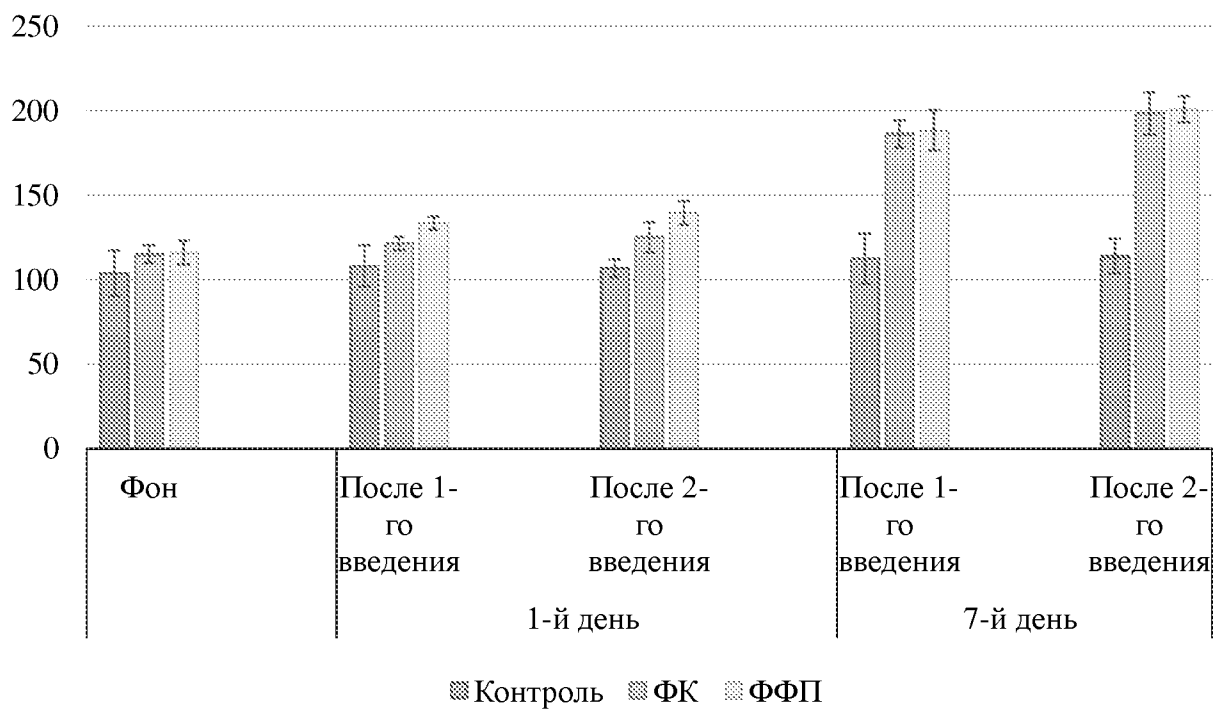
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4

## ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ  
ПОИСКЕ(статья 15(3) ЕАПК и правило 42  
Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

201990941

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Дата подачи: 12 мая 2019 (12.05.2019)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                | Дата испрашиваемого приоритета:                                                                                                                                |                      |
| Название изобретения: МОЛЕКУЛА ДЛЯ УСИЛЕНИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ ЭНЕРГЕТИКИ КЛЕТКИ, КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ (ВАРИАНТЫ)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                      |
| Заявитель: ДУХОВЛИНОВ ИЛЬЯ ВЛАДИМИРОВИЧ и др.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                      |
| <input type="checkbox"/> Некоторые пункты формулы не подлежат поиску (см. раздел I дополнительного листа)<br><input type="checkbox"/> Единство изобретения не соблюдено (см. раздел II дополнительного листа)                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                      |
| А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                      |
| МПК: <i>см. приложение</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                | СПК: <i>см. приложение</i>                                                                                                                                     |                      |
| Согласно Международной патентной классификации (МПК) или национальной классификации и МПК                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                      |
| Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                      |
| Минимум просмотренной документации (система классификации и индексы МПК)<br>C07C, C07F, A61P, A61K                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                      |
| Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в область поиска:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                      |
| В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                      |
| Категория*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                | Относится к пункту № |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | EA 201700089 A1 (АЛЕКСЕЕВ АЛЕКСЕЙ ВИКТОРОВИЧ) 31.07.2018                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                | 1                    |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | RU 2354645 C1 (ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ВЕРТЕКС") 10.05.2009                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                | 1-3                  |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | ТЕРЕШИНА Е.В. и др., "Четыре компонента сопряженной редокссистемы организма: углерод, азот, сера, кислород", Биохимия, 2015, т. 80, вып. 9, с. 1440-1455, особенно с. 1440-1451                                                |                                                                                                                                                                | 1-3                  |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | RU 2013112666 A (ФЕРРИНГ Б.В.) 10.11.2014, формула                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                | 1-3                  |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | WO 2001/048235 A2 (ADVANCED RESEARCH AND TECHNOLOGY INSTITUTE INC) 05.07.2001, с. 13, 17                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                | 1                    |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SCHAILER, HEINZ et al, "Chemistry of high-energy phosphates. XII. Phosphorylation reactions of salts of imidazolyphosphonates and diimidazolyphosphinates", Chemische Berichte, 1961, 94, с. 1621-1633, особенно с. 1622, 1627 |                                                                                                                                                                | 1                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы В <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                      |
| * Особые категории ссылочных документов:<br>"А" документ, определяющий общий уровень техники<br>"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее<br>"О" документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.<br>"Р" документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета<br>"D" документ, приведенный в евразийской заявке                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                      |
| "I" более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения<br>"X" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности<br>"Y" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории<br>"&" документ, являющийся патентом-аналогом<br>"L" документ, приведенный в других целях |                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                |                      |
| Дата действительного завершения патентного поиска:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                | 23 октября 2019 (23.10.2019)                                                                                                                                   |                      |
| Наименование и адрес Международного поискового органа:<br><b>Федеральный институт<br/>промышленной собственности</b><br>РФ, 125993, Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30-1. Факс: (499) 243-3337, телетайп: 114818 ПОДАЧА                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                | Уполномоченное лицо :<br><br>Т. Ф. Владимирова<br>Телефон № (499) 240-25-91 |                      |

## ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

Номер евразийской заявки:  
201990941

| ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ ( продолжение графы В ) |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                      |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Категория*                                                  | Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей                                                                                                                                                                                                                       | Относится к пункту № |
| X                                                           | SANEYOSHI, MINEO et al, "Synthetic nucleosides and nucleotides. XVI. Synthesis and biological evaluations of a series of 1-β-D-arabinofuranosylcytosine 5'-alkyl or arylphosphates", Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1980, 28(10), с. 2915-2923, особенно с. 2916-2917, 2919-2920, 2922 | 1                    |
| X                                                           | PERGOLIZZI, GIULIA et al, "Base-modified NAD and AMP derivatives and their activity against bacterial DNA ligases", Organic & Biomolecular Chemistry, 2015, 13(22), с. 6380-6398, особенно с. 6380-6388, 6393-6395                                                                          | 1                    |
| X                                                           | ORA, MIKKO et al, "Hydrolytic reactions of thymidine 5'-O-phenyl-N-alkylphosphoramidates, models of nucleoside 5'-monophosphate prodrugs", Chemistry A European Journal, 2007, 13(30), с. 8591-8599, особенно с. 8591-8598                                                                  | 1                    |
| X                                                           | COLLIER, ALICE et al, "A fast synthetic route to GDP-sugars modified at the nucleobase", Chemical Communications, 2008, с. 178-180, особенно с. 178-179                                                                                                                                     | 1                    |
| X                                                           | COLLIER, ALICE, "A facile two-step synthesis of 8-arylated guanosine mono- and triphosphates (8-aryl GXPs)", Organic & Biomolecular Chemistry, 2006, 4(24), с. 4526-4532, особенно с. 4526-4531                                                                                             | 1                    |
| X                                                           | ECKSTEIN, FRITZ, "Synthesis of guanosine 5'-di- and -triphosphate derivatives modified terminal phosphates. Effect on ribosome-elongation factor G-dependent reactions", Biochemistry, 1975, 14(23), с. 5225-5232, с. 5225-5230                                                             | 1                    |
| X                                                           | GILLESPIE, PETER G. et al, "Engineering of the myosin-Iβ nucleotide-binding to create selective sensitivity to N6-modified ADP analogs", Journal of Biological Chemistry, 1999, 274(44), с. 31373-31381, особенно с. 31377                                                                  | 1                    |
| X                                                           | JONES, SIMON et al, "Phosphorylation of Alcohols with N-Phosphoryl Oxazolidinones Employing Copper(II) Triflate Catalysis", Organic Letters, 2005, 7(15), с. 3271-3274 особенно с. 3271-3273                                                                                                | 1                    |
| X                                                           | LEE, ANDREW M et al, "A complementary pair of rapid molecular screening assays for RecA activities", Analytical Biochemistry, 2007, 367(2), с. 247-258, особенно с. 256                                                                                                                     | 1                    |



**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**

Номер евразийской заявки:

201990941

**КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

|      |                     |                  |      |                     |                  |
|------|---------------------|------------------|------|---------------------|------------------|
| МПК: | <i>C07C 279/14</i>  | <i>(2006.01)</i> | СПК: | <i>C07C 279/14</i>  | <i>(2013-01)</i> |
|      | <i>C07C 211/13</i>  | <i>(2006.01)</i> |      | <i>C07C 211/13</i>  | <i>(2013-01)</i> |
|      | <i>C07F 9/28</i>    | <i>(2006.01)</i> |      | <i>C07F 9/28</i>    | <i>(2017-08)</i> |
|      | <i>C07F 9/09</i>    | <i>(2006.01)</i> |      | <i>C07F 9/09</i>    | <i>(2013-01)</i> |
|      | <i>A61K 31/155</i>  | <i>(2006.01)</i> |      | <i>A61K 31/155</i>  | <i>(2017-08)</i> |
|      | <i>A61K 31/661</i>  | <i>(2006.01)</i> |      | <i>A61K 31/661</i>  | <i>(2017-08)</i> |
|      | <i>A61K 31/6615</i> | <i>(2006.01)</i> |      | <i>A61K 31/6615</i> | <i>(2013-01)</i> |
|      | <i>A61K 31/66</i>   | <i>(2006.01)</i> |      | <i>A61K 31/66</i>   | <i>(2013-01)</i> |
|      | <i>A61K 31/7052</i> | <i>(2006.01)</i> |      | <i>A61K 31/7052</i> | <i>(2013-01)</i> |
|      | <i>A61K 31/708</i>  | <i>(2006.01)</i> |      | <i>A61K 31/708</i>  | <i>(2013-01)</i> |
|      | <i>A61K 31/7076</i> | <i>(2006.01)</i> |      | <i>A61K 31/7076</i> | <i>(2013-01)</i> |
|      | <i>A61K 31/7068</i> | <i>(2006.01)</i> |      | <i>A61K 31/7068</i> | <i>(2013-01)</i> |
|      | <i>A61K 31/7072</i> | <i>(2006.01)</i> |      | <i>A61K 31/7072</i> | <i>(2013-01)</i> |
|      | <i>A61P 3/00</i>    | <i>(2006.01)</i> |      | <i>A61P 3/00</i>    | <i>(2018-01)</i> |