



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **137227** (13) **U**
(51) МПК (2019.01)
C07D 487/00
A61P 31/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

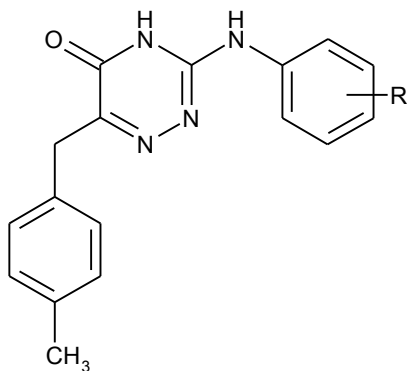
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2019 03442	(72) Винахідник(и): Новодворський Євген Миколайович (UA), Комаров Ігор Володимирович (UA), Суховєєв Володимир Володимирович (UA), Демченко Анатолій Михайлович (UA)
(22) Дата подання заявки: 05.04.2019	(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: 10.10.2019	(74) Представник: Москаленко Олег Вадимович
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.10.2019, Бюл.№ 19	

(54) 6-(4¹-МЕТИЛБЕНЗИЛ)-3-АРИЛАМІНО-4Н-[1,2,4]ТРИАЗИН-5-ОНИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИВІРУСНУ АКТИВНІСТЬ ПО ВІДНОШЕННЮ ДО ВІРУСУ ЖОВТОЇ ГАРЯЧКИ YELLOW FEVER

(57) Реферат:

6-(4¹-Метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-они:

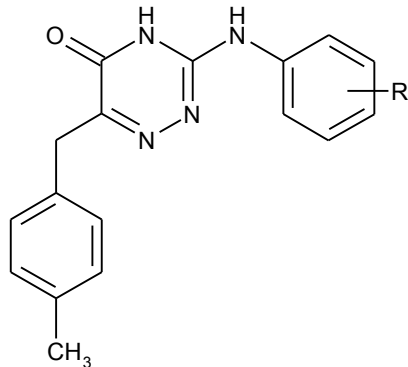


де R = H, 2-F, 3-F, 4-F, 2-OCH₃, 3-CH₃, 2,4-(OCH₃)₂,

що проявляють протівірусну активність по відношенню до вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

UA 137227 U

Корисна модель належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до фармакології засобів, зокрема одержання біологічно активних 6-(4¹-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-онів:



де R = H, 2-F, 3-F, 4-F, 2-OCH₃, 3-CH₃, 2,4-(OCH₃)₂,

5 що проявляють противірусні властивості по відношенню до вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

Жовта гарячка (або жовта лихоманка, амарильоз) є гострою арбовірусною природно-осередковою хворобою з групи геморагічних гарячок [1]. Вона є ендемічною хворобою, бо розповсюджена в країнах з тропічним і субтропічним кліматом, де проживає понад 900 млн. населення. Проведення широких профілактичних і протиепідемічних заходів, включаючи вакцинацію, регулює рівень захворюваності на цю хворобу. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно у світі відбувається близько 200 тисяч випадків захворювання на жовту гарячку, 30 тисяч з яких закінчуються смертю. Загалом помирає до 50 % людей, у яких розвинулася тяжка форма. Так, спалах жовтої гарячки в Анголі у 2016 році було зупинено завдяки активній вакцинації населення (понад 15 млн. жителів країни) [2]. За цей період зареєстрували 3818 випадків хвороби та 369 смертей [3].

Жовта гарячка належить до тих інфекційних хвороб, що виявили здатність спричиняти серйозний вплив на здоров'я населення та швидко поширюватися в міжнародних масштабах. Згідно з Міжнародними медико-санітарними правилами 2005 року [4], жовта гарячка підлягає суворому контролю і про кожний випадок її слід негайно сповіщати ВООЗ.

Вірус жовтої гарячки віднесено до тих біологічних агентів, які офіційно визнано чинниками біологічної зброї [5-8].

Хвороба належить до трансмісивних інфекцій, яка передається через укуси комарів (африканських комарів *Aedes aegypti* та американських москітів *Haemagogus spegazzini*). Розрізняють 2 епідеміологічні типи жовтої гарячки: сільський або ендемічний (первинний, зоонозний) та міський - епідемічний (вторинний, антропонозний) [1].

В Україні відсутні комарі, які здатні переносити жовту гарячку, але можливе їх завезення авіаційним транспортом з тропічних зон, що вимагає дотримання суворих протиепідемічних заходів [5] та вакцинації [9, 10].

30 Цій хворобі притаманні: раптовий початок з трьома клінічними стадіями (гіперемії, ремісії, венозного стазу); тромбгеморагічний синдромом; різко виражена загальна інтоксикація; ураження печінки з появою жовтяниці, ушкодження нирок та інших органів [1, 11].

На стадії гіперемії спостерігаються наступні симптоми: підвищення температури тіла до 40 °С; озноб і болі у м'язах і кінцівках; тахікардія; зниження артеріального тиску; нудота і блювота з домішкою жовчі та крові; кровоточивість ясен, носові кровотечі; жовтушність склер, синюшне забарвлення шкіри або почервоніння обличчя та верхньої частини тулуба; набряклість і припухлість губ; збільшення печінки та селезінки тощо [11, 12].

У період ремісії загальний стан хворого поліпшується, а температура тіла спадає, але за кілька годин стан пацієнта може різко погіршитися.

40 Симптомами венозного стазу жовтої лихоманки є: артеріальний тиск суттєво знижується, а пульс ледь спостерігається; блювотні маси мають темно-коричневий колір; посилюються жовтяниці, кишкові кровотечі, ураження нирок і, навіть, головного мозку. Поліпшення стану настає на 8-9 день. У випадку розвитку ниркової, печінкової і серцево-судинної недостатності, різко підвищується ризик летального результату [11-13].

45 За останні два десятиліття число випадків захворювання на жовту гарячку виросло у результаті зниження імунітету населення до цієї інфекції, вирубки лісів, урбанізації, міграції населення і кліматичних змін [9, 10].

Ліків для лікування жовтої гарячки на сьогодні не існує [1, 11]. Тому актуальною проблемою фармацевтичної хімії та медицини є розробка ефективних та безпечних протівірусних препаратів.

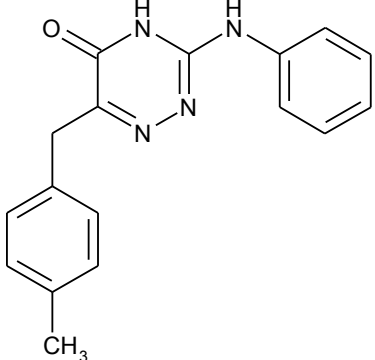
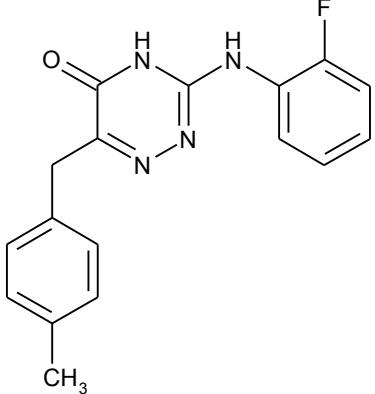
В основу корисної моделі поставлена задача пошуку нових біологічно активних сполук з протівірусною активністю, що перешкоджають реплікацію вірусу, та які здатні лікувати захворювання, викликані вірусом жовтої гарячки Yellow Fever.

Порівняння протівірусної активності щодо штаму вірусу жовтої гарячки здійснено за допомогою Інтерферону [14]. Інтерферони виявляють понад 300 біологічних ефектів, а саме: мають антибластому, імуностимулюючу, протівірусну та інші види активності, регулюють імунну систему тощо. Індуктори інтерферонів не зареєстровані як лікарські засоби, а їхня клінічна ефективність не опублікована в авторитетних наукових виданнях. До синтетичних індукторів інтерферону належить Аміксин, Амізон, Арбідол, Неовір, Циклоферон та Цітовір-3, які не рекомендовані для лікування вірусу жовтої гарячки Yellow Fever [15].

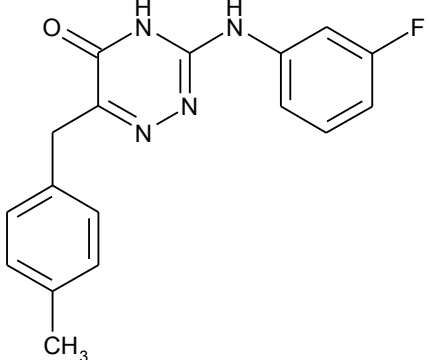
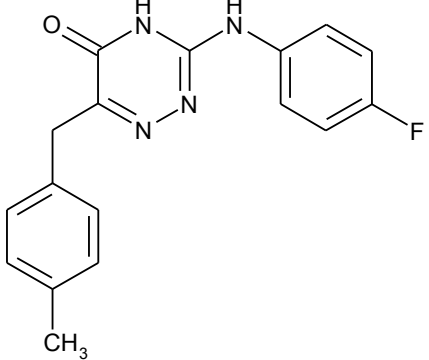
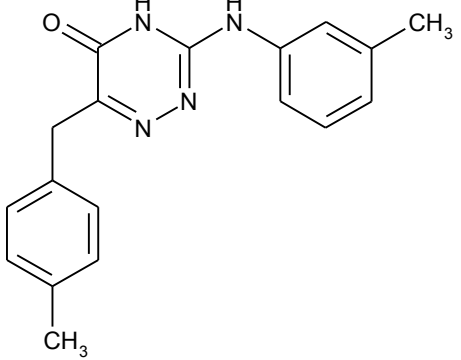
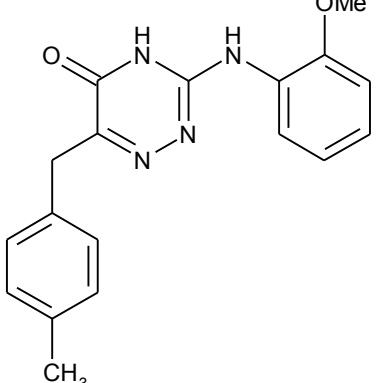
Як біологічно активні сполуки запропоновано 6-(4¹-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-они, ефективність яких підтверджено експериментально. В таблиці наведені дані протівірусної активності заявлених сполук по відношенню до вірусу жовтої гарячки Yellow Fever, які було проведено в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute-SRI, Birmingham, Alabama). Ефективність зазначених сполук відображено показниками EC₅₀, IC₅₀ та SI, які визначались в досліді in vitro в діапазоні концентрацій від 0,1 до 100 мкг/мл. В умовах експерименту заявлені сполуки виявили високу протівірусну активність щодо вірусу жовтої лихоманки Yellow Fever.

Таблиця

Протівірусна активність 6-(4¹-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4] триазин-5-онів 6 а-г щодо вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

Сполука	Структура	Тип вірусу	EC ₅₀ , мкг/мл	IC ₅₀ , мкг/мл	SI
6a		Yellow Fever	6,2	130	20
6b		Yellow Fever	5,4	110	20

Противірусна активність 6-(4¹-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4] триазин-5-онів 6 а-г щодо вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

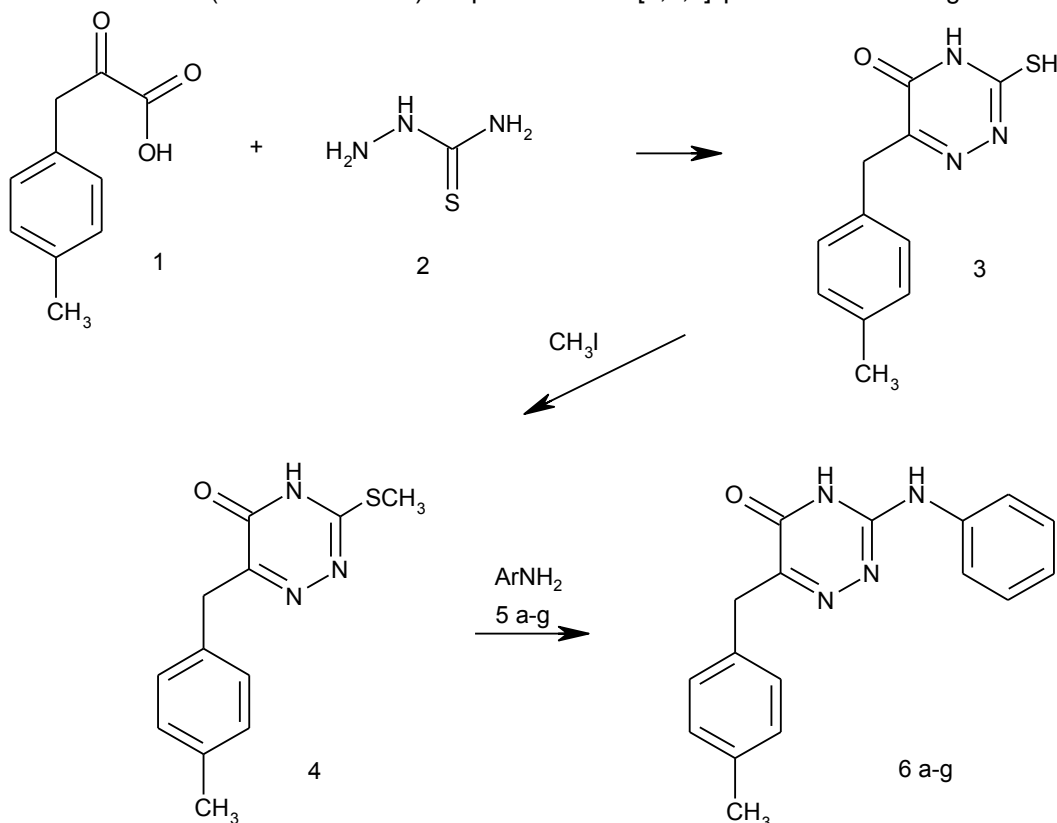
Сполука	Структура	Тип вірусу	EC ₅₀ , мкг/мл	IC ₅₀ , мкг/мл	SI
6c		Yellow Fever	0,88	330	380
6d		Yellow Fever	4,3	120	28
6e		Yellow Fever	0,48	230	480
6f		Yellow Fever	0,94	150	160

Противірусна активність 6-(4¹-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-онів 6 а-г щодо вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

Сполука	Структура	Тип вірусу	EC ₅₀ , мкг/мл	IC ₅₀ , мкг/мл	SI
6g		Yellow Fever	1,5	180	120
	Infergen_x000 B_ (Interferon Alphacon)	Yellow Fever	0,01 ng/ml	>10	>1000

Заявлені 6-(4¹-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-они 6 а-г отримують з високим виходом при нуклеофільному заміщенні 6-(4¹-метил-бензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 з ароматичними амінами, (схема).

5 Схема. Синтез 6-(4¹-метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-онів 6 а-г



де R =a) H, b) 2-F, c) 3-F, d) 4-F, e) 3-CH₃, f) 2-OCH₃, g) 2,4-(OCH₃)₂

Приклади конкретного виконання.

3-Меркапто-6-(4¹-метилбензил)-4Н-[1,2,4]триазин-5-он 3 був одержаний взаємодією 2-оксо-3-(пара-толіл)пропіонової кислоти 1 з тіосемікарбазидом 2 за методикою [16], а 6-(4¹-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-он 4 напрацьовано алкілуванням меркаптану 3 йодметаном у лужному середовищі за методикою [17].

5 Приклад 1. Синтез 6-(4¹-метилбензил)-3-феніламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 6 а. Суміш 2,16 г (0,01 моль) 6-(4¹-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 0,93 г (0,01 моль) аніліну 5а нагрівали одну годину при температурі 170 °С в атмосфері аргону. Після охолодження реакційної суміші сполуку 6 а розтирали в ізопропанолі та відфільтровували. Вихід 2,31 г (79 %). Т_{пл.}>260 °С. Знайдено, %: N=18,9 С₁₇H₁₆N₄O. Вирахувано, %: N=19,2. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 2,25 (с, 3Н, СН₃), 3,75 (с, 2Н, СН₂), 6,91-8,00 (м, 9Н, ароматичні протони), 9,47 (с, 1Н, NH), 12,2 (с, 1Н, NH)

10 Приклад 2. 6-(4¹-Метилбензил)-3-(2¹-фторфеніл)аміно-4Н-[1,2,4] триазин-5-ону 6 б був одержаний аналогічно прикладу 1 із 2,16 г (0,01 моль) 6-(4¹-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 1,11 г (0,01 моль) ортофтораніліну 5 б. Вихід 2,51 г (81 %). Т_{пл.}=273-274 °С. Знайдено, %: N=18,3 С₁₇H₁₅FN₄O. Вирахувано, %: N=18,0. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 2,24 (с, 3Н, СН₃), 3,75 (с, 2Н, СН₂), 7,18-7,81 (м, 4Н, о-С₆H₄F), 7,07 та 7,14 (д-д, 4Н, С₆H₄, J=5.4 Гц), 9,14 (с, 1Н, NH), 12,4 (с, 1Н, NH)

15 Приклад 3. 6-(4¹-Метилбензил)-3-(3¹-фторфеніл)аміно-4Н-[1,2,4] триазин-5-ону 6 с був одержаний аналогічно прикладу 1 із 2,16 г (0,01 моль) 6-(4¹-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 1,11 г (0,01 моль) мета-фтораніліну 5 с. Вихід 2,57 г (83 %). Т_{пл.}>260 °С. Знайдено, %: N=17,9 С₁₇H₁₅FN₄O. Вирахувано, %: N=18,0. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 2,24 (с, 3Н, СН₃), 3,76 (с, 2Н, СН₂), 6,87 (д, 1Н, м-С₆H₄O), 7,23 (м, 1Н, м-С₆H₄F), 7,33 (м, 1Н, м-С₆H₄F), 7,60 (д, 1Н, м-С₆H₄F), 7,07 та 7,14 (д-д, 4Н, С₆H₄, J=6,0 Гц), 9,84 (с, 1Н, NH), 12,4 (с, 1Н, NH).

20 Приклад 4. 6-(4¹-Метилбензил)-3-(4¹-фторфеніл)аміно-4Н-[1,2,4] триазин-5-ону 6 d був одержаний аналогічно прикладу 1 із 2,16 г (0,01 моль) 6-(4¹-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 1,11 г (0,01 моль) пара-фтораніліну 5 d. Вихід 2,67 г (86 %). Т_{пл.}>260 °С. Знайдено, %: N=18,4 С₁₇H₁₅FN₄O. Вирахувано, %: N=18,0. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 2,25 (с, 3Н, СН₃), 3,75 (с, 2Н, СН₂), 7,07-7,50 (м, 8Н, ароматичні протони), 9,51 (с, 1Н, NH), 12,3 (с, 1Н, NH)

25 Приклад 5. 6-(4¹-Метилбензил)-3-(3¹-метилфеніл)аміно-4Н-[1,2,4] триазин-5-ону 6 e був одержаний аналогічно прикладу 1 із 2,16 г (0,01 моль) 6-(4¹-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 1,07 г (0,01 моль) мета-толуїдину 5 e. Вихід 2,17 г (71 %). Т_{пл.}>260 °С. Знайдено, %: N=18,0 С₁₈H₁₈N₄O. Вирахувано, %: N=18,3. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 2,25 (с, 3Н, СН₃), 2,27 (с, 3Н, СН₃), 3,75 (с, 2Н, СН₂), 6,88-7,28 (м, 4Н, м-С₆H₄СН₃), 7,07 та 7,14 (д-д, 4Н, С₆H₄, J=6.9 Гц), 9,32 (с, 1Н, NH), 12,2 (с, 1Н, NH)

30 Приклад 6. 6-(4¹-Метилбензил)-3-(2¹-метоксифеніл)аміно-4Н-[1,2,4] триазин-5-ону 6 f був одержаний аналогічно прикладу 1 із 2,16 г (0,01 моль) 6-(4¹-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 1,23 г (0,01 моль) орто-анізидину 5 f. Вихід 2,38 г (74 %). Т_{пл.}=218-219 °С. Знайдено, %: N=17,6 С₁₈H₁₈N₄O₂. Вирахувано, %: N=17,4. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 2,24 (с, 3Н, СН₃), 3,74 (с, 2Н, СН₂), 3,84 (с, 3Н, ОСН₃), 6,91-8,00 (м, 8Н, ароматичні протони), 8,59 (с, 1Н, NH), 12,3 (с, 1Н, NH).

35 Приклад 7. 6-(4¹-Метилбензил)-3-(2¹,4¹-диметоксифеніл)аміно-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 6 g був одержаний аналогічно прикладу 1 із 2,16 г (0,01 моль) 6-(4¹-метилбензил)-3-метилтіо-4Н-[1,2,4]триазин-5-ону 4 та 1,53 г (0,01 моль) 2,4-диметоксіаніліну 5 g. Вихід 2,43 г (69 %). Т_{пл.}=190-192 °С. Знайдено, %: N=15,7 С₁₉H₂₀N₄O₃. Вирахувано, %: N=15,9. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 2,24 (с, 3Н, СН₃), 3,71 (с, 2Н, СН₂), 3,75 (с, 3Н, ОСН₃), 3,79 (с, 3Н, ОСН₃), 6,50 (д, 1Н, С₆H₃), 6,63 (с, 1Н, С₆H₃), 7,59 (д, 1Н, С₆H₃), 7,06 та 7,12 (д-д, 4Н, С₆H₄, J=6.6 Гц), 8,52 (м, 1Н, NH), 12,3 (м, 1Н, NH).

40 Приклад 8. Вивчення протівірусної активності 6-(4¹-метилбензил)-3-аріламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-онів 6 а-г.

Для оцінки протівірусної активності сполук 6 а-г в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute-SRI, Birmingham, Alabama) використано наступну методику.

Моношар культури клітини Vero 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 жовтої гарячки Yellow Fever, скорегованого до необхідної концентрації, сполуки 6 а - 6 г та Infergen_x000 B_(Interferon Alphascon), що розчинені в диметилсульфоксиді, від початкової (0,1 мкг/мл) до кінцевої (10 мкг/мл) концентрації. Культивували клітини Vero протягом 48 годин, до середовища додавали барвник нейтральний червоний. Клітини, не пошкоджені вірусом, вбирають більшу кількість барвника. Результат зчитується оптичним комп'ютеризованим

приладом. EC_{50} визначається за кількістю поглинутого барвника. Спектрофотометрично також вимірюється інтенсивність забарвлення, за яким проводиться визначення 50 % концентрації пригнічення клітин за нейтральним червоним - IC_{50} .

Відповідно до результатів скринінгу, наведених у таблиці, пригнічення вірусу жовтої гарячки Yellow Fever сполуками 6 а-г, що виражене концентрацією EC_{50} , становить 0.48-6.2 мкг/мл, а їх індекс селективності дорівнює $SI=20-480$, що підкреслює ефективність використання сполук 6 а-г щодо вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

Таким чином, запропоновані нові сполуки, які можуть бути використана при створенні нових препаратів, активних проти вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

Джерела інформації:

1. Жовта гарячка. Режим доступу:

https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%96%D0%BE%D0%B2%D1%82%D0%B0_%D0%B3%D0%B0%D1%80%D1%8F%D1%87%D0%BA%D0%B0

2. WHO. Situation report. Yellow fever. 14 October 2016. Режим доступу: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250514/yellowfeversitrep14Oct16-eng.pdf?sequence=1>

3. WHO. Emergencies Yellow fever situation report. 5 August 2016. Режим доступу:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/247198/yellowfeversitrep-5Aug2016-eng.pdf?sequence=1>

4. International Health Regulations (2005): Areas of work for implementation / Epidemic and pandemic alert and response, June 2007. -WHO/CDS/EPR/IHR/2007.1. Режим доступу: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69770/WHO_CDS_EPR_IHR_2007.1_eng.pdf;jsessionid=17652B5F19721EEDE59F2D6B97328CFB?sequence=1

5. Постанова Кабінету Міністрів України від 28.01.2004 р. № 86 (у редакції від 24 жовтня 2018 р. № 974) "Про затвердження Порядку здійснення державного контролю за міжнародними передачами товарів подвійного використання". Режим доступу: <https://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/86-2004-%D0%BF#n174>

6. Приложение 3: Биологические агенты // Руководство ВОЗ "Ответные меры системы общественного здравоохранения на угрозу применения биологического и химического оружия". Режим доступу: <https://www.who.int/csr/deliberpidemics/en/Annex3Ru.pdf>

7. Воробьев А.А. Оценка вероятности использования биоагентов в качестве биологического оружия / Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2001. - № 6. - С. 54-56.

8. Шперлинг И.А. Обзорный анализ опасностей современных патогенных биологических агентов / И.А. Шперлинг, П.П. Коновалов, О.В. Арсентьев и др. Режим доступу: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=20518>

9. Рекомендації щодо вакцинації мандрівників. Режим доступу: <http://www.dec.gov.ua/index.php/ua/osnovni-zasadi-derzhavnoji-formulyarnoji-sistemi/340-farmakonaglyad/imunoprofilaktika/585-rekomendatsiji-shchodo-vaktsinatsiji-mandrivnikiv>

10. Стамарил вакцина для профілактики жовтої лихоманки (жива атенуйована). Режим доступу: [http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/\[25476](http://likicontrol.com.ua/%D1%96%D0%BD%D1%81%D1%82%D1%80%D1%83%D0%BA%D1%86%D1%96%D1%8F/[25476)

11. Жовта лихоманка: чим небезпечна та як уберегтися. Режим доступу: https://24tv.ua/zhovta_lihomanka_shho_tse_simptomi_shheplennya_profilaktika_likuvannya_v_ukrayi_ni_n_1042157

12. Нечаев В.В. Геморрагические лихорадки у туристов и мигрантов (медицина путешествий): в 5 ч. - Ч. 4. Арбовирусные лихорадки: желтая, денге, Чикунгунья, Крым-Конго, Западного Нила. Контагиозные лихорадки: Эбола, Марбург и Ласса / В.В. Нечаев, А.К. Шведов, М.Н. Погромская, Г.И. Гришанова; под ред. Ю.В. Лобзина. - СПб.: СпецЛит, 2015. - 124 с.

13. Тропические и паразитарные болезни: учеб. пособие / Т.74 С.В. Жаворонок [и др.]. - Минск: Вышэйшая школа, 2014. - 400 с.

14. Fensterl V., Sen GC. Interferons and viral infections / Biofactors. 2009 Jan-Feb; 35(1):14-20. doi: 10.1002/biof.6. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19319841>

15. Інтерферони. [Електронний ресурс]. - Режим доступу:

<https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%86%D0%BD%D1%82%D0%B5%D1%80%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%BE%D0%BD%D0%B8>

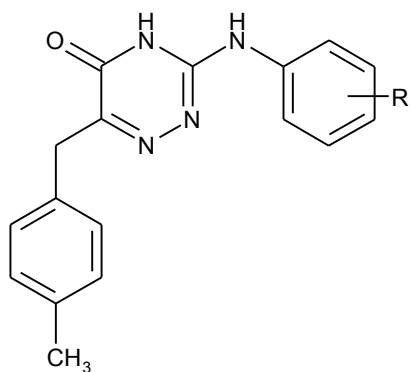
16. M.M. Eid, R.A. Hassan, A.M. Kadry. Synthesis of some 1,2,4-triazine derivatives with potential biological activity // Pharmazie. - 1988. - Vol. 43. - № 3. - P. 166-167.

17. Sumiko Watanabe, Takeo Ueda. Syntheses and Antiviral Activity of 3-Thio-6-aryl-3, 4-dihydro-as-triazin-5 (2H)-one and 6-Aryl-as-triazine-3,5(2H, 4H)-dione // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. - 1963. - Vol. 11. - № 12. - P. 1551-1556.

5

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

6-(4¹-Метилбензил)-3-ариламіно-4Н-[1,2,4]триазин-5-они:



де R = H, 2-F, 3-F, 4-F, 2-OCH₃, 3-CH₃, 2,4-(OCH₃)₂,

10 що проявляють протівірусну активність по відношенню до вірусу жовтої гарячки Yellow Fever.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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