



(51) МПК
C07C 251/86 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/15 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: **2006144008/04**, **11.12.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
11.12.2006

(43) Дата публикации заявки: **20.06.2008**

(45) Опубликовано: **10.03.2009** Бюл. № 7

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **Рубцов А.Е., Залесов В.В. Синтез и внутримолекулярная циклизация N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот. Ж.Ор.Х, 2003, т.39 вып.6, с.918-923. SU 991716 А, 30.12.1987. SU 610375 А, 25.05.1979. RU 2000119951, 27.05.2002. CN 1390829, 15.01.2003.**

Адрес для переписки:
614990, г.Пермь, ГСП-227, Ленина, 48, ГОУ ВПО ПГФА Росздрава, патентный отдел

(72) Автор(ы):

**Пулина Наталья Алексеевна (RU),
 Залесов Владимир Васильевич (RU),
 Быстрицкая Оксана Анатольевна (RU),
 Юшков Владимир Викторович (RU),
 Яценко Константин Вячеславович (RU)**

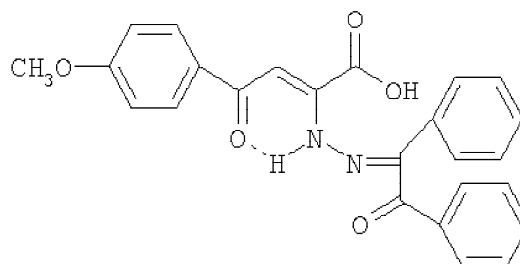
(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Пермская государственная фармацевтическая академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию" (ГОУ ВПО ПГФА Росздрава) (RU)

(54) **2-(1,2-ДИФЕНИЛ-2-ОКСОЭТИЛИДЕНГИДРАЗИНО)-4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВАЯ КИСЛОТА, ОБЛАДАЮЩАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к новому биологически активному соединению класса 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот - 2-(1,2-дифенил-2-оксоэтилиденгидразино)-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновой кислоте формулы (I), обладающей противовоспалительной и анальгетической активностью, а также низкой токсичностью. 1 табл.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07C 251/86 (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)*A61K 31/15* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006144008/04**, **11.12.2006**(24) Effective date for property rights: **11.12.2006**(43) Application published: **20.06.2008**(45) Date of publication: **10.03.2009 Bull. 7**

Mail address:

**614990, g.Perm', GSP-227, Lenina, 48, GOU VPO
PGFA Roszdrava, patentnyj otdel**

(72) Inventor(s):

**Pulina Natal'ja Alekseevna (RU),
Zalesov Vladimir Vasil'evich (RU),
Bystritskaja Oksana Anatol'evna (RU),
Jushkov Vladimir Viktorovich (RU),
Jatsenko Konstantin Vjacheslavovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

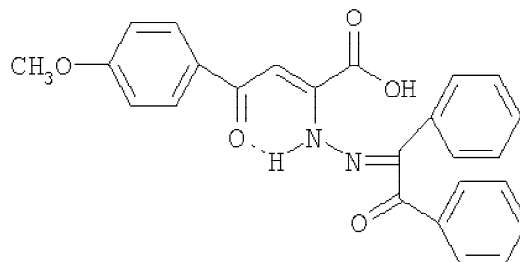
**Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie
vysshego professional'nogo obrazovanija
"Permskaja gosudarstvennaja
farmatsevticheskaja akademija Federal'nogo
agentstva po zdravookhraneniu i sotsial'nomu
razvitiyu" (GOU VPO PGFA Roszdrava) (RU)**

(54) **2-(1,2-DIPHENYL-2-OXOETHYLIDENEHYDRAZINO)-4-(4-METHOXYPHENYL)-4-OXOBUT-2-ENE ACID WITH ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC EFFECT**

(57) Abstract:

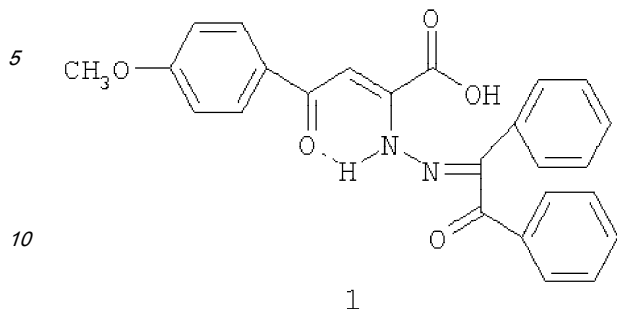
FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention concerns new bioactive compound of 4-aryl-2,4-dioxybutane acid class, - 2-(1,2-diphenyl-2-oxoethylidenehydrazino)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-ene acid of the formula (I)



EFFECT: anti-inflammatory and analgesic effect, low toxicity.
1 ex, 1 tbl

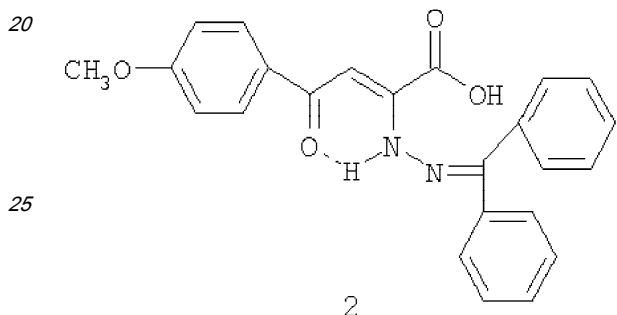
Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот, а именно к 2-(1,2-дифенил-2-оксоэтиленгидразино)-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновой кислоте (1) формулы



обладающей противовоспалительной и анальгетической активностью, что позволяет предположить ее использование в медицине в качестве лекарственного

15 противовоспалительного и анальгетического средства.

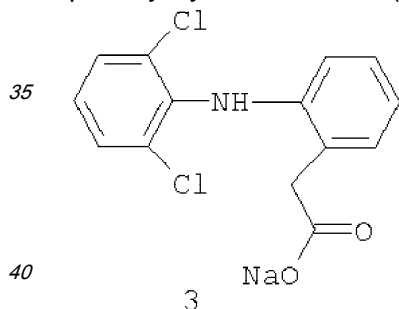
Аналогом по структуре заявляемому соединению является 2-дифенилгидразино-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновая кислота (2) [Рубцов А.Е., Залесов В.В. Синтез и внутримолекулярная циклизация N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот. ЖОрХ, 2003, т.39, вып.6, с.918-923] формулы



Данные по противовоспалительной и анальгетической активности структурного аналога

30 в литературе отсутствуют.

Эталоном сравнения выбрана натриевая соль 2-[(2,6-дихлорфенил)-амино]-фенилуксусной кислоты (ортофен) (3) формулы



который широко применяется в лечебной практике и является аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - с.170].

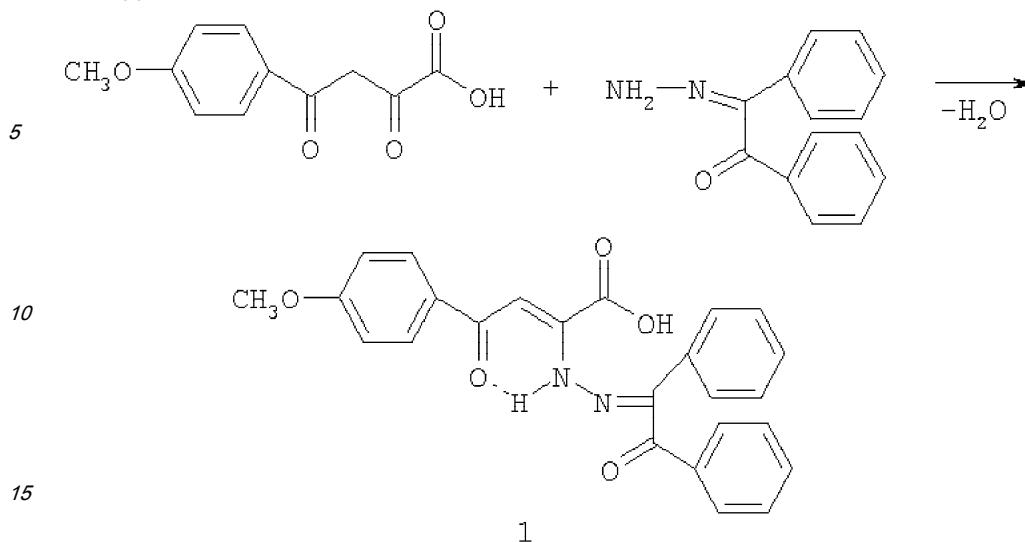
45 Задачей изобретения является поиск в ряду производных 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот веществ с выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием и низкой токсичностью.

Поставленная задача достигается получением 2-(1,2-дифенил-2-оксоэтиленгидразино)-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновой кислоты (1), обладающей противовоспалительной и

50 анальгетической активностью.

Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием 4-(4-метоксифенил)-2,4-диоксобутановой кислоты с моногидразоном бензила в среде спирта этилового при комнатной температуре с последующим выделением целевого продукта известными

методами по схеме:



Пример 1 получения соединения 1. К раствору 2.22 г (0.01 моль) 4-(4-метоксифенил)-2,4-диоксобутановой кислоты в 20 мл спирта этилового прибавляют раствор 2.24 г (0.01 моль) моногидразона бензила в 20 мл того же растворителя и выдерживают при комнатной температуре 24 часа. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 3.08 г (72%). Т.пл. 170-171°C.

Найдено, %: С 70.93; Н 4.32; N 6.18. C₂₅H₂₀N₂O₅.

Вычислено, %: С 70.08; Н 4.70; N 6.54.

ИК-спектр (Specord M80, вазелиновое масло, ν, см⁻¹): 3275 (NH), 1700 (COOH), 1660 (C₆H₅CO), 1605 уш. (C⁴=O, C=C, C=N). Спектр ЯМР ¹H (Bruker DRX 500, ДМСО-d₆, ГМДС, δ, м.д.): 3.78 (с, 3H, CH₃O); 6.28 (с, 1H, CH); 7.15-7.85 (м, 14H, 2C₆H₅, C₆H₄); 12.92 (с, 1H, NH).

Полученное соединение 1 представляет собой светло-желтое кристаллическое вещество, растворимое в хлороформе, толуоле, ацетоне, нерастворимое в воде и гексане.

Противовоспалительная активность изучена в опытах на 30 белых беспородных крысах обоего пола массой 220-260 г. Соединение 1 вводили перорально в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе за час до моделирования острого каррагенинового воспаления. Каррагениновый отек вызывали субплантарной инъекцией 0.1 мл 1% раствора флогогена в заднюю лапу крысы. О противовоспалительной активности судили по изменению выраженности воспаления в динамике, которое регистрировали онкометрически через 1, 3 и 5 часов после моделирования воспаления [Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ, фармакологический комитет МЗ СССР, протокол №22 от 11 ноября 1982, Москва (1982)]. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2% крахмального раствора. Препаратом сравнения служил ортофен в дозе 10 мг/кг. Результаты обработаны статистически с помощью программы Excel 2000 и представлены в таблице.

Анальгетическая активность соединения 1 изучена на 12 белых мышах самцах массой 20-25 г по методу термического раздражения [Н.Б.Эдди, Д.Леймбах, Фармакология и токсикология, 1960, №4, с.311-315]. Исследуемое соединение 1 вводили в дозе 50 мг/кг перорально в виде взвеси в 2% крахмальном растворе за 1 час до помещения животных на горячую пластинку. Показателем болевой чувствительности служила длительность пребывания мышей на пластинке до наступления оборонительного рефлекса - облизывания лапок. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2% крахмального раствора. Препаратом сравнения служил ортофен в дозе 10 мг/кг. Результаты обработаны статистически с помощью программы Excel 2000 и представлены в таблице.

Острую токсичность (ЛД₅₀) заявляемого соединения 1 определяли на 24 белых беспородных мышах обоего пола массой 18-22 г при внутрибрюшинном пути введения в

виде взвеси в 2% крахмальном растворе по экспресс-методу В.Б.Прозоровского [Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.И. Фармакология и токсикология, 1978, №4, с.497-502].

Установлено, что ЛД₅₀ соединения 1 составляет 1000 мг/кг. Согласно классификации токсичности препаратов соединение 1 относится к классу практически нетоксичных веществ [Измеров И.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К., Параметры токсикометрии промышленных ядов. М.: Медицина, 1977, с.196-197]. Оно в 14 раз менее токсично, чем ортофен.

10

Таблица Противовоспалительная, анальгетическая активность и острая токсичность соединения 1						
Соединение	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	% торможения каррагенинового отека			Латентный период оборонительного рефлекса, с
			1 час	3 часа	5 часов	
Контроль	-	-	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	10,0±0,5
1	50	1000	61,3±3,4 ^{1***}	52,0±2,4 ^{1***}	46,5±4,7 ^{1***}	37,5 ± 1,4 ^{1***} _{2***}
Ортофен	10	74	22,0±7,4	56,0±7,3 ^{1***}	63,0±1,5 ^{1*}	26,2±0,6 ^{1***}

15

*=p<0,05, **=p<0,01, ***=p<0,001
1 - по сравнению с контролем; 2-по сравнению с ортофеном.

Как видно из таблицы, соединение 1 проявило выраженную противовоспалительную активность в течение всего периода наблюдения, а на пике воспаления оно не уступает ортофену. Кроме того, соединение 1 показало значительную анальгетическую активность, превышающую таковую у эталона сравнения. Необходимо отметить, что эффективная доза ортофена составляет 0,14 от его ЛД₅₀, а у заявляемого соединения - 0,05 от его ЛД₅₀, что свидетельствует об определенных преимуществах соединения 1 перед ортофеном в плане его безопасности и эффективности.

25 Таким образом, 2-(1,2-дифенил-2-оксоэтилиденгидразино)-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновая кислота (1) более эффективна и менее токсична в сравнении с ортофеном, что делает возможным использование ее для создания новых лекарственных препаратов, обладающих противовоспалительной и анальгетической активностью.

ЛИТЕРАТУРА

- 30 1. Рубцов А.Е., Залесов В.В. Синтез и внутримолекулярная циклизация N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот. ЖОрХ, 2003, т.39, вып.6, С.918-923.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - с.170.
- 35 3. Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ, фармакологический комитет МЗ СССР, протокол №22 от 11 ноября 1982, Москва (1982).
4. Н.Б.Эдди, Д.Леймбах, Фармакология и токсикология, 1960, №4, с.311-315.
5. Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.И. Фармакология и токсикология, 1978, №4, с 497-502.
- 40 6. Измеров И.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К., Параметры токсикометрии промышленных ядов. М.: Медицина, 1977, с.196-197.

Формула изобретения

45 2-(1,2-Дифенил-2-оксоэтилиденгидразино)-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновая кислота, обладающая противовоспалительной и анальгетической активностью

