



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122187** (13) **C2**
(51) МПК*C07D 251/54* (2006.01)
C07D 265/30 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<p>(21) Номер заявки: а 2019 00404</p> <p>(22) Дата подання заявки: 15.01.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 26.09.2020</p> <p>(41) Публікація відомостей про заяву: 27.07.2020, Бюл.№ 14</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 25.09.2020, Бюл.№ 18</p>	<p>(72) Винахідник(и): Демченко Анатолій Михайлович (UA), Суховєєв Володимир Володимирович (UA), Барчина Олена Ігорівна (UA), Москаленко Олег Вадимович (UA), Потебня Григорій Платонович (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: UA 67510 U; 27.02.2012 UA 95732 U; 12.01.2015 UA 116386 C2; 12.03.2018 EP 1 479 397 A1, 24.11.2004 US 6 335 339, B1, 01.01.2002 WO 2016204988, A1, 22.12.2016 Zheng, Mingfang; Xu, Chenghui; Ma, Jianwei; Sun, Yan; Du, Feifei; Liu, Hong; Lin, Liping; Li, Chuan; Ding, Jian; Chen, Kaixian; Jiang, Hualiang, «Synthesis and antitumor evaluation of a novel series of triaminotriazine derivatives», https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.11.028, Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2007, vol. 15, № 4, p. 1815 – 1827 Wuest, James D.; Lebel, Olivier, «Anarchy in the solid state: structural dependence on glass-forming ability in triazine-based molecular glasses», Tetrahedron, 2009, vol. 65, № 36, p. 7393 – 7402</p>
--	--

(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 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, що проявляють противірусну активність відносно вірусів H1N1 штаму California/07/2009 та атипової пневмонії SARS. Винахід належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до

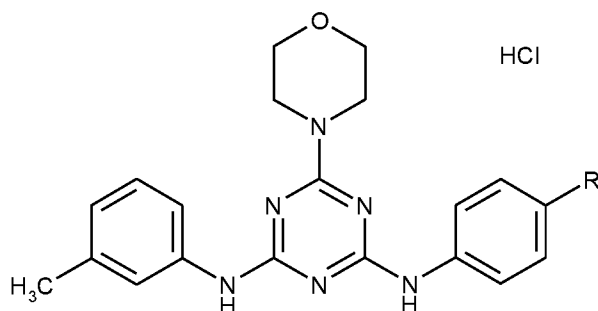
UA 122187 C2

фармакологічно активних речовин, що проявляють антивірусну активність, конкретно до гідрохлоридів 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-R-феніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів. Експериментальне визначення противірусної активності було проведено в рамках скринінгової програми Національного Інституту Здоров'я США (NIH/NIAD) у Південному дослідному інституті США (Southern Research Institute-SRI, Birmingham, Alabama) під керівництвом проф. Дейла Барнарда з університету штату Юта (Dale Barnard, Utah State University).

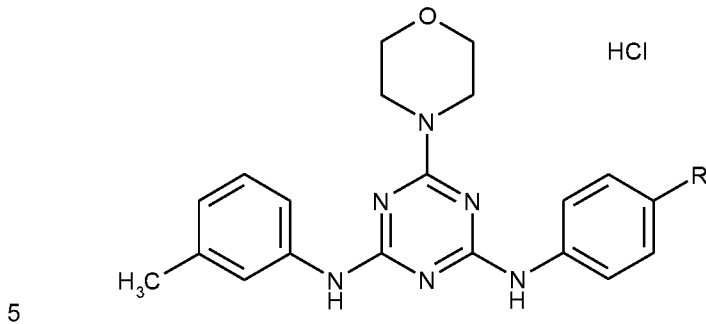
Антивірусну активність синтезованих діамінів щодо вірусів H1N1 штаму California/07/2009 та атипової пневмонії SARS оцінювали за барвником нейтральним червоним і за візуальною методикою оцінки. Ефективність зазначеної сполуки виражали показниками EC50, IC50 та SI, які визначали в досліді in vitro.

Показано, що противірусна активність гідрохлоридів 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-феніл)-R¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів (6a-d) відносно 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 (6a-c) індекси селективності становлять від 29 до 56 при IC₅₀>100 мкг/мл, а для прототипу 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 (6a-c) перевищують у 13,8-26,7 разу. Найбільш ефективною виявилася сполука (6d), яка перевищує індекс селективності відносно рибавірину у 7,5 разу при в 50 разів меншій концентрації, тоді як індекс селективності відносно Амізону щодо Flu A H1N1 у 114,3 разів вищий при концентрації досліджуваної сполуки в 235 разів меншій за нього.

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



Винахід належить до фармацевтичної хімії та медицини, а саме до фармакології засобів, зокрема, одержання біологічно активних гідрохлоридів 6-морфолін-4-іл-N-(4'-R-феніл)-N¹-(метатоліл)-[1,3,5]тріазин-2,4-діамінів:



де R=CH₃,OCH₃,F, Cl,

які проявляють противірусні властивості відносно 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 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: метаневмовірус (2001); бокавірус (2005); вірус грипу А (H1N1) pdm09 (2009); коронавірус 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 гострий респіраторно-дихальний синдром [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, міалгії, 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].

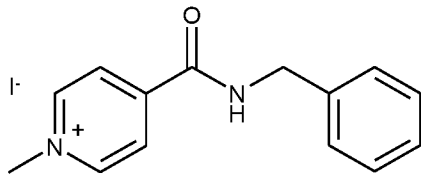
40 Зазначений вірус здатний викликати важку пневмонію з геморагічним токсичним набряком легень. SARS-CoV може викликати бронхоектатичну хворобу, гостру ниркову недостатність, гепатит, міокардит та респіраторний дистрес-синдром. Він характеризується швидким розвитком хвороби та високою летальністю. Інкубаційний 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].

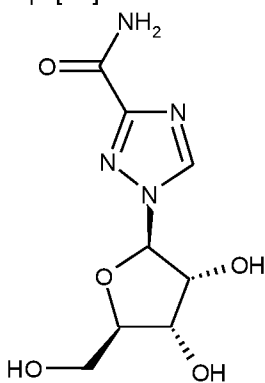
5 Препарати адамантанового ряду (амантадин, ремантадин) поступово втратили свої позиції у лікуванні грипу А внаслідок розвитку резистентності у штамів цього збудника (до 90 %), що призвело до заборони їх використання для лікування цього захворювання [17]. Так, препарат осельтамівір є неефективним щодо 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

Як прототип нами вибрано відомий противірусний препарат рибавірин, що використовується для лікування інфекцій, викликаних респіраторним синцитіальним вірусом, вірусним гепатитом С тощо [21]:



25 Рибавірин

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

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

Як біологічно активні сполуки запропоновано гідрохлориди 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-R-феніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів, ефективність яких підтверджено експериментально.

35 В табл. 1 наведені дані противірусної активності заявлених сполук відносно 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 дослідках *in vitro* в діапазоні 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.

40

Таблиця 1

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		FluA(H1N1) California/07/2009	1,8	>100	>56
		SARS за нейтральним червоним	0,15	>100	>670
		SARS Візуальна перевірка	0,081	41	510
6c		FluA(H1N1) California/07/2009	3,4	>100	>29
		SARS за нейтральним червоним	0,18	>100	>140
		SARS Візуальна перевірка	0,4	>100	>250
6d		FluA(H1N1) California/07/2009	0,2	49	240
		SARS за нейтральним червоним	0,055	>100	>1800
		SARS Візуальна перевірка	0,047	13	280
Амізон		Flu A(H1N1) California/07/2009	47	>100	>2,1
		SARS за нейтральним червоним SARS	>100	>100	0
		Візуальна перевірка	>100	>100	0
Рибавірин		FluA(H1N1) California/07/2009	10	>320	>32
		SARS за нейтральним червоним	0,51	>100	>200
		SARS Візуальна перевірка	0,24	>100	>420

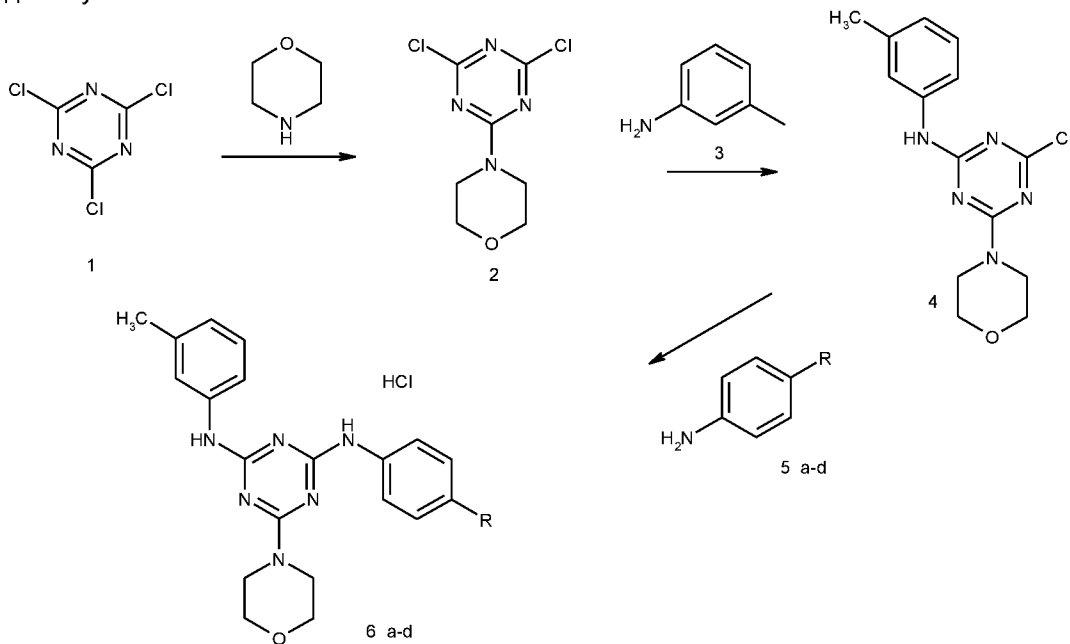
EC₅₀ - ефективна концентрація, що визначається з кривої доза/ефект і є концентрацією речовини, при якій ефект спостерігається для 50 % популяції після проходження певного часу дії.

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-толil)-[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).

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



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.

Приклад 2. Гідрохлорид 6-морфолін-4-іл-N-(пара-толil)-N¹-(мета-толil)-[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-толilаміну (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. Вираховано, %: Cl=8.60 N=20.3. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 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).

Приклад 3. Гідрохлорид 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-метоксифеніл)-N¹-(мета-толil)-[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. Вираховано, %: Cl=8.28 N=19.6. Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 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).

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 °C. Знайдено, %: N=19.8 C₂₀H₂₂FCIN₆O. Вирахувано, %: N=20.1.
 5 Спектр ПМР (DMSO-d₆, TMC): 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).

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 (5 d). Вихід становить 2.60 г (81 %).
 10 T_{пл}=213-215 °C. 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), 9.97 (с, 1H, NH).

Приклад 6. Для оцінювання протівірусної активності гідрохлоридів 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-R-феніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів (6 a-d) моношар культури клітини MDCK
 15 вирощували в 96-лунковому мікропланшеті до того часу, поки дно кожної лунки не покриється клітинами. Залишкове культуральне середовище повністю видалляли, 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 протівірусний засіб - Рибавірин (Sigma), що розчинені в диметилсульфоксиді, додавали у кожну лунку до кінцевої концентрації
 20 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 °C протягом 1 год. Після висушування в сушильній шафі додавали 100 мкл 0,4 % (w/v) розчину SRB (сульфородаміну 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
 25 висушування в кожну лунку додавали 100 мкл 10 тМ розчину Tris (pH 10,5) для розчинення забарвлюючої речовини на дні лунки. Для оцінки протівірусної активності вимірювали оптичну густину.

Як видно з результатів табл. 1, протівірусна активність гідрохлоридів 6-морфолін-4-іл-N-(4¹-R-феніл)-N¹-(мета-толіл)-[1,3,5]триазин-2,4-діамінів (6a-d) відносно вірусу Flu A H1N1
 30 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 (6a-c) індекси селективності становлять від 29 до 56 при IC₅₀>100 мкг/мл, а для прототипу індекс селективності >32 при IC₅₀>320 мкг/мл, тобто ефективність для зазначених сполук порівняно з рибавірином є у 0.9-1.75
 35 разу вищою при втричі менших концентраціях. Порівняно з Амізоном індекси селективності для сполук (6a-c) перевищують у 13.8-26,7 разу. Найбільш ефективною виявилася сполука (6d), яка перевищує індекс селективності відносно рибовірину у 7.5 разу при в 50 разів меншій концентрації, тоді як індекс селективності відносно Амізону щодо Flu A H1N1 у 114.3 разу вище при концентрації досліджуваної сполуки в 235 разів меншій за нього.

Відносно вірусу SARS заявлені сполуки (6b-d) виявляють, порівняно з Рибовірином, до 9
 40 разів вищі індекси селективності за нейтральним червоним при 2.8-9.3 разу нижчих концентраціях. За візуальним спостереженням сполука (6b) виявляє у 1,2 разу вищий індекс селективності до SARS при нижчій, порівняно з Рибовірином, 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
 45 препарату, активного проти вірусів Flu A H1N1 Califor-nia/07/2009 TaSARS.

Джерела інформації:

1. Охотнікова О.М. Актуальні респіраторні віруси як індуктори бронхообструктивних
 50 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
 55 гриппа". [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.supotnitskiy.ru/stat/stat51.htm#g!2> - Назва з екрану.

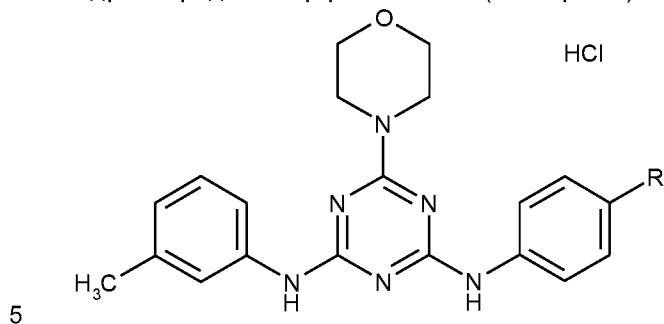
4. Pandemic H1N1/09 virus. [Електронний ресурс]. - Режим доступу:
https://en.wikipedia.org/wiki/Pandemic_H1N1/09_virus - Назва з екрану.

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. Пневмонія і гострий респіраторний дистрессиндромом, викликаний вірусом грипу А\Н1N1 /С.Н. Авдеев// *Науково-практичний журнал "Пульмонологія"*. -2010.-33 с.
9. Казаков В. М. Грип А (Н1N1) 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(Н1N1) Каліфорнія у дорослих".
11. МОЗ України (2009б) 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 E.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. Грунцовская, СИ. Вовк // *Вопросы вирусологии*. - 1991. - Т. 36, № 1. - С. 4-6.
20. 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.;
25. 18. Патент на винахід UA 6752. 4-(п-Бензил)амінокарбоніл-1-метилпіридиній йодид - знеболуючий засіб з інтерферогенними, протизапальними та жарознижуючими властивостями / Трінус Ф. П., Даниленко В.П., Бухтіарова Т.А. та інш. Опубл. 29.12.1994. Бюл. № 8-1.
30. 19. Амізон. [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-letiyu_primeneniya_preparata_v_klinicheskoy_praktike
35. 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%A0%D0%B8%D0%B1%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D1%80%D0%B8%D0%BD/>- Назва з екрану.
40. 23. Treatment of prostate cancer, melanoma or hepatic cancer. ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA Patent: US2007/244110 A1, 2007

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

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 вірусів H1N1 штаму California/07/2009 та атипової пневмонії SARS.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

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