



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 409/12 (2023.08); A61K 31/501 (2023.08); A61P 29/00 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023107946, 31.03.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
31.03.2023Дата регистрации:
05.12.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 31.03.2023

(45) Опубликовано: 05.12.2023 Бюл. № 34

Адрес для переписки:

614990, Пермский край, г. Пермь, ул. Букирева,
15, ПГНИУ (УНИД)

(72) Автор(ы):

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

(73) Патентообладатель(и):

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

(56) Список документов, цитированных в отчете

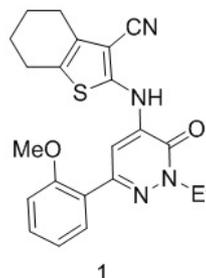
о поиске: RU 2776068 C1, 13.07.2022. S. A.
Shipilovskikh, A. E. Rubtsov, Chemistry of
iminofurans. recyclization of ethyl 2-[2-Oxo-5-
phenylfuran-3(2H)-ylideneamino]-4,5,6,7-
tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxylate by
the action of hydrazines. Russian Journal of
Organic Chemistry, 2014, vol.50, no.12, p.1853-
1855. WO 2020102889 A1, 28.05.2020.

(54) 2-((6-(2-МЕТОКСИФЕНИЛ)-3-ОКСО-2-ЭТИЛ-2,3-ДИГИДРОПИРИДАЗИН-4-ИЛ)АМИНО)-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[б]ТИОФЕН-3-КАРБОНИТРИЛ, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии, а именно к 2-((6-(2-метоксифенил)-3-оксо-2-этил-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбонитрилу формулы 1. Технический результат: 2-((6-(2-метоксифенил)-3-оксо-2-этил-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбонитрилу, обладающему выраженной анальгетической

активностью и низкой токсичностью. 1 табл., 3 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 409/12 (2023.08); A61K 31/501 (2023.08); A61P 29/00 (2023.08)(21)(22) Application: **2023107946, 31.03.2023**(24) Effective date for property rights:
31.03.2023Registration date:
05.12.2023

Priority:

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

Mail address:

**614990, Permskij kraj, g. Perm, ul. Bukireva, 15,
PGNIU (UNID)**

(72) Inventor(s):

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

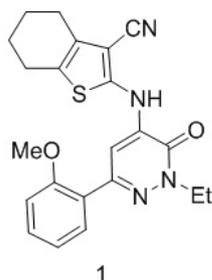
(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Permskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet» (RU)**(54) **OBTAINING 2-((6-(2-METHOXYPHENYL)-3-OXO-2-ETHYL-2,3-DIHYDROPYRIDAZIN-4-YL)AMINO)-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZO[b]THIOPHENE-3-CARBONITRILE WITH ANALGESIC ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry.

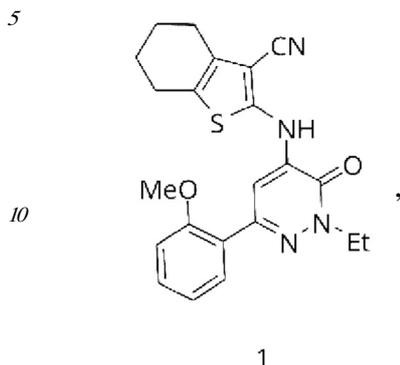
SUBSTANCE: invention relates to 2-((6-(2-methoxyphenyl)-3-oxo-2-ethyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carbonitrile of formula 1.



EFFECT: obtaining 2-((6-(2-methoxyphenyl)-3-oxo-2-ethyl-2,3-dihydropyridazin-4-yl)amino)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carbonitrile with pronounced analgesic activity and low toxicity.

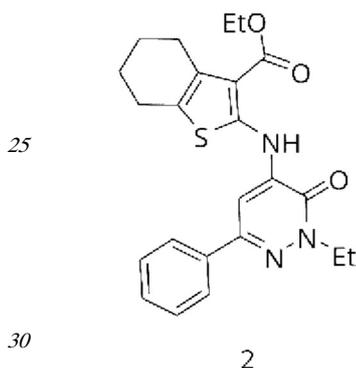
1 cl, 1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса пиридазин-3(2H)-онов, а именно к 2-((6-(2-метоксифенил)-3-оксо-2-этил-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбонитрилу 1, формулы:

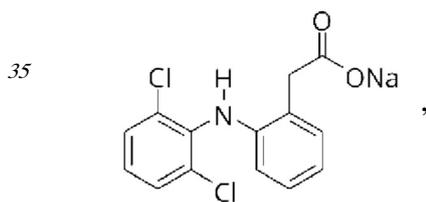


15 который обладает анальгетической активностью, что позволяет предположить его использование в медицине в качестве лекарственного средства с анальгетическими свойствами.

Аналогом по структуре заявляемому соединению является этиловый эфир 2-[(3-оксо-6-фенил-2-этил-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты [S.A. Shipilovskikh, A.E. Rubtsov, Russian Journal of Organic Chemistry, 2014, Vol.50, No.12, pp.853-1855, doi: 10.1134/S1070428014120288] формулы:



Эталоном сравнения был выбран ортофен, формулы:



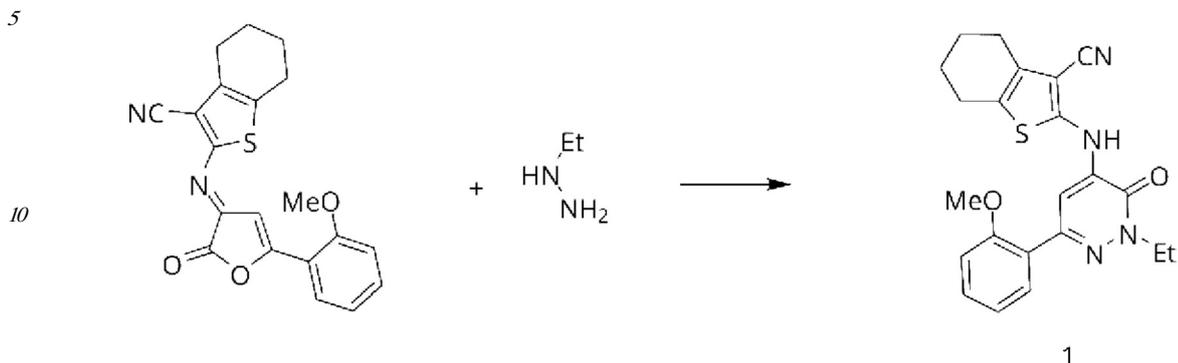
40 который широко применяется в лечебной практике и является аминопроизводным алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - с. 170].

Задачей изобретения является поиск в ряду производных пиридазин-3(2H)-онов веществ с выраженным анальгетическим действием и низкой токсичностью.

45 Поставленная задача достигается получением 2-((6-(2-метоксифенил)-3-оксо-2-этил-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбонитрила 1, который обладает анальгетической активностью.

Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием (E)-2-((5-(2-метоксифенил)-

2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбонитрила с этилгидразином. Реакция протекает в диоксане при перемешивании и температуре 90°C в течение 12 часов, с последующим удалением растворителя и выделением целевого продукта известными методами по схеме:



15 Пример 1: Получение соединения 1: к раствору 3,64 г (0,01 моль) (E)-2-((5-(2-метоксифенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбонитрила в 30 мл безводного диоксана прибавляют 0,60 г (0,01 моль) этилгидразина и выдерживают при температуре 90°C в течение 12 часов. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

20 Выход 3,49 г (86%), желтые кристаллы, т.пл. 234-23°C (этанола). Спектр ЯМР ²H (CDCl₃), d, м. д.: 8.25 с (1H, NH), м 7.60 (1H, H_{аром}), м 7.41 (1H, H_{аром}), 7.31 с (1H, CH), 7.06 м (1H, H_{аром}), 7.01 м (1H, H_{аром}), 4.35 кв (2H, J=7.2 Гц, CH₂), 3.92 с (3H, CH₃), 2.67 м (4H, CH₂), 1.84 м (4H, CH₂), 1.47 т (3H, J=7.2 Гц, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), d, м.д.: 157.01, 154.98, 148.84, 145.42, 136.99, 133.46, 130.60, 130.30, 127.92, 125.76, 121.10, 113.58, 111.60, 106.01, 99.03, 55.72, 47.55, 24.43, 24.30, 23.10, 21.98, 13.54. Найдено, %: С 65.01; Н 5.47; N 13.79; S 7.88. C₂₂H₂₂N₄O₂S. Вычислено, %: С 65.00; Н 5.46; N 13.78; S 7.89.

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

35 Пример 2. Острую токсичность (ЛД₅₀, мг/мл) соединения 1 определяли по методу Г.Н. Першина [Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии // М., С.100, 109-117 (1971)]. Соединение 1 вводили внутривентриально 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 ЛД₅₀ составляет >1500 мг/кг.

40 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].

45 Пример 3. Анальгетическую активность соединения 1 изучали на беспородных мышках (самках) массой 18-22 г с помощью теста «горячая пластинка» [Radell Z.O., Selitto J.J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. // Arch. Internat. Pharmacodun. Et ther. 1957. - Vol.11. - №4 - S. 409-419].

Исследуемое соединение вводили внутривентриально в виде 2% крахмальной слизи в дозе 50 мг/кг за 0,5 ч до помещения животных на нагретую до 53,5°C металлическую пластинку. Показателем болевой чувствительности служила длительность пребывания животного на горячей пластинке до момента облизывания задних лапок, измеряемая

в секундах. Эффект сравнивали с ортофеном. Результаты испытаний представлены в таблице:

Таблица

5 Анальгетическая активность и острая токсичность соединения 1.

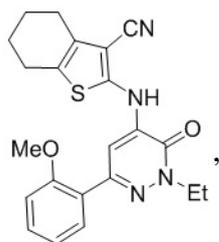
Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1	50	>1500	24,90
Конт- роль	-	-	10,0
Ортофен	10[ЕД ₅₀]	74	26,2

Как видно из таблицы, заявляемое соединение 1 проявляет выраженную анальгетическую активность и в двадцать раз менее токсично, чем препарат сравнения - ортофен. Следовательно, заявляемое соединение 1 может найти применение в медицинской практике в качестве анальгетического лекарственного средства.

(57) Формула изобретения

2-(((6-(2-Метоксифенил)-3-оксо-2-этил-2,3-дигидропиридазин-4-ил)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбонитрил 1:

30



35

1

обладающий анальгетической активностью.

40

45