



(51) МПК
C07C 251/84 (2006.01)
A61K 31/15 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07C 251/84 (2022.02); *A61K 31/15* (2022.02); *A61P 29/00* (2022.02)

(21)(22) Заявка: 2021121411, 19.07.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 19.07.2021

Дата регистрации:
 25.04.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.07.2021

(45) Опубликовано: 25.04.2022 Бюл. № 12

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Рубцов Александр Евгеньевич (RU),
 Махмудов Рамиз Рагибович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

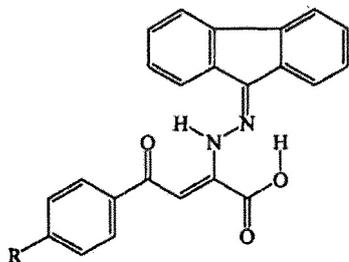
Федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Пермский государственный
 национальный исследовательский
 университет" (ПГНИУ) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: Tyuneva A. V., Igidov N. M.,
 Koryagina N. N., Borodin A. Yu., Zakhmatov A.
 V., Makarov A. S., Toksarova Yu. C., Rubtsov A.
 E. Iminofuran chemistry: VII. Intramolecular
 cyclization of 2-N-aryl-substituted derivatives of
 2-amino-4-aryl-4-oxobut-2-enoic and 2-amino-5,5-
 dimethyl-4-oxohex-2-enoic acids. *Russian Journal
 of Organic Chemistry*, 47(2), (см. прод.)

(54) Применение 4-арил-4-оксо-2-[2-(9Н-флуорен-9-илиден)гидразино]бут-2-еновых кислот в качестве
 анальгетических средств

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению биологически активных веществ класса 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот, а именно 4-арил-4-оксо-2-[2-(9Н-флуорен-9-илиден)гидразино]бут-2-еновых кислот, общей формулы



R=H (а), Me (б), MeO (в), Cl (г), EtO (д)

1

в качестве анальгетических средств. Технический результат: найдено, что соединения 4-арил-4-оксо-2-[2-(9Н-флуорен-9-илиден)гидразино]бут-2-еновые кислоты обладают выраженной анальгетической активностью, а также низкой токсичностью. 1 табл.

(56) (продолжение):

258-264, 2011. Komarova O. A., Igidov N. M., Koryagina N. N., Makarov A. S., Toksarova Yu. S., Rubtsov A. E. Chemistry of iminofurans: VI. Synthesis and structure of 2-(2-ylidenehydrazino)-substituted 4-aryl-4-oxobut-2-enoic and 5,5-dimethyl-4-oxohex-2-enoic acids. Russian Journal of Organic Chemistry, 47(1), 109-114, 2011. US 6602907 B1, 05.08.2003. RU 2003655 C1, 30.11.1993.

R U 2 7 7 1 0 3 0 C 1

R U 2 7 7 1 0 3 0 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07C 251/84 (2006.01)
A61K 31/15 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07C 251/84 (2022.02); A61K 31/15 (2022.02); A61P 29/00 (2022.02)(21)(22) Application: **2021121411, 19.07.2021**(24) Effective date for property rights:
19.07.2021Registration date:
25.04.2022

Priority:

(22) Date of filing: **19.07.2021**(45) Date of publication: **25.04.2022** Bull. № 12

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Rubtsov Aleksandr Evgenevich (RU),
Makhmudov Ramiz Ragibovich (RU)**

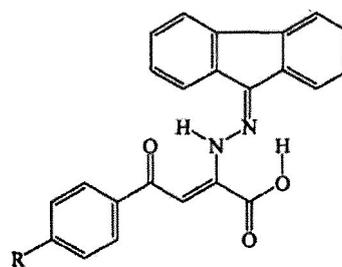
(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Permskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet"
(PGNIU) (RU)**(54) **APPLICATION OF 4-ARYL-4-OXO-2-[2-(9H-FLUORENE-9-YLIDENE)HYDRAZONO] BUT-2-ENO ACIDS AS ANALGESICS**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacology.

SUBSTANCE: invention relates to the use of biologically active substances of the class 4-aryl-2,4-dioxobutane acids, namely 4-aryl-4-oxo-2-[2-(9H-fluorene-9-ylidene)hydrazino]but-2-eno acids, general formula

**R=H (a), Me (b), MeO (v), Cl (g), EtO (d)**

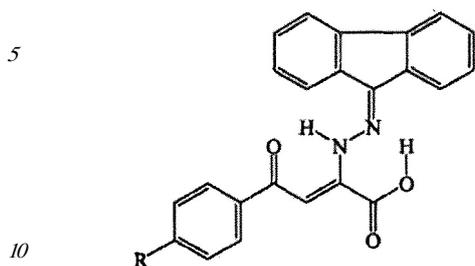
1

as analgesics.

EFFECT: compounds 4-aryl-4-oxo-2-[2-(9H-fluorene-9-ylidene)hydrazono]but-2-eno acids have pronounced analgesic activity, as well as low toxicity.

1 cl, 1 tbl

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот, а именно 4-арил-4-оксо-2-[2-(9H-флуорен-9-илиден)гидразино]бут-2-еновым кислотам, общей формулы:

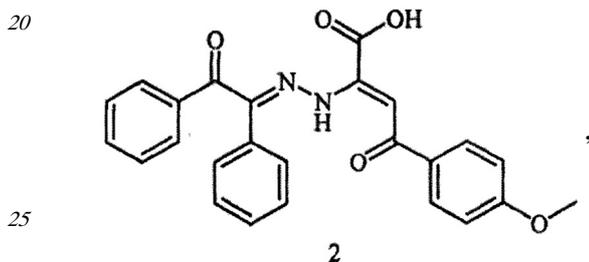


R=H (а), Me (б), MeO (в), Cl (г), EtO (д)

1

обладающих антиноцицептивной активностью, что позволяет предположить его использование в медицине в качестве лекарственных средств с анальгетическими свойствами.

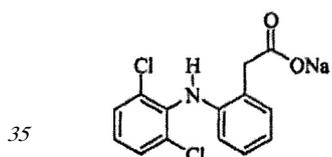
Аналогом по структуре заявляемому соединению является 2-(1,2-дифенил-2-оксоэтиленгидразино)-4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновая кислота (2) [Патент 2348613 РФ, №2006144008/0; опубл. 10.03.2009.]



обладающая антиноцицептивной активностью представленной в таблице:

Соединение	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный оборонительного рефлекса, с период
1	50	1000	37,5±1,4

Эталоном сравнения был выбран ортофен формулы:

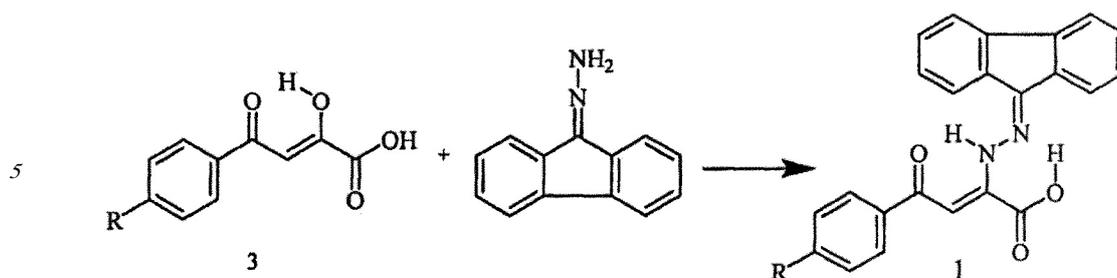


который широко применяется в лечебной практике и является аминопроизводным алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - с. 170].

Задачей изобретения является поиск в ряду 4-арил-2-гидразино-4-оксобут-2-еновых кислот веществ с выраженным анальгетическим действием и низкой токсичностью.

Поставленная задача достигается получением 4-арил-4-оксо-2-[2-(9H-флуорен-9-илиден)гидразино]бут-2-еновых кислот, которые обладают анальгетической активностью.

Заявляемые соединения синтезируют по известной методике [Журнал органической химии, 2011, т. 47, №.1, pp. 110-115] взаимодействием 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислоты (3) с гидразоном флуоренона в этаноле, с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



$R^1 = \text{H}$ (а), Me (б), MeO (в), Cl
(г), EtO (д)

4-Арил-4-оксо-2-[2-(9H-флуорен-9-илиден)гидразино]бут-2-еновые кислоты (1). К раствору 0.01 моль 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновой кислоты (3) в 20 мл этанола приливали раствор 0.01 моль гидразона флуоренона в 20 мл этанола, выдерживали 24 часа при 20-25°C. Смесь охлаждали до 0°C, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из толуола.

4-Оксо-4-фенил-2-[2-(9H-флуорен-9-илиден)гидразино]бут-2-еновая кислота (1а).

Выход 3.46 г (94%), красные кристаллы, т.пл. 190-190.5°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3314 уш. (NH), 1568 плечо (COO, CO, C=N). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д.: 6.54 с (1H, CH), 7.7 м (13H, аром.), 13.85 с (1H, NH). Найдено, %: C 75.03; H 4.41; N 7.58. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$.

Вычислено, %: C 74.99; H 4.38; N 7.60.

4-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-[2-(9H-флуорен-9-илиден)гидразино]бут-2-еновая кислота (1б). Выход 3.1 г (81%), красные кристаллы, т.пл. 187-188°C (хлороформ). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3304 уш. (NH), 1566 плечо (COO, CO, C=N). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д. (CDCl_3): 2.44 с (3H, Me), 7.6 с (13H, CH, аром.), 14.38 с (1H, NH). Найдено, %: C 75.26; H 4.75; N 7.31. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 75.38; H 4.74; N 7.33.

4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-[2-(9H-флуорен-9-илиден)гидразино]бут-2-еновая кислота (1в). Выход 3.86 г (94%), красные кристаллы, т.пл. 194-195°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3312 уш. (NH), 1568 плечо (COO, CO, C=N). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д.: 3.87 с (3H, OMe), 6.51 с (1H, CH), 7.6 м (12H, аром.), 13.84 с (1H, NH). Найдено, %: C 75.33; H 4.56; N 7.05. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 72.35; H 4.55; N 7.03.

4-Оксо-2-[2-(9H-флуорен-9-илиден)гидразино]-4-(4-хлорфенил)бут-2-еновая кислота (1г). Выход 3.62 г (90%), красные кристаллы, т.пл. 172-173°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3302 уш. (NH), 1564 плечо (COO, CO, C=N). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д.: 6.52 с (1H, CH), 7.6 м (12H, аром.), 13.78 с (1H, NH). Найдено, %: C 68.55; H 3.76; Cl 8.84; N 6.94. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 68.58; H 3.75; Cl 8.80; N 6.95.

4-Оксо-2-[2-(9H-флуорен-9-илиден)гидразино]-4-(4-этоксифенил)бут-2-еновая кислота (1д) Выход 3.79 г (92%), красные кристаллы, т.пл. 201-202°C (толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3308 уш. (NH), 1566 плечо (COO, CO, C=N). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д.: 1.36 т (3H, Me), 4.14 к (3H, OCH₂), 6.51 с (1H, CH), 7.6 м (12H, аром.), 13.85 с (1H, NH). Найдено, %: C 72.82; H 4.86; N 6.74. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 72.80; H 4.89; N 6.79.

Острую токсичность (LD_{50} , мг/мл) заявляемого соединения определяли по методу Г.Н. Першина [Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии // М., С. 100, 109-117 (1971)]. Соединение 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 ЛД₅₀ составляет >1500 мг/кг.

Согласно классификации токсичности препаратов заявляемое соединения (1) относятся к V классу практически нетоксичных препаратов [Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном
5 воздействию: Справочник. М., 1977. - с. 196].

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

10 Исследуемое соединение, вводили внутривентриально 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
15 таблице:

Таблица

Анальгетическая активность и острая токсичность соединения 1.

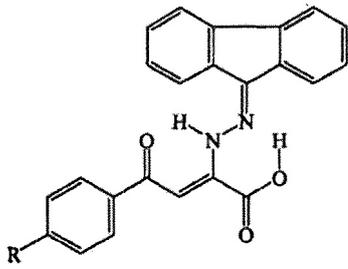
Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
Конт- роль	-	-	10,0
Ортофен	10[ЕД ₅₀]	74	26,2
1а	50	>1500	29,40
1б	50	>1500	24,8
1в	50	>1500	28,6
1г	50	>1500	31,1
1д	50	>1500	22,4

40 Как видно из таблицы, заявляемые соединения проявляют выраженную анальгетическую активность и менее токсичны, чем препарат сравнения - ортофен. Следовательно, заявляемые соединения могут найти применение в медицинской практике в качестве анальгетического лекарственного средства.

(57) Формула изобретения

45 Применение 4-арил-4-оксо-2-[2-(9Н-флуорен-9-илиден)гидразино]бут-2-еновых кислот

5



R=H (а), Me (б), MeO (в), Cl (г), EtO (д)

10

1

в качестве анальгетических средств.

15

20

25

30

35

40

45