



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

ДЛЯ СЛУЖЕБНОГО ПОЛЬЗОВАНИЯ ЭКЗ. №

(19) **SU** (11) **1282504** **A 1**

(5D) 4 C 07 D 417/04, A 61 K 31/34,
31/425//C 07 D 417/04, 277:54, 307:54

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(21) 3897979/23-04

(22) 21.05.85

(71) Львовский государственный медицинский институт и Львовский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии

(72) Л.И.Маслова, Б.Л.Парновский, И.А.Виноград, Л.В.Лозюк и С.С.Чумаченко

(53) 547.727.789.5.03 (088.8)

(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1978, т.2, с. 319.

(54) 2-(2,7-диацетоксифлуоренилиден-9-гидразоно)-5-фурфурилидентиазолидон-4, обладающий противовирусным действием в отношении вируса венесуэльского энцефалита лошадей и вируса гриппа типа А и А-2

(57) Изобретение касается замещенных тиазолидона, в частности 2-(2,7-ди-ацетоксифлуоренилиден-9-гидразоно)-

-5-фурфурилидентиазолидона-4 (ТЗ), который проявляет активность против вируса гриппа типа А и А-2 и может быть использован в медицине. Для выявления активности у соединений тиазолидонового ряда был получен новый ТЗ из тиосемикарбазона 2,7-дигидроксифлуоренон-9, фурфуrolа, CH_2ClCOOH в среде $\text{CH}_3\text{COOH}-(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$ в присутствии Na_2CO_3 при кипячении 8 ч. Затем отфильтровывают смесь, фильтрат разбавляют водой до получения раствора и кристаллизуют при охлаждении. Выход 84,8%, т.пл. 175°C. Испытания ТЗ показывают, что он на 24-48 ч задерживает развитие цитопатогенного эффекта в сравнении с ремантадином (РМ). ТЗ оказывает равное с РМ действие в отношении вируса гриппа типа А и в 2 раза превышает действие против вируса гриппа типа А-2. Токсичность ТЗ 1621 мг/кг против 179 мг/кг для РМ. 1 табл.

(19) **SU** (11) **1282504** **A 1**

Изобретение относится к новому биологически активному соединению, а именно к 2-(2,7-диацетоксифлуоренилиден-9-гидразоно)-5-фурфурилидентиазолидону-4, обладающему противовирусным действием в отношении вируса венесуэльского энцефалита лошадей и вируса гриппа типа А и А-2, которое может найти применение в медицине.

Целью изобретения является выявление новых свойств в ряду производных 5-фурфурилидентиазолидона-4.

Пример. Синтез 2-(2,7-диацетоксифлуоренилиден-9-гидразоно)-5-фурфурилидентиазолидона-4 (соединение I).

Смесь 8,55 г (0,030 моль) тиосемикарбазона 2,7-дигидроксифлуоренона-9, 3,09 г (0,039 моль) монохлоруксусной кислоты, 3,00 г (0,031 моль) фурфурола, 3,00 г безводного карбоната натрия кипятят в течение 8 ч в 180 мл смеси ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (в соотношении 8:1). Затем реакционную массу отфильтровывают, к фильтрату прибавляют дистиллированную воду до помутнения раствора, охлаждают до -5°C . Выкристаллизовавшийся осадок выделяют, сушат и получают 12,4 г (84,8%) продукта в виде темно-желтого кристаллического вещества, т.пл. 175°C (разлагается, из водного этанола).

Найдено, %: С 61,95; Н 4,02; N 8,83; S 6,88.

$\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$

Вычислено, %: С 61,60; Н 3,51; N 8,62; S 6,58.

Максимумы поглощения в УФ-свете (в этаноле): 237-244 нм, изгиб, 265 нм ($\lg \epsilon$ 4,55), 307-310 нм ($\lg \epsilon$ 4,27), 340-345 нм ($\lg \epsilon$ 4,26).

Испытания антивирусной активности 2-(2,7-диацетоксифлуоренилиден-9-гидразоно)-5-фурфурилидентиазолидона-4 на модели вируса ВЭЛ, вакцинный штамм 230, проведены согласно методике первичной оценки противовирусной активности химических соединений.

Определена максимально переносимая концентрация препарата для культуры клеток фибробластов эмбриона кур (ФЭК), составляющая 800 мкг/мл. Химотерапевтический индекс (ХТИ) исследуемого вещества равен 3,2.

Препарат в тесте ингибции бляшкообразования вируса венесуэльского энцефалита лошадей вызывал зону инги-

биции бляшек вируса в агаре более 20,0 мм в диаметре.

В тесте снижения инфекционного титра вируса 2-(2,7-диацетоксифлуоренилиден-9-гидразоно)-5-фурфурилидентиазолидон-4 показал 2,3 lg БОЕ/мл и задерживал развитие цитопатогенного эффекта на 24-48 ч по сравнению с эффективным лекарственным средством ремантадином.

Таким образом впервые установлено противовирусное действие препарата в отношении вируса ВЭЛ.

Изучение антигриппозной активности проведено в системе *in vitro* и *in ovo* в отношении вируса гриппа типа А и А-2 в концентрациях, составляющих $1/2 - 1/8$ от максимально переносимых доз (МПК 800 мкг/мл, ХТИ 3,2). Препарат вносили в биосистему через 60 мин после заражения вирусом и за 60 мин до инфицирования вирусом в дозах, обеспечивающих 100%-ный эффект инфицирования моделей. Инкубацию вирусрепродуцирующей системы проводили при 37°C на протяжении 48 ч. Опыты учитывали при соответствующих контролях по снижению инфекционных и геммагглютинационных титров вируса. Эффективность противовирусного действия оценивали по степени ингибции репродукции вируса в изучаемых биологических системах по сравнению с активностью ремантадина. Инфекционная активность вируса при этом составляла 5,5 lg ТПД₅₀ (ткане-цитопатической дозы) для клеток куриных фибробластов и 6,0-7,0 lg ЭИД₅₀ (эмбрионо-инфицирующей дозы) для куриных эмбрионов.

В результате проведенных опытов выявлено вирусингибирующее действие 2-(2,7-диацетоксифлуоренилиден-9-гидразоно)-5-фурфурилидентиазолидона-4 в системе *in vitro*, выражающееся в снижении выхода вируса на 4,0-5,0 lg, аналогичное действие ремантадина в отношении вируса гриппа штамм А (WSN) и 5,5-4,9 lg, т.е. повышающее действие ремантадина в отношении вируса гриппа штамм А (Англия) 42/72 (H_3N_2), так как ремантадин в указанных условиях подавляет вирус на 3,0-2,5 lg (см. таблицу).

В опытах на развивающихся куриных эмбрионах отмечено четкое различие в вирусостатическом эффекте исследуемого вещества и эталона сравнения. Так, в системе *in ovo* испытуемый пре-

парат ингибирует репродукцию вируса гриппа штамм А (WSN) на 6,5lg за 60 мин до инфицирования системы вирусом и на 5,7lg через 60 мин после заражения, в то время как ремантадин в аналогичных условиях опыта подавляет вирус соответственно на 3,2lg и 2,7lg.

В системе *in ovo* исследуемое соединение I ингибирует репродукцию вируса гриппа штамм А (Англия) 42/72 (H_3N_2) на 5,4lg за 60 м до инфицирования системы вирусом и на 4,5lg через 60 м после заражения, в то время как эталонный препарат в тех же условиях опыта ингибирует вирус соответственно на 2,9lg и 2,0lg.

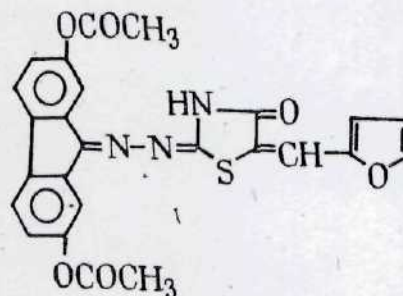
Соединение I оказывает равное с ремантадином действие в отношении вируса гриппа типа А и в 2 раза превышает действие его в отношении вируса гриппа типа А-2 в системе *in vitro* и *in ovo*.

Острая токсичность определена в сравнении с ремантадином для белых беспородных мышей при однократном внутривенном введении. LD_{50} составляет для изучаемого соединения I

621 мг/кг, а для ремантадина 179,0 мг/кг массы животного. Полученные результаты свидетельствуют о том, что 2-(2,7-диацетоксифлуоренилиден)-9-гидразоно)-5-фурфурилідентиазолон-4 в 3,5 раза менее токсичен по сравнению с ремантадином.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

2-(2,7-Диацетоксифлуоренилиден-9-гидразоно)-5-фурфурилідентиазолон-4 формулы



обладающий противовирусным действием в отношении вируса венесуэльского энцефалита лошадей и вируса гриппа типа А и А-2.

Противогриппозная активность соединения I

Препарат	А (WSN)				А (Англия) 42/72 (H_3N_2)			
	<i>in vitro</i> , 10 ТПД ₅₀		<i>in ovo</i> , 10 ЭИД ₅₀		<i>in vitro</i> , 10 ТПД ₅₀		<i>in ovo</i> , 10 ЭИД ₅₀	
	до инфицирования	после инфицирования	до инфицирования	после инфицирования	до инфицирования	после инфицирования	до инфицирования	после инфицирования
Ремантадин-эталон	5,0	3,5	3,2*	2,7	3,0	2,5	2,9	2,0.
	$p < 0,001$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$
2-(2,7-Диацетоксифлуоренилиден-9-гидразоно)-5-фурфурилідентиазолон-4	5,0**	4,0	6,5	5,7	5,5	4,9	5,4	4,5
	$p < 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

П р и м е ч а н и е. p - достоверность различия между показателями средних геометрических титров сравниваемых групп.

* Результаты представлены разницей логарифмов средних геометрических титров.

** Результаты представлены разницей инфекционных титров.

Редактор Е.Хорина	Составитель С.Кедик Техред Л.Сердюкова	Корректор Н.Король
Заказ 98/ДСП	Тираж 219	Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета СССР по делам изобретений и открытий 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5		
Производственно-полиграфическое предприятие, г.Ужгород, ул. Проектная, 4		