



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 307/54 (2022.02); A61K 31/341 (2022.02); A61P 29/00 (2022.02)

(21)(22) Заявка: 2021109165, 05.04.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.04.2021Дата регистрации:
24.11.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 05.04.2021

(43) Дата публикации заявки: 05.10.2022 Бюл. № 28

(45) Опубликовано: 24.11.2022 Бюл. № 33

Адрес для переписки:

614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, Турышев
Алексей Юрьевич

(72) Автор(ы):

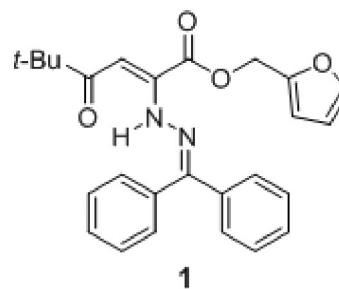
Сюткина Алёна Ивановна (RU),
Игидов Назим Мусабекевич (RU),
Чащина Светлана Викторовна (RU),
Шипиловских Сергей Александрович (RU),
Кизимова Ирина Анатольевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: А.И. СЮТКИНА и др. Журнал
органической химии, т.56, 4, 2020, с. 613-618.
А.Ю. КИРИКОВ и др. Научные ведомости.
Серия Медицина. Фармация. Выпуск 19, 16
(135), 2012, с. 119-122. А.И. СЮТКИНА и др.
Журнал общей химии, т.89, 7, 2019, с.1026-1032.
RU 2389724 С1, 20.05.2010. US 6683110 В1,
27.01.2004.(54) Фуран-2-илметил-2-(2-(дифенилметил)гидразинил)-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еноат, обладающий
анальгетической и противовоспалительной активностью

(57) Реферат:

Изобретение относится к фуран-2-илметил-2-(2-(дифенилметил)гидразинил)-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еноату формулы (1). Технический результат – получено новое соединение, обладающее выраженной анальгетической и противовоспалительной активностью, а также низкой токсичностью, которое может найти применение в медицине. 1 табл.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 307/54 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 307/54 (2022.02); A61K 31/341 (2022.02); A61P 29/00 (2022.02)(21)(22) Application: **2021109165, 05.04.2021**(24) Effective date for property rights:
05.04.2021Registration date:
24.11.2022

Priority:

(22) Date of filing: **05.04.2021**(43) Application published: **05.10.2022 Bull. № 28**(45) Date of publication: **24.11.2022 Bull. № 33**

Mail address:

**614990, g. Perm, ul. Polevaya, 2, Turyshev Aleksey
Yurevich**

(72) Inventor(s):

**Siutkina Alena Ivanovna (RU),
Igidov Nazim Musabekovich (RU),
Chashchina Svetlana Viktorovna (RU),
Shipilovskikh Sergei Aleksandrovich (RU),
Kizimova Irina Anatolevna (RU)**

(73) Proprietor(s):

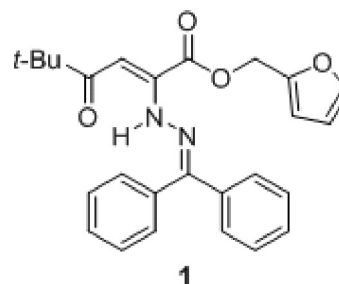
**Federalnoe gosudarstvennoe biudzhetnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Permskaia gosudarstvennaia
farmatsevticheskaia akademiia» Ministerstva
zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (RU)**(54) **FURAN-2-YLMETHYL-2-(2-(DIPHENYLMETHYLENE)HYDRAZINYL)-5,5-DIMETHYL-4-OXOHEX-2-ENOATE WITH ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

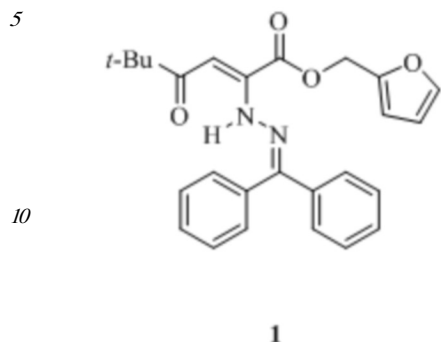
SUBSTANCE: invention relates to furan-2-ylmethyl-2-(2-(diphenylmethylene)hydrazinyl)-5,5-dimethyl-4-oxohex-2-enoate by the formula (1).

EFFECT: production of a new compound with pronounced analgesic and anti-inflammatory activity, as well as low toxicity, applicable in medicine.



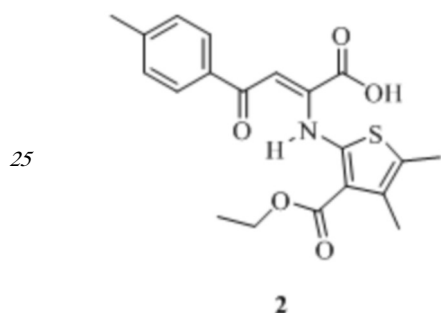
1 cl, 1 tbl

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса 2,4-диоксогексановых кислот, а именно к фуран-2-илметиловому эфиру 2-(2-(дифенилметил)гидразинил)-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты (1) структурной формулы:

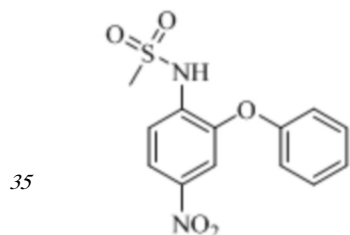


15 обладающему анальгетической и противовоспалительной активностью, что позволяет предположить его использование в медицине в качестве лекарственного средства с анальгетическими и противовоспалительными свойствами.

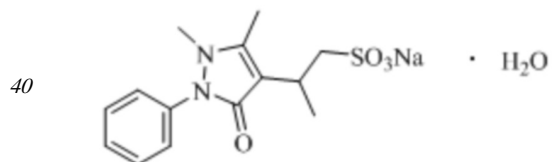
Аналогом по структуре заявляемому соединению является 4-(4-метилфенил)-4-оксо-2-[3-этоксикарбонил-4,5-диметилтиофен-2-иламино]бут-2-еновая кислота (2), обладающая противовоспалительной и анальгетической активностью [пат. 2 389 724 Рос. Федерация. № 2008151813/04; заявл. 25.12.08; опубл. 20.05.10, Бюл. № 14] формулы:



Эталоном сравнения выбран нимесулид структурной формулы:



И метамизол натрия структурной формулы:

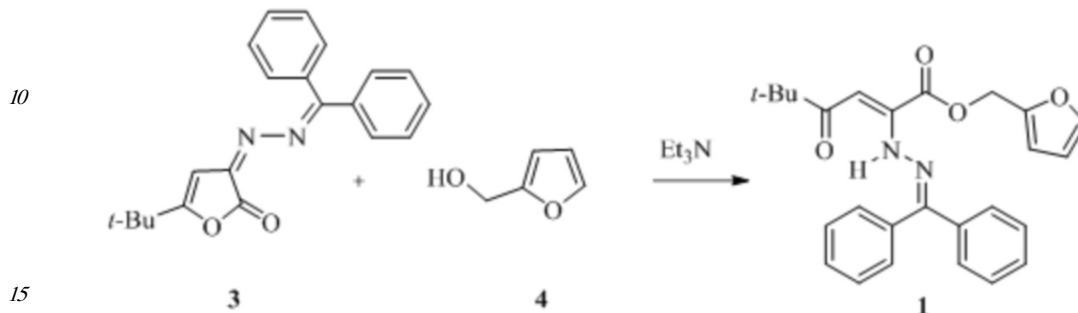


45 которые широко применяются в лечебной практике и являются аналогами по действию [Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. - 16-е изд., перераб., испр. и доп. - Москва: ООО «Новая волна», 2020. - С. 164, 185].

Задачей изобретения является поиск в ряду производных 4-замещенных 2-имино(гидразоно)-4-оксобутановых кислот веществ с выраженным анальгетическим и противовоспалительным действием, а также низкой токсичностью.

Поставленная задача достигается получением фуран-2-илметилового эфира 2-(2-(дифенилметил)гидразинил)-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еновой кислоты (1), обладающего анальгетическим и противовоспалительным действием.

Заявляемое соединение (1) синтезируют взаимодействием 3-арилиденгидразоно-5-трет-бутил-3Н-фуран-2-она (3) с фуран-2-илметил-овым спиртом (4) в присутствии каталитических количеств триэтиламина при кипячении в среде абсолютного толуола с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



Получение фуран-2-илметил 2-(2-(дифенилметил)гидразинил)-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еноата (1). К раствору 0.7 ммоль фуранона (3) в 5 мл абсолютного толуола добавляли 1.4 ммоль спирта (4) и 0.7 ммоль триэтиламина. Реакционную смесь кипятили при перемешивании в течение 5 мин до образования желтого раствора, затем охлаждали. Полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из пропанола-2. Выход 0.30 г (86%), белые кристаллы, т. пл. 138.7-139.4°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.08 с (9H, t-Bu), 5.39 с (2H, CH_2), 5.49 с (1H, CH), 6.41 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 6.56 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.30 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.44 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.58 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 12.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 27.14, 42.50, 59.19, 91.11, 110.66, 111.49, 127.65, 128.11, 128.45, 129.19, 129.39, 129.64, 129.85, 132.18, 137.30, 143.55, 148.79, 150.32, 151.62, 164.06, 205.93. Найдено, %: C 72.52; H 6.10; N 6.58. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 72.54; H, 6.09; N, 6.51.

Полученное соединение (1) представляет собой белое кристаллическое вещество, растворимое в хлороформе, ацетоне, труднорастворимое в толуоле, нерастворимое в воде и гексане.

Биологическая активность соединения (1). Острая токсичность определялась в опытах на белых нелинейных мышах-самцах массой 20-22 г, содержащихся на обычном рационе вивария. Для расчетов использован метод Прозоровского В.Б. [Прозоровский, В. Б. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований / В. Б. Прозоровский // Психофармакология и биологическая наркология. - 2007. - № 7. - С. 2090-2120.] Исследуемое соединение вводили внутривентрикулярно в виде взвеси в 2% растворе крахмала. Каждую дозу вводили двум животным. За животными вели наблюдение в течение 14 суток. Регистрировали общее состояние и поведение животных, состояние шерстного покрова, определяли массу тела. В каждой группе животных учитывали число смертельных исходов за весь срок наблюдения.

Для исследуемого соединения (1) ЛД₅₀ составляет >5000 мг/кг.

Согласно классификации токсичности препаратов по Hodge, Sterner [Hodge, H. C. Tabulation of toxicity classes / H. C. Hodge, J. H. Sterner // Amer. Industr. Hyd. Ass. Quart. - 1943. - № 10. - P. 93.] и ГОСТ 32419-2013 соединение (1) относится к V классу практически нетоксичных препаратов.

Анальгетическую активность определяли на белых нелинейных мышах обоего пола массой 19-21 г по методу термического раздражения «горячая пластина» [Руководство

по проведению доклинических исследований лекарственных средств: монография / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева [и др.]. - Москва: Гриф и К, 2012. - С. 944]. Животных помещали на разогретую до 54°C металлическую поверхность, окруженную цилиндром. Регистрировали время с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на болевое раздражение (облизывание задних лап, прыжки, отдергивание задней лапы). Критерием анальгетического эффекта считали достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Исследуемые соединения вводили внутривентриально за 30 мин до тестирования в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 1% растворе крахмала. В качестве эталона сравнения использовали метамизол натрия в дозе 50 мг/кг (ООО «Фармхимкомплект», Россия). В контрольные и опытные группы было включено по 8 мышей. В опыте использовались животные с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Контрольной группе животных вводили 1% раствор крахмала.

Исследование противовоспалительной активности проводилось на белых нелинейных крысах массой 160 - 180 г, самках (контрольная и опытные группы включали по 6 животных) на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в заднюю лапу крысы 0,1 мл 1% водного раствора каррагинена. Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека. Объем стопы оценивали онкометрически [Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств: монография / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунятян, А. Н. Васильева [и др.]. - Москва: Гриф и К, 2012. - С. 944] до введения и через 3 часа после введения каррагинена. Увеличение объема стопы, свидетельствующее о развитии отека, рассчитывали в процентах к исходной величине. Исследуемые вещества вводили перорально в дозе 50 мг/кг за 1 час до введения флогогенного агента. Контролем служили животные, получавшие 1% раствор крахмала в эквивалентных количествах. В качестве препарата сравнения использовали нимесулид («Unimark Remedies», Индия), который вводили перорально в дозе 50 мг/кг. О наличии противовоспалительного действия судили по выраженности торможения воспалительной реакции.

Результаты экспериментов обрабатывали статистически с вычислением критерия Фишера-Стьюдента [Беленький, М. Л. Элементы количественной фармакологического эффекта / М. Л. Беленький. - 2-е изд. - Ленинград, 1963. - С. 152]. Результаты испытаний представлены в таблице 1.

Таблица 1

Анальгетическая и противовоспалительная активность, острая токсичность соединения (1) и препаратов сравнения метамизола натрия и нимесулида.

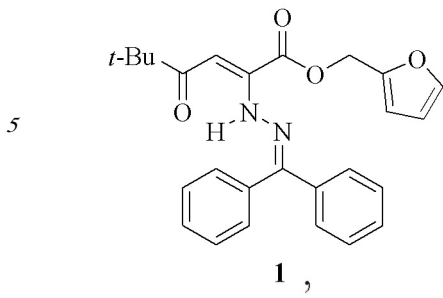
Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса через 2 часа, с	Торможение отека через 3 часа, %
Контроль	-	-	11.38 ± 0.93	-
Нимесулид	50	74	-	48.99
Метамизол натрия	50	3300	16.60 ± 1.00	-
1	50	>5000	20.98 ± 1.95	72.00

Как видно из таблицы 1, эффект заявляемого соединения (1) превышает эффекты обоих препаратов сравнения при меньшей токсичности. Следовательно, заявляемое соединение (1) может найти применение в медицинской практике в качестве анальгетического и противовоспалительного лекарственного средства.

(57) Формула изобретения

Фуран-2-илметил-2-(2-(дифенилметил)гидразинил)-5,5-диметил-4-оксогекс-2-еноат

структурной формулы (1)



обладающий анальгетической и противовоспалительной активностью.

15

20

25

30

35

40

45