УДК 347.948.2

https://doi.org/10.32689/2617-9660-2021-1(13)- 52-60

Томачинський Сергій Миколайович,
судовий експерт лабораторії права промислової власності Науково-дослідного центру судової експертизи з питань інтелектуальної власності Міністерства юстиції України, 01133, м. Київ, бульвар Лесі Українки, буд. 26, оф. 501, +38 050-683-65-61, e-mail: tomachyn@gmail.com, https//orcid.org/0000-0002-7865-0615

АЛГОРИТМ ВИРІШЕННЯ ОКРЕМИХ ЗАДАЧ СУДОВИХ ЕКСПЕРТИЗ В СФЕРІ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ, ЯКІ СТОСУЮТЬСЯ ОПТИЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК

Анотація. Розвиток інформаційних технологій в галузі хімічної інформатики пропонує різні продукти, які можуть розширити можливості судових експертиз в сфері інтелектуальної власності, які пов'язані з хімічними сполуками. Одним з таких корисних інструментів є міжнародний текстовий хімічний ідентифікатор InChI. На прикладі, взятому з практики, показано переваги застосування міжнародного текстового хімічного ідентифікатора InChI для порівняння конфігурації хіральних центрів оптично активних сполук. Показано ефективність такого підходу навіть у випадку, коли особливості відображення таких формул ускладнюють таке порівняння. В статті докладно розкрито алгоритм такого порівняння з використанням міжнародного текстового хімічного ідентифікатора InChI. Також, наведено посилання на безоплатні інформаційні ресурси, за допомогою яких можна застосовувати цей алгоритм для вирішення різних задач, які зустрічаються під час проведення судової експертизи або експертних досліджень в галузі інтелектуальної власності. Показано переваги InChI, зокрема, очевидність результатів порівняння двох хімічних формул, у яких хіральність відображено на різних хімічних зв'язках. На відміну від досить складної процедури застосування правила Кана – Інгольда – Прелога, після генерування відповідних InChI, задача порівняння конфігурації хіральних центрів оптично активних сполук зводиться до порівняння рядків символів, що легко виконати за допомогою пошукової функції будь-якого текстового редактора, наприклад, Word або навіть візуальним порівнянням. Матеріал, викладений в статті, дасть змогу судовим експертам та іншим фахівцям, вирішувати задачі з порівняння конфігурації хіральних центрів оптично активних сполук без вивчення складних аспектів стереохімії. Розглянутий метод є корисним інструментом з великими перспективами для спеціалістів різних галузей знань та, зокрема, для судових експертів в галузі інтелектуальної власності.

Ключові слова: судова експертиза, хімічні формули, хімічний ідентифікатор, хіральність, оптична активність, енантіомери, діастереомери, InChI.

Tomachynskyi Serhii Mykolayovych,
Judicial expert of the Laboratory of Industrial Property Rights, Research Center for Forensic Examination on Intellectual Property of the Ministry of Justice of Ukraine, 01133, Kyiv, L. Ukrainka Boulevard, 26, of. 501, tel. +38 050-683-65-61, e-mail: tomachyn@gmail.com, https//orcid.org/0000-0002-7865-0615

ALGORITHM FOR SOLVING CERTAIN PROBLEMS OF FORENSIC EXAMINATIONS IN THE FIELD OF INTELLECTUAL PROPERTY, WHICH RELATE TO OPTICALLY ACTIVE COMPOUNDS

Abstract. The development of information technology in the field of chemical informatics offers a variety of products that can enhance the capabilities of forensic examination in intellectual property related to chemical compounds. One such useful tool is the International Text Chemical Identifier InChI. An practice example shows the advantages of using the International Text Chemical Identifier InChI to compare the configuration of the chiral centers of optically active compounds. The effectiveness of such approach is shown even in the case when the features of the drawing of such formulas complicate such a comparison. The article describes in detail the algorithm of such a comparison using the International Text Chemical Identifier InChI. Also, there are links to free information resources that can be used to solve various problems encountered during forensic examinations or expert research in the field of intellectual property. The advantages of InChI are shown, in particular, the obviousness of the results of the comparison of two chemical formulas in which chirality is reflected in different chemical bonds. In contrast to the rather complicated procedure of applying the Cahn-Ingold-Prelog rule, after generating the corresponding InChI, the task of comparing the configuration of chiral centers of optically active compounds is transformed to compare strings of characters, which is easy to perform using the search function of any text editor, such as Word or even by a visual comparison. The material presented in the article will allow forensic experts and other specialists to solve problems of comparing the configuration of chiral centers of optically active compounds without studying the complex aspects of stereochemistry. This method is a useful tool with great prospects for professionals in various fields of knowledge and, in particular, for forensic experts in the field of intellectual property.

Keywords: forensic examination, chemical formulas, chemical identifier, chirality, optical activity, enantiomers, diastereomers, InChI.

Постановка проблеми. В судових експертизах в сфері інтелектуальної власності, які стосуються галузей хімії, фармацевтики, медицини, засобів захисту рослин тощо, трапляються задачі, які потребують ідентифікації та порівняння формул оптично активних сполук. Порівняння конфігурації хіральних центрів оптично активних сполук вимагає твердих практичних навичок у застосуванні правила Кана – Інгольда – Прелога. У широкого кола фахівців, в тому числі і судових експертів, є потреба в способах вирішення таких задач без необхідності поглибленого вивчення окремих аспектів стереохімії та відпрацювання згаданих навичок.

Аналіз дослідження і публікацій. Міжнародний текстовий хімічний ідентифікатор InChI є порівняно новим продуктом – він введений в практику в 2005 році і більша частина публікацій по ньому стосується застосувань в спеціалізованих хімічних, біологічних та фармацевтичних базах даних, хімічного пошуку та хімічної інформатики. Про застосування InChI в правовій сфері згадано в роботі [1], але без наведення конкретних прикладів чи посилань на таке застосування. В цій же роботі наведено ряд структурних формул та InChI оптично активних сполук. Однак, в цій роботі, як і в інших наукових публікаціях, структурні формули оптично активних сполук зображають так, що особливості їх стереохімічної конфігурації відображають однотипно. В той же час судова експертиза частіше має справу з порівнянням молекул, стереохімічна конфігурація яких відображена в різних стилях. Перспективи застосування міжнародного хімічного ідентифікатора InChI в судовій експертизі було висвітлене в попередній статті [2], однак вирішення питань, які вимагають порівняння конфігурації хіральних центрів оптично активних сполук там не розглядалося.

Мета статті – на прикладі, взятому з практики, показати переваги застосування міжнародного текстового хімічного ідентифікатора InChI під час проведення судової експертизи або дослідження, зокрема, для порівняння оптично хімічних сполук.

Також, метою статті є надання докладно розписаного алгоритму порівняння формул оптично активних сполук з використанням доступних електронних ресурсів. Це дасть змогу вирішувати задачі, які вимагають порівняння конфігурації хіральних центрів оптично активних сполук як судовим експертам, так і фахівцям з інтелектуальної власності та науковцям.

Виклад основного матеріалу. В судовій експертизі в сфері інтелектуальної власності, які стосуються галузей хімії, фармацевтики, медицини, засобів захисту рослин тощо, трапляються задачі, які потребують ідентифікації та порівняння формул оптично активних сполук. При цьому є різні шляхи вирішення задач такого типу. Розглянемо їх на прикладах. Згідно з п. 2.2 Інструкції про призначення та проведення судових експертиз та експертних досліджень та Науково-методичних рекомендаціях з питань підготовки та призначення судових експертиз та експертних досліджень, затверджених наказом Міністерства юстиції України від 08 жовтня 1998 року № 53/5, на експерта покладаються такі обов'язки: «(…) не розго-

лошувати без дозволу органу (особи), який (яка) призначив(ла) експертизу (залучив(ла) експерта), відомості, що стали йому відомі у зв'язку з виконанням обов'язків, або не повідомляти будь-кому, крім органу (особи), який (яка) призначив(ла) експертизу (залучив(ла) експерта), чи суду про хід проведення експертизи та її результати» [3]. З цієї причини, конкретний приклад візьмемо з близької сфери інтелектуальної власності – кваліфікаційної експертизи заявки на видачу патенту України на винахід. Розглянемо патент України на винахід № 94100 [4]. Цей патент вже не діє і не може бути поновленим, проте ряд патентів в інших країнах по тій же міжнародній заявці, на основі якої була подана заявка і в Україні, а саме, заявки WO2007121339, все ще є чинними, наприклад, патент US7847104 [5].

Під час кваліфікаційної експертизи заявки a200813189 (за якою потім був виданий патент України на винахід № 94100), експерт Укрпатенту звернув увагу, на те що в незалежних пунктах 26 та 28 формула сполуки XI та сполуки IX (яка одержується зі сполуки XI), мають різну конфігурацію хірального центру. Хімічна реакція одержання сполуки IX не передбачає зміни конфігурації хірального центру, як, наприклад це відбувається при Вальденівській інверсії. Навіть більше того, хімічні реакції за способом одержання сполуки IX згідно з пунктами 26 та 28 взагалі не зачіпали хіральний атом карбону або атоми, що безпосередньо зв'язані з цим центром (оскільки заміна таких атомів, або хімічних груп, зв'язаних з ними, могли б змінити порядок старшинства згідно загальноприйнятого в хімії правила Кана – Інгольда – Прелога [6]). Експерт перевірив опис винаходу, там містилася аналогічна невідповідність в формулах. Після цього був сформовано «Попередній висновок кваліфікаційної експертизи про невідповідність заявленого винаходу умовам надання правової охорони» і надіслано представнику заявника. В результаті наданої заявником обґрунтованої відповіді, в формулі винаходу та в описі винаходу було виправлено вказані помилки. Така робота експерта не є типовою, це видно з того, що експерти патентного відомства USPTO пропустили цю помилку в патенті US7847104 [5, С. 17 колонка 32, С. 18, колонки 33, 34] (тут і надалі будуть вказані помилки лише в формулах винаходів). Аналогічні помилки містяться і в китайському патенті CN101466374 [7, P. 8, 10], і в патенті Японії JP2009533474 [8, P. 7, 9]. Інша картина спостерігається в патентах за тією ж заявкою, що були опубліковані пізніше патенту України на винахід № 94100 (дати публікацій патентів наведено в списку літератури). Там заявник виправив помилки, які були знайдені українським експертом. Наприклад в патенті, виданому Європейським патентним офісом EP2012779 [9, P. 42, 44] та в патенті РФ RU2446161 [10, С. 32, 33] формули сполуки IX наведені правильно. Як бачимо, навіть в таких країнах, як США, Японія та Китай, де кваліфікаційна експертиза заявок на винаходи вважається досить сильною, експерти не завжди виявляють такий вид помилок. З одного боку, це можна пояснити тим, що експерт не завжди має тверді знання саме з стереохімії органічних сполук, а з іншого боку – обмеженим часом експертизи та тим фактом, що заявник, в формулах сполук XI та IX, зобразив клиноподібними

зв'язками різні хімічні зв'язки одного і того ж хірального центру. Це ускладнює швидку ідентифікацію абсолютної конфігурації хіральних центрів і вимагає чіткого розуміння та твердих практичних навичок в застосуванні правила Кана – Інгольда – Прелога. Оскільки аналогічні задачі іноді постають і перед судовими експертами в сфері інтелектуальної власності, то закономірним є питання, чи можна порівняти стереохімічну конфігурацію енантіомерів або діастереомерів без наявності у судового експерта таких навичок. Розглянемо один з варіантів вирішення цієї проблеми. Визначимо чи є однаковими абсолютні стереохімічні конфігурації сполук IX та XI в формулі винаходу патенту US7847104 [5].

Алгоритм дій по вирішенню завдання з порівняння конфігурації хіральних центрів оптично активних сполук складається з наступних стадій:

1. Заходимо на сайт PubChem за посиланням https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ та обираємо опцію «Draw structure».

2. В графічному редакторі, що відкрився, малюємо хімічну формулу сполуки IX так, як вона зображена в документі, що досліджується, наприклад, на с. 17, колонка 32 [5]. Така формула сполуки IX зображена на рис. 1.

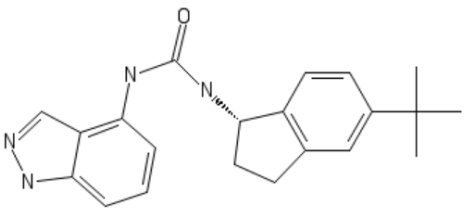

Рис 1. Формула сполуки IX.

3. В середньому верхньому вікні графічного редактора замінюємо опцію "SMILES" на «StdInChI» і повністю копіюємо хімічний ідентифікатор InChI з правого верхнього вікна графічного редактора (довжина InChI може перевищувати розмір вікна, тому краще виділяти його швидким потрійним натисканням лівої клавіші миші). Інші засоби генерації InChI описано в попередній статті [2].

4. Вставляємо скопійоване значення InChI в документ будь-якого текстового редактора, наприклад, в документ редактора Word. Одержимо наступний результат:

InChI=1S/C21H24N4O/c1-21(2,3)14-8-9-15-13(11-14)7-10-18(15)24-20(26)23-17-5-4-6-19-16(17)12-22-25-19/h4-6,8-9,11-12,18H,7,10H2,1-3H3,(H,22,25)(H2,23,24,26)/t18-/m0/s1

5. Такі самі дії виконуємо для другої молекули – сполуки XI, наприклад, так як на с. 18, колонка 33 [5]. Слід звернути увагу на той факт, що обраним нами способом ми можемо порівняти лише енантіомери або діастереомери, тому в формулі сполуки XI домалюємо ахіральний фрагмент так, щоб за винятком клиноподібних зв'язків, формула сполуки стала тотожною формулі IX на с. 17, колонка 32). Ми одержимо зображення, показане на рис. 2. Для наочності, фрагмент, який точно відповідає формулі XI на с. 18, колонки 33, 34 документу US7847104, на Малюнку 2 обведено еліпсом (в графічному редакторі еліпс відсутній).

6. Копіюємо InChI цієї молекули аналогічно тому, як вказано в пунктах **2.** та **3.** і вставляємо в документ Word:

InChI=1S/C21H24N4O/c1-21(2,3)14-8-9-15-13(11-

14)7-10-18(15)24-20(26)23-17-5-4-6-19-16(17)12-22-25-19/h4-6,8-9,11-12,18H,7,10H2,1-3H3,(H,22,25)(H2,23,24,26)/t18-/m1/s1

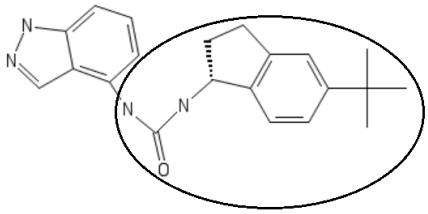

Рис. 2. Формула сполуки IX (обведено еліпсом), що доповнена ахіральним фрагментом.

7. Легко бачити (або перевірити засобами редактора Word), що InChI наведені в пунктах **4.** та **6.** в частинах до символу «/t» співпадають (це ознака того, що виконана умова структурної тотожності формул, за винятком конфігурацій їх хіральних центрів). У частинах, які починаються символами «/t», «/m» та «/s», які разом складають шар стереохімії, можливі наступні випадки:

А. Значення підшару тетраедричних центрів «/t» співпадають, а значення підшару індикатора стереохімії «/m» є різними (можливі значення 0 та 1). Значення підшару запиту абсолютної стереохімічної конфігурації «/s» є 1. Така сукупність значень цих трьох підшарів означає, що порівнювані структури є енантіомерами.

Б. Значення підшару тетраедричних центрів «/t» відрізняються знаком одного зі значень, а значення підшару індикатора стереохімії «/m» є різними. Значення підшару запиту абсолютної стереохімічної конфігурації «/s» є 1. Така сукупність значень цих трьох підшарів означає, що порівнювані структури є діастереомерами, що відрізняються конфігурацією одного з хіральних центрів.

С. Значення підшару тетраедричних центрів «/t» співпадають і значення підшару індикатора стереохімії «/m» теж співпадають. Значення підшару запиту абсолютної стереохімічної конфігурації «/s» є 1. Така сукупність значень цих трьох підшарів означає, що порівнювані структури є ідентичними за стереохімічною будовою сполуками.

Д. В хімічних ідентифікаторах однієї або обох сполук відсутні підшари «/t», «/m» та «/s». Така сукупність значень цих трьох підшарів означає, що в формулах цих сполук або не використані клиноподібні зв'язки для відображення абсолютної стереохімічної конфігурації хірального центру, або вони використані з помилкою.

8. Таким чином, порівнявши шар стереохімії InChI в пункті **4.** /t18-/m0/s1 та в пункті **6.** /t18-/m1/s1, можна однозначно стверджувати, що на рис. 1 та 2 зображено два різні енантіомери. Таким чином, абсолютні стереохімічні конфігурації хіральних центрів сполук XI та IX є різними.

З метою перевірки можливостей даного алгоритму порівняння, намалюємо два гіпотетичні діастереомери на основі правильної формули сполуки IX і порівняємо їх InChI.

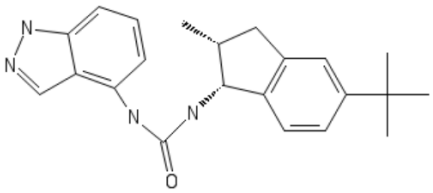

Рис 3. Гіпотетична сполука А.

Формулі сполуки на рис. 4 відповідає

InChI=1S/C22H26N4O/c1-13-10-14-11-15(22(2,3)4)8-9-16(14)20(13)25-21(27)24-18-6-5-7-19-17(18)12-23-26-19/h5-9,11-13,20H,10H2,1-4H3,(H,23,26)(H2,24,25,27)/t13-,20-/m1/s1.

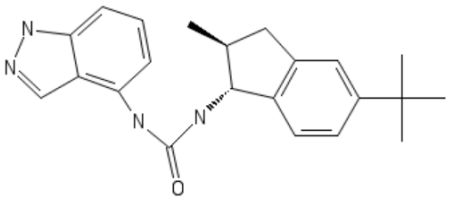

Рис. 4. Гіпотетична сполука В.

Формулі сполуки на рис. 4 відповідає

InChI=1S/C22H26N4O/c1-13-10-14-11-15(22(2,3)4)8-9-16(14)20(13)25-21(27)24-18-6-5-7-19-17(18)12-23-26-19/h5-9,11-13,20H,10H2,1-4H3,(H,23,26)(H2,24,25,27)/t13-,20+/m0/s1

Порівнявши InChI сполуки А та В, ми бачимо, що вони відрізняються знаками в одному зі значень субшару «/t» та значенням субшару «/m». Таким чином, можна зробити висновок, що сполуки А та В, стереохімічні формули яких зображені на рис. 3 та 4, відносяться один до одного як діастереомери. Отже, описаний метод придатний і для більш складного завдання – порівняння формул оптично активних сполук, які є діастереомерами.

Висновки і перспективи подальших досліджень. Таким чином, судовий експерт, або інший фахівець, використовуючи загальнодоступні електронні засоби, може порівняти абсолютну стереохімічну конфігурацію хіральних центрів сполук і вже далі вирішити питання про доцільність самостійного вивчення і застосування правил Кана – Інгольда – Прелога або звернення по консультацію до фахівця, що володіє необхідними знаннями. Також, описаний метод може бути корисний для заявників, що складають заявки на видачу патентів та науковців при підготовці або рецензуванні наукових робіт, які стосуються оптично активних сполук. Перевагою такого методу є його доступність, простота, використання безоплатних сайтів, відсутність потреби в інсталяції додаткових комп'ютерних програм та можливість швидкого відтворення і перевірки одержаних результатів іншими фахівцями на будь-якому комп'ютері, що має доступ до мережі інтернет.

Слід зазначити, що нами описано лише один з можливих варіантів вирішенні даної задачі. Її можна вирішити і за допомогою потужних пошукових можливостей, які надають міжнародний хімічний ідентифікатор InChI та хімічний ключ InChIKey. Однак, при цьому слід пам'ятати про обмеження окремих пошукових систем на довжину запиту і той факт, що, як було показано вище, ряд опублікованих документів може містити помилки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Heller S. R. InChI, the IUPAC International Chemical Identifier / S.R. Heller, A. McNaught, I. Pletnev, S. Stein, D. Tchekhovskoi // *Journal of Cheminformatics*. – 2015.- v. 7:23. p. 1-34 – Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4486400/pdf/13321_2015_Article_68.pdf

2. Томачинський С. М. Міжнародний текстовий хімічний ідентифікатор InChi

як перспективний інструмент судової експертизи в галузі інтелектуальної власності // *Експерт: парадигми юридичних наук і державного управління*. – 2020. – 2(8). С. 29-36.

3. Про затвердження Інструкції про призначення та проведення судових експертиз та експертних досліджень та Науково-методичних рекомендацій з питань підготовки та призначення судових експертиз та експертних досліджень : Наказ Міністерства юстиції України від 08 жовтня 1998 року № 53/5 // Офіційний вісник України. – 1998. – № 46. – Ст. 172.

4. Спосіб одержання індазолілсечовин, які пригнічують ванілоїдні рецептори підтипу 1 (VR1): пат. 94100 Україна. № 200813189; заявл. 13.04.2007; опубл. 11.04.2011, Бюл. № 7. (кн. 1). 404 с.

5. Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit Vanilloid subtype1 (VR1) receptors: пат. 7847104 США. № 73490007; заявл. 13.04.2007; опубл. 07.12.2010.

6. Cahn R.S., Ingold C.K., Prelog V. Spezifikation der molekularen Chiralität. *Angewandte Chemie*. 1966. Vol. 78, Issue 8, P. 413-447.

7. Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit vanilloid subtype 1(VR1) receptors: пат. 101466374 Китай. № 200780013428; заявл. 13.04.2007; опубл. 24.06.2009.

8. Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit vanilloid subtype 1(VR1) receptors: пат. 2009533474 Японія. № 2009505631; заявл. 13.04.2007; опубл. 17.09.2009.

9. Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit vanilloid subtype 1(VR1) receptors: пат. 2012779 ЄПО. № 07760624; заявл. 13.04.2007; опубл. 16.05.2012.

10. Способ получения индазолилмочевин, которые подавляют ваниллоидные рецепторы подтипа 1 (VR1): пат. 2446161 Российская Федерация. № 2008144961; заявл. 13.04.2007; опубл. 27.03.2012.

REFERENCES:

1. Heller, S. R., McNaught, A., Pletnev, I., Stein, S., Tchekhovskoi, D. (2015). InChI, the IUPAC International Chemical Identifier. *Journal of Cheminformatics, 7,* 23. doi: 10.1186/s13321-015-0068-4, PMCID: PMC4486400. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/ PMC4486400/ [in English].

2. Tomachynskyi, S. M. (2020). InChI, the international text chemical identifier, as a prospective tool for forensic examination on intellectual property. *Expert: The Paradigm of Legal Sciences and Public Administration*, *2(8),* 29-36 [in Ukrainian].

3. Nakaz Ministerstva yustytsiyi Ukrayiny "Pro zatverdzhennya Instruktsiyi pro pryznachennya ta provedennya sudovykh ekspertyz ta ekspertnykh doslidzhen ta Naukovo-metodychnykh rekomendatsiy z pytan pidhotovky ta pryznachennya sudovykh ekspertyz ta ekspertnykh doslidzhen" : pryynyatyy 8 zhovt. 1998 roku, № 53/5 [Order of the Ministry of Justice of Ukraine "On Approval of the Instruction on the Assignment and Conduct of Forensics and Expert Research and Scientific and Methodological Recommendations on the Issues of Preparation and Assignment of Judicial Expertise and Expert Research" from October 8 1998, № 53/5]. (1998). *Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy – Bulletin of Verkhovna Rada of Ukraine, 46* [in Ukrainian].

4. Sposib oderzhannia indazolilsechovyn, yaki pryhnichuiut vaniloidni retseptory pidtypu 1 (VR1): pat. 94100 Ukraina. № 200813189; zaiavl. 13.04.2007; opubl. 11.04.2011 [Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit vanilloid subtype 1(VR1): pat. 94100 Ukraine. № 200813189; appl. 13.04.2007; publ. 11.04.2011]. *Bul., 7(1)* [in Ukrainian].

5. *Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit Vanilloid subtype1 (VR1) receptors: pat. 7847104 SShA. № 73490007; zaiavl. 13.04.2007; opubl. 07.12.2010 [Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit Vanilloid subtype1*

(VR1) receptors: pat. 7847104 US. № 73490007; appl. 13.04.2007; publ. 07.12.2010]. (2010). [in Ukrainian].

6. Cahn, R.S., Ingold, C. K., Prelog, V. (1966). Spezifikation der molekularen Chiralität. *Angewandte Chemie, 78(8),* 413-447 [in German].

7. *Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit vanilloid subtype 1(VR1) receptors: pat. 101466374 Kytai. № 200780013428; zaiavl. 13.04.2007; opubl. 24.06.2009 [Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit vanilloid subtype 1(VR1) receptors: pat. 101466374 China. № 200780013428; appl. 13.04.2007; publ. 24.06.2009].* (2009). [in Ukrainian].

8. *Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit vanilloid subtype 1(VR1) receptors: pat. 2009533474 Yaponiia. # 2009505631; zaiavl. 13.04.2007; opubl. 17.09.2009 [Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit vanilloid subtype 1(VR1) receptors: pat. 2009533474 Japan. № 2009505631; appl. 13.04.2007; publ. 17.09.2009].* (2009). [in Ukrainian].

9. *Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit vanilloid subtype 1(VR1) receptors: pat. 2012779 YePO. # 07760624; zaiavl. 13.04.2007; opubl. 16.05.2012 [Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit vanilloid subtype 1(VR1) receptors: pat. 2012779 EPO. № 07760624; appl. 13.04.2007; publ. 16.05.2012].* (2012). [in Ukrainian].

10. *Sposob poluchenyia indazolilmochevin, kotorye podavliaiut vanilloidnye retseptory podtipa 1 (VR1): pat. 2446161 Rossyiskaia Federatsyia. № 2008144961; zaiavl. 13.04.2007; opubl. 27.03.2012 [Process for the preparation of indazolyl ureas that inhibit vanilloid subtype 1(VR1): pat. 2446161 Russian Federation. № 2008144961; appl. 13.04.2007; publ. 27.03.2012].* (2012). [in Russian].