



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **126149** (13) **C2**
(51) МПК (2022.01)
C07D 253/065 (2006.01)
C07D 295/00

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

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

<p>(21) Номер заявки: a 2019 05171</p> <p>(22) Дата подання заявки: 15.05.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 26.08.2022</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 25.11.2020, Бюл.№ 22</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 25.08.2022, Бюл.№ 34</p>	<p>(72) Винахідник(и): Демченко Анатолій Михайлович (UA), Суховєєв Володимир Володимирович (UA), Ренькас Юлія Віталіївна (UA), Барчина Олена Ігорівна (UA), Москаленко Олег Вадимович (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: Assiri A. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus / Assiri A. McGeer A., Perl T.M. et al. // N. Engl. J. Med. - 2013. -Vol. 369, No 5. - P. 407-416. Режим доступу: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782161 Centers for Disease Control and Prevention website. Middle East respiratory syndrome (MERS): MERS clinical features, www.cdc.gov/coronavirus/mers/clinical-features.html. Holmes E.C. Evolutionary genetics and emergence of SARS coronavirus / E.C. Holmes, A. Rambaut // SARS. - 2005. - P. 16-24. Development and validation of a high-throughput screen for inhibition of SARS CoV and its application in screening of a 100,000-compounds library / W.E. Severson, N. Shindo, M. Sosa [et al.] // J. Biomol. Screen. - 2007. - Vol. 1. - P. 33-40. Berest G.G. [(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)thio]acetamides-effective SARS Coronavirus inhibitors / Science Review. - 2018. Vol.4, 3(10). - P. 69-71. Режим доступу: https://ws-conference.com/ Дуда О.К. Коронавірусні інфекції: близькосхідний респіраторний синдром, спричинений MERS-CoV / О.К. Дуда, Л.П. Коцюбайло // Мистецтво лікування №7-8 (123-124). - 2015. - С 4-11. Режим доступу: www.health-medix.com Дуда О.К. Коронавірусні інфекції: загроза людству з Близького Сходу спричинена MERS-Cov? / О.К. Дуда, Л.П. Коцюбайло // Актуальна інфектологія. - 2015. - № 3 (8). - С. 9-16. Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/41432</p>
--	---

(54) N-(3,4-ДИМЕТОКСИФЕНІЛ)-N¹-(4'-ФТОРОФЕНІЛ)-6-МОРФОЛІН-4-ІЛ-[1,3,5]ТРИАЗИН-2,4-ДІАМІН, ЩО ПРОЯВЛЯЄ АНТИВІРУСНУ АКТИВНІСТЬ ЩОДО ВІРУСІВ MIDDLE EAST CORONAVIRUS (HCOV-EMC) ТА АТИПОВОЇ ПНЕВМОНІЇ SARS

(57) Реферат:

UA 126149 C2

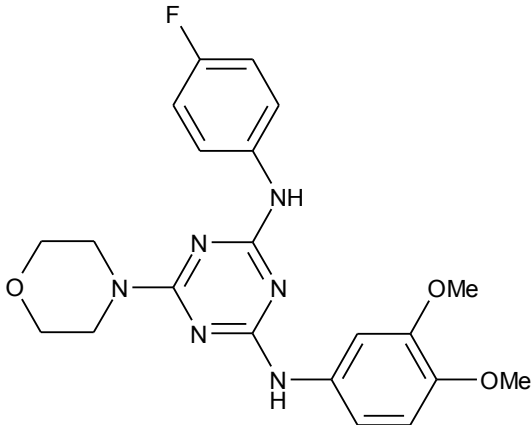
N-(3,4-Диметоксифеніл)-N¹-(4¹-фторофеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]-триазин-2,4-діамін, що проявляє антивірусну активність щодо вірусів Middle East Coronavirus (HCoV-EMC) та атипової пневмонії SARS. Винахід належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до фармакологічно активних речовин, що проявляють антивірусну активність, конкретно до N-(3,4-диметоксифеніл)-N¹-(4¹-фторофеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]-триазин-2,4-діаміну.

Експериментальне визначення протівірусної активності було проведено в рамках скринінгової програми Національного Інституту Здоров'я США (NIH/NIAID) у Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute-SRI, Birmingham, Alabama) під керівництвом проф. Дейла Бернарда з університету штату Юта (Dale Barnard, Utah State University).

Антивірусну активність синтезованого діаміну щодо вірусів Middle East Coronavirus (HCoV-EMC) та атипової пневмонії SARS оцінювали за барвником нейтральним червоним і за візуальною методикою оцінки. Ефективність зазначеної сполуки виражали показниками EC₅₀, IC₅₀ та SI, які визначали в досліді in vitro.

Показано, що пригнічення вірусу HCoV-EMC сполукою N-(3,4-диметоксифеніл)-N¹-(4¹-фторофеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]-триазин-2,4-діаміном за двома методами оцінювання, що виражене концентрацією EC₅₀, становить 1.6-1.8 мкг/мл, а її індекс селективності дорівнює SI=32-39, що в 1.8-2.4 рази перевищує прототип. Пригнічення вірусу SARS заявленою сполукою становить EC₅₀<0.1-0.2 мкг/мл, а її індекс селективності дорівнює SI=260 - >330, що в 2.6-3 рази перевищує прототип M₁₂₈₅₃₃.

Винахід належить до фармацевтичної хімії та медицини, зокрема одержання біологічно активного N-(3,4-диметоксифеніл)-N'-(4¹-фторофеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну формули:



5 який проявляє протівірусні властивості, що дозволяє передбачити можливість його використання у практичній медицині як лікарського засобу для лікування захворювань, викликаних вірусами HCoV-EMC (або MERS-CoV) атипової пневмонії SARS.

На сьогодні описано понад двісті респіраторних вірусів, здатних викликати захворювання органів дихання у людини [1]. Лише з початку XXI століття ідентифіковано 11 нових респіраторних вірусів, а саме: метапневмовірус (2001); бокавірус (2005); коронавіруси SARS (2003), HKU1 (2005) і NL63 (2007), вірус грипу А (H1N1) pdm09 (2009); MERS-CoV (2013) та інші [2]. Найбільш небезпечними серед них є два коронавіруси людини: MERS-CoV, що є причиною розвитку близькосхідного респіраторного синдрому (БСРС), і SARS-CoV - збудник тяжкого гострого респіраторного синдрому (ТГРС). Обидва вони викликають захворювання органів дихання з високою летальністю [3]. Так, лише за 2012-2015 р.р. за даними ВООЗ вона складала 15 35,3 % [4]. Інкубаційний період MERS-CoV становив у середньому 5,2 дня [5].

Серед хворих на MERS-CoV-інфекцію спостерігаються наступні клінічні прояви: головний та черевний біль; нудота; блювота; діарея; міалгії; кашель; ядуха; запаморочення; лихоманка з ознобом і температурою, вищою за 38 °С; патологічні зміни на рентгенограмі тощо. Слід 20 зазначити, що 89 % досліджуваних пацієнтів потребували інтенсивного догляду, а 72 % - механічної вентиляції легень. У осіб з супутніми захворюваннями рівень смертності, пов'язаний з MERS-CoV, може сягати 60-80 % [6, 7].

Коронавірус SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome - тяжкий гострий респіраторний синдром або ТГРС) вперше зареєстровано в Китаї [8]. Цей коронавірус здатний викликати важку пневмонію з геморагічним токсичним набряком легень, бронхоектатичну хворобу, гостру ниркову недостатність, гепатит, міокардит та респіраторний дистрес-синдром.

Вірус SARS-CoV характеризується швидким розвитком хвороби та високою летальністю. Інкубаційний період продовжується 2-10 днів і характеризується підвищенням температури тіла хворого до 38 °С та неспецифічними грипopodobними 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 [8,9].

35 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 [10]. Зазвичай, це - рибавірин та стероїдні 40 гормональні препарати. Випробовуються також в якості специфічних засобів проти SARS-CoV ціла група інгібіторів, в число яких входять: інгібітори РНК-залежної РНК-полімерази; інгібітори вірус-кодованих протеаз (наприклад, лікарський засіб M₁₂₈₅₃₃ - як інгібітор протеази [11-13]) тощо [12].

45 В основу винаходу поставлена задача пошуку нових біологічно активних сполук з протівірусною активністю, що перешкоджають реплікації вірусів та можуть лікувати хвороби, викликані вірусами HCoV-EMC та SARS-CoV.

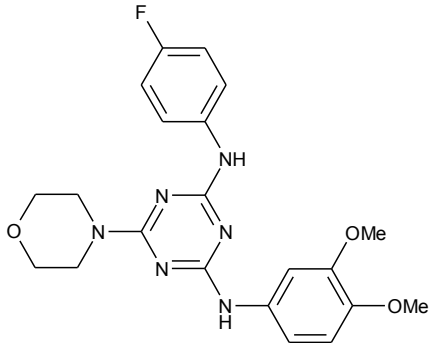
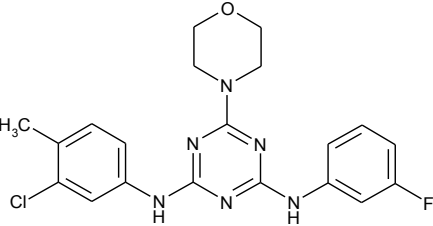
Як біологічно активну сполуку запропоновано N-(3,4-диметоксифеніл)-N¹-(4¹-фторофеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2,4-діамін (DAM0011881), ефективність якого підтверджується експериментально.

5 Визначення протівірусної активності було проведено в рамках скринінгової програми Національного Інституту Здоров'я США (NIH/NIAID) у Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute-SRI, Birmingham, Alabama) під керівництвом проф. Дейла Бернарда з університету штату Юта (Dale Barnard, Utah State University).

10 Прототипом за структурою та дією проти коронавірусу HCoV-EMC нами обрано N-(3¹-хлор-4¹-метилфеніл)-N¹-(3¹-фторфеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2,4-діамін (патент України на винахід № 116386 від 12.03.2018 р.) [14] (табл. 1).

Таблиця 1

Протівірусна активність сполуки DAM0011881 та прототипу N-(3¹-хлор-4¹-метилфеніл)-N¹-(3¹-фторфеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5] триазин-2,4-діаміну щодо вірусу HCoV-EMC

Структура	Тип вірусу	Методики оцінки	*Концентрації, мкг/мл		
			EC ₅₀	IC ₅₀	SI
	HCoV-EMC	За нейтральним червоним	1.6	39	24
		Візуальна перевірка	1.8	32	18
	HCoV-EMC	За нейтральним червоним	0.3	3.9	13
		Візуальна перевірка	0.42	4.2	10

*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 організму речовиною складає 50 %. Виражається у мкг/мл.

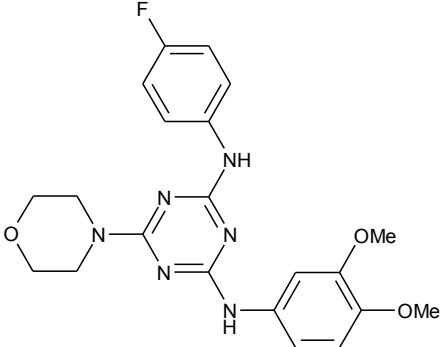
3. SI - індекс селективності - показник ефективності препарату, який виражається співвідношенням IC₅₀ і EC₅₀.

15 У табл. 1 і 2 наведено експериментальні дані EC₅₀, IC₅₀ та SI сполуки DAM0011881 та прототипів щодо вірусів HCoV-EMC та атипової пневмонії SARS, які визначено в дослідях *in vitro*.

Відповідно до табл. 1 пригнічення вірусу HCoV-EMC сполукою DAM0011881 за двома методами оцінювання, що виражене концентрацією EC₅₀, становить 1.6-1.8 мкг/мл, а її індекс селективності дорівнює SI=32-39, що в 1.8-2.4 рази перевищує прототип.

20 Прототипом за дією проти вірусу атипової пневмонії SARS нами обрано інгібітор протеази M₁₂₈₅₃₃ [11-13].

Противірусна активність сполуки DAM0011881 та прототипу M128533 щодо вірусу атипової пневмонії SARS на лініях клітин Vero 76

Структура	Тип вірусу	Методики оцінки	*Концентрації, мкг/мл		
			EC ₅₀	IC ₅₀	SI
	SARS	За нейтральним червоним	<0.1	33	>330
		Візуальна перевірка	0.2	52	260
Інгібітор протеази M ₁₂₈₅₃₃	SARS	За нейтральним червоним	0.98	>100	>100
		Візуальна перевірка	0.9	>100	>110

*Примітки:

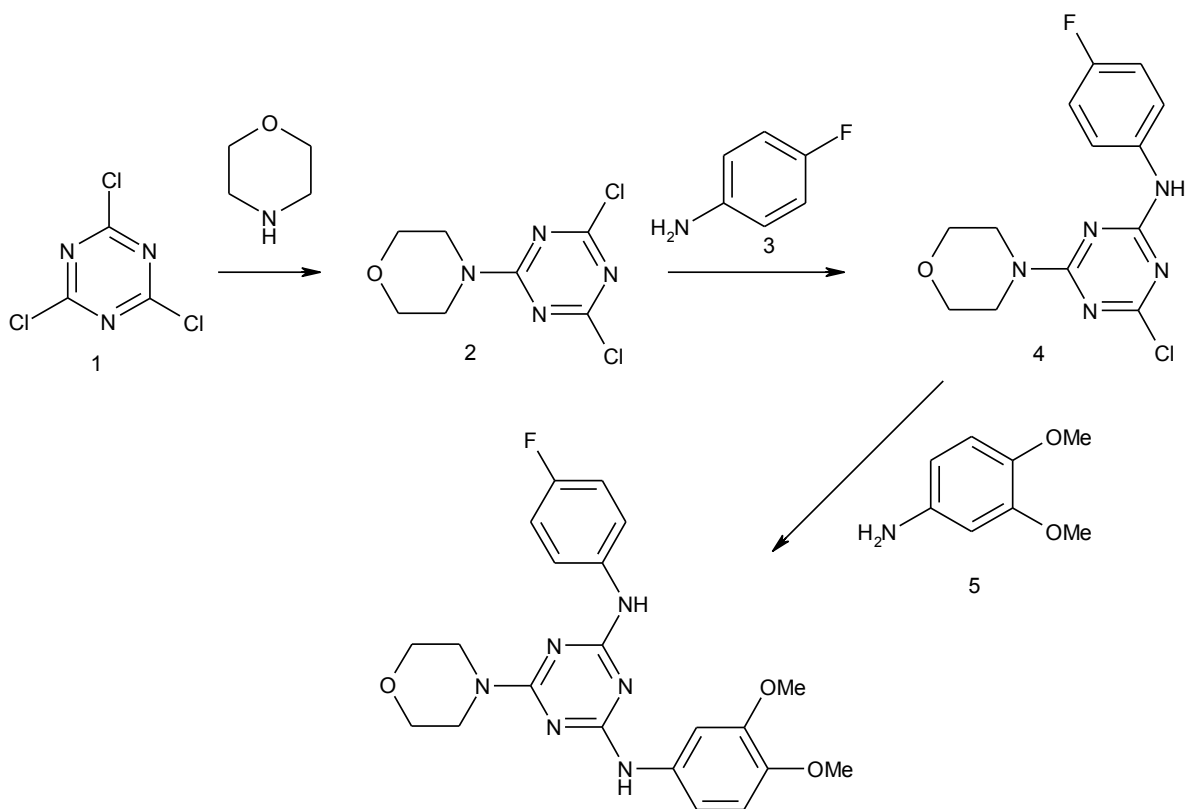
4. EC₅₀ - ефективна концентрація, що визначається з кривої доза/ефект і є концентрацією речовини, при якій ефект спостерігається для 50 % популяції після проходження певного часу дії. Виражається у мкг/мл.

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

6. SI - індекс селективності - показник ефективності препарату, який виражається співвідношенням IC₅₀ і EC₅₀

5 Відповідно до табл. 2 пригнічення вірусу SARS сполукою DAM0011881 за двома методами оцінювання, що виражене концентрацією EC₅₀, становить <0.1-0.2 мкг/мл, а її індекс селективності дорівнює SI=260 - >330, що в 2.6 -3 рази перевищує прототип інгібітор протеази M₁₂₈₅₃₃.

Заявлений N-(3,4-диметоксифеніл)-N'-(4¹-фторофеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2,4-діамін (DAM0011881) отримують з високим виходом за наведеною схемою 1:



DAM0011881

Схема 1. Синтез N-(3,4-диметоксифеніл)-N'-(4'-фторофеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2,4-діаміну (DAM0011881).

5 Приклади конкретного виконання.

Приклад 1. 2,4-Дихлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин (2) був одержаний за методикою [15] взаємодією ціанурхлориду (1) з морфоліном у середовищі ацетону при 5 °С.

10 Приклад 2. N-(3,4-диметоксифеніл)-N'-(4'-фторофеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2,4-діамін (DAM0011881): до розчину 4.7 г (0.02 моль) 2,4-дихлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазину 2 в 50 мл диметилформаміду при перемішуванні додавали послідовно 2.76 г (0.02 моль) поташу та 2.22 г (0.02 моль) 4-фтораніліну. Реакційну суміш перемішували при температурі 20 °С протягом двох годин та виливали в 250 мл води. Осад відфільтровували, промивали водою, сушили. Отримували 4.33 г (4-хлор-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2-іл)-(4-фторфеніл)-аміну, який без додаткової очистки та ідентифікації розчиняли в 50 мл тетрагідрофурану. До одержаного розчину при перемішуванні додавали 2.14 г (0.014 моль) 3,4-диметоксіаніліну та 1.93 г (0.016 моль) поташу. 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 4.61 г (54 %). $T_{пл}=153-154$ °С. Знайдено, %: N=19.5 $C_{21}H_{23}FN_6O_3$. Вираховано, %: N=19.7. Спектр ПМР (DMSO- d_6 , ТМС): 3.66 (м, 4H), 3.70 (м, 4H), 3.72 (с, 3H, OCH₃), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 6.86-7.75 (м, 7H, ароматичні протони), 8.98 (с, 1H, NH), 9.11 (с, 1H, NH).

15 Приклад 3

Для оцінки противірусної активності сполуки (DAM0011881) використано наступні методики.

25 А. Стандартна проба: Первинний аналіз активності досліджуваної сполуки за пригніченням вірусу з визначення цитопатичного ефекту.

30 Аналіз проводять у 96-лункових плоскодонних мікропалетах. Для визначення цитопатичного ефекту кожен з чотирьох розчинів досліджуваної сполуки, що розбавлено до концентрацій 1000, 100, 10, 1 мкг/мл, наносять у три лунки, що містять моношар з досліджуваними клітинами. Через 5 хвилин у лунки засівають розчин з культурою вірусу і інкубують за температури 37 °С протягом часу, за який цитопатичний ефект у досліджуваних пробах розвинеється (зазвичай від 72 до 120 год.). Сполуки, що проявили активність за первинною пробю, піддаються аналогічному аналізу за умови подальшого розбавлення їх концентрацій. Дані виражаються як 50 % ефективної концентрації (EC₅₀). Активність кожної з досліджуваних сполук виражається

індексом селективності (SI), що є відношенням IC_{50} і EC_{50} . Позитивним вважається результат, у якому сполука проявила SI порядку 10 і більше.

В. Стандартна проба: Візуальна оцінка за поглинанням барвника нейтрального червоного (NR).

5 Цей тест проводиться для перевірки пригнічення вірусу (СРЕ), що отримано в першому тесті за нейтральним червоним, з використанням тієї ж 96-лункової мікропалетки, після зчитування з неї результатів СРЕ. До середовища додають барвник нейтральний червоний. Клітини, не пошкоджені вірусом, вбирають більшу кількість барвника. Результат зчитується оптичним комп'ютеризованим приладом. EC_{50} визначається за кількістю поглинутого барвника.

10 Методи аналізу цитотоксичності:

А. Візуальне спостереження

15 Для випробування пригнічення клітин досліджуваною речовиною дві лунки неінфікованих клітин обробляються двома різними концентраціями тестової сполуки і паралельно ставиться тест на двох лунках з інфікованими клітинами, які обробляються тими ж двома концентраціями сполуки.

Одночасно з візуальним визначенням цитопатичного ефекту на інфікованих лунках з клітинами за допомогою мікроскопа для порівняння проводиться візуальний контроль токсичності на предмет виявлення будь-яких змін у зовнішньому вигляді клітин порівняно з неінфікованими клітинами на тій же палетці.

20 Цитотоксична концентрація 50 % пригнічення клітин визначається з регресійного аналізу одержаних даних щодо токсичності та позначається як IC_{50} .

В. Визначення токсичності за поглинанням барвника нейтрального червоного.

25 На описаній вище стадії тестування досліджуваної сполуки за барвником нейтральним червоним при визначенні EC_{50} , як кількісної оцінки цитопатичного пригнічення вірусу, на тій же палетці ставляться дві лунки для контролю токсичності, до яких додається нейтральний червоний, після чого спектрофотометрично вимірюється інтенсивність забарвлення, за яким проводиться визначення 50 % концентрації пригнічення клітин за нейтральним червоним - IC_{50} .

30 Таким чином, заявлена сполука N-(3,4-диметоксифеніл)-N¹-(4¹-фторофеніл)-6-морфолін-4-іл-[1,3,5]триазин-2,4-діамін (DAM0011881) ефективно пригнічує віруси Middle East Coronavirus (HCoV-EMC) та атипової пневмонії SARS, що дозволяє передбачити можливість її застосування в практичній медицині як нових протівірусних лікарських засобів щодо вірусів HCoV-EMC та SARS.

Джерела інформації:

35 1. Дзюблик І.В. Нові коронавіруси людини та захворювання органів дихання / І.В. Дзюблик, О.В. Кукало // Укр. пульмонолог. журнал. 2015, № 4, С 53-59.

2. 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.

40 3. Дуда О.К. Коронавірусні інфекції: близькосхідний респіраторний синдром, спричинений MERS-CoV / О.К. Дуда, Л.П. Коцюбайло // Мистецтво лікування №7-8 (123-124). - 2015. - С 4-11. Режим доступу: www.health-medix.com

4. Дуда О.К. Коронавірусні інфекції: загроза людству з Близького Сходу спричинена MERS-Cov? / О.К. Дуда, Л.П. Коцюбайло // Актуальна інфектологія. - 2015. - № 3 (8). - С. 9-16. Режим доступу: http://www.mif-ua.com/archive/article_print/41432

45 5. Assiri A. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus / Assiri A. McGeer A., Perl T.M. et al. // N. Engl. J. Med. - 2013. -Vol. 369, No 5. - P. 407-416. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782161>

50 6. Das K.M. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: What Does a Radiologist Need to Know? / K.M. Das, E.Y. Lee, R.D. Langer, S.G. Larsson // American Journal of Roentgenology. - 2016. - Vol. 206: No 6. - P. 1193-1201. Режим доступу: <https://www.ajronline.org/doi/10.2214/AJR.15.15363>

7. Centers for Disease Control and Prevention website. Middle East respiratory syndrome (MERS): MERS clinical features, www.cdc.gov/coronavirus/mers/clinical-features.html.

55 8. Тяжкий гострий респіраторний синдром. Режим доступу: https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%8F%D0%B6%D0%BA%D0%B8%D0%B9%D0%B3%D0%BE%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B8%D0%B9%D1%80%D0%B5%D1%81%D0%BF%D1%96%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%B9_%D1%81%D0%B8%D0%BD%D0%B4%D1%80%D0%BE%D0%BC

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

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

11. Standard Operating Procedure for In Vitro Antiviral Screening. Режим доступу: http://arbidol.org/sidwell/NIH_SOP_03-2006.pdf

12. Development and validation of a high-throughput screen for inhibition of SARS CoV and its application in screening of a 100,000-compounds library / W.E. Severson, N. Shindo, M. Sosa [et al.] // J. Biomol. Screen. - 2007. - Vol. 1. - P. 33-40.

13. Berest G.G. [(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)thio]acetamides-effective SARS Coronavirus inhibitors / Science Review. - 2018. Vol.4, 3(10). - P. 69-71. Режим доступу: <https://ws-conference.com/>

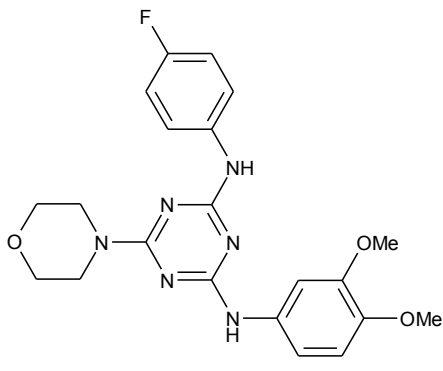
14. Патент на винахід № 116386 Україна, МПК C07D 253/065 C07D 295/00 N-(3'-Хлор-4'-метилфеніл)-N¹-(3'-фторфеніл)-6-морфолін-4-їл-[1,3,5]триазин-2,4-діамін, що проявляє антивірусну активність щодо вірусу Middle East Corona-virus (HCoV-EMC) / А.М. Демченко, В.В. Суховеев, Л.С. Бобкова, Ю.В. Ренькас - № а201601111; Заявл. 09.02.2016; Опубл. 12.03.2018, Бюл. № 5.

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

20

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

N-(3,4-Диметоксифеніл)-N¹-(4'-фторофеніл)-6-морфолін-4-їл-[1,3,5]-триазин-2,4-діамін



25

що проявляє антивірусну активність щодо вірусів Middle East Coronavirus (HCoV-EMC) та атипової пневмонії SARS.