



(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: 2023107947, 31.03.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 31.03.2023

Дата регистрации:  
 05.12.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.03.2023

(45) Опубликовано: 05.12.2023 Бюл. № 34

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),  
 Силайчев Павел Сергеевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

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

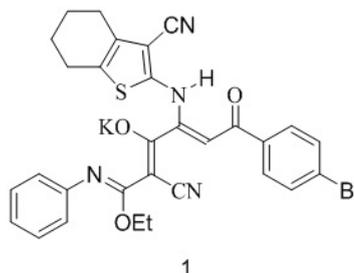
(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: С. А. ШИПИЛОВСКИХ И ДР.  
 Рециклизация 3-(тиофен-2-ил)имино-3Н-фуран-  
 2-онов под действием производных  
 циануксусной кислоты, ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ  
 ХИМИИ, 2020, том 90, 5, стр. 708-714. RU  
 2776070 C1, 13.07.2022. YU. O. SHARAVYEVA  
 ET AL. Synthesis, analgesic and antimicrobial  
 activity of substituted (см. прод.)

(54) 6-(4-БРОМФЕНИЛ)-6-ОКСО-1-(ФЕНИЛИМИНО)-2-ЦИАНО-4-((3-ЦИАНО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[*b*]ТИОФЕН-2-ИЛ)АМИНО)-1-ЭТОКСИГЕКСА-2,4-ДИЕН-3-ОЛАТ КАЛИЯ, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, конкретно к 6-(4-бромфенил)-6-оксо-1-(фенилимино)-2-циано-4-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)-1-этоксигекса-2,4-диен-3-олату калия формулы 1, который обладает выраженной анальгетической активностью и низкой токсичностью и может найти применение в медицине в качестве лекарственного средства с

анальгетическими свойствами. 1 табл., 3 пр.



(56) (продолжение):

2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)-4-оксо-4-фенилбут-2-еноаты, RUSSIAN CHEMICAL BULLETIN, 2022, Vol. 71, No. 3, pp. 538-542.



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: **2023107947, 31.03.2023**(24) Effective date for property rights:  
**31.03.2023**Registration date:  
**05.12.2023**

Priority:

(22) Date of filing: **31.03.2023**(45) Date of publication: **05.12.2023** Bull. № 34

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),  
Silaichev Pavel Sergeevich (RU)**

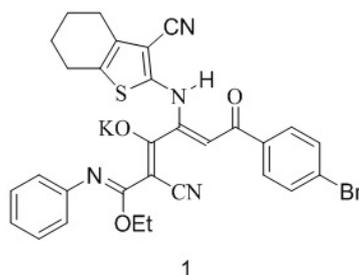
(73) Proprietor(s):

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

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

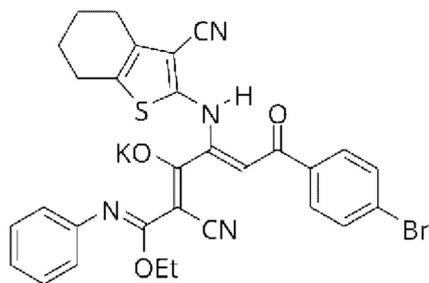
SUBSTANCE: invention relates to 6-(4-bromophenyl)-6-oxo-1-(phenylimino)-2-cyano-4-((3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)amino)-1-ethoxyhexa-2,4-dien-3-olate of potassium formula 1.



EFFECT: pronounced analgesic activity and low toxicity of a new compound that can be used in medicine as a medicinal product with analgesic properties.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

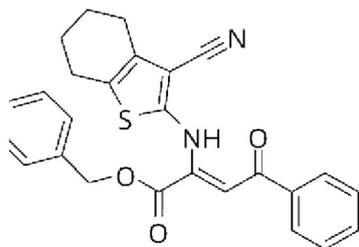
Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобутановых кислот, а именно к 6-(4-бромфенил)-6-оксо-1-(фенилимино)-2-циано-4-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)-1-этоксигекса-2,4-диен-3-олату калия 1,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



1

который обладает анальгетической активностью, что позволяет предположить его 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, Vol.71, No. 3, pp.538-542] формулы:

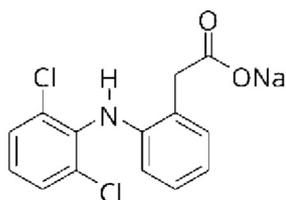


2

Приведены данные по анальгетической активности:

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

Эталоном сравнения был выбран ортофен формулы:

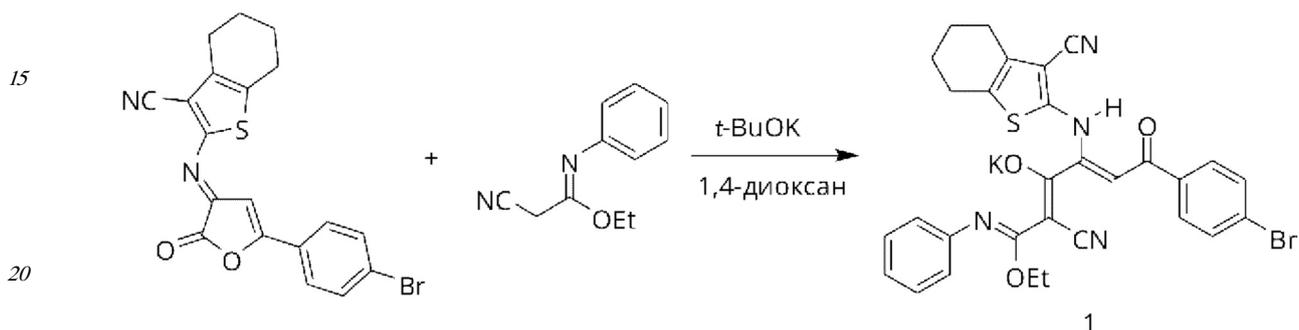


который широко применяется в лечебной практике и является аминопроизводным алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005.- с. 170].

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

Поставленная задача достигается получением 6-(4-бромфенил)-6-оксо-1-(фенилимино)-2-циано-4-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)-1-этоксигекса-2,4-диен-3-олат калия 1, который обладают анальгетической активностью.

Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием нитрила (E)-2-((5-(4-бромфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо [b]тиофен-3-карбоновой кислоты с этил N-фенил-2-цианоацетимидатом и трет-бутоксидом калия. Реакция протекает в безводном 1,4-диоксане при перемешивании и температуре 25°C в течение суток, с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



Пример 1: Получение соединения 1: к раствору 413 мг (1.0 ммоль) нитрила (E)-2-((5-(4-бромфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты в 20 мл безводного 1,4-диоксана прибавляют 188 мг (1.0 ммоль) этил N-фенил-2-цианоацетимидатом и 112 мг (1.0 ммоль) трет-бутоксид калия. Полученную реакционную массу интенсивно перемешивают при комнатной температуре 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 1,4-диоксаном и сушат. Выход 249 мг (39%), коричневое кристаллическое вещество, т.пл. 117.4-118.2°C (диоксана). Спектр ЯМР 1H (ДМСО-d<sub>6</sub>), d, м. д.: 1.06 т (3H, CH<sub>3</sub>), 1.83 м (4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.62 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.77 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.87 кв (2H, OCH<sub>2</sub>), 6.47 с (1H, C=CH), 7.27 м (2H, H<sub>аром</sub>), 7.41 м (2H, H<sub>аром</sub>), 7.80 м (3H, H<sub>аром</sub>), 8.01 м (2H, H<sub>аром</sub>), 14.01 с (1H, NH). Найдено, %: С 56.30; Н 3.77; N 8.79; S 5.04. C<sub>30</sub>H<sub>24</sub>BrKN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 56.34; Н 3.78; N 8.76; S 5.01.

Пример 2. Острую токсичность (ЛД<sub>50</sub>, 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 внутрибрюшинно 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 ЛД<sub>50</sub> 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

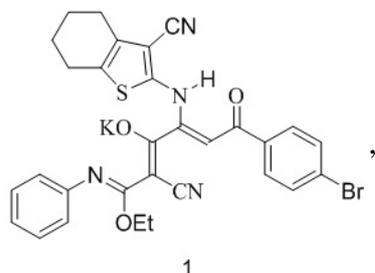
## Анальгетическая активность и острая токсичность соединения 1.

Соединения	Доза, мг/кг	ЛД <sub>50</sub> мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1	50	>1500	22,60
2	50	>1500	22,17
Конт- роль	-	-	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

6-(4-Бромфенил)-6-оксо-1-(фенилимино)-2-циано-4-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо [b]тиофен-2-ил)амино)-1-этоксигекса-2,4-диен-3-олат калия формулы 1



1

обладающий анальгетической активностью.