



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

КОМИТЕТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО ПАТЕНТАМ
И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ
(РОСПАТЕНТ)

ПАТЕНТ

№ 2055580

на ИЗОБРЕТЕНИЕ

"Средство для защиты организма в эксперименте от заражения вирусом гриппа *A₂ Victoria*"

Патентообладатель (ли): Физико-химический институт им.
А.В.Богатского

Автор (авторы): Федорова Галина Владимировна, Иванов
Эдуард Иванович, Ясинская Ольга Григорьевна, Иванова Виктория
Витальевна и Конуп Игорь Петрович

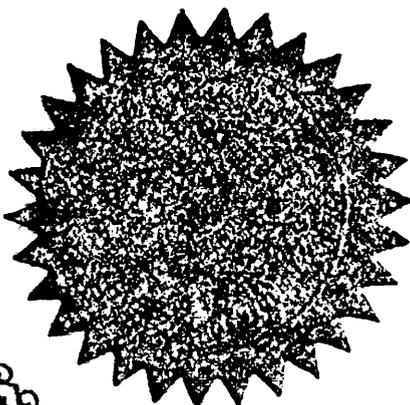
Приоритет изобретения 22 июня 1992г.

Дата поступления заявки в Роспатент 22 июня 1992г.

Заявка № 5064130

Зарегистрирован в Государственном
реестре изобретений 10 марта 1996г.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РОСПАТЕНТА





(19) RU (11) 2055580 (13) С1

(51) 6 А 61 К 31/06, 31/445

Комитет Российской Федерации
по патентам и товарным знакам

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**
к патенту Российской Федерации

1

(21) 5064130/14 (22) 22.06.92
(46) 10.03.96 Бюл. № 7
(72) Федорова Галина Владимировна(UA),
Иванов Эдуард Иванович(UA), Ясинская
Ольга Григорьевна(UA), Иванова Виктория
Витальевна(UA), Конуп Игорь Петро-
вич(UA)
(71) (73) Физико-химический институт
им.А.В.Богатского (UA)
(56) 1. Иванов Э.И., Федорова Г.В. Новые
производные динитроанилинов, Укр., хим.,
ж. 1986, т.52, N 11, с.1215. 2. Машковский
М.Д. Лекарственные средства. М.: Медици-
на, ч.1, с.299.

2

(54) СРЕДСТВО ДЛЯ ЗАЩИТЫ ОРГА-
НИЗМА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ОТ ЗАРАЖЕ-
НИЯ ВИРУСОМ ГРИППА А₂ VICTORIA
(57) Изобретение относится к химии физи-
ологически активных соединений. Предла-
гаемое соединение при низкой токсичности
LD₅₀ = 441 мг/кг, что меньше в 2,2 раза
LD₅₀ ремантадина, обладает противовирус-
ной активностью. Противовирусная актив-
ность относительно вируса гриппа А₂
Victoria превышает таковую ремантадина в
1,4 раза. Соединение может найти приме-
нение в качестве профилактического про-
тивовирусного препарата в фармакологии и
медицине. 2 табл.

RU

2055580

С1

С1

2055580

RU

Изобретение относится к химии биологически активных веществ, а именно к 2,6-динитро-4-бензоилфенилпиперидину, обладающему противовирусной активностью в отношении вируса гриппа A₂ Victoria.

Соединения 2,6- и 2,4-динитроанилинов нашли широкое применение в качестве гербицидов, системных фунгицидов, лекарственных препаратов.

Замещенный пиперидин является основой многих лекарственных препаратов: аналептиков (беляGRID), ганглиоблокаторов (пирилен); производные пиперидина входят в состав диуретиков (клопамид), средств, действующих на центральную нервную систему (лобелин, анабазин, мидокалм); фрагментарно содержат пиперидин нейролептики (перiciaзин, тиоридазин, галоперидол, пилюзид, пенфлюридол); антигистаминные препараты (кетотифен), антиангинальные средства (дипиридамол), наркотические (лидол, промедол, фентанил) и ненаркотические анальгетики (либексин).

Однако не описана противовирусная активность соединений с химической структурой, т.е. производных пиперидина или замещенных динитроанилинов.

В качестве аналога по структуре и биологическому действию выбран 2-бензоил-4,6-динитрофенилморфолин II.

Недостатком данного соединения является его низкая антивирусная активность. К тому же острая токсичность данного соединения в 2,2 раза выше, чем для заявляемого соединения I.

Известный противовирусный препарат ремантадин III, применяемый в медицинской практике, был использован в качестве аналога по противовирусному действию.

Высокая токсичность ремантадина требует применять его очень осторожно. LD₅₀ ремантадина почти в 3 раза больше величины острой токсичности заявляемого соединения I. Противовирусная активность III уступает таковой предлагаемого соединения, что также является его недостатком.

Сущность изобретения заключается в создании малотоксичного препарата, эффективного по противовирусному действию.

2,6-динитро-4-бензоилфенилпиперидин получали по реакции 4-бензоил-2,6-динитрохлорбензола и пиперидина.

Испытания. Острую токсичность заявляемого соединения определяли по методике Бернса на неинбредных белых мышах массой 14–20 г. Значение LD₅₀ при внутривенном введении для соединения I составило 441,3 мг/кг.

Результаты исследований острой токсичности соединения I в сравнении с аналогом II и базовым соединением III (ремантадином) приведены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что предлагаемое соединение обладает токсичностью в 2,2 раза меньше аналога по структуре (II) и почти в 3 раза меньше токсично, чем ремантадин.

Противовирусную активность соединения I относительно вируса гриппа A₂ Victoria определяли в сравнении с соединениями II и III на развивающихся 10-дневных куриных эмбрионах (КЭ), зараженных вирусом гриппа в разведении 10⁻⁶.

Соединения растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и вводили в хорионаллантоисную полость куриных эмбрионов однократно в объеме 0,1 мл. Доза соединения I составила 400 мг/кг, а соединений II и III 150 и 300 мг/кг соответственно. Вещества I–III вводили за 1 час до введения вируса (профилактическое введение). Контролем служили эмбрионы, в которые вводили вирус в разведении 10⁻⁶ в ДМСО в объеме 0,1 мл, что соответствовало таковому при опытном заражении.

Куриные эмбрионы инкубировали в термостате при 34°C 48 ч. Наличие вируса в эмбрионах проверяли по реакции гемагглютинации (РГА) с 1% куриными эритроцитами. Оценку эффективности соединений проводили по индексу защиты и среднему геометрическому титру вируса (СГТ) по РГА в аллантоисной жидкости контрольных и опытных эмбрионов. Индекс защиты (И_з) вычисляли по формуле:

$$И_z = \frac{K_z - 1}{K_z} \cdot 100, \text{ где } K_z - \text{коэффициент защиты}$$

$$K_z = \frac{\% \text{ эмбрионов с вирусом в контроле}}{\% \text{ эмбрионов с вирусом в опыте}}$$

Соединение оценивали как активное, если индекс защиты превышал 50%.

Результаты исследования биологического действия нового соединения I в сравнении с соединениями II и III приведены в табл. 2.

Из данных табл. 2 следует, что активная доза заявляемого соединения и аналога меньше, чем LD₅₀, а у ремантадина превышает LD₅₀ в 2 раза. Данные о противовирусной активности (табл. 2) также говорят в пользу заявляемого соединения, активность которого в 1,4 раза выше, чем у ремантадина и в 8 раз больше, чем у аналога по структуре II.

Таким образом, предлагаемое соединение (I) имеет следующие преимущества:

высокая противовирусная активность относительно вируса A₂ Victoria при профилактическом введении;

значительно меньшая токсичность по сравнению с известным противовирусным препаратом ремантадином.

Таблица 1

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг
I	441
II	200
III	150

Таблица 2

Сравнительное изучение противовирусной активности соединений I-III на развивающихся КЭ при профилактическом введении

Соединение	Разведение вируса	Доза, мг/кг	Кол-во эмбрионов с вирусом		Кз, %	Из, %	СГТ
			шт.	%			
A ₂ Victoria	10 ⁻⁶	-	12	100	-	-	1:1024
I	10 ⁻⁶	400	0	0	-	100	-
II	10 ⁻⁶	150	10	83,33	1,2	16,67	1:447
III	10 ⁻⁶	300	3	25	3,67	72,75	1:21,1

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

СРЕДСТВО ДЛЯ ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ ОТ ЗАРАЖЕНИЯ ВИРУСОМ ГРИППА A₂ VICTORIA

Применение 2,6-динитро-4-бензоилфенилпиперидина в качестве средства для защиты организма в эксперименте от заражения вирусом гриппа A₂ Victoria.

Редактор С. Андронати

Техред М.Моргентал

Корректор Л. Филь

Заказ 1584

Тираж
НПО "Поиск" Роспатента
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Подписное