



УКРАЇНА

(19) UA (11) 122729 (13) C2
(51) МПК

C07D 487/16 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

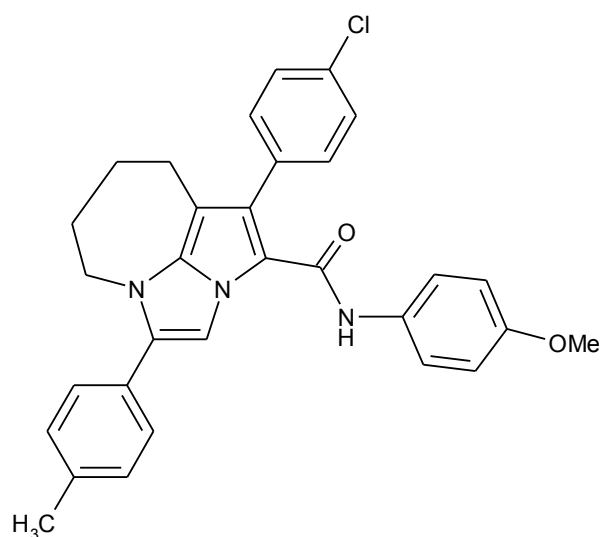
- | | |
|--|--|
| <p>(21) Номер заявки: а 2019 00949</p> <p>(22) Дата подання заявки: 30.01.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 29.12.2020</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 10.08.2020, Бюл.№ 15</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 28.12.2020, Бюл.№ 24</p> <p>(72) Винахідник(и):
Демченко Сергій Анатолійович (UA),
Федченкова Юлія Анатоліївна (UA),
Суховєєв Володимир Володимирович (UA),
Демченко Анатолій Михайлович (UA)</p> <p>(73) Володілець (володільці):
НІЖИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ МИКОЛИ ГОГОЛЯ,
вул. Графська, 2, м. Ніжин, 16602 (UA)</p> <p>(74) Представник:
Москаленко Олег Вадимович</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Emergence of novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in human. Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team. The New England Journal of Medicine. – 2009. Vol. 360. – No. 25. - P. 2605-2615
Вікторов О.П. Протівірусні лікарські засоби при лікуванні грипу: ефективність та безпека /О.П. Вікторов, В.П. Ширококов, О.В.Матвєєва та ін. // Український медичний часопис. - 2010. - № 2(76). - С. 7-12</p> | <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
Москалюк В.Д. Діагностика та лікування грипу: сучасні клініко-патогенетичні аспекти /В.Д. Москалюк, А.С. Сидорчук // Інфекційні хвороби. - 2016. - № 2(84). – С. 5-14
Claxton G.P., Grisar J.M., Martin J., Wiech N.L. Cyclization of lactimide ketones to imidazo[1,2-a]azacycloalkanes with hypoglycemic activity // J. Med. Chem. - 1974. – 17. - , № 3. - P. 364-367
UA 6752 C2; 29.12.1994
Демченко С.А. Синтез і протівірусна активність похідних 1-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксан-6-іл)-3-арил-3-гідрокси-2,5,6,7,8,9-3Н-імідазо[1,2-а]азапінію та субстанції Амізону / С. А. Демченко, Т. А. Бухтіарова, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2018. - № 1(57). – С. 26-31
Демченко А.М. ПРОИЗВОДНЫЕ 1,4-ДИАРИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-2,2а,8аТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[с,d]АЗУЛЕНА / Хим. Гетероцикл. Соед.. – 2000. - № 8. – С. 1123-1127
Демченко С.А.. СИНТЕЗ ТА ПРОТИПУХЛИННІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 1-(2-ІЗОПРОПІЛ-5-МЕТИЛФЕНОКСИМЕТИЛ)-3R-4-АРИЛ-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-2,2а,8а-ТРИАЗАЦИКЛОПЕНТА[сd]АЗУЛЕНУ / С. А. Демченко, А. Е. Дудник, Т. А. Бухтіарова, Л. С. Бобкова, А. М. Демченко// Фармацевтичний журнал. – 2018. - № 1-2. - С. 5 1-60
Демченко С.А Гепатопротекторна активність похідних 5,6,7,8-тетрагідро-2,2а,8а-тріазаціклопента[сd]азулену / С. А. Демченко, Л. С. Бобкова, А. Ю. Баглай, А. К. Воронина, А. М. Демченко // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2017. - № 4-5 (57). – С. 66-70</p> |
|--|--|

(54) АМІД (4¹-МЕТОКСИФЕНІЛ)-1-(4²-ХЛОРФЕНІЛ)-4-(ПАРА-ТОЛІЛ)-5,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-2а,4а-ДІАЗАЦИКЛОПЕНТА[сd]АЗУЛЕН-2-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ, ЩО ПРОЯВЛЯЄ АНТИВІРУСНУ АКТИВНІСТЬ ВІДНОСНО ВІРУСУ FLU A H1N1 CALIFORNIA/07/2009

(57) Реферат:

Винахід належить до органічної, фармацевтичної хімії та медицини. Амід (4¹-метоксифеніл)-1-(4²-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбонОВОЇ КИСЛОТИ

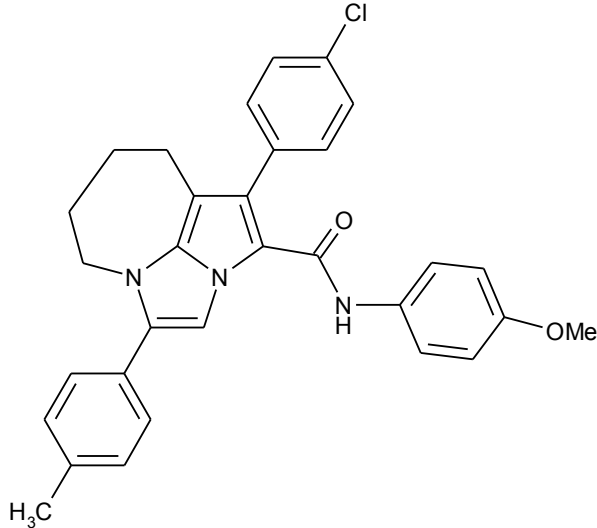
UA 122729 C2



що проявляє антивірусну активність відносно вірусу Flu A H1N1 California/07/2009. Заявлена сполука може бути використана для створення протівірусного препарату щодо штаму вірусу Flu A H1N1 California/07/ 2009. Дослідження проведені в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute-SRI, Birmingham, Alabama).

Амід (4¹-метоксифеніл)-1-(4²-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діазациклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти, що проявляє антивірусну активність відносно вірусу Flu A H1N1 California/07/2009.

5 Винахід належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до фармакології засобів, зокрема одержання біологічно активного аміду (4¹-метоксифеніл)-1-(4²-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діаза-циклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти формули:



який виявляє антивірусну активність, що дозволяє передбачити його використання як антивірусний лікарський засіб, а саме для лікування грипу, викликаного вірусом California/07/2009 /H1N1/.

10 H1N1 є підтипом вірусу грипу А [1]. Штам цього вірусу викликав епідемію іспанки в 1918 році, став причиною спалаху грипу в 2005-2006 та 2009-2010 сезонів. За даними МОЗ, лише за період епідемії на грип та ГРВІ (з жовтня 2009 року по травень 2010 року) в Україні переохворіло понад 7,7 млн. осіб чи 16,87 % населення країни. Рівень госпіталізації дітей під час епідемії грипу є значно вищим (84 %-93 %), ніж у дорослих [2]. За оцінкою експертів ВООЗ, пандемія 15 2009/2010 р.р. призвела до смерті понад 500 тисяч осіб. За цей період було зафіксовано й 1128 летальних випадків в Україні. Понад 80 % смертей від грипу були зареєстровані у віковій категорії від 18 до 50 років, що характерно для пандемічного каліфорнійського штаму. На тлі супутніх захворювань (ожиріння, цукровий діабет, хронічні захворювання легень, вагітність, 20 хронічні серцево-судинні захворювання тощо) достовірно спостерігається фатальна двобічна геморагічна пневмонія [3].

Вперше вірус А/Н1N1 було відкрито в 1931 р. [4] американським вченим Р. Шоупом, який у подальшому віднесено до ендемічного зоонозу [5, 6].

25 Штам пандемічного H1N1 2009 ("Pandemic (H1N1) 09 Virus") в ЗМІ став відомий як "свинячий грип" людей [1]. У 2009 році в Каліфорнії виділено вірус грипу А/California /04/2009 (H1N1) та А/California /07/2009 (H1N1) [7], який поширюється як повітряно-крапельним, так і контактно-побутовим шляхами.

30 Сучасні противірусні лікарські препарати за механізмом дії поділяються на ті, що безпосередньо порушують реплікацію вірусу та ті, що модулюють імунну систему організму-хазяїна. Лікарськими засобами, що зареєстровані в Україні та дозволені до медичного застосування, є Амізон, Амантадин, Арбідол, Занамівір, Інозин пранобекс, Озельтамівір, Римантадин та інші [8-15].

35 Як аналог противірусного засобу щодо штаму вірусу California/07/2009 /H1N1/ нами обрано 4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній іодид (Амізон) - розробку ДУ "Інституту фармакології та токсикології НАМН України" [11], який має протизапальні, анальгезуючі та жарознижуючі властивості. Анальгезуючий ефект реалізується за участі ретикулярної формації стовбура мозку [12]. Амізон має інтерференогенні властивості, що робить його перспективним для профілактики та лікування різних захворювань вірусної етіології [13], чинить інгібуючий вплив на вірус грипу, підвищує резистентність організму до вірусних інфекцій [14].

40 Але одностайної думки щодо доведеної ефективності деяких препаратів (Арбідол, Аміксин, Амізон, Кагоцел, Імунофан тощо) як імуномодуляторів з протигрипозною активністю, з позицій доказової медицини нині немає [15].

Як найближчий аналог нами вибрано відомий противірусний препарат Рибавірин, що використовується для лікування інфекції, викликаній респіраторним синцитіальним вірусом,

вірусним гепатитом С тощо. Серед побічних ефектів Рибавірину є дозозалежна анемія. При захворюваннях нирок, серцево-судинної системи застосовувати цей препарат необхідно лише після ретельного обстеження [16].

Тому пошук нових противірусних препаратів є досить актуальним.

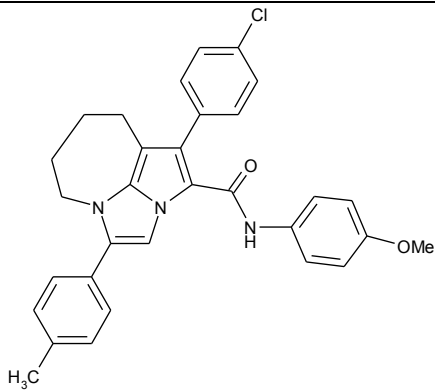
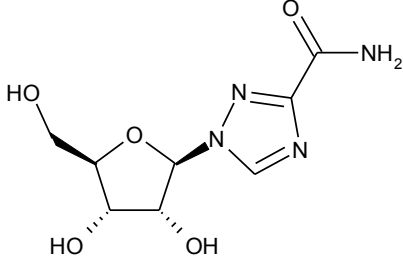
5 В основу винаходу поставлена задача пошуку нових біологічно активних сполук з противірусною активністю, що перешкоджають реплікацію вірусу, та які здатні лікувати грип, викликаний вірусом Flu A H1N1.

10 Як біологічно активну сполуку запропоновано амід (4¹-метоксифеніл)-1-(4²-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діаза-циклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти, ефективність якого підтверджено експериментально. В табл. 1 наведено дані противірусної активності заявленої сполуки відносно вірусу Flu A H1N1 California/07/ 2009, які були проведені в Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute-SRI, Birmingham, Alabama). Ефективність зазначеної сполуки виражали показниками EC50, IC50 та SI, які визначали в досліді in vitro при дії сполук, що попередньо розчиняли в ДМСО в діапазоні концентрацій від 0,1 до 100 мкг/мл. Разом із заявленою сполукою для вивчення противірусної дії нами було передано до Південного дослідного інституту США діючу речовину препарату Амізон - йодид 4-(N-бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридинію. Проведені дослідження виявили активність цієї субстанції, саме проти вірусу Flu A H1N1 California/07/ 2009. В умовах експерименту заявлена сполука виявила високу противірусну активність щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009 (результати наведені в табл. 1).

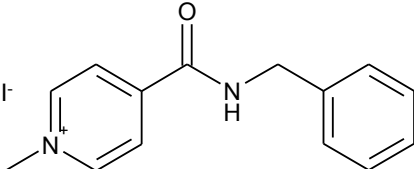
20 В умовах експерименту сполука, що заявлена, виявила високу противірусну активність щодо вірусу California/07/2009 (H1N1) (результати наведені в таблиці).

Таблиця

Противірусна активність амід (4¹-метоксифеніл)-1-(4²-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діазациклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти 8 щодо вірусу Flu A H1N1 California/07/2009

Сполука	Структура	Тип вірусу	EC ₅₀ , мкг/мл	IC ₅₀ , мкг/мл	SI
		FluA(H1N1) California/07/2009	3.4	>100	>29
Рибавірин		FluA(H1N1) Califoraia/07/2009	8.7	>320	>37

Таблиця (продовження)

Сполука	Структура	Тип вірусу	EC ₅₀ , мкг/мл	IC ₅₀ , мкг/мл	SI
Амізон		FluA(H1N1) California/07/2009	47	>100	>2.1

Примітки:

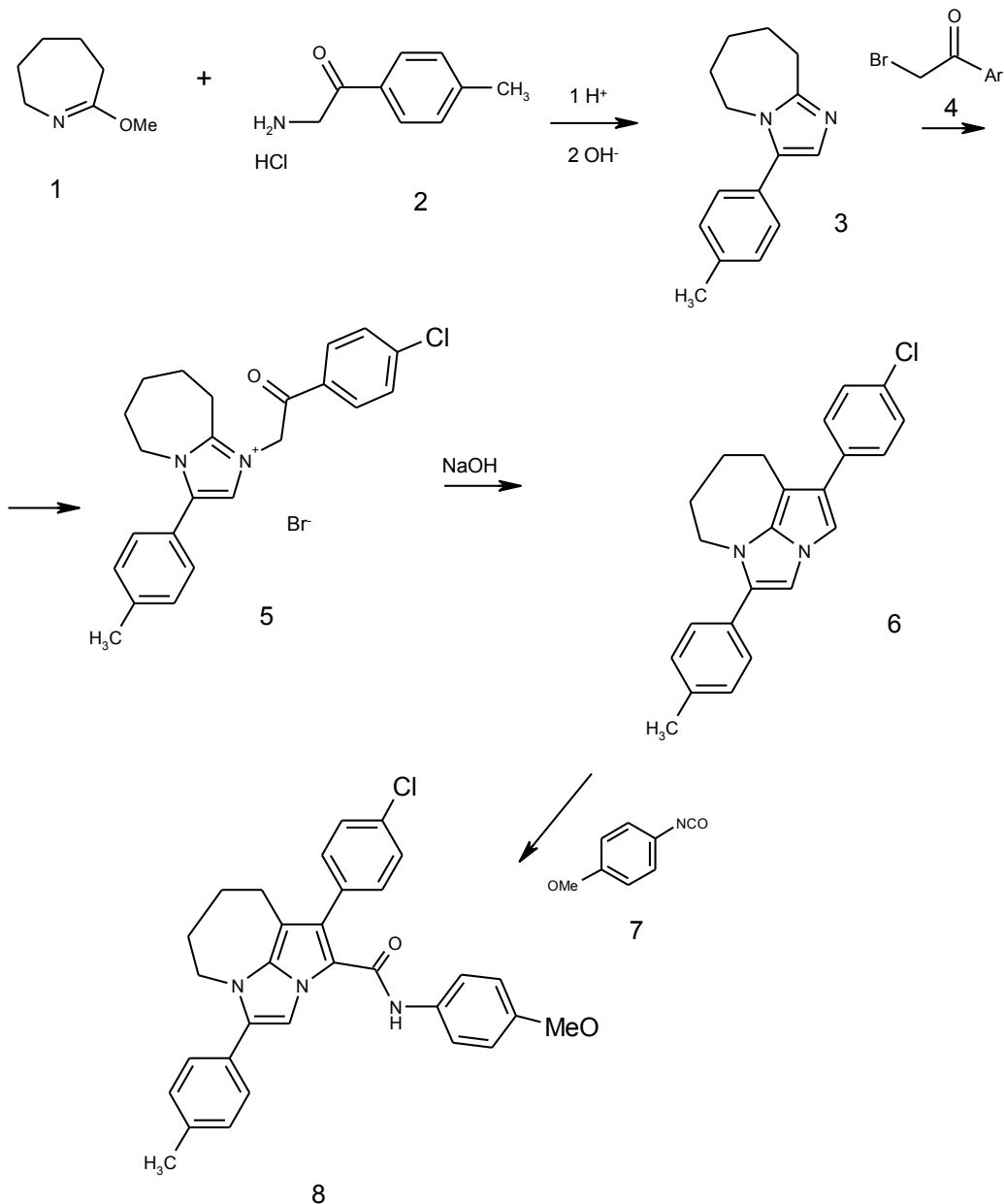
1. EC₅₀ - ефективна концентрація, що визначається з кривої доза/ефект і є концентрацією речовини, при якій ефект спостерігається для 50 % популяції після проходження певного часу дії. Виражається у мкг/мл.

2. IC₅₀ - концентрація, при якій інгібування клітин речовиною складає 50 %. Виражається у мкг/мл.

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

5 Заявлений амід (4¹-метоксифеніл)-1-(4²-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діазациклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти одержано з високим виходом при взаємодії 1-(4²-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діазациклопента[сd]азулену та 4-метоксифенілізоціанату в сухому бензені.

Схема синтезу:



Приклади конкретного виконання.

2-Метокси-3,4,5,6-тетрагідро-7Н-азепін 1 одержано алкілуванням капролактаму диметилсульфатом за методикою [17]. Хлорідрат α -аміно-4-метилацетофенону одержано за методикою [18] взаємодією α -бром-4-метилацетофенону з гексаметилентетраміном та подальшою обробкою уротропінового комплексу хлоридною кислотою. 3-(4-метилфеніл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепін 3 було одержано за методикою [19].

Приклад 1. Синтез броміду 1-[2-(4'-хлорфеніл)-2-оксоетил]-3-(пара-толіл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінію 5. До розчину 9.04 г (0.04 моль) 3-(пара-толіл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо[1,2-а]азепінію 5 в 150 мл етилацетату при перемішуванні додавали 9.34 г (0.04 моль) α -бром-4-хлорацетофенону. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником 1 годину. Осад, що утворився, відфільтровували та кристалізували з етанолу. Вихід 16.0 г (87 %). $T_{пл.}=239-240$ °С. Знайдено, %: N 6.16. $C_{23}H_{24}BrClN_2O$. Розраховано, %: N 6.09.

Приклад 2. Синтез 1-(4'-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діазаціклопента[сd]азулену 6. До суспензії 4.60 г (0.01 моль) броміду 1-[2-(4'-хлорфеніл)-2-оксоетил]-3-(пара-толіл)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-імідазо-[1,2-а]азепінію 5 в 50 мл води приливали 20 мл 5 % розчину NaOH і кип'ятили реакційну суміш 3 години. Після охолодження осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили. Кристалізували з бензену. Вихід 1.73 г (48 %). $T_{пл.}=216-218$ °С. Знайдено, %: N 7.62, $C_{23}H_{21}ClN_2$. Розраховано, %: N 7.76.

Приклад 3. Синтез амідру (4¹-метоксифеніл)-1-(4²-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбо-нової кислоти 8. Суміш 1.80 г (0.005 моль) 1-(4¹-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2,4а-діазаціклопента[сd]азулену 6 та 0.75 г (0.005 моль) пара-метоксифенілізоціанату 7 в 50 мл сухого бензену кип'ятили із зворотним холодильником. Після охолодження осад, що утворився, відфільтрували, промивали бензеном, сушили. Кристалізували з етанолу. Вихід 1.94 г (76 %). Т_{пл.} = 202-204 °С. Знайдено, %: N 8.41, C₃₁H₂₈ClN₃O₂. Розраховано, %: N 8.24. ЯМР ¹H (δ, м.ч., DMSO-d₆): 1.93 (м, 2H, CH₂), 2.08 (м, 2H, CH₂), 2.43 (с, 3H, CH₃), 2.55 (т, 2H, CH₂), 3.71 (с, 3H, OCH₃), 3.94 (т, 2H, CH₂), 6.97 (с, 1H, NH), 6.74 та 7.06 (д-д, 4H, C₆H₄, J=9.3 Гц), 7.30 та 7.44 (д-д, 4H, C₆H₄, J=8.3 Гц), 7.48 та 7.56 (д-д, 4H, C₆H₄, J=8.8 Гц), 7.84 (с, 1H, 3-CH).

Приклад 4. Вивчення противірусної активності амідру (4¹-метоксифеніл)-1-(4²-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти 8. Моношар культури клітини MDCK вирощували в 96-лунковому мікропланшеті до того часу, поки дно кожної лунки не покривається клітинами. Залишкове культуральне середовище повністю видаляли, і кожну лунку двічі промивали фосфатним буфером. У кожну лунку додавали розчин вірусу Flu A H1N1, скорегованого до необхідної концентрації, сполуку 8 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 (сульфородаміну Б), розчиненого в 1 % (v/v) ацетатній кислоті. Після 30 хвилин фарбування, розчин SRB, що не зв'язався з клітинами, 4 рази промивали 1 % (v/v) ацетатною кислотою. Після висушування в кожну лунку додавали 100 мкл 10 тМ розчину Tris (рН 10,5) для розчинення забарвлюючої речовини на дні лунки. Для оцінки противірусної активності вимірювали оптичну густину.

Як видно з результатів табл. 1, противірусна активність амідру (4¹-метоксифеніл)-1-(4²-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діаза-циклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти 8 спостерігається при введенні меншої в 2.56 разу за концентрацію дози в порівнянні з Рибавірином, та в 13.8 разу - у порівнянні з Амізоном. Індекс селективності досліджуваної речовини становить >29 при IC₅₀ >100 мкг/мл. У той же час індекс селективності препарату порівняння >37 при IC₅₀ >320 мкг/мл. Слід відмітити, що якби IC₅₀ для цих двох сполук був би однаковим, то SI для амідру (4¹-метоксифеніл)-1-(4²-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а, 4а-діазаціклопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти 8 був би втричі більшим та становив би SI>92.8.

Таким чином, запропонована нова сполука, яка може бути використана при створенні нового препарату, активного проти вірусу Flu A H1N1 California/07/2009, який передбачає більш високу противірусну активність, ніж препарати порівняння Амізон та Рибавірин.

Джерела інформації:

1. H1N1. Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/H1N1>. - Назва екрану.
2. В Україні чекають щонайменше три штами грипу. Режим доступу: <https://www.unian.ua/society/409702-v-ukrajini-chehayut-schonaymenshe-tri-shtami-gripu.html>. - Назва з екрану.
3. Голубка О.С. Оцінка наслідків тяжких форм грипу та летальності серед осіб груп ризику в пандемічному сезоні 2009-2010 років в Україні /О.С. Голубка, О.В. Онищенко, А.П. Міроненко //Профілактична медицина. - 2013. - № 3-4 (21). – С. 55-58.
4. Shope R.E. Swine influenza. III. Filtration experiments and etiology //J Exp Med, 1931; 54: 373-385.
5. Dacso C.C. et al. Sporadic occurrence of zoonotic swine influenza virus infections //J Clin Microbio. - N 20. -1984. - P. 833-835.
6. Myers K.P. et al. Are swine workers in the United States at increased risk of infection with zoonotic influenza virus? //Clin Infect Dis. - N 42. - 2006. - P. 14–20.
7. Bartlett J.G. 2009 H1N1 Influenza – Just the Facts: What's New and What to Expect //Published: 09/25/2009 Available at <http://www.medscape.com/>.
8. Emergence of novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in human. Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team. The New England Journal of Medicine 2009; 10:1-10.
9. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Update: drug susceptibility of swine-origin influenza A (H1N1) viruses, April 2009. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). N 58. - 2009. - P. 433-435.
10. Вікторов О.П. Противірусні лікарські засоби при лікуванні грипу: ефективність та безпека /О.П. Вікторов, В.П. Широбоков, О.В.Матвеева та ін... //Український медичний часопис № 2(76). -

2010. - С. 7-12. Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/3006/protivirusni-likarski-zasobi-pri-likuvanni-gripu-efektivnist-ta-bezpeka> - Назва з екрану.

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

12. Амізон. [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.ift.org.ua/uk/node/91> - Назва з екрану.

13. 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-etiyyu-primeneniya-preparata-v-klinicheskoy-praktike>

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

15. Москалюк В.Д. Діагностика та лікування грипу: сучасні клініко-патогенетичні аспекти /В.Д. Москалюк, А.С. Сидорчук //Інфекційні хвороби. - № 2(84). - 2016. - С. 5-14.

16. Рибавирин. [Електронний ресурс]. - Режим доступу: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%A0%D0%B8%D0%B1%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%80%D0%B8%D0%BD/> - Назва з екрану.

17. Граник В.Г., Жидкова А.М., Курятов Н.С. и др. Ацетали лактамов. VII. Исследование алкилирования N-метиллактамов и лактимных эфиров диметилсульфатом //ХГС. - 1973. - № 11. - С. 1532-1535.

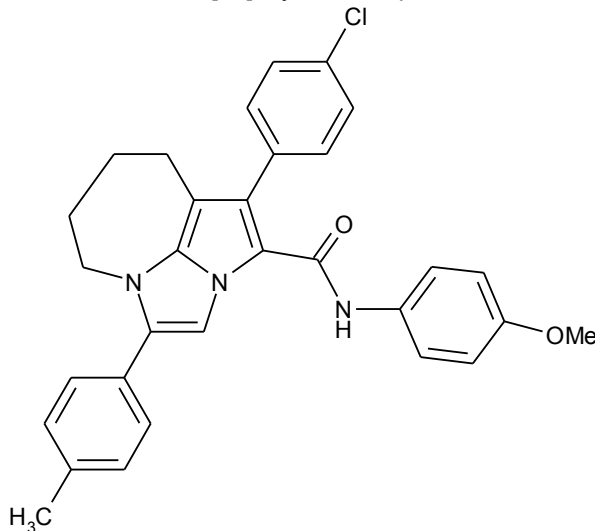
18. You Reiteng. Синтез хлоргидрата α-аминоацетофенона и его пара-замещенных производных //Хуисюе шици. Chem. Reagents. - 1986. - 8, № 5. - Р. 302-325. Цит по: РЖ Химия.- 1987. - 13Ж182.

19. Claxton G.P., Grisar J.M., Martin J., Wiech N.L. Cyclization of lactimide ketones to imidazo[1,2-a]azacycloalkanes with hypoglycemic activity //J. Med. Chem. - 1974. - 17, № 3. - Р. 364-367.

30

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

Амід (4¹-метоксифеніл)-1-(4²-хлорфеніл)-4-(пара-толіл)-5,6,7,8-тетрагідро-2а,4а-діазаацетопента[сd]азулен-2-карбонової кислоти:



35

що проявляє антивірусну активність відносно вірусу Flu A H1N1 штаму California/07/2009.