



(51) МПК
C07D 333/52 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 333/52 (2021.08); A61K 31/381 (2021.08); A61P 29/00 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021119244, 29.06.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 29.06.2021

Дата регистрации:
 05.09.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.06.2021

(45) Опубликовано: 05.09.2022 Бюл. № 25

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

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

(73) Патентообладатель(и):

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

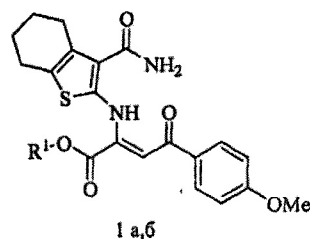
(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2503671 C1, 10.01.2014. US
 6143777 A, 07.11.2000. Shipilovskikh, S.A.,
 Vaganov, V.Y., Makhmudov, R.R., Rubtsov, A.E.
 4-Aryl-4-oxo-2-[(3-thiophen-2-yl)amino]but-2-
 enamides. Russian Journal of General Chemistry,
 90(4), 583-589, 2020.

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АМИДОВ 2-[(1,4-ДИОКСО-1-R¹-4-(4-МЕТОКСИФЕНИЛ)БУТ-2-ЕН-2-ИЛ)АМИНО
]-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[б]ТИОФЕН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ
 АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению амидов 2-[(1,4-диоксо-1-R¹-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоновых кислот 1 а,б общей формулы 1 в качестве анальгетического лекарственного средства. Технический результат: обнаружено, что амиды 2-[(1,4-диоксо-1-R¹-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоновых кислот обладают анальгетической активностью и могут быть

применимы в качестве анальгетического лекарственного средства. 1 табл.



1 а,б

1: R¹= Me(а); Et(б).



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 333/52 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 333/52 (2021.08); A61K 31/381 (2021.08); A61P 29/00 (2021.08)(21)(22) Application: **2021119244, 29.06.2021**(24) Effective date for property rights:
29.06.2021Registration date:
05.09.2022

Priority:

(22) Date of filing: **29.06.2021**(45) Date of publication: **05.09.2022** Bull. № 25

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Shipilovskikh Sergej Aleksandrovich (RU),
Rutsov Aleksandr Evgenevich (RU),
Makhmudov Ramiz Ragibovich (RU),
Shipilovskikh Darya Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Permskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet"
(PGNIU) (RU)**(54) **APPLICATION OF 2-[(1,4-DIOXO-1-R¹-4-(4-METHOXYPHENYL)BUT-2-ENE-2-YL)AMINO]-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZO[b]THIOPHENE-3-CARBOXYLIC ACID AMIDES AS AN ANALGESIC MEDICINAL PRODUCT**

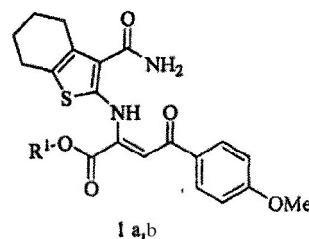
(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to an application of 2-[(1,4-dioxo-1-R¹-4-(4-methoxyphenyl)but-2-ene-2-yl)amino]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylic acid amides 1 a,b by the general formula 1 as an analgesic medicinal product.

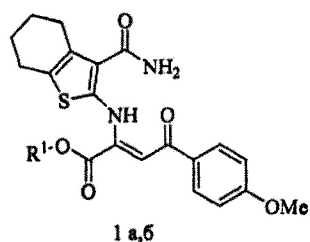
EFFECT: 2-[(1,4-dioxo-1-R¹-4-(4-methoxyphenyl)but-2-ene-2-yl)amino]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylic acid amides are shown to have an analgesic activity and be applicable as an analgesic

medicinal product.

**1: R¹= Me(a); Et(b).**

1 cl, 1 tbl

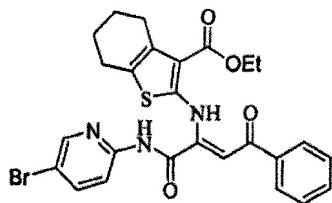
Изобретения относятся к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса замещенных 2-амино-4-арил-4-диоксобутановых кислот, а именно к амидам 2-[(1,4-диоксо-1-R¹-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновых кислот 1 а,б общей формулы:



1: R¹= Me(а); Et(б).

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

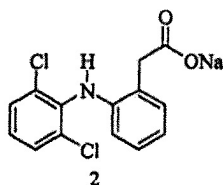
Аналогом по структуре заявляемым соединениям является этиловый эфир 2-[(1,4-диоксо-1-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-4-фенилбут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 2, обладающий анальгетической активностью [пат. RU 2501795 C1 Рос. Федерация. №2012141788/04; заявл. 01.10.12; опубл. 20.12.13, Бюл. №35] формулы:



Приведены данные по анальгетической активности;

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

Эталоном сравнения был выбран ортофен формулы:

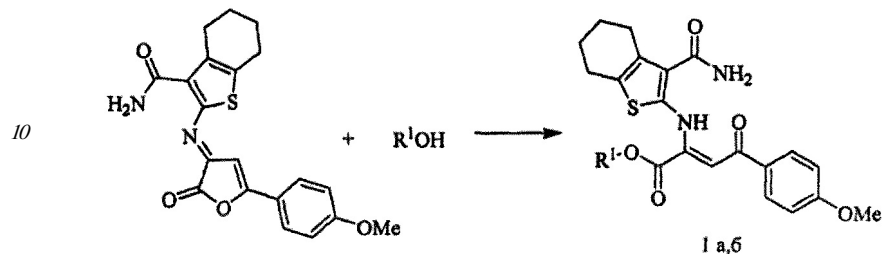


который широко применяется в лечебной практике и является аминопроизводным алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д, Лекарственные средства, - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - с. 170].

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

Поставленная задача достигается получением амидов 2-[(1,4-диоксо-1-R¹-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты, которые обладают анальгетической активностью.

Заявляемые соединения 1 а,б синтезируют взаимодействием амида 2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксо-фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоновой кислоты с метиловым или этиловым спиртом в среде соответствующего спирта, с добавлением одного эквивалента триэтиламина при температуре кипения соответствующего спирта с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



1: R¹= Me(а); Et(б).

Пример получения соединения 1 а: к суспензии 3,82 г (0,01 моль) амида 2-[(5-(4-метоксифенил)-2-оксо-фуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоновой кислоты в 30 мл абсолютного метанола прибавляют 1,01 г (0,01 моль) триэтиламина, выдерживают при температуре кипения спирта 1 час. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из метанола. Выход 3,44 г (83%), т.пл. 186-187°C (метанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1648 (CONH₂), 1734 (C¹=O), 3284, 3328, 3406 (NH). Спектр ЯМР ¹H, (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.80 (м, 4H, 2CH₂), 2.62 (м, 2H, CH₂), 2.72 (м, 2H, CH₂), 3.85 (с, 3H, OMe), 3.87 (с, 3H, OMe), 5.75 (уш. с, 1H, NH₂), 6.22 (уш. с, 1H, NH₂), 6.52 (с, 1H, C=CH), 6.93 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{аром}), 7.95 (м, J 8.8 Гц, 2H, H_{аром}), 11.89 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 60.82, Н 5.33, N 6.72, S 7.77. С₂₁Н₂₂Н₂О₅S. Вычислено, %:С 60.85, Н 5.35, N 6.76, S 7.74.

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

Соединение 1 б получают аналогично. Выход 3.42 г (80%), т.пл. 129-130°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1641 (CONH₂), 1730 (C¹=O), 3236, 3327, 3397 (NH). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.25 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.80 (м, 4H, 2CH₂), 2.62 (м, 2H, CH₂), 2.73 (м, 2H, CH₂), 3.86 (с, 3H, OMe), 4.28 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 5.67 (уш. с, 1H, NH₂), 5.90 (уш. с, 1H, NH₂), 6.52 (с, 1H, C=CH), 6.94 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{аром}), 7.95 (м, J 8.9 Гц, 2H, H_{аром}), 11.75 (с, 1H, NH). Найдено, %: С 61.66, Н 5.69, N 6.51, S 7.45. С₂₂Н₂₄Н₂О₅S. Вычислено, %:С 61.67, Н 5.65, N 6.54, S 7.48.

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

Острую токсичность (ЛД₅₀, мг/мл) соединений 1 а,б определяли по методу Г.Н. Першина [Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии // М., С.100, 109-117 (1971)]. Соединения 1 а,б вводили внутрибрюшинно белым мышам массой 16-18 г в виде взвеси в 2% крахмальной слизи и наблюдали за поведением и гибелью штатных в течение 10 суток. Для исследуемых соединений 1 а,б ЛД₅₀ составляет >1500 мг/кг.

Согласно классификации токсичности препаратов соединения 1 а,б 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 а,б изучали на беспородных мышах (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.Intemat.Pharmacodun.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°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

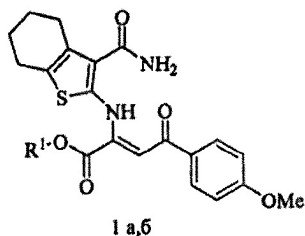
Анальгетическая активность и острая токсичность соединений 1 а,б.

Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1 а	50	>1500	25,8
1 б	50	>1500	31,0
Конт-роль	-	-	10,0
Ортофен	10[ЕД ₅₀]	74	26,2

Как видно из таблицы, заявляемые соединения 1 а,б проявляют выраженную анальгетическую активность и менее токсичны, чем препарат сравнения - ортофен. Следовательно, заявляемые соединения 1 а,б могут найти применение в медицинской практике в качестве анальгетических лекарственных средств.

(57) Формула изобретения

Применение амидов 2-[(1,4-диоксо-1- R^1 -4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоновой кислоты 1 а,б в качестве анальгетического лекарственного средства:



1: $R^1 = \text{Me(a); Et(б)}$.