



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **135022** (13) **U**
(51) МПК (2019.01)
C07D 487/00
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 11/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

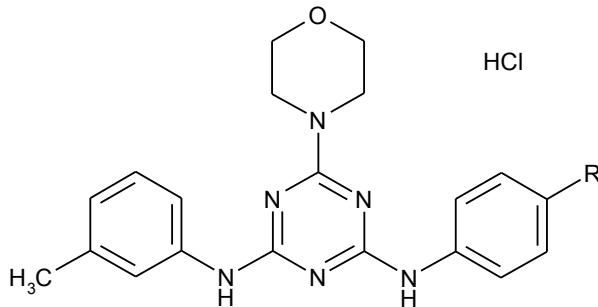
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

| | |
|--|---|
| (21) Номер заявки: u 2019 00405 | (72) Винахідник(и): Демченко Анатолій Михайлович (UA), Суховєєв Володимир Володимирович (UA), Барчина Олена Ігорівна (UA), Москаленко Олег Вадимович (UA), Потебня Григорій Платонович (UA) |
| (22) Дата подання заявки: 15.01.2019 | (73) Власник(и): НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ, вул. Графська, 2, м. Ніжин, 16602 (UA) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на корисну модель: 10.06.2019 | (74) Представник: Москаленко Олег Вадимович |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2019, Бюл.№ 11 | |

(54) ГІДРОХЛОРИДИ 6-МОРФОЛІН-4-ІЛ-N -(4¹-R-ФЕНІЛ)-N¹-(МЕТА-ТОЛІЛ)-[1,3,5]ТРИАЗИН-2,4-ДІАМІНІВ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИВІРУСНУ АКТИВНІСТЬ ВІДНОСНО ДО ВІРУСІВ H1N1 ШТАМУ CALIFORNIA/07/2009 ТА АТИПОВОЇ ПНЕВМОНІЇ SARS

(57) Реферат:

Гідрохлориди 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-R-феніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів

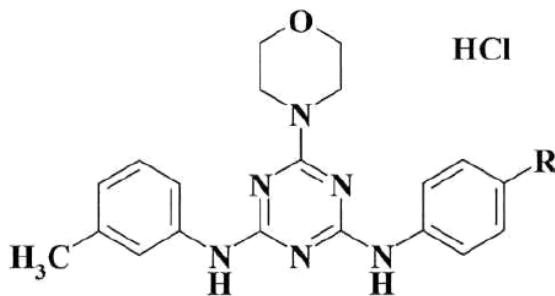


де R=CH₃, OCH₃, F, Cl,

які проявляють противірусну активність відносно до вірусів H1N1 штаму California/07/2009 та атипової пневмонії SARS.

UA 135022 U

Корисна модель належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до фармакології засобів, зокрема, одержання біологічно активних гідрохлоридів 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-R-феніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів:



5

де R=CH₃, OCH₃, F, Cl,

які проявляють противірусні властивості відносно до вірусів H1N1 штаму California/07/2009 та атипової пневмонії SARS.

10 Актуальною проблемою фармацевтичної хімії та медицини є розробка ефективних та безпечних противірусних препаратів, до інноваційних напрямків якої належить пошук нових оригінальних біологічно активних молекул комбінованої дії, а саме з противірусною активністю відносно до вірусів H1N1 та SARS.

15 На сьогодні описано близько 200 респіраторних вірусів, здатних викликати захворювання органів дихання у людини. За останні два десятиліття ідентифіковані нові респіраторні віруси, а саме: метапневмовірус (2001); бокавірус (2005); вірус грипу А (H1N1) pdm09 (2009); коронавіруси SARS (2003), HKU1 (2005) і NL63 (2007), MERS-CoV (2013) тощо [1].

20 H1N1 - підтип вірусу грипу А, який здатний викликати найбільш масштабні епідемії як у людей, так і у багатьох тварин. Вперше він був відкритий в 1931 році [2]. Зазначений підтип пов'язаний з пандеміями у 1918 (іспанський грип) [3] та у 2009 роках (Pandemic (H1N1) 09 Virus або свинячий грип) [4].

25 Особливістю штаму вірусу грипу Pandemic H1N1/09 virus є здатність уражувати нижні дихальні шляхи, що призводить до швидкого розвитку пневмонії з тяжким перебігом та гострого респіраторно-дихального синдрому [5]. Бактеріальні інфекції при грипі здатні суттєво погіршувати перебіг захворювання та призводити до летальності. Так, у понад 70 % хворих на H1N1 діагностовано гострий респіраторно-дихальний синдром, летальність при якому становила від 17 % до 46 % [6].

30 У клінічній картині хворих з різним ступенем тяжкості хвороби переважають ознаки як загально-інтоксикаційного синдрому (артралгії, головний біль, лихоманка, міальгії, слабкість), так і респіраторного (кашель, задишка) та катарального синдромів (болі в горлі, закладеність носового дихання, болі в очних яблуках, нежить, світлобоязнь, склерит, гіперемія обличчя та слизової ротоглотки). Симптоми ураження легенів реєструвалися частіше у хворих зі сприятливими наслідками на відміну від хворих з тяжким перебігом та летальними наслідками [7-11].

35 Коронавірус SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome - тяжкий гострий респіраторний синдром або ТГРС) вперше зареєстровано в китайській провінції Гуаньджоу [12]. Збудником захворювання є штам коронавірусу SARS-Co, який виділено з вівери цибетової [13] та кажанів, які є природними хазяїнами SARS-CoV [14].

40 Зазначений вірус здатний викликати важку пневмонію з геморагічним токсичним набряком легень. SARS-CoV може викликати бронхоектатичну хворобу, гостру ниркову недостатність, гепатит, міокардит та респіраторний дистрес-синдром. Він характеризується швидким розвитком хвороби та високою летальністю. Інкубаційний період продовжується 2-10 днів і характеризується підвищенням температури тіла хворого до 38 °С та неспецифічними грипоподібними симптомами, а саме: головним болем, діареєю, біллю у горлі та м'язовими болями, нежиттю, нездужанням і ознобом. Окрім того, з'являються інфекції верхніх дихальних шляхів, сухий кашель та ядуха. У важких випадках розвивається дихальна недостатність, гострий респіраторний дистрес-синдром та лімфопенія. У результаті цього розвивається важка дихальна недостатність, яка є основою летальності у гострій фазі хвороби [12, 15].

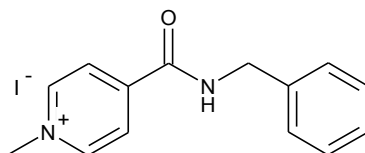
50 Методи специфічної терапії, ефективність яких підтверджено, відсутні. Зазвичай, проводять симптоматичне лікування інфекцій коронавірусів, яке включає традиційний набір методів, що застосовуються для лікування важких та середньо-важких форм пневмонії невідомої етіології.

Вибір антибактеріальних препаратів при негоспітальній пневмонії у дорослих базується на рекомендаціях національних клінічних протоколів [16].

5 Препарати адамантанового ряду (амантадин, ремантадин) поступово втратили свої позиції у лікуванні грипу А внаслідок розвитку резистентності у штамів цього збудника (до 90 %), що призвело до заборони їх використання для лікування цього захворювання [17]. Так, препарат осельтамівір є неефективним щодо штамів вірусу грипу А/Н1N1, а рибавірин не знайшов широкого застосування в терапії респіраторно-вірусних інфекцій через його токсичність і високу вартість [1].

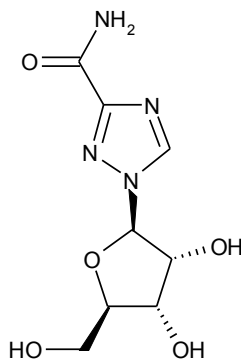
10 Як аналог нами вибрано 4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид (Амізон) - оригінальна розробка ДУ „Інституту фармакології та токсикології НАМН України" [18], який має анальгезуючі, протизапальні, жарознижуючі властивості. Протизапальна дія пов'язана зі здатністю препарату стабілізувати клітинні і лізосомальні мембрани, гальмувати дегрануляцію базофілів, нормалізувати рівень простагландинів, циклічних нуклеотидів і енергетичний обмін в зоні запалення, послабляти місцеві судинні реакції притаманними препаратом антиоксидантними властивостями. Жарознижуюча дія амізону обумовлена його впливом на терморегуляційні центри мозку. Анальгезуючий ефект реалізується за участі ретикулярної формації стовбура мозку [19]. Амізон має інтерферогенні властивості, що робить його перспективним для профілактики та лікування різних захворювань вірусної етіології [20], чинить інгібуючий вплив на віруси грипу, підвищує резистентність організму до вірусних інфекцій [21].

20



Амізон

25 Найближчим аналогом було вибрано відомий противірусний препарат рибавірин, що використовується для лікування інфекцій, викликаних респіраторним синцитіальним вірусом, вірусним гепатитом С тощо [21].



Рибавірин

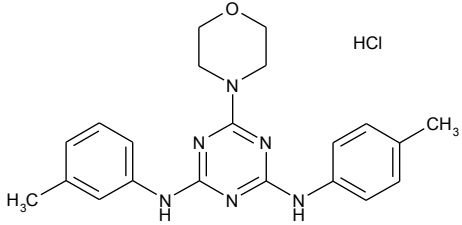
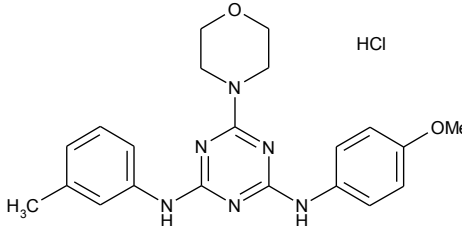
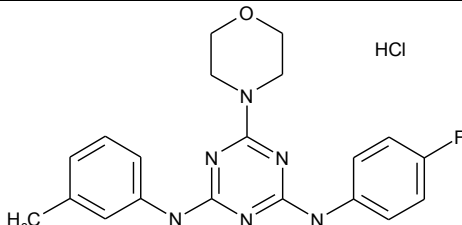
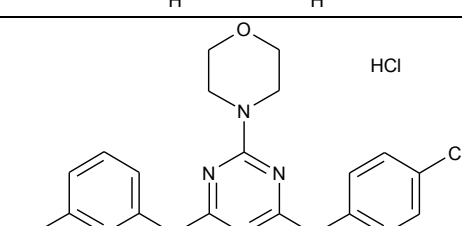
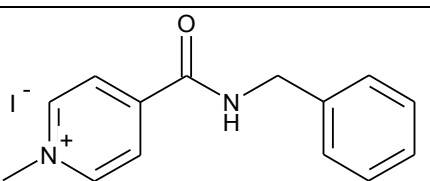
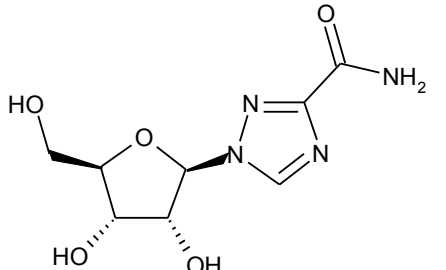
30 Серед побічних ефектів рибавірину є дозозалежна анемія. При захворюваннях нирок, серцево-судинної системи застосовують препарат лише після ретельного обстеження [22].

В основу корисної моделі поставлена задача пошуку нових біологічно активних сполук з противірусною активністю, що перешкоджають реплікацію вірусу та здатні лікувати захворювання, викликані вірусами Flu A H1N1 та атипової пневмонії SARS.

35 Як біологічно активні сполуки запропоновано гідрохлориди 6-морфолін-4-іл-N-(4'-R-феніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів, ефективність яких підтверджено експериментально.

В табл. наведені дані противірусної активності заявлених сполук відносно до вірусів Flu A H1N1 California/07/2009 та SARS, які було одержано в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute-SRI, Birmingham, Alabama). Ефективність зазначеної сполуки відображено показниками EC₅₀, IC₅₀ та SI, які визначались в дослідях *in vitro* в діапазоні 40 концентрацій від 0,1 до 100 мкг/мл. В умовах експерименту заявлена сполука виявила високу противірусну активність щодо вірусів Flu A H1N1 California/07/2009 та SARS.

Противірусна активність гідрохлоридів
6-морфолін-4-іл-N-(4¹-R-феніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів
щодо вірусів Flu A H1N1 California/07/2009 та SARS

| Сполука | Структура | Тип вірусу | EC ₅₀ , мкг/мл | IC ₅₀ , мкг/мл | SI |
|-----------|---|---|------------------------------|------------------------------|---------------------|
| 6a |  | Flu A (H1N1) California/07/2009 | 2,2 | >100 | >45 |
| 6b |  | Flu A (H1N1) California/07/2009 SARS за нейтральним червоним SARS Візуальна перевірка | 1,8 0,15 0,081 | >100 >100 41 | >56 >670 510 |
| 6c |  | Flu A (H1N1) California/07/2009 SARS за нейтральним червоним SARS Візуальна перевірка | 3,4 0,18 0,4 | >100 >100 >100 | >29 >140 >250 |
| 6d |  | Flu A (H1N1) California/07/2009 SARS за нейтральним червоним SARS Візуальна перевірка | 0,2 0,055 0,047 | 49 >100 13 | 240 >1800 280 |
| Амізон |  | Flu A (H1N1) California/07/2009 SARS за нейтральним червоним SARS Візуальна перевірка | 47 >100 >100 | >100 >100 >100 | >2.1 0 0 |
| Рибавірин |  | Flu A (H1N1) California/07/2009 SARS за нейтральним червоним SARS Візуальна перевірка | 10 0,51 0,24 | >320 >100 >100 | >32 >200 >420 |

- EC₅₀ - ефективна концентрація, що визначається з кривої доза/ефект і є концентрацією речовини, при якій ефект спостерігається для 50 % популяції після проходження певного часу дії.

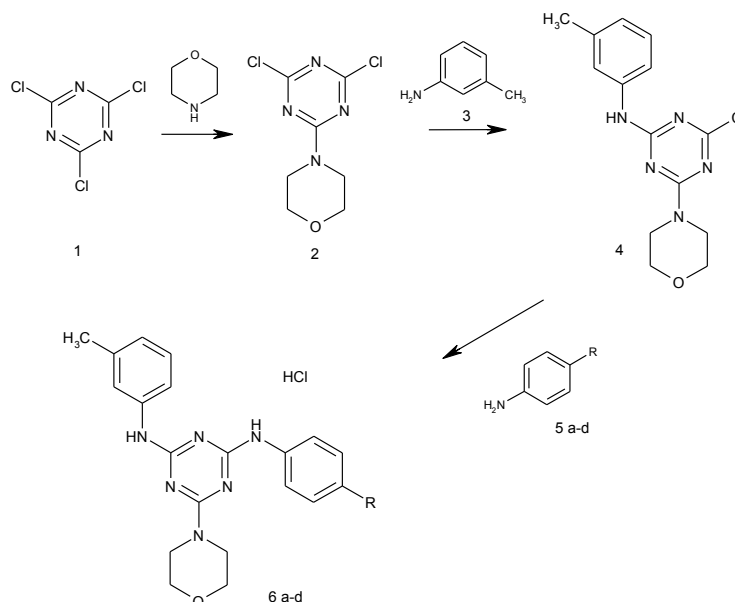
- IC₅₀ - концентрація, при якій інгібіція клітин організму речовиною складає 50 %.

- SI - індекс селективності, що є показником ефективності препарату та виражається співвідношенням IC₅₀ до EC₅₀.

Заявлені гідрохлориди 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-R-феніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діаміни отримують з високим виходом при послідовному нуклеофільному заміщенню 4-хлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2-іл)-(3,5-дихлорфеніл)-аміну з мета-толуїдином та ароматичними амінами (схема).

5 Схема.

Синтез гідрохлоридів 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-R-феніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну 6 a-d,



10 де R=a) CH₃; b) OCH₃; c) F; d) Cl.

Приклади конкретного виконання.

Приклад 1. 2,4-Дихлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин (2) був одержаний за методикою [23] взаємодією ціанурхлориду (1) з морфоліном у середовищі ацетону при 5 °С.

15 Приклад 2. Гідрохлорид 6-морфолін-4-іл-N-(пара-толіл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну (6a): до розчину 2,35 г (0,01 моль) 2,4-дихлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазину 2 в 50 мл диметилформаміду при перемішуванні додавали послідовно 1,38 г (0,01 моль) поташу та 1,07 г (0,01 моль) мета-толуїдину 3. Реакційну суміш перемішували протягом двох годин при температурі 20 °С та виливали в 250 мл води. Осад відфільтровували, промивали водою, сушили. Вихід 2,26 г (74 %). Без ідентифікації та додаткового очищення до розчину 2,26 г (0,0074 моля) одержаного (4-хлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2-іл)-мета-толіламіну (4a) в 50 мл тетрагідрофурану при перемішуванні додавали 0,79 г (0,0074 моль) пара-толуїдину. Реакційну суміш перемішували 4 години при температурі 40 °С, охолоджували та виливали в 150 мл води. Осад, що утворився, відфільтровували та кристалізували з етанолу. Вихід становить 2,41 г (79 %). T_{пл.}=186-187 °С. Знайдено, %: Cl=8,46 N=20,1 C₂₁H₂₅ClN₆O. Вирахувано, %: Cl=8,60 N=20,3. Спектр ПМР (DMSO-d₆, ТМС): 2,28 (с, 3H, CH₃), 2,30 (с, 3H, CH₃), 3,68 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 6,90-7,49 (м, 4H, C₆H₄), 7,15 та 7,52 (д-д, 4H, C₆H₄), 10,0 (уш. с, 2H, 2NH).

25 Приклад 3. Гідрохлорид 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-метоксифеніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну (6b) був одержаний аналогічно прикладу 2 із 2,35 г (0,01 моль) 2,4-дихлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазину 2 та 0,95 г (0,0074 моль) пара-анізидину (5b). Вихід становить 2,32 г (73 %). T_{пл.}=179-180 °С. Знайдено, %: Cl=8,15 N=19,3 C₂₁H₂₅ClN₆O₂. Вирахувано, %: Cl=8,28 N=19,6. Спектр ПМР (DMSO-d₆, ТМС): 2,29 (с, 3H, CH₃), 3,69 (м, 4H), 3,79 (с, 3H, OCH₃), 3,80 (м, 4H), 6,89-7,48 (м, 4H, C₆H₄), 6,93 та 7,53 (д-д, 4H, C₆H₄), 10,1 (уш. с, 2H, 2NH).

35 Приклад 4. Гідрохлорид 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-фторфеніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну (6c) був одержаний аналогічно прикладу 2 із 2,35 г (0,01 моль) 2,4-дихлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазину 2 та 0,82 г (0,0074 моль) пара-фтораніліну (5c). Вихід становить 2,41 г (78 %). T_{пл.}=182-183 °С. Знайдено, %: N=19,8 C₂₀H₂₂FCIN₆O. Вирахувано, %: N=20,1. Спектр ПМР (DMSO-d₆, ТМС): 2,29 (с, 3H, CH₃), 3,67 (м, 4H), 3,78 (м, 4H), 6,85-7,71 (м, 8H, C₆H₄+C₆H₄), 9,61(с, 1H, NH), 9,67 (с, 1H, NH).

40 Приклад 5. Гідрохлорид 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-хлорфеніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну (6d) був одержаний аналогічно прикладу 2 із 2,35 г (0,01 моль) 2,4-дихлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазину 2 та 0,94 г (0,0074 моль) пара-хлораніліну (5d). Вихід становить 2,60 г (81 %). T_{пл.}=213-215 °С. Знайдено, %: Cl=8,15 N=19,3 C₂₀H₂₂Cl₂N₆O. Вирахувано, %: Cl=8,28 N=19,6.

Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 2,26 (с, 3H, CH₃), 3,68 (м, 4H), 3,77 (м, 4H), 6,88-7,49 (м, 4H, C₆H₄), 7,44 та 7,72 (д-д, 4H, C₆H₄), 9,83(с, 1H, NH), 9,7 (с, 1H, NH).

Приклад 6. Для оцінювання противірусної активності гідрохлоридів 6-морфолін-4-іл-N-(4'-R-феніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів (6 a-d) моношар культури клітини MDCK вирощували в 96-лунковому мікропланшеті до того часу, поки дно кожної лунки не покриється клітинами. Залишкове культуральне середовище повністю видаляли, і кожну лунку двічі промивали фосфатним буфером. У кожну лунку додавали розчин вірусу Flu A H1N1 або SARS, скорегованого до необхідної концентрації, відповідну сполуку та противірусний засіб - Рибавірин (Sigma), що розчинені в диметилсульфоксиді, додавали у кожну лунку до кінцевої концентрації від 0,1 до 10 мкг/мл. Культивували протягом 48 годин, клітини MDCK спостерігали за допомогою мікроскопа. Після додавання 100 мкл 70 % ацетону кожну лунку витримували при -20 °С протягом 1 год. Після висушування в сушильній шафі додавали 100 мкл 0,4 % (w/v) розчину SRB (сульфородамін Б), розчиненого в 1 % (v/v) оцтової кислоті. Після 30 хвилин фарбування, розчин SRB, що не зв'язався з клітинами, 4 рази промивали 1 % (v/v) оцтовою кислотою. Після висушування в кожну лунку додавали 100 мкл 10 mM розчину Tris (pH 10,5) для розчинення забарвлюючої речовини на дні лунки. Для оцінки противірусної активності вимірювали оптичну густину.

Як видно з результатів табл. 1, противірусна активність гідрохлоридів 6-морфолін-4-іл-N-(4'-R-феніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів (6 a-d) відносно до вірусу Flu A H1N1 спостерігається в концентраціях, у 2,9-50 разів менших за концентрацію рибавірину та у 13,8-235 разів – за концентрацію Амізону. Враховуючи, що для сполук (6 a-c) індекси селективності становлять від 29 до 56 при IC₅₀>100 мкг/мл, а для найближчого аналога індекс селективності >32 при IC₅₀>320 мкг/мл, тобто ефективність для зазначених сполук порівняно з рибавірином є у 0,9-1,75 разу вищою при втричі менших концентраціях. Порівняно з Амізоном індекси селективності для сполук (6 a-c) перевищують у 13,8-26,7 разів. Найбільш ефективною виявилася сполука (6d), яка перевищує індекс селективності відносно до рибавірину у 7,5 разів при в 50 разів меншій концентрації, тоді як індекс селективності відносно до Амізону щодо Flu A H1N1 у 114,3 разів вищий при концентрації досліджуваної сполуки в 235 разів меншій за нього.

Відносно до вірусу SARS заявлені сполуки (6 b-d) виявляють, порівняно з Рибавірином, до 9 разів вищі індекси селективності за нейтральним червоним при 2,8-9,3 рази нижчих концентраціях. За візуальним спостереженням сполука (6b) виявляє у 1,2 разу вищий індекс селективності до SARS при нижчій, порівняно з Рибавірином, у 3,4 разу концентрації. Тоді як Амізон не виявив зовсім активності щодо SARS як за нейтральним червоним, так і за візуальним спостереженням.

Таким чином, запропоновані нові сполуки можуть бути використані при створенні нового препарату, активного проти вірусів Flu A H1N1 California/07/2009 та SARS.

Джерела інформації:

1. Охотнікова О.М. Актуальні респіраторні віруси як індуктори бронхообструктивних захворювань у дітей і можливості антивірусної терапії / О.М. Охотнікова, І.В. Дзюблик, С.М. Руденко // Астма та алергія. - № 2. - 2016. - С. 29-38.

2. H1N1. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/H1N1> - Назва з екрану.

3. Пандемия "испанки" 1918-1920 гг. в контексте других гриппозных пандемий и "птичьего гриппа". [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <http://www.supotnitskiy.ru/stat/stat51.htm#gl2> - Назва з екрану.

4. Pandemic H1N1/09 virus. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: https://en.wikipedia.org/wiki/Pandemic_H1N1/09_virus - Назва з екрану.

5. Кареткина Г.Н. Грипп и ОРВИ: лечение и профилактика в наступившем эпидсезоне 2015-2016 гг. // Лечащий врач. - 2015. - № 11.

6. Smith J. R., Ariano R. E., Toovey S. J. The use of antiviral agents for the management of severe influenza // Crit. Care Med. 2010. Vol. 3. № 38. P. 31-39.

7. Дуда О.К. Клініко-лабораторні особливості перебігу грипу у дорослих хворих в епідсезон 2015-2016 рр. / О.К. Дуда, В.О. Бойко, Л.П. Коцюбайло // Здоров'я суспільства № 3-4-2016. - С 20-24.

8. Авдеев С.Н. Пневмония і гострий респіраторний дистрессиндромом, викликаний вірусом грипу А\H1N1 / С.Н. Авдеев // Науково-практичний журнал "Пульмонологія". -2010. - 33 с.

9. Казаков В.М. Грип А (H1N1) 2009,"свинячий грип": пандемія. - Донецьк, 2009. - С. 25-27.

10. МОЗ України (2009а) Наказ МОЗ України № 189-адм від 20.05.2009 р. "Про затвердження "Протоколу діагностики та лікування нового грипу А(H1N1) Каліфорнія у дорослих".

11. МОЗ України (20096) Наказ № 813 від 07.11.2009 р. "Про затвердження алгоритму надання медичної допомоги хворим на пандемічний грип, викликаний вірусом А(Н1N1)/Каліфорнія".

12. Тяжкий гострий респіраторний синдром. Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/> - Назва з екрану.

13. Holmes B.C. Evolutionary genetics and emergence of SARS coronavirus / E.C. Holmes, A. Rambaut // SARS. - 2005. - P. 16-24.

14. Панченко Л.А. Биологические взаимосвязи между коронавирусами человека и животных / Л.А. Панченко, Л.Г. Грунтова, С.И. Вовк // Вопросы вирусологии. - 1991. - Т. 36, № 1. - С. 4-6.

15. Покровский В.И. SARS: тяжелый респираторный синдром. Новый вирус, новая болезнь / В.И. Покровский, П.Г. Назаров // Цитокины и воспаление. 2003. - № 2. - С. 20-25.

16. Крамарьов С.О., Євтушенко В.В. Підходи до антибактеріальної терапії гострих респіраторних інфекцій у дітей // Актуальна інфектологія. - 2015. - № 1(6). - С. 7-12.

17. Костинов, М.П. Новый препарат для лечения гриппа и ОРВИ // Инф. болезни. - 2011. - Т. 9. - № 4. - С. 29-34.;

18. Патент на винахід UA 6752. 4-(п-Бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид - знеболуючий засіб з інтерферогенними, протизапальними та жарознижжучими властивостями / Трінус Ф.П., Даниленко В.П., Бухтіарова Т.А. та інш. Опубл. 29.12.1994. Бюл. № 8-1.

19. Амизон. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.medcentre.com.ua/medikamenty/amizon.html> - Назва з екрану.

20. Эффективность Амизона в лечении и профилактике вирусных инфекций (к 10-летию применения препарата в клинической практике). Режим доступу: http://farmak.ua/publication/effektivnost-_amizona_v_lechenii_i_profilaktike_virusnyh_infektsiy_-k_10-etiyu__primeneniya_preparata_v_klinicheskoy_praktike

21. Нормативно-директивні документи МОЗ України, Амізон - Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=20298> - Назва з екрану.

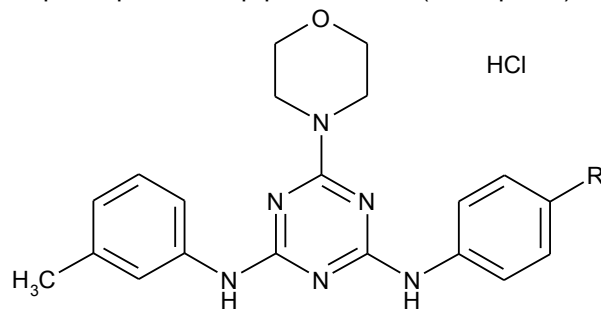
22. Рибавирин. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%D0%B8%D0%B1%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%80%D0%B8%D0%BD/> - Назва з екрану.

23. Treatment of prostate cancer, melanoma or hepatic cancer. ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA Patent: US2007/244110 A1, 2007.

35

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Гідрохлориди 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-R-феніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів



де R=CH₃, OCH₃, F, Cl,

які проявляють протівірусну активність відносно до вірусів H1N1 штаму California/07/2009 та атипової пневмонії SARS.

40

Комп'ютерна верстка С. Чулій

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601