

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

(19) Всемирная Организация  
Интеллектуальной Собственности  
Международное бюро

(43) Дата международной публикации  
31 января 2019 (31.01.2019)



(10) Номер международной публикации  
**WO 2019/022638 A 1**

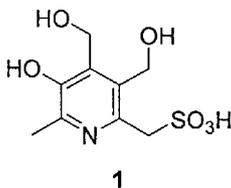
- (51) Международная патентная классификация :  
C07D 213/16 (2006.01) A 61P 25/08 (2006.01)  
A 61K 31/4425 (2006.01)
- (21) Номер международной заявки : PCT/RU20 18/0003 80
- (22) Дата международной подачи :  
07 июня 2018 (07.06.2018)
- (25) Язык подачи : Русский
- (26) Язык публикации : Русский
- (30) Данные о приоритете :  
2017126301 24 июля 2017 (24.07.2017) RU
- (71) Заявители : АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
"АТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ"  
(AKTSIONERNOE OBSHCHESTVO  
"АТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ") [RU/RU]; ул. Бе-  
ломорская , 260, г. Казань , 420091, г. Kazan  
(RU). ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ А В -  
ТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕ -  
НИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ "КАЗАНСКИЙ  
(ПРИВОЛЖСКИЙ ) ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕР -

СИТЕТ " (FEDERAL'NOE GOSUDARSTVENNOE  
AVTONOMNOE OBRAZOVATEL'NOE  
UCHREZHDENIE VYSSHEGO OBRAZOVANIYA  
"KAZANSKIJ (PRIVOLZHSKIJ) FEDERAL'NYJ  
UNIVERSITET") [RU/RU]; ул. Кремлевская , 18, г. Ка-  
зань , 420008, g. Kazan (RU).

- (72) Изобретатели : ШТЫРЛИН , Юрий Григорьевич  
(SHTYRLIN, Yuriy Grigor'evich); ул. Чуйкова , 71,  
кв. 6, г. Казань , 420133, g. Kazan (RU). ДЗЮР -  
КЕВИЧ , Михаил Станиславович (DZYURKEVICH,  
Mikhail Stanislavovich); ул. Садовая , 5, кв. 67, п.  
Донское , Калининградская обл. , 238570, p. Donskoe,  
Kaliningradskaya obi. (RU). ШТЫРЛИН , Никита  
Валерьевич (SHTYRLIN, Nikita Valer'evich); ул.  
Космонавтов , 42а, кв. 312, г. Казань , 420061, г.  
Kazan (RU). ГЕРАСИМОВА , Елена Вячеславовна  
(GERASIMOVA, Elena Vyacheslavovna); ул. А. Ка-  
малеева , 6, кв. 88, г. Казань , 420081, g. Kazan (RU).  
ИКСАНОВА , Альфия Габдулахатовна (IKSANOVA,  
Al'fiya Gabdulakhatovna); ул. Аделя Кутуя , 26, г. Ка-  
зань , 420073, g. Kazan (RU). СИТДИКОВА , Гузель  
Фаритовна (SITDIKOVA, Guzel' Faritovna); ул. Ер-

(54) Title: PYRIDOXINE DERIVATIVE FOR TREATMENT OF EPILEPSY

(54) Название изобретения : ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИДОКСИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ



(57) Abstract: The invention relates to the chemistry of organic heterocyclic compounds, and specifically to a new compound based on pyridoxine, of formula (1). The claimed compound shows a high level of antiepileptic activity. At doses of 25, 50 and 100 mg/kg, the compound (1) completely suppresses epileptic electrical activity in the brain within an hour of intraperitoneal administration to rats in the penicillin-induced epilepsy model. In the pentylenetetrazole-induced epilepsy model on rates, the compound (1) decreased seizure intensity and duration when administered in intraperitoneal doses of 25 and 100 mg/kg and oral doses of 100 and 200 mg/kg, and completely prevented seizures in individual cases when administered orally in a dose of 250 mg/kg. Moreover, the compound (1) has low toxicity since the LD50 parameter in rats is over 2000 and 5000 mg/kg of body weight for intraperitoneal and oral administration, respectively. Overall, the claimed technical solution enables the creation of a new, safe and highly effective medicinal preparation for the treatment of epilepsy which has the potential to substantially improve patient quality of life and lifespan.

(57) Реферат : Изобретение относится к химии органических гетероциклических соединений , а именно к новому соединению на основе пиридоксина , формулы (1). Заявленное соединение про-  
являет высокий уровень противосудорожной активности . В дозах 25, 50 и 100 мг/кг введении  
соединение (1) полностью подавляет эпилептическую электрическую активность мозга в течение  
часа после внутривентриального введения крысам на пенициллиновой модели эпилепсии . На ко-  
разоловой модели эпилепсии на крысах показано снижение интенсивности и продолжительности  
судорог при введении соединения (1) в дозах 25 и 100 мг/кг внутривентриально и 100 и 200 мг/  
кг перорально , а также полное предотвращение развития судорог в отдельных случаях при дози-  
ровке 250 мг/кг при пероральном введении . При этом соединение (1) является малотоксичным ,  
поскольку параметр лд 50 у крыс превышает 2000 и 5000 мг/кг массы тела при внутривентриаль-  
ном и пероральном введении соответственно . В целом заявленное техническое решение позволя-  
ет создать новый высокоэффективный и безопасный лекарственный препарат для терапии эпи-  
лепсии , который потенциально позволит существенно повысить качество и продолжительность  
жизни пациентов .



WO 2019/022638 A1

шова , 8, кв. 61, г. Казань , 420061, g. Kazan (RU). ЯКО - ВЛЕВ , Алексей Валерьевич (YAKOVLEV, Aleksej Valer'evich); ул. Восход , 22, кв. 53, г. Казань , 420039, g. Kazan (RU).

(74) Общий представитель : АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ " (AKTSIONERNOE OBSHCHESTVO "TATKHMIF ARMPREP ARAT Y"); ул. Беломорская , 260, г. Казань , 420091, g. Kazan (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны) : A E, AG, AL, AM, A O, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, 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).

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

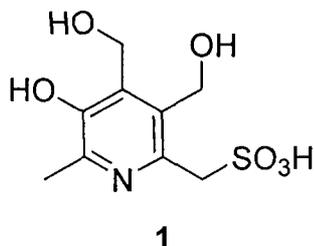
- касающаяся права заявителя надавать заявку на патент и получать его (правило 4.17 (ii))
- касающаяся права испрашивать приоритет предшествующей заявки (правило 4.17 (in))

Опубликована :

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

## ПРОИЗВОДНОЕ ПИРИДОКСИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

Изобретение относится к физиологически активным веществам - производным пиридоксина, а именно, соединению формулы **1**, обладающего противоэпилептической активностью.



Эпилепсия - одно из наиболее распространенных в мире хронических заболеваний нервной системы, которым страдают как дети, так и взрослые. По данным ВОЗ, эпилепсией страдают около 50 млн. человек, что составляет порядка 0,5-1% населения планеты. Ежегодно в мире диагностируется примерно 2,5 млн. новых случаев. 30% больных эпилепсией являются фармакорезистентными.

Из исследованного уровня техники заявителем не выявлены технические решения - аналоги заявленного технического решения по химической структуре.

Из исследованного уровня техники заявителем выявлены известные технические решения - аналоги заявленного технического решения по назначению, а именно - противоэпилептические препараты.

В соответствии с современной международной практикой все имеющиеся в настоящее время противоэпилептические препараты (ПЭП) подразделяют на:

- старые (фенобарбитал и дифенин);
- промежуточные (сукцинимиды и бензодиазепины);
- базовые (вальпроаты и карбамазепин);
- новые (ламотриджин, топирамат, окскарбазепин, леветирацетам, тиагабин, габапентин, фелбамат, прегабалин, зонисамид).

Из перечисленных выше препаратов препараты вальпроевой кислоты (вальпроаты) и препараты группы карбамазепина в настоящее время применяют наиболее часто и считают препаратами «первого выбора» (базовые препараты).

Известен препарат Депакин (Sanofi-Aventis, Франция). Активное вещество: вальпроевая кислота. Показания к применению: генерализованные эпилептические приступы - клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические; синдром Леннокса-Гасто; парциальные эпилептические приступы с вторичной

генерализацией или без нее (в монотерапии или в комбинации с другими противозепилептическими средствами). Допускается применение в педиатрии.

Недостатком известного препарата являются следующие побочные эффекты: сонливость, расстройства желудочно-кишечного тракта, гепатотоксичность, панкреотоксичность, тошнота, набор веса. [Stevens G.M. *Pharmacology* / G. M. Stevens, C. W. Brenner - Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2013. - 519c. (<https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redirjesc=y#v=onepage&q&f=false>)]. Острая токсичность на мышцах (вальпроат натрия) при пероральном введении LD<sub>50</sub>: 977 мг/кг, при внутривенном введении LD<sub>50</sub>: 470 мг/кг (<http://datasheets.scbt.com/sc-202378.pdf>).

Известен препарат Финлепсин (AWD.pharma, Германия). Активное вещество: карбамазепин. Показания к применению: эпилепсия - парциальные припадки с элементарной симптоматикой (фокальные припадки), парциальные припадки со сложной симптоматикой, психомоторные припадки, большие судорожные припадки в основном фокального генеза (большие судорожные припадки во время сна, диффузные большие судорожные припадки), смешанные формы эпилепсии; невралгия тройничного нерва; идиопатическая невралгия языкоглоточного нерва; боли при диабетической полиневропатии; эпилептиформные судороги при рассеянном склерозе, спазмы лицевых мышц при невралгии тройничного нерва, тонические судороги, пароксизмальная дизартрия и атаксия, пароксизмальные парестезии и приступы боли; синдром алкогольной абстиненции (тревога, судороги, гипервозбудимость, нарушения сна); психотические расстройства (аффективные и шизоаффективные расстройства, психозы, нарушения функции лимбической системы). Допускается применение в педиатрии.

Недостатком известного препарата являются следующие побочные эффекты: сонливость, заторможенность и прочие признаки угнетения центральной нервной системы, атаксия, тошнота, редко - апластическая анемия. [Stevens G.M. *Pharmacology* / G. M. Stevens, C. W. Brenner - Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2013. - 519c. ([https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMCdpg=PA204&redir\\_esc=y#v=onepagedq&f=false](https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMCdpg=PA204&redir_esc=y#v=onepagedq&f=false))]. Острая токсичность на мышцах (карбамазепин) при пероральном введении LD<sub>50</sub>: 529 мг/кг, при внутривенном введении LD<sub>50</sub>: 114 mg/kg (<http://datasheets.scbt.com/sc-202518.pdf>).

Известен препарат Фенобарбитал (ОАО Дальхимфарм, Россия). Активное вещество: фенобарбитал. Показания к применению: эпилепсия - генерализованные тонико-клонические припадки, фокальные приступы у взрослых и детей; хорей; спастические параличи; различные судорожные реакции; в качестве успокаивающего в малых дозах в сочетании с другими

препаратами (спазмолитики, сосудорасширяющие средства) при нейровегетативных расстройствах; как снотворное средство. Допускается применение в педиатрии.

Недостатком известного препарата являются следующие побочные эффекты: атаксия, снижение умственных способностей, сонливость, головокружение, развитие зависимости, сыпь, угнетение дыхания. [Stevens G.M. Pharmacology / G. M. Stevens, C. W. Brenner - Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2013. - 519с. ([https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false))]. Острая токсичность на крысах (фенобарбитал) при пероральном введении LD<sub>50</sub>: 163 мг/кг (<http://www.sciencelab.com/msds.php?msdsId=9926461>).

Известен препарат Дифенин (Усолье -Сибирский ХФЗ, Россия). Активное вещество: фенитоин. Показания к применению: эпилепсия (большие судорожные припадки); эпилептический статус с тонико-клоническими припадками; эпилептические припадки в нейрохирургии (профилактика и лечение); желудочковые аритмии (в т.ч. при гликозидной интоксикации или связанные с интоксикацией трициклическими антидепрессантами); невралгия тройничного нерва (в качестве средства второго ряда или в комбинации с карбамазепином). Допускается применение в педиатрии.

Недостатком известного препарата являются следующие побочные эффекты: нарушения пищеварения, гиперплазия десен, мегалобластная анемия и прочие проявления недостаточности красных кровяных телец, остеомалация, психиатрические проявления. [Stevens G.M. Pharmacology / G. M. Stevens, C. W. Brenner - Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2013. - 519с. ([https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false))]. Острая токсичность на мышах (фенитоин натрия) при пероральном введении LD<sub>50</sub>: 165 мг/кг ([http://www.pfizer.com/system/files/products/material\\_safety\\_data/PHENYTOIN%20ODIUM%20SOLN.pdf](http://www.pfizer.com/system/files/products/material_safety_data/PHENYTOIN%20ODIUM%20SOLN.pdf)).

Известен препарат Суксилеп (Delpharm Lille S.a.S., Франция). Активное вещество: этосуксимид. Показания к применению: приступы пикнолептических абсансов; сложные и атипичные судорожные припадки; миоклонико-астатические малые припадки; юношеские миоклонические припадки (импульсивные малые припадки). Не рекомендуется к применению для детей до 6 лет.

Недостатком известного препарата являются следующие побочные эффекты: сонливость, головокружение, нарушения пищеварения, вялость и тошнота. [Stevens G.M. Pharmacology / G. M. Stevens, C. W. Brenner - Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2013. - 519с. ([https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false))]. Острая токсичность на мышах (этосуксимид) при пероральном введении LD<sub>50</sub>: 1530

мг/кг

([http://www.fizerxom/files/products/material\\_safety\\_data/ETHOSUXIMIDE%20CAPSULES.pdf](http://www.fizerxom/files/products/material_safety_data/ETHOSUXIMIDE%20CAPSULES.pdf))·

Известен препарат Ламитор (Torrent Pharmaceuticals, Индия). Активное вещество : ламотриджин. Показания к применению : эпилепсия - парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто в составе комбинированной терапии или монотерапии. Допускается применение в педиатрии.

Недостатком известного препарата являются следующие побочные эффекты : атаксия, диплопия, головокружение, сонливость, головная боль, тошнота, сыпь, синдром Стивенса-Джонсона. [*Stevens G.M. Pharmacology / G. M. Stevens, C. W. Brenner - Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2013. - 519c.* ([https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false))]. Острая токсичность на мышах (ламотриджин) при пероральном введении LD<sub>50</sub>: 269 мг/кг (<http://www.msds-gsk.com/GetSdsFile.ashx?fileId=5508>).

Известен препарат Топирамат (АЛСИ Фарма, Россия). Активное вещество : топирамат. Показания к применению : монотерапия у взрослых и детей с 6 лет с парциальными (с вторичной генерализацией или без) или первично генерализованными тонико-клоническими судорогами; комплексная терапия у взрослых и детей старше 3 лет с парциальными с вторичной генерализацией или без или генерализованными тонико-клоническими судорогами, а также для лечения судорог, обусловленных синдромом Леннокса-Гасто; профилактика приступов мигрени у взрослых.

Недостатком известного препарата являются следующие побочные эффекты : атаксия, головокружение, сонливость, нистагм, парестезия, психомоторные нарушения. [*Stevens G.M. Pharmacology / G. M. Stevens, C. W. Brenner - Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2013. - 519c.* ([https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false))]. Острая токсичность на крысах (топирамат) при пероральном введении LD<sub>50</sub>: 3570 мг/кг ([https://fagron.com/sites/default/files/document/msds\\_coa/97240-79-4\\_\(USA\).pdf](https://fagron.com/sites/default/files/document/msds_coa/97240-79-4_(USA).pdf)).

Известен препарат Леветинол (Actavis hf., Исландия). Активное вещество : леветирацетам. Показания к применению : парциальные судороги с вторичной генерализацией или без нее у пациентов с 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией; миоклонические судороги у пациентов с ювенильной миоклонической эпилепсией с 12 лет; первично генерализованные тонико-клонические судороги у пациентов с идиопатической генерализованной эпилепсией с 12 лет.

Недостатком известного препарата являются следующие побочные эффекты : сонливость, слабость и головокружение. [*Stevens G.M. Pharmacology / G. M. Stevens, C. W.*

*Brenner* - *Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2013. - 519c.*  
(<https://books.google.ru/booh?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redirjesc=y#v=onepage&q&f=false>)). Острая токсичность на мышах (леветирацетам) при пероральном введении LD<sub>50</sub>: >5000 мг/кг (<http://www.akorn.com/documents/catalog/msds/50383-241-16.pdf>) при внутривенном введении LD<sub>50</sub>: 1081 мг/кг ([https://www.caymanchem.com/msdss/900\\_1820m.pdf](https://www.caymanchem.com/msdss/900_1820m.pdf)).

Известен препарат Тебантин (Gedeon Richter, Венгрия). Активное вещество: габапентин. Показания к применению: парциальные судороги с вторичной генерализацией или без нее у взрослых и детей старше 12 лет в качестве монотерапии или дополнительной терапии; парциальные судороги с вторичной генерализацией или без нее у детей от 3 до 12 лет в качестве дополнительной терапии; нейропатические боли у больных старше 18 лет.

Недостатком известного препарата являются следующие побочные эффекты: атаксия, сонливость, головокружение, нистагм и дрожание конечностей. [*Stevens G.M. Pharmacology / G. M. Stevens, C. W. Brenner - Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2013. - 519c.* ([https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false))]. Острая токсичность на мышах (габапентин) при пероральном введении LD<sub>50</sub>: >5000 мг/кг; при внутривенном введении LD<sub>50</sub>: 1000-2000 мг/кг ([http://www.pfizer.com/system/files/products/material\\_safety\\_data/PZO\\_1158.pdf](http://www.pfizer.com/system/files/products/material_safety_data/PZO_1158.pdf)).

Известен препарат Лирика (Pfizer Manufacturing Deutschland, Германия). Активное вещество: прегабалин. Показания к применению: нейропатическая боль у взрослых; эпилепсия (в качестве дополнительной терапии у взрослых с парциальными судорожными приступами, сопровождающимися или не сопровождающимися вторичной генерализацией); генерализованное тревожное расстройство у взрослых; фибромиалгия у взрослых. Не применяется в педиатрии.

Недостатком известного препарата являются следующие побочные эффекты: сонливость, нарушения зрения, набор веса, нарушение координации движений. [*Stevens G.M. Pharmacology / G. M. Stevens, C. W. Brenner - Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2013. - 519c.* ([https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false))]. Острая токсичность на крысах (габапентин) при пероральном введении LD<sub>50</sub>: >5000 мг/кг; при внутривенном введении LD<sub>50</sub>: > 300 мг/кг ([http://www.pfizer.com/system/files/products/material\\_safety\\_data/PZ01\\_158.pdf](http://www.pfizer.com/system/files/products/material_safety_data/PZ01_158.pdf)).

Известен препарат Зонегран (Eisai Co. Ltd., Япония). Активное вещество: зонисамид. Показания к применению: монотерапия у пациентов с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без, с впервые диагностированной эпилепсией; в составе дополнительной терапии у взрослых, подростков и детей с 6 лет с парциальными эпилептическими приступами с вторичной генерализацией или без.

Недостатком известного препарата являются следующие побочные эффекты : головная боль , головокружение , сонливость , анорексия , тошнота , в раннем возрасте - метаболический ацидоз . [Stevens G.M. *Pharmacology* / G. M. Stevens, C. W. Brenner - Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2013. - 519с. ([https://boofa.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://boofa.google.ru/books?id=Cd39SN6OBiMC&pg=PA204&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false))]. Острая токсичность на мышах (зонисамид ) при пероральном введении LD<sub>50</sub>: 1829 мг/кг, при внутривенном введении LD<sub>50</sub>: 699 mg/kg (<http://datasheets.scbt.com/sc-203316.pdf>).

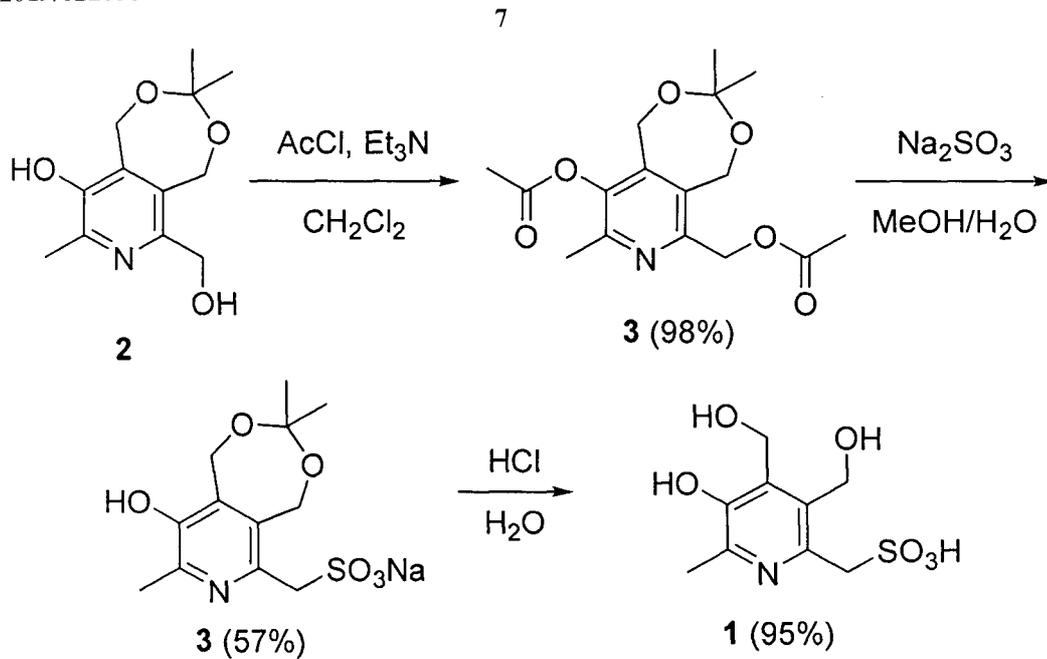
Таким образом , общими недостатками известных препаратов являются : наличие существенных побочных эффектов , невосприимчивость симптомов болезни к лечению , а также высокая стоимость лечения . На сегодняшний день велика потребность в создании и внедрении в клиническую практику новых , эффективных и безопасных препаратов для лечения эпилепсии .

Задачей заявленного технического решения является получение нового соединения , обладающего высокой противосудорожной активностью и не имеющего аналогов в мире по химической структуре .

Техническим результатом предполагаемого изобретения является новое противосудорожное соединение на основе пиридоксина , обладающее способностью эффективно купировать судорожные приступы .

Задача решается , и указанный технический результат достигается получением заявленного нового соединения формулы **1**, обладающего способностью эффективно снижать судорожную активность мозга .

Заявленное соединение получают посредством трехстадийного синтеза из исходного 6-гидроксиметильного производного пиридоксина **2** согласно нижеприведенной схеме :



Структуры полученных соединений подтверждены методами масс-спектрометрии  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопии. Спектры ЯМР регистрируют на приборе Bruker AVANCE-400. Химический сдвиг определяют относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей ( $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ). Температуры плавления определяют с помощью прибора Stanford Research Systems MPA -100 OptiMelt. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводят методом ТСХ на пластинах Sorbfil Plates. Эксперимент ВЭЖХ /МС сверхвысокого разрешения проведен с использованием масс-спектрометра TripleTOF 5600, AB Sciex (Германия).

В качестве препаратов, вызывающих эпилептические припадки, брали пенициллин и коразол, которые, как известно из уровня техники, способны вызывать эпилептические припадки при попадании в центральную нервную систему [Миронов А.Н., Бунатян Н.Д. и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств].

Заявленное техническое решение иллюстрируется Фиг. 1. и Фиг. 2.

На Фиг. 1. представлена Таблица 1, в которой приведены данные по противозепилептическим свойствам соединения 1 на пенициллиновой модели эпилепсии на крысах.

На Фиг. 2. представлена Таблица 2, в которой приведены данные по противозепилептическим свойствам соединения 1 на коразоловой модели эпилепсии на крысах.

Заявленное техническое решение поясняется следующими примерами конкретного выполнения.

Пример 1. Синтез (5-гидрокси -3,4- бис (гидроксиметил )-6- метилпиридин -2-ил)метансульфо кислоты (1).

Соединение 1 получают в 3 стадии из исходного соединения (2).

1 стадия . Навеску 100.0 г (0.418 моль ) 6-(гидроксиметил )-3,3,8- триметил -1,5-дигидро -[1,3]диоксепино [5,6-с]пиридин -9-ола (2) [Штырлин , К В. Новый метод синтеза 6-метил -2,3,4-трис (гидроксиметил )пиридин -5-ола / К В. Штырлин , А.Д. Стрельшк , Л.П. Сысоева , О.А. Лодочникова , Е.Н. Климовицкий , Ю.Г. Штырлин // Журн . орг . химии . - 2009. - Т. 45, Вып . 8. - С. 1274-1275.] суспендируют в 1000 мл дихлорметана . К полученной суспензии при перемешивании одной порцией добавляют 145.0 мл (1.045 моль ) триэтиламина , затем по каплям 74.2 мл (1.045 моль ) ацетилхлорида . Реакционную смесь перемешивают 2 часа при комнатной температуре . После этого раствор промывают три раза по 500 мл воды . Органическую фракцию сушат над сульфатом магния , профильтровывают и упаривают на роторном испарителе с получением 132.0 г (98%) (9-ацетокси -3,3,8- триметил -1,5-дигидро -[1,3]диоксепино [5,6-с]пиридин -6-ил)метилацетата (3).

2 стадия . Навеску (9-ацетокси -3,3,8- триметил -1,5-дигидро -[1,3]диоксепино [5,6-с]пиридин -6-ил)метилацетата (3) из предыдущей стадии (132.0 г, 0.408 моль ) растворяют в 700 мл метилового спирта . Отдельно готовят раствор 127.0 г (1.225 моль ) сульфита натрия в 900 мл воды . Полученные растворы сливают вместе и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов . После чего смесь нейтрализуют соляной кислотой до pH = 7.0 и упаривают на роторном испарителе . Сухой кубовый остаток экстрагируют 600 мл горячего *n*-пропилового спирта и фильтруют . Из фильтрата при охлаждении выпадает продукт , который отфильтровывают , промывают 3 раза по 50 мл холодным *n*-пропанолом и сушат с получением 75.9 г (57 %) (9-гидрокси -3,3,8- триметил -1,5-дигидро -[1,3]диоксепино [5,6-с]пиридин -6-ил)метансульфоната (4) натрия . Т.пл. 197 °С с разл . ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц , ДМСО -*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.38 (с, 6Н, С(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.30 (с, 3Н, СН<sub>3</sub>); 3.82 (с, 2Н, СН<sub>2</sub>-S); 4.79 (с, 2Н, СН<sub>2</sub>); 4.90 (с, 2Н, СН<sub>2</sub>). ЯМР <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (100 МГц , ДМСО -*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 19.28; 23.73; 57.47; 59.11; 60.97; 101.45; 132.07; 134.18; 140.97; 143.25; 146.78. HRMS-ESI: найдено [M + H]<sup>+</sup> 326.0669, [M + Na]<sup>+</sup> 348.0488, C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>NNaO<sub>6</sub>S, вычислено [M + H]<sup>+</sup> 326.0669, [M + Na]<sup>+</sup> 348.0488.

3 стадия . Навеску (9-гидрокси -3,3,8- триметил -1,5-дигидро -[1,3]диоксепино [5,6-с]пиридин -6-ил)метансульфоната (4) натрия из предыдущей стадии (75.9 г, 0.233 моль ) растворяют в 500 мл воды . Полученный раствор доводят до pH = 1 концентрированной соляной кислотой . Реакционную смесь оставляют на 3 часа при комнатной температуре , после чего упаривают на роторном испарителе . Сухой остаток экстрагируют 200 мл холодной соляной кислоты и отфильтровывают . К фильтрату добавляют 700 мл изопропанола . Из смеси на холоду выпадает кристаллический осадок , который отфильтровывают и промывают 3 раза по 30 мл холодным изопропанолом и сушат с

получением целевого продукта - 60.8 г (95%) (5-гидрокси -3,4-бис(гидроксиметил)-6-метилпиридин -2-ил)метансульфонокислоты (1). Т. разл. 250 °С. ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.56 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 4.27 (с, 2H,  $\text{CH}_2\text{-S}$ ); 4.70 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4.90 (с, 2H,  $\text{CH}_2$ ). ЯМР  $^{13}\text{C}$  {H} (100 МГц, ДМСО- $-d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.74; 51.57; 55.52; 56.19; 136.44; 138.79; 141.50; 142.95; 151.62. HRMS-ESI: найдено  $[\text{M} + \text{H}]^+$  264.0536,  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ , вычислено  $[\text{M} + \text{H}]^+$  264.0536.

Пример 2. Исследование влияния соединения 1 на электрическую активность мозга при эпилептических приступах (на примере пенициллиновой модели эпилепсии).

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Вистар массой тела 180-250 г.

Под изофлурановым наркозом (1.5%) проводят операционную подготовку к эксперименту. Для анестезии на время эксперимента используют уретан (1,5 мг/кг). Далее фиксируют животное в стереотаксической установке. В черепе животных просверливают отверстия 2×2 мм над симметричными областями сенсомоторной коры головного мозга и устанавливают 16-ти канальный зонд на кремниевой основе (Neuronexus) с шагом 100 мкм между регистрирующими электродами для отведения электрической активности с указанных областей. Хлорсеребряный электрод, который служит объединенным заземленным и электродом сравнения, вводят в мозжечок или зрительную кору на глубину 2-3 мм.

Для создания очага эпилептической активности параллельно соматосенсорным зонам в области зрительной коры просверливают отверстия 2x2 мм, куда апплицируют 10 мкл раствора натриевой соли бензилпенициллина в концентрации 40000 М Е/мл.

Соединение 1 в дозе 100 мг/кг, 50 мг/кг, 25 мг/кг вводят внутрибрюшинно (в/б) на фоне устойчивой эпилептиформной активности через 30 минут после аппликации пенициллина. Оценивают амплитудно-частотные характеристики эпилептиформной активности.

В качестве вещества сравнения используют вальпроат натрия 600 мг/кг, который вводят в/б на фоне устойчивой эпилептиформной активности.

При статистической обработке экспериментальных данных используют статистические программы Origin 8.5 и IBM SPSS Statistics.

Достоверность различий между популяциями оценивают по U-критерию Манна - Уитни.

Результаты экспериментов заявителя по Примеру 2 показывают следующее.

Через 2-3 минуты после внутрочерепной аппликации пенициллина наблюдают появление на электроэнцефалограмме острых высокоамплитудных волн (1000-20000 мкВ) с частотой от 20 до 70 мин<sup>-1</sup>. Высокоамплитудные электрические разряды (ВЭР), вызываемые пенициллином, наблюдают на протяжении трех часов регистрации. Их наличие, частота и амплитуда являются характеристическими показателями эпилептической активности головного мозга.

Эффект пенициллина через 30 минут действия приравнен к 100 % и назван «точкой отсчета», начиная с которой вводят исследуемые соединения (заявленное соединение и препарат сравнения - вальпроат натрия).

Характеристики ВЭР через 5, 30 и 60 минут после точки отсчета приведены в Таблице 1 на Фиг. 1.

Из данных Таблицы 1 видно, что введение заявленного соединения 1 приводит к снижению амплитуды и частоты ВЭР, полностью подавляя ВЭР у животного через 60 минут после введения.

Введение вальпроата натрия не приводит к полному подавлению ВЭР.

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что противозипелептический эффект заявленного соединения 1 в дозе 25, 50, 100 мг/кг выражен значительно сильнее, чем у препарата сравнения - вальпроата натрия, так как введение вальпроата натрия даже в дозе 600 мг/кг не приводит к полному подавлению ВЭР. Таким образом, противозипелептический эффект заявленного соединения выше, по сравнению с вальпроатом натрия, не менее, чем в 6-24 раза.

**Пример 3.** Исследование влияния соединения 1 на развитие судорог (на примере коразоловой модели эпилепсии).

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Вистар массой тела 180-250 г.

Коразол в дозе 80 мг/кг вводят подкожно в область шейного отдела спины. Животные наблюдались в течение 60 мин после инъекции коразола с регистрацией основного показателя — первых генерализованных клонических судорог с утратой рефлекса переворачивания.

Интенсивность развития судорожного приступа изучали по 6-балльной шкале:

- 0 - отсутствие судорожной активности;
- 1 - гиперкинезия;
- 2 - дрожание, подёргивание, чрезмерный груминг, стереотипные движения;
- 3 - клонические судороги передних лап с подъёмом на задние лапы;
- 4 - выраженные тонико-клонические судороги, падение животного набок, наличие фазы тонической экстензии;
- 5 - повторные тонико-клонические судороги, утрата позы;
- 6 - полный тонический приступ с апноэ, гибель животного.

Для исследования влияния заявленного соединения 1 на развитие судорог, вызванных коразолом, соединение 1 растворяют в физиологическом растворе и вводят следующим образом:

- в дозах 25 мг/кг, 100 мг/кг внутрибрюшинно (в/б) за 30 минут до индукции судорог коразолом ;

- в дозах 100 мг/кг, 200 мг/кг, 250 мг/кг внутривенно за 1 час до индукции судорог коразолом .

Развитие судорожного синдрома оценивают по следующим показателям :

- время до начала судорог (мин );
- продолжительность судорог (сек.);
- интенсивность судорог по 6-балльной шкале ;
- число животных с повторными судорогами ;
- число погибших животных в группе .

При статистической обработке экспериментальных данных используют статистические программы Origin 8.5 и IBM SPSS Statistics.

Достоверность различий между популяциями оценивают по U-критерию Манна - Уитни .

Результаты исследования влияния соединения 1 на развитие судорог , вызванных коразолом , приведены в Таблице 2 на Фиг .2.

Как видно из данных , приведенных в Таблице 2, результаты эксперимента по Примеру 3 показывают выраженную противоэпилептическую активность соединения 1 на коразоловой модели эпилепсии на крысах как при пероральном , так и в/б путях введения , которая выражается в дозозависимом снижении продолжительности и интенсивности судорог .

Кроме того , во всех дозировках соединение 1 сильно снижает вероятность возникновения повторных судорог , а также полностью предотвращает летальные исходы .

Наилучшие результаты по уменьшению развития судорожного приступа после введения коразола наблюдают при пероральном введении соединения 1 в дозе 250 мг/кг. В концентрациях 100 и 200 мг/кг эффект заявленного соединения 1 выражен несколько меньше .

Пример 4. Определение острой токсичности на мышах при пероральном введении .

Исследование проводили на мышах линии CD-1 (ICR) (6-8 недель , вес не менее 18 г, самки ). Используют двукратное внутривенное (пероральное ) введение соединения 1 в объеме не более 0.5 мл / 30 г живой массы тела мыши с применением желудочного зонда .

Введение осуществляют животным , лишенным корма (на промежуток времени не менее 8 часов ) со свободным доступом к воде . Объем введения рассчитывают индивидуально для каждого животного , основываясь на массе тела , зарегистрированной непосредственно перед введением вещества . Доступ к воде и корму возобновляют через час после введения .

Для приготовления дозы 5000 мг/кг для введения мышам взвешивают навеску 1.5 г соединения **1** в полистироловой лодочке на весах Vibra (Shinko Denshi, Япония), переносят в мерную колбу класса точности А на 10 мл объема, растворяют в дистиллированной воде и доводят до метки. По причине недостаточной растворимости соединения **1**, к полученному объему раствора добавляют еще 10 мл дистиллированной воды.

Клинический осмотр животных проводят индивидуально после введения на протяжении 30 минут, затем не реже одного раза в час на протяжении 4-х часов, далее ежедневно 1 раз в день в течение 14 дней. Массу тела регистрируют непосредственно перед введением препарата для расчета объема введения, далее 1 раз в два дня.

На основании проведенных исследований обнаружено, что соединение **1** является малотоксичным, поскольку параметр ЛД<sub>50</sub> при пероральном применении у крыс превышает 5000 мг/кг массы тела.

Пример 5. Определение острой токсичности на мышах при внутрибрюшинном введении.

Исследование проводили на мышах линии CD-1 (ICR) (6-8 недель, вес не менее 18 г) обоего пола. Использовали однократное внутрибрюшинное введение соединения **1** в дозах 1000 мг/кг и 2000 мг/кг в объеме 1 мл на 40 г массы тела мыши с применением инсулинового шприца. Объем введения рассчитывали индивидуально для каждого животного, основываясь на массе тела, зарегистрированной непосредственно перед введением вещества.

Для приготовления дозы 2000 мг/кг для введения мышам взвешивают навеску 800 мг соединения **1** в полистироловой лодочке на весах Vibra (Shinko Denshi, Япония), переносят в мерную колбу класса точности А на 10 мл объема, растворяют в физиологическом растворе и доводят до метки. Раствор фильтруют шприцевыми насадками с размером пор 0.22 мкм (Jet Biofil).

Для приготовления дозы 1000 мг/кг для введения мышам взвешивают навеску 400 мг соединения **1** в полистироловой лодочке на весах Vibra (Shinko Denshi, Япония), переносят в мерную колбу класса точности А на 10 мл объема, растворяют в физиологическом растворе и доводят до метки. Раствор фильтруют шприцевыми насадками с размером пор 0.22 мкм (Jet Biofil).

Клинический осмотр животных проводят индивидуально после введения на протяжении 30 минут, затем не реже раза в час на протяжении 4-х часов, далее ежедневно 1 раз в день в течение 14 дней. Массу тела регистрируют непосредственно перед введением препарата для расчета объема введения, далее 1 раз в два дня.

На основании проведенных исследований обнаружено, что соединение **1** является малотоксичным, поскольку параметр  $LD_{50}$  при внутрибрюшинном введении у крыс превышает 2000 мг/кг массы тела.

Таким образом, из вышеизложенного можно сделать вывод, что заявленное соединение проявляет высокий уровень противоэпилептической активности.

Так, в дозах 25, 50 и 100 мг/кг соединение **1** полностью подавляет эпилептическую электрическую активность мозга в течение часа после внутрибрюшинного введения крысам на пенициллиновой модели эпилепсии.

На коразоловой модели эпилепсии на крысах показано снижение интенсивности и продолжительности судорог при введении соединения **1** в дозах 25 и 100 мг/кг внутрибрюшинно и 100 и 200 мг/кг перорально, а также полное предотвращение развития судорог в отдельных случаях при дозировке 250 мг/кг при пероральном введении.

При этом соединение **1** является малотоксичным, поскольку параметр  $LD_{50}$  у крыс превышает 2000 и 5000 мг/кг массы тела при внутрибрюшинном и пероральном введении соответственно.

В целом можно констатировать, что заявителем выполнены поставленные задачи и достигнут заявленный технический результат, а именно - получено новое соединение, обладающее высокой противоэпилептической активностью и не имеющего аналогов в мире по химической структуре. Полученный препарат потенциально позволит существенно повысить качество и продолжительность жизни пациентов.

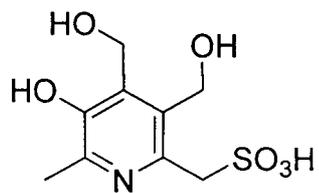
Заявленное техническое решение соответствует критерию «новизна», предъявляемому к изобретениям, так как из исследованного уровня техники не выявлены технические решения, обладающие заявленной совокупностью отличительных признаков, обеспечивающих достижение заявленных результатов.

Заявленное техническое решение соответствует критерию «изобретательский уровень», предъявляемому к изобретениям, так как не является очевидным для специалиста в данной области науки и техники.

Заявленное техническое решение соответствует критерию «промышленная применимость», т.к. может быть реализовано на любом специализированном предприятии с использованием стандартного оборудования, известных отечественных материалов и технологий.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение на основе пиридоксина, формулы **1**:



**1**

2. Соединение по п. 1, обладающее противозпилептической активностью .

Таблица 1

Противоэпилептические свойства соединения 1  
на пенициллиновой модели эпилепсии на крысах

Время от «точки отсчета», минуты	Пенициллин без лечения (n = 5)	Вальпроат натрия 600 мг/кг (n = 4)	1, 25 мг/кг (n = 2)	1, 50 мг/кг (n = 3)	1, 100 мг/кг (n = 2)
	Характеристика ВЭР (амплитуда, % / частота, %)				
5	121±6 / 94±12	100±8 / 47±51	68±3 / 79±9	98±27 / 101±4	95±1 / 106±14
30	85±11 / 92±17	81±9 / 67±22	49±2 / 66±20	39±10 / 44±8	87±2 / 73±33
60	69±13 / 31±44	60±14 / 58±34	ВЭР не наблюдаются	ВЭР не наблюдаются	ВЭР не наблюдаются

Фиг. 1

Таблица 2

Противоэпилептические свойства соединения 1  
на коразоловой модели эпилепсии на крысах

Характеристика судорог	Дозировка соединения 1					
	Контроль (n = 6)	25 мг/кг в/б (n = 4)	100 мг/кг в/б (n = 5)	100 мг/кг перорально (n = 3)	200 мг/кг перорально (n = 4)	250 мг/кг перорально (n = 4)*
Время до начала судорог, мин	13,5±5,4	11,8±2,6	16,3±2,7	10,2±2,2	10,5±1,5	7,2±1,1
Продолжительность судорог, с	38,6±2,2	24,6±3,6	26,4±4,8	21,5±0,5	19,7±4,3	12,5±1,2
Интенсивность судорог, баллы	5,1±0,3	4,5±0,2	4,0	4,5±0,5	3,8±0,3	3,0±0,5
Число животных с повторными судорогами	5	1	0	1	0	0
Число погибших животных	2	0	0	0	0	0

\* В дозировке 250 мг/кг соединения 1 судороги развились только у двух животных из четырех

Фиг.2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/RU 2018/000380

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 213/16 (2006.01) A61K 31/4425 (2006.01) A61P 25/05 (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 213/16, A61K 31/4425, A61P 25/08 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) EAPATIS, ESP@CENET, Google, PatSearch, RUPAT, YANDEX, STN on the Web (CA)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Mohammad Asif, 'Rol of various vitamins in the patents with epilepsy', International Journal of Pharmacological Reserch, vol.3, Issue 1, 2013, DOI: 10.7439/ijpr, p.2.2- 2.5, 3	1-2
A	WO 2014085153 A1 (ELI LILLY AND COMPANY, US) 05.06.2014	1-2
<p><b>□</b> Further documents are listed in the continuation of Box C.      <b>D</b> 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>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 05 September 2018 (05.09.2018)		Date of mailing of the international search report 04 October 2018 (04.10.2018)
Name and mailing address of the ISA/ Facsimile No.		Authorized officer Telephone No.

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</p> <p style="text-align: center;"><i>C07D 213/16</i> (2006.01)  <i>A 61K 31/4425</i> (2006.01)  <i>A 61P 25/05</i> (2006.01)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>											
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации )</p> <p style="text-align: center;">C07D 213/16, A 61K 31/4425, A 61P 25/08</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;">EAPATIS, ESP@CENET, Google, PatSearch, RUPAT, YANDEX, STN on the Web (CA)</p>											
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория *</th> <th>Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>Mohammad Asif, 'Rol of various vitamins in the patents with epilepsy', International Journal of Pharmacological Reserch, vol.3, Issue 1, 2013, DOI: 10.7439/ijpr, n.2.2-2.5, 3</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014085 153 A1 (ELI LILLY AND COMPANY, US) 05.06.2014</td> <td>1-2</td> </tr> </tbody> </table>			Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	X	Mohammad Asif, 'Rol of various vitamins in the patents with epilepsy', International Journal of Pharmacological Reserch, vol.3, Issue 1, 2013, DOI: 10.7439/ijpr, n.2.2-2.5, 3	1-2	A	WO 2014085 153 A1 (ELI LILLY AND COMPANY, US) 05.06.2014	1-2
Категория *	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №									
X	Mohammad Asif, 'Rol of various vitamins in the patents with epilepsy', International Journal of Pharmacological Reserch, vol.3, Issue 1, 2013, DOI: 10.7439/ijpr, n.2.2-2.5, 3	1-2									
A	WO 2014085 153 A1 (ELI LILLY AND COMPANY, US) 05.06.2014	1-2									
<p><input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> данные о патентах -аналогах указаны в приложении</p>											
<p>* Особые категории ссылочных документов :</p> <table border="0"> <tr> <td style="vertical-align: top;"> <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; padding-left: 20px;"> <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>"&amp;" документ, являющийся патенте м-аналогом</p> </td> </tr> </table>			<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>"&amp;" документ, являющийся патенте м-аналогом</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>"&amp;" документ, являющийся патенте м-аналогом</p>										
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p style="text-align: center;">05 сентября 2018 (05.09.2018)</p>		<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p style="text-align: center;">04 октября 2018 (04.10.2018)</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 :</p> <p style="text-align: right;">Тумко И.В.</p> <p>Телефон №: 499-240-25-91</p>									