



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 333/72 (2023.08); A61K 31/381 (2023.08); A61P 29/00 (2023.08)

(21)(22) Заявка: 2023107928, 30.03.2023

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.03.2023

Дата регистрации:
21.12.2023

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 30.03.2023

(45) Опубликовано: 21.12.2023 Бюл. № 36

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),
Пархома Ксения Юрьевна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

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

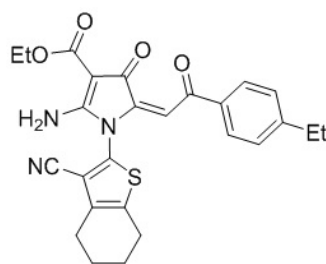
(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: RU 2776068 C1, 13.07.2022. RU
2345072 C1, 27.01.2009. RU 2501795 C1,
20.12.2013. RU 2389724 C1, 20.05.2010. US
6143777 A1, 07.11.2000.

(54) ЭТИЛОВЫЙ ЭФИР 2-АМИНО-(3-ЦИАНО-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[В]ТИОФЕН-2-ИЛ)-5-(2-(4-ЭТИЛФЕНИЛ)-2-ОКСОЭТИЛИДЕН)-4-ОКСО-4,5-ДИГИДРО-1Н-ПИРРОЛ-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области органической химии и фармацевтики, а именно к новому биологически активному веществу класса 5-амино-3-пирролинонов. Раскрывается этиловый эфир 2-амино-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)-5-(2-(4-этилфенил)-2-оксоэтилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты 1, обладающий анальгетической активностью. Изобретение обеспечивает эффективную анальгетическую

активность при низкой токсичности. 1 табл., 3 пр.



1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 333/72 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 333/72 (2023.08); A61K 31/381 (2023.08); A61P 29/00 (2023.08)(21)(22) Application: **2023107928, 30.03.2023**(24) Effective date for property rights:
30.03.2023Registration date:
21.12.2023

Priority:

(22) Date of filing: **30.03.2023**(45) Date of publication: **21.12.2023** Bull. № 36

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),
Parkhoma Kseniia Iurevna (RU)**

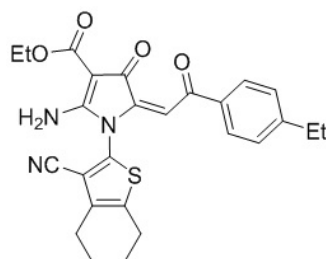
(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniia «Permskii gosudarstvennyi
natsionalnyi issledovatel'skii universitet» (RU)**(54) **ETHYL ETHER 2-AMINO-(3-CYANO-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZO[B]THIOPHEN-2-YL)-5-(2-(4-ETHYLPHENYL)-2-OXOETHYLIDENE)-4-OXO-4,5-DIHYDRO-1H-PYRROL-3-CARBOXYLIC ACID WITH ANALGESIC ACTIVITY**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to a new biologically active substance of 5-amino-3-pyrrolinones class. The following is disclosed: ethyl ester of 2-amino-(3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)-5-(2-(4-ethylphenyl)-2-oxoethylidene)-4-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrrole-3-carboxylic acid 1 with analgesic activity.

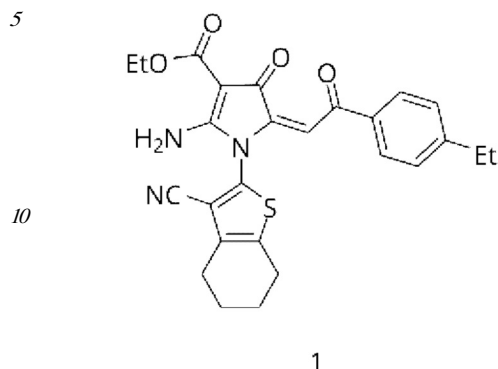


1

EFFECT: invention provides effective analgesic activity with low toxicity.

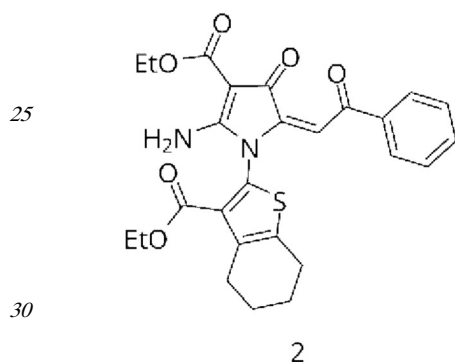
1 cl, 1 tbl, 3 ex

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса 5-амино-3-пирролинонов, а именно к этиловому эфиру 2-амино-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)-5-(2-(4-этилфенил)-2-оксоэтилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты 1, формулы:

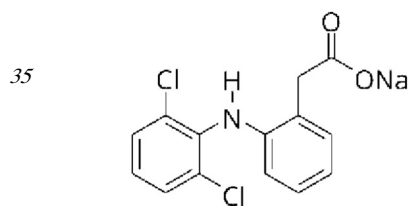


15 которая обладает анальгетической активностью, что позволяет предположить его использование в медицине в качестве лекарственного средства с анальгетическими свойствами.

Аналогом по структуре заявляемому соединению является этиловый эфир 2-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:



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].

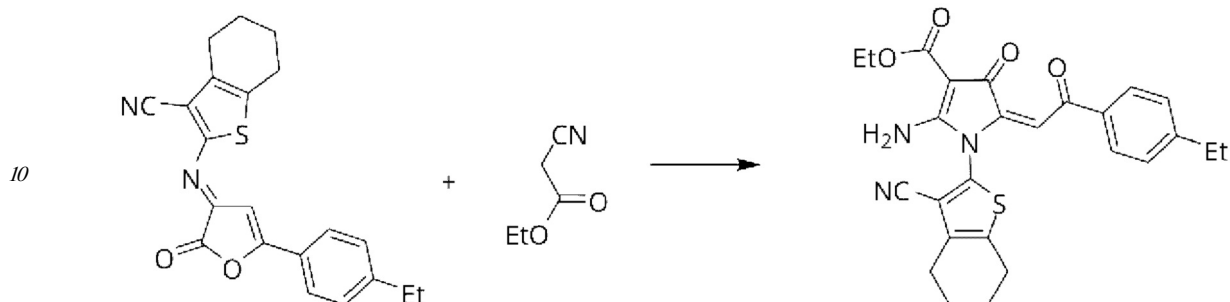
Задачей изобретения является поиск в ряду производных 5-амино-3-пирролинонов веществ с выраженным анальгетическим действием и низкой токсичностью.

45 Поставленная задача достигается получением этилового эфира 2-амино-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)-5-(2-(4-этилфенил)-2-оксоэтилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты 1, который обладает анальгетической активностью.

Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием (E)-2-((5-(4-этилфенил)-2-

оксофуран-3(2H)-илиден)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбонитрила с этиловым эфиром цианоуксусной кислоты. Реакция протекает в безводном дихлорметане и диизопропилэтиламине при перемешивании при комнатной температуре в течение 40 минут, с последующим выделением целевых продуктов известными методами по

5 схеме:



1

15 Пример 1: Получение соединения 1: к раствору 0,36 г (1,0 ммоль) (E)-2-((5-(4-этилфенил)-2-оксофуран-3(2H)-илиден)амино)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбонитрила в 5 мл безводного дихлорметана прибавляют 0,11 г (1,0 ммоль) этиловый эфир цианоуксусной кислоты и 0,13 г (1,0 ммоль) диизопропилэтиламина при комнатной

20

температуре. Полученную смесь интенсивно перемешивают в течение 40 минут. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают. Выход 0,35 г (74%),

оранжевые кристаллы, т.пл. 248-250°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), d, м. д.:

9.75 с (1H, NH), 7.90 м (2H, H_{аром}), 7.43 с (1H, NH), 7.27 м (2H, H_{аром}), 6.54 с (1H, CH),

25

4.26 кв (2H, OCH₂), 2.90 м (4H, CH₂), 2.70 м (2H, CH₂), 1.91 м (4H, CH₂), 1.33 т

(3H, CH₃), 1.26 т (3H, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), d, м. д.:

192.01, 175.38, 163.75, 163.15, 157.34, 150.52, 145.21, 135.13, 134.28, 130.90, 129.18, 128.83, 128.13, 115.94, 110.93,

90.77, 58.96, 29.04, 25.48, 24.37, 22.07, 21.82, 15.12, 14.63. Найдено, %: С, 65.68; Н, 5.29;

30 N, 8.86; S, 6.72. C₂₆H₂₅N₃O₄S. Вычислено, %: С, 65.67; Н, 5.30; N, 8.84; S, 6.74

30

Полученное соединение 1 представляет собой оранжевое 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,

35

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 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].

40

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

45

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:

Таблица

5

Анальгетическая активность и острая токсичность соединения 1.

10

Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1	50	>1500	23,42

15

20

Конт- роль	-	-	10,0
Ортофен	10[ЕД ₅₀]	74	26,2

25

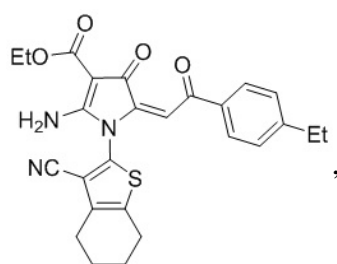
Как видно из таблицы, заявляемое соединение 1 проявляет выраженную анальгетическую активность и в двадцать раз менее токсично, чем препарат сравнения - ортофен. Следовательно, заявляемое соединение 1 может найти применение в медицинской практике в качестве анальгетического лекарственного средства.

(57) Формула изобретения

30

Этиловый эфир 2-амино-(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)-5-(2-(4-этилфенил)-2-оксоэтилиден)-4-оксо-4,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты 1

35



1

40

обладающий анальгетической активностью.

45