



(51) МПК
C07D 333/66 (2006.01)
A61K 31/381 (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 31/381 (2021.08); A61P 29/00 (2021.08)

(21)(22) Заявка: 2021119242, 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):

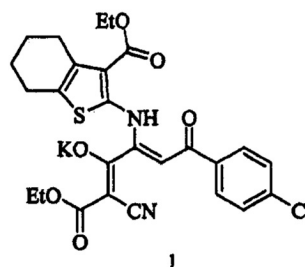
Федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего
 образования "Пермский государственный
 национальный исследовательский
 университет" (ПГНИУ) (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 2501795 C1, 20.12.2013. RU
 2485112 C1, 20.06.2013. S. A. Shipilovskikh et al
 "Recyclization of 3-(Thiophen-2-yl)imino-3H-
 furan-2-ones under the Action of Cyanoacetic
 Acid Derivatives", Russian Journal of General
 Chemistry, 2020, Vol. 90, No. 5, pp. 809-814. RU
 2560522 C1, 20.08.2015. RU 2389724 C1,
 20.05.2010.

(54) ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ 1,6-ДИОКСО-6-(4-ХЛОРФЕНИЛ)-2-ЦИАНО-1-ЭТОКСИ-4-[[3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ)-4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[ЬТИОФЕН-2-ИЛ)АМИНО]ГЕКС-2,4-ДИЕН-3-ОЛАТ КАЛИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к применению 1,6-диоксо-6-(4-хлорфенил)-2-циано-1-этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[Ьтиофен-2-ил)амино]гекса-2,4-диен-3-олат калия 1 в качестве анальгетического лекарственного средства. Технический результат: обеспечение выраженной анальгетической активности и низкой токсичности. 1 табл., 1 пр.



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 (2021.08); A61K 31/381 (2021.08); A61P 29/00 (2021.08)(21)(22) Application: **2021119242, 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):

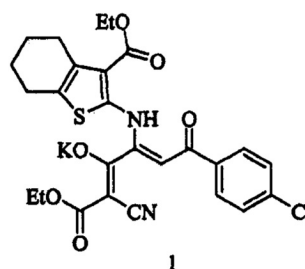
**Federalnoe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatelnoe uchrezhdenie vysshego
obrazovaniya "Permskij gosudarstvennyj
natsionalnyj issledovatel'skij universitet"
(PGNIU) (RU)**(54) **APPLICATION OF AN ANALGESIC AGENT BASED ON POTASSIUM 1,6-DIOXO-6-(4-CHLOROPHENYL)-2-CYANO-1-ETHOXY-4-[(3-ETHOXYCARBONYL)-4,5,6,7-TETRAHYDROBENZO[b]THIOPHENE-2-YL)AMINO]HEXA-2,4-DIENE-3-OLATE**

(57) Abstract:

FIELD: pharmaceuticals.

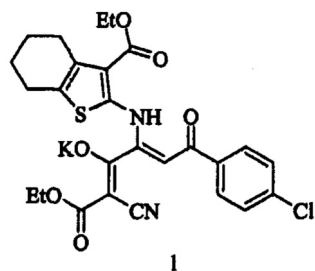
SUBSTANCE: invention relates to an application of potassium 1,6-dioxo-6-(4-chlorophenyl)-2-cyano-1-ethoxy-4-[(3-ethoxycarbonyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-yl)amino]hexa-2,4-diene-3-olate 1 as an analgesic medicinal product.

EFFECT: provided pronounced analgesic activity and low toxicity.



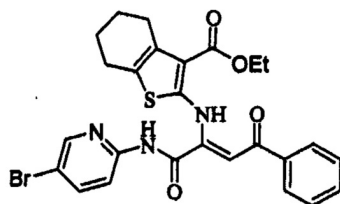
1 cl, 1 tbl, 1 ex

Изобретение относится к области органической химии, к новым биологически активным веществам класса 1,6-диоксо-6-арил-2-циано-4-аминогекса-2,4-диен-3-олата калия, а именно к 1,6-диоксо-6-(4-хлорфенил)-2-циано-1-этоксикарбонил-4-[[3-этоксикарбонил]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]гекса-2,4-диен-3-олата калия 1 формулы:



15 Которое обладает анальгетической активностью, что позволяет предположить его 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 2 501 795 C1 Рос. Федерация. №2012141788/04; заявл. 01.10.12; 20 опубл. 20.12.13, Бюл. №35] формулы:

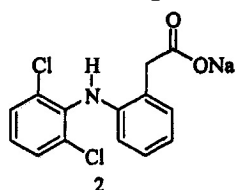


Приведены данные по анальгетической активности:

30

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

Эталоном сравнения был выбран ортофен формулы:

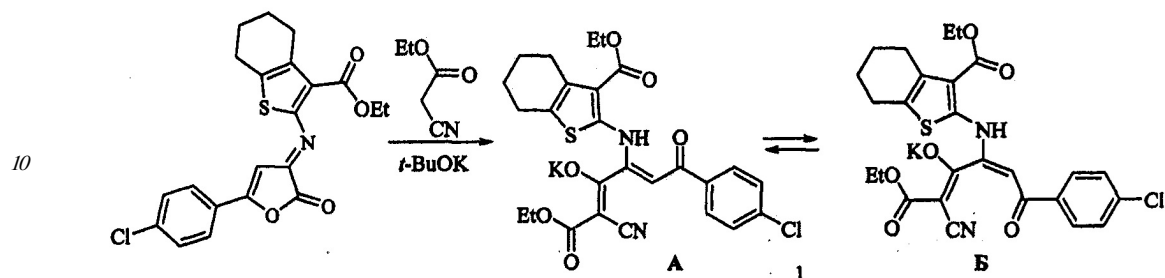


40 который широко применяется в лечебной практике и является аминопроизводным алифатической кислоты и аналогом по действию [Машковский М.Д. Лекарственные средства.- 15-е изд., перераб., испр. и доп. -М.: ООО «Новая волна», 2005.- с. 170].

Задачей изобретения является поиск в ряду производных 1,6-диоксо-6-арил-2-циано-4-аминогекса-2,4-диен-3-олата калия веществ с выраженным анальгетическим действием и низкой токсичностью.

45 Поставленная задача достигается получением 1,6-диоксо-6-(4-хлорфенил)-2-циано-1-этоксикарбонил-4-[[3-этоксикарбонил]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]гекса-2,4-диен-3-олата калия, который обладает анальгетической активностью, в качестве анальгетических средств.

Заявляемое соединение 1 синтезируют взаимодействием этилового эфира 2-[(2-оксо-5-(4-хлорфенил)-3(2H)-фуранилиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-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 получения соединения 1: к раствору 0,415 г (0,001 моль) этилового эфира 2-[(2-оксо-5-(4-хлорфенил)-3(2H)-фуранилиден)амино]-4,5,6,7-тетрагидро-1-бензотиофен-3-карбоновой кислоты в (15 мл) безводного диоксана прибавляли 0,113 г (0,001 моль) этилового эфира цианоуксусной кислоты, к полученной смеси добавили 0,112 г (0,001 моль) t-BuOK, полученный раствор нагревали до 50°C и выдерживали в течение 60 мин, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана. Выход 0,41 г (73%), т.пл. 210-212°C (диоксан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1695 уш. (COOEt), 2199 (CN), 3364 (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMSO-d₆), δ , м.д.: А форма (74%): 1.04 т (3H, CH₃CH₂O, J_{HH}=6.8 Гц), 1.37 м (3H, CH₃), 1.72 м (4H, 2CH₂), 2.55 м (2H, CH₂), 2.66 м (2H, CH₂), 3.86 кв (2H, CH₃CH₂O, J_{HH}=6.8 Гц), 4.39 м (2H, CH₂O), 5.77 с (1H, C=CH), 7.51 м (2H, H_{аром}), 7.89 м (2H, H_{аром}), 13.67 с (1H, NH); Б форма (26%): 0.91 т (3H, CH₃CH₂O, J_{HH}=7.0 Гц), 1.37 м (3H, CH₃), 1.72 м (4H, 2CH₂), 2.55 м (2H, CH₂), 2.66 м (2H, CH₂), 3.96 м (2H, CH₂O), 4.39 м (2H, CH₂O), 5.89 с (1H, C=CH), 7.51 м (2H, H_{аром}), 7.89 м (2H, H_{аром}), 13.42 с (1H, NH). Найдено, %: С 55.03; Н 4.26; N 4.99; S 5.66. C₂₆H₂₄ClKN₂O₆S. Вычислено, %: С 55.07; Н 4.27; N 4.94; S 5.65.

Полученное соединение 1 представляет собой желтое кристаллическое вещество, растворимое в воде и ДМСО, малорастворимое в ацетонитриле и не растворимое в алканах. Соединение 1 получено по описанной ранее методике [С.А. Шипиловских, А.Е. Рубцов // Журнал общей химии. - 2020. - Т 90. - №5. - С. 708-714.].

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. Дня 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].

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 внутривенно в

5 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:

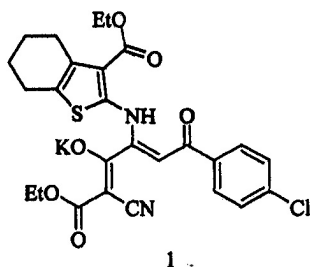
Таблица
Анальгетическая активность и острая токсичность соединений 1.

Соединения	Доза, мг/кг	ЛД ₅₀ мг/кг	Латентный период оборонительного рефлекса, с
			2 часа
1	50	>1500	26,7
Конт-роль	-	-	10,0
Ортофен	10[ЕД ₅₀]	74	26,2

20 Как видно из таблицы, заявляемое соединение 1 проявляет выраженную анальгетическую активность и менее токсично, чем препарат сравнения - ортофен. Следовательно, заявляемое соединение 1 может найти применение в медицинской практике в качестве анальгетических лекарственных средств.

(57) Формула изобретения

25 Применение 1,6-диоксо-6-(4-хлорфенил)-2-циано-1-этокси-4-[[[(3-этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-ил)амино]гекса-2,4-диен-3-олат калия 1 в качестве анальгетического лекарственного средства:



40

45