

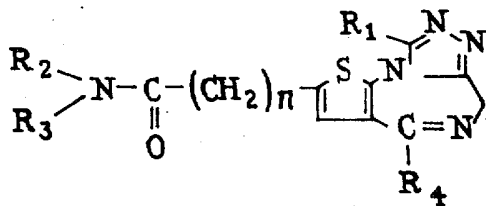


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 4008368/23-04
 (22) 16.01.86
 (31) Р 3502392.9
 (32) 25.01.85
 (33) DE
 (46) 07.06.88. Бюл. № 21
 (71) Берингер Ингельгейм КГ (DE)
 (72) Карл-Гейнц Вебер, Гергард Вальтер, Альбрехт Гарройс, Гойки Муацевич, Вольфганг Тройгер (DE) и Жорж Касальс-Штенцель (ES)
 (53) 547.738.07(088.8)
 (56) Kornecki E. et al, Science, 1984, 226, с. 1454-1456.
 (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ АМИДОВ ТИЕНОТРИАЗОЛО-1,4-ДИАЗЕПИНО-2-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ
 (57) Изобретение касается гетероциклических соединений, в частности получения амидов тиенотриазоло-1,4-дiazепино-2-карбоновой кислоты (ТТД) общей формулы

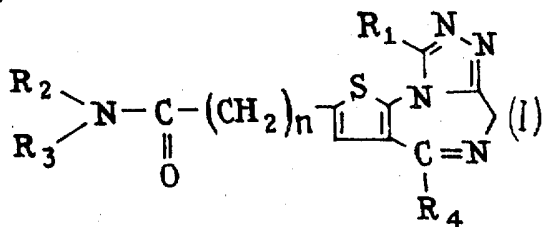


где R₁ - H, галоген, C₁-C₄-алкил (неразветвленный или разветвленный,

незамещенный или замещенный галогеном, циклопропил), C₁-C₃-алкоксил; R₂ и R₃ (одинаковые или разные) - а) H; б) разветвленный или неразветвленный C₁-C₄-алкил или C₁-C₄-оксиалкил; в) R₂R₃N - 5- или 6-членное кольцо, содержащее или не содержащее 2-й гетероатом - азот, незамещенный или замещенный C₁-C₄-алкилом; г) кислород; R₄ - фенил, незамещенный или замещенный галогеном; п - целое число 0-8, проявляющих антагонистическое действие на активирующий тромбоциты фактор, что может быть использовано в медицине. Цель - создание новых более активных веществ указанного класса. Синтез ТТД ведут реакцией соответствующей карбоновой кислоты или ее галогенангидрида или эфира и соединения общей формулы NHR₂R₃, где R₂ и R₃ - см. выше, в среде инертного растворителя (диметилформамида, хлористого метилена). В случае использования кислоты процесс ведут в присутствии карбодимида или карбонилдимидазола. Испытания показывают, что концентрация ТТД для достижения 50%-ного торможения агрегации КТ₅₀ = 0,17-8,3 мкмоль против 14,1 мкмоль у татилия. 2 з.п. ф-лы, 2 табл.

(19) **SU** (11) **1402265 A3**

Изобретение относится к способу получения новых производных диазепина с ценными фармакологическими свойствами, в частности к способу получения амидов тиентриазоло-1,4-дiazепино-2-карбоновой кислоты общей формулы



где R_1 - водород, галогид, C_1 - C_4 -алкил, разветвленный или неразветвленный, замещенный или незамещенный галогидом, циклопропил, C_1 - C_3 -алкоксил;

R_2 и R_3 - одинаковые или разные - водород, разветвленный или неразветвленный алкил или C_1 - C_4 -оксиалкил или R_2 и R_3 вместе с азотом образуют 5- или 6-членное кольцо, содержащее или не содержащее в качестве второго гетероатома азот, замещенный или незамещенный C_1 - C_4 -алкилом или кислород;

R_4 - фенил, замещенный или незамещенный галогидом,

n - целое число 0-8,

имеющих ценные фармакологические свойства, в особенности антагонистическое действие на активирующий тромбоцитарный фактор, которые могут найти применение в медицине.

Цель изобретения - получение новых производных диазепина с повышенным антагонистическим действием на активирующий тромбоциты фактор.

Пример 1. Морфолид 2-[4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено-(3,2-f)-(1,2,4)-триазоло(4,3-а)-(1,4)дiazепин-2-ил]-этан-1-карбоновой кислоты.

К 5,3 г (0,014 моль) 2-[4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено-(3,2-f)-(1,2,4)-триазоло(4,3-а)-(1,4)дiazепин-2-ил]-этан-1-карбоновой кислоты, 1,8 г N-оксибензотриазола в качестве ускорителя реакции и 60 мл абсолютного диметилформаида, пере-

мешивая, добавляют 1,2 г (0,014 моль) морфолина при комнатной температуре. При этом получается прозрачный раствор. Затем при 0-5°C добавляют в течение 5-10 мин 3,5 г дициклогексилкарбодимида в твердом виде и поддерживают температуру в течение дальнейших 6-8 ч на уровне 0-10°C. Выпадает дициклогексилмочевина, которую отсасывают, небольшим количеством холодной воды дополнительно промывают и получаемый фильтрат упаривают в вакууме. Остаток растворяют в хлористом метиле, промывают 5%-ым содовым раствором и ледяной водой, упаривают органическую фазу и добавлением сложного этилового эфира уксусной кислоты доводят остаток до кристаллизации. Выход: 5,2 г (83,2% теории) бесцветных кристаллов с т. пл. 189-190°C.

1 H-ЯМР ($CDCl_3$) δ : 2,64 (2т, $-CH_2-CO-$), 2,71 (3с, CH_3), 3,17 (2т, CH_2), 3,33-3,81 (8м, морфолин), 4,96 (2с, CH_2), 6,48 (1с, тиофен), 7,28 - 7,60 (4м, арил).

Пример 2. Морфолид 2-[4-(2-хлорфенил)-9-циклопропил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4)-триазоло(4,3-а)-(1,4)дiazепин-2-ил]-этан-1-карбоновой кислоты.

Повторяют пример 1 с той разницей, что в качестве исходного соединения берут 15 г 2-[4-(2-хлорфенил)-9-циклопропил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4)триазоло(4,3-а)-(1,4)дiazепин-2-ил]-этан-1-карбоновой кислоты (т. пл. 227-230°C), которую подвергают взаимодействию с морфолином в присутствии дициклогексилкарбодимида в течение 12 ч в отсутствие N-оксибензотриазола. Выход: 15 г (86,5% теории), т. пл. 159-160°C.

1 H-ЯМР ($CDCl_3$) δ : 0,96-1,40 (4м, циклопропил $-CH_2-$), 1,93-2,28 (1м, циклопропил), 2,64 (2т, CH_2-CO-), 3,15 (2т, CH_2), 3,31-3,77 (8м, морфолин), 4,91 (2с, CH_2 -7-кольцо), 6,44 (1с, тиофен), 7,22-7,60 (4м, арил).

Пример 3. Морфолид [4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4)триазоло(4,3-а)-(1,4)дiazепин-2-ил]-карбоновой кислоты.

Повторяют пример 1 с той разницей, что 36 г (0,1 моль) [4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4)триазоло(4,3-а)-(1,4)дiazепин-2-ил]-кар-

боневой кислоты подвергают взаимодействию с 10 г морфолина в присутствии дициклогексилкарбодимиды в диметилформамиде при комнатной температуре в течение 5 ч в отсутствие N-оксибензотриазола. Получают 38 г (89% от теории) вязкого масла.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,75 (3с, CH_3), 3,71 (8с, морфолин), 4,97 (2с, CH_2 -7-кольцо), 6,83 (1с, тиофен), 7,26 - 7,64 (4м, арил).

Пример 4. Амид [4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4) триазоло(4,3-а)-(1,4) диазепин-2-ил] карбоновой кислоты.

3,7 г (0,01 моль) сложного метилового эфира [4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4) триазоло(4,3-а)-(1,4) диазепин-2-ил] карбоновой кислоты (т. пл. 230-232°C) растворяют в 100 мл метанола и, перемешивая, при комнатной температуре вводят аммиак до насыщения. Затем продолжают перемешивать на протяжении 2 дней при 20-25°C, упаривают растворитель и подвергают хроматографии с использованием силикагеля (элюция смесью хлористого метилена и метанола в соотношении 9:1). Выход 3,5 г (98% теории), т. пл. 300°C (разл.).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,66 (3с, CH_3), 4,85 (2с, CH_2), 7,50 (1с, тиофен), 7,52 (4Н, арил), 7,65 и 8,25 (2с, NH_2).

Пример 5. Диэтиламид 2-[4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4) триазоло(4,3-а)-(1,4) диазепин-2-ил]-этан-1-карбоновой кислоты.

3,87 г (0,01 моль) 2-[4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4) триазоло(4,3-а)-(1,4) диазепин-2-ил]-этан-1-карбоновой кислоты в 50 мл хлористого метилена вместе с 1 мл чистого тионилхлорида перемешивают в течение 2 ч при 30-35°C. Затем при охлаждении льдом добавляют 8 мл диэтиламина и продолжают перемешивать еще 30 мин. Получаемые соли вымывают водой, хлористометиленовую фазу сушат, частично упаривают и для окончательной очистки подвергают хроматографии с использованием силикагеля (элюент: хлористый метилен с 4%-ной добавкой метанола). Получают 2,0 г вязкого масла.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,09 и 1,12 (2x3т, C_2H_5), 2,52 (2т, CH_2 -CO), 2,52 (2т, CH_2 -CO), 2,72 (3с, CH_3), 3,03-3,56 (6м, C_2H_5 и CH_2), 4,90 (2с, CH_2 -7-кольцо), 6,44 (1с, тиофен), 7,25-7,55 (4м, арил).

Пример 6. Морфолид [4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4) триазоло(4,3-а)-(1,4) диазепин-2-ил]-метанкарбоновой кислоты.

20 г (0,054 моль) [4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4) триазоло(4,3-а)-(1,4) диазепин-2-ил]-метанкарбоновой кислоты, 500 мл тетрагидрофурана и 10 г 1,1'-карбонилдиимидазола перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре и к получаемому прозрачному раствору добавляют 0,06 моль (5,2 г) морфолина. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре, упаривания, поглощения хлористым метиленом, промывки раствором гидрогенкарбоната натрия, фильтрации на колонне, содержащей силикагель, и перекристаллизации из сложного этилового эфира уксусной кислоты получают 9,4 г целевого соединения, с т. пл. 143-144°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,74 (3с, CH_3), 3,36-3,82 (8м, морфолин), 3,88 (2с, CH_2 -CO), 4,97 (2с, CH_2 -7-кольцо), 6,51 (1с, тиофен), 7,25-7,60 (4м, арил).

Пример 7. Морфолид 3-[4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4) триазоло(4,3-а)-(1,4) диазепин-2-ил]-пропан-1-карбоновой кислоты.

10 г (0,025 моль) 3-[4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4) триазоло(4,3-а)-(1,4) диазепин-2-ил]-пропан-1-карбоновой кислоты в тетрагидрофуране аналогично примеру 6 подвергают взаимодействию с морфолином в присутствии 1,1'-карбонилдиимидазола. После хроматографической переработки получают 10,5 г (89% теории) вязкого, почти бесцветного масла.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,00 (2м, CH_2), 2,37 (2м, CH_2CO), 2,71 (3с, CH_3), 2,87 (2м, CH_2), 3,26-3,83 (8м, морфолин), 4,94 (2с, CH_2 -7-кольцо), 6,41 (1с, тиофен), 7,24-7,61 (4м, арил).

Пример 8. Морфолид 4-[4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4) триазоло(4,3-а)-(1,4)-

-дiazепин-2-ил]-бутан-1-карбоновой кислоты.

Повторяют пример 1 с той разницей, что 15 г (0,036 моль) 4-[4-(2-хлорфенил)-9-метил-6Н-тиено(3,2-f)-(1,2,4)-триазоло-(4,3-a)-(1,4)-дiazепин-2-ил]-бутан-1-карбоновой кислоты подвергают взаимодействию с морфолином в присутствии дициклогексилкарбодиимида в среде диметилформамида в качестве растворителя. Получают указанное соединение в виде светло-желтого вязкого масла. Выход 13 г (75% теории).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ : 1,72 (4м, -CH₂-CH₂-), 2,87 (2м, CH₂CO), 2,71 (3с, CH₃), 2,83 (2м, CH₂), 3,30 - 3,77 (8м, морфолин), 4,93 (2с, CH₂-7-кольцо), 6,41 (1с, тиофен), 7,21-7,58 (4м, арил).

Аналогично примерам 1-8 получают соединения, приведенные в табл. 1.

Фармакологический опыт. Антагонистическая активность новых соединений формулы (I) и известного соединения 8-хлор-1-метил-6-фенил-4Н-1,2,4-триазоло-(4,3-a)-(1,4)бензодiazепина (татиль) на активирующий тромбоциты фактор была исследована в опыте по определению торможения агрегации тромбоцитов (в пробирке).

Для получения богатой тромбоцитами плазмы кровь взялась из незастойной вены посредством пластмассового шприца, в котором находится 3,8%-ный раствор цитрата натрия. Соотношение раствора цитрата натрия к крови составляет 1:9. После осторожного перемешивания цитратная кровь центрифугировалась при 150 x g (1200 об/мин) в течение 20 мин. Определение агрегации тромбоцитов осуществлялось по способу Борн и Кросс, причем к богатой тромбоцитами плазме при постоянном перемешивании добавляют активирующий тромбоциты фактор в качестве возбудителя агрегации.

Исследуемое соединение добавлялось соответственно за 2-3 мин до возбуждения агрегации в объеме 10 мкл. В качестве растворителя служили дистиллированная вода, этанол и/или диметилсульфоксид. В контрольных опытах использовалось только соответствующее количество этих растворителей. После регистрации исходной абсорбции (2 - 3 мин) агрегация индуцировалась ак-

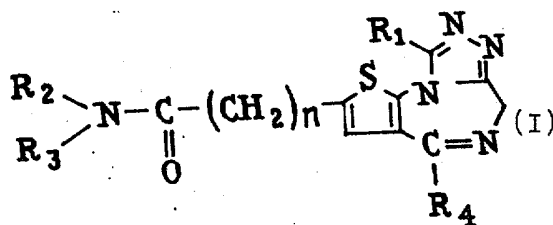
тивирующим тромбоциты фактором (5 x 10⁻⁸ м). Для определения эффективности исследуемых соединений использовался максимум первой волны агрегации. Индуцированная активирующим тромбоциты фактором максимальная степень абсорбции (максимальная агрегация x 100%) исследовалась одновременно в соответствующем параллельном контрольном опыте и использовалась в качестве 100%-ного значения.

Результаты, полученные при трех концентрациях, использовались для составления кривой действия (концентрации) и определялось значение КТ₅₀ (концентрация для достижения 50%-ного торможения агрегации). Результаты опыта сведены в табл. 2.

Сравнение данных табл. 2 свидетельствует о том, что новые соединения обладают лучшей активностью, чем известные. Новые соединения формулы (I) относятся к малотоксичным веществам.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

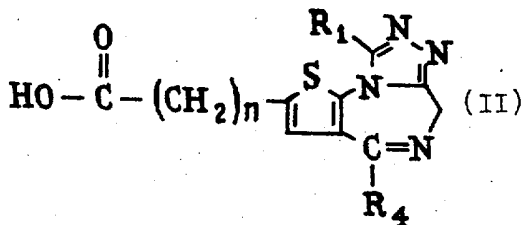
1. Способ получения амидов тиено-триазоло-1,4-diazепино-2-карбоновой кислоты общей формулы



где R₁ - водород, галоид, C₁-C₄-алкил, разветвленный или неразветвленный, замещенный или незамещенный галоидом, циклопропил, C₁-C₃-алкоксил;

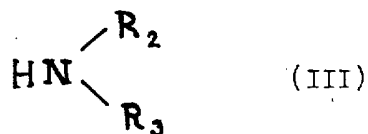
R₂ и R₃ - одинаковые или разные - водород, разветвленный или неразветвленный алкил или C₁-C₄-оксипил или R₂ и R₃ вместе с азотом образуют 5- или 6-членное кольцо, содержащее или не содержащее в качестве второго гетероатома азот, замещенный или незамещенный C₁-C₄-алкилом или кислород;

R_4 - фенил, замещенный или незамещенный галоидом,
 n - целое число 0-8,
отличающийся тем, что
соединение формулы



где R_1 , R_4 , n имеют указанное значение;
или его галоидангидрид, или эфир



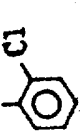







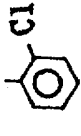
подвергают взаимодействию с соединением общей формулы




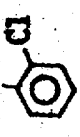

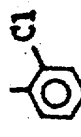

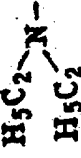
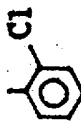

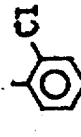

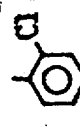
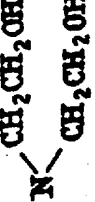
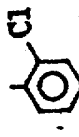


где R_2 и R_3 имеют указанное значение.








2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс ведут в среде инертного углеводородного растворителя.

3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что в случае использования соединения формулы (II) в виде кислоты процесс ведут в присутствии карбодимида или карбонилдимидазола.

Дри- мер	R ₁		R ₄	n	Т. пл., °С	Спектр
1	2	3	4	5	6	7
9	Br			2	181-182	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 2,66 (2т, CH ₂ CO), 3,17 (2т, CH ₂), 3,31-3,75 (8м, морфин), 4,95 (2с, CH ₂), 6,46 (1с, тиофен), 7,30-7,55 (4м, арил)
10	OCH ₃		- " -	2	163-164	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 2,62 (2т, CH ₂), 3,11 (2т, CH ₂), 3,32-3,77 (8м, морфин), 4,27 (3с, CH ₃), 4,88 (2с, CH ₂), 6,36 (1с, тиофен), 7,36 (4с, арил)
11			- " -	8	Масло	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 1,12-1,14 (12м, (CH ₂) ₆), 2,72 (3с, CH ₂), 2,68 (2т, CH ₂ -CO), 3,15 (2т, CH ₂), 3-31-3,78 (8м, морфин), 4,90 (2с, CH ₂), 6,42 (1с, тиофен), 7,25-7,60 (4м, арил)
12	CH ₃		- " -	2	166-167	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 2,50 (2т, CH ₂ -CO), 2,70 (3с, CH ₃), 2,79 (3д, CH ₃ N), 3,31 (2т, CH ₂), 4,85 (2с, CH ₂), 5,85 (1к, NH), 6,45 (1с, тиофен), 7,25 - 7,57 (4м, арил)
13	CH ₃		- " -	2	Масло	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 1,11 (6д, (CH ₃)-изопрон.), 2,45 (2т, CH ₂ CO), 2,68 (3с, CH ₃), 3,12 (2т, CH ₂), 4,08 (1м, CH-изопрон.), 4,91 (2с, CH ₂), 5,48 (1д, NHCO), 6,45 (1с, тиофен) 7,22-7,57 (4м, арил)
14	CH ₃		- " -	2	157-158	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 2,63 (2т, CH ₂ -CO), 2,71 (3с, CH ₃), 2,97 (6с, N(CH ₃) ₂), 3,15 (2т, CH ₂), 4,14 (2с, CH ₂), 6,44 (1с, тиофен), 7,28-7,57 (4м, арил)
15	CH ₃			2	167-168	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 1,64-2,20 (4м, пиразол), 2,57 (2т, CH ₂ -CO), 2,70 (3с, CH ₃), 3,14 (2т, CH ₂), 3,24-3,57 (4м, пиразол), 4,41 (2с, CH ₂), 6,42 (1с, тиофен), 7,26-7,52 (4м, арил)

Продолжение табл.1

1	2	3	4	5	6	7
16	CH ₃			2	143-145	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 1,33-1,77 (6м, пиперидин), 2,62 (2т, CH ₂ -CO), 2,71 (3с, CH ₃), 3,13 (2т, CH ₂), 3,35, 3,55 (4м, пиперидин), 4,93 (2с, CH ₂), 6,42 (1с, тиофен), 7,24-7,57 (4м, арил)
17	CH ₃			2	Масло	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 2,32 (3с, NCH ₃), 2,39 (4т, пиперидин), 2,65 (2т, CH ₂ -CO), 2,73 (3с, CH ₃), 3,16, 3,46 (4т, пиперидин), 3,65 (2т, CH ₂), 4,95 (2с, CH ₂), 6,45 (1с, тиофен), 7,29-7,58 (4м, арил)
18				2	Масло	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 0,93-1,35 (10м, циклопропил, C ₂ H ₅), 1,93-2,26 (1м, CH-циклопропил), 2,62 (2т, CH ₂ CO), 3,00-3,53 (6м, C ₂ H ₅ и CH ₂), 4,91 (2с, CH ₂), 6,46 (1с, тиофен), 7,24-7,57 (4м, арил)
19	H			2	188-190	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 2,63 (2т, CH ₂ -CO), 3,14 (2т, CH ₂), 3,32-3,67 (8м, морфин), 5,03 (2с, CH ₂), 6,42 (1с, тиофен), 7,25-7,42 (4м, арил), 8,46 (1с, триазол)
20	CH ₃ , NH ₂			1	202-204	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 2,70 (3с, CH ₃), 3,75 (2с, CH ₂ -NH ₂), 4,90 (2с, CH ₂ -7-кольцо), 5,54-6,48 (2м, NH ₂), 6,53 (1с, тиофен), 7,18-7,56 (4м, арил)
21	CH ₃			2	Масло	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 2,16 (2с, OH), 2,69 (3с, CH ₃), 2,79 (2т, CH ₂ CO), 3,15 (2т, CH ₂), 3,53-3,77 (8м, CH ₂ -CH ₂ -OH), 4,90 (2с, CH ₂ -7-кольцо), 6,45 (1с, тиофен), 7,22-7,63 (4м, арил)
22	CH ₃			2	180-181	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 2,70 (2т, CH ₂), 2,70 (3с, CH ₃), 3,22 (2т, CH ₂), 3,36-3,80 (8м, морфин), 4,85 (2с, CH ₂), 6,73 (1с, тиофен), 7,24-7,72 (5м, арил)

1	2	3	4	5	6	7
23	CH ₃	HO(CH ₂) ₂ -N- H		2	Масло	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 3,50 (1с, OH), 2,54 (2т, CH ₂ CO), 2,65 (3с, CH ₃), 3,11 (2т, CH ₂), 3,38 (2м, NCH ₂), 3,65 (2т, OCH ₂), 4,86 (2с, CH ₂), 6,44 (1с, тиофен), 6,88 (1т, NH-CO), 7,25-7,55 (4м, арил)
24	CH ₂ Cl			2	163-165	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 2,64 (2т, CH ₂ CO), 3,16 (2т, CH ₂), 3,20-3,78 (8м, морфолин), 4,94 (4с, CH ₂ Cl и CH ₂ -7-кольцо), 6,41 (1с, тиофен), 7,17-7,53 (4м, арил)
25	CH ₂ Br			2	Масло	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 2,58 (2т, CH ₂ CO), 3,11 (2т, CH ₂), 3,22-3,74 (8м, морфолин), (2с, CH ₂ Br), 4,98 (2с, CH ₂ -7-кольцо), (1с, тиофен), 7,21-7,71 (4м, арил)
26	CH ₃ -CH ₂ - CH ₂ O			2	Масло	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ : 1,09 (3т, J = 7 Гц, CH ₃), 1,95 (2м, CH ₂ -CH ₃), 2,63 (2т, J = 7 Гц, CH ₂ CO), 3,15 (2т, J = 7 Гц, CH ₂ -тиофен), 3,31-3,74 (8м, морфолин), 4,60 (2т, J = 6 Гц O-CH ₂), 4,90 (2с, CH ₂ -7-кольцо), 6,39 (1с, тиофен), 7,39 (4с, арил)

Т а б л и ц а 2

Исследуемое со- единение по примеру	Значение KT_{50} , мкмоль
1	0,17
2	0,33
3	0,71
4	8,3
5	0,72
6	1,3
7	0,85
8	0,87
9	0,47
10	0,2
12	0,35
13	1,54
14	2,2
15	0,38
16	1,33
17	0,9
18	0,8
19	8,2
20	5,3
21	2,9
22	0,54
23	0,75
24	1,4
26	8,1
Татиль известный	14,1