



(51) МПК

C07D 333/02 (2006.01)

C07D 333/04 (2006.01)

C07D 333/72 (2006.01)

C07D 409/02 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/133 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/33 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 333/02 (2023.08); C07D 333/04 (2023.08); C07D 333/72 (2023.08); C07D 409/02 (2023.08); A61K 31/13 (2023.08); A61K 31/133 (2023.08); A61K 31/135 (2023.08); A61K 31/33 (2023.08); A61K 31/38 (2023.08); A61K 31/381 (2023.08); A61P 29/00 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023107927, 30.03.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.03.2023Дата 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),
Никонов Иван Павлович (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 2485112 C1, 20.06.2013. RU
2785784 C1, 13.12.2022. ШИПИЛОВСКИХ
С.А. и др. Синтез и анальгетическая
активность замещенных 4-(гет)арил-4-оксо-2-
тиениламинобут-2-еновых кислот. Химико-
фармацевтический журнал, 2013, N7, с.26-30.
ШАРАВЬЁВА Ю.О. и др. Синтез,
анальгетическая и противомикробная
активность замещенных (см. прод.)

(54) 4-ОКСО-4-(ТИОФЕН-2-ИЛ)-2-{ [4-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-3-(ЭТОКСИКАРБОНИЛ)ТИОФЕН-2-ИЛ
]АМИНО} БУТ-2-ЕНОВАЯ КИСЛОТА, ОБЛАДАЮЩАЯ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к новым биологически активным веществам класса замещенных 2-амино-4-диоксобутановых кислот и предназначено для снижения болевой чувствительности. Применяют 4-оксо-4-(тиофен-2-ил)-2-{ [4-(4-хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)

тиофен-2-ил]амино}бут-2-еновая кислоту в качестве лекарственного средства с анальгетическими свойствами. Использование изобретения позволяет получить соединение с высоким выходом, обладающее выраженной анальгетической активностью, а также низкой токсичностью. 1 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[В]тиофен-2-иламино)-4-оксо-4-фенилбут-2-еноатов. Известия академии наук, 2022, N3, с.538-542. ШИПИЛОВСКИХ С.А. и др. Синтез и антиноцицептивная активность N-

R U 2 8 1 0 0 7 1 C 1

R U 2 8 1 0 0 7 1 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11)**2 810 071** (13) **C1**

(51) Int. Cl.

C07D 333/02 (2006.01)*C07D 333/04* (2006.01)*C07D 333/72* (2006.01)*C07D 409/02* (2006.01)*A61K 31/13* (2006.01)*A61K 31/133* (2006.01)*A61K 31/135* (2006.01)*A61K 31/33* (2006.01)*A61K 31/38* (2006.01)*A61K 31/381* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 333/02 (2023.08); *C07D 333/04* (2023.08); *C07D 333/72* (2023.08); *C07D 409/02* (2023.08); *A61K 31/13* (2023.08); *A61K 31/133* (2023.08); *A61K 31/135* (2023.08); *A61K 31/33* (2023.08); *A61K 31/38* (2023.08); *A61K 31/381* (2023.08); *A61P 29/00* (2023.08)

(21)(22) Application: **2023107927, 30.03.2023**(24) Effective date for property rights:
30.03.2023Registration 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),
Nikonov Ivan Pavlovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

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

(54) **4-OXO-4-(THIOPHEN-2-YL)-2-[[4-(4-CHLOROPHENYL)-3-(ETHOXYCARBONYL)THIOPHEN-2-YL
]AMINO} BUT-2-ENOIC ACID WITH ANALGESIC ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to new biologically active substances of the class of substituted 2-amino-4-dioxobutanoic acids and is intended to reduce pain sensitivity. 4-oxo-4-(thiophen-2-yl)-2-[[4-(4-chlorophenyl)-3-(ethoxycarbonyl)thiophen-2-yl]amino}

but-2-enoic acid is used as a medicine with analgesic properties.

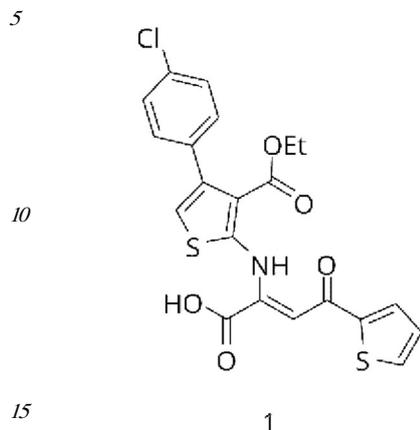
EFFECT: use of the invention makes it possible to obtain a compound with high yield, which has pronounced analgesic activity, as well as low toxicity.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

RU 2 810 071 C1

RU 2 810 071 C1

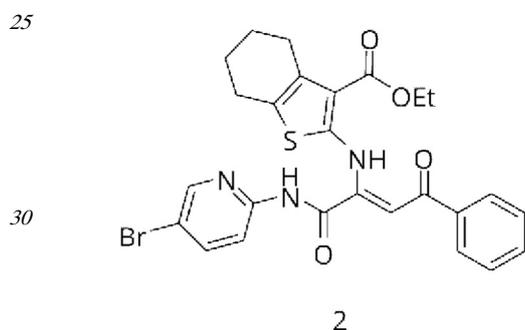
Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса замещенных 2-амино-4-диоксобутановых кислот, а именно к 4-оксо-4-(тиофен-2-ил)-2-{{[4-(4-хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил]амино} бут-2-еновой кислоте, формулы:



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

20 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:

35

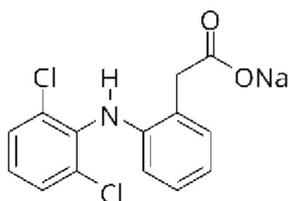
Соединение	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, через 2 часа в с
2	>1500	22,4

40

Эталоном сравнения был выбран ортофен формулы:

45

5



10

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-диоксобутановых кислот с выраженным анальгетическим действием и низкой токсичностью.

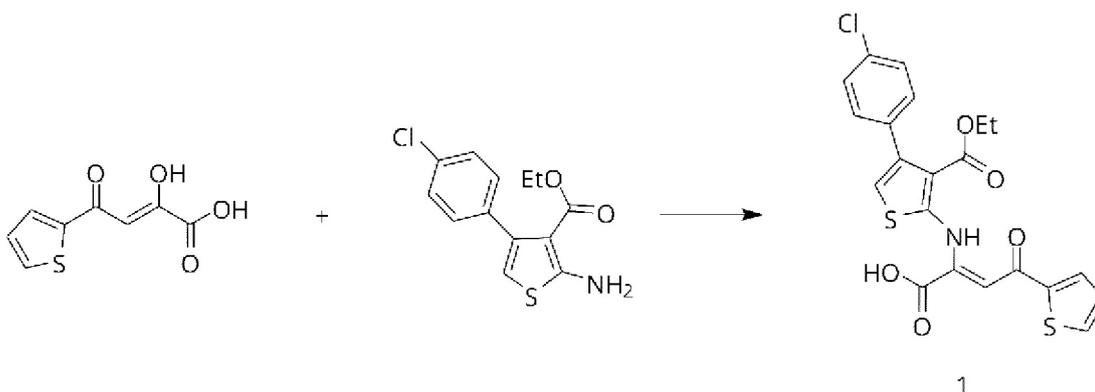
15

Поставленная задача достигается получением 4-оксо-4-(тиофен-2-ил)-2-{{4-(4-хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил}амино}бут-2-еновой кислоты, которая обладает анальгетической активностью.

20

Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием 2-гидрокси-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бут-2-еновой кислоты с этиловым эфиром 2-амино-4-(4-хлорфенил)тиофен-3-карбоновой кислоты в метаноле при нагревании до 60°C с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:

25



30

35

Пример 1. Получение соединения 1: к раствору 2,81 г (0,01 моль) этилового эфира 2-амино-4-(4-хлорфенил)тиофен-3-карбоновой кислоты в 15 мл метанола прибавляют 1,98 г (0,01 моль) 2-гидрокси-4-оксо-4-(тиофен-2-ил)бут-2-еновой кислоты и выдерживают при температуре 60°C 30 минут. Полученный раствор отгоняют на ротаторном испарителе, образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают холодным метанолом. Выход

40

4,33 г (94%), оранжевые кристаллы, т.пл. 197.2-197.9°C (метанол). Спектр ЯМР ^2H (CDCl_3), d, м.д.: 1.05 (т, $J=7.1$ Гц, 3H, CH_3) 4.14 (кв, $J=7.1$ Гц, 2H, CH_2), 6.56 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.08 (с, 1H, $\text{S}-\text{CH}=\text{C}$), 7.26 (м, 1H, тиофен-2-ил), 7.34 (м, 2H, Ar), 7.43 (м, 4H, Ar), 8.00 (м, 1H, тиофен-2-ил), 8.05 (м, 1H, тиофен-2-ил) 12.48 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), d, м.д.: 14.0, 60.9, 99.8, 116.0, 116.1, 128.2, 129.4, 130.8, 132.4, 132.5, 135.3, 135.9, 139.7, 145.6, 147.9, 151.3, 163.3, 164.9, 183.6. Найдено, %: C, 54.58; H, 3.51; N, 3.00; S, 13.90. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: C, 54.60; H, 3.49; N, 3.03; S, 13.88.

45

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

Пример 2. Острую токсичность (ЛД_{50} , 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 внутривенно 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.

5 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].

10 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. II. - №4 - S. 409 -419].

15 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

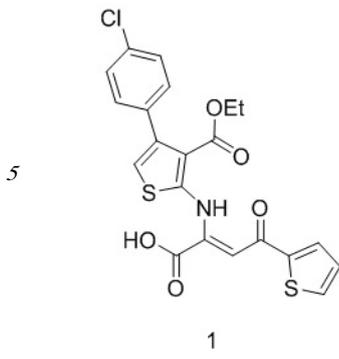
20 Анальгетическая активность и острая токсичность соединений 1,2.

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

40 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.

45 (57) Формула изобретения

4-оксо-4-(тиофен-2-ил)-2-[[4-(4-хлорфенил)-3-(этоксикарбонил)тиофен-2-ил]амино]бут-2-еновая кислота:



10 обладающая анальгетической активностью.

15

20

25

30

35

40

45