



(51) МПК  
*C07D 333/72* (2006.01)  
*C07D 333/78* (2006.01)  
*C07D 495/04* (2006.01)  
*A61K 31/4985* (2006.01)  
*A61P 25/04* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*C07D 333/72* (2023.08); *C07D 333/78* (2023.08); *C07D 495/04* (2023.08); *A61K 31/4985* (2023.08); *A61P 25/04* (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023113634, 25.05.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
25.05.2023

Дата регистрации:  
25.12.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.05.2023

(45) Опубликовано: 25.12.2023 Бюл. № 36

Адрес для переписки:

614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15, ПГНИУ  
(УНИД), Пьянков Сергей Васильевич

(72) Автор(ы):

Пархома Ксения Юрьевна (RU),  
 Липин Дмитрий Владимирович (RU),  
 Махмудов Рамиз Рагибович (RU),  
 Шипиловских Сергей Александрович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

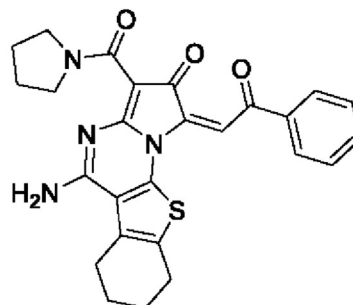
Федеральное государственное автономное  
 образовательное учреждение высшего  
 образования "Пермский государственный  
 национальный исследовательский  
 университет" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
 о поиске: SHIPILOVSKIKH S.A. et al. One-Pot  
 Synthesis of Thieno[3,2-e]pyrrolo[1,2-a]pyrimidine  
 Derivative Scaffold: A Valuable Source of PARP-  
 1 Inhibitors. Journal of Organic Chemistry. 2019,  
 84, 24, 15788-15796. Е.Г. ПАРОНИКЯН и др.  
 Синтез и противосудорожная активность  
 конденсированных тиено[2,3-е]пирроло[1,2-  
 а]пиримидин-8,12-дионов. (см. прод.)

(54) 5-Амино-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-3-(пирролидин-1-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидробензо[4,5]тиено[3,2-е]пирроло[1,2-а]пиримидин-2(1H)-он, обладающий анальгетической активностью

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к новым биологически активным веществам класса тиенопирролопиримидинов. Предложен 5-амино-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-3-(пирролидин-1-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидробензо[4,5]тиено[3,2-е]пирроло[1,2-а]пиримидин-2(1H)-он 1, общей формулы:



1

Полученное соединение обладает выраженной анальгетической активностью и низкой токсичностью. 1 табл., 3 пр.

(56) (продолжение):

Химико-фармацевтический журнал. 2013, т.47, N2, сс.24-27. RU 2294937 C9, 20.07.2007. RU 2434871 C2, 27.11.2011.

R U 2 8 1 0 2 5 2 C 1

R U 2 8 1 0 2 5 2 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07D 333/72* (2006.01)  
*C07D 333/78* (2006.01)  
*C07D 495/04* (2006.01)  
*A61K 31/4985* (2006.01)  
*A61P 25/04* (2006.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07D 333/72 (2023.08); C07D 333/78 (2023.08); C07D 495/04 (2023.08); A61K 31/4985 (2023.08); A61P 25/04 (2023.08)*

(21)(22) Application: **2023113634, 25.05.2023**(24) Effective date for property rights:  
**25.05.2023**Registration date:  
**25.12.2023**

Priority:

(22) Date of filing: **25.05.2023**(45) Date of publication: **25.12.2023** Bull. № 36

Mail address:

614990, g. Perm, ul. Bukireva, 15, PGNIU (UNID),  
Pyankov Sergej Vasilevich

(72) Inventor(s):

**Parkhoma Kseniia Iurevna (RU),  
Lipin Dmitrii Vladimirovich (RU),  
Makhmudov Ramiz Ragibovich (RU),  
Shipilovskikh Sergei Aleksandrovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

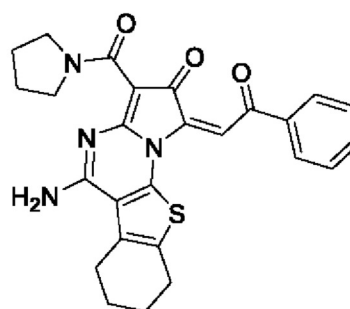
**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe  
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego  
obrazovaniia «Permskii gosudarstvennyi  
natsionalnyi issledovatel'skii universitet» (RU)**

(54) **5-AMINO-1-(2-OXO-2-PHENYLETHYLIDENE)-3-(PYRROLIDINE-1-CARBONYL)-6,7,8,9-TETRAHYDROBENZO[4,5]THIENO[3,2-e]PYRROLO[1,2-a]PYRIMIDIN-2(1H)-ONE, WHICH HAS ANALGESIC ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to new biologically active substances of the thienopyrrolopyridine class. The following is proposed: 5-amino-1-(2-oxo-2-phenylethylidene)-3-(pyrrolidine-1-carbonyl)-6,7,8,9-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[3,2-e]pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-2(1H)-one 1, general formula:



1

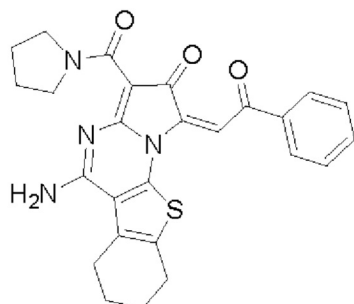
EFFECT: resulting compound has pronounced analgesic activity and low toxicity.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса тиенопирролопимиридинов, а именно к 5-амино-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-3-(пирролидин-1-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидробензо[4,5]тиено[3,2-е]пирроло[1,2-а]пиримидин-2(1H)-ону 1, формулы:

5

10



1

15

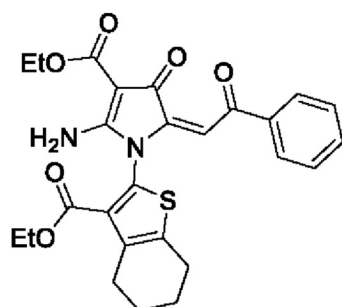
который обладает анальгетической активностью, что позволяет предположить его использование в медицине в качестве лекарственного средства с анальгетическими свойствами.

20

Аналогом по структуре заявляемому соединению является этиловый эфир 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-1-(3-(этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты [Sergei A. Shipilovskikh, Aleksandr E. Rubtsov, J. Org. Chem. 2019, 84, 24, 15788-15796, doi: 10.1021/acs.joc.9b00711] формулы:

25

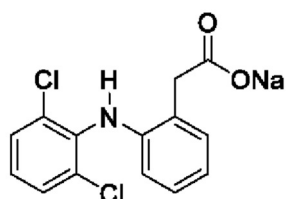
30



2

Эталоном сравнения был выбран ортофен формулы:

35



40

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 тиенопирролопимиридинов веществ с выраженным анальгетическим действием и низкой токсичностью.

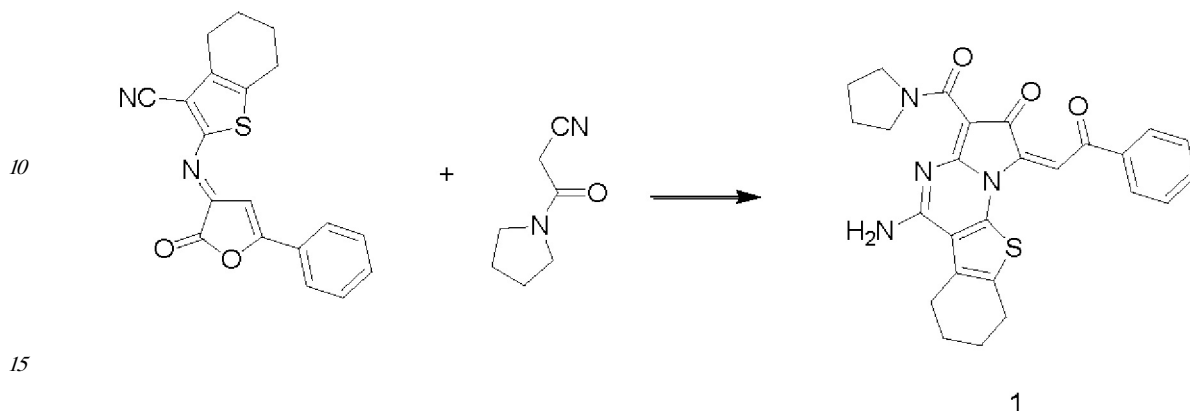
45

Поставленная задача достигается получением 5-амино-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-3-(пирролидин-1-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидробензо[4,5]тиено[3,2-е]пирроло[1,2-а]пиримидин-2(1H)-она 1, который обладает анальгетической активностью.

Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием нитрила 2-[(2-оксо-5-

фенилфуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты с 3-оксо-3-(пирролидин-1-ил)пропаннитрилом. Реакция протекает в безводном диоксане и диизопропилэтиламине при перемешивании при нагревании до 90°C в течение 60 минут, с последующим выделением целевых продуктов известными методами по

5 схеме:



Пример 1: Получение соединения 1: к раствору 0,34 г (1,0 ммоль) нитрила 2-[(2-оксо-5-фенилфуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой

20 (пирролидин-1-ил)пропаннитрила и 0,13 г (1,0 ммоль) диизопропилэтиламина при нагревании до 90°C. Полученную смесь интенсивно перемешивают в течение 60 минут. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. Выход 0,33 г (70%),

оранжевые кристаллы, т. пл. 234-236°C (дихлорметан). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO<sub>d6</sub>), δ, м. д.: 8.86 с (1H, NH<sub>2</sub>), 7.86 м (2H, H<sub>аром</sub>), 7.57 м (1H, H<sub>аром</sub>), 7.45 м (2H, H<sub>аром</sub>), 7.32 с (1H, NH<sub>2</sub>), 6.67 с (1H, CH), 3.33 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.22 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.82 м (2H, CH<sub>2</sub>), 2.71 м (2H, CH<sub>2</sub>), 1.78 м (4H, CH<sub>2</sub>), 1.70 м (4H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (DMSO<sub>d6</sub>) δ 193.16, 173.51, 162.84, 162.48, 157.96, 146.52, 137.24, 136.49, 133.57, 129.40, 128.94, 128.88, 127.42, 115.20, 110.44,

30 96.51, 66.84, 46.57, 45.58, 25.86, 25.50, 24.56, 22.56, 22.11. Найдено, %: С, 66,09; Н, 5,14; N, 11,84; S, 6,77. C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С, 66,08; Н, 5,12; N, 11,86; S, 6,78

Полученное соединение 1 представляет собой оранжевое кристаллическое вещество, растворимое в ДМСО, толуоле, ацетоне, не растворимое в воде и гексане.

Пример 2. Острую токсичность (ЛД<sub>50</sub>, мг/мл) соединения 1 определяли по методу

35 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. Pharmacodyn. Et ther. 1957. - Vol. 11. - №4- S. 409 -419].

Исследуемое соединение вводили внутрибрюшинно в виде 2% крахмальной слизи в дозе 50 мг/кг за 0,5 ч до помещения животных на нагретую до 53,5°C металлическую

пластинку. Показателем болевой чувствительности служила длительность пребывания животного на горячей пластинке до момента облизывания задних лапок, измеряемая в секундах. Эффект сравнивали с ортофеном. Результаты испытаний представлены в таблице:

5

Таблица

Анальгетическая активность и острая токсичность соединения 1.

10

Соединения	Доза, мг/кг	ЛД <sub>50</sub> мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1	50	>1500	25,10

15

Конт-роль	-	-	10,0
Ортофен	10[ЕД <sub>50</sub> ]	74	26,2

20

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.

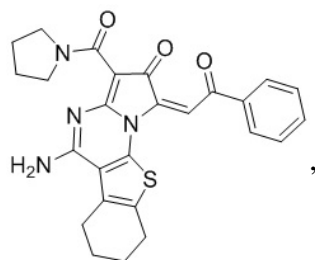
25

## (57) Формула изобретения

30

5-амино-1-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-3-(пирролидин-1-карбонил)-6,7,8,9-тетрагидробензо[4,5]тиено[3,2-е]пирроло[1,2-а]пиримидин-2(1H)-он 1:

35



1

40

обладающий анальгетической активностью.

45