



(51) МПК
C07D 333/66 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
C07D 333/66 (2021.08); A61K 31/40 (2021.08); A61P 29/00 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021119243, 29.06.2021

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 29.06.2021

Дата регистрации:
 13.07.2022

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 29.06.2021

(45) Опубликовано: 13.07.2022 Бюл. № 20

Адрес для переписки:

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

(72) Автор(ы):

Шипиловских Сергей Александрович (RU),
 Рубцов Александр Евгеньевич (RU),
 Махмудов Рамиз Рагибович (RU),
 Шипиловских Дарья Александровна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

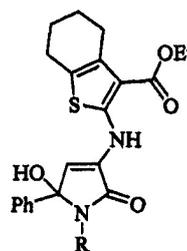
Федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Пермский государственный
 национальный исследовательский
 университет" (ПГНИУ) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: ШИПИЛОВСКИХ С.А. "СИНТЕЗ
 И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
 ЗАМЕЩЕННЫХ 3-(ТИОФЕН-2-
 ИЛ)ИМИНО-3Н-ФУРАН-2-ОНОВ",
 диссертация кандидата химических наук,
 Пермский государственный национальный
 исследовательский университет, 173 с.,
 соединения 13а,б, стр.115, 116. Shipilovskikh,
 S.A.; Shipilovskikh, D. A.; Rubtsov, A. E.
 "Chemistry of iminofurans. Recyclization (см.
 прод.)

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ЭТИЛОВЫХ ЭФИРОВ 2-[
 (5-ГИДРОКСИ-5-ФЕНИЛ-2-ОКСО-1-*R*-2,5-ДИГИДРО-1Н-ПИРРОЛ-3-ИЛ)АМИНО]-4,5,6,7-
 ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[*b*]ТИОФЕН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению
 этилового эфира 2-[(5-гидрокси-5-фенил-2-оксо-
 1-*R*-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)амино]-4,5,6,7-
 тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты
 1 а,б в качестве анальгетического лекарственного
 средства. Технический результат: обеспечение
 выраженной анальгетической активности и
 низкой токсичности. 1 табл., 1 пр.



1 а,б

1: *R*= Ph(а); Bn(б).

(56) (продолжение):

of ethyl 2-[2-oxo-5-phenylfuran-3(2H)-ylideneamino]-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzothiophene-3-carboxylate in reaction with amines", Russian Journal of Organic Chemistry, 2017, 53(1), 137-140. RU 2389724 C1, 20.05.2010. RU 2501795 C1, 20.12.2013. S. A. Shipilovskikha, V. Y. Vaganova, R. R. Makhmudova "Synthesis and Antinociceptive Activity of N-Substituted 4-Aryl-4-oxo-2-[(3-thiophen-2-yl)amino]but-2-enamides", Russian Journal of General Chemistry, 2020, Vol. 90, No. 4, pp. 583-589.

R U 2 7 7 6 0 7 2 C 1

R U 2 7 7 6 0 7 2 C 1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 333/66 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

C07D 333/66 (2021.08); A61K 31/40 (2021.08); A61P 29/00 (2021.08)(21)(22) Application: **2021119243, 29.06.2021**(24) Effective date for property rights:
29.06.2021Registration date:
13.07.2022

Priority:

(22) Date of filing: **29.06.2021**(45) Date of publication: **13.07.2022** Bull. № 20

Mail address:

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

(72) Inventor(s):

**Shipilovskikh Sergej Aleksandrovich (RU),
Rutsov Aleksandr Evgenevich (RU),
Makhmudov Ramiz Ragibovich (RU),
Shipilovskikh Darya Aleksandrovna (RU)**

(73) Proprietor(s):

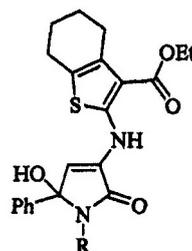
**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Permskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet"
(PGNIU) (RU)**(54) **APPLICATION OF AN ANALGESIC AGENT BASED ON ETHYL ETHERS OF 2-[(5-HYDROXY-5-PHENYL-2-OXO-1-R-2,5-DIHYDRO-1H-PYRROLE-3-YL)AMINO]-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZO[b]THIOPHENE-3-CARBOXYLIC ACID**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to the use of an ethyl ether of 2-[(5-hydroxy-5-phenyl-2-oxo-1-R-2,5-dihydro-1H-pyrrole-3-yl)amino]-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylic acid 1 a,b as an analgesic medicinal product.

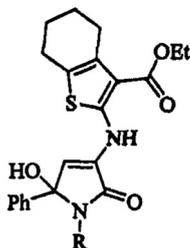
EFFECT: provided pronounced analgesic activity and low toxicity.

**1 a,b****1: R= Ph(a); Bn(b).**

1 cl, 1 tbl, 1 ex

C 1
2 7 7 6 0 7 2
R UR U
2 7 7 6 0 7 2
C 1

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса 2-амино-5-арил-5-гидрокси-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-онов, а именно к этиловым эфирам 2-[(5-гидрокси-5-фенил-2-оксо-1-*R*-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 1 а, б, общей формулы:

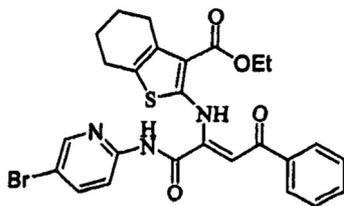


1 а,б

1: R= Ph(а); Bn(б).

Которые обладают анальгетической активностью, что позволяет предположить их использование в медицине в качестве лекарственных средств с анальгетическими свойствами.

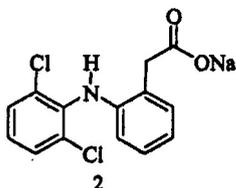
Аналогом по структуре заявляемому соединению является этиловый эфир 2-[(1,4-диоксо-1-((5-бромпиридин-2-ил)амино)-4-фенилбут-2-ен-2-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 2, обладающий анальгетической активностью [пат. RU 2501795 C1 Рос. Федерация. №2012141788/04; заявл. 01.10.12; опубл. 20.12.13, Бюл. №35] формулы:



Приведены данные по анальгетической активности:

Соединение	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, через 2 часа в с
2	>1500	22,4

Эталоном сравнения был выбран ортофен формулы:



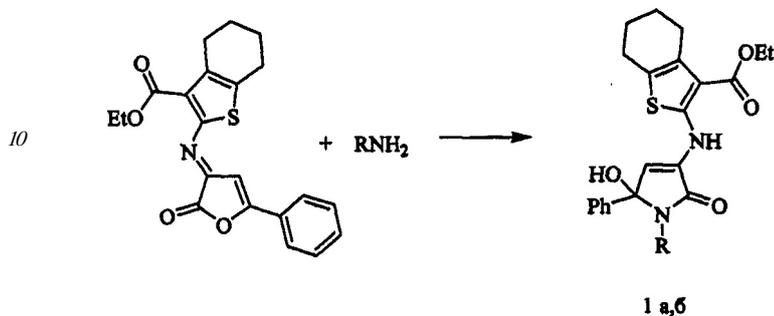
который широко применяется в лечебной практике и является аминопроизводным алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства. - 15-е изд., перераб., испр. и доп. - М.: ООО «Новая волна», 2005. - с. 170].

Задачей изобретения является поиск в ряду производных 2-амино-5-арил-5-гидрокси-1,5-дигидро-2Н-пиррол-2-онов веществ с выраженным анальгетическим действием и низкой токсичностью.

Поставленная задача достигается получением этиловых эфиров 2-[(5-гидрокси-5-

фенил-2-оксо-1-*R*-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 1 а, б в качестве анальгетических средств.

Заявляемые соединения 1 а, б синтезируют взаимодействием этилового эфира 2-[(2-оксо-5-фенил-3(2*H*)-фуранилиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты с *R*-аминами в среде абсолютного толуола при 100°C с последующим выделением целевого продукта известными методами по схеме:



1: **R= Ph(а); Bn(б).**

Пример получения соединения 1 а: к раствору 3,81 г (0,01 моль) этилового эфира 2-[(2-оксо-5-фенил-3(2*H*)-фуранилиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты в 30 мл абсолютного толуола прибавляют 0,93 г (0,01 моль) анилина и выдерживают при 100°C 24 часа. Смесь охлаждают до 0°C, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола. Выход 2,79 г (59%), т. пл. 173-174°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670 (CON), 1684 (COOEt), 3391 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.35 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.74 (м, 4H, 2CH₂), 2.60 (м, 2H, CH₂) 2.75 (м, 2H, CH₂), 4.32 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 6.11 (уш. с, 1H, C=CH), 7.11 (м, J 7.4 Гц, 1H, H_{Ar}), 7.26 (м, 5H, H_{Ar}), 7.38 (с, 1H, OH), 7.41 (м, J 7.3 Гц, 2H, H_{Ar}), 7.41 (м, J 7.7 Гц, 2H, H_{Ar}), 10.32 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 14.1, 22.1, 22.5, 23.9, 26.1, 60.0, 92.0, 108.2, 115.7, 121.8, 123.6, 125.3, 125.7, 127.8, 128.3, 128.3, 129.8, 132.3, 136.1, 139.6, 152.4, 164.8, 164.9. Найдено, %: C 68.30, H 5.50, N 5.93, S 6.77. С₂₇H₂₆N₂O₄S. Вычислено, %: C 68.33, H 5.52, N 5.90, S 6.76.

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

Соединение 1 б получают аналогично. Выход 3,56 г (73%), 140-142°C (толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665 (CON), 1687 (COOEt), 3329 (NH). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO_{d6}), δ , м.д.: 1.41 (т, J 7.1 Гц, 3H, Me), 1.78 (м, 4H, 2CH₂), 2.55 (м, 2H, CH₂) 2.77 (м, 2H, CH₂), 4.13 (д, J 15.0 Гц, 1H, CH₂), 4.35 (кв, J 7.1 Гц, 2H, CH₂O), 4.63 (д, J 15.0 Гц, 1H, CH₂), 6.03 (с, 1H, C=CH), 6.93 (с, 1H, OH), 7.17 (м, 5H, H_{Ar}), 7.27 (м, 3H, H_{Ar}), 7.38 (м, 2H, H_{Ar}), 10.33 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР, ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 14.5, 22.7, 23.1, 24.6, 26.6, 43.3 60.3, 91.6, 109.3, 113.3, 122.0, 126.2, 127.1, 128.2, 128.3, 128.4, 128.8, 131.9, 133.3, 137.5, 138.1, 152.5, 165.2, 166.0. Найдено, %: C 68.80, H 5.79, N 5.72, S 6.57. С₂₈H₂₈N₂O₄S. Вычислено, %: C 68.83, H 5.78, N 5.73, S 6.56.

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

Соединения 1 а, б получены по описанной ранее методике [С.А. Шипиловских, Д.А. Шипиловских, А.Б. Рубцов // Журнал органической химии. - 2017. - Т 53. - №1. - С. 138-

141].

Острую токсичность (ЛД₅₀, мг/мл) соединений 1 а, б определяли по методу Г.Н. Першина [Першин Г.Н. Методы экспериментальной химиотерапии // М. С. 100, 109-117 (1971)]. Соединения 1 а, б 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 исследуемых соединений 1 а, б ЛД₅₀ составляет >1500 мг/кг.

Согласно классификации токсичности препаратов соединения 1 а, б относятся 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].

Анальгетическую активность соединений 1 а, б 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].

Исследуемые соединения 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

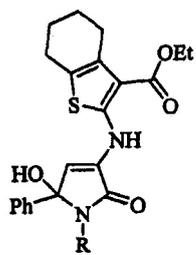
Анальгетическая активность и острая токсичность соединений 1 а,б.

Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1 а	50	>1500	27,4
1 б	50	>1500	21,2
Контроль	-	-	10,0
Ортофен	10[ЕД ₅₀]	74	26,2

Как видно из таблицы, заявляемые соединения 1 а, б проявляют выраженную анальгетическую активность и менее токсичны, чем препарат сравнения - ортофен. Следовательно, заявляемые соединения 1 а, б могут найти применение в медицинской практике в качестве анальгетических лекарственных средств.

(57) Формула изобретения

Применение этилового эфира 2-[(5-гидрокси-5-фенил-2-оксо-1-*R*-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-ил)амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты 1 а,б в качестве анальгетического лекарственного средства:



1 a,6

10 **1: R= Ph(a); Bn(b).**

15

20

25

30

35

40

45