

С. А. Шипиловских^{1,2}, Р. Р. Махмудов^{2,3}, Д. Ю. Лупач¹, П. Т. Павлов¹,
Е. В. Бабушкина¹, А. Е. Рубцов^{1,2}

СИНТЕЗ И АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-(ГЕТ)АРИЛ-4-ОКСО-2-ТИЕНИЛАМИНОБУТ-2-ЕНОВЫХ КИСЛОТ

¹ Государственное образовательное бюджетное учреждение высшего профессионального образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет", Пермь, Россия, gubtsov@psu.ru;

² Естественно-научный институт федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Пермский государственный национальный исследовательский университет Пермь, Россия; Общество с ограниченной ответственностью "Лактон" Пермь, Россия;

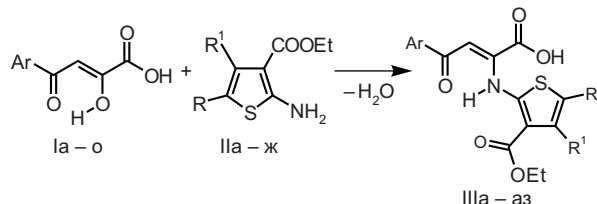
³ ФГУН "Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения", Пермь, Россия

Взаимодействием 4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с 2-аминотиофенами Гевальда синтезирован ряд 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот. Установлено, что все синтезированные соединения обладают анальгетической активностью на уровне или выше препаратов сравнения.

Ключевые слова: замещенные 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты; синтез; анальгетическая активность.

Более 40 лет проводятся работы, посвященные поиску биологически активных соединений среди производных 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот (АДБК) и продуктов, полученных в результате их химического превращения. Производные АДБК обладают широким спектром биологической активности, структуры веществ, полученных на их основе, отличаются огромным разнообразием [1–4]. В настоящее время интерес к АДБК и их производным возобновился как к потенциальным биологически активным веществам. Создание лекарств на основе АДБК имеет совершенно неограниченные перспективы и одно из направлений — это синтез 2-аминопроизводных ароилпировиноградных кислот, содержащих в качестве заместителя при иминофункции потенциально биологически активный фрагмент [5–7]. Представляло интерес ввести в молекулу такой гетероциклический фрагмент как "тиофен Гевальда", обладающий широким спектром биологического действия [8–14].

Нами установлено, что кислоты (Ia–o) реагируют с аминотиофенами (IIa–ж) при эквимолярном соотношении реагентов в среде этилового спирта при кратковременном нагревании с образованием 4-арил-2-тиениламино-4-оксобут-2-еновых кислот (IIIa–аз).



I: Ar=Ph (a), 4-MeC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в), 2,4-(MeO)₂C₆H₃ (г), 4-BrC₆H₄ (д), 3-ClC₆H₄ (е), 4-ClC₆H₄ (ж), 4-EtOC₆H₄ (з), 4-FC₆H₄ (и), 4-IC₆H₄ (к), нафт-2-ил (л), фур-2-ил (м), 5-метилфур-2-ил (н), тиен-2-ил (о).
II: R + R¹=(CH₂)₄ (а), R, R¹=Me (б), R + R¹=(CH₂)₃ (в), R=Me, R¹=Ph (г), R=Ph, R¹=Me (д), R=H, R¹=Ph (е), R=PhCH₂, R¹=Ph (ж).
III: R + R¹=(CH₂)₄, Ar=Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в), 2,4-(MeO)₂C₆H₃ (г), 4-BrC₆H₄ (д), 3-ClC₆H₄ (е), 4-ClC₆H₄ (ж), 4-EtOC₆H₄

(з), 4-FC₆H₄ (и), 4-IC₆H₄ (к), нафт-2-ил (л), фур-2-ил (м), 5-метилфур-2-ил (н), тиен-2-ил (о); R,R¹=Me, Ar=Ph (п), 4-MeOC₆H₄ (р), 4-MeC₆H₄ (с), 4,2-(MeO)₂C₆H₃ (т), 3-ClC₆H₄ (у), 4-ClC₆H₄ (ф), 4-IC₆H₄ (х), фур-2-ил (ц), тиен-2-ил (ч); R + R¹ = (CH₂)₃, Ar=Ph (ш), 4-MeC₆H₄ (ш), 4-MeOC₆H₄ (ы); R=Me, R¹=Ph, Ar=4-MeC₆H₄ (э), 4-MeOC₆H₄ (ю), R=Ph, R¹=Me, Ar=4-MeC₆H₄ (я); R=H, R¹=Ph, Ar=Ph (аа), 4-MeC₆H₄ (аб), 4-MeOC₆H₄ (ав), 4-ClC₆H₄ (ар), 4-BrC₆H₄ (ад), 4-IC₆H₄ (ае), тиен-2-ил (аж); R=PhCH₂, R¹=Ph, 4-MeC₆H₄ (аз).

Соединения IIIa–аз — красные кристаллические вещества, полученные с выходами 37–97% (см. табл. 1). В ИК-спектрах кислот IIIa–аз присутствует уширенная полоса поглощения в области 1668–1678 см⁻¹ или полоса поглощения в области 1701–1732 см⁻¹, характерные для валентных колебаний карбоксильной и сложноэфирной групп, и уширенная полоса поглощения в области 3325–3451 см⁻¹, характерная для NH-группы. В ЯМР ¹H спектрах соединений IIIa–аз присутствуют: триплет при 0,87–1,45 м.д., характерный для трех протонов метильной группы, квадруплет при 3,88–4,45 м.д. 2 протонов этильной группы, синглет винильного протона при 6,15–7,24 м.д.; набор сигналов протонов (гет)ароматических заместителей при 6,36–8,09 м.д., синглет при 12,08–12,99 м.д., характерный для протона NH группы, вовлеченного во внутримолекулярную водородную связь, сигнал протона карбоксильной группы в спектре не наблюдается, по-видимому, вследствие его значительного уширения (см. табл. 2).

Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры записаны на приборе ФСМ-1202 для пасты в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на приборе Varian-MERCURYplus300 (300,05 МГц) в CDCl₃, DMCO-d₆, внутренний стандарт — ГМДС. Элементный анализ проводили на приборе Лесо СНН(S)-932. Данные анализа соответствуют вычисленным. Химическую чистоту соединений и оконча-

Выходы и температуры плавления (разложения) 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот (Ша – аз)

Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т. пл., °С (разл.)	Соединение	Брутто-формула	Выход, %	Т. пл., °С (разл.)
Ша	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S	89	189 – 190	Шу	C ₁₉ H ₁₈ CINO ₅ S	70	154 – 155
Шб	C ₂₂ H ₂₃ NO ₅ S	73	188 – 190	Шф	C ₁₉ H ₁₈ CINO ₅ S	89	155 – 158
Шв	C ₂₂ H ₂₃ NO ₆ S	86	186 – 187	Шх	C ₁₉ H ₁₈ INO ₅ S	90	177 – 178
Шг	C ₂₃ H ₂₅ NO ₇ S	87	183 – 184	Шц	C ₁₇ H ₁₇ NO ₆ S	48	189 – 190
Шд	C ₂₁ H ₂₀ BrNO ₅ S	82	171 – 172	Шч	C ₁₇ H ₁₇ NO ₅ S ₂	74	186 – 187
Ше	C ₂₁ H ₂₀ CINO ₅ S	65	154 – 155	Шш	C ₂₀ H ₁₉ NO ₅ S	78	183 – 184
Шж	C ₂₁ H ₂₀ CINO ₅ S	83	176 – 177	Шщ	C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S	95	180 – 181
Шз	C ₂₃ H ₂₅ NO ₆ S	90	172 – 173	Шы	C ₂₁ H ₂₁ NO ₆ S	90	189 – 190
Ши	C ₂₁ H ₂₀ FNO ₅ S	85	181 – 182	Шю	C ₂₅ H ₂₃ NO ₅ S	82	171 – 172
Шк	C ₂₁ H ₂₀ INO ₅ S	92	90 – 91	Шя	C ₂₅ H ₂₃ NO ₆ S	84	169 – 172
Шл	C ₂₅ H ₂₃ NO ₅ S	58	116 – 118	Шаа	C ₂₅ H ₂₃ NO ₅ S	73	189 – 172
Шм	C ₁₉ H ₁₉ NO ₆ S	37	188 – 190	Шаб	C ₂₃ H ₁₉ NO ₅ S	85	176 – 177
Шн	C ₂₀ H ₂₁ NO ₆ S	97	192 – 194	Шаг	C ₂₄ H ₂₁ NO ₅ S	91	183 – 184
Шо	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅ S ₂	93	158 – 160	Шаи	C ₂₄ H ₂₁ NO ₆ S	88	186 – 187
Шп	C ₁₉ H ₁₉ NO ₅ S	85	181 – 182	Шае	C ₂₃ H ₁₈ CINO ₅ S	85	160 – 163
Шр	C ₂₀ H ₂₁ NO ₆ S	81	180 – 181	Шад	C ₂₃ H ₁₈ BrNO ₅ S	86	186 – 188
Шс	C ₂₀ H ₂₁ NO ₅ S	87	187 – 188	Шае	C ₂₃ H ₁₈ INO ₅ S	79	137 – 140
Шт	C ₂₁ H ₂₃ NO ₇ S	84	188 – 190	Шаж	C ₂₁ H ₁₇ NO ₅ S ₂	91	196 – 198
				Шаз	C ₃₁ H ₂₇ NO ₅ S	66	158 – 160

Таблица 2

Спектральные характеристики 4-арил-2-тиениламино-4-оксобут-2-еновых кислот (Ша – аз)

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д.	Спектр ИК, ν, (см ⁻¹)
Ша	1,33 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 1,74 – 2,71 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 4,32 (кв, 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,52 (с, 1H, C=CH), 7,50 – 7,64 (м, 3H аром.), 8,00 (д, J 7,2 Гц, 2H, аром.), 12,78 (с, 1H, NH).	1708 (COO), 3431 (NH).
Шб	1,33 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 2,39 (с, 3H, Me), 1,74 – 2,71 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 4,32 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,51 (с, 1H, C=CH), 7,33 (д, J 7,8 Гц, 2H, аром.), 7,90 (д, J 7,8 Гц, 2H, аром.), 12,75 (с, 1H, NH).	1715 (COO), 3442 (NH).
Шв	1,33 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 1,74 – 2,70 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 3,85 (с, 3H, OMe), 4,31 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,51 (с, 1H, C=CH), 7,05 (д, J 9,0 Гц, 2H, аром.), 7,99 (д, J 9,0 Гц, 2H, аром.), 12,75 (с, 1H, NH).	1712 (COO), 3412 (NH).
Шг	1,32 (т, J 7,1 Гц, 3H, Me), 1,65 – 2,76 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 3,85 (с, 3H, OMe), 3,89 (с, 3H, OMe), 4,31 (кв, J 7,1 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,58 (с, 1H, C=CH), 6,62 – 7,71 (м, 3H, аром.), 12,58 (с, 1H, NH).	1670 уш (COO), 3392 (NH).
Шд	1,33 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 1,73 – 2,71 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 4,32 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,49 (с, 1H, C=CH), 7,73 (д, J 8,4 Гц, 2H, аром.), 7,93 (д, J 8,4 Гц, 2H, аром.), 12,79 (с, 1H, NH).	1701 (COO), 3402 (NH).
Ше	1,41 (т, J 6,9 Гц, 3H, Me), 1,81 – 2,87 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 4,32 (кв, J 6,9 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,80 (с, 1H, C=CH), 7,40 – 8,02 (м, 4H, аром.), 12,34 (с, 1H, NH).	1673 уш (COO), 3438 (NH).
Шж	1,33 (т, J 7,1 Гц, 3H, Me), 1,74 – 2,71 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 4,32 (кв, J 7,1 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,51 (с, 1H, C=CH), 7,58 (д, J 8,4 Гц, 2H, аром.), 8,02 (д, J 8,4 Гц, 2H, аром.), 12,79 (с, 1H, NH).	1701 (COO), 3412 (NH).
Шз	1,33 (т, J 7,0 Гц, 3H, Me), 1,36 (т, J 6,9 Гц, 3H, Me), 1,50 – 3,00 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 4,13 (кв, J 6,9 Гц, 2H, CH ₂ O), 4,31 (кв, J 7,0 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,51 (с, 1H, C=CH), 7,05 (д, J 8,7 Гц, 2H, аром.), 7,97 (д, J 8,7 Гц, аром.), 12,70 (с, 1H, NH).	1701 (COO), 3416 (NH).
Ши	1,33 (т, J 7,1 Гц, 3H, Me), 1,73 – 2,70 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 4,31 (кв, J 7,1 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,52 (с, 1H, C=CH), 7,33 (д, J _{HH} 8,7 Гц, J _{HF} 6,0 Гц, 2H, аром.), 8,02 (д, J _{HH} 8,6 Гц, J _{HF} 8,9 Гц, 2H, аром.), 12,79 (с, 1H, NH).	1707 (COO), 3412 (NH).
Шк	1,32 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 1,73 – 2,85 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 4,24 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 7,08 (с, 1H, C=CH), 7,10 (д, J 8,4 Гц, 2H, аром.), 7,90 (д, J 8,4 Гц, 2H, аром.), 12,33 (с, 1H, NH).	1670 уш (COO), 3402 (NH).
Шл	1,32 (т, J 6,9 Гц, 3H, Me), 1,68 – 2,73 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 4,24 (кв, J 6,9 Гц, 2H, CH ₂ O), 7,24 (с, 1H, C=CH), 7,34 – 8,09 (м, 6H, аром.), 12,28 (с, 1H, NH).	1671 уш (COO), 3403 (NH).
Шм	1,41 (т, J 6,9 Гц, 3H, Me), 1,80 – 2,85 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 4,41 (кв, J 6,9 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,67 (с, 1H, C=CH), 7,13 – 7,74 (м, 3H, аром.), 12,28 (с, 1H, NH).	1707 (COO), 3444 (NH).
Шн	1,32 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 2,39 (с, 3H, Me), 1,74 – 2,70 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 4,30 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,28 (с, 1H, C=CH), 6,36 (д, J 3,9 Гц, 1H, CH), 7,38 (д, J 3,9 Гц, 1H, CH), 12,42 (с, 1H, NH).	1674 уш (COO), 3375 (NH).
Шо	1,41 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 1,74 – 2,85 (м, 8H, (CH ₂) ₄), 4,41 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,92 (с, 1H, C=CH), 7,10 – 7,91 (м, 3H, аром.), 12,16 (с, 1H, NH).	1671 уш (COO), 3410 (NH).
Шп	1,34 (т, J 6,9 Гц, 3H, Me), 2,19 (с, 3H, Me), 2,24 (с, 3H, Me), 4,32 (кв, J 6,9 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,52 (с, 1H, C=CH), 7,52 (т, 2H, аром.), 7,61 (т, 1H, аром.), 7,99 (д, 2H, аром.), 12,76 (с, 1H, NH).	1709 (COO), 3385 (NH).
Шр	1,34 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 2,18 (с, 3H, Me), 2,23 (с, 3H, Me), 3,84 (с, 3H, MeO), 4,32 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,50 (с, 1H, C=CH), 7,05 (д, J 9,3 Гц, 2H, аром.), 7,99 (д, J 9,3 Гц, 2H аром.), 12,70 (с, 1H, NH).	1720 (COO), 3400 (NH).
Шс	1,43 (т, J 6,9 Гц, 3H, Me), 2,18 (с, 3H, Me), 2,23 (с, 3H, Me), 2,37 (с, 3H, Me), 4,45 (кв, J 6,9 Гц, 2H, CH ₂ O), 7,08 (с, 1H, C=CH), 7,32 (д, J 9,0 Гц, 2H, аром.), 7,87 (д, J 9,0 Гц, 2H, аром.), 12,66 (с, 1H, NH).	1711 (COO), 3389 (NH).
Шт	1,34 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 2,18 (с, 3H, Me), 2,23 (с, 3H, Me), 3,82 (с, 3H, OMe), 3,88 (с, 3H, OMe), 4,32 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,55 (с, 1H, C=CH), 6,62 (д, J 9,3 Гц, 1H, аром.), 6,65 (с, 1H, аром.), 7,69 (д, J 9,3 Гц, 1H, аром.), 12,52 (с, 1H, NH).	1668 уш (COO), 3369 (NH).

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.	Спектр ИК, ν , (см $^{-1}$)
Шу	1,45 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 2,16 (с, 3H, Me), 2,32 (с, 3H, Me), 4,45 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,79 (с, 1H, C=CH), 7,08 – 8,02 (м, 4H, аром.), 12,22 (с, 1H, NH).	1671 уш (COO), 3425 (NH).
Шф	1,33 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 2,19 (с, 3H, Me), 2,25 (с, 3H, Me), 4,33 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,49 (с, 1H, C=CH), 7,57 (д, J 8,4 Гц, 2H, аром.), 8,01 (д, J 8,4 Гц, 2H, аром.), 12,71 (с, 1H, NH).	1732 (COO), 3397 (NH).
Шх	1,33 (т, J 7,5 Гц, 3H, Me), 2,32 (с, 3H, Me), 2,41 (с, 3H, Me), 4,45 (кв, J 7,5 Гц, 2H, CH ₂ O), 7,08 (с, 1H, C=CH), 7,73 (д, J 8,4 Гц, 2H, аром.), 7,90 (д, J 8,4 Гц, 2H, аром.), 12,66 (с, 1H, NH).	1721 (COO), 3390 (NH).
Шц	1,43 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 2,32 (с, 3H, Me), 2,41 (с, 3H, Me), 4,44 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,67 (с, 1H, C=CH), 7,16 (м, 3H, аром.), 12,08 (с, 1H, NH).	1669 уш (COO), 3465 (NH).
Шч	1,43 (т, J 7,5 Гц, 3H, Me), 2,32 (с, 3H, Me), 2,41 (с, 3H, Me), 4,44 (кв, J 7,5 Гц, 2H, CH ₂ O), 7,08 (с, 1H, C=CH), 7,18 – 7,90 (м, 3H, аром.), 12,05 (с, 1H, NH).	1668 (COO), 3451 (NH).
Шш	1,31 (т, J 7,5 Гц, 3H, Me), 2,25 – 2,34 (м, 2H, CH ₂), 2,77 – 2,86 (м, 4H, 2CH ₂), 4,30 (кв, J 7,5 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,54 (с, 1H, C=CH), 7,52 (т, J 7,2 Гц, 2H, аром.), 7,63 (т, J 7,2 Гц, 1H, аром.), 8,01 (д, J 7,2 Гц, 2H, аром.), 12,84 (с, 1H, NH).	1678 уш (COO), 3424 (NH).
Шщ	1,30 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 2,27 – 2,31 (м, 2H, CH ₂), 2,37 (с, 3H, Me), 2,79 – 2,86 (м, 4H, 2CH ₂), 4,27 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,50 (с, 1H, C=CH), 7,32 (д, J 7,8 Гц, 2H, аром.), 7,89 (д, J 7,8 Гц, 2H, аром.), 12,72 (с, 1H, NH).	1678 уш (COO), 3405 (NH).
Шы	1,35 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 2,29 – 2,38 (м, 2H, CH ₂), 2,81 – 2,90 (м, 4H, 2CH ₂), 3,89 (с, 3H, MeO), 4,32 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,58 (с, 1H, C=CH), 7,08 (д, J 8,7 Гц, 2H, аром.), 8,04 (д, J 8,7 Гц, 2H, аром.), 12,82 (с, 1H, NH).	1678 уш (COO), 3405 (NH).
Шэ	0,87 (т, J 6,9 Гц, 3H, Me), 2,13 (с, 3H, Me), 3,39 (с, 3H, Me), 3,99 (кв, J 6,9 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,58 (с, 1H, C=CH), 7,18 – 7,98 (м, 9H, аром.), 12,78 (с, 1H, NH).	1674 уш (COO), 3403 (NH).
Шю	0,87 (т, J 6,9 Гц, 3H, Me), 2,13 (с, 3H, Me), 3,85 (с, 3H, MeO), 3,99 (кв, J 6,9 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,59 (с, 1H, C=CH), 7,05 (д, J 8,7 Гц, 2H, аром.), 7,19 (д, J 6,6 Гц, 2H, аром.), 7,37 (м, 3H, аром.), 8,02 (д, J 8,7 Гц, 2H, аром.), 12,75 (с, 1H, NH).	1668 уш (COO), 3415 (NH).
Шя	1,28 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 2,25 (с, 3H, Me), 2,40 (с, 3H, Me), 4,21 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,61 (с, 1H, C=CH), 7,26 – 7,98 (м, 9H, аром.), 12,83 (с, 1H, NH).	1673 уш (COO), 3401 (NH).
Шаа	1,01 (т, J 6,9 Гц, 3H, Me), 4,12 (кв, J 6,9 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,61 (с, 1H, C=CH), 7,04 (с, 1H), 7,27 – 8,01 (м, 10H, аром.), 12,66 (с, 1H, NH).	1673 уш (COO), 3384 (NH).
Шаб	1,06 (т, J 6,9 Гц, 3H, Me), 2,43 (с, 3H, Me), 4,16 (кв, J 6,9 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,64 (с, 1H, C=CH), 7,07 (с, 1H), 7,28 – 7,97 (м, 9H, аром.), 12,69 (с, 1H, NH).	1672 уш (COO), 3385 (NH).
Шав	0,99 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 3,84 (с, 3H, MeO), 4,11 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,59 (с, 1H, C=CH), 7,00 (с, 1H), 7,03 – 8,01 (м, 9H, аром.), 12,61 (с, 1H, NH).	1674 уш (COO), 3384 (NH).
Шаг	1,02 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 4,13 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,60 (с, 1H, C=CH), 7,07 (с, 1H), 7,26 – 8,09 (м, 9H, аром.), 12,68 (с, 1H, NH).	1672 уш (COO), 3403 (NH).
Шад	1,02 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 4,12 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,58 (с, 1H, C=CH), 7,07 (с, 1H), 7,28 – 8,00 (м, 9H, аром.), 12,70 (с, 1H, NH).	1709 (COO), 3406 уш (NH).
Шае	1,00 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 4,20 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,15 (с, 1H, C=CH), 7,12 (с, 1H), 7,23 – 7,93 (м, 9H, аром.), 12,19 (с, 1H, NH).	1703 (COO), 3381 (NH).
Шаж	1,01 (т, J 7,5 Гц, 3H, Me), 4,20 (кв, J 7,5 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,88 (с, 1H, C=CH), 7,21 – 7,95 (м, 9H, аром.), 12,09 (с, 1H, NH).	1669 уш (COO), 3438 (NH).
Шаз	1,1 (т, J 7,2 Гц, 3H, Me), 3,47 (с, 2H, CH ₂), 3,90 (с, 3H, MeO), 4,17 (кв, J 7,2 Гц, 2H, CH ₂ O), 6,69 (с, 1H, C=CH), 7,04 (д, J 7,5 Гц, 2H, аром.), 7,11 (д, J 8,4 Гц, 2H, аром.), 7,20 (т, J 7,5 Гц, 2H, аром.), 7,31 (д, J 7,5 Гц, 2H, аром.), 7,38 – 7,48 (м, 4H, аром.), 8,06 (д, J 8,4 Гц, 2H, аром.), 12,88 (с, 1H, NH).	1707 (COO), 3325 (NH).

ние реакции контролировали методом ТСХ на пластинках “Silufol 254UV” в системе эфир — бензол — ацетон (10:9:1).

Этиловые эфиры 2-аминотиен-3-илкарбоновых кислот (Па – е) получают по известным методикам [9]. Соединение Пе синтезируют по методу с выделением илиденового производного. Выход — 78 %, т. пл. 95 – 97 °С (изопропиловый спирт) [9].

(Z)-4-Арил-4-оксо-2-тиениламинбут-2-еновые кислоты (Ша – аз). К раствору соответствующей (0,01 моль) 4-(гет)арил-2,4-диоксобутановой кислоты (Ia – о) в 10 мл этанола приливают раствор (0,01 моль) этилового эфира 2-амино-4,5-R,R'-тиофен-3-карбоновой кислоты (Па – ж) в 10 мл этанола. Полученную смесь оставляют на 1 сут при комнатной температуре. Выпавший насыщенно-красный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила (табл. 1, 2).

Экспериментальная биологическая часть

Анальгетическую активность соединений (табл. 3) определяли на беспородных мышках (самках) массой 18 – 22 г по методике “горячая пластинка” [15]. Исследуемые вещества вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг в виде взвеси в 2 % крахмальном растворе за 30 мин до помещения животных на нагретую до 53,5 °С металлическую пластинку. Показателем изменения болевой чувствительности служила длительность пребывания животного на “горячей пластинке” до наступления оборонительной реакции — облизывания задних лапок, измеряемая в секундах. Эффект оценивали через 0,5; 1,0; 2,0 и 2,5 ч после введения соединений. В опыте использовались животные с исходным временем наступления оборонительного рефлекса не более 15 с. Каждое соединение испытывали на 6 животных. Результаты оценивали по увеличению вре-

мени наступления оборонительного рефлекса по сравнению с исходными данными. Контрольной группе животных вводили 2 % крахмальную слизь, в качестве препарата сравнения использовали коммерчески доступную субстанцию натриевой соли диклофенака Sigma® в дозе 10 мг/кг (ЕД₅₀) и коммерчески доступную субстанцию метамизола натрия ООО “Фармхим-комплект” в дозе 93 мг/кг (ЕД₅₀).

Статистическую обработку данных проводили по критерию Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем и препаратами сравнения [16].

Установлено, что все исследуемые вещества обладают анальгетическим действием. В ряду 4-арил-2-тиофениламино-4-оксобут-2-еновых кислот в зависимости от внесенного в тиофеновый фрагмент заместителя значения анальгетической активности изменяются и становятся максимальными при введении фенильного заместителя в положение 4 кольца и метильного заместителя в положении 5, в то время как увеличение или уменьшение заместителей в этих положениях снижает активность. Также установлено, что введение электронодонорных заместителей в ароматическое кольцо ароильной группы не сильно изменяет биологическую активность, в то время как введение атома галогена оказывает усиление анальгетической активности, которая возрастает от F к Br. Среди всех испытанных соединений наиболее активны соединения III д, е, ж, с, ф, э, аз, проявляющие выраженный анальгетический эффект на уровне препарата сравнения диклофенака и значительно превышающие активность анальгина.

При проведении исследования была построена модель множественной линейной регрессии, описывающая зависимость анальгетической активности Y от 89 дескрипторов молекулярной структуры, которые были рассчитаны в программе DRAGON® для построения оптимизированных геометрий полуэмпирическим методом AM1 [17]. При построении регрессии использовалось программное приложение, специально разработанное на языке C# в среде Microsoft® Visual Studio® 2010. При построении модели применен подход пошаговой восходящей регрессии, на каждом шаге которой в модель включается новый дескриптор либо его преобразованное значение. Модель, которая объясняет большую долю дисперсии отклика, имеет вид:

$$\frac{1}{Y} = -0,014620 + 0,25348 \cdot \frac{1}{C^2} + 0,0000002(ZM1V)^2 - 0,015366(IC_0)^2,$$

где C — заряд на атоме C^4 , $ZM1V$ — первый индекс загребской группы по всем валентностям вершин, IC_0 — информационное содержание графа относительно окрестностей 0-го порядка. Модель является значимой при уровне $p \leq 0,5$, коэффициент детерминации $R^2 = 0,55$. Построенная модель верифицирована с помощью статистического пакета Statistica® 10 for Win-

dows®. Характеристики качества модели приведены в табл. 4.

Данная модель является формальной и не допускает содержательной интерпретации полученных коэффи-

Таблица 3
Время наступления оборонительного рефлекса у мышей через 2,5 ч после введения 4-арил-2-тиофениламино-4-оксобут-2-еновых кислот (IIIа – аз)

Соединение	Время оборонительного рефлекса, с	Соединение	Время оборонительного рефлекса, с
IIIа	17,33 ± 1,52 $p < 0,1$	IIIх	19,84 ± 2,36 $p < 0,001$
IIIб	17,40 ± 1,56 $p < 0,1$	IIIц	18,76 ± 1,36 $p < 0,05$
IIIв	16,80 ± 2,50 $p < 0,01$	IIIч	20,67 ± 1,97 $p < 0,01$
IIIг	19,22 ± 2,22 $p < 0,05$	IIIш	19,30 ± 1,73 $p < 0,05$
IIIд	25,80 ± 6,50 $p < 0,05$	IIIщ	18,58 ± 1,11 $p < 0,1$
IIIе	24,78 ± 1,26 $p < 0,05$	IIIы	19,44 ± 1,50 $p < 0,1$
IIIж	24,40 ± 4,00 $p < 0,05$	IIIэ	24,60 ± 5,90 $p < 0,05$
IIIз	19,00 ± 1,54 $p < 0,05$	IIIю	20,84 ± 3,6 $p < 0,01$
IIIи	17,00 ± 3,03 $p < 0,01$	IIIя	20,84 ± 3,6 $p < 0,05$
IIIк	19,32 ± 2,74 $p < 0,05$	IIIаа	17,18 ± 1,20 $p < 0,1$
IIIл	19,56 ± 3,16 $p < 0,05$	IIIаб	20,70 ± 2,60 $p < 0,05$
IIIм	18,58 ± 1,56 $p < 0,05$	IIIав	18,30 ± 0,94 $p < 0,01$
IIIн	14,60 ± 0,90 $p < 0,01$	IIIаг	18,80 ± 1,12 $p < 0,1$
IIIо	19,08 ± 3,88 $p < 0,05$	IIIад	21,00 ± 1,22 $p < 0,05$
IIIп	20,80 ± 1,93 $p < 0,05$	IIIаж	18,12 ± 1,20 $p < 0,05$
IIIр	18,20 ± 4,30 $p < 0,1$	IIIаз	23,10 ± 1,21 $p < 0,05$
IIIс	23,57 ± 2,12 $p < 0,05$	Контроль	10,20 ± 0,37
IIIт	22,2 ± 1,2 $p < 0,05$	Анальгин	16,30 ± 3,00 $p < 0,1$
IIIу	22,48 ± 1,32 $p < 0,1$	Ортофен	24,55 ± 0,90 $p < 0,01$
IIIф	24,00 ± 4,04 $p < 0,05$	–	–

Таблица 4
Результаты регрессионного анализа для зависимой переменной $1/Y$

$R^2 = 0,55352915$, $F(3,20) = 8,2653$, $p = 0,000897$			
Показатель	Значение коэффициента	$t(20)$	Уровень значимости p
свободный член	-0,014620	-0,42874	0,672697
$1/C^2$	0,253482	3,16376	0,004883
$ZM1V^2$	0,000000	2,81330	0,010736
IC_0^2	-0,015366	-2,67375	0,014592

циентов, однако ее использование в некоторой, достаточно малой, области изменения значений дескрипторов позволяет предсказывать ожидаемое среднее значение анальгетической активности.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности поиска соединений, обладающих анальгетической активностью, в данных рядах с учетом установленных закономерностей.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 11-03-00882 и № 12-03-31739) и Министерства образования Пермского края (проект МИГ).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. О. Козьминых, Е. Н. Козьминых, *Хим.-фарм. журн.*, **38**(2), 10 – 20 (2004).
2. Д. Д. Некрасов, *Химия гетероцикл. соед.*, № 3, 291 – 304 (2001).
3. С. Н. Шуров, *Тез. докл. регион. науч. практ. конф. Химия поликарбонил. соед.*, Пермь (2009), сс. 90 – 117.
4. В. И. Салоутин, Я. В. Бургарт, О. Н. Чупахин, *Успехи химии*, № 3, 227 – 239 (1999).
5. Патент РФ 2389724 (2010); *Бюл. изобрет.*, № 14 (2010).

6. А. Е. Рубцов, Р. Р. Махмудов, Н. В. Ковыляева и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(11), 31 – 35 (2002).
7. Е. Н. Козьминых, А. О. Беляев, Р. Р. Махмудов и др., *Хим.-фарм. журн.*, **36**(12), 28 – 30 (2002).
8. R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, N. D. Sonawane, *J. Heterocycl. Chem.*, **36**(2), 333 – 345 (1999).
9. R. W. Sabnis, *Sulfur Reports*, **16**(1), 1 – 17 (1994).
10. C. E. Tranberg, A. Zickgraf, B. N. Giunta, et al., *J. Med. Chem.*, № 45, 382 – 389 (2002).
11. H. L. Tjens, A. Zickgraf, H. Figler, J. Linden, et al., *J. Med. Chem.*, № 46, 1870 – 1877 (2003).
12. R. Romagnoli, P. G. Baraldi, M. G. Pavani, et al., *J. Med. Chem.*, № 49, 3906 – 3915 (2006).
13. L. Aurelio, C. Valant, B. L. Flynn, et al., *J. Med. Chem.*, № 52, 4543 – 4547 (2009).
14. P. Klein, A. P. Kourounakis, A. P. Ijzerman, *J. Med. Chem.*, № 42, 3629 – 3635 (1999).
15. В. В. Гацура, *Методы первичных фармакологических исследований биологически активных веществ*, Медицина, Москва (1974), сс. 39 – 45.
16. Л. Беленький, *Элементы количественной оценки фармакологического эффекта*, Медицинская литература, Ленинград (1963).
17. M. J. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 – 3909 (1985).

Поступила 18.05.12

SYNTHESIS AND ANALGESIC ACTIVITY OF 4-ARYL-4-OXO-2-THIENYLAMINO BUT-2-ENOIC ACIDS

S. A. Shipilovskikh^{1,2}, R. R. Makhmudov^{2,3}, D. Yu. Lupach¹, P. T. Pavlov¹, E. V. Babushkina, and A. E. Rubtsov^{1,2*}

¹ Perm State University, Perm, Russia

² Lacton Co., Institute of Natural Sciences, Perm State University, Perm, Russia

³ Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, Russia

* e-mail: rubtsov@psu.ru

A series of substituted 4-aryl-4-oxo-2-thienylbut-2-enoic acids have been obtained using reactions of 4-aryl-2-hydroxy-4-oxobut-2-enoic acids with Gewald's 2-aminothiophenes. The synthesized compounds exhibit analgesic activity comparable with or exceeding that of reference drugs.

Keywords: substituted 4-aryl-4-oxo-2-thienylbut-2-enoic acids; synthesis; analgesic activity