



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 333/66 (2023.01); A61K 31/381 (2023.01); A61P 29/00 (2023.01)

(21)(22) Заявка: 2022118011, 01.07.2022

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.07.2022

Дата регистрации:
22.06.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 01.07.2022

(45) Опубликовано: 22.06.2023 Бюл. № 18

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),
Козлов Данил Анатольевич (RU)

(73) Патентообладатель(и):

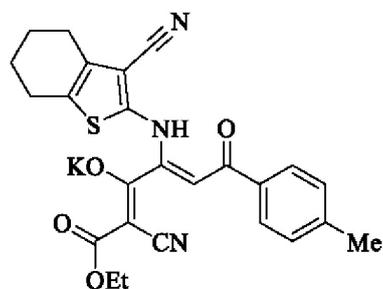
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
образования "Пермский государственный
национальный исследовательский
университет" (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: Yu. O. Sharavyeva et al, Synthesis,
analgesic and antimicrobial activity of substituted
2-(3-сyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-
ylamino)-4-охо-4-phenylbut-2-enoates, Russian
Chemical Bulletin, Vol.71, No. 3, pp. 538-542,
2022. ШИПИЛОВСКИХ Сергей
Александрович. СИНТЕЗ И
ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
ЗАМЕЩЕННЫХ (см. прод.)

(54) 2-ЦИАНО-4-[1,6-ДИОКСО-6-(4-МЕТИЛФЕНИЛ)-1-ЭТОКСИ-4-(3-ЦИАНО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[В]ТИОФЕН-2-ИЛ)АМИНО]ГЕКСА-2,4-ДИЕН-3-ОЛАТ КАЛИЯ, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к 2-циано-4-[1,6-диоксо-6-(4-метилфенил)-1-этоксигекса-2,4-диен-3-олату калия, который обладает анальгетической активностью. Технический результат: получено новое соединение с высоким выходом, обладающее выраженной анальгетической активностью, а также низкой токсичностью. 1 табл., 3 пр.



1

(56) (продолжение):

3-(ТИОФЕН-2-ИЛ)ИМИНО-3Н-ФУРАН-2-ОНОВ, Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

R U 2 7 9 8 4 2 9 C 1

R U 2 7 9 8 4 2 9 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 333/66 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 333/66 (2023.01); A61K 31/381 (2023.01); A61P 29/00 (2023.01)(21)(22) Application: **2022118011, 01.07.2022**(24) Effective date for property rights:
01.07.2022Registration date:
22.06.2023

Priority:

(22) Date of filing: **01.07.2022**(45) Date of publication: **22.06.2023** Bull. № 18

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),
Kozlov Danil Anatolevich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Permskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet» (RU)**(54) **2-CYANO-4-[1,6-DIOXO-6-(4-METHYLPHENYL)-1-ETOXY-4-(3-CYANO-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZO[b]THIOPHEN-2-IL)AMINO]HEXA-2,4-DIEN-3-OLATE POTASSIUM WITH ANALGESIC ACTIVITY**

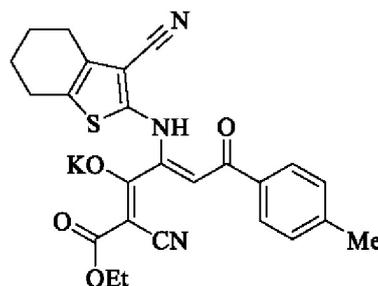
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to 2-cyano-4-[1,6-dioxo-6-(4-methylphenyl)-1-ethoxy-4-(3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-yl)amino]hexa-2,4-dien-3-olate potassium, which has analgesic activity.

EFFECT: obtaining new compound with a high yield, with a pronounced analgesic activity, as well as low toxicity.

1 cl, 1 tbl, 3 ex

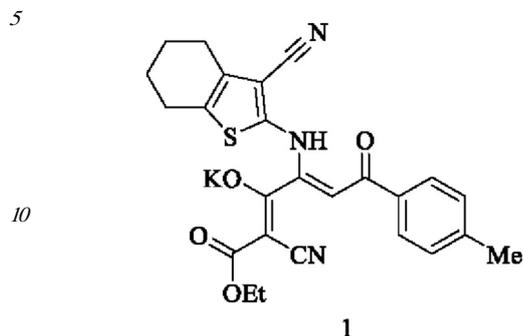


1

1 C 6 2 9 6 2 9 R U

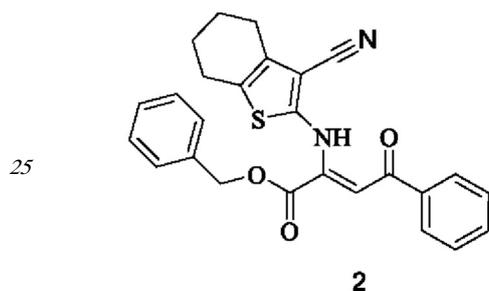
R U 2 7 9 8 4 2 9 C 1

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобутановых кислот, а именно к 2-циано-4-[1,6-диоксо-6-(4-метилфенил)-1-этокси-4-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]гекса-2,4-диен-3-олату калия, формулы:



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

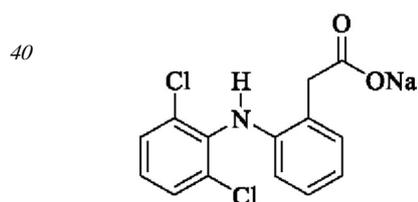
Аналогом по структуре заявляемому соединению является бензиловый эфир 2-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино)-4-оксо-4-фенилбут-2-еновой кислоты 2, обладающий анальгетической активностью [Russian Chemical Bulletin, 2022, 20 Vol.71, No. 3, pp. 538-542] формулы:



30 Приведены данные по анальгетической активности:

Соединение	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного
		рефлекса, через 2 часа в с
2	>1500	22,17

40 Эталонном сравнения был выбран ортофен, формулы:



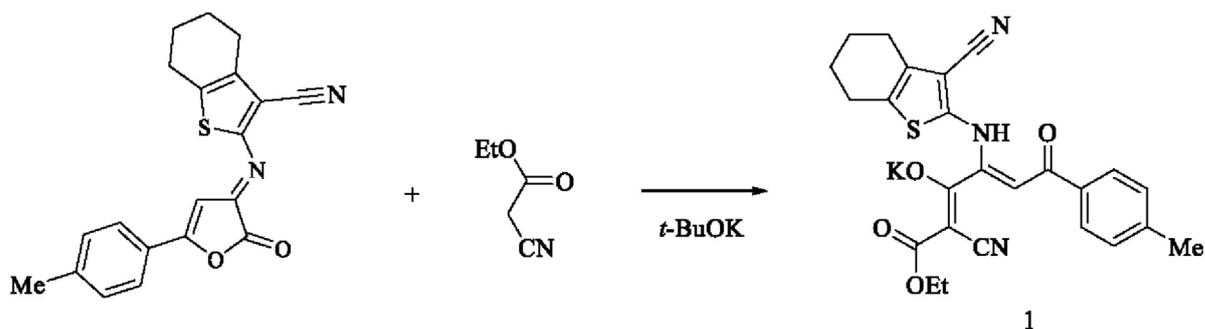
45 который широко применяется в лечебной практике и является аминопроводным алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005.- с. 170].

Задачей изобретения является поиск веществ в ряду замещенных производных 2-

амино-4-арил-4-оксобутановых кислот с выраженным анальгетическим действием и низкой токсичностью.

Поставленная задача достигается получением 2-циано-4-[1,6-диоксо-6-(4-метилфенил)-1-этокси-4-(3-пиано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]гекса-2,4-диен-3-оата калия, который обладает анальгетической активностью.

Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием нитрила 2-[(5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоновой кислоты с этиловым эфиром цианоуксусной кислоты и третбутилатом калия в среде абсолютного диоксана при 50°C с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



Пример 1. Получение соединения 1: к раствору 3,48 г (0,01 моль) нитрила 2-[(5-(4-метилфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-3-карбоновой кислоты в 25 мл безводного диоксана прибавляли 1,13 г (0,01 моль) этилового эфира цианоуксусной кислоты, к полученной смеси добавили 1,12 г (0,01 моль) t-BuOK, полученный раствор нагревали до 50°C и выдерживали в течение 60 мин, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана. Выход 4,09 г (82%), т.пл. 289-290°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ¹ (DMSO-d₆), δ, м. д.: 1.05 т (3, CH₃CH₂O, J_{HH}=7.2 Гц), 1.77 м (4H, 2CH₂), 2.37 м (3H, CH₃), 2.51 м (2H, CH₂), 2.59 м (2H, CH₂), 3.88 кв (2H, CH₃CH₂O, J_{HH}=7.2 Гц), 5.89 с (1H, C=CH), 7.29 м (2H, H_{аром}), 7.83 м (2H, H_{аром}), 14.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-d₆) δ, м. д.: 14.8, 21.8, 22.1, 23.1, 24.1, 24.2, 66.8, 92.7, 95.6, 105.3, 110.3, 114.5, 121.3, 127.6, 128.4, 129.0, 129.6, 130.00, 132.00, 136.1, 142.4, 150.9, 167.2, 181.8, 188.6. Найдено, %: С, 60.08; Н, 4.47; N, 8.45; S, 6.40. С₂₅H₂₂KN₃O₄S. Вычислено, %: С, 60.10; Н, 4.44; N, 8.41; S, 6.42.

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

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 внутривенно 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.

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 мышях (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. Interat. Pharmacodun.

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

Исследуемое соединение вводили внутривенно 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

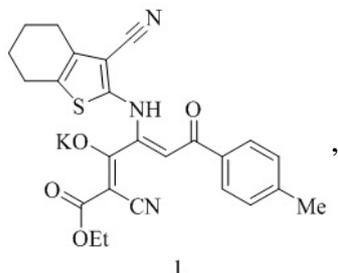
Анальгетическая активность и острая токсичность соединений 1,2.

Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1	50	>1500	23,92
2	50	-	22,17
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-Циано-4-[1,6-диоксо-6-(4-метилфенил)-1-этоксипиперидин-3-ил]тиофен-2-ил)амино]гекса-2,4-диен-3-олат калия:



обладающий анальгетической активностью.