

СИНТЕЗ И АНТИНОЦИЦЕПТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ ПЕРВИЧНЫХ ЭФИРОВ 4-ОКСО-2-(3-ЦИАНО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[*b*]- ТИОФЕН-2-ИЛАМИНО)БУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ

© 2022 г. И. А. Горбунова^а, Ю. О. Шаравьева^а, Р. Р. Махмудов^а, Д. А. Шипиловских^{а,б},
В. М. Шадрин^с, Н. А. Пулина^с, С. А. Шипиловских^{а,д,*}

^а Пермский государственный национальный исследовательский университет, ул. Полевая 2, Пермь, 614990 Россия

^б Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Пермь, 614990 Россия

^с Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Пермь, 614990 Россия

^д Университет ИТМО, Санкт-Петербург, 197101 Россия

*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Поступило в редакцию 13 июня 2022 г.

После доработки 16 июля 2022 г.

Принято к печати 21 июля 2022 г.

Изучен и расширен метод синтеза замещенных первичных эфиров 4-оксо-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еновых кислот, содержащих нитрильный заместитель в тиофеновом кольце, основанный на взаимодействии соответствующих производных замещенных 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов с первичными спиртами. Исследована антиноцицептивная активность и острая токсичность полученных соединений, установлено, что полученные замещенные эфиры обладают выраженной антиноцицептивной активностью и низкой токсичностью. Согласно классификации токсичности препаратов, полученные первичные эфиры 4-оксо-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еновых кислот относятся к V классу практически нетоксичных препаратов.

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

DOI: 10.31857/S0044460X22100043, **EDN:** JXKTBW

Одной из важнейших задач современной фармацевтической и медицинской химии является разработка новых подходов к синтезу биологически активных соединений с низкой токсичностью [1–5]. В то же время вещества, содержащие в своей структуре фрагмент аминотиофена Гевальда, давно известны в качестве соединений, проявляющих различные виды биологической активности [6–8]. Они проявляют противогрибковую [9, 10] и противомикробную активность [11–16], обладают анальгетическим [17–19] и противовоспалительным действием [20, 21], а также другими видами

биологической активности [22–24]. В связи с тем, что современная медицина постоянно нуждается в разработке новых лекарственных препаратов, синтез таких соединений и изучение их биологического действия являются актуальными задачами органической химии. Кроме этого, еще одним из таких фармакофорных фрагментов является 2,4-диоксобутановая кислота, наличие которой было обнаружено в структуре различных биологически активных и природных соединений [25–27].

В свою очередь, 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-оны представляют большой интерес для

изучения благодаря наличию в их структуре нескольких реакционных центров, что обеспечивает разнообразие их химических свойств. Так, в реакциях с нуклеофильными агентами происходит атака по карбонильной группе лактонного фрагмента, что приводит к образованию новых ациклических или гетероциклических соединений в зависимости от условий реакции [28–35]. Наиболее рациональным способом получения 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов является внутримолекулярная циклизация соответствующих 2-имино(гидразоно)кислот под действием ангидридов алифатических кислот, так как данная методика характеризуется препаративной простотой и высокими выходами продуктов реакции [36–38].

Ранее нами был предложен простой способ получения ряда производных 3-имино(тиофен-2-ил)-3*H*-фуран-2-онов, содержащих в своей структуре такой фармакофорный фрагмент, как аминотиофен Гевальда, внутримолекулярной циклизацией соответствующих замещенных 4-оксо-2-(тиофен-2-ил)-аминобут-2-еновых кислот [39, 40]. В ходе проведенных исследований нами были обнаружены вещества с выраженной анальгетической, противовоспалительной, противомикробной активностью, а также соединения с выраженными фотолюминесцентными свойствами [41]. Безусловно, важной задачей, которая решается в данном исследовании, является расширение синтетических возможностей и структурной модификации анальгетических лекарственных средств. Проведение дополнительных исследований по расширению разнообразия структур биологически активных соединений позволяет обнаружить новые структуры-лидеры с выраженной активностью и в то же время снизить потенциальные риски при проведении доклинических и клинических исследований новых лекарственных форм, которые могут приостановить проведение исследования при обнаружении сильных побочных эффектов соединений-лидеров, а возможная структурная модификация позволяет снизить финансовые затраты и риски при изучении новых препаратов.

В ходе предыдущих исследований нами на нескольких примерах было показано, что 2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)-4-оксо-4-фенилбут-2-еноаты обладают выраженной антиноцицептивной активностью [42]. В на-

стоящей работе нами продолжены исследования в данной области и значительно расширен круг потенциальных возможностей модификации структуры конечных соединений. Был изучен и расширен метод взаимодействия 2-(2-оксофуран-3(2*H*)-илиден-амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрилов с первичными спиртами, а также исследована их антиноцицептивная активность и острая токсичность *in vivo* на лабораторных животных.

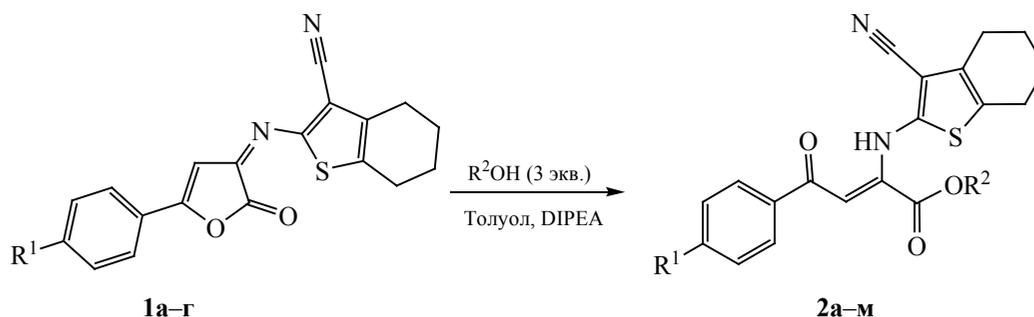
Исходные 2-(2-оксофуран-3(2*H*)-илиден-амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрилы **1a–g** были получены по описанной ранее методике [43]. Сложные эфиры 2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)-4-оксобут-2-еновых кислот **2a–m** были получены с выходами 72–88% при взаимодействии 2-(2-оксофуран-3(2*H*)-илиден-амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрилов с замещенными первичными спиртами в присутствии диизопропилэтиламина в безводном толуоле при 100°C и интенсивном перемешивании в течение 5 мин (схема 1).

Соединения **2a–m** – окрашенные кристаллические вещества, хорошо растворимые в хлороформе, ДМСО, при нагревании в толуоле, этаноле и нерастворимые в воде и алканах.

По данным ЯМР ¹H, соединения **2a–m** в растворе CDCl₃ существуют в форме *Z*-изомера, который характеризуется наличием синглета протона NH-группы при 12.00–12.26 м. д., вовлеченного в сильную внутримолекулярную водородную связь с образованием шестичленного цикла, а также синглетом СН-группы при 6.25–6.79 м. д.

Все полученные соединения были испытаны на наличие антиноцицептивной активности по методике термического раздражения «горячая пластинка» [44]. Полученные результаты представлены в табл. 1. Установлено, что замещенные эфиры 4-оксо-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еновых кислот обладают выраженной антиноцицептивной активностью и низкой токсичностью. Для исследуемых соединений **2a–m** значения острой токсичности (ЛД₅₀) составляют > 1500 мг/кг, т. е. они более чем в 20 раз менее токсичны, чем препарат сравнения диклофенак натрия, используемый в медицинской

Схема 1.



$\text{R}^1 = \text{H}$ (**1a**), Cl (**1б**), Me (**1в**), OMe (**1г**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**2a**), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (**2б**); $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$ (**2в**), Bu (**2г**), изопентил (**2д**), фуран-2-илметил (**2е**); $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Bu}$ (**2ж**), Bn (**2з**), $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$ (**2и**); $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (**2к**), Et (**2л**), изопентил (**2м**).

практике. Обнаружено, что введение бензильного заместителя в сложноэфирную функцию значительно увеличивает обезболивающий эффект, так соединение **2ж** проявляет наибольшую активность среди структур, содержащих метильный заместитель в ароматическом кольце. Кроме того, введение нитрогруппы в качестве акцепторного заместителя в бензильный заместитель незначительно снижает биологический эффект (соединение **2и**),

а введение объемных алифатических заместителей в сложноэфирную функцию приводит к значительному снижению биологической активности (соединения **2д**, **2л**, **2м**).

Таким образом, все полученные в ходе выполнения работы соединения относятся к V классу практически нетоксичных препаратов, что подчеркивает перспективность их дальнейшего использования. Проведенные исследования показали

Таблица 1. Антиноцицептивная активность исследованных соединений **2a–m**^a

Соединение	Доза, мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса (120 мин), с
2a	50	17.00±3.03
2б	50	19.08±3.86
2в	50	19.67±0.68
2г	50	20.50±0.76
2д	50	18.17±1.62
2е	50	20.17±0.80
2ж	50	22.18±1.42
2з	50	19.17±3.52
2и	50	21.64±1.82
2к	50	19.83±0.80
2л	50	16.42±2.18
2м	50	15.17±1.62
Метамизол натрия	93(ЕД ₅₀)	16.33±3.02
		$p < 0.1$
Диклофенак натрия	10	26.20±0.96
Контроль	–	10.30±0.60

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

перспективность проведения дальнейших исследований в данной области с целью поиска более активных соединений с низкой токсичностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластине Silufol 254 UV или ПТСХ П-А-УФ-254 (Sorbfil) в системе диэтиловый эфир–бензол–ацетон (10:9:1), детектирование проводили парами иода. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker Avance III (рабочая частота 400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточный сигнал дейтерорастворителя. Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932. Температуры плавления определяли на приборе SMP40.

Исходные соединения **1a–г** синтезировали по известной методике [43].

Синтез сложных эфиров (Z)-4-оксо-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еновых кислот 2a–м. К смеси 0.4 г (1 ммоль) соединения **1a–г** и 3 ммоль соответствующего спирта добавляли 5 мл безводного толуола и 1 ммоль DIPEA. Полученную суспензию кипятили на протяжении 5 мин до полного растворения исходных соединений. Раствор охлаждали, образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

(Z)-Метил-[4-оксо-4-фенил-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еноат] (2a). Выход 0.27 г (75%), красные кристаллы, т. пл. 112.3–112.6°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.87 м (4H, CH_2), 2.65 м (4H, CH_2), 3.91 с (3H, CH_3), 6.73 с (1H, C=CH), 7.50 м (2H, H_{Ar}), 7.58 м (1H, H_{Ar}), 7.99 м (2H, H_{Ar}), 12.26 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.9, 23.0, 24.4, 24.5, 53.2, 99.7, 102.7, 113.6, 127.8, 128.6, 130.9, 132.8, 134.0, 138.1, 147.3, 149.5, 163.1, 191.7. Найдено, %: C 65.53; H 4.97; N 7.61; S 8.76. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 65.55; H 4.95; N 7.64; S 8.75.

(Z)-4-Нитробензил-[4-оксо-4-фенил-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еноат] (2б). Выход 0.40 г (82%), оранжевые кристаллы, т. пл. 102.8°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.83 м (4H, CH_2), 2.57 м (4H, CH_2), 5.38 с (2H, CH_2), 6.79 с (1H, C=CH), 7.54

м (5H, H_{Ar}), 7.98 м (2H, H_{Ar}), 8.24 м (2H, H_{Ar}), 12.09 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 21.9, 22.9, 24.4, 24.5, 66.6, 100.4, 103.4, 113.5, 123.8, 127.0, 127.8, 128.7, 129.0, 131.3, 133.0, 134.2, 138.0, 141.4, 146.9, 149.3, 162.4, 191.8. Найдено, %: C 64.07; H 4.32; N 8.65; S 6.56. $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 64.05; H 4.34; N 8.62; S 6.58.

(Z)-Этил-[4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еноат] (2в). Выход 0.38 г (84%), красные кристаллы, т. пл. 112.6–113.9°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.02 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.56 м (4H, CH_2), 2.34 м (4H, CH_2), 4.00 к (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 6.25 с (1H, C=CH), 7.10 м (2H, H_{Ar}), 7.61 м (2H, H_{Ar}), 12.00 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.6, 21.8, 22.9, 24.1, 24.2, 61.7, 98.2, 103.5, 111.9, 128.4, 128.8, 129.7, 133.7, 136.3, 138.6, 147.9, 148.4, 161.3, 188.9. Найдено, %: C 60.75; H 4.65; N 6.77; S 7.77. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 60.79; H 4.62; N 6.75; S 7.73.

(Z)-Бутил-[4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еноат] (2г). Выход 0.39 г (88%), красные кристаллы, т. пл. 116.5–116.8°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.95 т (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.28–1.45 м (2H, CH_2), 1.60–1.68 м (2H, CH_2), 1.83–1.89 м (4H, CH_2), 2.62–2.68 м (4H, CH_2), 4.27 т (2H, CH_2 , J 6.6 Гц), 6.65 с (1H, C=CH), 7.47 м (2H, H_{Ar}), 7.92 м (2H, H_{Ar}), 12.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 13.6, 19.0, 22.0, 23.0, 24.4, 24.6, 30.3, 66.6, 99.1, 103.5, 113.4, 128.9, 129.2, 131.4, 134.1, 136.5, 139.2, 148.5, 149.3, 162.7, 190.3. Найдено, %: C 62.34; H 5.26; N 6.30; S 7.27. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 62.37; H 5.23; N 6.32; S 7.24.

(Z)-Изопентил-[4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еноат] (2д). Выход 0.33 г (72%), оранжевые кристаллы, т. пл. 173.1–173.5°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.93 д (6H, CH_3 , J 6.4 Гц), 1.52–1.57 м (2H, CH_2), 1.58–1.63 м (1H, CH), 1.86–1.88 м (4H, CH_2), 2.63–2.67 м (4H, CH_2), 4.30 т (2H, CH_2 , J 6.6 Гц), 6.66 с (1H, C=CH), 7.47 м (2H, H_{Ar}), 7.92 м (2H, H_{Ar}), 12.16 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 22.0, 22.3, 23.0, 24.4, 24.6, 24.9, 36.9, 65.4, 99.1, 103.5, 113.4, 129.0, 129.2, 131.4, 134.2, 136.5, 139.2, 148.5, 149.3, 162.7, 190.3. Найдено, %: C 63.05; H 5.54; N 6.15; S 7.03.

$C_{24}H_{25}ClN_2O_3S$. Вычислено, %: С 63.08; Н 5.51; N 6.13; S 7.02.

(Z)-Фуран-2-илметил-[4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еноат] (2e). Выход 0.39 г (83%), красные кристаллы, т. пл. 146.7–147.1°C (толуол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.85–1.86 м (4H, CH_2), 2.58–2.65 м (4H, CH_2), 5.25 с (2H, CH_2), 6.40 м (1H, H_{Ar}), 6.46 м (1H, H_{Ar}), 6.65 с (1H, C=CH), 7.45 м (2H, H_{Ar}), 7.47 м (1H, H_{Ar}), 7.91 м (2H, H_{Ar}), 12.14 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 21.9, 23.0, 24.3, 24.5, 59.8, 99.3, 103.4, 110.7, 111.8, 113.4, 128.9, 129.2, 131.3, 134.0, 136.4, 139.2, 143.6, 147.8, 148.1, 149.0, 162.3, 190.3. Найдено, %: С 61.71; Н 4.13; N 5.97; S 6.84. $C_{24}H_{19}ClN_2O_4S$. Вычислено, %: С 61.74; Н 4.10; N 6.00; S 6.87.

(Z)-Бутил-[4-оксо-4-(*n*-толил)-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еноат] (2ж). Выход 0.33 г (79%), оранжевые кристаллы, т. пл. 100.4°C (толуол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.94 т (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.20–1.24 м (2H, CH_2), 1.60–1.66 м (2H, CH_2), 1.85–1.86 м (4H, CH_2), 2.44 с (3H, CH_3), 2.58–2.65 м (4H, CH_2), 4.26 т (2H, CH_2 , J 6.6 Гц), 6.71 с (1H, C=CH), 7.32 м (2H, H_{Ar}), 7.95 м (2H, H_{Ar}), 12.17 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.20; Н 6.22; N 6.66; S 7.57. $C_{24}H_{26}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 68.22; Н 6.20; N 6.63; S 7.59.

(Z)-Бензил-[4-оксо-4-(*n*-толил)-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еноат] (2з). Выход 0.39 г (85%), оранжевые кристаллы, т. пл. 118.8°C (толуол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.69–1.75 м (4H, CH_2), 2.34 с (3H, CH_3), 2.43–2.49 м (4H, CH_2), 5.18 с (2H, CH_2), 6.64 с (1H, C=CH), 7.17–7.23 м (5H, H_{Ar}), 7.26 м (2H, H_{Ar}), 7.78 м (2H, H_{Ar}), 12.02 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 21.6, 21.9, 23.0, 24.3, 24.5, 68.2, 100.1, 103.1, 113.6, 126.9, 128.0, 128.5, 128.6, 129.4, 130.9, 134.0, 134.5, 135.5, 143.7, 147.4, 149.6, 162.8, 191.4. Найдено, %: С 71.01; Н 5.32; N 6.11; S 7.03. $C_{27}H_{24}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 71.03; Н 5.30; N 6.14; S 7.02.

(Z)-4-Нитробензил-[4-оксо-4-(*n*-толил)-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еноат] (2и). Выход 0.43 г (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 127.5°C (толуол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.82–1.83 м (4H, CH_2), 2.45 с (3H, CH_3), 2.52–2.61 м (4H, CH_2), 5.38 с (2H,

CH_2), 6.78 с (1H, C=CH), 7.30 м (2H, H_{Ar}), 7.51 м (2H, H_{Ar}), 7.88 м (2H, H_{Ar}), 8.24 м (2H, H_{Ar}), 12.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 21.6, 21.9, 23.0, 24.4, 24.5, 66.6, 100.6, 103.2, 113.5, 123.8, 127.0, 128.0, 129.0, 129.4, 131.1, 134.2, 135.4, 141.5, 144.0, 146.6, 149.6, 162.5, 191.5. Найдено, %: С 64.63; Н 4.65; N 8.36; S 6.38. $C_{27}H_{23}N_3O_5S$. Вычислено, %: С 64.66; Н 4.62; N 8.38; S 6.39.

(Z)-Метил-[4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еноат] (2к). Выход 0.38 г (87%), коричневые кристаллы, т. пл. 156.4–156.8°C (толуол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.81–1.91 м (4H, CH_2), 2.59–2.68 м (4H, CH_2), 3.88 с (3H, CH_3), 3.91 с (3H, CH_3), 6.71 с (1H, C=CH), 6.98 м (2H, H_{Ar}), 7.98 м (2H, H_{Ar}), 12.24 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 22.0, 23.0, 24.4, 24.5, 53.2, 55.5, 100.0, 102.2, 113.7, 113.9, 130.1, 130.4, 131.0, 133.9, 146.5, 149.9, 163.3, 163.6, 190.4. Найдено, %: С 63.60; Н 5.05; N 7.05; S 8.12. $C_{21}H_{20}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 63.62; Н 5.08; N 7.07; S 8.09.

(Z)-Этил-[4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еноат] (2л). Выход 0.34 г (83%), красные кристаллы, т. пл. 78.3–78.6°C (толуол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.32 т (3H, CH_3 , J 6.7 Гц), 1.85–1.86 м (4H, CH_2), 2.60–2.68 м (4H, CH_2), 3.90 с (3H, CH_3), 4.34 к (2H, CH_2 , J 6.4 Гц), 6.70 с (1H, C=CH), 6.98 м (2H, H_{Ar}), 7.99 м (2H, H_{Ar}), 12.17 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 13.8, 22.0, 23.1, 24.4, 24.5, 55.5, 62.5, 99.8, 102.8, 113.9, 130.1, 130.7, 131.0, 133.9, 147.2, 150.0, 162.9, 163.5, 190.4. Найдено, %: С 64.34; Н 5.43; N 6.84; S 7.80. $C_{22}H_{22}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 64.37; Н 5.40; N 6.82; S 7.81.

(Z)-Изопентил-[4-(4-метоксифенил)-4-оксо-2-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-иламино)бут-2-еноат] (2м). Выход 0.39 г (86%), оранжевые кристаллы, т. пл. 79.8–80.2°C (толуол). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 0.93 д (6H, CH_3 , J 6.4 Гц), 1.52–1.56 м (2H, CH_2), 1.58–1.65 м (1H, CH), 1.85–1.86 м (4H, CH_2), 2.59–2.65 м (4H, CH_2), 3.90 с (3H, CH_3), 4.29 к (2H, CH_2 , J 6.4 Гц), 6.71 с (1H, C=CH), 6.98 м (2H, H_{Ar}), 7.98 м (2H, H_{Ar}), 12.13 с (1H, NH). Найдено, %: С 66.33; Н 6.26; N 6.15; S 7.10. $C_{25}H_{28}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 66.35; Н 6.24; N 6.19; S 7.08.

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» [44]. 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 [45]. 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 (период cut off) выбран интервал 40 с, так как нахождение животного на пластинке более длительное время могло привести к ожогу лап и причинению животному физических страданий. В опыте использовались животные с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Каждое соединение испытывалось 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), ибупрофен (ГК «ЭнСиФарм») в дозе 50 мг/кг, диклофенак натрия (AlfaAesar®) в дозе 10 мг/кг.

Острую токсичность (ЛД₅₀, мг/мл) соединений **2a–m** определяли по методу Г.Н. Першина [46]. Соединения **2a–m** вводили внутрибрюшинно белым мышам массой 16–18 г в виде взвеси в 2%-ной крахмальной слизи и наблюдали за поведением и гибелью животных в течение 10 сут. Для исследуемых соединений **2a–m** значения ЛД₅₀ составляют > 1500 мг/кг. Согласно классификации токсичности препаратов, соединения **2a–m** отно-

сятся к V классу практически нетоксичных препаратов [47].

Статистическую обработку экспериментально-го материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [48].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пулина Наталья Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>

Шипиловских Сергей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8917-2583>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2022 г.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bouz G., Dolezal M. // *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 14. N 12. P. 1312. doi 10.3390/ph14121312
2. Huang L., Yang J., Wang T., Gao J., Xu D. // *J. Nanobiotechnology*. 2022. Vol. 20. N 1. P. 49. doi 10.1186/s12951-022-01257-4
3. Jhinharia D., Kaushik A.C., Sahi S. // *Chemoinformatics and Bioinformatics in the Pharmaceutical Sciences*. 2021. P. 55. doi 10.1016/B978-0-12-821748-1.00009-9
4. Samy K.E., Gampe C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2022. Vol. 62. P. 128627. doi 10.1016/j.bmcl.2022.128627
5. Zhao R., Fu J., Zhu L., Chen Y., Liu B. // *J. Hematol. Oncol.* 2022. Vol. 15. N 1. P. 14. doi 10.1186/s13045-022-01230-6
6. Xuan D.D. // *Mini-Rev. Org. Chem.* 2021. Vol. 18. N 1. P. 110. doi 10.2174/1570193x17999200507095224
7. Shah R., Verma P.K. // *BMC Chem.* 2019. Vol. 13. N 1. P. 54. doi 10.1186/s13065-019-0569-8

8. *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
9. *Fogue P.S., Lunga P.K., Fondjo E.S., De Dieu Tamokou J., Thaddee B., Tsemeugne J., Tchapi A.T., Kuate J.R.* // Mycoses. 2012. Vol. 55. P. 310. doi 10.1111/j.1439-0507.2011.02089.x
10. *Panchamukhi S.I., Mohammed Iqbal A.K., Khan A.Y., Kalashetti M.B., Khazi I.M.* // Pharm. Chem. J. 2011. Vol. 44. N 12. P. 694. doi 10.1007/s11094-011-0545-7
11. *Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Balandina S.Y., Rubtsov A.E.* // AIP Conf. Proc. 2020. Vol. 2280. N 1. P. 0018494. doi 10.1063/5.0018494.
12. *Власова Е.Д., Кроленко К.Ю., Нечаев М.А., Шункаренко М.А., Кабачный В.И., Власов С.В.* // ХГС. 2019. Т. 55. № 2. С. 184; *Vlasova O.D., Krolenko K.Y., Nechayev M.A., Shynkarenko P.E., Kabachnyy V.I., Vlasov S.V.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55 N 2. P. 184. doi 10.1007/s10593-019-02437-1
13. *Rossetti A., Bono N., Candiani G., Meneghetti F., Roda G., Sacchetti A.* // Chem. Biodivers. 2019. Vol. 16. N 6. P. e1900097. doi 10.1002/cbdv.201900097
14. *Puthran D., Poojary B., Purushotham N., Harikrishna N., Nayak S.G., Kamat V.* // Heliyon. 2019. Vol. 5. N 8. P. e02233. doi 10.1016/j.heliyon.2019.e02233
15. *Baravkar S.B., Wagh M.A., Nawale L.U., Choudhari A.S., Bhansali S., Sarkar D., Sanjayan G.J.* // ChemistrySelect. 2019. Vol. 4. N 9. P. 2851. doi 10.1002/slct.201803370
16. *Regal M.K.A., Shaban S.S., El-Metwally S.A.* // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 56. N 1. P. 226. doi 10.1002/jhet.3399
17. *Mulla J.A.S., Khazi M.I.A., Panchamukhi S.I., Gong Y.-D., Khazi I.A.M.* // Med. Chem. Res. 2014. Vol. 23. N 6. P. 3253. doi 10.1007/s00044-013-0900-1
18. *Denisova E.I., Shipilovskikh S.A., Makhmudov R.R., Rubtsov A.E.* // AIP Conf. Proc. 2020. Vol. 2280. P. 0018515. doi 10.1063/5.0018515
19. *Siutkina A.I., Chashchina S.V., Kizimova I.A., Igidov N.M., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. N 11. P. 1874. doi 10.1134/S1070428021110105
20. *Nayak S.G., Poojary B., Kamat V.* // Arch. Pharm. 2020. Vol. 353. N 12. P. e2000103. doi 10.1002/ardp.202000103
21. *Nayak S.G., Poojary B., Kamat V., Puthran D.* // J. Chin. Chem. Soc. 2021. Vol. 68. N 6. P. 1116. doi 10.1002/jccs.202000166
22. *Thomas J., Jecic A., Vanstreels E., van 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
23. *El-Mekabaty A., Awad H.M.* // J. Heterocycl. Chem. 2020. Vol. 57 N 3. P. 1123. doi 10.1002/jhet.3849
24. *Kovtun A.V., Tokarieva S.V., Varenichenko S.A., Farat O.K., Mazepa A.V., Dotsenko V.V., Markov V.I.* // Biopolym. Cell. 2020. Vol. 36. N 4. P. 279. doi 10.7124/bc.000A2C
25. *Wang Z., Tang J., Salomon C.E., Dries C.D., Vince R.* // Bioorg. Med. Chem. 2010. Vol. 18. N 12. P. 4202-4211.
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.Yu., Pavlov P.T., Babushkina E.V., Rubtsov A.E.* // Pharm. Chem. J. 2013. Vol. 47. N 7. P. 366. doi 10.1007/s11094-013-0960-z
27. *Cvijetić I.N., Verbić T.Ž., Ernesto de Resende P., Stapleton P., Gibbons S., Jurančić I.O., Drakulić B.J., Zloh M.* // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 143. P. 1474. doi 10.1016/j.ejmech.2017.10.045
28. *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
29. *Шипиловских С.А., Рубцов А.Е.* // ЖОрХ. 2014. Т. 50. № 12. С. 1869; *Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E.* // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. P. 1853. doi 10.1134/S1070428014120288
30. *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
31. *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
32. *Васильева А.Ю., Ваганов В.Ю., Шипиловских 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
33. *Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E.* // J. Org. Chem. 2019. Vol. 84. N 24. P. 15788. doi 10.1021/acs.joc.9b00711
34. *Кизимова И.А., Игидов Н.М., Киселев М.А., Иванов Д.В., Сюткина А.И.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 5. С. 715; *Kizimova I.A., Igidov N.M., Kiselev M.A., Ivanov D.V., Syutkina A.I.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 815. doi 10.1134/s1070363220050096
35. *Сюткина А.И., Шаравьёва Ю.О., Чащина С.В., Шипиловских С.А., Игидов Н.М.* // Изв. АН. Сер. хим. 2022. № 3. С. 496; *Siutkina A.I., Sharavyeva Yu.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M.* // Russ. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. N 3. P. 496. doi 10.1007/s11172-022-3439-9
36. *Сюткина А.И., Игидов Н.М., Кизимова И.А.* // ЖОрХ. 2020. Т. 56. № 5. С. 708; *Siutkina A.I., Igidov N.M., Kizimova I.A.* // Russ. J. Org. Chem. 2020. Vol. 56. P. 649. doi 10.1134/S1070428020040132

37. Денисова Е.И., Липин Д.В., Пархома К.Ю., Девяткин И.О., Шипиловских Д.А., Чащина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. // ЖОРХ. 2021. Т. 57. № 12. С. 1736; Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Y., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Org. Chem. 2021. Vol. 57. P. 1955. doi 10.1134/s1070428021120083
38. Липин Д.В., Денисова Е.И., Девяткин И.О., Оконешникова Е.А., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 12. С. 1962; Lipin D.V., Denisova E.I., Devyatkin I.O., Okoneshnikova E.A., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 12. P. 2469. doi 10.1134/S1070363221120161
39. 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
40. Шипиловских С.А., Рубцов А.Е. // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 6. С. 837; Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. P. 943. doi 10.1134/S1070363220060031
41. Gunina E., Zhestkij N., Bachinin S., Fisenko S.P., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A. // Photonics Nanostruct. 2022. Vol. 48. P. 100990. doi 10.1016/j.photonics.2021.100990
42. Шаравьёва Ю.О., Сюткина А.И., Чащина С.В., Новикова В.В., Махмудов Р.Р., Шипиловских С.А. // Изв. АН. Сер. хим. 2022. №3. С. 538; Sharavyeva Yu.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Novikova V.V., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A. // Russ. Chem. Bull. 2022. Vol. 71. N 3. P. 538. doi 10.1007/s11172-022-3445-y
43. Горбунова И.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 9. С. 1333; Gorbunova I.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. // Russ. J. Gen. Chem, 2021. Vol. 91. P. 1623. doi 10.1134/S1070363221090048
44. Eddy N.B., Leimbach D.J. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1953. Vol. 107. N 3. P. 385.
45. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных веществ. М.: Гриф и К, 2012. Т. 1. С. 509.
46. Першин Г.Н. // Методы экспериментальной химиотерапии. 1971. № 100. С. 109.
47. Измеров Н.Ф., Саноцкий И.В., Сидоров К.К. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии. М.: Медицина, 1977. С. 196.
48. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Медгиз, 1963. С. 146.

Synthesis and Antinociceptive Activity of Substituted 2-(3-Cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-2-ylamino)-4-oxobut-2-enoates

I. A. Gorbunova^a, Yu. O. Sharavyeva^a, R. R. Makhmudov^a, D. A. Shipilovskikh^{a,b}, V. M. Shadrin^c, N. A. Pulina^c, and S. A. Shipilovskikh^{a,d,*}

^a Perm State University, Perm, 614990 Russia

^b Perm National Research Polytechnic University, Perm, 614990 Russia

^c Perm State Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Perm, 614990 Russia

^dITMO University, St. Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Received June 13, 2022; revised July 16, 2022; accepted July 21, 2022

A method was proposed for the synthesis of substituted 2-(3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophen-2-ylamino)-4-oxobut-2-enoates containing a nitrile substituent in the thiophene ring by reacting the corresponding 3-thienylimino-3*H*-furan-2-ones with primary alcohols. The antinociceptive activity and acute toxicity of the obtained compounds were investigated. It was found that the substituted esters have pronounced antinociceptive activity and low toxicity. According to the classification of toxicity of drugs, the obtained substituted of 2-(3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophen-2-ylamino)-4-oxobut-2-enoates belong to the V class toxicity of drugs.

Keywords: Gewalt thiophenes, 2,4-dioxobutane acids, 3-(thiophene-2-yl)imino-3*H*-furan-2-ones, antinociceptive activity, toxicity