

СИНТЕЗ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ N-ЗАМЕЩЕННЫХ АМИДОВ 4-АРИЛ-4-ОКСО-2-[(3-ТИОФЕН-2-ИЛ)АМИНО]БУТ- 2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ

© 2020 г. С. А. Шипиловских^{a,b,*}, В. Ю. Ваганов^a, Р. Р. Махмудов^a, А. Е. Рубцов^a

^a Пермский государственный национальный исследовательский университет,
ул. Букирева 15, Пермь, 614990 Россия

^b Уральский федеральный университет имени первого Президента Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, 620002 Россия
*e-mail: shipilovskikh@psu.ru

Поступило в Редакцию 25 ноября 2019 г.
После доработки 25 ноября 2019 г.
Принято к печати 28 ноября 2019 г.

Взаимодействием производных 2-[(2-оксо-5-арилфуран-3(2*H*)-илиден)амино]тиофен-3-карбоновой кислоты с замещенными аминами получены новые N-замещенные амиды 4-арил-4-оксо-2-((3-тиофен-2-ил)амино)бут-2-еновых кислот. У ряда синтезированных соединений исследована антиноцицептивная активность.

Ключевые слова: антиноцицептивная активность, тиюфены Гевальда, 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-(тиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-он

DOI: 10.31857/S0044460X20040046

Замещенные производные аминотиофена Гевальда являются важными гетероциклами, обнаруженными в многочисленных биологически активных и природных соединениях [1–10]. Интерес к этому типу гетероциклов начинается от химии красителей до современного дизайна лекарств и многого другого. Традиционно замещенные 2-аминотиофены с электроноакцепторной группой, такие как циано-, сложноэфирная или амидная в положении 3 и алкильные, арильные или гетарильные группы в положении 4 или 5, получают с использованием реакции Гевальда [11–13].

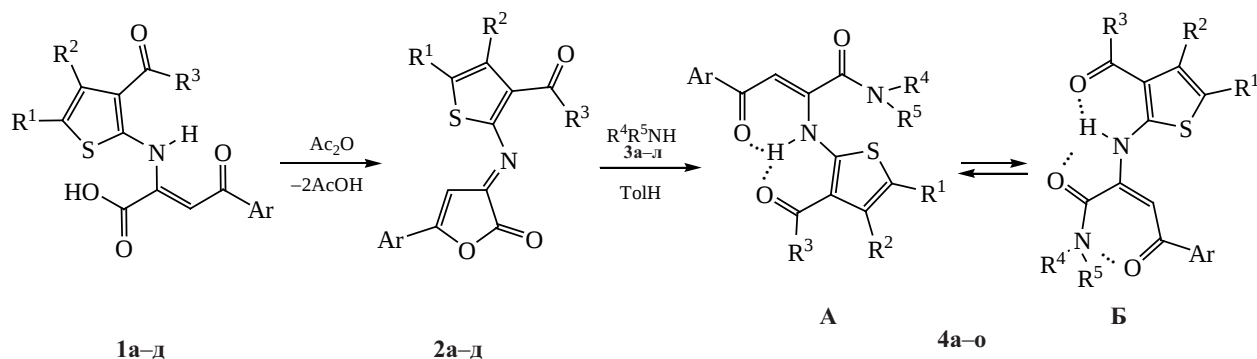
Соединения, содержащие в своей структуре 3-имино-3*H*-фуран-2-он, представлены в литературе немногочисленными примерами их получения [14, 15]. Ранее нами был предложен простой способ получения ряда этиловых эфиров 2-[5-арил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиденамино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновых кислот внутримолекулярной циклизацией (*Z*)-4-арил-4-оксо-2-[3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробен-

зо[*b*]тиофен-2-иламино]бут-2-еновых кислот под действием уксусного ангидрида [16], а также изучен ряд их химических свойств [17–19]. Вместе с тем, данный редкий тип производных 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-она представляется весьма перспективным с точки зрения высокой реакционной способности и возможного наличия в ряду производных фурана биологически активных соединений.

Ранее было показано, что 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-оны дециклизуются при взаимодействии с алифатическими аминами с образованием амидов 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот [20]. В данной работе нами предложены исследования в области синтеза новых 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов и изучено их взаимодействие с алифатическими, ароматическими, гетероароматическими и дизамещенными аминами.

Исходные 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов **2a–д** получены по известной литературной мето-

Схема 1.



1, 2, $R^3 = \text{OEt}$, $R^1+R^2 = -(\text{CH}_2)_4-$, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**a**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**б**), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (**в**); $R^1, R^2 = \text{CH}_3$, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (**г**); $R^3 = \text{NH}_2$, $R^1+R^2 = -(\text{CH}_2)_4-$, $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**д**); **3**, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{Ad}$ (**а**), Cy (**б**), Bn (**в**), Ph (**г**), $4\text{-EtOCOC}_6\text{H}_4$ (**д**), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**е**), 4-антипирил (**ж**); $R^4 = \text{Et}$, $R^5 = \text{Bn}$ (**з**), Et (**и**); $R^4+R^5 = -(\text{CH}_2)_5-$ (**к**), $-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ (**л**); **4**, $R^3 = \text{OEt}$, $R^1+R^2 = -(\text{CH}_2)_4-$, $\text{Ar} = \text{Ph}$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{Ad}$ (**а**), Ph (**б**), $4\text{-EtOCOC}_6\text{H}_4$ (**в**), 4-антипирил (**г**); $R^4+R^5 = -(\text{CH}_2)_5-$ (**д**); $R^4 = \text{Et}$, $R^5 = \text{Bn}$ (**е**); $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{Ad}$ (**ж**), Cy (**з**); $R^4+R^5 = -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$ (**и**); $R^4 = \text{Et}$, $R^5 = \text{Bn}$ (**к**), $R^5 = \text{Et}$ (**л**); $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{Cy}$ (**м**); $R^1, R^2 = \text{CH}_3$, $\text{Ar} = \text{Ph}$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**н**); $R^3 = \text{NH}_2$, $R^1+R^2 = -(\text{CH}_2)_4-$, $\text{Ar} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $R^4 = \text{H}$, $R^5 = \text{Bn}$ (**о**).

дике [16] внутримолекулярной циклизацией соответствующих 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **1а–д** в среде уксусного ангидрида. Соединения **2г, д** получены впервые (схема 1).

В ИК спектрах соединений **2г, д** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний лактонной карбонильной группы фуранового цикла при $1791\text{--}1794\text{ см}^{-1}$ и связи $\text{C}=\text{N}$ при $1599\text{--}1606\text{ см}^{-1}$. В спектрах ЯМР ^1H наблюдается синглет винильного протона C^4H фуранового цикла при $7.22\text{--}7.23\text{ м. д.}$

Взаимодействие 3-тиенилимино-3H-фуран-2-онов **2а–д** с алкил-, арил-, гетарил- и дизамещенными аминами в среде инертного апротонного растворителя протекает с образованием N-замещенных амидов бутеновых кислот **4а–о** (схема 1). В результате изученного взаимодействия было установлено, что атака аминогруппы направлена на атом углерода лактонной $\text{C}=\text{O}$ группы соединений **2а–д** и приводит к продуктам дециклизации фуранового цикла. Сложноэфирная группа в условиях проведения реакции не участвует во взаимодействии с аминами, что не противоречит литературным данным [21–23].

Соединения **4а–о** представляют собой кристаллические вещества оранжевого или желтого цвета, полученные с выходами до 97%. В ИК спектрах амидов **4а–о** присутствует полоса поглощения группы NH амидного фрагмента в области 3123--

3395 см^{-1} и полоса поглощения карбонильной группы в области $1652\text{--}1694\text{ см}^{-1}$.

Нами изучены спектры ЯМР ^1H соединений **4а–о** в растворах $\text{DMCO-}d_6$ и CDCl_3 . Установлено, что соединения **4а, д, ж–и, л–о** в растворах $\text{DMCO-}d_6$ существуют в форме **A** и характеризуются синглетом протона группы NH , вовлеченной в прочную внутримолекулярную водородную связь, при $12.38\text{--}13.58\text{ м. д.}$, сигналами протона группы NHCO при $8.13\text{--}10.94\text{ м. д.}$ и синглетом протона группы CH при $6.12\text{--}6.48\text{ м. д.}$

В растворах CDCl_3 соединения **4а, б** находятся в двух формах, **A** и **Б**. Наличие двух форм в растворах дейтерированного хлороформа, по-видимому, связано с большей термодинамической стабильностью вследствие нескольких внутримолекулярных водородных связей формы **Б**, которые разрушаются под действием более полярного $\text{DMCO-}d_6$, и выигрыш в энергии становится преобладающим для сольватированной формы **Б**. Форма **A** характеризуется синглетом протона группы NH , вовлеченной в прочную внутримолекулярную водородную связь, при $13.14\text{--}14.86\text{ м. д.}$, синглетом протона группы CH при $6.20\text{--}7.23\text{ м. д.}$ и сигналом протона группы NHCO при $5.91\text{--}9.73\text{ м. д.}$ Форма **Б** характеризуется синглетом протона группы NH при $12.31\text{--}13.89\text{ м. д.}$, сигналом протона амидной группы при $12.22\text{--}12.41\text{ м. д.}$ и синглетом протона группы CH при $6.06\text{--}7.05\text{ м. д.}$

Антиноцицептивная активность соединений **4а**, **в–д**, **ж–с**^а

Соединение	Доза мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса (120 мин), с
4а	50	19.80 ± 1.24
4б	50	14.80 ± 0.49
4в	50	15.60 ± 0.75
4г	50	23.70 ± 3.23
4д	50	19.00 ± 1.22
4е	50	17.20 ± 1.77
4ж	50	15.60 ± 1.33
4и	50	16.20 ± 1.71
4к	50	18.20 ± 0.20
4м	50	19.00 ± 0.84
4н	50	16.10 ± 1.50
4о	50	24.90 ± 1.18
Метамизол натрия	93 (ЕД ₅₀)	16.33 ± 3.02
		$p < 0.1$
Диклофенак натрия	10	26.20 ± 0.96
Контроль	—	10.30 ± 0.60

^а Достоверность различий по сравнению с контролем $p < 0.05$.

По данным ЯМР ^1H , в растворе ДМСО- d_6 ди-замещенные амиды **4е**, **к** существуют в двух конформациях, преимущественно в конформации с большей группой в трансoidном положении по отношению к атому кислорода. В спектрах ЯМР ^1H Z-конформация характеризуется синглетом протона NH-группы при 13.53–13.57 м. д., вовлеченной во внутримолекулярную водородную связь, и синглетом протона СН-группы при 6.21–6.24 м. д., а E-конформеру соответствуют синглет протона NH-группы при 13.46–13.49 м. д., вовлеченной во внутримолекулярную водородную связь, и синглет протона СН-группы при 6.16–6.19 м. д.

Ранее антиноцицептивная активность была выявлена у аналогичных соединений [24, 25], поэтому часть полученных соединений была также исследована на антиноцицептивную активность (см. таблицу). Из полученных данных следует, что все исследуемые соединения обладают выраженным обезболивающим эффектом. Наиболее активные соединения **4г** и **4о** сопоставимы по действию с диклофенаком натрия. Выявлено, что введение антипирильного заместителя в амидный фрагмент увеличивает активность соединения **3г**, в то время как введение фрагмента анестезина привело к значительному снижению активности. Однако замена сложноэфирного заместителя в положении 3 тиофенового кольца на амидный также привела к значительному увеличению обезболивающего

го эффекта соединения **4о**. Приведенные данные указывают на целесообразность дальнейшего исследования антиноцицептивной активности полученных амидов с целью поиска веществ, обладающих выраженным обезболивающим эффектом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе ФСМ-1202 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance III (400 и 100 МГц) в CDCl_3 и ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – остаточный сигнал от дейтерорастворителя. Элементный анализ проведен на приборе Leco CHNS-932. Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Sorbfil в системе диэтиловый эфир–бензол–ацетон (10:9:1), детектирование проводили в УФ свете и парами иода. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

Исходные замещенные 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты **1а–д** получены по методике, представленной в работе [26]; соединения **1а–г** были описаны ранее.

2-[(3-(Аминокарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино]-4-(4-метилфенил)-4-оксобут-2-еновая кислота (1д). Выход 3.08 г (80%), красные кристаллы, т. пл. 150–151°C (диоксан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1634 (CONH_2), 3189, 3396 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.:

1.57 м (2H, CH₂), 1.91 м (2H, CH₂), 2.45 с (3H, CH₃), 2.79 м (4H, CH₂), 5.89 уш. с (2H, NH₂), 7.01 с (1H, C=CH), 7.33 м (2H, H_{Ar}), 7.94 м (2H, H_{Ar}), 12.65 с (1H, NH). Найдено, %: С 62.45; Н 5.25; N 7.31; S 8.36. C₂₀H₂₀N₂O₄S. Вычислено, %: С 62.48; Н 5.24; N 7.29; S 8.34.

Исходные замещенные 3-тиенилимино-3H-фуран-2-оны **2a–д** получены по методике, представленной в работе [16]; соединения **2a–в** были описаны ранее.

Этиловый эфир 4,5-диметил-2-[[2-оксо-5-фенил-фуран-3(2H)-илиден]амино]тиофен-3-карбоновой кислоты (2г). Выход 2.91 г (82%), темно-красные кристаллы, т. пл. 169–170°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1606 (C=N), 1715 (COOEt), 1794 (CO_{лактон}). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 1.31 т (3H, CH₃CH₂O, *J* = 6.6 Гц), 2.13 с (3H, CH₃), 2.44 с (3H, CH₃), 4.31 к (2H, CH₃CH₂O, *J* = 6.6 Гц), 7.23 с (1H, H_{Ar}), 7.61 м (3H, H_{Ar}), 8.02 м (2H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 12.1, 13.6, 14.1, 60.9, 98.3, 126.6, 126.7, 129.2, 132.5, 132.9, 135.3, 137.4, 145.2, 146.1, 162.6, 164.1, 165.6. Найдено, %: С 64.20; Н 4.85; N 3.93; S 9.00. C₁₉H₁₇NO₄S. Вычислено, %: 64.21; Н 4.82; N 3.94; S 9.02.

Амид 2-[[5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (2д). Выход 3.08 г (84%), красные кристаллы, т. пл. 231–232 °C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1599 (C=N), 1658 (CONH₂), 1791 (CO_{лактон}), 3165, 3348 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 1.78 м (2H, CH₂), 1.84 м (2H, CH₂), 2.44 с (3H, CH₃), 2.84 м (4H, 2CH₂), 7.22 с (1H, H_{Ar}), 7.31 уш. с (1H, NH₂), 7.42 м (2H, H_{Ar}), 7.92 м (2H, H_{Ar}), 8.08 уш. с (1H, NH₂). Найдено, %: С 65.57; Н 4.97; N 7.63; S 8.75. C₂₀H₁₈N₂O₃S. Вычислено, %: С 65.55; Н 4.95; N 7.64; S 8.75.

Общая методика синтеза N-замещенных амидов 4-арил-4-оксо-2-[(3-тиофен-2-ил)амино]бут-2-еновых кислот 4a–о. Смесь 0.001 моль соединения **2a–д** и 0.001 моль соответствующего амина **3a–л** в безводном толуоле (20 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

Этиловый эфир 2-[[1-(адамантиламино)-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил]амино]-

4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (4a). Выход 0.52 г (97%), оранжевые кристаллы, т. пл. 200–201°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665 ш (CONH, COOEt), 3179, 3280 (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 1.39 т (3H, CH₃CH₂O, *J* = 7.1 Гц), 1.70 м (6H, CH₂), 1.74 м (7H, 2CH₂ + 3CH), 2.11 м (6H, CH₂), 2.63 м (2H, CH₂), 2.75 м (2H, CH₂), 4.39 к (2H, CH₃CH₂O, *J* = 7.1 Гц), 6.20 с (1H, C=CH), 7.57 м (2H, H_{Ar}), 7.65 м (1H, H_{Ar}), 8.03 м (2H, H_{Ar}), 8.58 с (1H, NH), 13.27 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: форма **A** (46%), 1.38 м (3H, Me), 1.78 м (6H, CH₂), 2.10 м (7H, 2CH₂ + 3CH), 2.23 м (6H, CH₂), 2.72 м (4H, CH₂), 4.40 м (2H, CH₃CH₂O), 5.91 с (1H, NH), 6.17 с (1H, C=CH), 7.48 м (3H, H_{Ar}), 7.96 м (2H, H_{Ar}), 13.14 с (1H, NH); форма **B** (54%), 1.38 м (3H, Me), 1.78 м (6H, CH₂), 2.10 м (7H, 2CH₂ + 3CH), 2.23 м (6H, CH₂), 2.72 м (4H, CH₂), 4.40 м (2H, CH₃CH₂O), 7.05 с (1H, C=CH), 7.48 м (3H, H_{Ar}), 7.96 м (2H, H_{Ar}), 12.22 с (1H, NH), 12.31 с (1H, NH). Найдено, %: С 69.93; Н 6.80; N 5.22; S 6.07. C₃₁H₃₆N₂O₄S. Вычислено, %: С 69.90; Н 6.81; N 5.26; S 6.02.

Этиловый эфир 2-[[1,4-диоксо-1-(фениламино)-4-фенилбут-2-ен-2-ил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (4б). Выход 0.42 г (89%), оранжевые кристаллы, т. пл. 188–190°C (изопропанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1675 ш (CONH, COOEt), 3188, 3312 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: форма **A** (50%), 1.25 т (3H, CH₃CH₂O, *J* = 7.1 Гц), 1.66 м (4H, CH₂), 2.37 м (2H, CH₂), 2.54 м (2H, CH₂), 4.15 м (2H, CH₃CH₂O), 7.23 м (1H, C=CH; 2H, H_{Ar}), 7.52 м (4H, H_{Ar}), 7.84 м (2H, H_{Ar}), 8.08 м (2H, H_{Ar}), 9.73 с (1H, NH), 14.86 с (1H, NH); форма **B** (50%), 1.44 т (3H, CH₃CH₂O, *J* = 7.1 Гц), 1.87 м (4H, CH₂), 2.75 м (2H, CH₂), 2.87 м (2H, CH₂), 4.45 м (2H, CH₃CH₂O), 6.06 с (1H, C=CH), 7.23 м (2H, H_{Ar}), 7.52 м (4H, H_{Ar}), 7.84 м (2H, H_{Ar}), 8.08 м (2H, H_{Ar}), 12.41 с (1H, NH), 13.89 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.30; Н 5.56; N 5.92; S 6.75. C₂₇H₂₆N₂O₄S. Вычислено, %: С 68.33; Н 5.52; N 5.90; S 6.76.

Этиловый эфир 2-[[1,4-диоксо-1-[[4-(этоксикарбонил)фенил]амино]-4-фенилбут-2-ен-2-ил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (4в). Выход 0.38 г (70%), оранжевые кристаллы, т. пл. 179–180°C (изопропанол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1688 (CONH),

1706, 1719 (COOEt), 3223, 3389 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.31 м (3H, CH_3), 1.39 м (3H, CH_3), 1.73 м (4H, CH_2), 2.50 м (2H, CH_2), 2.69 м (2H, CH_2), 4.27 м (4H, CH_2O), 5.98 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.19 м (2H, H_{Ar}), 7.35 м (2H, H_{Ar}), 7.69 м (3H, H_{Ar}), 8.09 м (2H, H_{Ar}), 10.35 с (1H, NH), 13.78 с (1H, NH). Найдено, %: C 65.90; H 5.57; N 5.15; S 5.82. $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 65.92; H 5.53; N 5.12; S 5.86.

Этиловый эфир 2-{{1,4-диоксо-1-(4-антипириламино)-4-фенилбут-2-ен-2-ил}амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (4г). Выход 0.41 г (70%), оранжевые кристаллы, т. пл. 203–204°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1664 (CONH), 1712 (COOEt), 3123, 3236 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.40 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.1$ Гц), 1.78 м (4H, CH_2), 2.08 с (3H, Me), 2.59 м (2H, CH_2), 2.79 м (2H, CH_2), 3.06 с (3H, NCH_3), 4.36 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.1$ Гц), 6.27 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.37 м (10H, H_{Ar}), 8.39 с (1H, NH), 10.33 с (1H, NH). Найдено, %: C 65.70; H 5.53; N 9.55; S 5.47. $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 65.73; H 5.52; N 9.58; S 5.48.

Этиловый эфир 2-{{1,4-диоксо-1-(пиперидин-1-ил)-4-фенилбут-2-ен-2-ил}амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (4д). Выход 0.31 г (67%), оранжевые кристаллы, т. пл. 128–129°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1681 (CONH), 1726 (COOEt), 3370 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1.36 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.1$ Гц), 1.56 м (6H, CH_2), 1.73 м (4H, CH_2), 2.72 м (2H, CH_2), 3.61 м (4H, NCH_2), 4.39 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.1$ Гц), 6.22 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.52 м (2H, H_{Ar}), 7.60 м (1H, H_{Ar}), 8.01 м (2H, H_{Ar}), 13.61 с (1H, NH). Спектральные данные соответствуют описанному в работе [6].

Этиловый эфир 2-{{1-[бензил(этил)амино]-1,4-диоксо-4-фенилбут-2-ен-2-ил}амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (4е). Выход 0.32 г (62%), желтые кристаллы, т. пл. 119–120°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1652 (CONH), 1715 (COOEt), 3380 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: Z-конформер (57%), 1.13 м (3H, CH_3), 1.33 м (3H, CH_3), 1.73 м (4H, CH_2), 2.48 м (2H, CH_2), 2.71 м (2H, CH_2), 3.32 м (2H, CH_2N), 4.36 м (2H, CH_2O), 4.61 м (2H, CH_2Ph), 6.24 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.37 м (5H,

H_{Ar}), 7.57 м (3H, H_{Ar}), 8.02 м (2H, H_{Ar}), 13.57 с (1H, NH); E-конформер (43%), 1.13 м (3H, CH_3), 1.33 м (3H, CH_3), 1.73 м (4H, CH_2), 2.48 м (2H, CH_2), 2.62 м (2H, CH_2), 3.25 м (2H, CH_2N), 4.36 м (2H, CH_2O), 4.71 м (2H, CH_2Ph), 6.19 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.37 м (5H, H_{Ar}), 7.57 м (3H, H_{Ar}), 7.76 м (2H, H_{Ar}), 13.49 с (1H, NH). Спектральные данные соответствуют описанным в работе [6].

Этиловый эфир 2-{{1-(адамантиламино)-1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил}амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (4ж). Выход 0.47 г (83%), оранжевые кристаллы, т. пл. 200–202°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1686 ш (CONH, COOEt), 3311 (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1.37 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.1$ Гц), 1.69 м (6H, CH_2), 1.76 м (7H, $2\text{CH}_2 + 3\text{CH}$), 2.09 м (6H, CH_2), 2.59 м (2H, CH_2), 2.73 м (2H, CH_2), 3.87 с (3H, OCH_3), 4.37 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.1$ Гц), 6.12 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.05 м (2H, H_{Ar}), 7.97 м (2H, H_{Ar}), 8.13 с (1H, NH), 13.00 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 14.1, 22.1, 22.5, 24.1, 25.9, 28.9, 36.0, 40.5, 113.9, 114.3, 126.9, 129.5, 131.3, 132.5, 148.0, 151.3, 162.4, 162.6, 163.0, 188.4. Найдено, %: C 68.33; H 6.80; N 4.95; S 5.72. $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 68.30; H 6.81; N 4.98; S 5.70.

Этиловый эфир 2-{{1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)-1-(циклогексиламино)бут-2-ен-2-ил}амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (4з). Выход 0.36 г (70%), желтые кристаллы, т. пл. 177–179 °C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (CONH), 1719 (COOEt), 3270 ш (NH). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 1.26 м (6H, CH_2), 1.36 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.2$ Гц), 1.73 м (8H, CH_2), 2.58 м (2H, CH_2), 2.71 м (2H, CH_2), 3.69 м (1H, CH), 3.86 с (3H, OCH_3), 4.36 к (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.2$ Гц), 6.18 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.06 м (2H, H_{Ar}), 7.99 м (2H, H_{Ar}), 8.85 д (1H, NH $J = 7.7$ Гц), 13.13 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 14.2, 22.1, 22.4, 24.0, 24.4, 25.1, 25.9, 31.5, 48.2, 55.4, 60.0, 96.6, 113.9, 125.8, 129.6, 130.9, 132.4, 148.1, 150.5, 162.2, 162.6, 163.1, 188.3. Найдено, %: C 65.90, H 6.76, N 5.47, S 6.28. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 65.86, H 6.71, N 5.49, S 6.28.

Этиловый эфир 2-{{1,4-диоксо-1-морфолино-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил}амино}-

4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (4и). Выход 0.33 г (67%), желтые кристаллы, т. пл. 104–106°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1679 (CONH₂), 1712 (COOEt), 3395 ш (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.36 т (3H, CH₃CH₂O, $J = 7.1$ Гц), 1.74 м (4H, CH₂), 2.60 м (2H, CH₂), 2.70 м (2H, CH₂), 3.60 м (8H, CH₂), 3.86 с (3H, OCH₃), 4.38 к (2H, CH₂CH₂O, $J = 7.1$ Гц), 6.25 с (1H, C=CH), 7.04 м (2H, H_{Ar}), 8.01 м (2H, H_{Ar}), 13.53 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 14.1, 22.0, 22.4, 23.9, 26.0, 41.5, 46.8, 55.4, 60.1, 65.1, 65.2, 94.9, 113.8, 113.9, 126.0, 129.7, 130.8, 132.8, 148.8, 147.1, 162.1, 162.6, 163.0, 187.9. Спектральные данные соответствуют описанным в работе [6].

Этиловый эфир 2-({1-[бензил(этил)амино]-1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил}амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (4к). Выход 0.53 г (97%), желтые кристаллы, т. пл. 113–115°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1694 ш (COOEt, CONH₂), 3370 ш (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: *Z*-конформер (57%), 1.13 м (3H, CH₃), 1.33 м (3H, CH₃), 1.72 м (4H, CH₂), 2.46 м (2H, CH₂), 2.69 м (2H, CH₂), 3.31 м (2H, CH₂N), 3.86 с (3H, OCH₃), 4.35 м (2H, OCH₂), 4.65 м (2H, CH₂Ph), 6.21 с (1H, C=CH), 7.05 м (2H, H_{Ar}), 7.36 м (5H, H_{Ar}), 8.01 м (2H, H_{Ar}), 13.53 с (1H, NH); *E*-конформер (43%), 1.13 м (3H, CH₃), 1.33 м (3H, CH₃), 1.72 м (4H, CH₂), 2.61 м (2H, CH₂), 2.69 м (2H, CH₂), 3.31 м (2H, CH₂N), 3.84 с (3H, OCH₃), 4.35 м (2H, OCH₂), 4.65 м (2H, CH₂Ph), 6.16 с (1H, C=CH), 7.05 м (2H, H_{Ar}), 7.36 м (5H, H_{Ar}), 7.77 м (2H, H_{Ar}), 13.46 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: *Z*-конформер, 12.6, 14.1, 22.0, 22.3, 23.9, 25.9, 46.5, 55.4, 60.1, 94.2, 113.9, 114.5, 126.3, 127.4, 128.2, 129.0, 129.5, 130.8, 132.8, 135.8, 146.8, 150.3, 162.6, 162.8, 163.5, 187.9; *E*-конформер, 10.9, 14.1, 22.0, 22.4, 24.0, 26.0, 42.6, 50.1, 60.1, 94.7, 113.8, 114.4, 126.2, 127.1, 127.3, 128.2, 129.4, 130.7, 132.9, 135.9, 146.9, 159.8, 162.6, 162.8, 163.8, 187.8. Спектральные данные соответствуют описанным в работе [6].

Этиловый эфир (Z)-2-({1,4-диоксо-1-(диэтиламино)-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил}амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (4л). Выход 0.30 г (62%), оранжевые кристаллы, т. пл. 99–101°C (ацетонитрил). ИК

спектр, ν , см^{-1} : 1677 ш (CON), 1710 (COOEt), 3368 ш (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.13 т (3H, CH₃CH₂N, $J = 7.0$ Гц), 1.20 т (3H, CH₃CH₂N, $J = 7.1$ Гц), 1.36 т (3H, CH₃CH₂O, $J = 7.1$ Гц), 1.73 м (4H, CH₂), 2.58 м (2H, CH₂), 2.71 м (2H, CH₂), 3.35 к (2H, CH₃CH₂N, $J = 7.0$ Гц), 3.46 м (2H, CH₃CH₂N), 3.85 с (3H, OCH₃), 4.38 к (2H, CH₃CH₂O, $J = 7.1$ Гц), 6.13 с (1H, C=CH), 7.04 м (2H, H_{Ar}), 8.00 м (2H, H_{Ar}), 13.58 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 11.6, 13.0, 14.1, 22.0, 22.3, 23.9, 25.9, 38.6, 42.7, 55.4, 60.1, 94.2, 113.9, 114.0, 126.1, 129.5, 130.8, 132.8, 147.1, 150.2, 162.6, 162.9, 163.0, 187.8. Найдено, %: C 64.44, H 6.68, N 5.81, S 6.65. C₂₆H₃₂N₂O₅S. Вычислено, %: C 64.44, H 6.66, N 5.78, S 6.62.

Этиловый эфир 2-({1,4-диоксо-4-(4-хлорфенил)-1-(циклогексиламино)бут-2-ен-2-ил}амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (4м). Выход 0.27 г (53%), темно-оранжевые кристаллы, т. пл. 164–166°C (изопропанол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1679 (CONH), 1708 (COOEt), 3310 ш (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.32 м (6H, CH₂), 1.37 т (3H, CH₃CH₂O, $J = 7.1$ Гц), 1.73 м (8H, CH₂), 2.59 м (2H, CH₂), 2.71 м (2H, CH₂), 3.69 м (1H, CH), 4.36 к (2H, CH₃CH₂O, $J = 7.1$ Гц), 6.19 с (1H, C=CH), 7.59 м (2H, H_{Ar}), 8.02 м (2H, H_{Ar}), 8.89 д (1H, NH, $J = 7.7$ Гц), 13.20 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ _C, м. д.: 14.1, 22.0, 22.4, 24.0, 24.37, 25.1, 25.90, 31.5, 48.3, 60.1, 96.2, 114.4, 126.6, 128.7, 129.2, 132.5, 136.9, 137.2, 147.4, 151.6, 161.9, 163.0, 188.0. Найдено, %: C 62.92; H 6.10; N 5.41; S 6.24. C₂₇H₃₁ClN₂O₄S. Вычислено, %: C 62.96; H 6.07; N 5.44; S 6.22.

Этиловый эфир 2-({1,4-диоксо-1-(4-метоксифенил)амино}бут-2-ен-2-ил}амино)-4-фенил)-4,5-диметилтиофен-3-карбоновой кислоты (4н). Выход 0.38 г (80%), оранжевые кристаллы, т. пл. 210–211°C (ацетонитрил). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1668 (CONH), 1702 (COOEt), 3288 ш (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.39 т (3H, CH₃CH₂O, $J = 7.2$ Гц), 2.16 с (3H, CH₃), 2.18 с (3H, CH₃), 3.75 с (3H, OCH₃), 4.39 к (2H, CH₃CH₂O, $J = 7.2$ Гц), 6.48 с (1H, C=CH), 6.96 м (2H, H_{Ar}), 7.32 м (2H, H_{Ar}), 7.56 м (3H, H_{Ar}), 8.06 м (2H, H_{Ar}), 10.94 с (1H, NH), 13.28 с (1H, NH). Найдено, %: C 65.28; H 5.44; N 5.87; S 6.72. C₂₆H₂₆N₂O₅S. Вычислено, %: C 65.25; H 5.48; N 5.85; S 6.70.

Амид 2-{[1-(бензиламино)-1,4-диоксо-4-(4-метоксифенил)бут-2-ен-2-ил]амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (4о). Выход 0.43 г (87%), желтые кристаллы, т. пл. 215–217°C (толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1652 (CONH₂, CONH), 3191 ш (NH), 3291, 3373 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 1.71 м (4H, CH₂), 2.50 м (2H, CH₂), 2.57 м (2H, CH₂), 3.82 с (3H, OCH₃), 4.37 д (2H, CH₂N, $J = 5.8$ Гц), 6.19 с (1H, C=CH), 7.01 м (2H, H_{Ar}), 7.59 м (5H, H_{Ar}), 7.44 уш. с (2H, NH₂), 7.96 м (2H, H_{Ar}), 9.55 т (1H, NH, $J = 5.8$ Гц), 12.38 с (1H, NH). Найдено, %: C 66.25; H 5.53; N 8.59; S 6.52. C₂₇H₂₇N₃O₄S. Вычислено, %: C 66.24; H 5.56; N 8.58; S 6.55.

Испытания антиноцицептивной активности проводили в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ «Пермского государственного национального исследовательского университета». Антиноцицептивная активность была определена на беспородных белых мышах обоего пола массой 18–22 г по методике термического раздражения «горячая пластинка» [27]. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно в виде взвеси в 2%-ном крахмальном растворе в дозе 50 мг/кг за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53.5°C металлическую пластинку [28]. Исследования проводили через 30, 60, 90, 120 мин после введения соединения.

Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животных на горячей пластинке до момента возникновения оборонительного болевого рефлекса – облизывания задних лапок или попытки оторвать все четыре лапы от поверхности пластинки. Время наступления этого рефлекса от начала помещения животного на пластинку измерялось в секундах (латентный период). Максимальной длительностью латентного периода выбран интервал 40 с. В опыте использовали животных с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Каждое соединения испытывали на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению времени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными.

Контрольной группе животных вводили 2%-ную крахмальную слизь. В качестве препаратов сравнения использовали метамизол натрия (ООО «Фармхимкомплект») в дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀), ибу-

профен (ГК «ЭнСиФарм») в дозе 50 мг/кг, диклофенак натрия («AlfaAesar®») в дозе 10 мг/кг. Статистическую обработку экспериментальных данных проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [29].

Исследования выполнены в соответствии со всеми применимыми международными, национальными и институциональными руководящими принципами по уходу и использованию животных.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-43-590023).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bozorov K., Nie L.F., Zhao J., Aisa H.A. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 140. P. 465. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.039
2. Rossetti A., Bono N., Candiani G., Meneghetti F., Roda G., Sacchetti A. // Chem. Biodivers. 2019. Vol. 16. P. e1900097. doi 10.1002/cbdv.201900097
3. Regal M.K.A., Shaban S.S., El-Metwally S.A. // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 56. P. 226. doi 10.1002/jhet.3399
4. Puthran D., Poojary B., Purushotham N., Harikrishna N., Nayak S.G., Kamat V. // Heliyon. 2019. Vol. 5. P. e02233. doi 10.1016/j.heliyon.2019.e02233
5. Baravkar S.B., Wagh M.A., Nawale L.U., Choudhari A.S., Bhansali S., Sarkar D., Sanjayan G.J. // ChemistrySelect. 2019. Vol. 4. P. 2851. doi 10.1002/slct.201803370
6. Васильева А.Ю., Ваганов В.Ю., Шпиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. № 8. С. 581; Vasileva A.Y., Vaganov V.Y., Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. P. 582. doi 10.1134/s1070428018040115
7. Thomas J., Jecic A., Vanstreels E., Berckelaer L., Romagnoli R., Dehaen W., Liekens S., Balzarini J. // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 132. P. 219. doi 10.1016/j.ejmech.2017.03.044

8. *homas J., Jana S., Sonawane M., Fiey B., Balzarini J., Liekens S., W. Dehaen* // *Org. Biomol. Chem.* 2017. Vol. 15. P. 3892. doi 10.1039/c7ob00707h
9. *Pavase L.S., Mane D.V.* // *Med. Chem. Res.* 2016. Vol. 25. P. 2380. doi 10.1007/s00044-016-1692-x
10. *Wang X., Chen D., Yu S., Zhang Z., Wang Y., Qi X., Fu W., Xie Z., Ye F.* // *Chem. Biol. Drug. Des.* 2016. Vol. 87. P. 499. doi 10.1111/cbdd.12687
11. *Javadi F., Tayebee R.* // *Microporous Mesoporous Mat.* 2016. Vol. 231. P. 100. doi 10.1016/j.micromeso.2016.05.025
12. *Akbarzadeh A., Dekamin M.G.* // *Green Chem. Lett. Rev.* 2017. Vol. 10. P. 315. doi 10.1080/17518253.2017.1380234
13. *Puterova Z., Krutosikova A., Vegh D.* // *Arkivoc.* 2010. Vol. 1. P. 209. doi 10.3998/ark.5550190.0011.105
14. *Тюнева А.В., Игидов Н.М., Корягина Н.Н., Бородин А.Ю., Захматов А.В., Макаров А.С., Токсарова Ю.С., Рубцов А.Е.* // *ЖОрХ.* 2011. Т. 47. С. 266; *Tyuneva A. V., Igidov N.M., Koryagina N.N., Borodin A.Y., Zakhmatov A.V., Makarov A.S., Toksarova Y.C., Rubtsov A.E.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2011. Vol. 47. P. 258. doi 10.1134/S1070428011020163
15. *Рубцов А.Е., Залесов В.В.* // *ЖОрХ.* 2003. Т. 39. С. 918; *Rubtsov A.E., Zalesov V.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2003. Vol. 39. P. 869. doi 10.1023/B:RUJO.0000003167.28537.71
16. *Шипиловских С.А., Рубцов А.Е., Залесов В.В.* // *ХГС.* 2009. № 6. С. 832; *Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E., Zalesov V.V.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2009. Vol. 45. P. 658. doi 10.1007/s10593-009-0334-3
17. *Шипиловских С.А., Рубцов А.Е.* // *ЖОрХ.* 2014. Т. 50. № 12. С. 1869; *Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2015. Vol. 50. P. 1853. doi 10.1134/s1070428014120288
18. *Шипиловских С.А., Рубцов А.Е.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2014. № 9. С. 2205; *Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E.* // *Russ. Chem. Bull.* 2015. Vol. 63. P. 2205. doi 10.1007/s11172-014-0722-4
19. *Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е.* // *ЖОрХ.* 2017. Т. 53. № 1. С. 138; *Shipilovskikh S.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 53. P. 137. doi 10.1134/s1070428017010274
20. *Шипиловских С.А., Рубцов А.Е.* // *ЖОрХ.* 2014. Т. 50. № 2. С. 305; *Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. P. 298. doi 10.1134/s1070428014020286
21. *Сюткина А.И., Игидов Н.М., Дмитриев М.В., Махмудов Р.Р., Новикова В.В.* // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. № 7. С. 1026; *Siutkina A.I., Igidov N.M., Dmitriev M.V., Makhmudov R.R., Novikova V.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. P. 1388. doi 10.1134/s1070363219070065
22. *Гейн В.Л., Замараева Т.М., Горгопина Е.В., Игидов Н.М., Бобровская О.В., Дмитриев М.В.* // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. № 4. С. 686; *Gein V.L., Zamaraeva T.M., Gorgopina E.V., Igidov N.M., Bobrovskaya O.V., Dmitriev M.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. P. 832. doi 10.1134/s1070363218040321
23. *Рубцов А.Е., Залесов В.В.* // *ЖОрХ.* 2007. Т. 43. С. 739; *Rubtsov A.E., Zalesov V.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2007. Vol. 43. P. 735. doi 10.1134/S1070428007050156
24. *Быков Р.А., Трапезникова Н.Н., Баландина С.Ю., Комарова О.А., Махмудов Р.Р., Пулина Н.А., Собин Ф.В., Рубцов А.Е.* // *Хим.-фарм. ж.* 2018. Т. 52. С. 33; *Bykov R.A., Trapeznikova N.N., Balandina S.Y., Komarova O.A., Makhmudov R.R., Pulina N.A., Sobin F.V., Rubtsov A.E.* // *Pharm. Chem. J.* 2018. Vol. 52. P. 415. doi 10.1007/s11094-018-1833-2
25. *Пулина Н.А., Собин Ф.В., Кожухарь В.Ю., Махмудов Р.Р., Рубцов А.Е., Наугольных Е.А.* // *Хим.-фарм. ж.* 2014. Т. 48. С. 14; *Pulina N.A., Sobin F.V., Kozhukhar' V.Y., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E., Naugol'nykh E.A.* // *Pharm. Chem. J.* Vol. 48. P. 11. doi 10.1007/s11094-014-1034-6
26. *Шипиловских С.А., Махмудов Р.Р., Лупач Д.Ю., Павлов П.Т., Бабушкина Е.В., Рубцов А.Е.* // *Хим.-фарм. ж.* 2013. Т. 47. № 7. С. 26; *Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Lupach D.Y., Pavlov P.T., Babushkina E.V., Rubtsov A.E.* // *Pharm. Chem. J.* 2013. Vol. 47. P. 366. doi 10.1007/s11094-013-0960-z
27. *Eddy N.B., Leimbach D.J.* // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1953. Vol. 107. N 3. P 385.
28. *Миронов А.Н.* Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. М.: Гриф и К, 2012. Ч. 1. С. 509.
29. *Беленький М.Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Ленинград: Медгиз, 1963. 146 с.

Synthesis and Antinociceptive Activity of *N*-Substituted 4-Aryl-4-Oxo-2-[(3-Thiophen-2-yl)amino]but-2-enamides

S. A. Shipilovskikh^{a,b,*}, V. Y. Vaganov^a, R. R. Makhmudov^a, and A. E. Rubtsov^a

^aPerm State University, Perm, 614990 Russia

^bUral Federal University, Yekaterinburg, 620002 Russia

*e-mail: shipilovskikh@psu.ru

Received November 25, 2019; revised November 25, 2019; accepted November 28, 2019

2-{[5-Aryl-2-oxofuran-3(2*H*)-ylidene]amino}thiophene-3-carboxylic acid derivatives reacted with substituted amines to give new *N*-substituted 4-aryl-4-oxo-2-[(3-thiophen-2-yl)amino]but-2-enamides. Antinociceptive activity of the synthesized compounds was studied.

Keywords: antinociceptive activity, Gewald reaction, 2,4-dioxobutanoic acids, 3-(thiophen-2-yl)iminofuran-2(3*H*)-one