



(51) МПК
C07D 495/00 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 495/00 (2022.02); *C07D 409/14* (2022.02); *C07D 417/14* (2022.02); *A61P 29/00* (2022.02); *A61K 31/427* (2022.02); *A61K 31/38* (2022.02)

(21)(22) Заявка: 2021119238, 29.06.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
29.06.2021Дата регистрации:
13.07.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.06.2021

(45) Опубликовано: 13.07.2022 Бюл. № 20

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

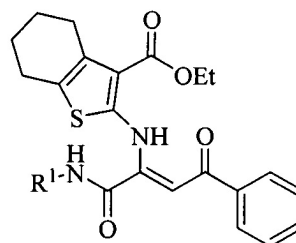
о поиске: RU 2501795 C1, 20.12.2013. RU
2389724 C1, 20.05.2010. US 6143777 A1,
07.11.2000.

(54) **ЭТИЛОВЫЕ ЭФИРЫ 2-[(1,4-ДИОКСО-4-ФЕНИЛ-1-(R¹-АМИНО)БУТ-2-ЕН-2-ИЛ)АМИНО]4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[b]ТИОФЕН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

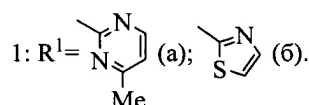
(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса 2-амино-4-арил-4-диоксобутановых кислот. Предложенные этиловые эфиры 2-[(1,4-диоксо-4-фенил-1-(R¹-амино)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 1 а,б общей формулы обладают анальгетической активностью. Этиловые эфиры 2-[(1,4-диоксо-4-фенил-1-(R¹-амино)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты 1 а,б, получают взаимодействием этилового эфира 2-[(2-оксо-5-фенил-3(2H)-фуранилиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты с 2-амино-4-метилпиримидином или 2-аминотиазолом. Полученную смесь выдерживают при 100°C 4 часа с последующим выделением

целевых продуктов известными методами. Технический результат: получены соединения с высокими выходами, обладающие выраженной анальгетической активностью, а также низкой токсичностью. 1 табл.



1 а,б





(51) Int. Cl.
C07D 495/00 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/38 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

C07D 495/00 (2022.02); *C07D 409/14* (2022.02); *C07D 417/14* (2022.02); *A61P 29/00* (2022.02); *A61K 31/427* (2022.02); *A61K 31/38* (2022.02)

(21)(22) Application: **2021119238, 29.06.2021**(24) Effective date for property rights:
29.06.2021Registration date:
13.07.2022

Priority:

(22) Date of filing: **29.06.2021**(45) Date of publication: **13.07.2022** Bull. № 20

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Shipilovskikh Sergej Aleksandrovich (RU),
 Rubtsov 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)**

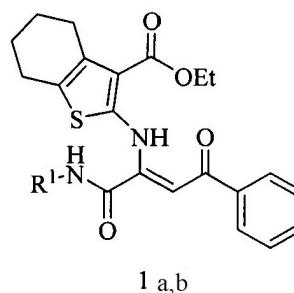
(54) **ETHYL ESTERS OF 2-[(1,4-DIOXO-4-PHENYL-1-(R¹-AMINO)BUT-2-EN-2-IL)AMINO]4,5,6,7-TETRAHYDROBENZO[b]THIOPHENE-3-CARBOXYLIC ACID WITH ANALGESIC ACTIVITY**

(57) Abstract:

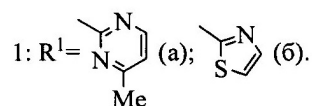
FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to the field of organic chemistry, to new biologically active substances of the class 2-amino-4-aryl-4-dioxobutane acids. The proposed ethyl esters are 2-[(1,4-dioxo-4-phenyl-1-(R¹-amino)but-2-en-2-yl)amino]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylic acid 1 a, b of the general formula have analgesic activity. Ethyl esters of 2-[(1,4-dioxo-4-phenyl-1-(R¹-amino)but-2-en-2-yl)amino]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylic acid 1 a,b are obtained by the interaction of ethyl ether 2-[(2-oxo-5-phenyl-3(2H)-furanilidene)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxylic acid with 2-amino-4-methylpyrimidine or 2-aminothiazole. The resulting mixture is kept at 100°C for 4 hours, followed by the isolation of the target products by known methods.

EFFECT: compounds with high yields, having pronounced analgesic activity, as well as low toxicity were obtained.

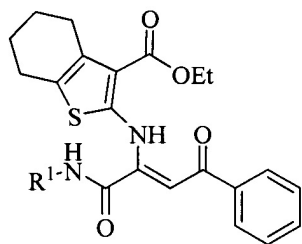


1 a, b

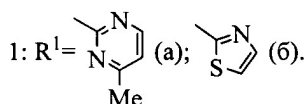


1 cl, 1 tbl

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

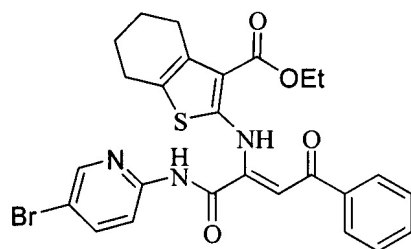


1 а,б



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

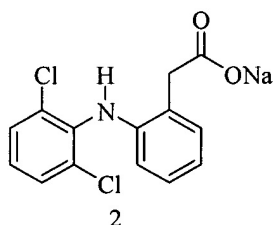
Аналогом по структуре заявляемым соединениям является этиловый эфир 2-[(1,4-диоксо-1-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-4-фенилбут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 2, обладающий анальгетической активностью [пат. RU2501795 C1 Рос. Федерация. №2012141788/04; заявл. 01.10.12; 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:



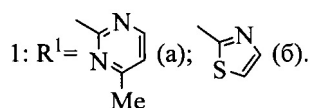
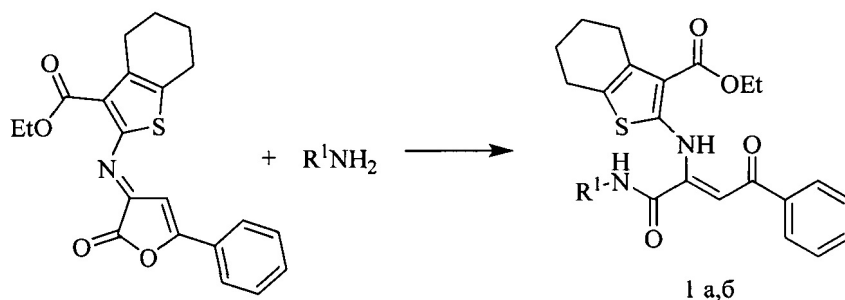
который широко применяется в лечебной практике и является аминопроизводным алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - с. 170].

Задачей изобретения является поиск в ряду производных 2-амино-4-арил-4-

диоксобутановых кислот веществ с выраженным анальгетическим действием и низкой токсичностью.

Поставленная задача достигается получением этиловых эфиров 2-[(1,4-диоксо-4-фенил-1-(R¹-амино)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 этилового эфира 2-[(2-оксо-5-фенил-3(2H)-фуранилиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты с R¹-аминами в среде абсолютного толуола при 100°C с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



Пример получения соединения 1 а: к раствору 3,81 г (0,01 моль) этилового эфира 2-[(2-оксо-5-фенил-3(2H)-фуранилиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты в 30 мл абсолютного толуола прибавляют 1,09 г (0,01 моль) 2-амино-4-метилпиримидина и выдерживают при 100°C 4 часа. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход 3.63 г (74%), т.пл. 172-173°C (изопропанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1671 (CONH), 1738, (COOEt), 3186, 3351 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.31 т (3H, CH₃CH₂O, J_{HH}=7.2 Гц), 1.76 м (4H, 2CH₂), 2.40 с (3H, CH₃), 2.57 м (2H, CH₂), 2.80 м (2H, CH₂), 4.37 кв (2H, CH₃CH₂O, J_{HH}=J 7.1 Гц), 6.19 с (1H, C=CH), 6.83 м (2H, H_{аром}), 7.22 м (3H, H_{аром}), 7.45 м (2H, H_{аром}), 8.43 с (1H, NH), 10.21 с (1H, NH). Найдено, %: С 63.60; Н 5.37; N 11.43; S 6.52. С₂₆Н₂₆Н₄О₄S. Вычислено, %: С 63.66; Н 5.34; N 11.42; S 6.54.

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

Соединение 1 б получают аналогично. Выход 4.09 г (85%), т.пл. 200-201°C (изопропанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1663 (CONH), 1718, (COOEt), 3234, 3439 (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м. д.: 1.38 т (3H, CH₃CH₂O, J_{HH}=7.2 Гц), 1.74 м (4H, 2CH₂), 2.63 м (2H, CH₂), 2.75 м (2H, CH₂), 4.35 кв (2H, CH₃CH₂O, J_{HH}=J 7.2 Гц), 6.25 с (1H, C=CH), 7.38 м (5H, H_{аром}), 7.62 м (2H, H_{аром}), 8.12 с (1H, NH), 10.44 с (1H, NH). Найдено, %: С 59.83; Н 4.85; N 8.72; S 13.36. С₂₄Н₂₃Н₃О₄S₂. Вычислено, %: С 59.86; Н 4.81; N 8.73; S 13.31.

Полученное соединение 1 б представляет собой желтое кристаллическое вещество, растворимое в ДМСО, толуоле, ацетоне, нерастворимое 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 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 исследуемых соединений 1 а,б ЛД₅₀ составляет >1500 мг/кг.

5 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].

10 Анальгетическую активность соединений 1 а,б 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].

15 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

20 Анальгетическая активность и острая токсичность соединений 1 а,б.

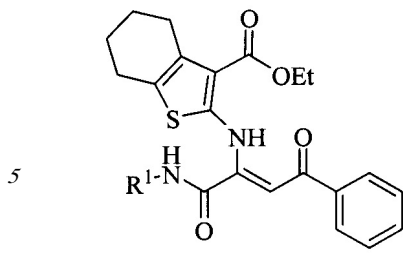
Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1 а	50	>1500	24,4
1 б	50	>1500	25,5
Контроль	-	-	10,0
Ортофен	10[ЕД ₅₀]	74	26,2

35 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.

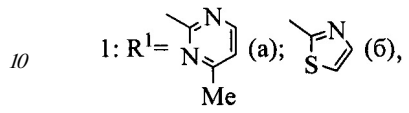
40 (57) Формула изобретения

Этиловые эфиры 2-[(1,4-диоксо-4-фенил-1-(R¹-амино)бут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 1 а,б:

45



1 a,б



обладающие анальгетической активностью.

15

20

25

30

35

40

45