



(51) МПК  
*C07D 333/68* (2006.01)  
*C07D 409/12* (2006.01)  
*A61K 31/381* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012141788/04, 01.10.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 01.10.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 01.10.2012

(45) Опубликовано: 20.12.2013 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: RU 2389724 C1, 20.05.2010. US 6143777 A1, 07.11.2000.

Адрес для переписки:

614990, г.Пермь, ул. Букирева, 15, ПГНИУ,  
 пат.пов. А.А. Онорину, рег.№ 126

(72) Автор(ы):

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

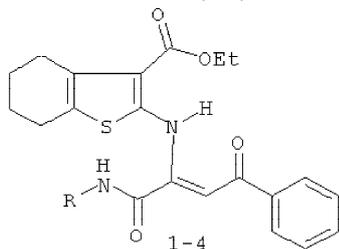
(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет" (RU),  
 Общество с ограниченной ответственностью "Лактон" (RU)

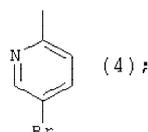
(54) N-R-АМИДЫ (Z)-2-[(3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ)-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[b]ТИЕН-2-ИЛ)АМИНО]-4-ФЕНИЛ-4-ОКСОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ, ОБЛАДАЮЩИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к N-R-амидам (Z)-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил)амино]-4-фенил-4-оксобут-2-еновых кислот (1-4) общей формулы:



R=Bz (1) ; Et (2) ; Ad (3) ;



Амиды кислот (1-4) получают взаимодействием этилового эфира 2-[(2-оксо-5-фенил-(2H)-фуранилиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты с R-аминами в среде абсолютного толуола при 25-110°C, с последующим выделением целевого продукта известными методами. Технический результат: получены новые соединения с высоким выходом, обладающие выраженной анальгетической активностью, а также низкой токсичностью. 2 табл., 5 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07D 333/68* (2006.01)  
*C07D 409/12* (2006.01)  
*A61K 31/381* (2006.01)  
*A61P 29/00* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012141788/04, 01.10.2012**(24) Effective date for property rights:  
**01.10.2012**

Priority:

(22) Date of filing: **01.10.2012**(45) Date of publication: **20.12.2013 Bull. 35**

Mail address:

**614990, g.Perm', ul. Bukireva, 15, PGNIU,  
pat.pov. A.A. Onorinu, reg.№ 126**

(72) Inventor(s):

**Shipilovskikh Sergej Aleksandrovich (RU),  
Makhmudov Ramiz Ragibovich (RU),  
Rubtsov Aleksandr Evgen'evich (RU)**

(73) Proprietor(s):

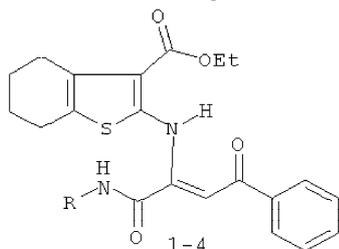
**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe  
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego  
professional'nogo obrazovanija "Permskij  
gosudarstvennyj natsional'nyj issledovatel'skij  
universitet" (RU),  
Obshchestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju  
"Lakton" (RU)**

(54) **N-R-AMIDES OF (Z)-2-[(3-ETHOXYCARBONYL)-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZO [b]THIEN-2-YL)AMINO]-4-PHENYL-4-OXOBUT-2-ENOIC ACIDS, HAVING ANALGESIC ACTIVITY**

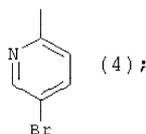
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to N-R- amides of (Z)-2-[(3-(ethoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thien-2-yl)amino]-4-phenyl-4-oxobut-2-enoic acids (1-4) of general formula:



R=Bz (1) ; Et (2) ; Ad (3) ;

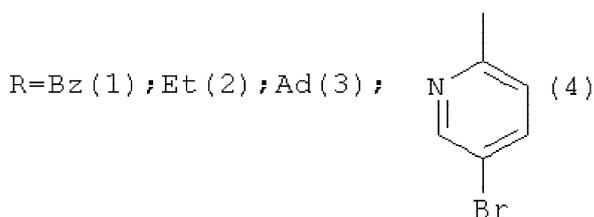
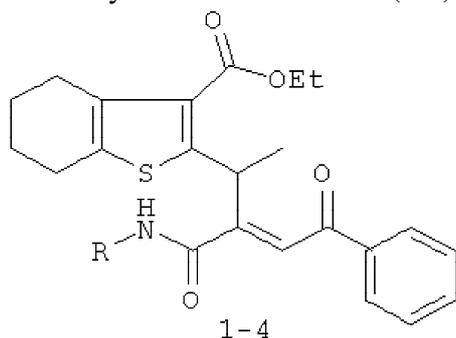


Acid amides (1-4) are obtained by reacting ethyl ether of 2-[(2-oxo-5-phenyl-(2H)-furan-2-ylidene)amino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxylic acid with R-amines in a medium of pure toluene at 25-110°C, followed by separation of the end product using known techniques.

EFFECT: obtaining novel compounds with high output, having marked analgesic activity and low toxicity.

2 tbl, 5 ex

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса 2-амино-4-арил-4-диоксобутановых кислот, а именно к N-R-амидам (Z)-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил)амино]-4-фенил-4-оксобут-2-еновых кислот (1-4) общей формулы:

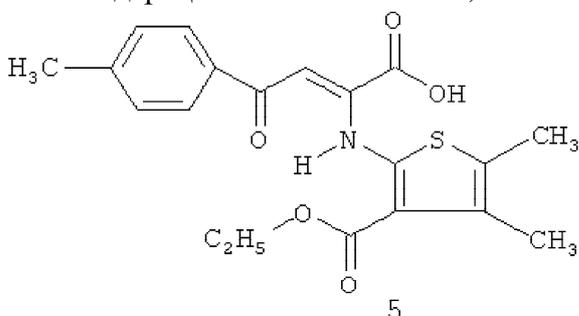


25

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

30

Аналогом по структуре заявляемым соединениям является 4-(4-метилфенил)-4-оксо-2-[3-этоксикарбонил-4,5-диметилтиофен-2 иламино]бут-2-еновая кислота (5), обладающая противовоспалительной и анальгетической активностью [пат. 2389724, Рос. Федерация. №2008151813/04; заявл. 25.12.08; опубл. 20.05.10, Бюл. №14] формулы:



40

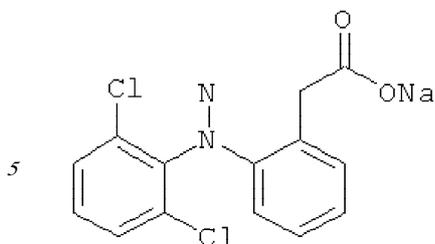
Приведены данные по анальгетической активности:

45

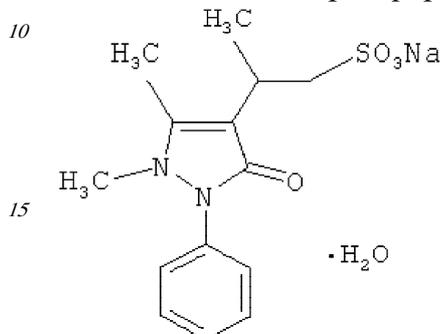
Соединение	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, через 2 часа в с
5	>1000	23,5

Эталоном сравнения выбран ортофен формулы:

50



и метамизол натрия формулы:



20

которые широко применяется в лечебной практике и являются аналогами по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 16-е изд., перераб., испр. и доп.- М.: ООО «Новая волна», 2010. - с.175,164].

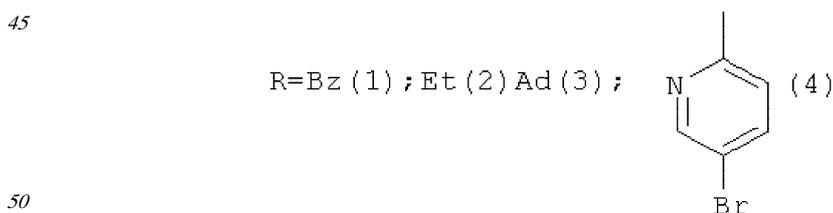
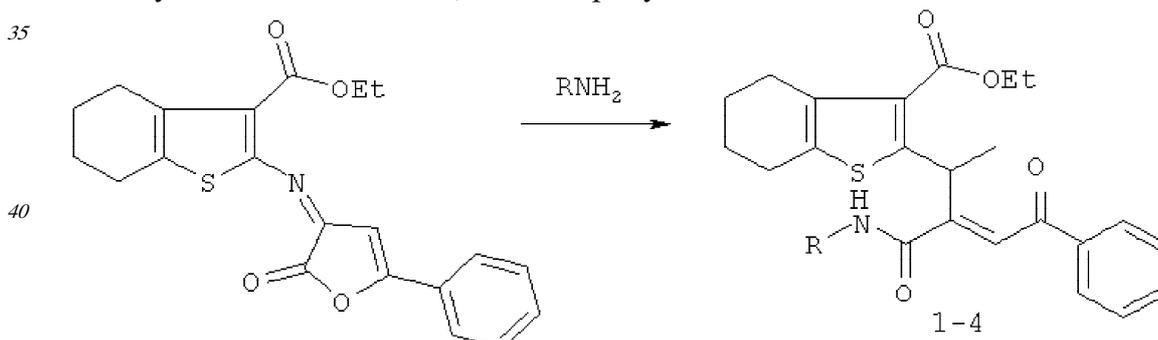
25

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 N-R-амидов (Z)-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил)амино]-4-фенил-4-оксобут-2-еновых кислот, которые обладают анальгетической активностью.

30

Заявляемые соединения (1-4) синтезируют взаимодействием этилового эфира 2-[(2-оксо-5-фенил-3(2H)-фурилиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты с R-аминами в среде абсолютного толуола при 25-110°C с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



Пример 1. Получение N-бензиламида (Z)-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил)амино]-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (1). К

раствору 3,81 г (0,01 моль) этилового эфира 2-[(2-оксо-5-фенил-3(2Н)-фуранилиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты в 30 мл абсолютного толуола прибавляют 1,07 г (0,01 моль) бензиламина и выдерживают при комнатной температуре 24 часа. Смесь охлаждают до 0°С, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход 3,10 г (63,54%). Т.пл. 176-177°С. Найдено, %: С 68,80; Н 5,79; N 5,73; O 13,08; S 6,55 C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 68,83; Н 5,78; N 5,73; O 13,10; S 6,56. ИК-спектр (ФСМ 1202, вазелиновое масло, ν, см<sup>-1</sup>): 3400 (NH), 1713 (COO), 1672. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (Varian Mercury 300 (300 MHz), ДМСО-d<sub>6</sub>, ГМДС, δ, м.д.): 1,39 (т, J 6,9 Гц, 3H, Me), 1,75 (м, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,51 (м, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,73 (м, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 4,38 (кв, J 6,9 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4,46 (д, J 6,0 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,35 (с, 1 H, C=CH), 7,33-8,06 (м, 10H, аром.), 9,62 (т, J 6,0 Гц, 1 H, NH), 13,19 (с, 1H, NH).

Полученное соединение 1 представляет собой желтое кристаллическое вещество, растворимое в хлороформе, толуоле, ацетоне, нерастворимое в воде и гексане.

Пример 2. Получение N-этил (Z)-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил)амино]-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (2). К раствору 3,81 г (0,01 моль) этилового эфира 2-[(2-оксо-5-фенил-3(2Н)-фуранилиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты в 30 мл абсолютного толуола прибавляют 0,45 г (0,01 моль) этиламина и выдерживают при комнатной температуре 24 часа. Смесь охлаждают до 0°С, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход 3,17 г (74,41%). Т.пл. 155-156°С. Найдено, %: С 64,77; Н 6,15; N 6,59; O 15,03; S 7,50 C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 64,77; Н 6,14; N 6,57; O 15,00; S 7,52. ИК-спектр (ФСМ 1202, вазелиновое масло, ν, см<sup>-1</sup>): 3328 (NH), 1716 (COO), 1663. Спектр ЯМ <sup>1</sup>H (Varian Mercury 300 (300 MHz), ДМСО-d<sub>6</sub>, ГМДС, δ, м.д.): 1,19 (т, J 7,5 Гц, 3H, Me), 1,40 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 1,76 (м, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,62 (м, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,74 (м, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 3,28-3,34 (м, 2H, CH<sub>2</sub>N), 4,39 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 6,30 (с, 1H, C=CH), 7,54-8,09 (м, 5H, аром.), 9,09 (т, J 5,7 Гц, 1H, NH), 13,24 (с, 1H, NH).

Полученное соединение 2 представляет собой оранжевое кристаллическое вещество, растворимое в хлороформе, толуоле, ацетоне, нерастворимое в воде и гексане.

Пример 3. Получение N-адамантиламида (Z)-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил)амино]-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (3). К раствору 3,81 г (0,01 моль) этилового эфира 2-[(2-оксо-5-фенил-3(2Н)-фуранилиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты в 30 мл абсолютного толуола прибавляют 1,51 г (0,01 моль) аминоадамантиана и выдерживают при комнатной температуре 24 часа. Смесь охлаждают до 0°С, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход 5,17 г (97,00%). Т.пл. 200-201°С. Найдено, %: С 69,93; Н 6,81; N 5,25; O 11,99; S 6,05 C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 69,90; Н 6,81; N 5,26; O 12,01; S 6,02. ИК-спектр (ФСМ 1202, вазелиновое масло, ν, см<sup>-1</sup>): 3281 (NH), 1713 (COO), 1665. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (Varian Mercury 300 (300 MHz), ДМСО-d<sub>6</sub>, ГМДС, δ, м.д.): 1,39 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 1,70 и 2,11 (2с, 15H, адамантам), 1,77 (м, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,63 (м, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,75 (м, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 4,39 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 6,20 (с, 1H, C=CH), 7,54-7,67 (м, 3H, аром.), 8,03 (д, J 7,2 Гц, 2H, аром.), 8,58 (с, 1 H, NH), 13,27 (с, 1 H, NH).

Полученное соединение 3 представляет собой оранжевое кристаллическое вещество, растворимое в хлороформе, толуоле, ацетоне, нерастворимое в воде и гексане.

Пример 4. Получение M-2-(5-бромпиридил)-амида (Z)-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-

тетрагидробензо[*b*]тиен-2-ил)амино]-4-фенил-4-оксобут-2-еновой кислоты (4). 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 1,73 г (0,01 моль) 5-бром-2-аминопиридина и кипятим в течении 180 мин. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход 4,03 г (72,77%). Т.пл. 188-189°C. Найдено, %: С 56,33; Н 4,37; Br 14,43; N 7,55; O 11,55; S 5,80. С<sub>26</sub>Н<sub>24</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 56,32; Н 4,36; Br 14,41; N 7,58; O 11,54; S 5,78.

ИК-спектр (ФСМ 1202, вазелиновое масло, ν, см<sup>-1</sup>): 3352 (NH), 1740 (COO), 1670. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (Varian Mercury 300 (300 MHz), CDCl<sub>3</sub>, ГМДС, δ, м.д.): 1,40 (т, J 6,9 Гц, 3H, Me), 1,76 (м, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,58 (м, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 2,77 (м, 2H, (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>), 4,36 (кв, J 6,9 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>O), 6,17 (с, 1H, C=CH), 6,67 (с, 1H, NH), 7,22-8,39 (м, 8H, аром.), 10,49 (с, 1H, NH).

Полученное соединение 4 представляет собой бежевое кристаллическое вещество, растворимое в хлороформе, толуоле, ацетоне, нерастворимое в воде и гексане.

Пример 5. Биологическая активность соединений (1-4). Острую токсичность (ЛД<sub>50</sub>), мг/мл соединения (1-4) изучали на белых мышах (самках) массой 16-18 г при однократном внутрибрюшинном введении. За животными вели наблюдение в течение 10 суток, фиксируя поведение, интенсивность и характер двигательной активности, наличие и характер судорог, координацию движений, тонус скелетной мускулатуры, реакции на тактильные, звуковые и световые раздражители, частоту и глубину дыхательных движений, ритм сердечных сокращений, состояние волосяного и кожного покрова, окраску видимых слизистых оболочек, потребление воды и пищи, изменение массы тела.

Рассчитывали острую токсичность, соблюдая рекомендации государственного фармакологического комитета по изучению общетоксического действия биологически активных веществ [Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств. Утв. 25,12,97 / Вестн, фармакоп. комитета. - 1998. - №1. - С.27-32.]

Для исследуемого соединения (1-4) ЛД<sub>50</sub> составляет > 1500 мг/кг.

Согласно классификации токсичности препаратов соединения (1-4) 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 (1-4) 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. Intermed. Pharmacodyn. Et ther. 1957. - Vol.11. - №4 - S. 409-419].

Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно 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 метамизолом натрия и ортофеном. Результаты испытаний представлены в таблице:

Анальгетическая активность и острая токсичность соединений (1-4).			
Соединения	Доза, мг/кг	ЛД <sub>50</sub> мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
Контроль	-	-	10,0

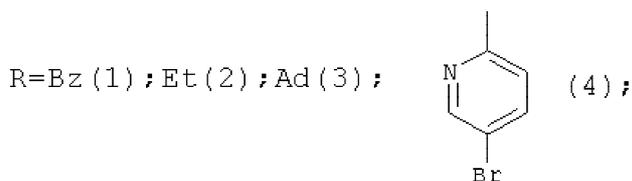
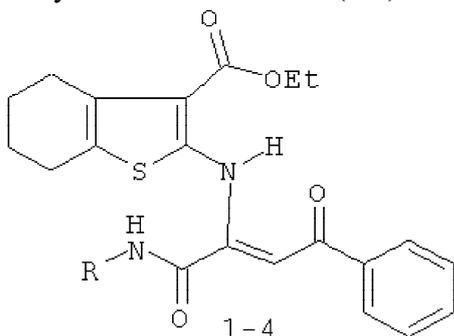
Ортофен	10[ЕД <sub>50</sub> ]	74	26,2
Метамизол натрия	93[ЕД <sub>50</sub> ]	3300	16,33
1	50	>1500	22,6
2	50	>1500	16,2
3	50	>1500	14,8
4	50	>1500	22,4

Как видно из таблицы, заявляемые соединения (1-4) проявляют выраженную анальгетическую активность и менее токсичны, чем препарат сравнения - ортофен.

Следовательно, заявляемые соединения (1-4) могут найти применение в медицинской практике в качестве анальгетических лекарственных средств.

#### Формула изобретения

N-R-амиды (Z)-2-[(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиен-2-ил)амино]-4-фенил-4-оксобут-2-еновых кислот (1-4) общей формулы:



обладающие анальгетической активностью.