



(51) МПК  
*C07D 333/68* (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 333/68 (2023.08); A61K 31/381 (2023.08); A61P 29/00 (2023.08)*

(21)(22) Заявка: 2023107944, 31.03.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 31.03.2023

Дата регистрации:  
 21.12.2023

Приоритет(ы):  
 (22) Дата подачи заявки: 31.03.2023

(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),  
 Липин Дмитрий Владимирович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

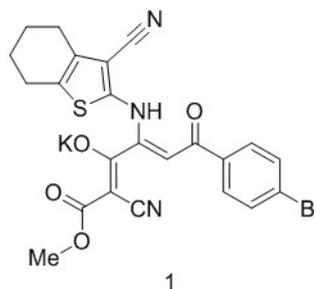
Федеральное государственное автономное  
 образовательное учреждение высшего  
 образования "Пермский государственный  
 национальный исследовательский  
 университет" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: Sharavyeva Yu. O. 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, no. 3, pp. 538-542. RU 2776070 C1, 13.07.2022. RU 2501795 C1, 20.12.2013. CN 108558848 A, 21.09.2018.

(54) 2-ЦИАНО-4-[6-(4-БРОМФЕНИЛ)-1,6-ДИОКСО-1-МЕТОКСИ-4-(3-ЦИАНО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[Б]ТИОФЕН-2-ИЛ)АМИНО]ГЕКСА-2,4-ДИЕН-3-ОЛАТ КАЛИЯ, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к 2-циано-4-[6-(4-бромфенил)-1,6-диоксо-1-метокси-4-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-2-ил)амино]гекса-2,4-диен-3-олату калия (1). Технический результат – получено соединение формулы 1, обладающее выраженной анальгетической активностью и низкой токсичностью. 1 табл., 3 пр.



1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07D 333/68* (2006.01)  
*A61K 31/381* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07D 333/68 (2023.08); A61K 31/381 (2023.08); A61P 29/00 (2023.08)*(21)(22) Application: **2023107944, 31.03.2023**(24) Effective date for property rights:  
**31.03.2023**Registration date:  
**21.12.2023**

Priority:

(22) Date of filing: **31.03.2023**(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),  
Lipin Dmitrii Vladimirovich (RU)**

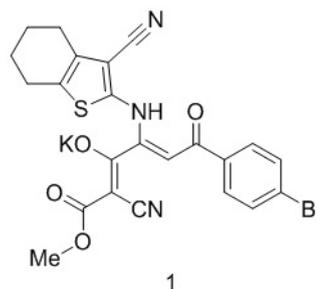
(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniia «Permskii gosudarstvennyi  
natsionalnyi issledovatel'skii universitet» (RU)**(54) **POTASSIUM 2-(4-BROMOPHENYL)-6-OXO-4-(PHENYLIMINO)-1,6-CYANO-1-((4-CYANO-3-TETRAHYDROBENZO[b]THIOPHEN-4,5,6,7-YL)AMINO)-2-ETOXYHEXA-2,4-DIENE-3-OLATE WITH ANALGESIC ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

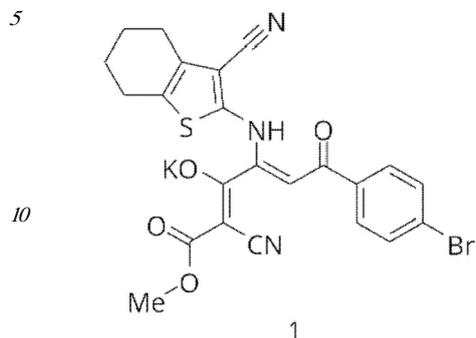
SUBSTANCE: invention relates to potassium 2-cyano-4-[6-(4-bromophenyl)-1,6-dioxo-1-methoxy-4-(3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)amino]hexa-2,4-dien-3-olate (1).



EFFECT: obtaining a compound of formula 1 with pronounced analgesic activity and low toxicity.

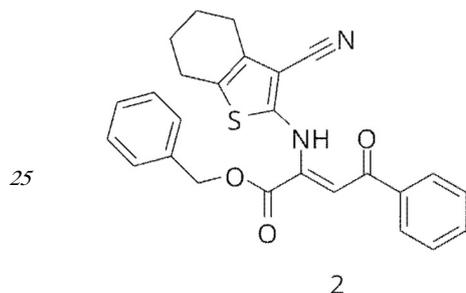
1 cl, 1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобутановых кислот, а именно к 2-циано-4-[6-(4-бромфенил)-1,6-диоксо-1-метокси-4-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]гекса-2,4-диен-3-олату калия, формулы:



который обладает анальгетической активностью, что позволяет предположить его  
15 использование в медицине в качестве лекарственного средства с анальгетическими свойствами.

Аналогом по структуре заявляемому соединению является бензиловый 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,  
20 Vol. 71, No. 3, pp. 538-542] формулы:



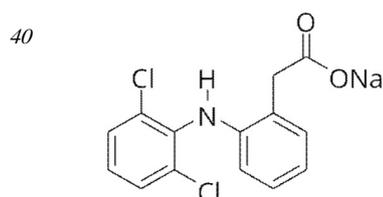
Приведены данные по анальгетической активности:

30

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

35

Эталоном сравнения был выбран ортофен, формулы:



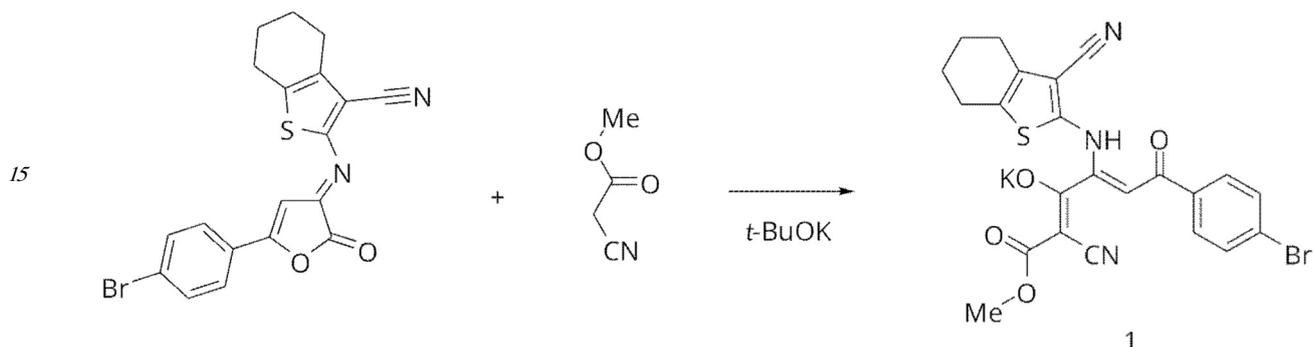
который широко применяется в лечебной практике и является аминопроизводным  
алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные  
средства.- 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005.- с. 170].

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 2-циано-4-[6-(4-бромфенил)-1,6-диоксо-1-метокси-4-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]гекса-2,4-диен-3-олата калия, который обладает анальгетической активностью.

Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием нитрила 2-[(5-(4-бромфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты с метиловым эфиром цианоуксусной кислоты и третбутилатом калия в среде абсолютного диоксана при 50°C с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



Пример 1. Получение соединения 1: к раствору 4,11 г (0,01 моль) нитрила 2-[(5-(4-бромфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты в 25 мл безводного диоксана прибавляли 0,99 г (0,01 моль) метилового эфира цианоуксусной кислоты, к полученной смеси добавили 1,12 г (0,01 моль) t-BuOK, полученный раствор нагревали до 50°C и выдерживали в течение 60 мин, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана.

Выход 71%, желтые кристаллы, т.пл. 150-151°C (дихлорметан). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ), d, м.д.: 14.09 с (1H, NH), 7.84 м (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.28 м (2H,  $\text{H}_{\text{аром}}$ ), 5.88 с (1H, CH), 3.43 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.28 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.59 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.37 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.76 м (4H,  $\text{CH}_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ), d, м. д.: 188.63, 181.97, 167.56, 150.89, 142.40, 136.02, 131.98, 129.96, 129.62, 128.45, 127.64, 121.23, 114.55, 105.39, 95.51, 92.72, 50.08, 24.19, 24.10, 23.10, 22.05, 21.50. Найдено, %: C, 59.34; H, 4.19; N, 8.62; S, 6.64.  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrKN}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C, 59.36; H, 4.15; N, 8.65; S, 6.60.

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

Пример 2. Острую токсичность ( $\text{LD}_{50}$ , 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  $\text{LD}_{50}$  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. Pharmacodun.

Et ther. 1957. - Vol. 11. - № 4 - S. 409-419].

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

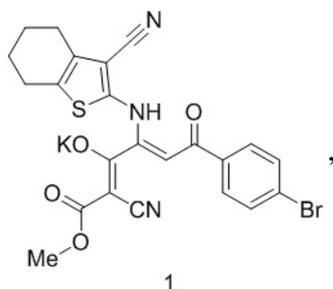
Анальгетическая активность и острая токсичность соединений 1,2.

| Соединения | Доза, мг/кг           | ЛД <sub>50</sub> мг/кг | Латентный период оборонительного рефлекса, с |
|------------|-----------------------|------------------------|--|
|            |                       |                        | 2 часа                                       |
| 1          | 50                    | >1500                  | 25,17  |
| 2          | 50                    | -                      | 22,17  |
| Контроль   | -                     | -                      | 10,0   |
| Ортофен    | 10[ЕД <sub>50</sub> ] | 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

2-циано-4-[6-(4-бромфенил)-1,6-диоксо-1-метокси-4-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]гекса-2,4-диен-3-олат калия



обладающий анальгетической активностью.