



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 333/72 (2023.08); A61P 29/00 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023107926, 30.03.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.03.2023

Дата регистрации:
21.12.2023

Приоритет(ы):
(22) Дата подачи заявки: 30.03.2023

(45) Опубликовано: 21.12.2023 Бюл. № 36

Адрес для переписки:
614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Букирева,
15, ПГНИУ (УНИД)

(72) Автор(ы):

Шипиловских Сергей Александрович (RU),
Махмудов Рамиз Рагибович (RU),
Горбунова Ирина Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

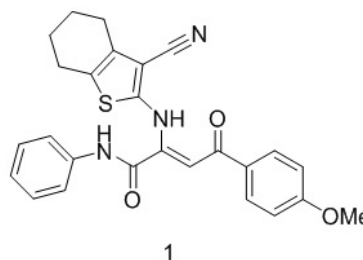
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Пермский государственный
национальный исследовательский
университет" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2501795 C1, 20.12.2013. RU
2560521 C1, 20.08.2015. US 20090018149 A1,
15.01.2009. ШИПИЛОВСКИХ С. А. Синтез
и химические превращения замещенных 3-
(тиофен-2-ил)имино-3н-фуран-2-онов.
Автореферат диссертации на соискание ученой
степени кандидата химических наук, 2016, С.
1-19.

(54) 4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-4-ОКСО-N-ФЕНИЛ-2-((3-ЦИАНО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[Ь]ТИОФЕН-2-ИЛ)АМИНО)БУТ-2-ЕНАМИД, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ.

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобутановых кислот. Раскрыт 4-(4-метоксифенил)-4-оксо-N-фенил-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-енамид, который обладает анальгетической активностью:



Изобретение обеспечивает получение соединения с высоким выходом, обладающего выраженной анальгетической активностью, а также низкой токсичностью. 2 табл., 3 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 333/72 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
C07D 333/72 (2023.08); A61P 29/00 (2023.08)

(21)(22) Application: **2023107926, 30.03.2023**

(24) Effective date for property rights:
30.03.2023

Registration date:
21.12.2023

Priority:

(22) Date of filing: **30.03.2023**

(45) Date of publication: **21.12.2023** Bull. № 36

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Shipilovskikh Sergei Aleksandrovich (RU),
Makhmudov Ramiz Ragibovich (RU),
Gorbunova Irina Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

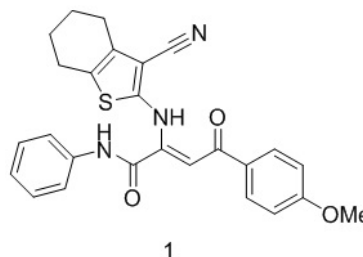
**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Permskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet» (RU)**

(54) **4-(4-METHOXYPHENYL)-4-OXO-N-PHENYL-2-((3-CYANO-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZO[b]THIOPHEN-2-YL)AMINO)BUT-2-ENAMIDE WITH ANALGESIC ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to new biologically active substances of the class of substituted 2-amino-4-aryl-4-oxobutanoic acids. The following is disclosed: 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-N-phenyl-2-((3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)amino)but-2-enamide with analgesic activity:

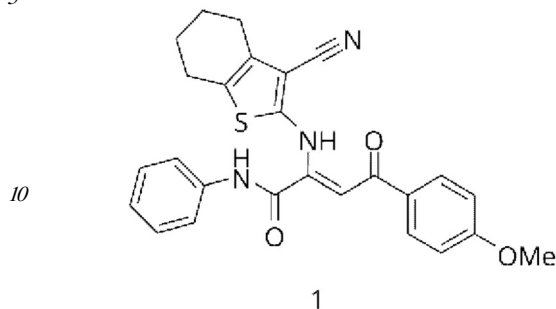


EFFECT: invention provides a compound with high yield, which has pronounced analgesic activity, as well as low toxicity.

1 cl, 2 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобутановых кислот, а именно к 4-(4-метоксифенил)-4-оксо-N-фенил-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-енамиду, формулы:

5



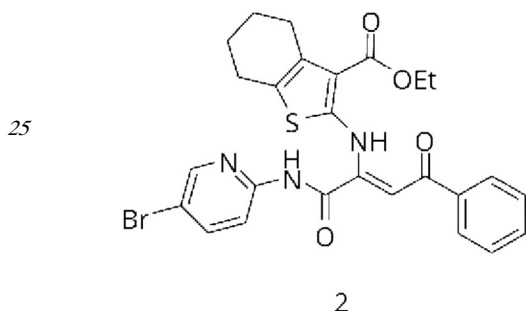
10

который обладает анальгетической активностью, что позволяет предположить его использование в медицине в качестве лекарственного средства 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:

20



25

30

Приведены данные по анальгетической активности:

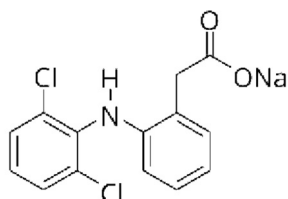
Соединение	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, через 2 часа в с
2	>1500	22,4

35

40

Эталоном сравнения был выбран ортофен формулы:

45



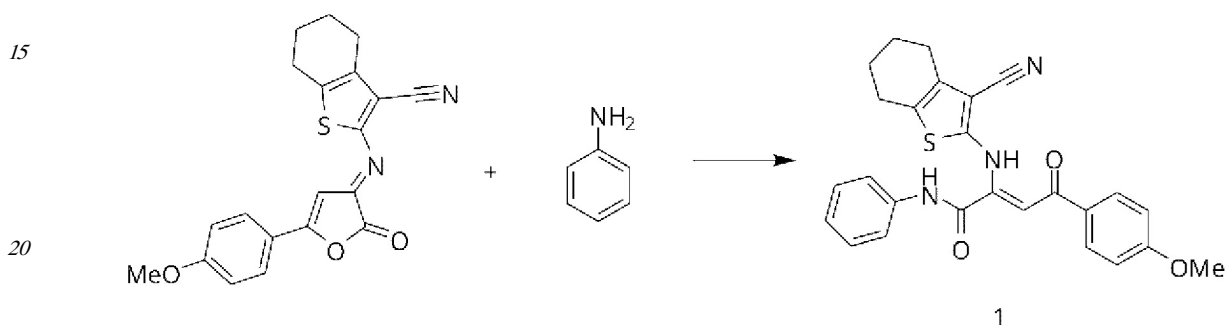
который широко применяется в лечебной практике и является аминопроизводным

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-арил-4-оксобутановых кислот с выраженным анальгетическим действием и
5 низкой токсичностью.

Поставленная задача достигается получением 4-(4-метоксифенил)-4-оксо-N-фенил-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-енамида, который обладает анальгетической активностью.

Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием нитрила 2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксо-фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты с анилином в толуоле при температуре кипения толуола с
10 последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



Пример 1. Получение соединения 1: к раствору 3,64 г (0,01 моль) нитрила 2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксо-фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-
25 3-карбоновой кислоты в 30 мл абсолютного толуола прибавляют 0,93 г (0,01 моль) анилина и выдерживают при температуре кипения толуола 1 час. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. Выход 3,56 г (78%), оранжевые кристаллы, т.пл. 168-171°C (из толуола). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃),
30 d, м. д.: 1.78-1.91 м (4H, 2CH₂), 2.53-2.62 м (2H, CH₂), 2.73 м (2H, CH₂), 3.92 с (3H, OCH₃), 7.00 с (1H, C=CH), 7.14-7.23 м (2H, H_{аром}), 7.40 м (3H, H_{аром}), 7.72 м (2H, H_{аром}), 8.02-8.06 м (2H, H_{аром}), 9.00 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.23; Н 5.04; N 9.20; S 7.05. С₂₆Н₂₃Н₃О₃С. Вычислено, %: С 68.26; Н 5.07; N 9.19; S 7.00.

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

Пример 2. Острую токсичность (ЛД₅₀, 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
40 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 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:
45 Справочник. М., 1977. - с. 196].

Пример 3. Анальгетическую активность соединения 1 изучали на беспородных мышках (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

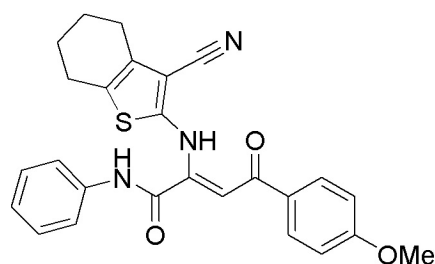
Анальгетическая активность и острая токсичность соединений 1,2.

Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1	50	>1500	24,32
2	50	>1500	22,4
Контроль	-	-	10,0
Ортофен	10[ЕД ₅₀]	74	26,2

Как видно из таблицы, заявляемое соединение 1 проявляет выраженную анальгетическую активность и 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

4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-N-фенил-2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)бут-2-енамид



1 ,

обладающий анальгетической активностью.