



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34946 (13) A

(51) 6 C07D213/16, C07C243/28,
A61K31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ІНГІБІТОР ВІРУСУ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ (ВІЛ) ТА ЗВОРОТНОЇ ТРАНСКРИПТАЗИ

(21) 99074207

(22) 20.07.1999

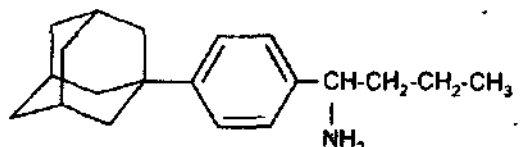
(24) 15.03.2001

(46) 15.03.2001, Бюл. № 2, 2001 р.

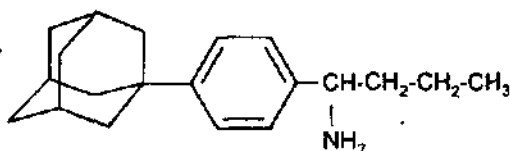
(72) Даниленко Георгій Іванович, Рибалко Світлана Леонівна, Максимов Юрій Миколайович, Пацковський Юрій Васильович, Даниленко Валентина Пилипівна, Гужова Світлана Василівна

(73) ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ МОЗ УКРАЇНИ, ІНСТИТУТ ФАРМАКОЛОГІЇ І ТОКСИКОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ

(57) Застосування як інгібітору вірусу імунодефіциту людини та зворотної транскриптази сполуки наступної структури:



Винахід відноситься до області медицини, конкретно до 1-адамантил-4-(1-амінобутил)бензолу (1) наступної формули:



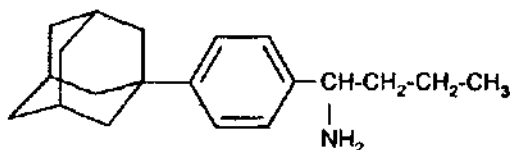
який має комбіновану дію (інгібує ВІЛ та одночасно пригнічує активність зворотної транскриптази) і може вживатись для лікування в випадку інфікування вірусом імунодефіциту людини.

1-Адамантил-4-(1-амінобутил)бензол виявляє властивості активного інгібітору вірусу сказу [1,2]. В літературі немає повідомлень про те, що вказана сполука, як і інші інгібітори сказу, можуть інгібувати ВІЛ.

Відомо, що в клініці при зараженні ВІЛ для лікування використовують ретровіри. Вживання цього препарату не призводить до одужання, а тільки подовжує термін життя.

До цього часу невідомі сполуки, які б мали анти-ВІЛ активність на рівні ретровіру (азидотимідину).

Завданням винаходу є знайдення такого засобу, що інгібує реплікацію ВІЛ на рівні стандарту, ретровіру. Поставлена мета досягається застосуванням сполуки наступної формули:

Як стандарт обрано ретровіри.
Винахід ілюструється наступними прикладами.**Приклад 1.** Інгібіція ВІЛ сполукою (1) в культурі COS.

Вивчення анти-ВІЛ активності сполуки (1) проводили на моделі ВІЛ-інфекції клітин COS, які мають універсальну чутливість до РНК- та ДНК-вмістних вірусів, в тому числі і ВІЛ.

Моношар клітин COS інфікували ВІЛ в дозі 100 LD₅₀, культивували протягом 5-7 діб, збирали культуральне середовище, визначали в ньому вміст p24 в тест-системі Virognostica Organon.Цю модель ВІЛ в наступному було використано для вивчення впливу сполуки (1) на репродукцію ВІЛ. З цією метою моношар культури тканин COS обробляли сполукою (1) або ретровіром в дозі 10 мкг/пробу, через 30 хв клітини інфікували ВІЛ в дозі 100 LD₅₀, інкубували при 37°C протягом 7 діб, а потім в пробах визначали експресію p24 ВІЛ і його інфекційний титр. Результати наведені в табл. 1.

Згідно наведеним даним сполука (1), що застосовується, статистично достовірно інгібує реплікацію ВІЛ на рівні стандарту (ретровіру).

Приклад 2. Інгібіція зворотної транскриптази.

(13) A

(11) 34946

(19) UA

При вивченні впливу сполуки (1) на репродукцію ВІЛ у продукуючій культурі ВІЛ (МТ/ВІІІ) досліджена дія на активність зворотної транскриптази. Результати наведені в табл. 2.

Як видно з даних табл. 2, сполука (1) помітно інгібує зворотну транскриптазу в умовах як хронічної, так і гострої інфекції.

Перелік посилань

1 А с СССР 1552593 С 07 D 213/16, А 61 К 31/175, 22.11.89 // Г. И. Даниленко, Е. А. Шабловская, Л. А. Антонова и соавт. – Без права публ.

2 Г. И. Даниленко, Е. А. Шабловская, Л. А. Антонова и соавт. Синтез и защитное действие производных фениладамантана в отношении вируса бешенства // Хим. – фарм. журн. – 1998 – т. 32 – вып. 2 – с. 28–30.

Таблиця 1

Вплив сполуки (1) та стандарту на репродукцію ВІЛ в культурі клітин COS

Препарати	Експресія ВІЛ	Інфекційний титр, lg LD ₅₀	Титр інгібіції, lg LD ₅₀
Сполука (1)	1 400	2,5	2,0
Стандарт	1 200	1,5	3,0
Контроль	1 3200	4,5	-

Таблиця 2

Вплив сполуки (1) на активність зворотної транскриптази в культуральному середовищі при хронічній та гострій інфекції ВІЛ

Характер досліджу	Активність ферменту, імпл/хв	Інгібіція ферменту, %
Хронічна інфекція ВІЛ (МТ-4/ВІІІ)		
Сполука (1)	880*	40,2
Контроль	1471	-
Гостра інфекція ВІЛ (МТ-4)		
Сполука (1)	816*	59,0
Контроль	1978	-

* – P < 0,05 по відношенню до контролю

Тираж 50 екз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03