



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **18389** (13) **U**
(51) МПК (2006)
A61K 39/12

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 2-МЕТИЛ-4-ДИМЕТИЛАМІНОМЕТИЛ-5-ГІДРОКСИБЕНЗИЛІМІДАЗОЛ, ЩО ВИЯВЛЯЄ ПРОТИВІРУСНУ ДІЮ ЩОДО ПАРА-І ОРТОМІКСОВІРУСІВ

1

2

(21) u200603877

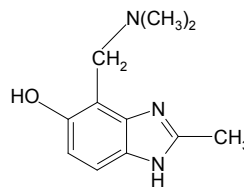
(22) 07.04.2006

(24) 15.11.2006

(46) 15.11.2006, Бюл. № 11, 2006 р.

(72) Муляк Сергій Володимирович, Богач Микола Володимирович, Стегній Борис Тимофійович, Лозицький Віктор Петрович, Федчук Ала Семенівна
(73) ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ І КЛІНІЧНОЇ ВЕТЕРИНАРНОЇ МЕДИЦИНИ

(57) 2-метил-4-диметиламінометил-5-гідроксибензилімідазол із загальною структурною формулою



який використовують як противірусну біологічно активну сполуку.

Корисна модель відноситься до ветеринарної медицини та медицини, а саме, до вірусології, і стосується розробки речовин, що виявляють противірусну активність у відношенні до пара- і ортоміксовірусів.

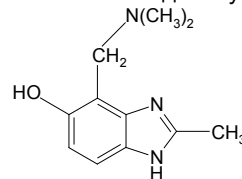
Зважаючи на актуальність і розповсюдженість орто- і параміксовірусних інфекцій, зокрема, грипу тварин, птиці і людей, а також Ньюкаслської хвороби (НХ) птиць, розробка заходів і засобів боротьби проти збудників цих захворювань має пріоритетне значення для практичної вірусології.

Існує ϵ -Амінокапронова кислота [Кислота аминкапроновая. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Минск, Беларусь, 1987, ч.2, С.64-65].

Недоліком ϵ -Амінокапронової кислоти є той факт, що препарат застосовують у досить високих дозах (10-12г на добу).

Ця-Амінокапронова кислота має противірусну дію по відношенню до вірусів грипу та Ньюкаслської хвороби птахів [Муляк С.В., Лозицький В.П., Федчук А.С., Галушак Т.В. Порівняльне вивчення противірусної дії інгібітора протеолізу у відношенні деяких пара- і ортоміксовірусів на хоріон-алантоїсних оболонках (ХАО) курячих ембріонів/УВетеринарна медицина (Міжвідомчий тематичний науковий збірник) 85, т.2, Харків, 2005, с.1264-1267]. Недоліком є висока мінімальна концентрація у відношенні деяких пара- і ортоміксовірусів на хоріон-алантоїсних оболонках (ХАО) курячих ембріонів.

В основу корисної моделі поставлено задачу - створити противірусну біологічно активну сполуку, шляхом синтезу 2-метил-4-диметиламінометил-5-гідроксибензилімідазолу формули:



що виявляє противірусну активність щодо вірусів грипу та НХ птиці.

Висока противірусна активність досягається синтезованою речовиною, яка є похідним бензімідазолу.

Приклад 1.

До тригорлої колби ємністю 0,5л, що має механічну мішалку, термометр та насадку Дина-Старка, завантажували 37,04г (0,25моль) 2-метил-5-гідроксибензімідазолу, 0,3л толуолу, 21см³ 37%-го формальдегіду і 20,40г (0,25моль) диметиламіна гідрохлориду.

Реакційну суміш підігрівали до температури 100 до105°C і витримували, помішуючи при цій температурі, до припинення виділення води.

Після завершення реакції припиняли підігрів та реакційну суміш охолоджували до температури 25-30°C. Осад, який при цьому виділяється, -2-метил-4-диметиламінометил-5-

(13) **U**

(11) **18389**

(19) **UA**

гідроксибензімідазол гідрохлорида відокремлювали фільтруванням, промивали толуолом та висушували до постійної маси. Після цього його розчиняли у мінімальній кількості дистильованої води і отриманий розчин нейтралізували за допомогою розчину їдкого натру. Осад, що виділяється, видаляли фільтруванням і висушували до постійної ваги. Отримували 28,2г (55%) 2-метил-4-диметиламінометил-5-гідроксибензімідазолу. Т пл.. 209-210°C.

M⁺ 205.

Приклад 2.

Протигрипозну активність 2-метил-4-диметиламінометил-5-гідроксибензімідазолу in vitro у відношенні до вірусу грипу А/Гонконг/1/68 (H3N2) вивчали на моделі тканинної культури ХАО 12-14 добових курячих ембріонів. Вплив препарату на репродукцію вірусу грипу А/Гонконг/1/68 досліджували, розчиняючи його в стерильних умовах у підтримуючому середовищі ХАО у концентраціях 200, 100, 50 і 25мкг/мл. Вірусвміщуючу рідину, з попередньо визначеним інфекційним титром, розводили на середовищі ХАО, що містила (дослід), або не містила (контроль) препарат. При цьому вміст вірусу повинен бути не нижчим за 100 ТІД₅₀. Розведення вірусу додавали до фрагментів ХАО, яка прикріплена до шкаралупи, та розташована у лунках полістирольних панелей. Після термостатування протягом 24 годин при 37°C контрольні та дослідні зразки окремо поєднувалися, і у них визначали титр інфекційного вірусу. Тобто, десятикратними розведеннями цих зразків інфікували фрагменти ХАО, а після 48 годин термостатування при 37°C визначали титр вірусу за результатами реакції гемаглютинації. Мінімальною активною концентрацією 2-метил-4-диметиламінометил-5-гідроксибензімідазолу у відношенні до ортоміксовірусу - вірусу грипу - є 50мкг/мл.

Як референс-препарат використовували є-Амінокапронову кислоту. Її мінімальною активною концентрацією виявилась 10мг/мл.

Приклад 3.

Ефективність протівірусної дії 2-метил-4-диметиламінометил-5-гідроксибензімідазолу по відношенню до параміксовірусу - вірусу ньюкаслської хвороби штам Ла-Сота in vitro досліджували на моделі тканинної культури ХАО 12-14 добових курячих ембріонів аналогічно до визначення протигрипозної активності. Мінімальною активною концентрацією 2-метил-4-диметиламінометил-5-гідроксибензімідазолу по відношенню до параміксовірусу - вірусу Ньюкаслської хвороби - також виявилась 50мкг/мл.

Як референс-препарат використовували є-Амінокапронову кислоту. Її мінімальною активною концентрацією також виявилась 10мг/мл.

Приклад 4.

Токсичну дію 2-метил-4-диметиламінометил-5-гідроксибензімідазолу визначали візуально за впливом його концентрацій 800, 400, 200, 100 і 50мкг/мл на тканинну культуру клітин ХАО, порівнюючи їх дію з контролем, який інкубували 48 годин при 37°C в середовищі ХАО без додавання препарату. Мінімальною нетоксичною концентрацією 2-метил-4-диметиламінометил-5-гідроксибензімідазолу виявилась 400мкг/мл.

Таким чином, одержана біологічно активна сполука - 2-метил-4-диметиламінометил-5-гідроксибензімідазол - у нетоксичній концентрації виявляє протівірусну активність. При цьому мінімальна активна концентрація 2-метил-4-диметиламінометил-5-гідроксибензімідазолу по відношенню як до параміксовірусу (вірус ньюкаслської хвороби) так і до ортоміксовірусу (вірус грипу) є нижчою в 200 разів, ніж у прототипу.