



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 810081

(61) Дополнительный к патенту —

(22) Заявлено 16.02.79 (21) 2728455/23-04

(23) Приоритет — (32) 17.02.78

(31) 78 04561 (33) Франция

Опубликовано 28.02.81 Бюллетень № 8

Дата опубликования описания 28.02.81

(51) М. Кл.³

C 07 D 495/04//
A 61 K 31/38

(53) УДК 547.834.
.2.07(088.8)

(72) Авторы
изобретения

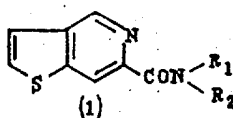
Иностранцы
Даниель Фреель и Жан-Пьер Мафран
(Франция)

(71) Заявитель

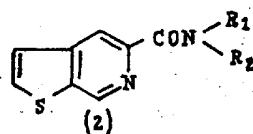
Иностранная фирма
"Паркор"
(Франция)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (3,2-с)-ИЛИ
(2,3-с)-ТИЕНОПИРИДИНОВ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

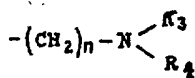
Изобретение относится к способу
получения новых (3,2-с)- или (2,3-
-с)-тиенопиридинов формул (1) или
(11):



или



где R₁ и R₂ — каждый водород, алкил
с 1-8 атомами углерода, алкенил или
алкинил с 2-4 атомами углерода, фе-
нил, трифторметилфенил, бензил, гало-
идбензил, незамещенный или замещенный
1-3 метоксигруппами фенэтил, пиридил-
метил, тиенилэтил,
группа



где n = 2 или 3,
R₃ и R₄ — алкил с 1-4 атомами
углерода или

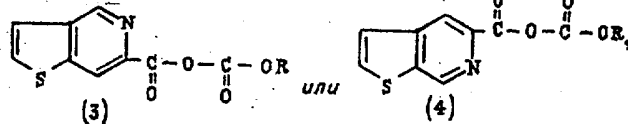
2

R₃ и R₄ вместе с атомом азота
образуют морфолиногруппу, или R₃ и R₂
вместе с атомом азота образуют пирро-
лидинопиперидино-, морфолиногруппу,
или незамещенной или замещенной при
втором атоме азота алкилгруппой с
5 1-4 атомами углерода, незамещенной
или замещенной галогеном, метокси-
или алкилгруппой с 1-4 атомами угле-
10 рода фенилгруппой, или бензилгруп-
пой, пиперазинил,
или их солей, которые обладают биоло-
гической активностью и могут поэто-
му найти применение в медицине.

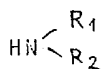
15 Известно получение амидов взаимо-
действием смешанных ангидридов с ами-
нами [1].

Цель изобретения — получение новых
тиенопиридинов, которые бы обладали
биологической активностью.

Поставленная цель достигается тем
получением новых (3,2-с)- или (2,3-
-с)-тиенопиридинов формул (1) или
(11), заключающийся в том, что сме-
25 шанный ангидрид формул (III) или (IV)



где R - алкил с 1-3 атомами углерода, подвергают взаимодействию с амином формулы (V)



где R₁ и R₂ имеют вышеуказанные значения, в среде инертного растворителя при температуре от -5°C до +15°C с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли, например хлоргидрата или оксалата.

В качестве инертного растворителя используют хлороформ, хлористый метилен и бензол.

Пример 1. 6-Метиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

К раствору 10 г (0,050 моль) 6-карбокситиенопиридина и 5,6 г (0,057 моль) триэтиламина в 500 мл сухого хлороформа медленно добавляют при 10°C и интенсивном перемешивании 6,2 г (0,057 моль) этилхлорформиата. По окончании добавления перемешивание продолжают 40 мин при комнатной температуре, после чего к реакционной смеси добавляют по каплям раствор 2 г (0,064 моль) метиламина в 50 мл бензола. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 4 ч, отгоняют досуха растворитель, извлекают остаток эфиром. Эфирную фазу промывают водным насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель досуха. Твердый остаток перекристаллизовывают из смеси бензол - диизопропиловый эфир. Получают светло-розовые кристаллы с т.пл. 99°C. Выход 79%.

Пример 2. 6-β-Диметиламиноэтиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

К раствору 10 г (0,056 моль) 6-карбокситиенопиридина и 5,6 г (0,057 моль) триэтиламина в 300 мл сухого хлороформа медленно добавляют при интенсивном перемешивании, поддерживая при этом температуру 10°C, 6,2 г (0,057 моль) этилхлорформиата. По окончании добавления перемешивание продолжают 40 мин при комнатной температуре, после чего к реакционной смеси добавляют по каплям 5,4 г (0,061 моль) β-диметиламиноэтиламина. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 3 ч. 30 мин отгоняют досуха растворитель и извлекают остаток 1 н. соляной кислотой. Водную кислотную фазу промывают сначала эфиром, затем подщелачивают 6 н. едким натром и экстрагируют хлористым метиленом. Полученный экстракт хлористого метилена сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель досуха. Маслообразный остаток подвергают очистке через его дихлоргидрат. Получают светло-коричневые кристаллы с т.пл.

170°C (изопропанол - метанол). Выход 75%.

Пример 3. 4-п-хлорфенил-1-пиперазинил-5-карбонил-(2,3-с)-тиенопиридин.

К раствору 12 г (0,067 моль) 5-карбокситиенопиридина и 6,9 г (0,068 моль) триэтиламина в 250 мл сухого хлороформа медленно добавляют при интенсивном перемешивании, поддерживая при этом температуру 10°C, 7,3 г (0,068 моль) этилхлорформиата. После окончания добавления перемешивание продолжают 50 мин при комнатной температуре, после чего добавляют по каплям 13,2 г (0,067 моль) п-хлорфенилпиперазина, растворенного в 50 мл хлороформа. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре 5 ч отгоняют досуха растворитель и извлекают остаток хлористым метиленом. Хлористометиленовый экстракт промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия и отгоняют растворитель досуха. Получаемые кристаллы подвергают очистке хроматографическим методом на колонке с окисью кремния (элюэнт - этилацетат). Получают белые кристаллы с т.пл. 170°C (изопропанол - диизопропиловый эфир). Выход 41%.

Пример 4. 6-Этиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1 из 6-карбокситиенопиридина и этиламина. Получают кристаллы светло-коричневого цвета с т.пл. 110°C (диизопропиловый эфир). Выход 87%.

Пример 5. 5-Изопропиламинокарбонил-(2,3-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1 из 5-карбокситиенопиридина и изопропиламина. Получают кристаллы светло-коричневого цвета с т.пл. 102°C (диизопропиловый эфир). Выход 80%.

Пример 6. 6-н-Бутиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 2 из 6-карбокситиенопиридина и н-бутиламина. Хлоргидрат вещества имеет вид оранжево-желтых кристаллов с т.пл. 104°C (ацетонитрил). Выход 55%.

Пример 7. 6-Октиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1 из 6-карбокситиенопиридина и октиламина. Получают кристаллы белого цвета с т.пл. 63°C (диизопропиловый эфир). Выход 54%.

Пример 8. 6-Диметиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 6-карбокситиенопиридина и диметил-

амина. Получают белые кристаллы с т.пл. 93°C (диизопропиловый эфир). Выход 55%.

Пример 9. 6-Диэтиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1 из 6-карбокси-(3,2-с)-тиенопиридина и диэтиламина. Получают светло-коричневые кристаллы с т.пл. 119°C (диизопропиловый эфир). Выход 80%.

Пример 10. 1-Пирролидинил-6-карбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1 из 6-карбокси-(3,2-с)-тиенопиридина и пирролидина. Вещество представляет собой белые кристаллы с т.пл. 105°C (диизопропиловый эфир). Выход 52%.

Пример 11. 6-Пиперидинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 6-карбокси-(3,2-с)-тиенопиридина и пиперидина. Вещество представляет собой светло-коричневый порошок с т.пл. 145°C (диизопропиловый эфир). Выход 96%.

Пример 12. 1-Морфолинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 6-карбокси-(3,2-с)-тиенопиридина и морфолина. Вещество представляет собой белые кристаллы с т.пл. 136°C (бензол - диизопропиловый эфир). Выход 79%.

Пример 13. 5-Бензиламинокарбонил-(2,3-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 5-карбокси-(2,3-с)-тиенопиридина и бензиламина. Вещество представляет собой светло-коричневые кристаллы с т.пл. 113°C (изопропиловый спирт). Выход 75%.

Пример 14. 6-о-Хлорбензиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 6-карбокси-(3,2-с)-тиенопиридина и о-хлорбензиламина. Вещество представляет собой светло-коричневый порошок с т.пл. 169°C (метилловый спирт). Выход 58%.

Пример 15. 6-Фенэтиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 6-карбокси-(3,2-с)-тиенопиридина и фенэтиламина. Вещество представляет собой светло-коричневые кристаллы с т.пл. 127°C (изопропиловый спирт - диизопропиловый эфир). Выход 66%.

Пример 16. 6-Аллиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 6-карбокси-(3,2-с)-тиенопиридина и аллиламина. Его оксалат представляет собой белые кристаллы с т.пл. 131°C (этилацетат). Выход 54%.

Пример 17. 6-Пропаргиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 6-карбокси-(3,2-с)-тиенопиридина и пропаргил-амина. Вещество представляет собой светло-розовые кристаллы с т.пл. 134°C (изопропиловый спирт - диизопропиловый эфир). Выход 60%.

Пример 18. 6-β-Диэтиламиноэтиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 2, исходя из 6-карбокси-(3,2-с)-тиенопиридина и β-диэтиламиноэтиламина. Дихлоргидрат вещества представляет собой светло-коричневые кристаллы с т.пл. 145°C (изопропиловый спирт - метилловый спирт). Выход 81%.

Пример 19. 6-β-Морфолиноэтиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 2, исходя из 6-карбокси-(3,2-с)-тиенопиридина и β-(2-аминоэтил)-морфолина. Вещество представляет собой белые кристаллы с т.пл. 104°C (диизопропиловый эфир - изопропиловый спирт). Выход 71%.

Пример 20. 6-γ-Диметиламинопропиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 2, исходя из 6-карбокси-(3,2-с)-тиенопиридина и γ-диметиламинопропиламина. Дихлоргидрат вещества представляет собой светло-коричневые кристаллы с т.пл. 146°C (этанол). Выход 77%.

Пример 21. 5-(4-Пиридилметил)-аминокарбонил-(2,3-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 3, исходя из 5-карбокси-(2,3-с)-тиенопиридина и 4-аминоэтилпиридина. Вещество представляет собой светло-коричневые кристаллы с т.пл. 167°C (изопропанол - диизопропиловый эфир). Выход 78%.

Пример 22. 6-(4-Пиридилметил)-аминокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 3, исходя из 6-карбокси-(3,2-с)-тиенопиридина и 4-аминометилпиридина. Вещество представляет собой оранжевые кристаллы с т.пл. 146°C (этилацетат). Выход 98%.

Пример 23. 5-(3-Метилпиридил)-аминокарбонил-(2,3-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 3, исходя из 5-карбокси-(2,3-с)-тиенопиридина и 3-аминоэтилпиридина. Вещество представляет собой светло-коричневые кристаллы с т.пл. 143°C (изопропанол - диизопропиловый эфир). Выход 73%.

Пример 24. 6-(3-Пиридил-метил)-аминокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 3, исходя из 6-карбоксии-(3,2-с)-тиенопиридина и 3-аминоэтилпиридина. Вещество представляет собой светло-коричневые кристаллы с т.пл. 137°C (этилацетат). Выход 55%.

Пример 25. 6-(3-Трифторметилфенил)-аминокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 6-карбоксии-(3,2-с)-тиенопиридина и м-трифторметиланилина. Вещество представляет собой светло-коричневые кристаллы с т.пл. 151°C (изопропанол - диизопропиловый эфир). Выход 62%.

Пример 26. 6-(4-п-Толлил-1-пиперазинил)-карбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 3, исходя из карбоксии-(3,2-с)-тиенопиридина и 1-п-толилпиперазина. Вещество представляет собой светло-коричневые кристаллы с т.пл. 150°C (изопропанол - диизопропиловый эфир). Выход 82%.

Пример 27. 6-(4-о-Хлорфенил-1-пиперазинил)-карбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 3, исходя из 6-карбоксии-(3,2-с)-тиенопиридина и 1-о-хлорфенилпиперазина. Вещество представляет собой светло-коричневые кристаллы с т.пл. 140°C (изопропанол - диизопропиловый эфир). Выход 52%.

Пример 28. 6-(4-м-Хлорфенил-1-пиперазинил)-карбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 3, исходя из 6-карбоксии-(3,2-с)-тиенопиридина и 1-м-хлорфенилпиперазина. Вещество представляет собой белые кристаллы с т.пл. 157°C (этилацетат). Выход 52%.

Пример 29. 6-(4-п-Метоксифенил-1-пиперазинил)-карбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 3, исходя из 6-карбоксии-(3,2-с)-тиенопиридина и 1-п-метоксифенилпиперазина. Вещество представляет собой белые кристаллы с т.пл. 152°C (этилацетат - диизопропиловый эфир). Выход 72%.

Пример 30. 5-(4-о-Метоксифенил-1-пиперазинил)-карбонил-(2,3-с)-тиенопиридин.

Соединение получают, исходя из 5-карбоксии-(2,3-с)-тиенопиридина и 1-о-метоксифенилпиперазина, аналогично примеру 3. Вещество представляет собой светло-коричневые кристаллы с т.пл. 171°C (изопропанол). Выход 62%.

Пример 31. 6-Карбамил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 6-карбоксии-(3,2-с)-тиенопиридина и аммиака. Вещество представляет собой белые кристаллы с т.пл. 172°C (ацетонитрил). Выход 68%.

Пример 32. 5-Карбамил-(2,3-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 5-карбоксии-(2,3-с)-тиенопиридина и аммиака. Вещество представляет собой белые кристаллы с т.пл. 200°C (ацетонитрил). Выход 76%.

Пример 33. 5-Фенэтиламинокарбонил-(2,3-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 5-карбонил-(2,3-с)-тиенопиридина и фенэтиламина. Вещество представляет собой светло-коричневые кристаллы с т.пл. 130°C (изопропанол - диизопропиловый эфир). Выход 79%.

Пример 34. 6-(4-Бензил-1-пиперазинил)-карбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 3, исходя из 6-карбоксии-(3,2-с)-тиенопиридина и 1-бензилпиперазина. Вещество представляет собой белые кристаллы (дихлоргидрат) с т.пл. 187°C (изопропанол - этанол). Выход 49%.

Пример 35. 6-(3,4-Диметоксифенэтил)-аминокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 6-карбоксии-(3,2-с)-тиенопиридина и 3,4-диметоксифенэтиламина. Вещество представляет собой белые кристаллы с т.пл. 125°C (изопропанол - диизопропиловый эфир). Выход 77%.

Пример 36. 5-(3,4-Диметоксифенэтил)-аминокарбонил-(2,3-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 5-карбоксии-(2,3-с)-тиенопиридина и 3,4-диметоксифенэтиламина. Вещество представляет собой белые кристаллы с т.пл. 125°C (изопропанол - диизопропиловый эфир). Выход 73%.

Пример 37. 6-(4-Метил-1-пиперазинил)-карбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Соединение получают аналогично примеру 1, исходя из 6-карбоксии-(3,2-с)-тиенопиридина и 1-метилпиперазина. Малееат вещества представляет собой светло-коричневый порошок с т.пл. 168°C (изопропанол). Выход 83%.

Пример 38. 6-[2-(2-Тиенил)-этиламинокарбонил]-(3,2-с)-тиенопиридин.

Получают аналогично примеру 1 из 6-карбоксо-(3,2-с)-тиенопиридина и 2-(2-тиенил)-этиламина. Белые кристаллы, т. пл. 114°C (изопропанол). Выход 57%.

Пример 39. 5-[2-(2-тиенил)-этиламинокарбонил]-(2,3-с)-тиенопиридин.

Получают аналогично примеру 1 из 5-карбоксо-(2,3-с)-тиенопиридина и 2-(2-тиенил)-этиламина. Белые кристаллы, т.пл. 120°C (изопропанол). Выход 72%.

Пример 40. 6-(1-Пиперазинилкарбонил)-(3,2-с)-тиенопиридин.

Получают аналогично примеру 3, из 6-карбоксо-(3,2-с)-тиенопиридина и избытка пиперазина. Дихлоргидрат, кристаллы цвета охры, т.пл. 200°C (метанол - вода). Выход 30%.

Пример 41. 6-(2-Пиридил)-метиламинокарбонил-(3,2-с)-тиенопиридин.

Получают аналогично примеру 1, из 6-карбоксо-(3,2-с)-тиенопиридина и 2-аминометилпиридина. Кристаллы бежевого цвета, т.пл. 110°C (диизопропиловый эфир - изопропанол). Выход 74%.

Пример 42. 5-2-Пиридил-метиламинокарбонил-(2,3-с)-тиенопиридин.

Получают аналогично примеру 1, из 5-карбоксо-(2,3-с)-тиенопиридина и 2-аминометилпиридина. Беловатые кристаллы, т.пл. 95°C (диизопропиловый эфир - изопропанол). Выход 53%.

Приведенные ниже результаты фармакологических и токсикологических исследований иллюстрируют свойства соединений общих формул (I) и (II) как в отношении их токсичности и применимости, так и в отношении их активности в качестве успокаивающих и противовоспалительных средств и антиконвульсантов.

1. Токсикологические исследования.

Соединение согласно общим формулам (I) и (II) обладают превосходной переносимостью организмом и весьма слабой токсичностью. Что касается острой токсичности, то ЛД-50/24 ч/кг веса тела, определенная согласно способу Миллера и Тэйнтера на мышах при пероральном введении, превышает 400 мг для всех соединений. ЛД-50/24 ч/кг веса тела, определенная согласно тому же способу, при внутривенном введении для предлагаемых соединений представлена в табл. 1.

Таблица 1

Соединение, №	ЛД-50/24 ч/кг веса тела	
	1	2
1		154
2		89

Продолжение табл. 1

	1	2
	10	184
5	11	130
	12	350
10	18	65
	22	90
	24	96
15	31	105

Кроме того, проведенные опыты по изучению острой, хронической, субхронической и замедленной токсичности для различных животных дают возможность говорить об отсутствии какой-либо локальной или общей реакции на указанные соединения, возбуждения или аномального поведения при биохимических исследованиях, а также каких-либо отклонений при проведении микроскопических или макроскопических исследований.

II. Изучение фармакологических свойств.

1. Активность в качестве успокаивающих средств (седативная активность).

А). Изучение поведения.

Данные опыты проводились согласно известному способу Сэмюэла Ирвина. Производные общих формул (I) и (II) вводились мышам перорально в дозе 100 мг/кг. За прошедшими подобную обработку животными наблюдали 4 сут после введения препарата. При этом изучалось и оценивалось их поведение на основании различных физиологических параметров (температура, сердечная и дыхательная деятельность). У обработанных животных было замечено отчетливое ослабление моторной активности и мышечного тонуса, а также снижение состояния тревоги и ослабление реакций на шум и на окружающую среду.

Б). Влияние на гипнотическое воздействие.

Соединения согласно общим формулам (I) и (II) весьма значительно усиливают гипнотическое воздействие. Введение нескольким группам мышей соединений перорально в дозе 100 мг/кг за 30 мин до введения инфрагипнотической дозы пентобарбитала натрия внутривенно вызывает заметное усиление действия барбитурата по сравнению с контрольными животными, не прошедшими обработки указанными соединениями. Число заснувших мышей, среднее время засыпания и продолжительность сна заметно увеличиваются

у групп животных, прошедших обработку соединениями. Результаты, полученные при применении наиболее активных соединений, приведены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

Соединение, №	Процент заснувших животных	Среднее время засыпания, с	Средняя продолжительность сна, мин
0 (сравнительная группа)	0	0	0
1	70	510	90
5	80	555	105
6	80	520	108
10	90	505	95
15	90	490	110
16	70	470	102
18	80	585	98
22	70	560	105
23	80	475	110
25	90	490	98
26	90	530	95
28	80	465	100
29	90	495	107

2. Антikonвульсионное воздействие. Воздействие соединений в качестве антikonвульсантов изучалось по отношению к электрошоку. При приложении к крысам электрического напряжения, превышающего пороговое электроконвульсионное значение, можно наблюдать экспериментально конвульсионные явления. Проводится одновременно сравнение продолжительности каждой из конвульсионных фаз и интенсивность конвульсионного криза вообще для сравнительной группы животных и для групп животных, прошедших обработку соединениями.

Животные разбивают на группы по 10 крыс в каждой. Вводилось перорально 100 мг/кг продукта на каждое животное. С обеих сторон основания хвоста каждого из животных помещают по электроду; спустя 30 мин после проведения обработки животных помещают в огороженную специальную клетку, в которой они получают импульс электри-

ческого синусоидального тока напряжением 120 вольт с частотой 50 периодов в секунду 50 млс. Пропускание электрического тока вызывает конвульсивный криз, каждая из фаз которого (тонизирующая, клоническая и мышечно-релаксационная) хронометрируется. Интенсивность криза оценивается цифрой от 0 до 4 в зависимости от наличия каждой из фаз и их продолжительности. Изучение продуктов проводится в сравнении с воздействием фенобарбитала, антikonвульсионное действие которого известно (интенсивность криза = 2). У сравнительной группы животных, не прошедших обработку, интенсивность криза максимальная и имеет значение, равное 4. Проведение экспериментов дает возможность отметить, что все соединения общих формул (I) и (II) служат защитными веществами против электрошока.

Средние значения интенсивности криза в пределах каждой группы животных для предлагаемых соединений представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Соединение, №	Интенсивность криза	
30	1	2,5
	4	3
35	5	2,5
	9	2,5
	13	3
40	19	2,5
	25	2,5
	30	2,5
45	31	2,5

3. Противовоспалительное воздействие.

А). Метод локализации отека, вызванного каррагенином.

0,1 мл 1%-ного раствора каррагенина вводят в начальный момент времени в плюснево-пястную мышцу правой задней лапки крысы. Кроме того, животные группы, прошедшие обработку соединениями, получают также перорально дозу в 100 мг/кг испытуемого соединения за 1 ч до введения каррагенина, во время введения агента, вызывающего воспаление, а также спустя 1 ч и спустя 2,5 ч после введения агента, вызывающего воспаление. Измерения, проводимые с использованием микрометра Роша в момент времени 0 и спустя 1, 2, 3 и 5 ч после введения каррагенина, позволяют опре-

делить процентную противовоспалительную активность соединений как функцию от времени в сравнении с группой сравнительных животных (не прошедших обработки соединениями). Результаты для ряда соединений общих формул (I) и (II) приводятся в табл. 4.

Т а б л и ц а 4

Соединение, №	Процентная противовоспалительная активность			
	1	2	3	5
1	35	42	46	47
4	41	46	50	58
5	43	49	54	56
10	37	42	46	51
13	34	40	45	51
15	38	45	49	53
18	41	46	50	55
21	40	48	51	54
22	41	47	51	55
25	39	46	49	52
27	41	49	52	54
30	38	45	49	58
32	34	41	45	47

Проводится одновременная инъекция внутривенно 1 мл овальбумина и 0,5 мл водного 1%-ного раствора лазури Эванса в расчете на одну крысу. Кроме того, внутривенно животным вводятся по 100 мг/кг испытуемого соединения за час до введения овальбумина и в момент введения овальбумина. Интенсивность вызываемого противовоспалительного воздействия оценивается индексом от 1 до 5 при соответствующем возрастании противовоспалительного воздействия. Таким образом определяется средняя интенсивность отека и процент уменьшения отека по отношению к сравнительной группе в зависимости от времени. Процентная противовоспалительная активность для ряда соединений общих формул (I) и (II), наблюдаемая на 2-й и на 3-й ч после инъекции овальбумина, приводятся в табл. 5.

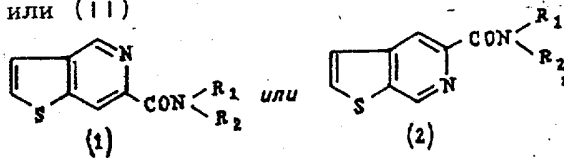
Т а б л и ц а 5

Соединение, №	Процент противовоспалительной активности	
	2	3
5		
1	48	56
4	47	56
5	52	60
10	47	55
15	50	56
15	53	60
18	49	58
20	45	52
22	51	58
25	51	59
27	47	56
30	48	56
30	52	60

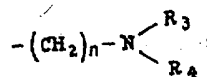
Результаты опытов показали, что соединения обладают незначительной токсичностью, седативными, противовоспалительными и антиконвульсионными свойствами, а также хорошо переносятся организмом, поэтому могут найти широкое применение в медицине и ветеринарии.

Формула изобретения

Способ получения (3,2-с)- или (2,3-с)-тиенопиридинов формул (I) или (II)



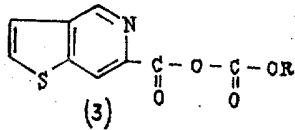
где R_1 и R_2 - каждый водород, алкил с 1-8 атомами углерода, алкинил или алкинил с 2-4 атомами углерода, фенил, трифторметилфенил, бензил, галоидбензил, незамещенный или замещенный 1-3 метоксигруппами фенэтил, пиридилметил, тиенилэтил, группа



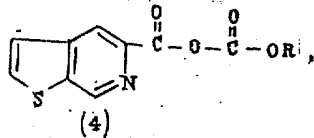
где $n = 2$ или 3 , R_3 и R_4 - алкил с 1-4 атомами углерода,

65

или R_1 и R_2 вместе с атомом азота образуют пирролидино-, пиперидино-, морфолиногруппу, или незамещенный или замещенный при втором атоме азота алкилгруппой с 1-4 атомами углерода, незамещенной или замещенной галогеном, метокси- или алкилгруппой с 1-4 атомами углерода, фенилгруппой или бензилгруппой пиперазинил, или их солей, отличающийся тем, что смешанный ангидрид формул (III) и (IV):



или



где R - алкил с 1-3 атомами углерода, подвергают взаимодействию с амином формулы (V)



где R_1 и R_2 - имеют вышеуказанные значения,

10 в среде инертного растворителя при температуре $(-5^\circ\text{C})-(+15^\circ\text{C})$ с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

15 Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Бюлер К. и Пирсон Д. Органические синтезы. М., "Мир", 1973, с. 389-390.

20

Составитель Т. Власова

Редактор Л. Пчелинская Техред Н. Граб

Корректор О. Билак

Заказ 477/84

Тираж 454

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

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

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4