



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 333/68 (2023.01); A61K 31/381 (2023.01)

(21)(22) Заявка: 2022117995, 01.07.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.07.2022

Дата 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, ФГАОУ ВО ПГНИУ (УНИД)

(72) Автор(ы):

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

(73) Патентообладатель(и):

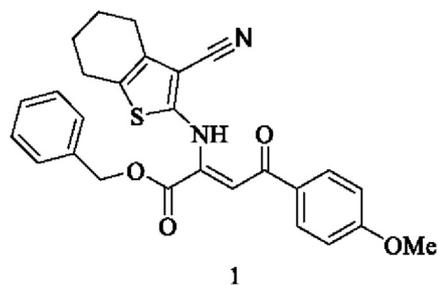
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Пермский государственный
национальный исследовательский
университет" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: YU. O. SHARAVYEVA ET AL.,
Synthesis, analgesic and antimicrobial activity of
substituted 2-(3-cyano-4,5,6,7-
tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-ylamino)-4-oxo-4-
phenylbut-2-enoates, RUSSIAN CHEMICAL
BULLETIN, 2022, vol. 71, pp. 538-542. RU
2389724 C1, 20.05.2010. RU 2501795 C1,
20.12.2013. RU 2503671 C1, 10.01.2014. RU
2564413 C1, 27.09.2015.

(54) **БЕНЗИЛОВЫЙ ЭФИР 2-((3-ЦИАНО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[В]ТИОФЕН-2-ИЛ)АМИНО)-4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, конкретно к бензиловому эфиру 2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновой кислоты указанной ниже формулы, который обладает выраженной анальгетической активностью и низкой токсичностью. 1 табл., 3 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 333/68 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC
C07D 333/68 (2023.01); *A61K 31/381* (2023.01)

(21)(22) Application: **2022117995**, **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,
FGAOU VO PGNIU (UNID)**

(72) Inventor(s):

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

(73) Proprietor(s):

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

(54) **2-((3-CYANO-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZO[B]THIOPHEN-2-YL)AMINO)-4-(4-METHOXYPHENYL)-4-OXOBUT-2-ENOIC ACID BENZYL ETHER WITH ANALGIC ACTIVITY**

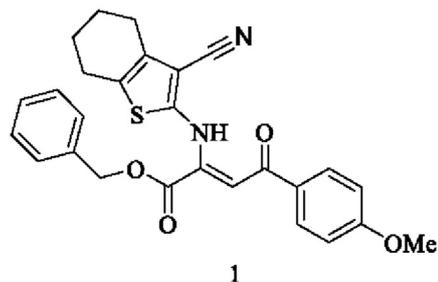
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the field of organic chemistry, specifically to benzyl ester 2-((3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)amino)-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobut-2-enoic acid of the following formula, which has a pronounced analgesic activity and low toxicity.

EFFECT: new compound with pronounced analgesic activity and low toxicity.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

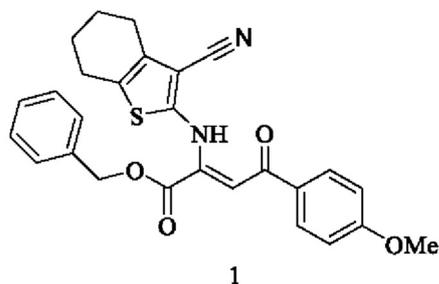


1

C 1
2 7 9 8 4 2 4
R U

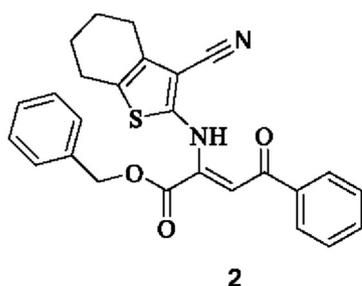
R U
2 7 9 8 4 2 4
C 1

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобутановых кислот, а именно к бензиловому эфиру 2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновой кислоты, формулы:



который обладает анальгетической активностью, что позволяет предположить его использование в медицине в качестве лекарственных средств с анальгетическими свойствами.

Аналогом по структуре заявляемому соединению является бензиновый эфир 2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)-4-оксо-4-фенилбут-2-еновой кислоты 2, обладающий анальгетической активностью [Russian Chemical Bulletin, 2022, Vol. 71, No. 3, pp. 538-542] формулы:



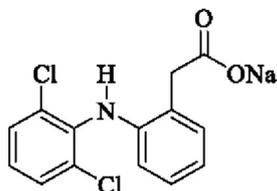
Приведены данные по анальгетической активности:

30

Соединение	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, через 2 часа в с
2	>1500	22,17

35

Эталоном сравнения был выбран ортофен формулы:



который широко применяется в лечебной практике и является аминопроводным 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].

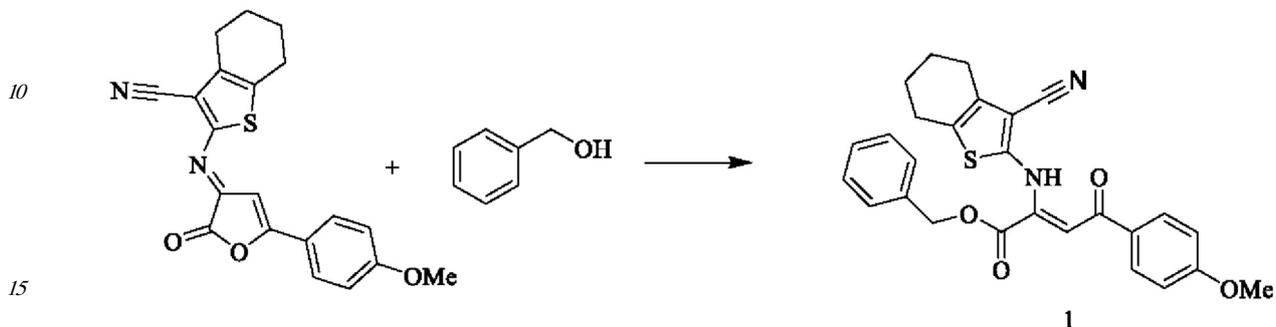
45

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

Поставленная задача достигается получением бензилового эфира 2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновой кислоты,

который обладает анальгетической активностью.

Заявляемое соединение 1 синтезируют по описанной ранее методике [Russian Chemical Bulletin, 2022, Vol. 71, No. 3, pp. 538-542] взаимодействием нитрила 2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты с бензиловым спиртом в толуоле с добавлением одного эквивалента триэтиламина при температуре кипения толуола с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



Пример 1. Получение соединения 1: к суспензии 3,64 г (0,01 моль) нитрила 2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты в 30 мл абсолютного толуола прибавляют 3,24 г (0,03 моль) бензилового спирта и 1,01 г (0,01 моль) триэтиламина, выдерживают при температуре кипения толуола 1 час. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. Выход 2,55 г (54%), т.пл. 136.1-136.7°C (из толуола). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.79-1.86 м (4H, CH₂), 2.53-2.59 м (4H, CH₂), 3.90 с (3H, OCH₃), 5.28 м (2H, CH₂), 6.74 с (1H, C=CH), 6.96-6.99 м (2H, H_{аром}), 7.31-7.34 м (2H, H_{аром}), 7.36-7.39 м (3H, H_{аром}), 7.95-7.99 м (2H, H_{аром}), 12.11 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 21.92, 22.98, 24.31, 24.44, 55.46, 68.21, 102.84, 113.61, 113.94, 126.95, 128.52, 128.62, 128.64, 130.11, 130.67, 130.97, 133.94, 134.50, 147.03, 149.88, 162.85, 163.55, 190.38. Найдено (%): С, 68.63; Н, 5.12; N, 5.93; S, 6.78. С₂₇Н₂₄Н₂О₄S. Вычислено (%): С, 68.61; Н, 5.14; N, 5.95; S, 6.77.

Полученное соединение 1 представляет собой красное кристаллическое вещество, 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 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 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 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].

Исследуемое соединение вводили внутрибрюшинно 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

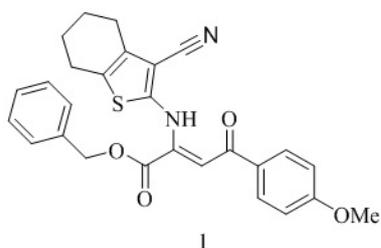
Анальгетическая активность и острая токсичность соединений 1,2.

Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1	50	>1500	24,71
2	50	-	22,17
Конт-роль	-	-	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

Бензиловый эфир 2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновой кислоты



обладающий анальгетической активностью.