



СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГОСУДАРСТВЕННОМ КОМИТЕТЕ СССР ПО НАУКЕ И ТЕХНИКЕ  
(ГОСКОМИЗОБРЕТЕНИЙ)

# АВТОРСКОЕ СВИДЕТЕЛЬСТВО

№

1745724

На основании полномочий, предоставленных Правительством СССР, Госкомизобретений выдал настоящее авторское свидетельство на изобретение:

"3-этоксикарбонил-4-(N,N-добензиламино)карбонил-1,2,5-тиодиазол, обладающий противовирусной активностью"

Автор (авторы): Федорова Галина Владимировна и другие, указанные в описании

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. А. В. БОГАТСКОГО

Заявитель:

Заявка № 4860119 Приоритет изобретения 14августа 1990г.

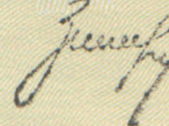
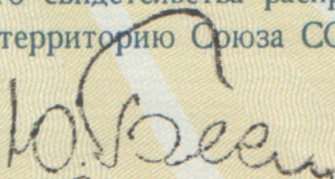
Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений СССР

8 марта 1992г.

Действие авторского свидетельства распространяется на всю территорию Союза ССР.

Председатель Комитета

Начальник отдела







СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

(19) SU (11) 1745724 A1

(51) S C 07 D 285/10, A 61 K 31/41

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

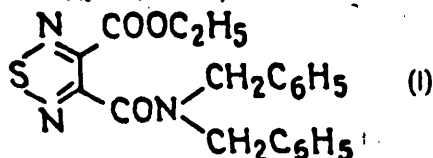
1

(21) 4860119/04  
(22) 14.08.90  
(46) 07.07.92. Бюл. № 25  
(71) Физико-химический институт им. А.В.Богатского  
(72) Г.В.Федорова, Э.И.Иванов, Н.Я.Головенко, О.Г.Ясинская, В.В.Иванова и Е.А.Трофанюк  
(53) 547.794.3 (088.8)  
(56) Беленькая И.А., Чижов Н.П., Чигарева Н.Г. Хим. фарм. журнал, 1978, № 8, с. 66-72. Машковский М.Д. Лекарственные средства, Ч. II. - М.: Медицина, 1984, с. 380.  
(54) 3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4-(N,N-ДИБЕНЗИЛАМИНО)КАРБОНИЛ-1,2,5-ТИАДИАЗОЛ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

2

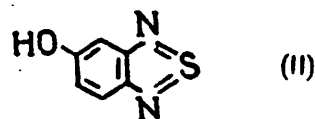
(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности к 3-этоксикарбонил-4-(N,N-дибензиламино)карбонил-1,2,5-тиадиазолу, обладающему противовирусной активностью. Цель - выявление более активных соединений. Получение ведут взаимодействием моноэтилового эфира 1,2,5-тиадиазолдикарбоновой кислоты в абс. бензоле с хлористым тионом с последующим добавлением полученного хлорангидрида 3-карбозтокси-1,2,5-тиадиазолдикарбоновой кислоты к раствору дибензиламина в абс. бензоле, т.пл. 120°C. LD<sub>50</sub> при внутрибрюшинном введении составляет 132,86 мг/кг. Полученное соединение в 1,4 раза активнее, чем ремантадин. 2 табл.

Изобретение стносится к новому биологически активному соединению 3-этоксикарбонил-4-(N,N-дибензиламино) карбонил-1,2,5-тиадиазолу, обладающему противовирусной активностью в отношении вируса гриппа A2 Victoria при профилактическом введении, следующего строения:



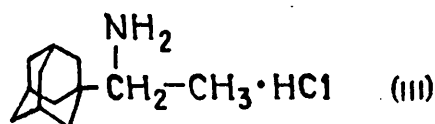
и может найти применение в медицине как профилактическое средство против вируса гриппа A2 Victoria.

Известно соединение, близкое по структуре к предлагаемому и обладающее противовирусной активностью, - 4-окси-2,1,3-бензотиадиазол



Недостатком указанного соединения является его низкая активность (в 2 раза по сравнению с предлагаемым) и более высокая токсичность (выше, чем у предлагаемого соединения в 1,9 раза).

Известный противовирусный препарат - ремантадин-α-метил-1-адамантил-метиламина гидрохлорид, имеющий структуру:



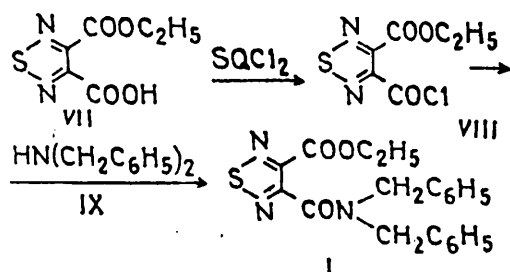
(19) SU (11) 1745724 A1

и оказывающий профилактическое действие относительно штаммов вируса A2 Victoria при сравнительно одинаковой токсичности с предлагаемым соединением, обладает активностью в 1,4 раза ниже.

Цель изобретения – создание нового активного в отношении вируса гриппа A2 и малотоксичного вещества на основе производных 1, 2, 5-тиадиазолдикарбоновой кислоты.

Поставленная цель достигается синтезом 3-этоксикарбонил-4-(N,N-дибензиламино)карбонил-1,2,5-тиадиазола по схеме (I) и изучением его биологической активности по отношению к штаммам вируса A2 Victoria.

Схема получения целевого продукта:



Двухстадийная схема практически осуществляется без выделения и очистки промежуточного хлорангидрида 3-карбоэтокси-1,2,5-тиадиазолдикарбоновой кислоты, синтез целевого продукта проходит количественно.

Пример 1. К 20,2 г (0,1 моль) моноэтилового эфира 1,2,5-тиадиазолдикарбоновой кислоты (IV) в 50 мг абсолютного бензола прикапывают при комнатной температуре 35,7 г (0,3 моль) хлористого тионила в течение 10 мин, а затем кипятят с обратным холодильником 1,5 ч. Отгоняют растворитель и избыток хлористого тионила на роторном испарителе и дважды промывают абсолютным бензолом, отогнав растворитель при пониженном давлении. Полученный хлорангидрид 3-карбоэтокси-1,2,5-тиадиазолдикарбоновой кислоты (V) прибавляют по каплям при комнатной температуре к раствору дибензиламина в абсолютном бензоле в соотношении (VIII):(IX) = 1:2. Хроматографический контроль реакции осуществляют в системе ацетон:гексан = 1:3. Реакционную смесь выливают в воду, органический слой промывают 5%-ной HCl, а затем 5%-ной NaOH и водой. После отгонки бензола на роторном испарителе вещество перекристаллизовывают из спирта и выделяют 3,25 г игольчатых кристаллов, т.пл. 120°C. Выход 80%.

ИК-спектр, см<sup>-1</sup>: 3600, 2980 (CH); 1720 (–C=O сложноэфирная); 1640 (CO-амид I);

1450 (C=O амид II); 1050 (C=N тиадиазольного кольца).

ПМР-спектр (DMCO). δ: 1,29 (3H, t, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 4,31 (2H, dd, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>); 4,65 (4H, s, –CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,39 (10H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

M<sup>+</sup> 381.

Пример 2. Острую токсичность нового соединения определяют по методике Бернса на неимбредных белых мышах массой 14–20 г. Значение LD<sub>50</sub> при внутрибрюшинном введении 132,86 мг/кг.

Результаты исследования острой токсичности соединения (I) в сравнении с 4-окси-2,1,3-бензотиадиазолом (II) и ремантадином (III) приведены в табл. 1.

Пример 3. Противовирусную активность соединения (I) относительно вируса гриппа A2 Victoria определяют в сравнении с 4-оксибензо-2,1,3-тиадиазолом (II) и ремантадином (III) на развивающихся 10-дневных куриных эмбрионах (КЭ), зараженных вирусом гриппа в разведении 10<sup>-3</sup>.

Соединение растворяют в DMSO и вводят в хорионаллантоисную полость куриных эмбрионов однократно в объеме 0,1 мл, что соответствует концентрации 2,1 мг/мл. Вещества (I)–(III) вводят за 1 ч до введения вируса (профилактическое введение).

Контролем служат эмбрионы, в которые вводят вирус в разведении 10<sup>-3</sup> в DMSO в объеме 0,1 мл, что соответствует таковому при опытном заражении.

Куриные эмбрионы инкубируют в термостате при 34°C 48 ч. Наличие вируса в эмбрионах проверяют по реакции гемагглютинации (РГА) с 1%-ными куриными эритроцитами.

Оценку эффективности соединений проводят по индексу защиты и среднему геометрическому титру вируса (с.г.т.) по РГА в аллантоисной жидкости контрольных и опытных эмбрионов.

Индекс защиты (ИЗ) вычисляют по формуле:

$$ИЗ = \frac{K_3 - 1}{K_3} \cdot 100,$$

где K<sub>3</sub> – коэффициент защиты.

$$K_3 = \frac{\text{процент эмбрионов с вирусом в контроле}}{\text{процент эмбрионов с вирусом в опыте}}.$$

Соединение оценивают как активное, если ИЗ превышает 50%.

Результаты исследования биологического действия соединения (I) в сравнении

с соединениями (II) и (III) приведены в табл. 2.

Из данных табл. 1 следует, что LD<sub>50</sub> при внутрибрюшинном введении у соединения (I) в 1,9 ниже такового у аналога (II) и на уровне базового соединения (III) – ремантадина.

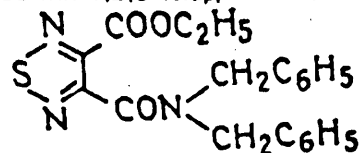
Данные табл. 2 показывают, что противовирусная активность соединения (I) относительно вируса гриппа A2 Victoria при профилактическом введении выше в 2 раза таковой у аналога (II) и в 1,4 раза превышает ее у базового соединения (III).

Таким образом, 3-этоксикарбонил-4-(N,N-добензиламино)карбонил-1,2,5-тиадиазол обладает высокой противовирусной ак-

тивностью относительно вируса гриппа A2 Victoria в сочетании с меньшей токсичностью, чем у аналога (в 1,9 раза) и на уровне базового соединения.

#### Формула изобретения

3-Этоксикарбонил-4-(N,N-добензиламино)карбонил-1,2,5-тиадиазол формулы



обладающий противовирусной активностью.

Таблица 1

| Соединение | LD <sub>50</sub> , мг/кг |
|------------|--------------------------|
| I          | 132,9                    |
| II         | 70                       |
| III        | 150                      |

Таблица 2

| Соединение | Концентрация вещества, мг/мл | Количество КЭ с вирусом, % |     | K <sub>50</sub> | I <sub>50</sub> | СГТ    |
|------------|------------------------------|----------------------------|-----|-----------------|-----------------|--------|
| -          | -                            | 12                         | 100 | -               | -               | 1:1780 |
| I          | 2,1                          | 0                          | 0   | -               | 100             | -      |
| II         | 2,1                          | 6                          | 50  | 2               | 50              | 1:56   |
| III        | 2,1                          | 3                          | 25  | 3,67            | 72,75           | 1:21,1 |

Примечание. Разведение вируса 10<sup>-3</sup>; количество КЭ 12.

Редактор И.Дербак

Составитель Т.Раевская  
Техред М.Моргентал

Корректор Н.Король

Заказ 2363

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101