

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

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(10) Номер международной публикации
WO 2015/009195 A1

(43) Дата международной публикации
22 января 2015 (22.01.2015)

WIPO | PCT

(51) Международная патентная классификация:
C07C 257/18 (2006.01) A61K 31/17 (2006.01)
C07C 273/02 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2014/000147

(22) Дата международной подачи:
05 марта 2014 (05.03.2014)

(25) Язык подачи: Русский

(26) Язык публикации: Русский

(30) Данные о приоритете:
2013133610 18 июля 2013 (18.07.2013) RU

(71) Заявитель: ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "СИНТЕГАЛ" (OB-
SHESTVO S OGRANICHENNOY OTVETSTVEN-
NOSTIYU "SINTEGAL") [RU/RU]; ул. Карпова, 23/1
г. Томск, 634028, г. Томск (RU).

(72) Изобретатели: ХУДОЛЕЙ, Владимир Николаевич
(HUDOLEY, Vladimir Nikolaevich); ул.
Кооперативная, 4 Томская обл., п. Тимирязево, 634028,
Tomskaya obl., p. Timiryazovo (RU). ДОРОШЕНКО,
Александр Сергеевич (DOROSHENKO, Aleksandr
Sergeevich); ул. Солнечная, 5, кв. 18 Томская обл.
Томский р-н, пос. Зональная станция, 634507, Tom-
skaya obl. Tomsky r-n, pos. Zonalnaya stantsia (RU).

ФИЛИМОНОВ, Виктор Дмитриевич (FILIMONOV,
Viktor Dmitrievich); ул. Лебедева, 11, кв. 28 г. Томск,
634021, г. Томск (RU). ШТРИКОВА, Виктория
Викторовна (SHTRYKOVA, Viktoria Viktorovna); ул.
Калинина, 121, кв. 88 Томская обл., г. Северск, 636037,
Tomskaya obl., g. Seversk (RU). КУКСЕНОК, Вера
Юрьевна (KUKSIONOK, Vera Yurievna); ул.
Северный городок, 51, кв. 11 г. Томск, 634006, г.
Tomsk (RU).

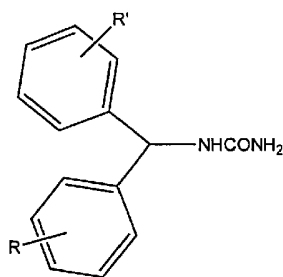
(74) Агент: БУТЕНКО, Людмила Васильевна (BUTEN-
KO, Lyudmila Vasilievna); а/я 86, Томск, 634050,
Tomsk (RU).

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

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: OPTICAL ISOMERS OF (+) AND (-)-BENZHYDRYL UREAS AND (+) AND (-)-1-[(3-CHLOROPHENYL)-PHENYL-METHYL] UREA, A PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED THEREON AND A METHOD FOR PRODUCING SAID OPTICAL ISOMERS

(54) Название изобретения : ОПТИЧЕСКИЕ ИЗОМЕРЫ (+)И(-)-БЕНЗГИДРИЛМОЧЕВИН И (+) И (-)-1-[(3-ХЛОРФЕНИЛ)-ФЕНИЛ-МЕТИЛ] МОЧЕВИНЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel substances, and more particularly to optical isomers of (+) and (-)-benzhydryl ureas of formula (I) and (+) and (-)-1-[(3-chlorophenyl)-phenyl-methyl] urea, a pharmaceutical composition based thereon, and a method for producing said optical isomers and for using same on the basis of the different therapeutic activity exhibited. (I) Where $R \neq R'$ and are selected from the group comprising hydrogen, alkyl, halogen, nitro, amino, alkylamino and hydroxy groups and are situated in the ortho-, para- or meta-positions of the benzene rings. When racemic Halodif 1-[(3-chlorophenyl)-phenyl-methyl] urea was separated using the method according to the invention, optical isomers of (+) and (-)-1-[(3-chlorophenyl)-phenyl-methyl] urea (Halodif isomers) with different degrees of therapeutic activity were produced.

(57) Реферат: Изобретение относится к новым веществам, а именно к оптическим изомерам (+) и (-) бензгидрилмочевин формулы (I) и (+) и (-)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил] мочевины, фармацевтической композиции на их основе, способу их получения и использования на основе выявленной различной терапевтической активности. (I) Где $R \neq R'$ и выбранные из группы

[продолжение на следующей странице]

WO 2015/009195 A1



(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,

RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

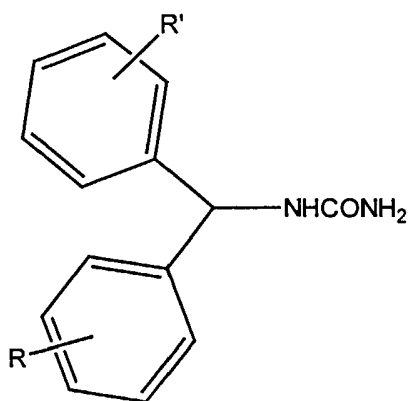
водород, алкил, галоген, нитро, amino, алкиламино, гидроксигрупп и находящиеся в орто-, пара- или мета-положениях бензольных колец. При разделении рацемического галодифа 1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины способом согласно изобретению были получены оптические изомеры (+)- и (-)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины (изомеры галодифа), обладающие различной силы терапевтической активностью.

ОПТИЧЕСКИЕ ИЗОМЕРЫ (+) И (-)-БЕНЗГИДРИЛМОЧЕВИН И (+) И (-)-1-[(3-ХЛОРФЕНИЛ)-ФЕНИЛ-МЕТИЛ] МОЧЕВИНЫ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

5

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым веществам, а именно к оптическим изомерам (+) и (-)-бензгидрилмочевин общей формулы (I), галодифа ((+) и (-)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил] мочевины), фармацевтической композиции на их основе, 10 способу их получения и использования на основе выявленной различной терапевтической активности.



(I)

15 Где $R \neq R'$ и выбранные из группы водород, алкил, галоген, нитро, амино, алкиламино, гидроксигрупп и находящиеся в орто-, пара- или мета-положениях бензольных колец.

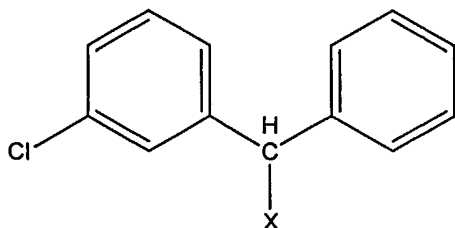
Предшествующий уровень техники

20 Известно, что рацемические бензгидрилмочевины формулы (I) обладают противосудорожными свойствами (Патенты РФ №№675790, 2070039, 2033412, 2033411, 2024504). Среди них известен препарат на основе рацемической 1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины, относящийся к лекарственным препаратам противосудорожного действия и получивший международное непатентованное 25 наименование «галодиф».

Все известные методы получения бензгидрилмочевин формулы (I) приводят к образованию рацемических форм.

Так, например, известен способ синтеза галодифа, заключающийся в том, что целевой продукт получается при конденсации 3-хлорфенил-фенил-метанола с мочевиной при нагревании в присутствии концентрированной серной кислоты (SU 1833611 АЗ, от 11.11.1994). Недостатком способа является то, что полученный галодиф представляет собой рацемическую смесь оптических изомеров, в то время как терапевтическая активность оптических изомеров может быть различной.

Известен способ получения м-хлордифенилметилмочевины, (Патент РФ №2092478, МПК C07C275/24, от 28.05.1992), основанный на конденсации производного м-хлордифенилметана общей формулы:



15

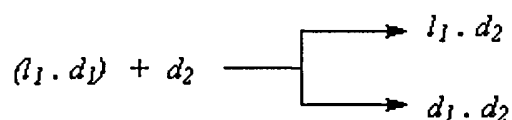
где X=-OH, -OCOCH₃, -OCOCF₃, -OSO₂Ph, -NH₂, -NH₂·HCl, -NHCON с мочевиной в присутствии минеральной кислоты, выбранной из ряда H₂SO₄, HCl, HClO₂, при 40-160°C при следующих молярных соотношениях реагентов: производное м-хлордифенилметана мочевины минеральная кислота 1 (1.1-8.0) (0.01-1.5). Однако галодиф, получаемый по данному методу, также представляет собой рацемическую смесь оптических изомеров, терапевтическая активность которых может быть различна, что при использовании рацемических смесей может приводить к возникновению побочных эффектов, в частности при комбинированной терапии.

Указанные способы синтеза бензгидрилмочевин формулы (I), и в частности 1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины не позволяют получить индивидуальные

25

оптические изомеры из рацематов и в полной мере проявиться фармакологическим свойствам оптических изомеров, которые могут заключаться в различном проявлении их терапевтического эффекта.

К известным способам расщепления рацематов относится способ расщепления
5 через диастереомеры. Суть способа может быть выражена следующей схемой:



На расщепляемый рацемат $l_1 . d_1$ действуют оптическим активным реагентом d_2 : при этом получается новая пара веществ $l_1 . d_2$ и $d_1 . d_2$ диастереомеров, различающихся по физическим свойствам. Разницы в растворимости, давлении пара, коэффициентах
10 адсорбции во многих случаях оказывается достаточно, чтобы разделить диастереомеры кристаллизацией, перегонкой или хроматографически.

Известно, что для расщепления рацемических аминов наибольшее распространение получили асимметрические реагенты кислотного характера. Как правило, это (+)-винная кислота (наиболее дешевый и доступный из асимметрических
15 реактивов). (Учебные материалы, органическая химия, методы получения стереоизомеров, хим.фак.МГУ, <http://www.chem.msu.su/rus/teaching/stereo/iii.html>)

В патенте РФ №2132845 (МПКС07D211/90 от 06.03.1995) описан способ выделения R -/+/- и S -/-/-изомеров амлодипина из их смесей, заключающийся во взаимодействии смеси изомеров с L- или D-винной кислотой в органическом
20 растворителе, содержащем количество диметилсульфоксида /ДМСО/, достаточное для осаждения соответственно ДМСО-сольвата соли L-винной кислотой и R-/+/-амлодипина или ДМСО-сольвата соли D-винной кислотой и S -/-/-амлодипина.

Общими существенными признаками указанного аналога является выделение изомеров взаимодействием рацемической смеси изомеров с L- или D-винной кислотой
25 в органическом растворителе.

Известен способ получения (+) и (-) энантиомеров (3-хлорфенил)-фенилметанамина реакцией рацемического (3-хлорфенил)-фенилметанамина с (+) и (-) винными кислотами с последующей нейтрализацией образующихся диастереомеров тартратов водным раствором аммиака в хлороформе (патент US №6172228 (B2)) с
30 последующей отгонкой растворителя.

Общими существенными признаками этого аналога является взаимодействие рацемической смеси изомеров (3-хлорфенил)-фенил-метанамина с L- или D-винной кислотой.

5

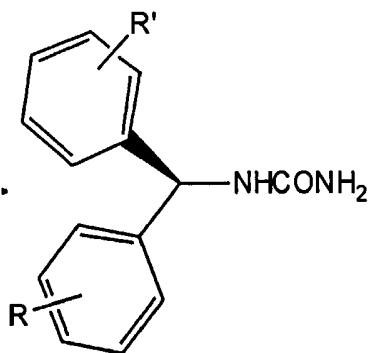
Раскрытие изобретения

Основной задачей заявляемой группы изобретений является получение оптических изомеров (+)- и (-) бензгидрилмочевин формулы (I) и (+)- и (-) [(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины, фармацевтической композиции на их основе и
10 разработка способа их получения, с целью определения индивидуальной терапевтической активности оптических изомеров для последующего использования.

Техническим результатом, достигаемым при осуществлении заявляемой группы изобретений, является расширение функциональных возможностей противосудорожных препаратов на основе бензгидрилмочевин формулы (I) и на
15 основе [(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины, имеющей международное непатентованное наименование «галодиф», путем получения оптических изомеров с различной терапевтической активностью. При этом заявляемый способ получения указанных оптических изомеров обладает более высокой технологичностью по сравнению с известным способом по патенту US №6172228 (B2).

20 Поставленная задача решается ниже представленным способом получения оптических изомеров (+)- и (-) бензгидрилмочевин формулы (I+) и (I-).

Согласно настоящему изобретению, предлагаются оптические изомеры (+)-бензгидрилмочевин формулы (I+) с положительным вращением плоскости поляризации.

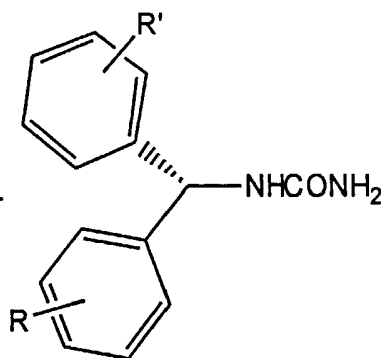


25

(I+)

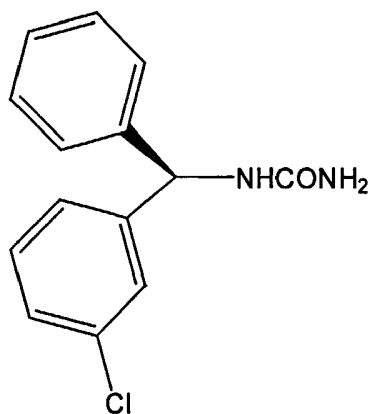
где $R \neq R'$ и выбранные из группы водород, алкил, галоген, нитро, amino, алкиламино, гидроксигрупп и находящиеся в орто-, пара- или мета-положениях бензольных колец.

Согласно настоящему изобретению, предлагаются оптические изомеры (-)-бензгидрилмочевин формулы (I-) с отрицательным вращением плоскости поляризации.



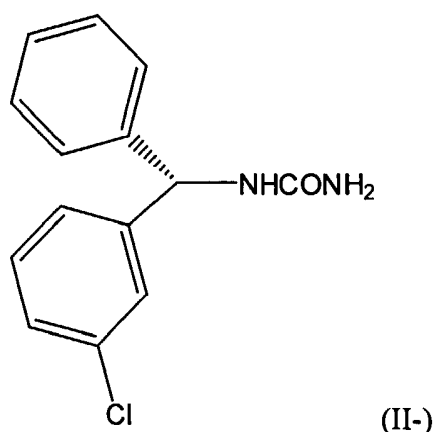
(I-)

Согласно настоящему изобретению, предлагаются оптические изомеры (+)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины с положительным вращением плоскости поляризации.



(II+)

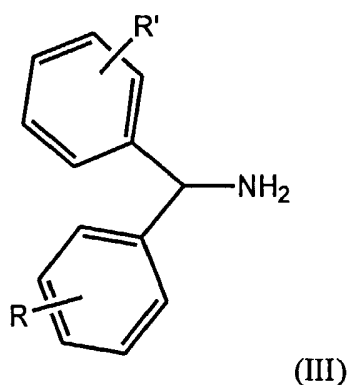
Согласно настоящему изобретению, предлагаются оптические изомеры (-)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины с отрицательным вращением плоскости поляризации.



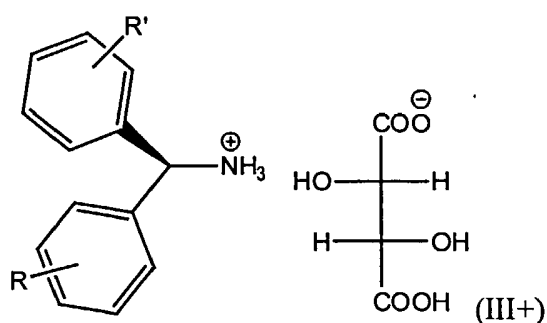
Согласно настоящему изобретению, предлагается фармацевтическая композиция, обладающая противосудорожным действием, содержащая терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного из соединений, соответствующих формулам (I+), (I-), (II+), (II-) в смеси, по меньшей мере, с одним приемлемым носителем.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает группу или соединение, которые используют при получении фармацевтической композиции, и которые являются безопасными в биологическом или ином отношении, нетоксичными и приемлемыми как в ветеринарии, так и в фармацевтике.

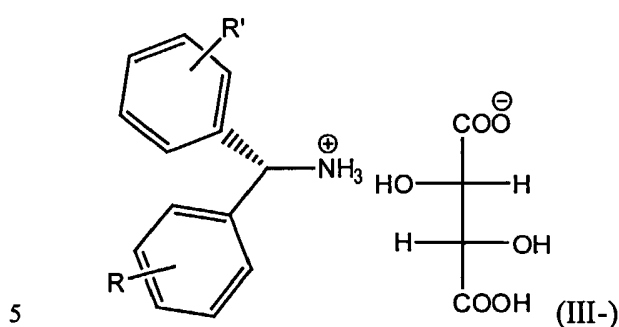
Согласно настоящему изобретению, предлагается способ получения оптических изомеров (+)- и (-)-бензгидрилмочевин формулы (I+) и (I-), в котором из рацемической смеси бензгидриламинов формулы (III)



где $R \neq R'$ и выбранные из группы водород, алкил, галоген, нитро, амино, алкиламино, гидроксигрупп и находящиеся в орто-, пара- или мета-положениях бензольных колец, получают диастереомеры тартратов бензгидриламинов формулы (III+)



и формулы (III-)



в присутствии винных кислот в органическом растворителе, а оптические изомеры (+)- и (-)-бензгидрилмочевин формулы (I+) и (I-) получают при осуществлении взаимодействия диастереомеров тартратов бензгидриламинов формулы (III+) и формулы (III-) с цианатами щелочных металлов в водном растворе.

10 Согласно настоящему изобретению, предлагается способ получения оптических изомеров (+)- и (-)-бензгидрилмочевин формулы (I+) и (I-), в котором взаимодействие диастереомеров тартратов (+)- и (-)-бензгидриламинов с водными растворами цианатов щелочных металлов осуществляют при комнатной температуре.

15 Согласно настоящему изобретению, предлагается способ получения оптических изомеров (+)- и (-)-бензгидрилмочевин формулы (I+) и (I-), в котором в качестве винных кислот выбирают L- или D-винную кислоту.

Согласно настоящему изобретению, предлагается способ получения оптических изомеров (+)- и (-)-бензгидрилмочевин формулы (I+) и (I-), в котором в качестве органического растворителя используют метанол, или другие алифатические спирты.

20 Согласно настоящему изобретению, предлагается способ получения оптических изомеров (+)- и (-)-бензгидрилмочевин формулы (I+) и (I-), в котором в качестве

рацемической смеси бензгидриламинов формулы (III) выбирают (3-хлорфенил)-фенилметанамин.

Согласно настоящему изобретению, предлагается способ получения оптических изомеров (+)- и (-)-бензгидрилмочевин в котором из рацемической смеси (3-хлорфенил)-фенилметанамина получают (+)- и (-)диастереомеры тартратов (3-хлорфенил)-фенилметанамина в присутствии винных кислот в органическом растворителе.

Согласно настоящему изобретению, предлагается способ получения оптических изомеров (+)- и (-)-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины, в котором из рацемической смеси (3-хлорфенил)-фенилметанамина получают (+)- и (-)диастереомеры тартратов (3-хлорфенил)-фенилметанамина в присутствии винных кислот в органическом растворителе, осуществляют взаимодействие (+)- и (-) диастереомеров тартратов (3-хлорфенил)-фенилметанамина с цианатами щелочных металлов в водном растворе.

В отличие от известного (Патент US №6172228), в заявляемом способе нет необходимости получения (+) и (-) энантиомеров бензгидриламинов, поскольку как показано на Фиг.1, образование (+) и (-) энантиомеров бензгидрилмочевин (I) достигается реакций цианатов щелочных металлов с диастереомерами соответствующих (+) и (-) тартратов бензгидриламинов, что является существенным технологическим преимуществом и новизной.

20

Краткое описание фигуры чертежа

На фиг. 1 показана схема осуществления способа получения оптических изомеров (+)- и (-)-бензгидрилмочевин формулы формулы (I+) и (I-) , основанная на получении из рацемической смеси соответствующих бензгидриламинов формулы (III) диастереомеров тартратов этих бензгидриламинов формулы (III+) и формулы (III-) в присутствии винных кислот в органическом растворителе, взаимодействии полученных (+)- и (-) диастереомеров тартратов бензгидриламинов с цианатами щелочных металлов в водном растворе.

Изобретение в дальнейшем иллюстрируется примерами его осуществления, которые, однако, не ограничивают возможные варианты его осуществления в пределах сущности и объема настоящего изобретения.

30

Примеры наиболее предпочтительного способа выполнения изобретения.

Пример 1. Получение диастереомерных солей (3-хлорфенил)-фенил-метанамина.

Растворили 4.5 г (0.03 моль) D-(-)-винной кислоты в 63 мл метанола при температуре 60-65°C. К горячему метанольному раствору D-(-)-винной кислоты добавили 6.4 г (0.03 моль) рацемического (3-хлорфенил)-фенил-метанамина и продолжали нагрев при этой же температуре еще 5 минут. Затем смесь диастереомеров перемешивали 3 часа без нагрева. Выпавший осадок тартрата (-)(-)-(3-хлорфенил)-фенил-метанамина отфильтровывали и промывали на фильтре 10 мл охлаждённого до 10 °C метанола, сушили, после чего перекристаллизовывали из метанола. Выход тартрата(-)(-)-(3-хлорфенил)-фенил-метанамина составил 5.3 г (48%) в пересчете на теоретическую массу амина рацемического.

Температура плавления:

$T_{пл} = 160-162$ °C.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса ^1H ЯМР:

^1H ЯМР (300 MHz, D_2O), δ , м.д.: 5.6с (3H, NH_3^+), 7.3д (1H, CH), 7.4м (9H, Ar), 4.4 (2H, CH).

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса ^{13}C ЯМР :

^{13}C ЯМР (300 MHz, DMSO-d_6), δ , м.д.: 130, 128.5, 126.5, 125, 72,57.

Фильтрат, содержащий тартрат(-)(+)-(3-хлорфенил)-фенил-метанамина сгущали, отгоняя метанол, после чего охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали осадок тартрата(-)(+)-(3-хлорфенил)-фенил-метанамина, который промывали на фильтре 5 мл толуола и сушили, после чего перекристаллизовывали из метанола. Выход тартрата(-)(+)-(3-хлорфенил)-фенил-метанамина составил 5.3 г (48%) в пересчете на теоретическую массу амина рацемического.

$T_{пл} = 143-145$ °C.

Спектры ЯМР тартратов(-)(-) и (-) (+)-(3-хлорфенил)-фенил-метанамина совпадают.

Получение (+)- и (-)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины. К раствору 5.3 г (0.014 моль) тартрата(-) (-)-(3-хлорфенил)-фенил-метанамина в 30 мл этанола добавили раствор 2.1г (0.032 моль) цианата натрия в 24 мл воды. Смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Конец реакции контролировали методом ТСХ. После охлаждения к реакционной массе добавляли воду до полного осаждения (-)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины, которую отфильтровывали, промывали водой, сушили и очищали, растворяя ее в этилацетате и осаждая гексаном. Выход

(-)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины составил 3.1 г (85 %). При кристаллизации (-)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины из водного этанола образуются игольчатые кристаллы.

Температура плавления:

5 $T_{пл} = 137-138$ °С.

Удельное вращение:

$[\alpha]_D^{20} - 5,00^\circ$ (этанол, с 6.6).

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса ^1H ЯМР :

10 ^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6), δ , м.д.: 5.6с (2H, NH₂), 5.9д (1H, CH), 7.0д (1H, NH), 7.3м (6H, Ar).

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса ^{13}C ЯМР :

^{13}C ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6), δ , м.д.: 158, 146, 143, 133, 130, 128, 127, 126, 125, 56.

ИК-спектроскопия:

15 ИК(KBr), ν/cm^{-1} : 3440 (NH₂); 3340 (NH); 1650 (C=O).

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ):

Agilent 1200 Compact LC, колонка 150 x 4.6 мм, неподвижная фаза ZorbaxExtend C-18 (5 мкм), подвижная фаза ацетонитрил-вода (градиентное элюирование, соотношение ацетонитрил-вода в начале анализа 0%: 100%; в конце анализа 100%: 0%); скорость потока подвижной фазы: 1.0 мл/мин; детектирование при длине волны 230 нм; объем вводимой пробы – 20 мкл (петля-дозатор), время удерживания (-)-галодифа 20 7.23 мин.

(+)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевину получали из тартрата(-)(+)-(3-хлорфенил)-фенил-метанамина аналогично представленному выше методу. Выход 25 (+)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины составил 3.1 г (85 %). При кристаллизации (+)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины из водного этанола образуются кубические кристаллы.

$T_{пл} = 137-138$ °С. $[\alpha]_D^{20} + 5,00^\circ$ (этанол, с 6.6).

30 Спектры ЯМР и ИК, время удерживания ВЭЖХ(-)-и (+)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины совпадают.

Пример 2. Получение диастереомерных солей (4-хлорфенил)-фенил-метанамина.

Растворили 4.5 г (0.03 моль) D-(-)-винной кислоты в 63 мл метанола при температуре 60-65°C. К горячему метанольному раствору D-(-)-винной кислоты добавили 6.4 г (0.03 моль) рацемического (4-хлорфенил)-фенил-метанамина и продолжали нагрев при этой же температуре еще 5 минут. Затем смесь диастереомеров
5 перемешивали 3 часа без нагрева. Выпавший осадок тартрата(-)(-)-(4-хлорфенил)-фенил-метанамина отфильтровывали и промывали на фильтре 10 мл охлаждённого до 10 °С метанола, сушили, после чего перекристаллизовывали из метанола. Выход тартрата(-)(-)-(4-хлорфенил)-фенил-метанамина составил 5.4 г (49%) в пересчете на теоретическую массу амина рацемического.

10 Температура плавления:

$T_{пл} = 179-180^{\circ}\text{C}$.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса ^1H ЯМР :

^1H ЯМР (300 MHz, D_2O), δ , м.д.: 5.6с (3H, NH_3^+), 7.3д (1H, CH), 7.4м (9H, Ar), 4.4 (2H, CH).

15 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса ^{13}C ЯМР :

^{13}C ЯМР (300 MHz, DMSO-d_6), δ , м.д.: 130, 128.5, 126.5, 125, 72,57.

Фильтрат, содержащий тартрат(-)(+)-(4-хлорфенил)-фенил-метанамина сгущали, отгоняя метанол, после чего охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали осадок тартрата(-)(+)-(4-хлорфенил)-фенил-метанамина, который промывали на
20 фильтре 5 мл толуола и сушили, после чего перекристаллизовывали из метанола. Выход тартрата(-)(+)-(4-хлорфенил)-фенил-метанамина составил 5.4 г (49%) в пересчете на теоретическую массу амина рацемического.

$T_{пл} = 163-164^{\circ}\text{C}$.

Спектры ЯМР тартратов(-)(-) и (-)(+)-(4-хлорфенил)-фенил-метанамина
25 совпадают.

Получение (+)- и (-)-1-[(4-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины.

К раствору 5.3 г (0.014 моль) тартрата(-)(-)-(4-хлорфенил)-фенил-метанамина в 30 мл этанола добавили раствор 2.1г (0.032 моль) цианата натрия в 24 мл воды. Смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре. Конец реакции контролировали
30 методом ТСХ. После охлаждения к реакционной массе добавляли воду до полного осаждения(-)-1-[(4-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины, которую отфильтровывали, промывали водой, сушили и очищали, растворяя ее в этилацетате и осаждая гексаном. Выход (-)-1-[(4-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины составил 3.2 г (88 %). При

кристаллизации(-)-1-[(4-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины из водного этанола образуются игольчатые кристаллы.

Температура плавления:

$T_m = 153-154^{\circ}\text{C}$.

5 Удельное вращение:

$[\alpha]_D^{20} - 8,73^{\circ}$ (этанол, с 6.6).

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса ^1H ЯМР :

^1H ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6), δ , м.д.: 5.6с (2H, NH_2), 5.9д (1H, CH), 7.0д (1H, NH), 7.3м (6H, Ar).

10 Спектроскопия ядерного магнитного резонанса ^{13}C ЯМР :

^{13}C ЯМР (300 MHz, DMSO- d_6), δ , м.д.: 158, 146, 143, 133, 130, 128, 127, 126, 125, 56.

ИК-спектроскопия:

ИК(KBr), ν/cm^{-1} : 3440 (NH_2); 3340 (NH); 1650 (C=O).

15 Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ):

Agilent 1200 Compact LC, колонка 150 x 4.6 мм, неподвижная фаза ZorbaxExtend C-18 (5 мкм), подвижная фаза ацетонитрил-вода (градиентное элюирование, соотношение ацетонитрил-вода в начале анализа 0%: 100%; в конце анализа 100%: 0%); скорость потока подвижной фазы: 1.0 мл/мин; детектирование при длине волны 230 нм; 20 объем вводимой пробы – 20 мкл (петля-дозатор), время удерживания (-)-галодифа 6.4 мин.

(+)-1-[(4-хлорфенил)-фенил-метил]мочевину получали из тартрата(-)(+)-(4-хлорфенил)-фенил-метанамина аналогично представленному выше методу. Выход (+)-1-[(4-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины составил 3.1 г (85 %). При кристаллизации 25 (+)-1-[(4-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины из водного этанола образуются кубические кристаллы.

$T_{пл.} = 153-154^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} + 8,73^{\circ}$ (этанол, с 6.6).

Спектры ЯМР и ИК, время удерживания ВЭЖХ(-)-и (+)-1-[(4-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины совпадают.

30 Исследовалась терапевтическая активность полученных оптических изомеров (+) и (-)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины (галодифа).

Судороги вызывали введением коразола, тяжесть (стадии) судорог оценивали по пятибалльной шкале. Противосудорожную активность оценивали по способности субстанции снижать тяжесть судорожных проявлений, вызванных коразолом. Субстанции галодифа вводили внутривенно за 2 часа до коразола, коразол вводили подкожно. Для статистической обработки результатов использовали пробит-анализ, t-критерий Стьюдента, ANOVA, критерий х. Различия полученных результатов считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

На 1-м этапе исследования была установлена оптимальная судорожная доза коразола СД97, которая составила 110 мг/кг (Таблица 1).

10

Таблица 1. Количество животных с 3-й стадией судорожных проявлений в зависимости от дозы коразола.

Доза коразола (мг/кг)	Количество животных в группе	Количество животных с 3 стадией судорожных проявлений	Доля животных с 3 стадией(%)
80	5	0	0
90	5	3	60
100	5	4	80
110	5	4	80

На 2-м этапе была изучена противосудорожная активность эталонной субстанции в дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг и 500 мг/кг (Таблица 2). В качестве эталонной субстанции использовался рацемический галодиф. На основании полученных результатов для проведения сравнительного исследования образцов галодифа были выбраны 3 дозы: 100 мкг/кг, 150 мкг/кг и 250 мкг/кг. Эталонную субстанцию галодифа использовали в дозах 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150мг/кг, 200 мг/кг и 500 мг/кг. Через 2 часа после введения субстанции галодифа животным вводили коразол (110 мг/кг) и оценивали судорожные проявления 3-й и 5-й стадий. Результаты представлены в таблице 2.

20

Таблица 2. Влияние эталонной субстанции галодифа в разных дозах на число животных с судорожными проявлениями 3-й и 5-й стадии

Доза эталонной субстанции (мг/кг)	Доля животных с судорожными проявлениями с 3-й стадией (% , n=5)	Доля животных с судорожными проявлениями с 5-й стадией (% , n=5)

50	100	80
100	100	20
150	70	10
200	60	0
500	60	0

Проведенные исследования показали, что эталонная субстанция галодифа предотвращала развитие клонических судорог у 30-40 % животных (3-я стадия судорожных проявлений), начиная с дозы 150 мкг/мл (табл. 2). От тонических судорог всех конечностей (5-я стадия) эталонная субстанция защищала 20% животных в наименьшей дозе (50 мг/кг), а при увеличении дозы до 200 мг/кг и выше эталонная субстанция полностью предотвращала появление судорожных проявлений этой стадии.

На основании полученных результатов для проведения сравнительного исследования образцов (+) и (-)-галодифа были выбраны 3 дозы препарата:

- 10 - максимальная доза, не влияющая на клонические судороги — 100 мкг/кг;
- минимальная доза, снижающая число животных с клоническими судорогами — 150 мкг/кг;
- доза 250 мкг/кг для выявления образца с наиболее более высокой активностью.

15 Для сравнения противосудорожной активности образцы субстанций галодифа вводили в трех дозах: 100 мг/кг, 150 мг/кг и 250мг/кг за 2 часа до коразола (110 мг/кг).

Было проведено сравнение образцов по средним баллам судорожных проявлений, вызванных коразолом на фоне введения исследуемых образцов. Результаты представлены в таблице 3.

20 Таблица 3. Влияние эталонной субстанции и образцов субстанций (+) и (-)-изомеры галодифа на судорожные проявления (баллы), вызванные коразолом ($X \pm SE$)

Исследуемый образец субстанции галодифа	Доза исследуемого образца (мг/кг)		
	100	150	250
Образец № 1 / (-) изомер	3,8±0,39	2,9±0,29	2,8±0,41
Образец № 2 / (-) изомер	4,1±0,23*	3,5±0,22*	3,0±0,37

Образец № 3 / (+) изомер	3,2±0,42	2,5±0,31	1,9±0,28
Образец № 4/ (+) изомер	3,0±0,21	2,6±0,31	2,5±0,27
Эталонный образец	3,5±0,31	2,9±0,28	2,6±0,33

Примечание: * — различие достоверно в сравнении с соответствующим показателем группы контроля (n=10, p<0,05).

Из таблицы 3 видно, что чем выше доза препарата, тем ниже величина среднего балла судорожных проявлений. Так, для дозы исследуемого образца №1 равной 5 100(мг/кг) средний балл судорожных проявлений составил 3,8±0,39, а для того же образца №1 в дозе 250 (мг/кг) средний балл судорожных проявлений снизился до величины 2,8±0,41.

При сравнении данных из таблицы 3 для эталонного образца и образцов № 1, 2 ((-)-изомер галодифа) видно, что средний балл судорожных проявлений для образцов 10 №1,2 для всех исследованных доз препарата выше, чем у эталонного образца, т.е. (-)-изомер галодифа проявил меньшую противосудорожную активность, чем эталонная субстанция. По средним баллам судорожных проявлений образцы № 3, 4 во всех исследованных дозах 100 мг/кг, 150 мг/кг, 250 мг/кг обладали более низким баллом судорожных проявлений, т.е. (+)-изомер галодифа проявил большую 15 противосудорожную активность, чем эталонная субстанция (p<0,05).

Также было проведено сравнение противосудорожной активности исследуемых образцов субстанции галодифа по доле животных, у которых исследуемое вещество предотвратило развитие судорожных проявлений разной степени тяжести, вызванных коразолом. В таблице 4 приведены результаты, выраженные в проценте животных, у 20 которых не развивались судорожные проявления определенной стадии (% протекции).

Таблица 4. Сравнение исследуемых образцов в разных дозах по их способности защищать животных (% протекции) от судорожных проявлений 3-й, 4-й и 5-й стадий, вызванных коразолом

Исследуемый образец субстанции галодифа	Доза исследуемого образца (мг/кг)		
	100	150	250
Протекция от 3-й стадии			
Образец № 1 / (-) изомер	10	20	40
Образец № 2 / (-) изомер	10	10	30
Образец № 3 / (+) изомер	30	40	70

Образец № 4 / (+)изомер	20	30	50
Эталонный образец	20	30	50
Протекция от 4-й стадии			
Образец № 1 / (-) изомер	40	70	80
Образец № 2 / (-) изомер	20*	40*	70
Образец № 3 / (+) изомер	60	90	100
Образец № 4 / (+)изомер	80	90	90
Эталонный образец	50	70	80
Протекция от 5-й стадии			
Образец № 1 / (-) изомер	60*	80	100
Образец № 2 / (-) изомер	70	70	100
Образец № 3 / (+) изомер	80	100	100
Образец № 4 / (+)изомер	100	100	100
Эталонный образец	80	90	100

Примечание: * — различие достоверно в сравнении с соответствующим показателем группы контроля (n=10; p<0,05).

Из таблицы 4 видно, что доля животных, защищенных от судорожных проявлений 3-й, 4-й, 5-й стадий для всех исследованных образцов повышается с увеличением дозы галодифа. Наибольшую протекцию от судорожных проявлений всех стадий показали образцы №3,4, соответствующие (+)- изомеру галодифа. Рацемический галодиф обладал достоверно более низкой протекторной защитой, чем образцы №3,4 ((+)- изомер галодифа), и достоверно более высокой протекторной защитой, чем образцы №1,2 ((-)-изомер галодифа) в дозах 100 мг/кг и 150 мг/кг для 3-й и 4-й стадий. Все исследованные образцы полностью защищали животных от развития судорожных проявлений 5-й стадии в дозе 250 мг/кг.

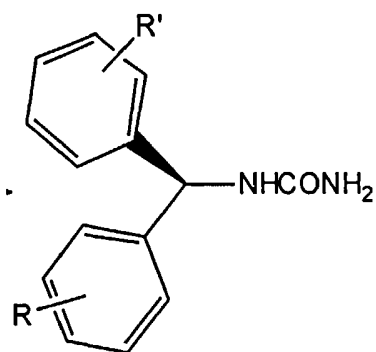
Результаты экспериментов подтверждают, что оптические изомеры 1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины (изомеры галодифа), полученные способом согласно изобретению, могут применяться в качестве лекарственных препаратов противосудорожного действия.

Промышленная применимость

Таким образом, в результате проведенных испытаний установлено, что оптический изомер (+)- 1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины (+изомер галодифа) обладает более высокой противосудорожной активностью, чем его оптический антипод (-)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины ((-)-изомер галодифа). При разделении рацемического галодифа 1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины 5 способом согласно изобретению были получены оптические изомеры (+)- и (-)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины (изомеры галодифа), обладающие различной силы терапевтической активностью.

Формула изобретения

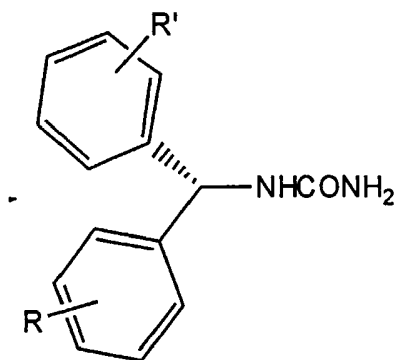
1. Оптические изомеры (+)-бензгидрилмочевин формулы (I+) с положительным
5 вращением плоскости поляризации.



(I+)

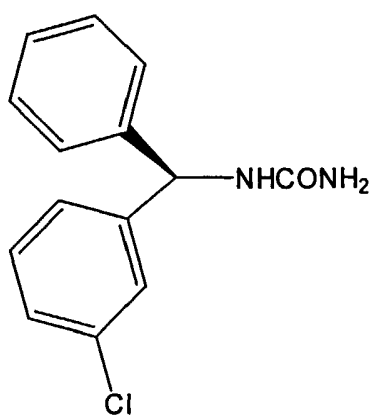
где $R \neq R'$ и выбранные из группы водород, алкил, галоген, нитро, amino, алкиламино, гидроксигрупп и находящиеся в орто-, пара- или мета-положениях бензольных колец.

- 10 2. Оптические изомеры (-)-бензгидрилмочевин формулы (I-) с отрицательным вращением плоскости поляризации.

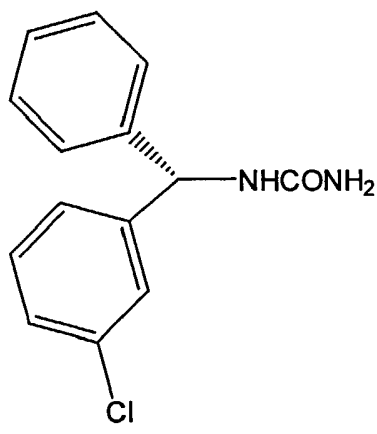


(I-)

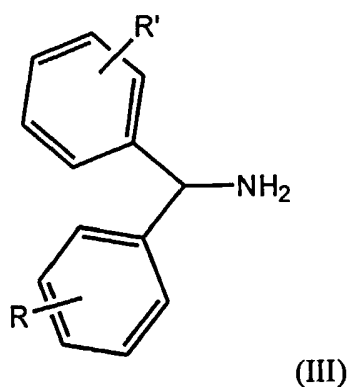
3. Оптические изомеры (+)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины формулы (II+) с положительным вращением плоскости поляризации.



4. Оптические изомеры (-)-1-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины формулы (II-) с отрицательным вращением плоскости поляризации.



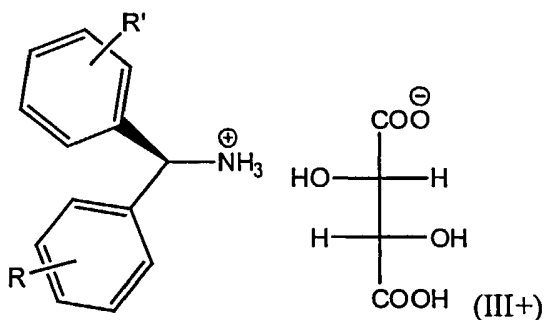
5. Фармацевтическая композиция, обладающая противосудорожным действием, содержащая терапевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного из соединений, соответствующих формулам (I+), (I-), (II+), (II-) по п.1, п.2, п.3, п.4. в смеси, по меньшей мере, с одним приемлемым носителем.
6. Способ получения оптических изомеров (+)- и (-)-бензгидрилмочевин формулы (I+) и (I-), в котором из рацемической смеси бензгидриламинов формулы (III)



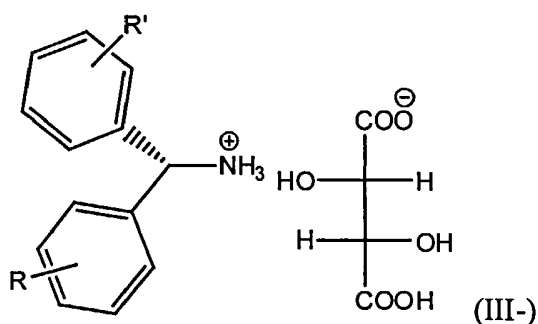
где $R \neq R'$ и выбранные из группы водород, алкил, галоген, нитро, амино, алкиламино, гидрокси-групп и находящиеся в орто-, пара- или мета-положениях бензольных колец,

получают диастереомеры тартратов бензгидриламинов формулы (III+)

5



и формулы (III-)



10

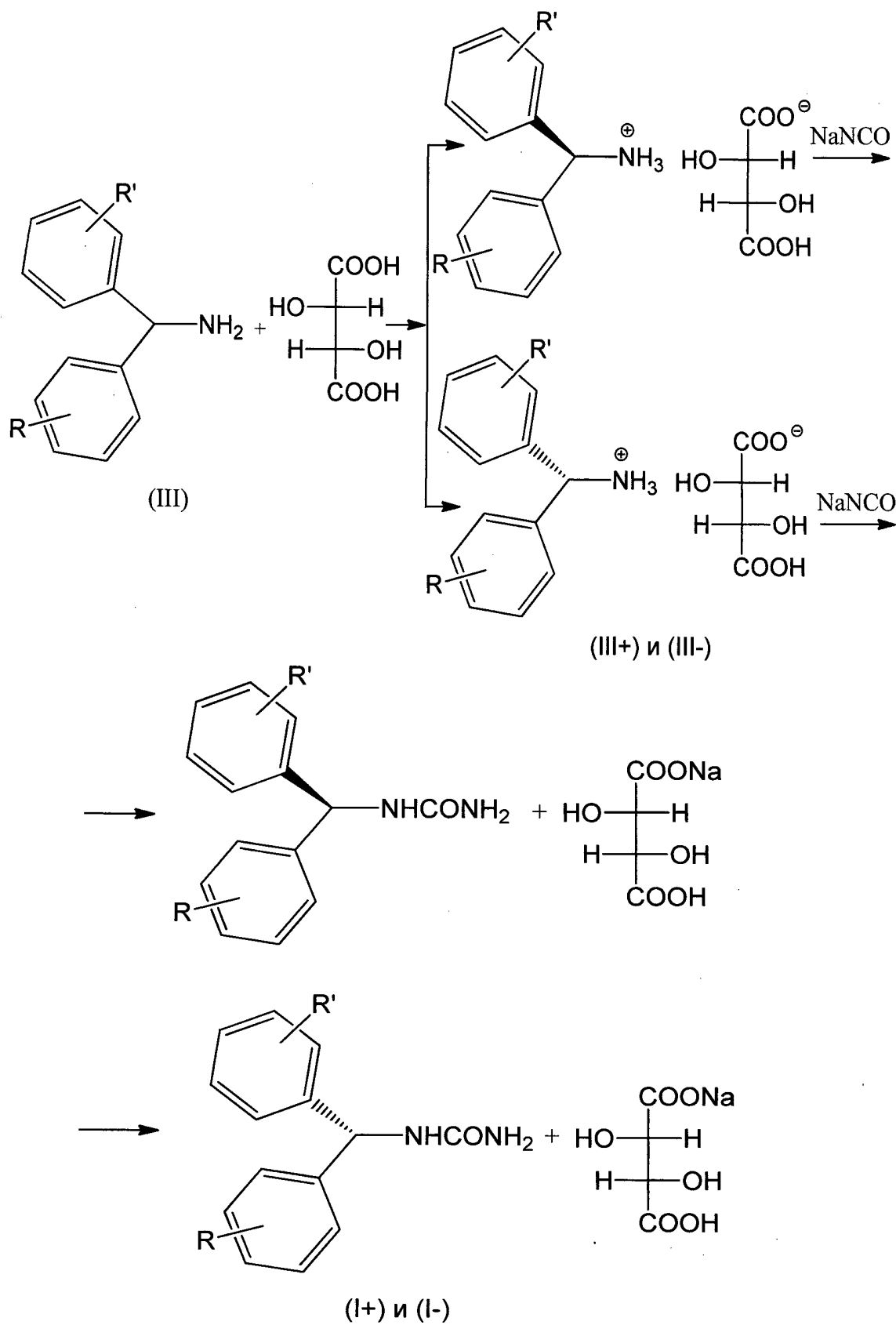
в присутствии винных кислот в органическом растворителе, а оптические изомеры (+)- и (-)-бензгидрилмочевин формулы (I+) и (I-) получают при осуществлении взаимодействия диастереомеров тартратов бензгидриламинов формулы (III+) и формулы (III-) с цианатами щелочных металлов в водном растворе.

15

7. Способ по п.6, отличающийся тем, что взаимодействие диастереомеров тартратов (+)- и (-)-бензгидриламинов с водными растворами цианатов щелочных металлов осуществляют при комнатной температуре.
8. Способ по п.6, отличающийся тем, что в качестве винной кислоты выбирают L- или D-винную кислоту.
9. Способ по п.6, отличающийся тем, что в качестве органического растворителя используют метанол, или другие алифатические спирты.

20

10. Способ по п.6, отличающийся тем, что в качестве рацемической смеси бензгидриламинов формулы (III) выбирают (3-хлорфенил)-фенил-метанамин.
11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что из рацемической смеси (3-хлорфенил)-фенил-метанамина получают (+)- и (-)-диастереомеры тартратов (3-хлорфенил)-фенил-метанамина в присутствии винных кислот в органическом растворителе.
12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что осуществляют взаимодействие (+)- и (-) диастереомеров тартратов (3-хлорфенил)-фенил-метанамина с цианатами щелочных металлов в водном растворе в результате которого получают оптические изомеры (+)- и (-)-[(3-хлорфенил)-фенил-метил]мочевины.



Фиг.1

ЗАМЕНЯЮЩИЙ ЛИСТ (ПРАВИЛО 26)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2014/0000147

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 C07C 275/18 (2006.01); C07C 273/02 (2006.01); A61K 31/17 (2006.01); A61P 25/08 (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)

C07C 275/18, 273/02, A61K 31/17, 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)

STN, Espacenet, PAJ, USPTO, PatSearch (RUPTO internal), VINITI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	SU 1401842 A1 (TOMSKY POLITEKHNICHESKY INSTITUT IM. SM. KIROVA) 27.02.1995, the abstract	1-5 6-12
Y	SU 510890 A1 (TOMSKY POLITEKHNICHESKY INSTITUT IM. SM. KIROVA) 09.08.1995, the claims	1-5
X A	RU 2092478 C1 (TOVARISCHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTJU "OST-VEST") 10.10.1997, par. 1, the claims	3-5 6-12

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 05 May 2014 (05.05.2014)	Date of mailing of the international search report 16 July 2014 (16.07.2014)
---------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------

Name and mailing address of the ISA/ RU	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2014/0000147

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6172228 B1 (AZWELL INC.) 09.01.2001, example 16	6-12
A	DUBININA A. A. Poluchenie opticheskikh izomerov benzgidrolov i benzgidrilmochevin. Tezisy VII Vserossyskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i aspirantov "Khimiya i khimicheskaya tekhnologiya v XXI veke", Tomsk, 11-12 May 2006, p. 73	1-12
A	UMADEVI P. et al. Synthesis and in-vitro antibacterial activity of some new urea, thiourea and thiosemicarbazide derivatives. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2012, Vol. 4, Suppl 3, pp. 379-383, in particular p. 379 sintez, junction 2, p. 380, schema 2	1-12

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2014/000147

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ</p> <p><i>C07C 275/18 (2006.01)</i> <i>C07C 273/02 (2006.01)</i> <i>A61K 31/17 (2006.01)</i> <i>A61P 25/08 (2006.01)</i></p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																										
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p>C07C 275/18, 273/02, A61K 31/17, A61P 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>STN, Espacenet, PAJ, USPTO, PatSearch (RUPTO internal), VINITI</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>Y A</td> <td>SU 1401842 A1 (ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. С.М. КИРОВА) 27.02.1995, реферат</td> <td>1-5 6-12</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>SU 510890 A1 (ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. С.М. КИРОВА) 09.08.1995, формула</td> <td>1-5</td> </tr> <tr> <td>X A</td> <td>RU 2092478 C1 (ТОВАРИЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ОСТ-ВЕСТ") 10.10.1997, абзац 1, формула</td> <td>3-5 6-12</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы C. <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении</p> <table border="0"> <tr> <td>* Особые категории ссылочных документов:</td> <td>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)</td> <td>“&” документ, являющийся патентом-аналогом</td> </tr> <tr> <td>“О” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“Р” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> </tr> </table>			Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №	Y A	SU 1401842 A1 (ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. С.М. КИРОВА) 27.02.1995, реферат	1-5 6-12	Y	SU 510890 A1 (ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. С.М. КИРОВА) 09.08.1995, формула	1-5	X A	RU 2092478 C1 (ТОВАРИЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ОСТ-ВЕСТ") 10.10.1997, абзац 1, формула	3-5 6-12	* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение	“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности	“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста	“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом	“О” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		“Р” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №																								
Y A	SU 1401842 A1 (ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. С.М. КИРОВА) 27.02.1995, реферат	1-5 6-12																								
Y	SU 510890 A1 (ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. С.М. КИРОВА) 09.08.1995, формула	1-5																								
X A	RU 2092478 C1 (ТОВАРИЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ОСТ-ВЕСТ") 10.10.1997, абзац 1, формула	3-5 6-12																								
* Особые категории ссылочных документов:	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение																									
“А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности																									
“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста																									
“L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано)	“&” документ, являющийся патентом-аналогом																									
“О” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.																										
“Р” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета																										
Дата действительного завершения международного поиска	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске																									
05 мая 2014 (05.05.2014)	16 июля 2014 (16.07.2014)																									
Наименование и адрес ISA/RU: ФИПС, РФ,123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30-1 Факс: (499) 243-33-37	Уполномоченное лицо: А. Семкина Телефон № 8(495)531-64-81																									

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2014/000147

С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ

Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
А	US 6172228 B1 (AZWELL INC.) 09.01.2001, пример 16	6-12
А	ДУБИНИНА А.А. Получение оптических изомеров бензгидролов и бензгидрилмочевин. Тезисы VII Всероссийской научно-практической конференции студентов и аспирантов "Химия и химическая технология в XXI веке", Томск, 11-12 мая 2006 г., с. 73	1-12
А	UMADEVI P. et al. Synthesis and in-vitro antibacterial activity of some new urea, thiourea and thiosemicarbazide derivatives. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2012, Vol. 4, Suppl 3, pp. 379-383, особенно с. 379 синтез, соединение 2, с. 380, схема 2	1-12