



(51) МПК  
*C07D 333/22* (2006.01)  
*A61K 31/38* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК  
*C07D 333/22 (2022.08); A61K 31/38 (2022.08); A61P 29/00 (2022.08)*

(21)(22) Заявка: 2022104958, 25.02.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 25.02.2022

Дата регистрации:  
 13.12.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.02.2022

(45) Опубликовано: 13.12.2022 Бюл. № 35

Адрес для переписки:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Букирева,  
 15, ПГНИУ (УНИД)

(72) Автор(ы):

Шипиловских Сергей Александрович (RU),  
 Махмудов Рамиз Рагибович (RU),  
 Липин Дмитрий Владимирович (RU),  
 Игидов Назим Мусабекевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

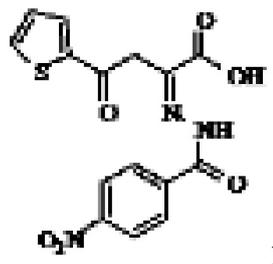
Федеральное государственное автономное  
 образовательное учреждение высшего  
 образования "Пермский государственный  
 национальный исследовательский  
 университет" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: RU 2188192 C2, 27.08.2002. WO  
 1995030641 A1, 16.11.1995. RU 2501795 C1,  
 20.12.2013. RU 2560522 C1, 20.08.2015. RU  
 2631649 C1, 26.09.2017.

(54) ПРИМЕНЕНИЕ 2-(2-(4-НИТРОБЕНЗОИЛ)ГИДРАЗОНО)-4-ОКСО-4-(ТИОФЕН-2-ИЛ)БУТАНОВОЙ  
 КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к 2-(2-(4-нитробензоил)гидразоно)-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутановой кислоте формулы 1, обладающей анальгетической активностью. Технический результат - анальгетическая активность, проявляемая соединением формулы 1. 1 табл., 1 пр.



1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07D 333/22* (2006.01)  
*A61K 31/38* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07D 333/22 (2022.08); A61K 31/38 (2022.08); A61P 29/00 (2022.08)*(21)(22) Application: **2022104958, 25.02.2022**(24) Effective date for property rights:  
**25.02.2022**Registration date:  
**13.12.2022**

Priority:

(22) Date of filing: **25.02.2022**(45) Date of publication: **13.12.2022 Bull. № 35**

Mail address:

**614990, Permskij kraj, g. Perm, ul. Bukireva, 15,  
PGNIU (UNID)**

(72) Inventor(s):

**Shipilovskikh Sergei Aleksandrovich (RU),  
Makhmudov Ramiz Ragibovich (RU),  
Lipin Dmitrii Vladimirovich (RU),  
Igidov Nazim Musabekovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

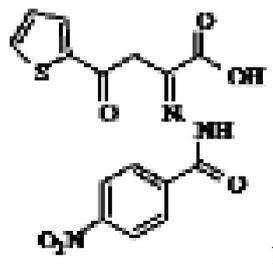
**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniia «Permskii gosudarstvennyi  
natsionalnyi issledovatel'skii universitet» (RU)**(54) **APPLICATION OF 2-(2-(4-NITROBENZOYL)HYDRASONO)-4-OXO-4-(THIOPHENE-2-YL)BUTANOIC ACID AS AN ANALGESIC DRUG**

(57) Abstract:

FIELD: analgesic activity drugs.

SUBSTANCE: invention relates to 2-(2-(4-nitrobenzoyl)hydrazono)-4-oxo-4-(thiophen-2-yl)butanoic acid of formula 1, which has analgesic activity.

EFFECT: analgesic activity exhibited by the compound of formula 1.

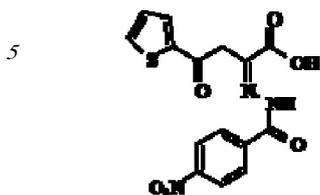


1

1 cl, 1 tbl, 1 ex

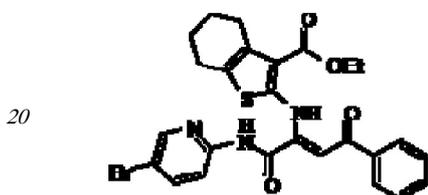
C 1  
6  
9  
8  
5  
7  
8  
6  
R UR U  
2  
7  
8  
5  
7  
8  
6  
C 1

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса замещенных 2-амино-4-диоксобутановых кислот, а именно к 2-(2-(4-нитробензоил)гидразоно)-4-оксо-4-(тиофен-2-ил) бутановой кислоте 1 формулы:



10 Которая обладает анальгетической активностью, что позволяет предположить ее использование в медицине в качестве лекарственных средств с анальгетическими свойствами.

15 Аналогом по структуре заявляемому соединению является этиловый эфир 2-[(1,4-диоксо-1-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-4-фенилбут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 2, обладающий анальгетической активностью [пат. RU 2501795 C1 Рос. Федерация. №2012141788/04; заявл. 01.10.12; опубл. 20.12.13, Бюл. №35] формулы

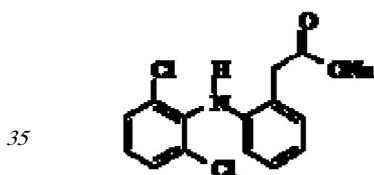


Приведены данные по анальгетической активности:

25

Соединение	ЛД <sub>50</sub> мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, через 2 часа в с
2	>1500	22,4

30 Эталонном сравнения был выбран ортофен формулы:



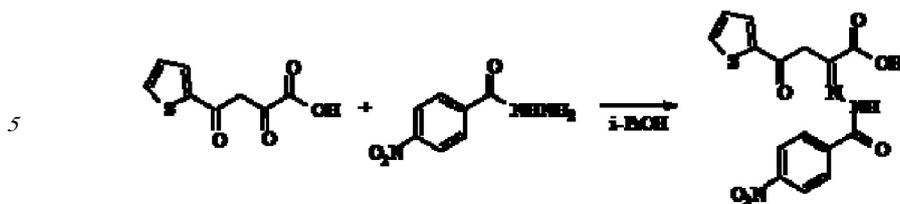
который широко применяется в лечебной практике и является аминопроизводным алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - с. 170].

40 Задачей изобретения является поиск веществ в ряду замещенных производных 2-амино-4-диоксобутановых кислот с выраженным анальгетическим действием и низкой токсичностью.

45 Поставленная задача достигается получением 2-(2-(4-нитробензоил)гидразоно)-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутановой кислоты, которая обладает анальгетической активностью.

Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием 2,4-диоксо-4-(тиофен-2-ил)бут-2-еновой кислоты с гидразидом п-нитробензойной кислоты в изопропиловом спирте при 85°C и интенсивном перемешивании в течение часа с последующим выделением

целевого продукта известными методами по схеме:



Пример получения соединения 1: смесь 1,98 г (0,01 моль) 2,4-диоксо-4-(таофен-2-ил) бут-2-еновой кислоты и 1,81 г (0,01 моль) гидразида п-нитро бензойной кислоты  
 10 растворяли в 30 мл изопропилового спирта, полученный раствор нагревали до 85°C при интенсивном перемешивании и выдерживали при данной температуре в течение часа. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 3.07 г (85%), т.пл. 148-150°C (этанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 4.55 уш.с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.26-7.30 м (1H, H<sub>аром</sub>),  
 15 8.02-8.07 м (4H, H<sub>аром</sub>), 8.29-8.38 м (2H, H<sub>аром</sub>), 11.61 с (1H, NH). Найдено, %: С 49.89; Н 3.05; N 11.64. С<sub>15</sub>Н<sub>11</sub>Н<sub>3</sub>О<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 49.86; Н 3.07; N 11.63.

Полученное соединение 1 представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое в ДМСО, толуоле, ацетоне, не растворимое в воде и гексане.

20 Острую токсичность (ЛП<sub>50</sub>, мг/мл) соединения 1 определяли по методу Г.Н. Першина [Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии // М., С. 100, 109-117 (1971)]. Соединение 1 вводили внутрибрюшинно белым мышам массой 16-18 г в виде взвеси в 2% крахмальной слизи и наблюдали за поведением и гибелью животных в течение 10 суток. Для исследуемого соединения 1 ЛД<sub>50</sub> составляет >1500 мг/кг.

25 Согласно классификации токсичности препаратов соединение 1 относится к V классу практически нетоксичных препаратов [Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии: Справочник. М., 1977. - с. 196].

30 Анальгетическую активность соединения 1 изучали на беспородных мышах (самках) массой 18-22 г с помощью теста «горячая пластинка» [Radell Z.O., Selitto J.J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. // Arch. Internat. Pharmacodun. Et ther. 1957. - Vol. 11. - №4 - S. 409-419].

35 Исследуемое соединение вводили внутрибрюшинно в виде 2% крахмальной слизи в дозе 50 мг/кг за 0,5 ч до помещения животных на нагретую до 53,5°C металлическую пластинку. Показателем болевой чувствительности служила длительность пребывания животного на горячей пластинке до момента облизывания задних лапок, измеряемая в секундах. Эффект сравнивали с ортофеном. Результаты испытаний представлены в таблице:

40

45

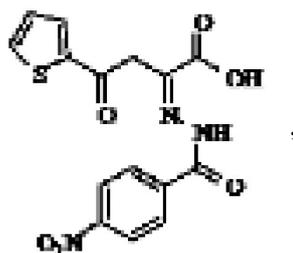
Анальгетическая активность и острая токсичность соединения 1.

Соединения	Доза, мг/кг	ЛД <sub>50</sub> мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1	50	>1500	27,3
Конт-роль	-	-	10,0
Ортофен	10[ЕД <sub>50</sub> ]	74	26,2

Как видно из таблицы, заявляемое соединение 1 проявляет выраженную анальгетическую активность и менее токсично, чем препарат сравнения - ортофен. Следовательно, заявляемое соединение 1 может найти применение в медицинской практике в качестве анальгетического лекарственного средства.

(57) Формула изобретения

2-(2-(4-нитробензоил)гидразоно)-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бутановая кислота 1:



обладающая анальгетической активностью.