



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(19) **RU** (11) **2 389 724** (13) **C1**

(51) МПК  
*C07D 333/38* (2006.01)  
*C07D 333/78* (2006.01)  
*A61K 31/381* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2008151813/04, 25.12.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
25.12.2008

(45) Опубликовано: 20.05.2010 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: Рубцов А.Е. и др. Химико-  
фармацевтический журнал, т.36, №11, с.31-  
35, 2002. RU 2005123401 А, 20.01.2006. SU  
1402261 АЗ, 07.06.1988.

Адрес для переписки:  
614990, г.Пермь, ул. Букирева, 15, ПГУ,  
пат.пов. А.О.Онорину, рег.126

(72) Автор(ы):

Шипиловских Сергей Александрович (RU),  
Рубцов Александр Евгеньевич (RU),  
Махмудов Рамиз Рагипович (RU),  
Залесов Владимир Васильевич (RU)

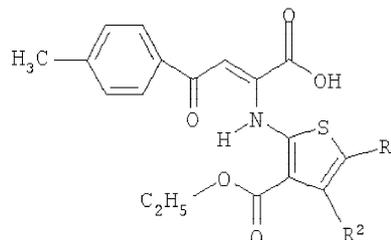
(73) Патентообладатель(и):

Государственное образовательное  
учреждение высшего профессионального  
образования "Пермский государственный  
университет" (RU)

(54) 4-(4-МЕТИЛФЕНИЛ)-4-ОКСО-2-[3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-4,5- $R^2$ , $R^1$ -ТИОФЕН-2-ИЛАМИНО]  
БУТ-2-ЕНОВЫЕ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ И  
АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым  
биологически активным веществам, а именно  
к 4-(4-метилфенил)-4-оксо-2-[3-  
этоксикарбонил-4,5- $R^2$ , $R^1$ -тиофен-2-иламино]  
бут-2-еновым кислотам общей формулы



$R^1, R^2 = \text{CH}_3$

$R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_3$

Технический результат - получение новых  
соединений, обладающих  
противовоспалительной и анальгетической  
активностью, а также низкой токсичностью,  
которые можно применять в качестве  
лекарственных средств. 1 табл.

RU 2 389 724 C1

RU 2 389 724 C1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.  
*C07D 333/38* (2006.01)  
*C07D 333/78* (2006.01)  
*A61K 31/381* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2008151813/04, 25.12.2008

(24) Effective date for property rights:  
25.12.2008

(45) Date of publication: 20.05.2010 Bull. 14

Mail address:  
614990, g.Perm', ul. Bukireva, 15, PGU, pat.pov.  
A.O.Onorinu, reg.126

(72) Inventor(s):

Shipilovskikh Sergej Aleksandrovich (RU),  
Rubtsov Aleksandr Evgen'evich (RU),  
Makhmudov Ramiz Ragipovich (RU),  
Zalesov Vladimir Vasil'evich (RU)

(73) Proprietor(s):

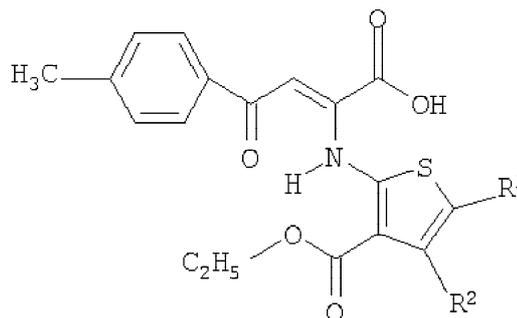
Gosudarstvennoe obrazovatel'noe uchrezhdenie  
vysshego professional'nogo obrazovanija  
"Permskij gosudarstvennyj universitet" (RU)

(54) 4-(4-METHYLPHENYL)-4-OXO-2-[3-(ETHOXYCARBONYL-4,5-R<sup>2</sup>,R<sup>1</sup>-THIOPHEN-2-YLAMINO)]  
BUT-2-ENOIC ACID, HAVING ANTI-INFLAMMATORY AND ANALGESIC ACTIVITY

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to new biologically active substances and specifically to 4-(methylphenyl)-4-oxo-2-[3-ethoxycarbonyl-4,5-R<sup>2</sup>,R<sup>1</sup>-thiophen-2-ylamino]but-2-enoic acid of general formula:

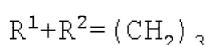
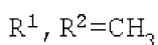
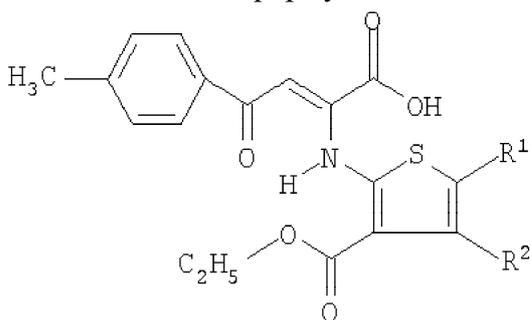


R<sup>1</sup>,R<sup>2</sup>=CH<sub>3</sub> R<sup>1</sup>+R<sup>2</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>.

EFFECT: obtaining new compounds having anti-inflammatory and analgesic activity, as well as low toxicity, which can be used as medicinal agents.

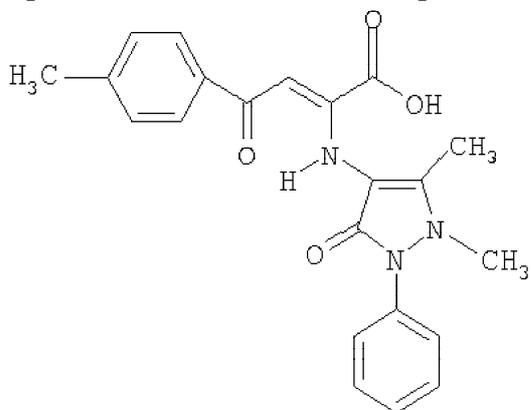
1 cl, 1 tbl, 4 ex

Изобретения относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот, а именно к 4-(4-метилфенил)-4-оксо-2-[3-этоксикарбонил-4,5-R<sup>2</sup>,R<sup>1</sup>-тиофен-2-иламино] бут-2-еновым кислотам общей формулы



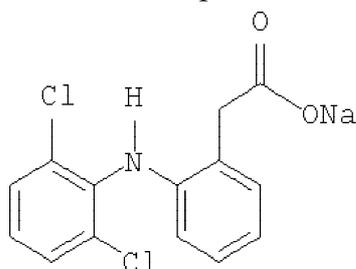
20 обладающие противовоспалительной и анальгетической активностью, что позволяет предположить их использование в медицине в качестве лекарственных средств, с противовоспалительными и анальгетическими свойствами.

Аналогом по структуре заявляемым соединениям является 2-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-иламино)-4-(4-метоксифенил)-4-оксобут-2-еновая кислота (3) [Рубцов А.Е., Махмудов Р.Р., Ковыляева Н.В., Просяник Н.И., Бобров А.В., Залесов В.В. Синтез, противовоспалительная и анальгетическая активность производных 4-аминоантипирина. Хим-фарм. журн., 2002, т.36, №11, с.31-35] формулы



(3)

Этапоном сравнения выбран ортофен формулы

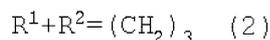
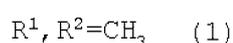
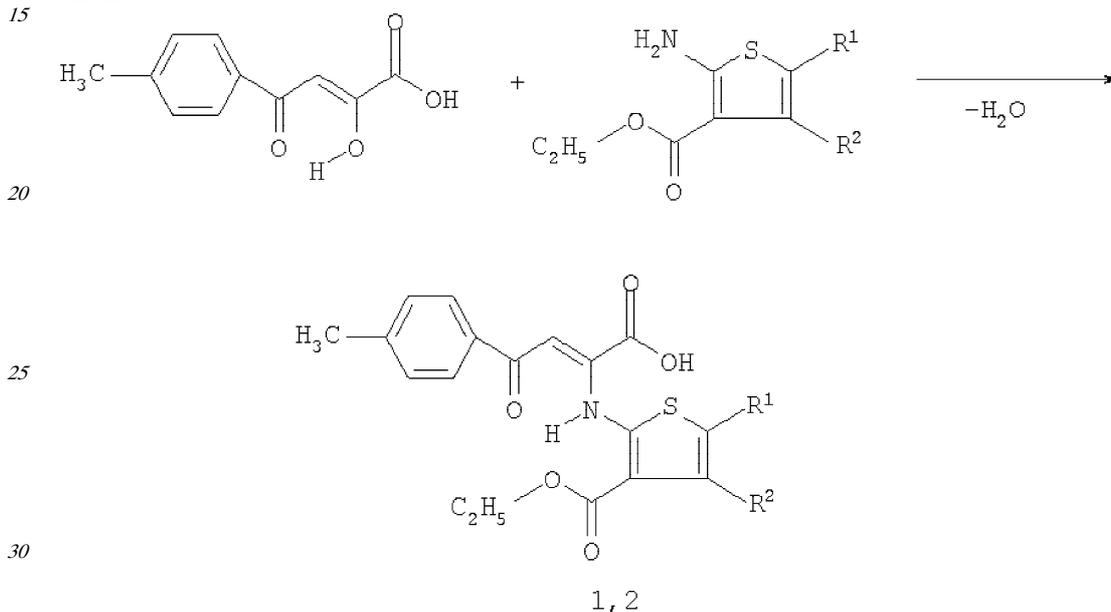


который широко применяется в лечебной практике и является аминопроводным алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные

средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - с.170].

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

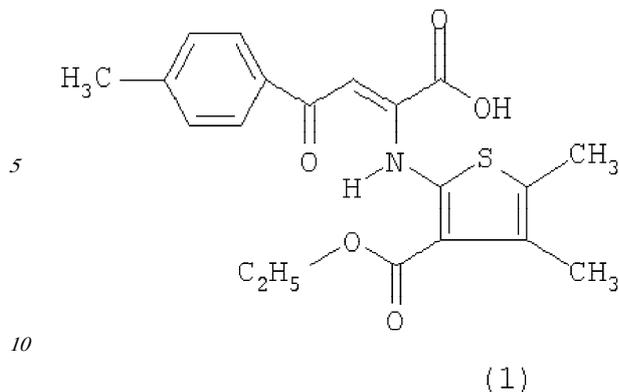
5       Поставленная задача достигается получением 4-(4-метилфенил)-4-оксо-2-{{3-(этоксикарбонил)-4,5-диметил-2-тиенил}амино}-2-бутеновой и (4-(4-метилфенил)-4-оксо-2-{{3-(этоксикарбонил)-5,6-дигидро-4Н-дигидроциклопента[b]тиофен-2-ил}амино}-2-бутеновой кислот, которые обладают противовоспалительной и  
10       анальгетической активностью. Заявляемые соединения 1,2 синтезируют взаимодействием 4-(4-метилфенил)-2,4-диоксобутановой кислоты с 4,5-дизамещенным этиловым эфиром 2-амино-тиофен-3-карбоновой кислоты в среде этилового спирта при 60°C с последующим выделением целевого продукта известными методами по  
15       схеме



35       Пример 1. Получения соединения 1. К раствору 2.06 г (0.01 моль) 4-(4-метилфенил)-2,4-диоксобутановой кислоты в 20 мл этилового спирта прибавляют раствор 1.85 г (0.01 моль) этилового эфира 2-амино-4,5-диметил[b]тиофен-3-карбоновой кислоты в 20 мл того же растворителя и выдерживают при комнатной температуре 24 часа. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и  
40       перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход 2.91 г (78%). Т.пл. 167-168°C. Найдено, %: С 61.13; Н 5.11; N 3.74; О 21.43; S 8.57. C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 61.11;

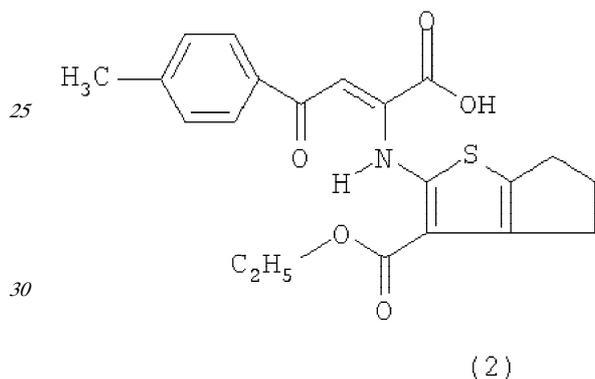
Н 5.13; N 3.75; О 21.42; S 8.59. ИК спектр (ФСМ 1201, вазелиновое масло, ν, см<sup>-1</sup>): 2953.94 (NH), 1675 (COO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (Varian Mercury300 (300 MHz), ДМСО-d<sub>6</sub>,  
45       ГМДС, δ, м.д.): 12.65 с (1H, NH); 7.88 м (4H, аром); 6.46 с (1H, C=CH); 4.32 к (2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.36 с, 2.2 с, 2.18 с (9H, 3CH<sub>3</sub>) 1.32 т (3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Полученное соединение 1 представляет собой ярко-красное кристаллическое вещество, растворимое в хлороформе, толуоле, ацетоне, не растворимое в воде и  
50       гексане.



Пример 2. Соединение 2 получают аналогично. Выход 2.96 г (77%). Т.пл. 180-181°C. Найдено, %: С 62.30; Н 4.99; N 3.61; О 20.73; S 8.31. Вычислено, %: С 62.32; Н 4.97; N 3.63; О 20.75; S 8.32. ИК спектр (ФСМ 1201, вазелиновое масло,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ ): 3405 (NH), 1678 (CO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (Varian Mercury300 (300 MHz),  $\text{DMSO-d}_6$ , ГМДС,  $\delta$ , м.д.): 12.72 с (1H, NH), 7.89-7.3 2д (4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.5 с (1H, CH), 4.24-4.31 к (2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.86-2.79 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.3 т (3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

20 Полученное соединение 2 представляет собой темно-красное кристаллическое вещество, растворимое в хлороформе, толуоле, ацетоне, не растворимое в воде и гексане.



Пример 3. Противовоспалительная активность изучена в опытах на 30 белых беспородных крысах обоего пола массой 220-260 г. Соединения 1,2 вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2% крахмальном растворе за час до моделирования острого каррагенинового воспаления. Каррагениновый отек вызывали субплантарной инъекцией 0.1 мл 1% раствора флогогена в заднюю лапу крысы. О противовоспалительной активности судили по изменению выраженности воспаления в динамике, которое регистрировали онкометрически через 2 и 4 часа после моделирования воспаления [Методические рекомендации по экспериментальному изучению нестероидных противовоспалительных веществ, фармакологический комитет МЗ СССР, протокол №22 от 11 ноября 1982, Москва (1982)]. Контрольным животным вводили эквивалентное количество 2% крахмального раствора. Препаратом сравнения служил ортофен в дозе 10 мг/кг.

Пример 4. Анальгетическая активность соединений 1,2 изучена на 12 белых мышях самцах массой 20-25 г по методу термического раздражения [Н.Б.Эдди, Д.Леймбах, Фармакология и токсикология, 1960, №4, с.311-315]. Исследуемые соединения 1,2 вводили в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно в виде взвеси в 2% крахмальном растворе за 1 час до помещения животных на горячую пластинку. Показателем болевой чувствительности служила длительность пребывания мышей на пластинке до наступления оборонительного рефлекса - облизывания лапок. Контрольным

животным вводили эквивалентное количество 2% крахмального раствора.

Препаратом сравнения служил ортофен в дозе 10 мг/кг.

Острую токсичность (ЛД<sub>50</sub>) заявляемых соединений 1,2 определяли на 24 белых беспородных мышах обоего пола массой 18-22 г при внутрибрюшинном пути введения в виде взвеси в 2% крахмальном растворе по экспресс-методу В.Б.Прозоровского [Прозоровский В.Б., Прозоровская М.П., Демченко В.И. Фармакология и токсикология, 1978, №4, с.497-502]. Установлено, что ЛД<sub>50</sub> соединений 1,2 составляет более 1000 мг/кг. Согласно классификации токсичности препаратов соединения 1,2 относится к классу практически нетоксичных веществ [Измеров И.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К., Параметры токсикометрии промышленных ядов. М.: Медицина, 1977, с.196-197]. Они в 14 раз менее токсичны, чем ортофен.

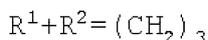
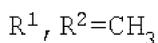
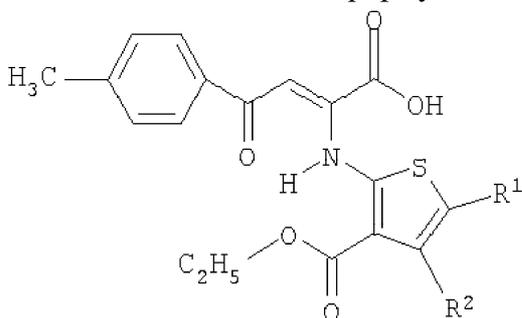
Противовоспалительная, анальгетическая активность и острая токсичность соединения 1,2				
Соединение	Доза, мг/кг	ЛД <sub>50</sub> мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с	
			% торможения* каррагенинового отека 4 часа	2,5 часа
Контроль	-	-	0,0±0,0	10,0±0,5
1	50	>1000	35,27	23,52±2,12
2	50	>1000	39,95	18,58±1,11
3	50	>1000	106,2±7,5	15,2±1,25
Ортофен	10	74	61,0±1,51	26,2±0,61

\* по сравнению с контролем

Как видно из таблицы, соединения 1,2 проявляют выраженную противовоспалительную активность. Кроме того, соединения 1,2 показали значительную анальгетическую активность, сравнимую с эталоном и превосходящую активность аналога по структуре (3). Необходимо отметить, что эффективная доза ортофена составляет 0,14 от его ЛД<sub>50</sub>, а у заявляемых соединений - 0,05 от его ЛД<sub>50</sub>, что свидетельствует об определенных преимуществах соединений 1,2 перед ортофеном в плане их безопасности и эффективности.

#### Формула изобретения

4-(4-Метилфенил)-4-оксо-2-[3-этоксикарбонил-4,5-R<sup>2</sup>,R<sup>1</sup>-тиофен-2-иламино]бут-2-еновые кислоты общей формулы:



обладающие противовоспалительной и анальгетической активностью.