



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

(21) 3618709/23-04

(22) 12.07.83

(31) 8212599

(32) 13.07.82

(33) FR

(46) 23.11.86. Бюл. № 43

(71) Санофи (FR)

(72) Даниель Обер, Клод Ферран

и Жан-Пьер Маффран (FR)

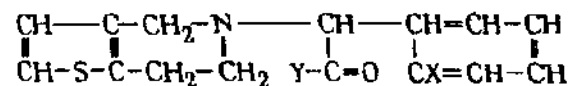
(53) 547.859.1.07(088.8)

(56) Eloy F., Deryckere J. Synthèse de tetrahydrothienopyridines. Bull. Soc. Chim. Belges, 1970, v.79, p.415.

Thebault J.J., Blatrix C.E., Blanchard J.F., Panak E.A. Effects of ticlopicline, a new platelet aggregation inhibitor in man. - Clinical pharmacology and Therapeutics, 1975, v.18, 4, p.485.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
ТИЕНО(3,2-с)ПИРИДИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

(57) Изобретение касается производных  
тиено(3,2-с)пиридина, в частности  
соединений (I) общей формулы

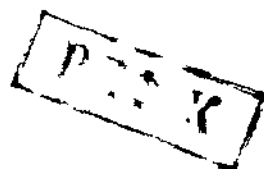


где X = H, F, Cl, CH<sub>3</sub>,

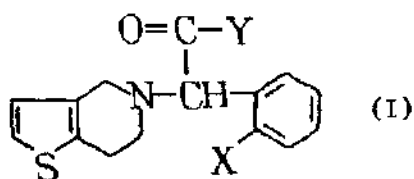
Y = OH, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - алкоксил, NH<sub>2</sub>,  
C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> - алкиламино, пирролидинил-1,  
пиперидинил-1, морфолинил-1, 4-бен-  
зилпиперазинил-1,

или их солей, которые проявляют спо-  
собность ингибировать агрегацию тром-  
боцитов и обладают противотромбоцит-  
ной активностью, что позволяет ис-  
пользовать их в медицине. Для выявле-  
ния фармакологических свойств произ-  
водных тиено(3,2-с)пиридина были  
получены новые вещества I. Их синтез  
ведут из тетрагидротиено(3,2-с)пири-  
дина и α-хлорфенилацетата в присут-  
ствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в диметилформамиде при  
90°C с последующим выделением либо  
в виде эфира, либо его омыляют до  
кислоты, которую при необходимости  
превращают в эфир или амид. Исследо-  
вания веществ I показывают, что они  
оказывают лучшее воздействие на  
агрегацию тромбоцитов аденозиндифос-  
фатом, чем известные, а также дей-  
ствуют на время кровотечения, вызы-  
вая его остановку за более короткое  
время, чем известные, например, тик-  
лопедин (TK). Противотромбоцидная  
активность веществ I также выше,  
чем у TK. 5 табл.

(19) **SU** (11) **1272994** **A3**



Изобретение относится к способу получения новых химических соединений, а именно производных тиено(3,2-с)пиридина общей формулы



где X - водород, фтор, хлор, метил;  
Y - гидроксил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> - алкоксил, аминогруппа, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> - алкиламиногруппа, пирролидинил-1, пиперидинил-1, морфолинил-1, 4-бензилпиперазинил-1, или их солей, которые проявляют способность ингибировать агрегацию тромбоцитов и противотромбоцитную активность.

Цель изобретения - разработка, на основе известного метода, способа получения новых химических соединений ряда тиено(3,2-с)пиридина, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

**Пример 1.** Хлоргидрат метилового эфира α-[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-хлорфенилуксусной кислоты.

К раствору 20 г (0,144 моль), 4,5,6,7-тетрагидротieno(3,2-с)пиридина в 200 мл диметилформамида добавляют 31,37 г (0,144 моль) 2-хлор-о-хлорфенилметилацетата и 19,82 г (0,144 моль) карбоната калия, после чего реакционную смесь нагревают при 90°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают неорганические соли и отгоняют растворитель. Остаток извлекают водой и экстрагируют этиловым эфиром. Эфирные экстракты промывают водой, сушат над сульфатом натрия и после отгонки растворителя собирают желтое масло, которое очищают через промежуточное образование хлоргидрата, получая белые кристаллы, т.пл. 130-140°C (этилацетат, изопропанол).

Получают 16,5 г. выход 45%.

Найдено, %: C 53,92; H 4,80;  
N 4,11.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClNO<sub>2</sub>·HCl (M=358,30)

Вычислено, %: C 53,64; H 4,78;  
N 3,91.

**Пример 2.** Хлоргидрат метилового эфира α-[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-фенилуксусной кислоты.

Это соединение получают согласно методике, описанной в примере 1, в результате взаимодействия 4,5,6,7-тетрагидротieno(3,2-с)пиридина с 2-хлорфенилметилацетатом.

Хлоргидрат - белые кристаллы, имеющие т.пл. 200°C (этанол).

Получают 13 г. выход 50%.

Найдено, %: C 59,23; H 5,59;  
N 4,25.

C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S·HCl (M=323,82)

Вычислено, %: C 59,34; H 5,60;  
N 4,32.

**Пример 3.** Хлоргидрат метилового эфира α-[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-о-фторфенилуксусной кислоты.

Это соединение получают согласно методике, описанной в примере 1, в результате алкилирования 4,5,6,7-тетрагидротieno(3,2-с)пиридина 2-хлор-о-фторфенилметилацетатом.

Хлоргидрат - белые кристаллы, т.пл. 100°C.

Получают 31,5 г. выход 76,5%.

Найдено, %: C 56,09; H 4,87;  
N 4,09.

C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>2</sub>S·HCl (M=341,85)

Вычислено, %: C 56,22; H 5,01;  
N 4,10.

**Пример 4.** Гемисульфат этилового эфира α-[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-о-метилфенилуксусной кислоты.

Это соединение получают согласно методике, описанной в примере 1, в результате алкилирования 4,5,6,7-тетрагидротieno(3,2-с)пиридина 2-хлор-о-метилфенилэтилацетатом.

Гемисульфат - белые кристаллы, т.пл. 188-190°C (изопропанол).

Получают 32,1 г. выход 54%.

Найдено, %: C 52,30; H 5,74;  
N 3,24.

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S·H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (M=413,52)

Вычислено, %: C 52,58; H 5,60;  
N 3,39.

**Пример 5.** α-[4,5,6,7-Тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-о-хлорфенилуксусная кислота, гидрат.

В течение 2,5 ч нагревают при кипении с обратным холодильником смесь 157,9 г α-[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-о-хлорфенилэтилацетата и 100 мл щелочного раствора 30% едкого натра в 800 мл этанола. После отгонки этанола реакционную смесь подкисляют ледяной ук-

сусной кислотой и экстрагируют хлористым метиленом. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель. После перекристаллизации из воды продукт выделяют в виде моногидрата, который представляет собой белые кристаллы, имеющие т.пл. 125°C (вода).

Получают 4,4 г. выход 46%.  
Найдено, %: С 55,23; Н 4,82;  
N 4,49.

$C_{15}H_{14}ClNO_2S \cdot H_2O$  (M=325,83)  
Вычислено, %: С 55,29; Н 4,95;  
N 4,30.

Пример 6. Натриевая соль  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-фенилуксусной кислоты.

Это соединение получают согласно методике, описанной в примере 9, в результате омыления  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-фенилэтилацетата. Полученный продукт очищают через промежуточное получение натриевой соли. Белые кристаллы, т.пл. 210-215°C (этанол, метанол).

Получают 7,4 г, выход 74%.  
Найдено, %: С 61,17; Н 4,62;  
N 4,72.

$C_{15}H_{14}NO_2SNa$  (M=295,29)  
Вычислено, %: С 61,01; Н 4,78;  
N 4,74.

Пример 7. Гемисульфат n-пропилового эфира  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-o-хлорфенилуксусной кислоты.

В течение 12 ч пропускают через раствор 10 г (0,0306 моль)  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-o-хлорфенилуксусной кислоты в виде моногидрата (см. пример 5) в 100 мл n-пропанола поток газообразного хлористого водорода, поддерживая кипение раствора с обратным холодильником. Затем из реакционной среды отгоняют растворитель, а остаток извлекают водой, подщелачивают бикарбонатом натрия и экстрагируют этиловым эфиром. Эфирные экстракты промывают водой, сушат над сульфатом натрия и после отгонки растворителя собирают желтое масло, которое подвергают очистке через промежуточное получение гемисульфата. Белые кристаллы, т.пл. 146°C (неочищенный продукт).

Получают 7,1 г, выход 78%.

Найдено, %: С 48,30; Н 4,88;  
N 3,15.

$C_{18}H_{20}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$   
Вычислено, %: С 48,37; Н 4,13;  
N 3,13.

Пример 8. Гемисульфат n-бутилового эфира  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-o-хлорфенилуксусной кислоты.

Это соединение получают согласно методике, описанной в примере 5, в результате этерификации  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-o-хлорфенилуксусной кислоты в виде моногидрата (полученной согласно примеру 5) с n-бутанолом. Очистка осуществляется через промежуточное получение гемисульфата, продукт представляет собой белые кристаллы, т.пл. 155°C.

Получают 7,5 г, выход 79,5%.  
 $C_{19}H_{22}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$  (M=462,00)

Пример 9. Гемисульфат изопропилового эфира  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-o-хлорфенилуксусной кислоты.

К суспензии 1 г (0,0031 моль)  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-o-хлорфенилуксусной кислоты в виде моногидрата (см. пример 5) в 20 мл пропанола, охлажденной до -10°C, добавляют по каплям 2 мл хлористого тионила, после чего реакционную смесь нагревают в течение 6 ч при кипении с обратным холодильником. После отгонки растворителя остаток извлекают водой, подщелачивают бикарбонатом натрия и экстрагируют хлористым метиленом. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель. При этом собирают бесцветную смолу, которую очищают через промежуточное получение гемисульфата. Продукт представляет собой белые кристаллы, т.пл. 140-150°C.

Выход 44% (0,6 г).  
Найдено, %: С 48,17; Н 4,87;  
N 3,02.

$C_{18}H_{20}ClNO_2S \cdot H_2SO_4$  (M=447,97)  
Вычислено, %: С 48,26; Н 4,95;  
N 3,13.

Пример 10. Бромгидрат этилового эфира  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-o-хлорфенилуксусной кислоты.

К раствору 15 г (0,046 моль)  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-о-хлорфенилуксусной кислоты в виде моногидрата (см. пример 5) и 7,12 мл (0,051 моль) триэтиламина в 150 мл хлороформа, охлажденному до температуры от  $-5$  до  $0^\circ\text{C}$ , добавляют по каплям 4,88 мл (0,051 моль) этилхлорформата. По окончании введения раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение получаса. Затем реакционную смесь охлаждают до температуры около  $10^\circ\text{C}$  и добавляют к ней по каплям 30 мл этанола. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, после чего промывают водой, сушат органическую фазу над сульфатом натрия и отгоняют растворитель, получая бесцветное масло, которое очищают через промежуточное получение бромгидрата. Продукт представляет собой белые кристаллы, имеющие т.пл.  $180^\circ\text{C}$  (с разложением).

Получают 10,1 г, выход 94%.

Найдено, %: С 48,99; Н 4,65; N 3,34.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_5 \cdot \text{HBr}$  (M=416,77)  
Вычислено, %: С 48,99; Н 4,59, N 3,36.

Пример 11. N,N-Диметил- $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-о-хлорфенилацетамид.

К раствору 30 г (0,092 моль)  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-о-хлорфенилуксусной кислоты в виде моногидрата и 14,24 мл (0,102 моль) триэтиламина в 300 мл хлороформа, охлажденному до температуры от  $-5$  до  $0^\circ\text{C}$ , добавляют по каплям 9,72 мл (0,102 моль) этилхлорформата. По окончании введения раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают реакционную смесь в течение получаса. Затем реакционную смесь охлаждают до температуры около  $10^\circ\text{C}$  и добавляют к ней по каплям 4,57 мл (0,102 моль) диметиламина в 60 мл хлороформа, после чего перемешивают при комнатной температуре в течение ночи.

К смеси добавляют воду, декантируют и сушат органическую фазу над сульфатом натрия, после чего отгоняют растворитель. В результате получают бесцветную смолу, которую кристаллизуют. Продукт представляет собой

белые кристаллы, т.пл.  $95-100^\circ\text{C}$  (изопропиловый эфир).

Получают 5 г, выход 49%.

Найдено, %: С 60,90; Н 5,68;

N 8,44.

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$  (M=334,87)

Вычислено, %: С 60,97; Н 5,72;

N 8,36.

Пример 12. 1-[(2-Хлорфенил)(4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил)-ацетил]пирролидин.

Это соединение получают согласно методике, описанной в примере 11, в результате конденсации  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-о-хлорфенилуксусной кислоты в форме моногидрата и пирролидина. Продукт представляет собой белые кристаллы, т.пл.  $130^\circ\text{C}$  (изопропиловый эфир).

Получают 1,9 г, выход 61,3%.

Найдено, %: С 63,30; Н 5,86;

N 7,74.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{OS}$  (M=360,92)

Вычислено, %: С 63,23; Н 5,86;

N 7,76.

Пример 13. Гемигидрат хлоргидрата 1-[(2-хлорфенил)(4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил)-ацетил]-морфолин.

К раствору 10 г (0,031 моль)  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-о-хлорфенилуксусной кислоты в виде моногидрата и 13,3 г (0,064 моль) дициклогексилкарбодимида в 100 мл 1,2-дихлорэтана добавляют 2,67 г (0,031 моль) морфолина и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель отгоняют, остаток извлекают соляной кислотой (2н.) и этиловым эфиром. После отфильтровывания образовавшейся дициклогексилмочевины фильтрат декантируют и подщелачивают водную фазу 2н. едким натром, после чего экстрагируют хлористым метиленом. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель, получая желтую смолу, которую подвергают очистке через промежуточное получение гемигидрата хлоргидрата. Продукт представляет собой белые кристаллы, т.пл.  $215-225^\circ\text{C}$  (изопропанол).

Получают 6,2 г, выход 71%.

Найдено, %: С 54,30; Н 5,24;

N 6,59.

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl} \cdot 0,5 \text{ H}_2\text{O}$

Вычислено, %: С 54,03, Н 5,49, N 6,63.

Пример 14. 1-[(2-Хлорфенил)(4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил)-ацетил]-пиперидин,

Это соединение получают согласно методике, описанной в примере 13, в результате конденсации  $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-о-хлорфенилуксусной кислоты в виде моногидрата и пиперидина. Продукт представляет собой белые кристаллы, т.пл. 139°C (изопропанол).

Получают 3,5 г, выход 51,5%.

Найдено, %: С 64,16; Н 6,32;

Н 7,61.

$C_{20}H_{23}ClN_2OS$  (M=374,93)

Вычислено, %: С 64,07; Н 6,18;

Н 7,47.

Согласно способу, описанному в примере 11, получают следующие соединения.

Пример 15.  $\alpha$ -[4,5,6,7-Тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-о-хлорфенилацетамид. Белые кристаллы, т.пл. 126-128°C (изопропанол-изопропиловый эфир). Выход 46%.

Пример 16. 4-Бензил-1-[(2-хлорфенил)(4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил)ацетил]пиперазин. Оксалат, белые кристаллы, т.пл. 178°C (этанол). Выход 82,5%.

Пример 17. N,N-Диметил- $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-о-фторфенилацетамид, светло-желтый порошок, т.пл. 125°C (изопропанол-изопропиловый эфир). Выход 41%.

Пример 18. N-Метил- $\alpha$ -(4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил)-о-хлорфенилацетамид. Белые кристаллы, т.пл. 137°C (изопропанол). Выход 85,5%.

Пример 19. N-Бутил- $\alpha$ -(4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил)-о-хлорфенилацетамид. Белые кристаллы, т.пл. 101°C (изопропиловый эфир). Выход 65%.

Пример 20. N,N-Диметил- $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]фенилацетамид. Белые кристаллы, т.пл. 138°C (изопропиловый эфир). Выход 39%.

Пример 21. N,N-Диметил- $\alpha$ -[4,5,6,7-тетрагидро-5-тиено(3,2-с)пиридил]-о-метилфенилацетамид. Белые кристаллы, т.пл. 119°C (гексан). Выход 15%.

Исследование токсичности.

Соединения общей формулы (1) обладают очень хорошей толерантностью и очень слабой токсичностью. Кроме того, исследования острой токсичности, хронической, субхронической и запаздывающей токсичности по отношению к различным видам животных не дали проявления какой-либо локальной или общей реакции, расстройства или аномалии при биохимических, макроскопических или микроскопических опытах, осуществленных в процессе этих исследований.

Данные токсичности представлены в табл.1.

Фармакологические исследования.

1. Ингибирующее воздействие на агрегацию тромбоцитов. Данная серия экспериментов осуществлялась на крысах, которым вводили в течение 3 сут перорально испытуемые соединения в следующие моменты времени: 48 ч, 24 ч и 2 ч. (суспензия в гуммиарабике). Отбирают 4 мл крови согласно методике Рено из яремной вены животного, находящегося под анестезией. Эта цитратированная кровь используется при измерении степени агрегации.

А. Измерение степени агрегации тромбоцитов аденозиндифосфатом. 2 мл цитратированной крови быстро выливают в маленький химический стакан, расположенный над магнитной мешалкой и содержащий магнитный стержень. После перемешивания в течение нескольких секунд в химический стакан вводят 0,4 мл раствора, содержащего 0,66 мкг аденозиндифосфата (АДФ) на 1 мл. После перемешивания в течение 90 с отбирают две пробы по 0,5 мл крови: первую смешивают с 0,5 мл раствора ЭДТА-формалина, вторую - с 0,5 мл раствора, содержащего только ЭДТА (этилендиаминтетрауксусную кислоту).

Смеси ЭДТА с формалином добавляют с целью стабилизировать кровь и тем самым прекратить агрегацию, тогда как ЭДТА вызывает дезагрегацию всех скоплений тромбоцитов.

После выдерживания в течение 10 мин и центрифугирования обеих смесей при малой скорости в течение 5 мин с последующим отделением красных кровяных телец, плазму, обогащенную тромбоцитами, отделяют в виде отстоя, разбавляют и пересчитывают тромбоциты.

Интенсивность агрегации определяется в виде отношения:

Число тромбоцитов в ЭДТА -  
----- формальдегиде ----- x 100 = про-  
Число тромбоцитов в ЭДТА цент  
неагрегированных тромбо-  
цитов

Следовательно, испытуемый продукт является в тем большей степени ингибитором агрегации тромбоцитов, чем больше указанное отношение приближается к 100%.

Результаты, представляющие собой средний процент неагрегированных тромбоцитов для групп из 5 крыс (прошедших обработку и сравнительных), приведены в табл. 2.

Б. Измерение степени агрегации тромбоцитов с использованием коллагена.

К 1,5 мл цитратированной крови добавляют 0,10 мл раствора, содержащего 25 10 мкг коллагена на 1 мл. Смесь выдерживают при перемешивании и расчет количества тромбоцитов производят без прерывания перемешивания.

Уменьшение числа свободных тромбо- 30 цитов в зависимости от времени является непрерывным процессом и дает возможность построить кривую зависимости, наклон которой дает начальную скорость агрегации.

Результаты, представляющие собой средние значения для каждой из групп по 5 крыс (сравнительной и прошедшей обработку) приведены в табл. 3.

В. Измерение времени кровотечения.

Изучение ингибирующей активности в отношении агрегации тромбоцитов проводилось также при исследовании 45 воздействия соединений на время кровотечения.

Эксперименты проводились на крысах, которым вводили за 65 ч, 41 ч и 17 ч до опыта внутрикостно суспензию соединений, проходивших испытания, в 50 концентрации 10 мл/кг, в водном растворе гуммиарабика (5%). После анестезирования пентабарбиталом, хвост крысы отсекали в 5 мм от основания. Кровь тщательно собирали губкой в течение 15 с, стараясь соблюдать 55 осторожность с тем, чтобы не затронуть рану.

Гемостаз считается достигнутым в случае, если удастся остановить кровотечение в течение 1 мин.

Результаты, представляющие собой среднее время кровотечения в секундах, определенное для группы из 5 крыс (сравнительной и прошедшей обработку), приведены в табл. 4 (время, превышающее 1200 с (20 мин) далее не определялось).

Противотромбоцитная активность.

Этот вид активности исследовался согласно экспериментальному методу тромбоза на шелковой нити. У крыс, 15 анестезированных в результате внутривенной инъекции пентобарбитала, обнажают левую яремную вену и правую сонную артерию.

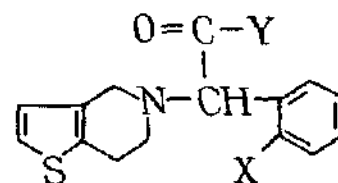
Артерно-венозный шунт состоит из 20 центрального и двух боковых катетеров, белая нить из натурального шелка вводится в центральную часть и в течение 20 мин кровообращение восстанавливается. После остановки циркуляции крови в результате наложения зажима, нить осторожно извлекают и немедленно взвешивают. Вычитая из полученного веса предварительно определенный вес влажной шелковой нити, получают по разности вес тромба.

Обработка животных осуществляется за 48 ч, 24 ч и 2 ч до начала кровообращения через шунт, посредством перорального введения испытуемого соединения в виде суспензии в 5%-ном 35 гуммиарабике в дозе 10 мл/кг, сравнительным животным вводят только раствор 5%-ного гуммиарабика.

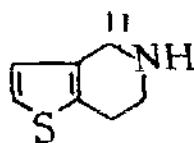
Полученные результаты представлены в табл. 5.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

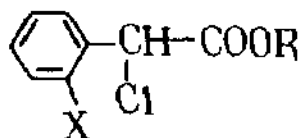
Способ получения производных тиено- (3,2-с)пиридина общей формулы



где X - водород, фтор, хлор, метил; Y - гидроксил, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкоксил, 55 аминокгруппа; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкиламиногруппа, пирролидинил-1, пиперидинил-1, морфолинил-1, 4-бензилпиперазинил-1, или их солей, отличающийся тем, что 4,5,6,7-тетрагидротieno(3,2-с)пиридин формулы



подвергают взаимодействию с  $\alpha$ -хлор-фенилацетатом общей формулы



где X - имеет указанные значения;  
R - низший алкил,  
в присутствии карбоната калия в диметилформамиде при 90°C и выделяют целевой продукт в виде эфира либо омыляют эфир до кислоты, которую либо выделяют в свободном виде, либо этерифицируют, либо превращают в амид.

Т а б л и ц а 1

Пример	LD <sub>50</sub> (внутривенно, мыши)	Поведение (200 мг/кг, 3 дня, орально)
1	>1200	Снижение спонтанной активности
2	220	Хорошая переносимость
3	200	"
4	145	"
5	203	"
6	93	"
7	42	Снижение спонтанной активности
8	57	Хорошая переносимость
9	78	"
10	130	"
11	42	"
12	115	"
13	109	"
14	80	"
15	51	Мышечная гипотемия
16	122	Хорошая переносимость
17	130	"
18	201	"
19	125	"
20	74	"
21	85	"

Т а б л и ц а 2

Продукт	Доза, мг/кг	Результат
1	2	3
Сравнительный		16 ± 4
Соединение по приме- ру 1	3 x 25	94 ± 3
Тиклопидин	3 x 100	60 ± 7

1	2	3
Сравнительный		20 ± 11
Соединение по приме- ру 1	3 x 5	82 ± 11
Сравнительный		23 ± 15
Соединение по приме- ру 1	3 x 2,5	56 ± 17
Сравнительный		8 ± 0
Соединение по приме- ру 10	3 x 25	66 ± 2
То же	3 x 12,5	49 ± 11
Сравнительный		8 ± 1
Соединение по приме- ру 10	3 x 10	24 ± 5
Сравнительный		11 ± 0
Соединение по приме- ру 9	3 x 60	65 ± 7
Сравнительный		13 ± 3
Соединение по приме- ру 4	3 x 100	89 ± 1
Сравнительный		3 ± 1
Соединение по приме- ру 4	3 x 100	89 ± 4
Сравнительный		4 ± 0
Соединение по приме- ру 2	3 x 100	72 ± 12
Сравнительный		4 ± 0
Соединение по приме- ру 12	3 x 100	27 ± 5
Сравнительный		2 ± 0
Соединение по приме- ру 17	3 x 100	2 ± 0
Соединение по приме- ру 20	3 x 100	4 ± 1
Сравнительный		18 ± 1
Соединение по приме- ру 6	3 x 100	22 ± 4

П р и м е ч а н и е. Способ введения — перорально.



Т а б л и ц а 3

Продукт	Доза, мг/кг	Результат
1	2	3
Сравнительный		3,12±0,47
Соединение по приме- ру 1	3 х 25	0,14 ± 0,03
Тиклопидин	3 х 100	0,61 ± 0,22
Сравнительный		2,17 ± 0,64
Соединение по приме- ру 1	3 х 5	0,19 ± 0,04
Сравнительный		5,00 ± 1,02
Соединение по приме- ру 1	3 х 2,5	0,60 ± 0,20
Сравнительный		3,92 ± 0,63
Соединение по приме- ру 10	3 х 25	0,16 ± 0,07
То же	3 х 12,5	0,54 ± 0,12
Сравнительный		2,00 ± 0,35
Соединение по приме- ру 7	3 х 100	0,66 ± 0,18
Соединение по приме- ру 8	3 х 100	0,86 ± 0,18
Сравнительный		2,25 ± 0,32
Соединение по приме- ру 9	3 х 60	0,11 ± 0,01
Сравнительный		3,41 ± 0,55
Соединение по приме- ру 4	3 х 600	0,12 ± 0,02
Сравнительный		4,73 ± 0,55
Соединение по приме- ру 4	3 х 100	0,30 ± 0,02
Сравнительный		5,00 ± 1,06
Соединение по приме- ру 2	3 х 100	0,51 ± 0,18
Сравнительный		2,25 ± 0,32
Соединение по приме- ру 11	3 х 100	0,83 ± 0,02
Сравнительный		2,77 ± 0,32
Соединение по приме- ру 14	3 х 100	1,89 ± 0,13
Сравнительный		3,99 ± 0,40

Продолжение табл.3

1	2	3
Соединение по приме- ру 17	3 x 100	$2,22 \pm 0,10$
Сравнительный		$5,01 \pm 0,79$
Соединение по приме- ру 21	3 x 100	$3,04 \pm 0,22$
Сравнительный		$11,35 \pm 1,01$
Соединение по приме- ру 18	3 x 100	$10,82 \pm 0,81$

П р и м е ч а н и е. Способ введения - перорально.

Т а б л и ц а 4

Продукт	Доза, мг/кг	Время кровотечения, с
Сравнительный		600
Соединение по примеру 10	3 x 200	Более 1200
Соединение по примеру 2	3 x 200	Более 1200
Сравнительный		420
Соединение по примеру 1	3 x 25	Более 1200
То же	3 x 5	1080
Сравнительный		435
Соединение по примеру 1	3 x 12,5	Более 1200
Сравнительный		780
Соединение по примеру 3	3 x 200	Более 1200
Сравнительный		600
Соединение по примеру 18	3 x 200	Более 1200
Сравнительный		600
Соединение по примеру 12	3 x 200	Более 1200
Сравнительный		465
Тиклопидин	3 x 200	1170

П р и м е ч а н и е. Способ введения - перорально.

Т а б л и ц а 5

Продукт	Доза, мг/кг	Вес тромба, мг	Изменение, %
1	2	3	4
Сравнительный		$38,56 \pm 2,42$	
Соединение по примеру 8	3x200	$29,99 \pm 3,05$	-22

1	2	3	4
Сравнительный		42,65±3,30	
Соединение по примеру 3	3x200	2,60±0,24	-94
Сравнительный		36,24±2,05	
Соединение по примеру 1	3x25	6,56±0,51	-82
То же	3x12,5	15,98±1,81	-56
Сравнительный		40,86±2,02	
Соединение по примеру 1	3x5	27,7±2,82	-32
Сравнительный		40,68±1,74	
Соединение по примеру 2	3x200	8,42±3,28	-79
Соединение по примеру 10	3x200	5,89±0,99	-86
Сравнительный		35,76±1,78	
Соединение по примеру 11	3x200	21,38±2,92	-40
Сравнительный		43,9±1,5	
Тиклопидин	3x200	28,6±1,7	

П р и м е ч а н и е: Способ введения - перорально.

Составитель В. Теренин

Редактор В. Петраш

Техред И. Попович

Корректор С. Шекмар

Заказ 6353/59

Тираж 379

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4

