

СИНТЕЗ И ГЕМОСТАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЗАМЕЩЕННЫХ 5-ОКСО-1-ЦИАНО-3-{(3-ЦИАНО- 4,5,6,7-ТЕТРАГИДРОБЕНЗО[*b*]ТИОФЕН-2-ИЛ)АМИНО}- ПЕНТА-1,3-ДИЕН-2-ОЛЯТОВ КАЛИЯ

© 2023 г. Д. В. Липин^a, Д. А. Козлов^a, В. М. Шадрин^{a, b}, К. Ю. Пархома^a, А. В. Старкова^b,
Д. А. Шипиловских^c, Н. А. Пулина^b, С. А. Шипиловских^{a, d, *}

^a ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет»,
Россия, 614990 Пермь, ул. Букирева, 15

^b ФГБОУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России,
Россия, 614990 Пермь, ул. Полевая, 2

^c ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет»,
Россия, 614990 Пермь, Комсомольский просп., 29

^d ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», физико-технический мегафакультет,
Россия, 197101 Санкт-Петербург, Кронверкский просп., 49

*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Поступила в редакцию 07.07.2022 г.

После доработки 18.07.2022 г.

Принята к публикации 19.07.2022 г.

Реакцией раскрытия цикла 2-{{2-оксофуран-3(2*H*)-илиден}амино}-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-3-карбонитрилов под действием различных нитрилов и *t*-BuOK синтезированы новые замещенные 5-оксо-1-циано-3-{{3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил}амино}пента-1,3-диен-2-олятов калия. Структура полученных соединений подтверждена методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и элементного анализа. Обнаружены вещества с выраженной гемостатической активностью.

Ключевые слова: тиофены Гевальда, 2,4-диоксобутановые кислоты, 3-(тиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-оны, гемостатическая активность

DOI: 10.31857/S0514749223080050, **EDN:** JPKJVT

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом лекарственные препараты приобретают все большую распространенность, отсутствие контроля за их продажей и применением приводит к появлению резистентности и множественной лекарственной устойчивости [1–4]. Поэтому создание новых методов синтеза биологически активных веществ с низкой токсичностью является одной из важнейших задач медицинской и фармацевтической химии [5–9]. Развитие методов синтеза позволяет получать новые лекарственные средства селективного действия, что приводит к уменьшению дополнительных биологиче-

ских эффектов одного лекарственного препарата и уменьшает побочное влияние на организм человека. Синтез новых соединений для дальнейшего применения в качестве лекарственных средств становится приоритетным направлением исследований в современной органической химии [10–13]. Одной из главных проблем современного дизайна лекарственных препаратов в настоящее время является отбор универсальных структур (скаффолдов), с помощью которых будет возможно преобразовывать соединения как в самом начале на этапе синтеза скелета, так и в дальнейшем процессе модификации структуры [14–15].

Одними из перспективных универсальных соединений могут стать производные 3-имино(гидразоно)-3*H*-фуран-2-онов, благодаря их доступности [16–20] и высокой реакционной способности. Такие универсальные скаффолды позволяют получать на своей основе как ациклические [21–23], так и гетероциклические [24–27] соединения, зачастую сохраняя в структуре конечных продуктов биологически важный фрагмент – 2,4-диоксобутановую кислоту, интерес к которой в области медицинской химии остается на высоком уровне [28–36]. Кроме этого, введение в структуру скаффолдов фармакофорных фрагментов типа аминотиофена Гевальда, встречающихся в большом количестве в природных и биологически активных [37–40] соединениях, позволяет предположить широкий спектр потенциальной биологической активности полученных соединений.

В связи с вышесказанным объединение в структуре замещенных 3-(тиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов нескольких заданных фармакофорных фрагментов подталкивает к более детальному изучению таких соединений как с точки зрения реакционной способности, так и с точки зрения биологической активности. Синтез 3-(тиофен-2-ил)имино-3*H*-фуран-2-онов представляет собой внутримолекулярную циклизацию под действием ангидридов алифатических кислот, данный метод синтеза обладает препаративной простотой и высоким выходом продукта.

Ранее нами был предложен простой метод синтеза производных 3-гидразоно-3*H*-фуран-2-онов внутримолекулярной циклизацией замещенных 2-гидразоно-4-оксобут-2-еновых кислот [41, 42],

а также ряда производных 3-имино(тиофен-2-ил)-3*H*-фуран-2-онов, включающих в свою структуру такой фармакофорный фрагмент, как аминотиофен Гевальда [43–46]. Проведенные исследования показали, что полученные вещества обладают выраженной анальгетической [47], противовоспалительной [48–50], противомикробной активностью [51], а также фотолуминесцентными свойствами [52]. В данной работе нами расширена область применения замещенных 5-оксо-1-циано-3-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)пента-1,3-диен-2-олятов калия и изучена их гемостатическая активность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее показано, что 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-он дециклизуется при взаимодействии с этиловым эфиром цианоксусной кислоты в присутствии *t*-BuOK с образованием 1,6-диоксо-6-фенил-2-циано-2-этокси-4-[[3-этоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил]амино]гекса-2,4-диен-3-олята калия [53]. В настоящей работе нами продолжены исследования в этой области и изучено взаимодействие с производными цианоксусной кислоты.

Исходные 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-оны **2a–d** получены по методике [54] внутримолекулярной циклизацией соответствующих 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновых кислот **1a–d** в среде уксусного ангидрида (схема 1).

Соединения **2a–d** – кристаллические вещества красного цвета, полученные с выходами 76–89%, хорошо растворимые в ДМСО.

В растворе CDCl₃ спектры ЯМР ¹H соединений **1a–d** характеризуются наличием синглета

Схема 1

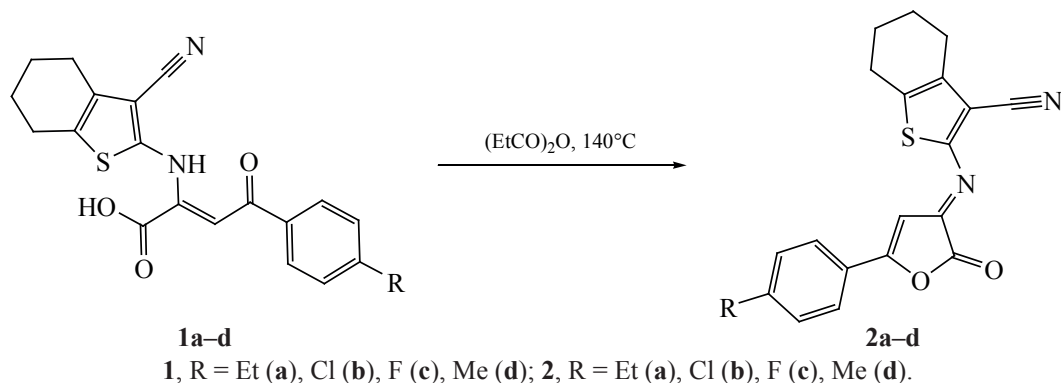
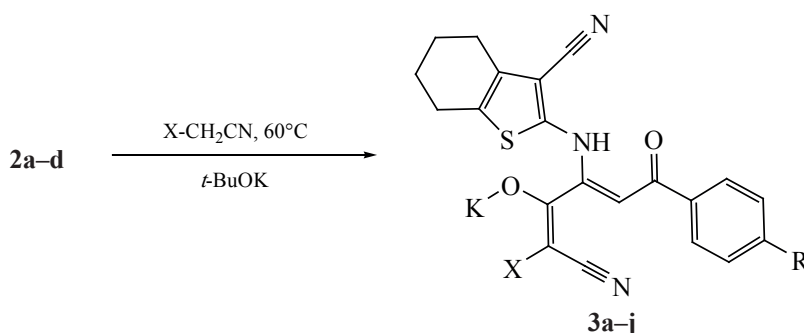


Схема 2



2, R = Et (**a**), Cl (**b**), F (**c**), Me (**d**); **3**, R = Et, X = CN (**a**), COOEt (**b**), CONH₂ (**c**), R = Cl, X = CN (**d**), COOEt (**e**), R = F, X = CN (**f**), COOEt (**g**), CONH₂ (**h**), R = Me, X = CN (**i**), X = CONH₂ (**j**).

протона NH-группы при 8.94–9.09 м.д. и синглета группы CH при 6.89–6.97 м.д.

По данным спектров ЯМР ¹H соединений **2a–d** в растворе ДМСО-*d*₆ сигналы протонов амино-группы, которые характерны для соединений **1a–d**, отсутствуют. Синглет протона C⁴H гетероцикла записан в области 7.12–7.34 м.д.

Взаимодействие 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов **2a–d** с производными цианоксусной кислоты катализируется *t*-BuOK в среде безводного диоксана с образованием замещенных 5-оксо-1-циано-3-{{3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}пента-1,3-диен-2-олятов калия **3a–j** (схема 2). В результате изученного взаимодействия установлено, что атака направлена на атом углерода лактонного карбонила соединений **2a–d** и приводит к продуктам дециклизации фуранового цикла. Образовавшаяся калиевая соль очень стабильна, что препятствует дальнейшей внутримолекулярной циклизации.

Соединения **3a–j** – кристаллические вещества желтого или оранжевого цвета, полученные с выходами 71–93%, хорошо растворимые в воде и ДМСО, малорастворимые в ацетонитриле и не растворимые в алканах.

По данным спектров ЯМР ¹H в растворе ДМСО-*d*₆ соединения **3a–j** характеризуются наличием синглета протона NH-группы при 13.30–14.10 м.д., вовлеченной в ВВС (внутримолекулярная водородная связь), и синглета протона СН-группы при 5.89–6.48 м.д.

Спектры ЯМР ¹³C соединений **3a–j**, записанные в растворе ДМСО-*d*₆, характеризуются наличием сигнала углерода C⁶ при 187.2–190.8 м.д.,

сигнала углерода C³ при 174.4–181.8 м.д., сигнала винильного углерода C⁵ при 92.6–96.2 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на приборе Bruker Avance III (США) (рабочая частота 400 и 100 МГц) в растворе ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – остаточный сигнал от дейтерорастворителя. Элементный анализ проводили на приборе Leco CHNS-932 (США). Химическую чистоту соединений и протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil (Россия) в системе эфир–бензол–ацетон, 10:9:1, детектирование проводили в УФ свете и парами йода. Температуру плавления определяли на приборе SMP40 (Великобритания).

Исходные замещенные 4-арил-4-оксо-2-тиениламинобут-2-еновые кислоты **1a–d** и замещенные 3-тиенилимино-3*H*-фуран-2-онов **2a–d** были получены по описанному ранее методу [54], физико-химические характеристики соединений **1a–d**, **2a–d** совпадают с описанными ранее.

Замещенные 5-оксо-1-циано-3-{{3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}пента-1,3-диен-2-олятов калия **3a–j (общая методика).** К раствору 0.0005 моль соединений **2a–d** (*a*: 0.190 г; *b*: 0.193 г; *c*: 0.185 г; *d*: 0.183 г) в 15 мл безводного диоксана прибавляли 0.0005 моль соответствующего производного цианоксусной кислоты (малондинитрил: 0.033 г; этилцианоацетат: 0.057 г; цианоацетамид: 0.042 г), к полученной смеси прибавляли 0.0005 моль *t*-BuOK (0.056 г), затем раствор нагревали до 50°C и выдерживали в течение 60 мин, вы-

павший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали.

1,1-Дициано-3-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}-5-(4-этилфенил)-5-оксопента-1,3-диен-2-олят калия (3а). Выход 0.17 г (73%), оранжевые кристаллы, т.пл. 249–250°C, т.дегр. 235°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.17 т (3Н, СН₃, *J* 7.6 Гц), 1.73–1.77 м (4Н, СН₂), 2.50–2.57 м (2Н, СН₂), 2.63–2.68 м (4Н, 2СН₂), 6.22 с (1Н, СН), 7.25–7.29 м (2Н_{аром}), 7.53–7.58 м (2Н_{аром}), 13.40 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 15.5, 22.0, 23.0, 24.2, 24.6, 28.6, 66.8, 95.9, 114.1, 118.6, 127.7, 128.3, 128.3, 129.3, 133.0, 134.0, 137.0, 148.3, 148.8, 176.2, 176.2, 190.1. Найдено, %: С 61.77; Н 4.10; N 12.00; S 6.88. С₂₄Н₁₉KN₄O₂S. Вычислено, %: С 61.78; Н 4.10; N 12.01; S 6.87.

2-Циано-4-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}-1-этокси-6-(4-этилфенил)-1,6-диоксогекса-2,4-диен-3-олят калия (3б). Выход 0.21 г (81%), желтые кристаллы, т.пл. 287–288°C, т.дегр. 192°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.05 т (3Н, СН₃, *J* 7.1 Гц), 1.21 т (3Н, СН₃, *J* 7.6 Гц), 1.75–1.79 м (4Н, СН₂), 2.48–2.52 м (2Н, СН₂), 2.58–2.62 м (2Н, СН₂), 2.66–2.70 м (2Н, СН₂, *J* 7.6 Гц), 3.86–3.90 м (2Н, СН₂, *J* 7.1 Гц), 5.89 с (1Н, СН), 7.29–7.34 м (2Н_{аром}), 7.83–7.87 м (2Н_{аром}), 14.10 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.8, 15.6, 22.1, 23.1, 24.1, 24.2, 28.5, 58.3, 92.8, 95.6, 105.3, 114.5, 121.3, 127.7, 128.4, 128.5, 128.8, 129.0, 132.0, 136.3, 148.5, 150.9, 162.4, 167.2, 167.2, 181.8, 188.6. Найдено, %: С 60.81; Н 4.72; N 8.16; S 6.24. С₂₆Н₂₄KN₃O₄S. Вычислено, %: С 60.80; Н 4.71; N 8.18; S 6.24.

1-Амино-2-циано-4-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}-6-(4-этилфенил)-1,6-диоксогекса-2,4-диен-3-олят калия (3с). Выход 0.18 г (73%), желтые кристаллы, т.пл. 240,5–242°C, т.дегр. 184°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.22 т (3Н, СН₃, *J* 7.6 Гц), 1.75–1.79 м (4Н, СН₂), 2.50–2.54 м (2Н, СН₂), 2.55–2.59 м (2Н, СН₂), 2.67–2.72 м (2Н, СН₂, *J* 7.6 Гц), 6.16 с (1Н, СН), 6.31 с (1Н, NH), 7.32–7.36 м (2Н_{аром}), 7.89–7.93 м (2Н_{аром}), 8.44 с (1Н, NH), 13.77 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 15.6, 22.1, 23.1, 24.1,

24.2, 28.6, 79.9, 94.8, 95.8, 114.4, 123.3, 128.0, 128.2, 128.3, 128.5, 129.3, 132.0, 136.3, 149.0, 150.4, 158.9, 168.8, 177.8, 190.0. Найдено, %: С 59.48; Н 4.36; N 11.55; S 6.61. С₂₄Н₂₁KN₄O₃S. Вычислено, %: С 59.48; Н 4.37; N 11.56; S 6.62.

1,1-Дициано-3-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}-5-(4-хлорфенил)-5-оксопента-1,3-диен-2-олят калия (3д). Выход 0.18 г (78%), оранжевые кристаллы, т.пл. 281–282°C, т.дегр. 270°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.71–1.77 м (4Н, СН₂), 2.37–2.42 м (2Н, СН₂), 2.57–2.61 м (2Н, СН₂), 6.19 с (1Н, СН), 7.47–7.51 м (2Н_{аром}), 7.61–7.65 м (2Н_{аром}), 13.32 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.0, 23.0, 24.2, 24.6, 95.3, 109.4, 112.2, 114.0, 118.5, 128.6, 129.0, 130.0, 131.2, 133.1, 137.4, 137.9, 148.8, 176.0, 189.4. Найдено, %: С 55.88; Н 3.00; N 11.84; S 6.77. С₂₂Н₁₄ClKN₄O₂S. Вычислено, %: С 55.87; Н 2.98; N 11.85; S 6.78.

2-Циано-4-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}-1-этокси-6-(4-хлорфенил)-1,6-диоксогекса-2,4-диен-3-олят калия (3е). Выход 0.20 г (78%), желтые кристаллы, т.пл. 314.5–315°C, т.дегр. 206°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.05 т (3Н, СН₃, *J* 7.1 Гц), 1.75–1.78 м (4Н, СН₂), 2.49–2.53 м (2Н, СН₂), 2.58–2.62 м (2Н, СН₂), 3.86–3.90 м (2Н, СН₂, *J* 7.1 Гц), 5.92 с (1Н, СН), 7.51–7.53 м (2Н_{аром}), 7.95–7.97 м (2Н_{аром}), 14.06 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.8, 22.0, 23.1, 24.1, 24.2, 58.4, 75.4, 75.8, 92.7, 96.2, 114.4, 121.2, 129.1, 129.4, 129.6, 132.1, 137.0, 137.4, 150.5, 163.1, 167.2, 181.5, 187.2. Найдено, %: С 55.43; Н 3.69; N 8.09; S 6.17. С₂₄Н₁₉ClKN₃O₄S. Вычислено, %: С 55.43; Н 3.68; N 8.08; S 6.17.

1,1-Дициано-3-{(3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино}-5-(4-фторфенил)-5-оксопента-1,3-диен-2-олят калия (3ф). Выход 0.16 г (71%), желтые кристаллы, т.пл. 419.5–421°C, т.дегр. 230°C (дихлорметан). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.74–1.79 м (4Н, 2СН₂), 2.49–2.54 м (2Н, СН₂), 2.57–2.61 м (2Н, СН₂), 6.23 с (1Н, СН), 7.21–7.26 м (2Н_{аром}), 7.70–7.75 м (2Н_{аром}), 13.26 с (1Н, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 22.0, 23.0, 24.2, 24.6, 66.8, 95.4, 114.1, 115.7, 115.8, 115.9, 116.0, 118.5,

130.9, 131.0, 133.0, 134.2, 135.9, 148.7, 163.6, 166.1, 176.1, 189.0. Найдено, %: С 57.86; Н 3.09; N 12.29; S 7.02. $C_{22}H_{14}FKN_4O_2S$. Вычислено, %: С 57.88; Н 3.09; N 12.27; S 7.02.

2-Циано-4-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)-1-этокси-6-(4-фторфенил)-1,6-диоксогекса-2,4-диен-3-олят калия (3g). Выход 0.21 г (85%), желтые кристаллы, т.пл. 298.5–300°C, т.дегр. 180°C (дихлорметан). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.06 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.73–1.79 м (4H, $2CH_2$), 2.59–2.63 м (4H, $2CH_2$), 3.86–3.89 м (2H, CH_2 , J 7.1 Гц), 6.48 с (1H, CH), 7.40–7.45 м ($2H_{аром}$), 7.78–7.81 м ($2H_{аром}$), 14.00 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 14.8, 22.0, 23.1, 24.2, 24.6, 56.5, 92.6, 105.4, 110.4, 113.3, 116.0, 116.5, 121.3, 130.4, 131.2, 132.0, 134.1, 137.0, 144.5, 150.6, 157.0, 160.4, 161.3, 162.7, 167.7, 181.6, 187.6. Найдено, %: С 57.22; Н 3.79; N 8.36; S 6.38. $C_{24}H_{19}FKN_3O_4S$. Вычислено, %: С 57.24; Н 3.80; N 8.34; S 6.37.

1-Амино-2-циано-4-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)-6-(4-фторфенил)-1,6-диоксогекса-2,4-диен-3-олят калия (3h). Выход 0.18 г (75%), желтые кристаллы, т.пл. 442–443.5°C, т.дегр. 180°C (дихлорметан). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.73–1.78 м (4H, $2CH_2$), 2.39–2.43 м (2H, CH_2), 2.57–2.61 м (2H, CH_2), 6.27 с (1H, CH), 6.32 с (1H, NH), 7.22–7.26 м ($2H_{аром}$), 7.71–7.75 м ($2H_{аром}$), 8.42 с (1H, NH), 13.73 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 22.1, 23.0, 24.3, 24.5, 88.9, 94.6, 108.5, 114.5, 115.7, 115.9, 116.0, 130.8, 130.9, 132.6, 133.2, 136.4, 147.2, 150.1, 166.5, 168.2, 174.4, 188.7. Найдено, %: С 55.67; Н 3.42; N 11.82; S 6.74. $C_{22}H_{16}FKN_4O_3S$. Вычислено, %: С 55.68; Н 3.40; N 11.81; S 6.76.

(Z)-1,1-Дициано-3-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)-5-оксо-5-(*n*-толил)пента-1,3-диен-2-олят калия (3i). Выход 0.19 г (84%), оранжевые кристаллы, т.пл. 246–247°C, т.дегр. 200°C (дихлорметан). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.73–1.78 м (4H, $2CH_2$), 2.36 с (3H, CH_3), 2.36–2.39 м (2H, CH_2), 2.56–2.60 м (2H, CH_2), 6.24 с (1H, NH), 7.22–7.26 м ($2H_{аром}$), 7.53–7.57 м ($2H_{аром}$), 13.75 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.:

21.5, 22.0, 23.0, 24.2, 24.6, 68.8, 95.9, 109.3, 110.7, 114.1, 118.6, 127.5, 128.3, 129.0, 129.2, 129.5, 129.6, 133.0, 136.7, 142.8, 148.3, 176.2, 190.0. Найдено, %: С 61.06; Н 3.76; N 12.37; S 7.10. $C_{23}H_{17}KN_4O_2S$. Вычислено, %: С 61.04; Н 3.79; N 12.38; S 7.09.

1-Амино-2-циано-4-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)-1,6-диоксо-6-(*n*-толил)гекса-2,4-диен-3-олят калия (3j). Выход 0,20 г (87%), оранжевые кристаллы, т.пл. 235.5–237°C, т.дегр. 190°C (дихлорметан). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.75–1.79 м (4H, $2CH_2$), 2.38 с (3H, CH_3), 2.49–2.53 м (2H, CH_2), 2.57–2.61 м (2H, CH_2), 6.16 с (1H, CH), 6.33 с (1H, NH), 7.30–7.33 м ($2H_{аром}$), 7.85–7.89 м ($2H_{аром}$), 8.43 с (1H, NH), 13.77 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 22.0, 23.1, 24.1, 24.2, 56.3, 79.7, 95.7, 100.1, 112.9, 114.5, 120.9, 123.1, 129.0, 129.0, 129.2, 130.2, 131.9, 133.3, 150.6, 157.8, 158.1, 168.9, 178.0, 190.8. Найдено, %: С 58.69; Н 4.08; N 11.94; S 6.80. $C_{23}H_{19}KN_4O_3S$. Вычислено, %: С 58.70; Н 4.07; N 11.91; S 6.81.

Биологическая активность соединений 3a–h. Острую токсичность (ЛД₅₀, мг/мл) соединений 3a–h определяли по методу Г.Н. Першина [55]. Соединения 3a–h вводили внутрибрюшинно белым мышам массой 16–18 г в виде взвеси в 2%-ной крахмальной слизи и наблюдали за поведением и гибелью животных в течение 10 сут. Для исследуемых соединений 3a–h ЛД₅₀ составляет > 1500 мг/кг. Согласно классификации токсичности препаратов соединения 3a–h относятся к V классу практически нетоксичных препаратов [56].

Влияние соединений на время свертывания крови. Исследования проведены с помощью коагулометра «АПГ4-02-П». Для исследования использовали цитратную (3.8%) кровь (9:1) кроликов. Для определения активности в кювету помещали 50 мкл крови и прибавляли 50 мкл 0.2%-ного раствора исследуемого соединения. Все соединения исследовали в одинаковой концентрации. Для контроля вместо вещества прибавляли 50 мкл изотонического раствора хлорида натрия. В качестве препарата сравнения прибавляли 50 мкл раствора этамзилата в концентрации 0.2% и гепарина в концентрации 1 ЕД/мл крови. Затем пробы инкубировали в течение 60 с. Прибавляли 50 мкл

Антикоагулянтная активность исследуемых соединений **3a–h**

Соединение	Время свертывания, с		Изменение свертываемости, %	N	p по сравнению с контролем
	контроль	опыт			
3a	142.9±3.11	156.0±1.95	-9.2	10	< 0.02
3b	136.1±3.77	153.8±5.81	-13.0	10	< 0.05
3c	150.5±2.70	173.1±3.75	-15.0	10	< 0.001
3d	117.4±3.24	121.3±3.95	-3.3	10	> 0.05
3e	123.4±3.37	137.1±3.38	-11.1	10	< 0.02
3f	129.6±1.09	222.6±6.91	-71.8	10	< 0.001
3g	122.8±1.60	140.9±3.83	-14.7	10	< 0.01
3h	133.8±2.20	146.2±3.63	-9.3	10	< 0.02
Этамзилат	300.08±9.59	251.7±9.55	+16.3		< 0.01
Гепарин	145.7±9.64	618.3±55.88	-324.4	10	< 0.001

1%-ного раствора хлорида кальция и приступали к измерению. Результаты приведены в таблице. Статистическую обработку экспериментального материала проводили с использованием критериев достоверности Стьюдента. Эффект считали достоверным при $p < 0.05$ [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что все синтезированные вещества проявляют антикоагулянтную активность. Соединение **3f**, включающее в свой состав производное 2,4-диоксо-4-(4-фторфенил)бутановой кислоты, оказалось наиболее активным на уровне препаратов используемых в медицинской практике. Минимальным влиянием на свертываемость крови обладало соединение **3d**. Проведенные исследования свидетельствуют о перспективности продолжения исследований с целью поиска более активных соединений в ряду замещенных 5-оксо-1-циано-3-((3-циано-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-ил)амино)пента-1,3-диен-2-олятов калия.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследования выполнены при финансовой поддержке Пермского научно-образовательного центра «Рациональное недропользование», 2023 г.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Липин Дмитрий Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2746-1395>

Козлов Данил Анатольевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1711-1442>

Пархома Ксения Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-3401-4844>

Шипиловских Дарья Александровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6086-4300>

Пулина Наталья Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0435-0484>

Шипиловских Сергей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8917-2583>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wong V.W.Y., Huang Y., Wei W.I., Wong S.Y.S., Kwok K.O. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* **2022**, *11*. doi 10.1186/s13756-021-01044-0
2. Ma Y., Frutos-Beltrá E., Kang D., Pannecouque C., De Clercq E., Menéndez-Arias L., Liu X., Zhan P. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 4514–4540. doi 10.1039/d0cs01084g
3. Maoyu X., Jun H., Liyang Y., Xiguan C., Xuyu Z., Yingying S. *Front. Immunol.* **2021**, *12*, 1664–3224. doi 10.3389/fimmu.2021.799428
4. Lei C., Yuqin Z., Weiju W., Gaoxiong W., Shuai-shuai Z., Hongwei C. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, *9*, 2296–4185. doi 10.3389/fbioe.2021.798882

5. Huang L., Yang J., Wang T., Gao J., Xu D. *J. Nanobiotechnol.* **2022**, *20*. doi 10.1186/s12951-022-01257-4
6. Zhao R., Fu J., Zhu L., Chen Y., Liu B. *J. Hematol. Oncol.* **2022**, *15*. doi 10.1186/s13045-022-01230-6
7. Bouz G., Doležal M. *Pharmaceuticals.* **2021**, *14*, 1312. doi 10.3390/ph14121312
8. Samy K.E., Gampe C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2022**, *62*. doi 10.1016/j.bmcl.2022.128627
9. Mouchlis V.D., Serra A., Muratov E.N., Lima M.N.N., Brooks W.H. *Adv. Drug Des. SCIRP.* **2021**, *159*.
10. Ciemny M., Kurcinski M., Kamel K., Kolinski A., Alam N., Schueler-Furman O., Kmiecik S. *Drug. Discov. Today.* **2018**, *23*, 1530–1537. doi 10.1016/j.drudis.2018.05.006
11. Qureshi R., Zou B., Alam T., Wu J., Lee V., Yan H. *IEEE/ACM Trans. Comput. Biol. Bioinform.* **2022**. doi 10.1109/TCBB.2022.3141697
12. Bai Q., Liu S., Tian Y., Xu T., Jesús Banegas-Luna A., Pérez-Sánchez H., Huang J., Liu H., Yao X. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2021**, 1581. doi 10.1002/wcms.1581
13. Sehrish B., Abdul H., Mariya A.R., Shafia I., Jamshed I. *Curr. Med. Chem.* **2021**, *28*, 4484–4498. doi 10.2174/0929867327666201027153617
14. Meixia F., Lei Ya. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.* **2022**, *17*, 284–296. doi 10.2174/1574892817666211221165739
15. Bortolomedi B.M., Paglarini C.S., Brod F.C.A. *Food Chem.* doi 10.1016/j.foodchem.2022.132719
16. Липин Д.В., Денисова Е.И., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 1354–1363. [Lipin D.V., Denisova E.I., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1759–1768.] doi 10.1134/S1070428022120041
17. Sayed H.H., Hashem A.I., Yousif N.M., El-Sayed W.A. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2007**, *340*, 315–319. doi 10.1002/ardp.200700043
18. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2022**, *92*, 1629–1636. [Igidov S.N., Turyshev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 1629–1636.] doi 10.1134/S1070363222090067
19. Zhu G., Fu W., Han B., Shi J., Tong B., Cai Z., Zhi J., Dong Y. *Macromol. Rapid. Commun.* **2021**, *42*, 2000463. doi 10.1002/marc.202000463
20. Липин Д.В., Денисова Е.И., Шипиловских Д.А., Чащина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОрХ.* **2022**, *58*, 1354–1365. [Lipin D.V., Denisova E.I., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2022**, *58*, 1759–1768.]
21. Горбунова И.А., Оконешникова Е.А., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Шадрин В.М., Силайчев П.С., Шипиловских С.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2023**, *72*, 1905–1912. [Gorbunova I.A., Okoneshnikova E.A., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Shadrin V.M., Silaichev P.S., Shipilovskikh S.A. *Russ. Chem. Bull.* **2023**, *72*, 1905–1912.] doi 1066-5285/23/7208-1
22. Huang F., Liu Z., Wang Q., Lou J., Yu Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3660–3663. doi 10.1021/acs.orglett.7b01668
23. Игидов С.Н., Турышев А.Ю., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Дмитриев М.В., Зверева О.В., Силайчев П.С., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2023**, *93*, 253–262. [Igidov S.N., Turyshev A.Yu., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Dmitriev M.V., Zvereva O.V., Silaichev P.S., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, *93*, 253–262.] doi 10.1134/S1070363223020044
24. Boichuk S., Galembikova A., Syuzov K., Dunaev P., Bikinieva F., Aukhadieva A., Zykova S., Igidov N., Gankova K., Novikova M., Kopnin P. *Molecules.* **2021**, *26*, 5780. doi 10.3390/molecules26195780
25. Rogova A., Gorbunova I.A., Karpov T.E., Sidorov R.Yu., Domracheva N., Rubtsov A.E., Shipilovskikh D.A., Muslimov A.R., Zyuzin M.V., Timin A.S., Shipilovskikh S.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *254*, 115325. doi 10.1016/j.ejmech.2023.115325
26. Boichuk S., Galembikova A., Bikinieva F., Dunaev P., Aukhadieva A., Syuzov K., Zykova S., Igidov N., Ksenofontov A., Bocharov P. *Molecules.* **2021**, *26*, 616. doi 10.3390/molecules26030616
27. Шипиловских С.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 138–141. [Shipilovskikh S.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 137–140.] doi 10.1134/S1070428017010274
28. Dias A., Bouvier D., Crepin T., McCarthy A.A., Hart D.J., Baudin F., Cusack S., Ruigrok R.W. *Nature.* **2009**, *458*, 914–918. doi 10.1038/nature07745
29. Липин Д.В., Метлякова С.К., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Силайчев П.С., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2023**, *72*, 1887–1893. [Lipin D.V., Metlyakova S.K., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Silaichev P.S., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. Chem. Bull.* **2023**, *72*, 1887–1893.] doi 1066-5285/23/7208-1x
30. Липин Д.В., Пархома К.Ю., Шадрин В.М., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Силайчев П.С., Шипиловских С.А. *Изв. АН. Сер. хим.* **2023**, *72*, 1913–

1920. [Lipin D.V., Parkhoma K.Y., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Silaichev P.S., Shipilovskikh S.A. *Russ. Chem. Bull.* **2023**, *72*, 1913–1920.] doi 10.1066/5285/23/7208-15
31. Fernández-García Y., Horst S., Bassetto M., Brancale A., Neyts J., Rogolino D., Sechi M., Carcelli M., Günther S., Rocha-Pereira J. *Antivir. Res.* **2020**, *183*, 104947. doi 10.1016/j.antiviral.2020.104947
 32. Joksimović N., Janković N., Davidović G., Bugarčić Z. *Bioorg. Chem.* **2020**, *105*, 104343. doi 10.1016/j.bioorg.2020.104343
 33. Hu L., Zhang S., He X., Luo Z., Wang X., Liu W., Qin X. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 177–182. doi 10.1016/j.bmc.2011.11.014
 34. Gunina E., Timofeeva M., Kenzhebayeva Y.A., Bachinin S., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A. *Photonics Nanostructures: Fundam. Appl.* **2023**, *56*, 101168. doi 10.1016/j.photonics.2023.101168
 35. Singh K.S., Sharma R., Reddy P.A.N., Vonteddu P., Good M., Sundarrajan A., Choi H., Muthumani K., Kossenkov A., Goldman A.R., Tang H.Y., Totrov M., Cassel J., Murphy M.E., Somasundaram R., Herlyn M., Salvino J.M., Dotiwala F. *Nature.* **2021**, *589*, 597–602. doi 10.1038/s41586-020-03074-x
 36. Zhang K., Tran C., Alami M., Hamze A., Provot O. *Pharmaceuticals.* **2021**, *14*, 779. doi 10.3390/ph14080779
 37. Fayed A.A., Alahmadi Y.M., Yousif M.N.M., Yousif N.M., Amer A.A., El-Faragy A.F., Ouf N.H., Gad F.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, *89*, 1887–1895. doi 10.1134/s1070363219090251
 38. Rossetti A., Bono N., Candiani G., Meneghetti F., Roda G., Sacchetti A. *Chem. Biodivers.* **2019**, *16*, 1900097. doi 10.1002/cbdv.201900097
 39. Thomas J., Jecic A., Vanstreels E., Berckelaer L., Romagnoli R., Dehaen W., Liekens S., Balzarini J. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *132*, 219. doi 10.1016/j.ejmech.2017.03.044
 40. Bozorov K., Nie L.F., Zhao J., Aisa H.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *140*, 465–493. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.039
 41. Денисова Е.И., Липин Д.В., Пархома К.Ю., Девяткин И.О., Шипиловских Д.А., Чащина С.В., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2021**, *57*, 1736–1743. [Denisova E.I., Lipin D.V., Parkhoma K.Yu., Devyatkin I.O., Shipilovskikh D.A., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Organ. Chem.* **2021**, *57*, 1955–1960.] doi 10.1134/S1070428021120083
 42. Липин Д.В., Денисова Е.И., Девяткин И.О., Оконешникова Е.А., Шипиловских Д.А., Махмудов Р.Р., Игидов Н.М., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2021**, *91*, 1962–1968. [Lipin D.V., Denisova E.I., Devyatkin I.O., Okoneshnikova E.A., Shipilovskikh D.A., Makhmudov R.R., Igidov N.M., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 2469–2474.] doi 10.1134/S1070363221120161
 43. Mohamed M.F.A., Youssif B.G.M., Shaykoon M.S.A., Abdelrahman M.H., Elsadek B.E.M., Aboraia A.S., Abu-Rahma G.E.A. *Bioorg. Chem.* **2019**, *91*, 103127. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103127
 44. Fyfe T.J., Zarzycka B., Lim H.D., Kellam B., Mistry S.N., Katrich V., Scammells P.J., Lane J.R., Capuano B. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 174–206. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01565
 45. Khalifa M.E., Algothami W.M. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1207*, 127784. doi 10.1016/j.molstruc.2020.127784
 46. Mahdavi B., Hosseyni-Tabar S.M., Rezaei-Seresht E., Rezaei-Seresht H., Falanji F. *Iran. Chem. Soc.* **2020**, *17*, 809–815. doi 10.1007/s13738-019-01813-0
 47. Горбунова И.А., Шаравьева Ю.О., Махмудов Р.Р., Шипиловских Д.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2022**, *92*, 1899–1905. [Gorbunova I.A., Sharavyeva Yu.O., Makhmudov R.R., Shipilovskikh D.A., Shadrin V.M., Pulina N.A., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 1899–1905.] doi 10.1134/S1070363222100048
 48. Sharavyeva Y.O., Siutkina A.I., Chashchina S.V., Novikova V.V., Makhmudov R.R., Shipilovskikh S.A. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, *71*, 538–542. doi 10.1007/s11172-022-3445-y
 49. Siutkina A.I., Chashchina S.V., Makhmudov R.R., Kizimova I.A., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 1874–1881. doi 10.1134/S1070428021110105
 50. Siutkina A.I., Sharavyeva Y.O., Chashchina S.V., Shipilovskikh S.A., Igidov N.M. *Russ. Chem. Bull.* **2022**, *71*, 496–501. doi 10.1007/s11172-022-3439-9
 51. Горбунова И.А., Шадрин В.М., Пулина Н.А., Новикова В.В., Дубровина С.С., Шипиловских Д.А., Шипиловских С.А. *ЖОХ.* **2023**, *93*, 8–15. [Gorbunova I.A., Shadrin V.M., Pulina N.A., Novikova V.V., Dubrovina S.S., Shipilovskikh D.A., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, *93*, 8–15.] doi 10.1134/S1070363223010024
 52. Gunina E., Zhestkij N., Bachinin S., Fisenko S.P., Shipilovskikh D.A., Milichko V.A., Shipilovskikh S.A. *Photonics Nanostructures: Fundam. Appl.* **2022**, *48*, 100990. doi 10.1016/j.photonics.2021.100990
 53. Shipilovskikh S.A., Rubtsov A.E. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15788–15796. doi 10.1021/acs.joc.9b00711

54. Горбунова И.А., Шипиловских Д.А., Рубцов А.Е., Шипиловских С.А. *ЖОХ*. **2021**, *91*, 1333–1339 [Gorbunova I.A., Shipilovskikh D.A., Rubtsov A.E., Shipilovskikh S.A. *Russ. J. Gen. Chem.* **2021**, *91*, 1623–1628.] doi 10.1134/S1070363221090048
55. Першин Г.Н. *Методы экспериментальной химиотерапии*. М: Химия, Медгиз. **1959**, 109–117.
56. Юрасова А.А., Макарова А.С., Скобелев Д.О. *Токсикол. Вест.* **2011**, 2–10.
57. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. М: ФГБУ «НЦЭСМП». **2012**, 453–477.

Synthesis and Study of the Hemostatic Activity of Substituted 5-Oxo-1-cyano-3- $\{(3\text{-cyano-}4,5,6,7\text{-tetrahydrobenzo}[b]\text{thiophen-}2\text{-yl})\text{amino}\}$ penta-1,3-dien-2-olate Potassium

D. V. Lipin^a, D. A. Kozlov^a, V. M. Shadrin^b, K. Yu. Parkoma^a, A. V. Starkov^b,
D. A. Shipilovskikh^c, N. A. Pulina^b, and S. A. Shipilovskikh^{a, d, *}

^a Perm State University, 15, ul. Bukireva, Perm, 614068 Russia

^b Perm State Pharmaceutical Academy, 2, ul. Poleyaya, Perm, 614081 Russia

^c Perm National Research Polytechnic University, 29, Komsomolskiy prosp., Perm, 614990 Russia

^d ITMO University, School of Physics and Engineering 49, Kronverkskiy prosp., St. Petersburg, 197101 Russia

*e-mail: s.shipilovskikh@metalab.ifmo.ru

Received July 7, 2022; revised July 18, 2022; accepted July 19, 2022

New substituted substituted Potassium 5-oxo-1-cyano-3- $\{(3\text{-cyano-}4,5,6,7\text{-tetrahydrobenzo}[b]\text{thiophen-}2\text{-yl})\text{amino}\}$ penta-1,3-dien-2-olates. The structure of the obtained compounds was confirmed by ¹H, ¹³C NMR spectroscopy and elemental analysis. The anticoagulant activity of the synthesized compounds was studied.

Keywords: Gewalt's thiophenes, 2,4-dioxobutanoic acids, 3-(thiophen-2-yl)imino-3H-furan-2-ones, hemostatic activity