



(51) МПК  
*C07D 333/68* (2006.01)  
*A61K 31/381* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012132788/04, 31.07.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 31.07.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.07.2012

(45) Опубликовано: 10.01.2014 Бюл. № 1

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2389724 C1, 20.05.2010. US 6143777 A1, 07.11.2000.

Адрес для переписки:

614990, г.Пермь, ул. Букирева, 15, ПГНИУ,  
 пат.пов. А.А. Онорину, рег.№ 126

(72) Автор(ы):

**Шипиловских Сергей Александрович (RU),  
 Рубцов Александр Евгеньевич (RU),  
 Махмудов Рамиз Рагибович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

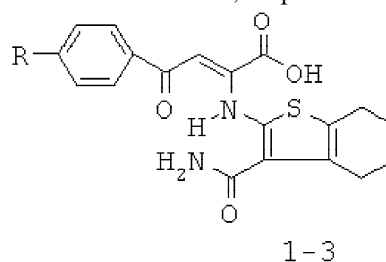
**Федеральное государственное бюджетное  
 образовательное учреждение высшего  
 профессионального образования "Пермский  
 государственный национальный  
 исследовательский университет" (RU)**

(54) **(Z)-2-[(3-КАРБАМОИЛ-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[b]ТИЕН-2-ИЛ)АМИНО]-4-(4-R-ФЕНИЛ)-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВЫЕ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к биологически активным веществам, представляющим собой (Z)-2-[(3-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил)амино]-4-(4-R-фенил)-4-оксобут-2-еновые кислоты общей формулы (1-3). Кислоты (1-3) получают взаимодействием 4-(4-R-фенил)-2,4-диоксобутановой кислоты с амидом 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро[b]тиофен-3-карбоновой кислоты в среде этилового спирта при 60°C с последующим выделением целевого продукта известными методами. Технический

результат: получение новых соединений с высоким выходом, обладающих выраженной анальгетической активностью, а также низкой токсичностью. 1 табл., 4 пр.



1-3

R=H (1) R=C1 (2) R=CH<sub>3</sub> (3)



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07D 333/68* (2006.01)  
*A61K 31/381* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2012132788/04, 31.07.2012

(24) Effective date for property rights:  
31.07.2012

Priority:

(22) Date of filing: 31.07.2012

(45) Date of publication: 10.01.2014 Bull. 1

Mail address:

614990, g.Perm', ul. Bukireva, 15, PGNIU,  
pat.pov. A.A. Onorinu, reg. №126

(72) Inventor(s):

**Shipilovskikh Sergej Aleksandrovich (RU),  
Rubtsov Aleksandr Evgen'evich (RU),  
Makhmudov Ramiz Ragibovich (RU)**

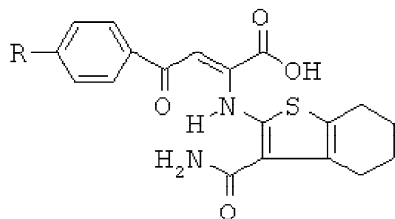
(73) Proprietor(s):

**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe  
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego  
professional'nogo obrazovaniya "Permskij  
gosudarstvennyj natsional'nyj issledovatel'skij  
universitet" (RU)****(54) (Z)-2-[(3-CARBAMOYL-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZO[b]THIEN-2-YL)AMINO]-4-(4-R-PHENYL)-4-OXOBUT-2-ENOIC ACIDS, HAVING ANALGESIC ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to organic chemistry and specifically to biologically active substances which are (Z)-2-[(3-carbamoyl-4,5,6,7-tetrahydrobenzo [b]thien-2-yl)amino]-4-(4-R-phenyl)-4-oxobut-2-enoic acids of general formula (1-3)



1-3

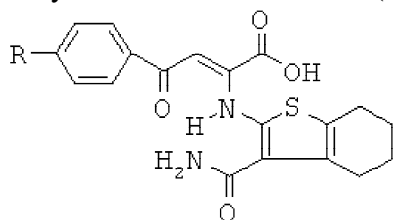
R=H (1) R=Cl (2) R=CH<sub>3</sub> (3)

The acids (1-3) are obtained by reacting 4-(4-R-phenyl)-2,4-dioxobutanoic acid with an amide of 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro[b]thiophene-3-carboxylic acid in a medium of ethyl alcohol at 60°C, followed by extraction of the end product using existing methods.

EFFECT: obtaining novel compounds with high output, having marked analgesic activity and low toxicity.

1 tbl, 4 ex

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса 2-амино-4-арил-4-диоксобутановых кислот, а именно к (Z)-2-[(3-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил)амино]-4-(4-R-фенил)-4-оксобут-2-еновым кислотам (1-3) общей формулы

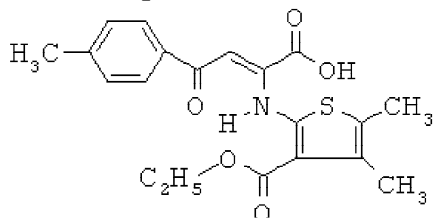


1-3

R=H (1) R=Cl (2) R=CH<sub>3</sub> (3)

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

Аналогом по структуре к заявляемым соединениям является 4-(4-метилфенил)-4-оксо-2-[3-этоксикарбонил-4,5-диметилтиофен-2-иламино]бут-2-еновая кислота (4), обладающая противовоспалительной и анальгетической активностью [пат. 2389724 Рос. Федерация. №2008151813/04; заявл. 25.12.08; опублик. 20.05.10, Бюл. №14] формулы:

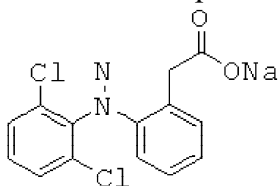


4

Приведены данные по анальгетической активности:

Соединение	Латентный период оборонительного рефлекса, через 2 часа в с
4	23,5

Эталоном сравнения выбран ортофен формулы



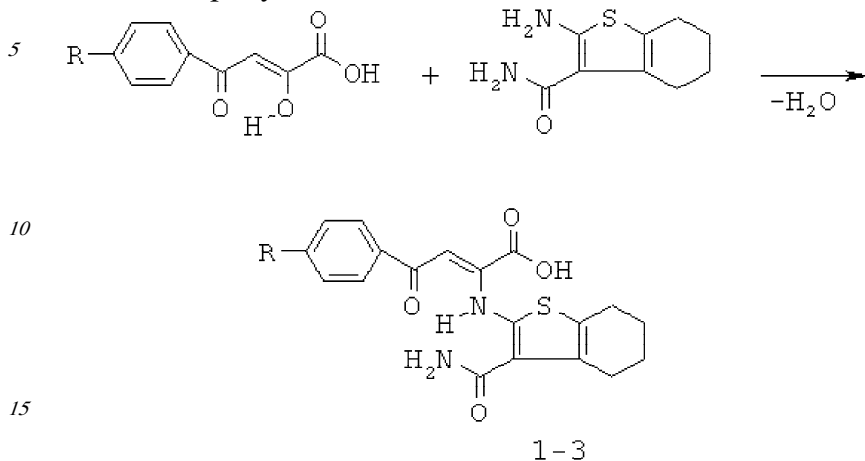
который широко применяется в лечебной практике и является аминопроизводным алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - С.170].

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

Поставленная задача достигается получением (Z)-2-[(3-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил)амино]-4-(4-R-фенил)-4-оксобут-2-еновых кислот, которые обладают анальгетической активностью.

Заявляемые соединения (1-3) синтезируют взаимодействием 4-(4-R-фенил)-2,4-

диоксобутановой кислоты с амидом 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро[б]тиофен-3-карбоновой кислоты в среде этилового спирта при 60°C с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме



20 Пример 1. Получение (Z)-2-[(3-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиен-2-ил)амино]-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (1). К раствору 1.92 г (0.01 моль) 4-фенил-2,4-диоксобутановой кислоты в 20 мл спирта этилового прибавляют раствор 1.96 г (0.01 моль) амида 2-амино-4,5,6,7-тетрагидро[б]тиофен-3-карбоновой

25 часа. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 3.35 г (90.48%). Т.пл. 166-167°C. Найдено, %: С 61.60; Н 4.93; N 7.58; О 17.29; S 8.64 C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 61.61; Н 4.90; N 7.56; О 17.28; S 8.66. ИК спектр (ФСМ 1202, вазелиновое масло, ν, см<sup>-1</sup>): 3400 (NH<sub>2</sub>, 3184 (уш. NH), 1706 (COO), 1567. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (Varian Mercury 300 (300 MHz), ДМСО-d<sub>6</sub>, ГМДС, δ, м.д.): 1,79 (м, 4Н, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,66 (м, 4Н, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 6,41 (с, 1Н, С=СН), 7,47 (уш. с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 7,59-8,05 (м, 5Н, аром.), 12,33 (с, 1Н, NH).

30

Полученное соединение 1 представляет собой ярко-красное кристаллическое

35 вещество, растворимое в хлороформе, толуоле, ацетоне, не растворимое в воде и гексане.

Пример 2. Получение (Z)-2-[(3-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиен-2-ил)амино]-4-(4-хлорфенил)-4-оксобут-2-еновой кислоты (2). Выход 3.67 г (90,64%). Т.пл. 183-184°C. Найдено, %: С 56.37; Н 4.22; N 6.91; О 15.84; S 7.90; Cl 8.75

40 С<sub>19</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 56.37; Н 4.23; N 6.92; О 15.81; S 7.92; Cl 8.76. ИК спектр (ФСМ 1202, вазелиновое масло, ν, см<sup>-1</sup>): 3390 (NH<sub>2</sub>), 3186 (уш. NH), 1709 (COO), 1577. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (Varian Mercury 300 (300 MHz), ДМСО-d<sub>6</sub>, ГМДС, δ, м.д.): 1,78 (м, 4Н, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,66 (м, 4Н, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 6,44 (с, 1Н, С=СН), 7,46 (уш. с, 2Н, NH<sub>2</sub>), 7,57 (д, J

45 7.5, 2Н, аром.), 8,01 (д, J 7.5, 2Н, аром.), 12,31 (с, 1Н, NH).

Полученное соединение 2 представляет собой ярко-красное кристаллическое

50 вещество, растворимое в хлороформе, толуоле, ацетоне, не растворимое в воде и гексане.

Пример 3. Получение (Z)-2-[(3-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиен-2-ил)амино]-4-(4-метилфенил)-4-оксобут-2-еновой кислоты (3). Выход 3.09 г (80,47%). Т.пл. 150-151°C. Найдено, %: С 62.45; Н 5.25; N 7.31; О 16.65; S 8.36 C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 62.48; Н 5.24; N 7.29; О 16.65; S 8.34. ИК спектр (ФСМ 1202,

вазелиновое масло,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3343 ( $\text{NH}_2$ ), 3131 (уш.  $\text{NH}$ ), 1708 ( $\text{COO}$ ), 1574. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (Varian Mercury 300 (300 MHz),  $\text{DCCl}_3$ , ГМДС,  $\delta$ , м.д.): 1,57 (м, 4H,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 1,91 (м, 2H,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 2,45 (с, 3H, Me), 2,79 (м, 2H,  $(\text{CH}_2)_4$ ), 5,89 (уш. с, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,09 (с, 1H,  $\text{C}=\text{CH}$ ), 7,33 (д, J 8.1, 2H, аром.), 7,94 (д, J 8.1, 2H, аром.), 12,65 (с, 1H,  $\text{NH}$ ).

Полученное соединение 3 представляет собой ярко-красное кристаллическое вещество, растворимое в хлороформе, толуоле, ацетоне, не растворимое в воде и гексане.

Пример 4. Биологическая активность соединений (1-3). Острую токсичность ( $\text{LD}_{50}$ , мг/мл) соединения (1-3) определяли по методу Г.Н.Першина [Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии. М., С.100, 109-117 (1971)]. Соединения (1-3) 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 исследуемых соединений (1-3)  $\text{LD}_{50}$  составляет > 1500 мг/кг.

Согласно классификации токсичности препаратов соединения (1-3) относятся 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].

Анальгетическую активность соединений (1-3) 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. Pharmacodyn. Et ther. 1957. - Vol.11. - №4 - S.409-419].

Исследуемые соединения вводили внутривентриально в виде 2% крахмальной слизи в дозе 50 мг/кг за 0,5 ч до помещения животных на нагретую до  $53,5^\circ\text{C}$  металлическую пластинку. Показателем болевой чувствительности служила длительность пребывания животного на горячей пластинке до момента облизывания задних лапок, измеряемая в секундах. Эффект сравнивали ортофеном.

Результаты испытаний представлены в таблице.

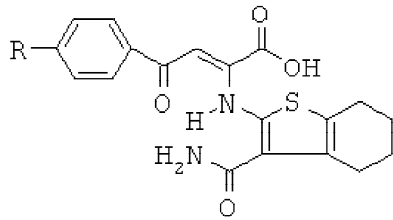
Анальгетическая активность и острая токсичность соединений (1-3)				Таблица
Соединения	Доза, мг/кг	$\text{LD}_{50}$ , мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с	
			1,5 часа	
Контроль			10,0	
Ортофен	10 [ $\text{ED}_{50}$ ]	74	26,2	
1	50	>1500	22,6	
2	50	>1500	26,0	
3	50	>1500	24,4	

Как видно из таблицы, заявляемые соединения (1-3) проявляют выраженную анальгетическую активность и менее токсичны, чем препарат сравнения - ортофен. Следовательно, заявляемые соединения (1-3) могут найти применение в медицинской практике в качестве анальгетического лекарственного средства.

#### Формула изобретения

(Z)-2-[(3-карбамоил-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил)амино]-4-(4-R-фенил)-4-оксобут-2-еновые кислоты (1-3) общей формулы:

5



1-3

R=H (1) R=Cl (2) R=CH<sub>3</sub> (3)

10

обладающие анальгетической активностью.

15

20

25

30

35

40

45

50