



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 251/74 (2023.01); A61K 31/15 (2023.01); A61P 29/00 (2023.01)

(21)(22) Заявка: 2022118005, 01.07.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
01.07.2022Дата регистрации:  
22.06.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 01.07.2022

(45) Опубликовано: 22.06.2023 Бюл. № 18

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)

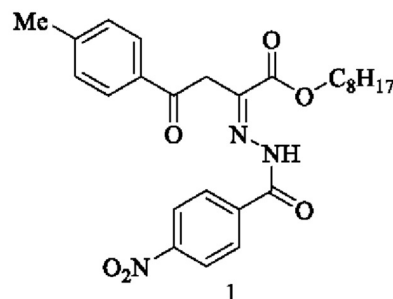
(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное автономное  
образовательное учреждение высшего  
образования "Пермский государственный  
национальный исследовательский  
университет" (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: RU 2771030C1, 25.04.2022. А.И.  
СЮТКИНА и др., СИНТЕЗ И  
БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N-  
АРИЛ(АЛКИЛ)-2-[2-(9Н-ФЛУОРЕН- 9-  
ИЛИДЕН)ГИДРАЗОНО]-5,5-ДИМЕТИЛ-4-  
ОКСОГЕКСАНАМИДОВ, Журнал общей  
химии, т.89, 7, 2019, с.1026-1032. RU 2348613C2,  
10.03.2009.

(54) ОКТИЛОВЫЙ ЭФИР 2-(2-(4-НИТРОБЕНЗОИЛ)ГИДРАЗОНО)-4-ОКСО-4-(4-МЕТИЛФЕНИЛ)БУТАНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к октиловому эфиру 2-(2-(4-нитробензоил)гидразоно)-4-оксо-4-(4-метилфенил)бутановой кислоты формулы 1, обладающему анальгетической активностью, в качестве лекарственного средства. Технический результат: получено новое соединение с высоким выходом, обладающее выраженной анальгетической активностью, а также низкой токсичностью. 1 табл., 3 пр.





FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07C 251/74* (2006.01)  
*A61K 31/15* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07C 251/74 (2023.01); A61K 31/15 (2023.01); A61P 29/00 (2023.01)*(21)(22) Application: **2022118005, 01.07.2022**(24) Effective date for property rights:  
**01.07.2022**Registration date:  
**22.06.2023**

Priority:

(22) Date of filing: **01.07.2022**(45) Date of publication: **22.06.2023** Bull. № 18

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) **2-(2-(4-NITROBENZOYL)HYDRASONO)-4-OXO-4-(4-METHYLPHENYL)BUTANOIC ACID OCTYL  
ETHER WITH ANALGESIC ACTIVITY**

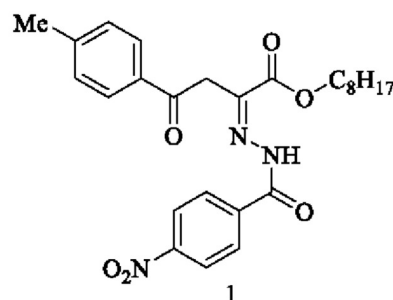
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to 2-(2-(4-nitrobenzoyl)hydrazono)-4-oxo-4-(4-methylphenyl)butanoic acid octyl ester of formula 1, which has analgesic activity, as a drug.

EFFECT: obtaining new compound with a high yield, with a pronounced analgesic activity, as well as low toxicity.

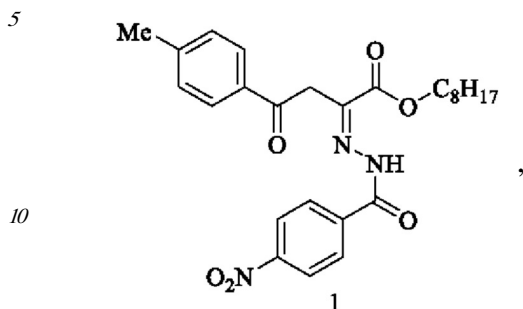
1 cl, 1 tbl, 3 ex



**1 C  
7  
2  
4  
8  
6  
7  
2  
7  
R U**

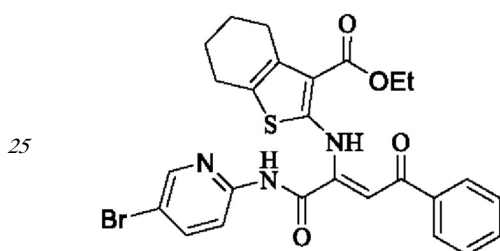
**R U  
2 7 9 8 4 2 7  
C 1**

Изобретение относится к области органической химии и медицинской химии, к новым биологически активным веществам класса замещенных 2-амино-4-оксобутановых кислот, а именно к октиловому эфиру 2-(2-(4-нитробензил)гидразоно)-4-оксо-4-(4-метилфенил)бутановой кислоты 1, формулы:



которая обладает анальгетической активностью, что позволяет предположить ее использование в медицине в качестве лекарственного средства с анальгетическими свойствами.

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:



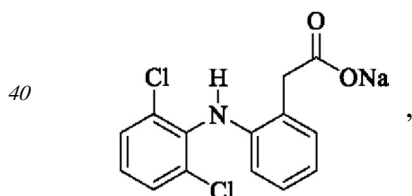
Приведены данные по анальгетической активности:

30

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

35

Эталоном сравнения был выбран ортофен, формулы:



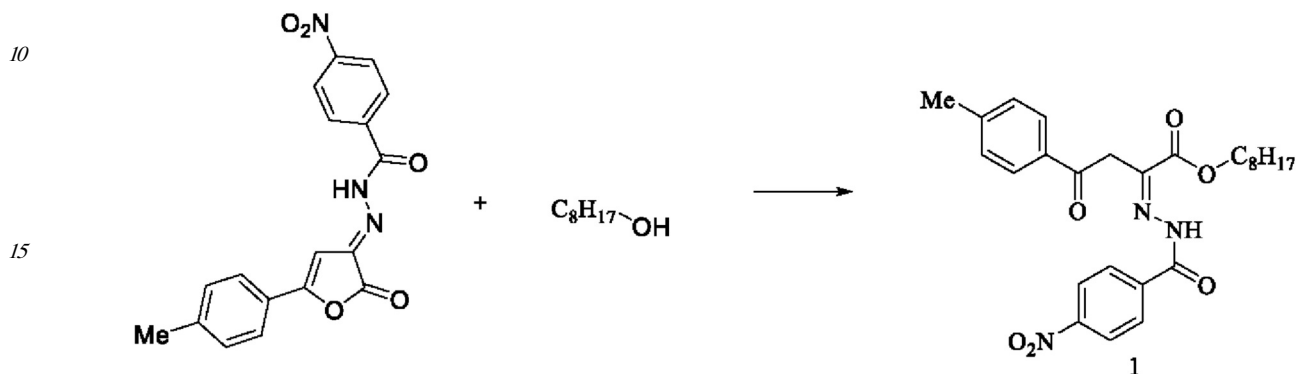
который широко применяется в лечебной практике и является аминопроизводным алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - с. 170].

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

токсичностью.

Поставленная задача достигается получением октилового эфира 2-(2-(4-нитробензоил) гидразоно)-4-оксо-4-(4-метилфенил)бутановой кислоты, который обладает анальгетической активностью.

5 Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием N-(2-оксо-5-(4-метилфенил) фуран-3(2H)-илиден)-4-нитробензогидразида с октанолом в толуоле, с добавлением одного эквивалента триэтиламина, при температуре 100°C с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



Задачей изобретения является расширение арсенала анальгетических средств с низкой токсичностью, и превышающего по указанной активности препараты, применяемые в медицинской практике.

Пример 1. Получение соединения 1. Смесь 3,51 г (0,01 моль) N-(2-оксо-5-(4-метилфенил)фуран-3(2H)-илиден)-4-нитробензогидразида и 1,30 г (0,01 моль) октанола растворяли в 30 мл абсолютного толуола с последующим добавлением 1,01 г (0,01 моль) триэтиламина. Полученный раствор нагревали до 100°C при интенсивном перемешивании и выдерживали при данной температуре в течение часа. Смесь охлаждаю

ют до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. Выход 3,08 г (64%), т.пл. 251,0-252,5°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 0.87 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.28 м (10H, 5CH<sub>2</sub>), 1.61 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.37 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.31 д (J=19.5, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.61 д (J=19.5, 1H, CH<sub>2</sub>), 4.26 м (2H, OCH<sub>2</sub>), 7.21 м (2H, H<sub>аром</sub>), 7.87 м (2H, H<sub>аром</sub>), 8.14 м (2H, H<sub>аром</sub>), 8.30 м (2H, H<sub>аром</sub>), 13.70 (1H, NH). Найдено, %: С, 64.87; Н, 6.51; N, 8.71. C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С, 64.85; Н, 6.49; N, 8.73.

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

Пример 2. Острую токсичность (ЛД<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 внутривентриально 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.

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].

Пример 3. Анальгетическую активность соединения 1 изучали на беспородных мышях (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].

Исследуемое соединение вводили внутривенно 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:

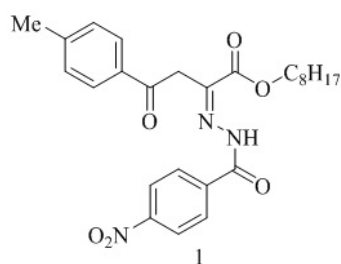
Таблица  
Анальгетическая активность и острая токсичность соединения 1.

Соединения	Доза, мг/кг	ЛД <sub>50</sub> мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1	50	>1500	23,24
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 более чем в двадцать раз менее токсично, чем препарат сравнения - ортофен. Следовательно, заявляемое соединение 1 может найти применение в медицинской практике в качестве анальгетического лекарственного средства.

(57) Формула изобретения

Октиловый эфир 2-(2-(4-нитробензоил)гидразоно)-4-оксо-4-(4-метилфенил)бутановой кислоты 1:



обладающий анальгетической активностью.