



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

АВТОРСКОЕ СВИДЕТЕЛЬСТВО

№

1824399

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

"2-Окси-4(5)-этоксикарбонил-5(4)-гидразидокарбонилметили-
мидазол, обладающий противовирусным действием в отношении
вируса гриппа A₂ Victoria при профилактическом введении"

Автор (авторы):

Федорова Галина Владимировна
и другие, указанные в описании

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. А. В. БОГАТСКОГО

Заявитель:

Заявка № 4946111 Приоритет изобретения 17 июня 1991г.
Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений СССР

12 октября 1992г.

Действие авторского свидетельства распро-
страняется на всю территорию Союза ССР.

Председатель Комитета

Начальник отдела

Расс
Зиниц



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1824399 A1

(51) S C 07 D 233/70, A 61 K 31/415

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО СССР
(ГОСПАТЕНТ СССР)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

1

(21) 4946111/04
(22) 17.06.91
(46) 30.06.93, Бюл. № 24
(71) Физико-химический институт им. А.В. Богатского
(72) Э.И. Иванов, О.Г. Ясинская, Г.В. Федорова, Н.Я. Головенко и В.В. Иванова
(56) J. Amer. Chem. Soc., v.78, p. 159, 1956.
J. Org. Chem., v. 28, 1963 г., р. 3041.
Европейский патент № 0059156,
кл. С 07 D 233/70, опублик. 1982.
Машковский М.Д. Лекарственные средства, ч. II, М.: Медицина, 1984, с. 380.

(54) 2-ОКСИ-4(5)-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-5(4)-ГИДРАЗИДОКАРБОНИЛМЕТИЛИМИДАЗОЛ, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРОТИВОВИРУСНЫМ ДЕЙСТВИЕМ В ОТНОШЕНИИ ВИРУ-

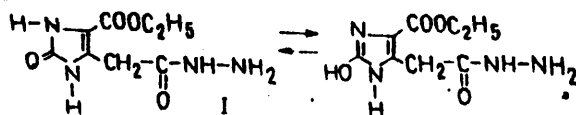
2

СА ГРИППА A₂ VICTORIA ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ВВЕДЕНИИ

(57) Использование: в качестве препарата, обладающего противовирусным действием в отношении вируса гриппа A₂ Victoria при профилактическом введении. Сущность изобретения: 2-окси-4(5)-этоксикарбонил-5(4)-гидразидокарбонилметилимидазол. Т.пл. = 245°C. ИК (вазелиновое масло): 3250, 3170, 1700, 1650, 1600, 1520, 1360, 1350, 680 ПМР (ДМСО): δ 2,6 (3H, t, CH₃); δ 4,87, 12H, S, CH₂-CO-NH-NH₂); δ 5,51 (2H, dd CH₂-CH₃); δ 10,45 (2H, S, δ NH-NH₂), δ 11, 71 (1H, S, имидазольного кольца); δ 12,01 (1H, S имидазольного кольца). Реагент 1: соответствующий имидазол; Реагент 2: гидразин-гидрат. Среда-спирт, тем-ра комнатная. Выход 92%. 2 табл.

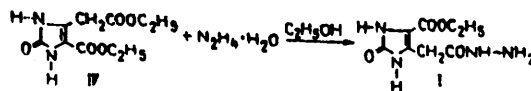
Изобретение относится к химии биологически активных веществ, а именно к 2-окси-4(5)-этоксикарбонил-5(4)-гидразидокарбонилметилимидазолу, обладающему противовирусной активностью в отношении вируса гриппа A₂ Victoria при профилактическом введении. Препарат может найти применение в медицине, фармакологии, а также в качестве модельного ингибитора вирусных инфекций в научно-исследовательской работе.

Формула предлагаемого соединения I:



Целью изобретения является создание нового активного и малотоксичного вещества ряда имидазола, обладающего антивирусной активностью.

Поставленная цель достигается за счет взаимодействия 2-окси-4(5)-этоксикарбонил-5(4)-этоксикарбонилметилимидазола с гидразингидратом. Реакция получения проста, не требует сложной аппаратуры, проходит при комнатной температуре. Синтез целевого продукта идет по схеме:



(19) SU (11) 1824399 A1

Компоненты брали в отношении 1:1, реакционной средой служил спирт. Трехчасовое выдерживание при комнатной температуре приводит к количественному выходу целевого продукта, ход реакции контролировался методом ТСХ в системе ацетон:гексан = 2:1.

П р и м е р 1. К раствору 0,6 г (0,0025 моль) IV в спирте (50 мл) добавили 0,125 г (0,0025 моль) гидразин-гидрата в 20 мл этанола. Реакционная смесь находилась при комнатной температуре 3 часа. Выпавший осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из спирта, выход 0,53 г (92 %), $t_{пл} = 245^{\circ}$, ИК (вазелиновое масло): 3250, 3170, 1700, 1650, 1600, 1520, 1360, 1350, 680.

ПМР(ДМСО): δ 2,6 (3H, t, CH₃); δ 4,87 (2H, s, CH₂-CO-NH-NH₂); δ 5,51 (2H, dd, CH₂-CH₃); δ 10,45 (2H, s, NH-NH₂); δ 11,71 (1H, s, имидазольного кольца); δ 12,01 (1H, s, имидазольного кольца).

П р и м е р 2. Острую токсичность нового соединения определяли по методике Бернса на неинбредных белых мышах массой 14–20 г. Значение LD₅₀ при внутрибрюшинном введении для соединения I составило 885,72 мг/кг. Результаты исследований острой токсичности соединения I в сравнении с базовым соединением VII (ремантадином) приведены в табл.1.

П р и м е р 3. Противовирусную активность соединения I относительно вируса гриппа A₂ Victoria определяли в сравнении с соединением VII на развивающихся 10-дневных куриных эмбрионах (КЭ), зараженных вирусом гриппа в разведении 10^{-3} .

Соединения растворяли в ДМСО и вводили в хорионаллантоисную полость куриных эмбрионов однократно в объеме 0,1 мл. Концентрация соединения I составила 0,7 мг/мл, а соединения VII – 2,1 мг/мл. Вещества I, VII вводили за 1 час до введения вируса (профилактическое введение). Контролем служили эмбрионы, в которые вводили вирус в разведении 10^{-3} 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 (Из) вычисляли по формуле:

$$\text{Из} = \frac{K_3 - 1}{K_3} 100,$$

где K₃ – коэффициент защиты

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

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

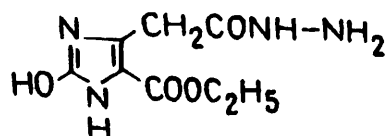
Результаты исследования биологического действия нового соединения I в сравнении с соединением VII приведены в табл.2.

Из данных табл.1 следует, что LD₅₀ при в/б введении у соединения I оказалось в 5,9 раз меньше, чем у соединения VII соответственно.

Из данных табл.2. следует, что новое соединение не только обладает высокой противовирусной активностью относительно вируса гриппа A₂ Victoria при профилактическом введении (Из = 100), но и проявляет указанную активность в концентрации в 3 раза меньшей, чем соединение VII, т.е. активнее его в 4,2 раза, соответственно.

Таким образом, 2-окси-4(5)-этоксикарбонил-5(4)-гидразидокарбонилметилимидазол обладает в отношении вируса гриппа A₂ Victoria противовирусной активностью в сочетании со значительно меньшей, чем у известных соединений токсичностью.

Формула изобретения
2-Окси-4(5)-этоксикарбонил-5(4)-гидразидокарбонилметилимидазол формулы



обладающий противовирусным действием в отношении вируса гриппа A₂ Victoria при профилактическом введении.

Таблица 1

Сравнительное изучение острой токсичности
при внутрибрюшинном введении

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг
I	885,72
VII	150

Таблица 2

Влияние соединений I и VII на вирус гриппа A₂ Victoria в развивающихся куриных эмбрионах при профилактическом введении

Соединения	Концентрация вещества	Количество эмбрионов с вирусом		Кз	Из	СГТ
		КЭ	в %			
-	-	12	100	-	-	1:1780
I	0,7	0	0	-	100	-
VII	2,1	3	25	3,67	72,75	1:21,1

Примечание: разведение вируса 10⁻³, количество КЭ 12.

Редактор

Составитель Г. Федорова
Техред М.Моргентал

Корректор М.Самборская

Заказ 2214

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