



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 333/66 (2022.08); A61K 31/40 (2022.08); A61P 29/00 (2022.08)

(21)(22) Заявка: 2022104908, 24.02.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
24.02.2022Дата регистрации:
13.12.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 24.02.2022

(45) Опубликовано: 13.12.2022 Бюл. № 35

Адрес для переписки:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Букирева,
15, ПГНИУ (УНИД)

(72) Автор(ы):

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

(73) Патентообладатель(и):

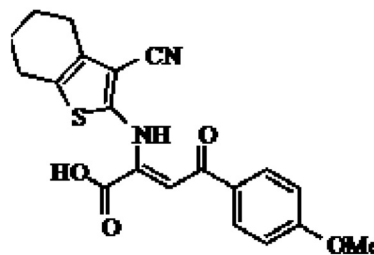
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Пермский государственный
национальный исследовательский
университет" (RU)(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: I.A.Gorbunova, D.A.Shipilovskikh, et
al.: "Synthesis and Intramolecular Cyclization of
Substituted 4-(Het)aryl-4-oxo-2-thienylaminobut-
2-enoic Acids Containing Nitrile Group in the
Thiophene Ring", Russian Journal of General
Chemistry, 2021, Vol. 91, No.9, pp. 1623-1628
(соединение 4b) (DOI: 10.1134/
SI070363221090048). ШИПИЛОВСКИХ
Сергей (см. прод.)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ 4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)-4-ОКСО-2-[(3-(ЦИАНО)-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[В]ТИОФЕН-2-ИЛ)АМИНО]БУТ-2-ЕНОВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической и медицинской химии, а именно к применению биологически активных веществ класса замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобутановых кислот, а именно к 4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновой кислоте, в медицине в качестве лекарственного средства с анальгетическими свойствами и низкой токсичностью. Технический результат - 4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)

амино]бут-2-еновой кислоты, обладающее выраженной анальгетической активностью и низкой токсичностью. 1 табл., 2 пр.



(56) (продолжение):

Александрович. СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 3-(ТИОФЕН-2-ИЛ)ИМИНО-3Н-ФУРАН-2-ОНОВ, Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет", Пермь, 2016 (стр.65-67, соединение бау). RU 2501795 C1, 20.12.2013.

R U 2 7 8 5 7 8 4 C 1

R U 2 7 8 5 7 8 4 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 333/66 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 333/66 (2022.08); A61K 31/40 (2022.08); A61P 29/00 (2022.08)(21)(22) Application: **2022104908, 24.02.2022**(24) Effective date for property rights:
24.02.2022Registration date:
13.12.2022

Priority:

(22) Date of filing: **24.02.2022**(45) Date of publication: **13.12.2022 Bull. № 35**

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Shipilovskikh Sergei Aleksandrovich (RU),
Makhmudov Ramiz Ragibovich (RU),
Rubtsov Aleksandr Evgenevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia "Permskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet" (RU)**(54) **APPLICATION OF 4-(4-METHOXYPHENYL)-4-OXO-2-[(3-(CYANO)-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZO[b]THIOPHEN-2-yl)AMINO]BUT-2-ENOIC ACID AS AN ANALGESIC DRUG**

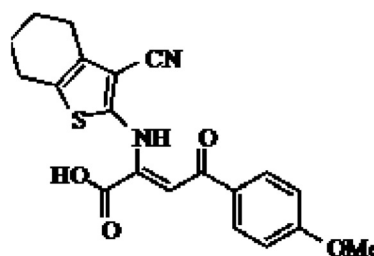
(57) Abstract:

FIELD: organic and medicinal chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the field of organic and medicinal chemistry, namely the use of biologically active substances of the class of substituted 2-amino-4-aryl-4-oxobutanoic acids, namely 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-[(3-(cyano)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)amino]but-2-enoic acid, in medicine as a drug with analgesic properties and low toxicity.

EFFECT: 4-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2-[(3-(cyano)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)amino]but-

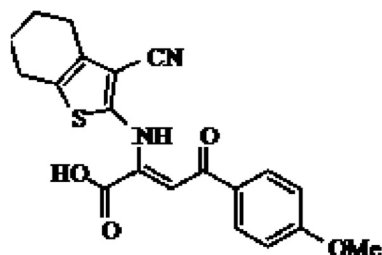
2-enoic acid, having pronounced analgesic activity and low toxicity.



1 cl, 1 tbl, 2 ex

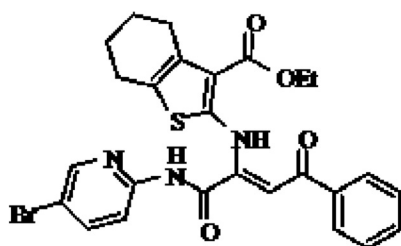
C 1
2 7 8 5 7 8 4
R UR U
2 7 8 5 7 8 4
C 1

Изобретение относится к области органической и медицинской химии, а именно к применению биологически активных веществ класса замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобутановых кислот, а именно к 4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-[(3-циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновой кислоте 1 формулы:



в медицине в качестве лекарственного средства с анальгетической активностью и низкой токсичностью.

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 2 501 795 C1 Рос. Федерация №2012141788/04; заявл. 01.10.12; опубл. 20.12.13, Бюл. №35] формулы:



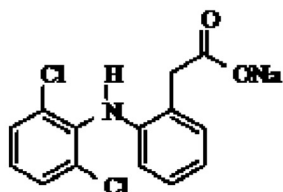
Приведены данные по анальгетической активности:

30

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

35

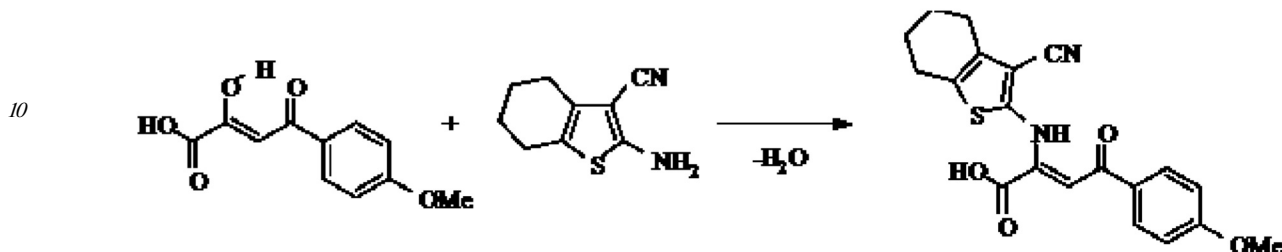
Эталоном сравнения был выбран ортофен формулы:



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].

45 Из уровня техники известны структурная формула соединения 1 (I.A. Gorbunova, D.A. Shipilovskikh, A.E. Rubtsov and S.A. Shipilovskikh, 2021, Synthesis and Intramolecular Cyclization of Substituted 4-(Het)aryl-4-oxo-2-thienylaminobut-2-enoic Acids Containing Nitrile

Group in the Thiophene Ring Russian Journal of General Chemistry, Vol. 91, No. 9, pp. 1623-1628. DOI: 10.1134/SI070363221090048). Осуществлен способ получения соединения 1 взаимодействием 4-(4-Метоксифенил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновой кислоты с 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбонитрилом в среде толуола в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты при 100°C с последующим выделением целевых продуктов известными методами по схеме:



Однако, из патентной и научно-технической литературы не выявлено применения соединения 1 в качестве средства с анальгетическими свойствами.

Задачей изобретения является расширение арсенала анальгетических средств с низкой токсичностью, и превышающих по указанной активности препараты применяемые в медицинской практике.

20 Поставленная задача достигается применением 4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновой кислоты, которая обладает анальгетической активностью.

Технический результат: получено соединение с высоким выходом, обладающее выраженной анальгетической активностью, а также низкой токсичностью.

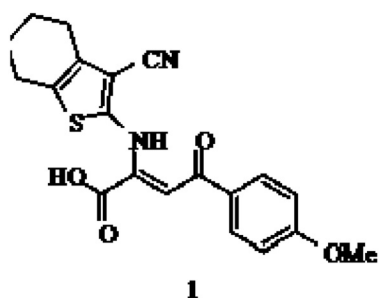
25 Изобретение иллюстрируется примерами исследования фармакологических свойств.

Пример 1. Получение соединения 1. К смеси 2.22 г (0.01 моль) 4-(4-метоксифенил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновой кислоты и 1.78 г (0.01 моль) 2-амино-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбонитрила в 20 мл толуола прибавляли 10 мкл трифторуксусной кислоты, полученный раствор интенсивно перемешивали при 100°C в течение часа, с последующим выделением целевых продуктов известными методами. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 85%. $T_{\text{разл.}}=177-178^{\circ}\text{C}$ (этанол). ИК спектр, $\bullet \text{ см}^{-1}$: 2214 (CN), 3188 (NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), $\underline{\quad}$ м.д.: 1.78 (м, 4H, 2CH_2), 2.53 (м, 2H, CH_2), 2.62 (м, 2H, CH_2), 6.69 (с, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.06 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 8.02 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{Ar}), 12.18 (с, 1P, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3), $\underline{\quad}$ м.д.: 21.4, 22.4, 23.7, 23.8, 55.5, 98.3, 100.5, 113.6, 114.0, 130.0, 130.1, 130.2, 132.7, 148.4, 150.2, 163.1, 163.9, 189.4. Найдено, %: С 62.80, Н 4.77, N 7.32, S 8.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 62.81, Н 4.74, N 7.33, S 8.38. Полученное соединение 1 представляет собой красное кристаллическое вещество, растворимое в хлороформе, толуоле, ацетоне, не растворимое в воде и гексане.

30

35

40



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 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].

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 внутривентриально 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 соединения 1.

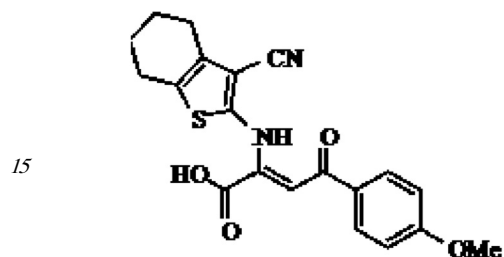
Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1	50	>1500	26,2
2	50	>1500	22,4
Конт- роль	-	-	10,0
Ортофен	10[ЕД ₅₀]	74	26,2

Как видно из таблицы, заявляемое соединение 1 проявляет выраженную

анальгетическую активность и более чем в 20 раз менее токсично, чем препарат сравнения - ортофен, используемый в медицине. Таким образом, 4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновая кислота 1 более эффективна чем структурный аналог и значительно менее токсична чем применяемые в медицинской практике препараты, что делает возможным ее использование для создания новых лекарственных средств целенаправленного действия.

(57) Формула изобретения

Применение 4-(4-Метоксифенил)-4-оксо-2-[(3-(циано)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновой кислоты:



в качестве анальгетического средства.

20

25

30

35

40

45