



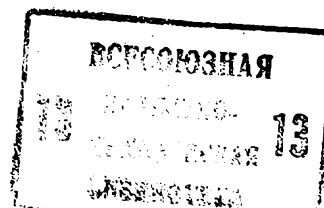
СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1158041** **A**

4(51) C 07 D 209/12, 215/14

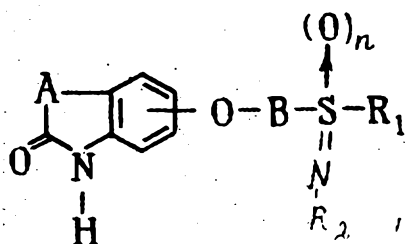
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 3463928/23-04  
(22) 16.07.82  
(31) Р 31294448  
(32) 25.07.81  
(33) ФРГ  
(46) 23.05.85. Бюл. № 19  
(72) Эрих Мюллер, Иозеф Никль,  
Бертгольд Нарр, Иозеф Рох,  
Вальтер Гаарманн и Иоганнес Макси-  
милиан Вейзенбергер (ФРГ)  
(71) Др. Карл Томэ ГмбХ (ФРГ)  
(53) 547.831.7.07(088.8)  
(56) Патент СССР № 843739,  
кл. C 07 D 209/12, 1981.

(54)(57) 1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗ-  
ВОДНЫХ СУЛЬФИМИНА общей формулы



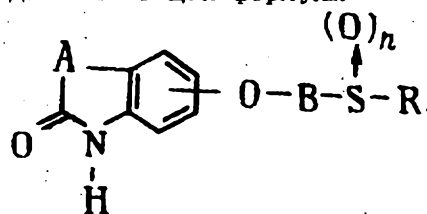
- где А - метиленовая, виниленовая  
или этиленовая группа или  
метиленовая группа, заме-  
щенная двумя алкильными  
группами с числом атомов  
углерода 1-3;  
В - неразветвленная или развет-  
вленная алкиленовая группа  
с числом атомов углерода  
3-5;  
R<sub>1</sub> - алкильная группа с числом  
атомов углерода 1-3, неза-  
мещенная или замещенная фе-  
нильной группой, или фениль-  
ная группа, причем фениль-

ные ядра могут быть заме-  
щены алкильной группой с  
числом атомов углерода 1-4,  
атомом галогена, алкокси-  
группой с числом атомов уг-  
лерода 1-3, циклогексиловой,  
фенильной или галогенфениль-  
ной группой, гексил, цикло-  
гексил; фенильная группа,  
дизамещенная алкильными  
группами с числом атомов  
углерода 1-4, алкоксигрупп-  
пами с числом атомов угле-  
рода 1-3 и/или атомами га-  
логена, или оксифенильная  
группа, дизамещенная алкиль-  
ными группами с числом ато-  
мов углерода 1-4, причем  
заместители фенильного ядра  
могут быть одинаковыми или  
различными, нафтильная груп-  
па, незамещенная или заме-  
щенная алкоксигруппой с чис-  
лом атомов углерода 1-3,  
или пиридиловая группа;

R<sub>2</sub> - атом водорода или алиловый  
радикал органической карбо-  
новой кислоты, органической  
или неорганической сульфо-  
кислоты или производного  
угольной кислоты;

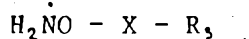
n = 0 или 1,

отличающийся тем, что  
соединение общей формулы



(19) **SU** (11) **1158041** **A**

где А, В, R<sub>1</sub> и n имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где X - карбонильная или сульфонильная группа;

R<sub>2</sub> - мезитилен, 2,4,6-триметил-

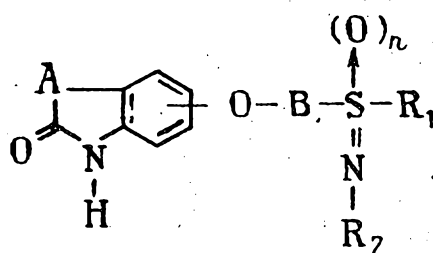
фенил или 2,4,6-триизопропилфенил,

в среде органического растворителя с последующим, в случае необходимости, ацилированием соединения общей формулы I, где R<sub>2</sub> - водород.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс проводят при комнатной температуре.

1

Изобретение относится к получению новых производных сульфимина общей формулы



где А - метиленовая, виниленовая или этиленовая группа или метиленовая группа, замещенная двумя алкильными группами с числом атомов углерода 1-3;

В - неразветвленная или разветвленная алкиленовая группа с числом атомов углерода 3-5;

R<sub>1</sub> - алкильная группа с числом атомов углерода 1-3, незамещенная или замещенная фенильной группой, или фенильная группа, причем фенильные ядра соответственно могут быть замещены алкильной группой с числом атомов углерода 1-4, атомом галогена, алкоксигруппой с числом атомов углерода 1-3, циклогексиловой, фенильной или галогенфенильной группой, гексил, циклогексил, фенильная группа, дизамещенная алкильными группами с числом атомов углерода 1-4, алкоксигруппами с числом атомов

2

углерода 1-3 и/или атомами галогена, или оксифенильная группа, дизамещенная алкильными группами с числом атомов углерода 1-4, причем заместители фенильного ядра могут быть одинаковыми или различными, нафтильная группа, незамещенная или замещенная алкоксигруппой с числом атомов углерода 1-3, или пиридиловая группа;

R<sub>2</sub> - атом водорода или ациловый радикал органической карбоновой кислоты, органической или неорганической сульфокислоты или производного угольной кислоты,

n = 0 или 1,

обладающих фармакологическими свойствами, в частности антитромбозным действием.

Целью изобретения является разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Пример 1. 6-[4-(3,4-Дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

24,0 г (0,84 моль) сложного этилового эфира О-мезитилёнсульфониацетгидроксамовой кислоты растворяют в 35 мл диоксиана и при 20-23°C, интенсивно перемешивая, в течение 20 мин по каплям прибавляют 17 мл 90%-ной серной кислоты. Затем дополнительно перемешивают на протяжении 10 мин, вливают в 300 мл ледяной воды и экстрагируют образо-

вавшийся О-мезитиленсульфонилгидроксилами с 100 мл хлористого метилена, еще два раза промывают ледяной водой и сушат над сульфатом магния. К получаемому раствору прибавляют 12,4 г (0,03 моль) 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфинил)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и перемешивают при комнатной температуре на протяжении 18 ч. Получаемую туго перемешиваемую кристаллическую массу разбавляют с 120 мл сложного уксусного эфира и последовательно отсасывают кристаллический 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил-мезитиленсульфонат. Для получения свободного основания суспендируют в 60 мл метанола и размешивают с 17 мл 2 н. натровым щелоком, при этом осуществляется полное растворение. После небольшого промежутка времени выпадает белый осадок в виде 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила.

Т. пл. 160-161°С, выход 10,4 г (81,1% теоретического).

**Пример 2.** 6-[4-(4-тет-бутилфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(4-тет-бутилфенилсульфинил)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 201-203°С, выход 44% теоретического.

**Пример 3.** 6-[4-(3,5-Ди-тет-бутил-4-оксифенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(3,5-ди-тет-бутил-4-оксифенилсульфинил)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 110-112°С, выход 52% теоретического.

**Пример 4.** 6-[4-(4-Циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(4-циклогексилфенилсульфинил)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 174-176°С, выход 65% теоретического.

**Пример 5.** 6-[4-(4-бифенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(4-бифенилсульфинил)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 184-186°С, выход 64% теоретического.

**Пример 6.** 6-[4-(Нафтил-2-сульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-нафтил-2-сульфинил)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 151-152°С, выход 71% теоретического.

**Пример 7.** 6-[4-(3-Фторфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(4-фторфенилсульфинил)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 170-173°С, выход 78% теоретического.

**Пример 8.** 6-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(4-хлорфенилсульфинил)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 150-151°С, 60% теоретического.

**Пример 9.** 6-[4-(3-Метил-4-бромфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(3-метил-4-бромфенилсульфинил)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 150-152°С, выход 60% теоретического.

**Пример 10.** 6-[4-(3,5-Дибром-4-аминофенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(3,4-дибром-4-аминофенилсульфинил)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 110-113°С, выход 55% теоретического.

**Пример 11.** 6-(4-Фенилсульфоксиминобутоксид)-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-(4-фенилсульфинилбутоксид)-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 161-162°C, выход 60% теоретического.

**Пример 12.** 6-[4-(4-трет-Бутилфенилсульфоксимино)-бутоксид]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(4-трет-бутилфенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 208-210°C, выход 45% теоретического.

**Пример 13.** 6-[4-(3,5-Ди-трет-бутил-4-оксифенилсульфоксимино)-бутоксид]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(3,4-Ди-трет-бутил-4-оксифенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 205-207°C, выход 59% теоретического.

**Пример 14.** 6-[4-(4-Циклогексилфенилсульфоксимино)-бутоксид]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(4-циклогексилфенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 195-197°C, выход 52% теоретического.

**Пример 15.** 6-[4-(4-Бифенилсульфоксимино)-бутоксид]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(4-бифенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 236-238°C, выход 76% теоретического.

**Пример 16.** 6-(4-Циклогексилсульфоксиминобутоксид)-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-(4-циклогексилсульфинилбутоксид)-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 145-147°C, выход 47% теоретического.

**Пример 17.** 6-[4-(4-Фторфенилсульфоксимино)-бутоксид]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(4-фторфенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 177-179°C, выход 70% теоретического.

**Пример 18.** 6-[4-(4-Хлорфенилсульфоксимино)-бутоксид]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(4-хлорфенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 201-203°C, выход 79% теоретического.

**Пример 19.** 6-[4-(4-Бромфенилсульфоксимино)-бутоксид]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(4-бромфенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 211-213°C, выход 63% теоретического.

**Пример 20.** 6-[4-(3,4-Дихлорфенилсульфоксимино)-бутоксид]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 214-216°C, выход 73% теоретического.

**Пример 21.** 6-[4-(4-Метил-4-бромфенилсульфоксимино)-бутоксид]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(3-метил-4-бромфенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 193-194°C, выход 54% теоретического.

**Пример 22.** 6-[4-(2'-Фтор-4-бифенилсульфоксимино)-бутоксид]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(2'-фтор-4-бифенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 191-193°C, выход 74% теоретического.

**Пример 23.** 6-[4-(3,5-Дибром-4-аминофенилсульфоксимино)-бутоксид]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(3,5-дибром-4-аминофенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 139-135°С, выход 51% теоретического.

**Пример 24.** 3,3-Диметил-5-[4-(4-метилфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(4-метилфенилсульфинил)-бутокси]-индолина-2 и О-мезитилсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 146-147°С, выход 84% теоретического.

**Пример 25.** 3,3-Диметил-5-[4-(4-трет-бутилфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(4-трет-бутилфенилсульфинил)-бутокси]-индолина-2 и О-мезитилсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 195-197°С, выход 85% теоретического.

**Пример 26.** 3,3-Диметил-5-[4-(2-метил-4-трет-бутилфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(2-метил-4-трет-бутилфенилсульфинил)-бутокси]-индолина-2 и О-мезитилсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 149-150°С, выход 26% теоретического.

**Пример 27.** 3,3-Диметил-5-[4-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенилсульфоксимино)-бутокси]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(3,5-ди-трет-бутил-4-оксифенилсульфоксимино)-бутокси]-индолина-2 и О-мезитилсульфонилгидроксиламина.

Получают стекловидное вещество со значением  $R_g$  0,25 (силикагелевая пластина, растворитель: сложный уксусный эфир/хлористый метилен в соотношении 1:1), выход 42% теоретического.

**Пример 28.** 3,3-Диметил-5-[(4-циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-(4-циклогексилфенилсульфинилбутокси)-индолина-2 и О-мезитилсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 162-163°С, выход 39% теоретического.

**Пример 29.** 3,3-Диметил-5-[4-(2-нафтилсульфоксимино)-бутокси]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(2-нафтилсульфинил)-бутокси]-индолина-2 и О-мезитилсульфонилгидроксиламина.

**5** Т. пл. 120-121°С, выход 64% теоретического.

**Пример 30.** 3,3-Диметил-5-(4-циклогексилсульфоксиминобутокси)-индолин-2.

**10** Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-(4-циклогексилсульфинилбутокси)-индолина-2 и О-мезитилсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 108-109°С, выход 77% теоретического.

**15** **Пример 31.** 3,3-(Диметил-5-(4-бензилсульфоксиминобутокси)-индолин-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-(4-бензилсульфинилбутокси)-индолина-2 и О-мезитилсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 98-99°С, выход 82% теоретического.

**25** **Пример 32.** 3,3-Диметил-5-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(4-фторфенилсульфинил)-бутокси]-индолина-2 и О-мезитилсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 101-102°С, выход 90% теоретического.

**35** **Пример 33.** 3,3-Диметил-5-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(4-хлорфенилсульфинил)-бутокси]-индолина-2 и О-мезитилсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 136-137°С, выход 76% теоретического.

**45** **Пример 34.** 3,3-Диметил-5-[4-(4-бромфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(4-бромфенилсульфинил)-бутокси]-индолина-2 и О-мезитилсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 160-161°С, выход 88% теоретического.

**55** **Пример 35.** 3,3-Диметил-5-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(3,4-дихлорфе-

нилсульфинил)-бутокси]-индолинона-2 и О-мезитиленсульфонилгидроксил-амина.

Т. пл. 147-148° С, выход 68% теоретического.

Пример 36. 3,3-Диметил-5-[4-(2,5-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(2,5-дихлорфенилсульфинил)-бутокси]-индолинона-2 и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Значение  $R_f$  0,3 (силикагелевая пластина; растворитель: смесь сложного уксусного эфира и хлористого метилена в соотношении 1:1), выход 18% теоретического.

Пример 37. 3,3-Диметил-5-[4-(3-метил-4-бромфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(3-метил-4-бромфенилсульфинил)-бутокси]-индолинона-2 и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 131-132° С, выход 84% теоретического.

Пример 38. 3,3-Диметил-5-[4-(2'-фтор-4-бифенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(2'-фтор-4-бифенилсульфинил)-бутокси]-индолинона-2 и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 177-178° С, выход 90% теоретического.

Пример 39. 3,3-Диметил-5-[4-(3,5-дибром-4-аминофенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(3,5-дибром-4-аминофенилсульфинил)-бутокси]-индолинона-2 и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 202-204° С, выход 76% теоретического.

Пример 40. 3,3-Диметил-5-[4-(4-метоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(4-метоксифенилсульфинил)-бутокси]-индолинона-2 и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 140-141° С, выход 71% теоретического.

Пример 41. 3,3-Диметил-5-[4-(2-метоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(2-метоксифенилсульфинил)-бутокси]-индолинона-2 и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Получаемое смолистое вещество имеет значение  $R_f$  0,35 (силикагель; растворитель: смесь хлористого этилена и этанола в соотношении 9:1), выход 52% теоретического.

Пример 42. 3,3-Диметил-5-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(3,4-диметоксифенилсульфинил)-бутокси]-индолинона-2 и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 108-109° С, выход 79% теоретического.

Пример 43. 3,3-Диметил-5-[4-(6-метокси-нафт-2-ил-сульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-[4-(6-метокси-нафт-2-ил-сульфинил)-бутокси]-индолинона-2 и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 174-175° С, выход 88% теоретического.

Пример 44. 6-(4-Метилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирилмезитиленсульфонат.

Получают аналогично примеру 1 из 6-(4-метилсульфонилбутокси)-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 130-133° С, выход 87% теоретического.

Пример 45. 3,3-Диметил-5-(4-фенилсульфоксиминобутокси)-индолинон-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-(4-фенилсульфинил-бутокси)-индолинона-2 и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 111-112° С, выход 86% теоретического.

Пример 46. 6-[4-(N-ацетил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

В смесь 70 мл ледяного уксуса и 70 мл ангидрида уксусной кислоты суспендируют 1,40 г 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-

-3,4-дигидрокарбостирила и размешивают в течение 2,5 ч. К получаемому раствору при дальнейшем интенсивном помешивании добавляют 300 мл ледяной воды. Через 10 мин начинают выделяться белые кристаллы. Через 1 ч отсасывают, дополнительно промывают водой и, прибавляя небольшое количество активного угля, перекристаллизовывают из 140 мл этанола. Получают белое кристаллическое вещество, которое сушат в камерной сушилке с циркуляцией воздуха при 80°С.

Т. пл. 150-152°С, выход 12,9 г (84% теоретического).

Пример 47. 6-[4-(N-карбамоил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

В 70 мл ледяного уксуса растворяют 1,49 г (0,0035 моль) 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила, добавляют 2,8 г (0,035 моль) цианата калия и при комнатной температуре помешивают в течение 3 час. Затем, помешивая, добавляют 40 мл воды, причем выделяющееся масло прокристаллизовывается. Затем отсасывают, перекристаллизовывают из 65 мл этанола и сушат получаемое белое кристаллическое вещество при 50°С в камерной сушилке с циркуляцией воздуха.

Т. пл. 148-150°С, выход 1,2 г (73% теоретического).

Пример 48. 6-[4-(N-Бутирил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

3,0 г (0,007 моль) 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила суспендируют в 15 мл пиридина и к полученной суспензии добавляют 0,9 г (1,2 x 0,007 моль) хлорида н-масляной кислоты. При нагревании до 40°С образовывается светло-желтый раствор. После дальнейшего 90-минутного стояния его упаривают в водоструйном вакууме ротационного испарителя досуха, поглощают получаемый остаток хлористым метиленом и дважды встряхивают с 0,5 н. соляной кислотой и один раз с водой. После сушки над сульфатом магния на ротационном испарителе отгоняют растворитель и перекристаллизовывают остаток из 15 мл этанола. Получают бесцветные кристаллы.

Т. пл. 133-135°С, выход 2,4 г (69% теоретического).

Пример 49. 6-[4-(N-пивалоил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и хлорида пивалиновой кислоты.

Т. пл. 158-160°С, выход 81% теоретического.

Пример 50. 6-[4-(N-(2-Метоксиацетил)-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и 2-метоксиацетилхлорида.

Т. пл. 103-105°С, выход 50% теоретического.

Пример 51. 6-[4-(N-Бензоил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и бензоилхлорида.

Т. пл. 100-111°С, выход 68% теоретического.

Пример 52. 6-[4-(N-(4-Метоксибензоил)-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и 4-метоксибензоилхлорида.

Т. пл. 186-188°С, выход 70% теоретического.

Пример 53. 6-[4-(N-Никотиноил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и хлоридгидрохлорида никотиновой кислоты.

Т. пл. 101-103°С, выход 94% теоретического.

Пример 54. 6-[4-(N-(4-Метилфенилсульфонил)-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и п-толуолсульфохлорида.

Т. пл. 154-156°C, выход 84% теоретического.

Пример 55. 6-[4-(N-(2-Ацетоксифенилацетил)-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и О-ацетил-D,L-хлорида миндальной кислоты. После очистки над силикагелевой колонной с хлористым этиленом получают целевое вещество в виде некристаллизующейся стекловидной смолы. Значение  $R_f$  0,2 (силикагелевая пластина, хлористый этилен), выход 50% теоретического.

Пример 56. 5-[4-(N-Ацетил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолин-2.

Получают аналогично примеру 46 из 5-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолина-2 и ацетангидрида.

Т. пл. 145-146°C, выход 64% теоретического.

Пример 57. 5-[4-(N-Бутирил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолин-2.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолина-2 и хлорида масляной кислоты.

Т. пл. 120-122°C, выход 81% теоретического.

Пример 58. 5-[4-(N-(2-Метоксиацетил)-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 48 из 3,3-диметил-5-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-индолина-2 и 2-метоксиацетилхлорида.

Т. пл. 126-128°C, выход 72% теоретического.

Пример 59. 5-[4-(N-Этоксикарбонил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолин-2.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолина-2 и сложного этилового эфира хлоругольной кислоты.

Т. пл. 102-104°C, выход 79% теоретического.

Пример 60. 5-[4-(N-Ацетил-4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-диметилиндолин-2.

Получают аналогично примеру 46 из 5-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолина-2 и ацетангидрида.

Т. пл. 138-140°C, выход 75% теоретического.

Пример 61. 5-[4-(N-Бутирил-4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолин-2.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолина-2 и хлорида масляной кислоты.

Т. пл. 166-168°C, выход 38% теоретического.

Пример 62. 5-[4-(N-Пивалоил-4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолин-2.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолина-2 и хлорида пивалиновой кислоты.

Т. пл. 95-97°C, выход 76% теоретического.

Пример 63. 5-[4-(N-Каприл-4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолин-2.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолина-2 и хлорида каприловой кислоты. Получают смолу. Значение  $R_f$  0,5 (силикагелевая пластина, смесь сложного уксусного эфира с хлористым метиленом в соотношении 1:1); выход 95% теоретического.

Пример 64. 5-[4-(N-Карбамоил-4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолин-2.

Получают аналогично примеру 47 из 5-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолина-2 и цианата калия. Получают бесцветную смолу. Значение  $R_f$  0,4 (силикагелевая пластина, смесь этиленхлорида и этанола в соотношении 9:1), выход 75% теоретического.

Пример 65. 5-[4-(N-Диметиламинокарбонил-4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолин-2.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,3-диметилиндолина-2 и диметилкарбамоидхлорида.

Т. пл. 170-172°C, выход 64% теоретического.

Пример 66. 6-[4-(N-Ацетил-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-диметилиндолин-2.



но)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 46 из 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и ацетангидрида.

Т. пл. 89-92°C, выход 60% теоретического.

Пример 67. 6-[4-(N-Бутирил-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и хлорида масляной кислоты. Получают стекловидную бесцветную смолу со значением  $R_f$  0,35 (силикагелевая пластина; смесь этиленхлорида и этанола в соотношении 9:1), выход 41% теоретического.

Пример 68. 6-[4-(N-Бензоил-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и бензоилхлорида.

Т. пл. 78-80°C, выход 50% теоретического.

Пример 69. 6-[4-(N-Хлорбензоил)-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и 4-хлорбензоилхлорида.

Т. пл. 134-137°C, выход 61% теоретического.

Пример 70. 6-[4-(N-4-трет-бутилбензоил)-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и 4-трет-бутилбензоилхлорида.

Т. пл. 98-101°C, выход 87% теоретического.

Пример 71. 6-[4-(N-Никотиноил-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и хлоридгидрохлорида никотиновой кислоты.

Т. пл. 90-93°C, выход 75% теоретического.

Пример 72. 6-[4-(N-Пентаметилфенилсульфонил-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и хлорида пентаметилбензолсульфокислоты.

Т. пл. 186-188°C, выход 75% теоретического.

Пример 73. 5-[4-(N-ацетил-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолин-2-он.

Получают аналогично примеру 46 из 5-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолин-2-она и ацетангидрида. Получают стекловидную смолу. Значение  $R_f$  0,3 (силикагелевая пластина; смесь этиленхлорида и этанола в соотношении 9:1); выход 99% теоретического.

Пример 74. 5-[4-(N-бутирил-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолин-2-он.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолин-2-она и хлорида масляной кислоты. Получают смолу со значением  $R_f$  0,35 (силикагелевая пластина; смесь сложного уксусного эфира с хлористым метиленом в соотношении 1:1); выход 92% теоретического.

Пример 75. 5-[4-(N-Пивалоил-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолин-2-он.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолин-2-она и хлорида пивалиновой кислоты. Получают смолу со значением  $R_f$  0,45 (силикагелевая пластина; смесь сложного уксусного эфира с хлористым метиленом в соотношении 1:1), выход 88% теоретического.

Пример 76. 5-[4-(N-Карбамоил-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолин-2-он.

Получают аналогично примеру 47 из 5-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолин-2-она и цианата калия. Получают

смолу со значением  $R_f$  0,25 (силикагелевая пластина, смесь из этиленхлорида с этанолом в соотношении 9:1), выход 75% теоретического.

**Пример 77.** 5-[4-(N-Диметиламинокарбонил-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолин-2.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолина-2 и диметилкарбамоилхлорида. Получают смолу со значением  $R_f$  0,3 (силикагелевая пластина; смесь этиленхлорида с этанолом в соотношении 9:1), выход 98% теоретического.

**Пример 78.** 5-[4-(N-(4-Хлорбензоил)-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолин-2.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолина-2 и 4-хлорбензоилхлорида.

Т. пл. 174-177°C, выход 74% теоретического.

**Пример 79.** 5-[4-(N-Никотиноил-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолин-2.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолина-2 и хлоридгидрохлорида никотиновой кислоты. Получают смолу с значением  $R_f$  0,25 (силикагелевая пластина; смесь хлористого этилена с этанолом в соотношении 9:1), выход 76% теоретического.

**Пример 80.** 6-[4-(N-(2-Нафтоил)-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и хлорида 2-нафтойной кислоты. Получают смолу с значением  $R_f$  0,45 (силикагелевая пластина; смесь сложного уксусного эфира с хлористым метиленом в соотношении 1:1), выход 93% теоретического.

**Пример 81.** 6-[4-[N-(1-Нафтоил)-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и хлорида 1-нафтилнафтойной кислоты. Получают смолу с значением  $R_f$  0,3 (силикагелевая пластина; смесь сложного уксусного эфира с хлористым метиленом в соотношении 1:1) - выход 83% теоретического.

**Пример 82.** 6-[4-[N-(2-Тиенолил)-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и хлорида тиофен-2-карбоновой кислоты. Получают смолу с значением  $R_f$  0,3 (силикагелевая пластина; смесь сложного уксусного эфира с хлористым метиленом в соотношении 1:1), выход 88% теоретического.

**Пример 83.** 6-[4-(3,4-Диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и O-мезитилсульфонил-гидроксиламина.

Т. пл. 154-156°C, выход 64% теоретического.

**Пример 84.** 6-[4-(N-Бензоил-4-фторфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и бензоилхлорида.

Т. пл. 64-68°C, выход 87% теоретического.

**Пример 85.** 6-[4-(N-(4-Хлорбензоил)-4-фторфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и 4-хлорбензоилхлорида.

Т. пл. 134-138°C, выход 78% теоретического.

**Пример 86.** 6-[4-(3,4-Дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

145,5 г п-толуолсульфокислоты, перемешивая, растворяют в 350 мл

диметилформамида и, продолжая перемешивать, добавляют 70,1 г 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфинил)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила. Затем добавляют 106,7 г сложного этилового эфира О-мезитиленсульфонилгидроксамовой кислоты. Реакция является слабо экзотермической, при этом путем охлаждения, если это необходимо, принимают меры, чтобы температура в реакционной смеси не превышала 20°С. Через 46 ч при интенсивном помешивании притоком прибавляют 350 мл воды, пока не начнется первое слабое помутнение. После добавления суспензии затравочных кристаллов на протяжении 30 мин при дальнейшем помешивании начинается кристаллизация большей части продукта. Для завершения кристаллизации, перемешивая, добавляют еще 300 мл воды. Продолжают дополнительно перемешивать в течение 30 мин, отсасывают кристаллы образовавшейся О-мезитиленсульфокислой соли и промывают водой. Полученный в нуте влажный осадок суспендируют в 500 мл метанола и, перемешивая, добавляют одним разом 100 мл 2 н. натрового щелока. Вещество временно растворяется, но затем происходит кристаллизация свободного сульфоксимины. Затем продолжают еще 0,5 ч перемешивать при комнатной температуре, отсасывают и промывают ледяным метанолом. Полученный продукт сушат в камерной сушилке с циркуляцией воздуха при 80°С.

Т. пл. 160-162°С, выход 61,7 г (84,9% теоретического).

Пример 87. 6-[3-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-пропокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[3-(3,4-дихлорфенилсульфинил)-пропокси]-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксил-амина.

Т. пл. 144-146°С, выход 67% теоретического.

Пример 88. 6-[5-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-пентокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[5-(3,4-дихлорфенилсульфинил)-пентокси]-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 154-155°С, выход 29% теоретического.

Пример 89. 6-(3-Этилсульфоксиминопропокси)-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-(3-этилсульфинилпропокси)-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 107-109°С, выход 61% теоретического.

Пример 90. 6-[4-(N-4-Цианобензоил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и 4-цианобензоилхлорида.

Т. пл. 200-202°С, выход 79% теоретического.

Пример 91. 6-[4-(N-2-Теонил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и хлорида 2-тиофенкарбоновой кислоты.

Т. пл. 100-102°С, выход 61% теоретического.

Пример 92. 6-[4-[N-(+)-Пинаноил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино]-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и хлорида (+)-пинановой кислоты.

Т. пл. 69-74°С, выход 94% теоретического.

Пример 93. 6-[4-[N-(-)-Пинаноил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино]-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и хлорида (-)-пинановой кислоты.

Т. пл. 69-74°С, выход 91% теоретического.

Пример 94. 6-[4-(N-Пентаметилфенилсульфонил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфокси-

мино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и пентаметилфенилсульфохлорида.

Т. пл. 149-151°С, выход 83% теоретического.

Пример 95. 6-[4-(N-Метансульфонил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и метансульфонилхлорида.

Т. пл. 172-174°С, выход 37% теоретического.

Пример 96. 6-[4-(N-Ацетил-4-циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 46 из 6-[4-(4-циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и ацетангидрида.

Т. пл. 135-136°С, выход 92% теоретического.

Пример 97. 6-[4-(N-Пивалоил-4-циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(4-циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и пивалоилхлорида.

Т. пл. 170-172°С, выход 95% теоретического.

Пример 98. 6-[4-(N-Бензоил-4-циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(4-циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и бензоилхлорида.

Т. пл. 187-189°С, выход 92% теоретического.

Пример 99. 6-[4-(N-Ацетил-4-фторфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 46 из 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила (значение  $R_f$  0,60) и ацетангидрида. Значение  $R_f$  0,65 (силикагель; растворитель: смесь хлористого этилена с этанолом в соотношении 85:15), выход 54% теоретического.

Пример 100. 6-[4-(N-Бутироил-4)-фторценилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила (значение  $R_f$  0,60) и хлорида масляной кислоты. Значение  $R_f$  0,70 (силикагель, растворитель: смесь хлористого этилена с этанолом в соотношении 85:15), выход 78% теоретического.

Пример 101. 6-[4-(N-2-Метоксиацетил-4-фторфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила (значение  $R_f$  0,60) и 2-метоксиацетилхлорида. Значение  $R_f$  0,66 (силикагель; растворитель: смесь хлористого этилена с этанолом в соотношении 85:14), выход 67% теоретического.

Пример 102. 6-[4-[N-(+)-Пинаноил-4-фторфенилсульфоксимино]-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и хлорида (+)-пинановой кислоты.

Т. пл. 116-120°С, выход 61% теоретического.

Пример 103. 6-[4-[N-(-)-Пинаноил-4-фторфенилсульфоксимино]-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и хлорида (-)-пинановой кислоты.

Т. пл. 122-123°С, выход 45% теоретического.

Пример 104. 6-[4-(N-4-Толуолсульфонил-4-фторфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и 4-толуолсульфохлорида.

Т. пл. 67-70°С, выход 57% теоретического.

Пример 105. 6-[4-[N-(+)-10-камфарсульфонил-4-фторфенил-

сульфоксимино]-бутокси}-4,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и (+)-10-камфарсульfoxлорида.

Т. пл. 91-100°C, выход 61% теоретического.

Пример 106. 6-[4-(N-4-Хлорбензоил-4-метилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-(4-метилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирила и 4-хлорбензоилхлорида.

Т. пл. 176-178°C, выход 87% теоретического.

Пример 107. 6-(4-Гексилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-(4-н-гексилсульфинилбутокси)-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 111-113°C, выход 59% теоретического.

Пример 108. 6-(N-Ацетил-4-н-гексилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 46 из 6-(4-н-гексилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирила и ацетангидрида.

Т. пл. 119-121°C, выход 90% теоретического.

Пример 109. 6-(N-Бензоил-4-н-гексилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-(4-н-гексилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирила и бензоилхлорида.

Т. пл. 112-114°C, выход 75% теоретического.

Пример 110. 6-[4-(2-Фенилэтилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(2-фенилэтилсульфинил)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленгидроксиламина.

Т. пл. 158-159°C, выход 69% теоретического.

Пример 111. 5-(4-Фенилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 5-(4-фенилсульфинилбутокси)-

-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 159-160°C, выход 76% теоретического.

5 Пример 112. 5-(N-Ацетил-4-фенилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 46 из 5-(4-фенилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирила и ацетангидрида.

Т. пл. 134-137°C, выход 61% теоретического.

Пример 113. 6-(4-Фенилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 86 из 7-(4-фенилсульфинилбутокси)-3,4-дигидрокарбостирила, сложного этилового эфира О-мезитиленсульфонилгидроксамовой кислоты и п-толуолсульфокислоты.

Т. пл. 137-139°C, выход 81% теоретического.

25 Пример 114. 7-(N-Ацетил-4-фенилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 46 из 7-(4-фенилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирила и ацетангидрида.

Т. пл. 111-113°C, выход 78% теоретического.

Пример 115. 8-(4-Фенилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 8-(4-фенилсульфинилбутокси)-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 78-80°C, выход 96% теоретического.

Пример 116. 8-(N-Ацетил-4-фенилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 46 из 8-(4-фенилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирила и ацетангидрида.

Т. пл. 116-118°C, выход 82% теоретического.

Пример 117. 6-(3-Этилсульфоксиминопропокси)-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-(3-этилсульфинилпропокси)-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 166-167°C, выход 80% теоретического.

Пример 118. 6-[4-(N-Бензил-4-фторфенилсульфоксимино)-бутоксид]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутоксид]-карбостирила и бензоилхлорида.

Т. пл. 137-141°C, выход 34% теоретического.

Пример 119. 3,3-Диметил-5-[4-(3,4-диметилсульфенилсульфоксимино)-бутоксид]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 86 из 3,3-диметил-5-[4-(3,4-диметилфенилсульфинил)-бутоксид]-индолина-2, сложного этилового эфира 0-мезитиленсульфонилгидроксамовой кислоты и п-толуолсульфокислоты.

Т. пл. 153-154°C, выход 77% теоретического.

Пример 120. 3,3-Диметил-5-[4-(N-ацетил-3,4-диметилфенилсульфоксимино)-бутоксид]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 46 из 3,3-диметил-5-[4-(3,4-диметилфенилсульфоксимино)-бутоксид]-индолина-2 и ацетангидрида.

Т. пл. 150-152°C, выход 78% теоретического.

Пример 121. 3,3-Диметил-5-(4-метилсульфоксиминобутоксид)-индолин-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-(4-метилсульфинилбутоксид)-индолина-2 и 0-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 123-124°C, выход 98% теоретического.

Пример 122. 3,3-Диметил-5-[4-(N-4-хлорфениламинокарбонилметилсульфоксимино)-бутоксид]-индолин-2.

Получают в течение 30 мин при комнатной температуре из 3,3-диметил-5-(4-метилсульфоксиминобутоксид)-индолина-2 и 4-хлорфенилизотианата в абсолютном диоксане.

Т. пл. 175-177°C, выход 89% теоретического.

Пример 123. 3,3-Диметил-5-[4-(N-4-толуолсульфонил-4-метилсульфоксимино)-бутоксид]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 49 из 3,3-диметил-5-(4-метилсульфоксимино)-бутоксид]-индолина-2 (значение  $R_f$  0,45) и 4-толуолсульфохлори-

да. Значение  $R_f$  0,70 (силикагель; растворитель: смесь сложного уксусного эфира с хлористым метиленом в соотношении 1:1); выход 63% теоретического.

Пример 124. 3,3-Диметил-5-[4-(N-4-хлорбензоил-4-метилсульфоксимино)-бутоксид]-индолин-2.

Получают аналогично примеру 48 из 3,3-диметил-5-(4-метилсульфоксиминобутоксид)-индолина-2 и 4-хлорбензоилхлорида.

Т. пл. 176-178°C, выход 73% теоретического.

Пример 125. 6-(4-Фенилсульфоксиминобутоксид)-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-(4-фенилсульфинилбутоксид)-3,4-дигидрокарбостирила и 0-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 127-129°C, выход 44,6% теоретического.

Пример 126. Гидрогенсульфат 6-(4-метилсульфиминобутоксид)-3,4-дигидрокарбостирила.

0,12 г натрия растворяют в 25 мл метанола, перемешивая, прибавляют 1,3 г 6-(4-метилмеркаптобутоксид)-3,4-дигидрокарбостирила и в течение 40 мин при 17°C добавляют 0,57 г гидроксиламин-0-сульфокислоты. При этом температура повышается до 22°C. На протяжении ночи продолжают перемешивать, затем отсасывают из выделившегося сульфата натрия и путем постепенного добавления простого эфира осаждают смолистое вещество, которое после растирания с простым эфиром кристаллизуется в слабо гигроскопическое вещество. Отсасывают и сушат в вакуум-эксикаторе над хлоридом кальция.

Т. пл. 75-80°C, выход 0,656 г (20% теоретического).

Пример 127. Мезитиленсульфонат 6-4-(3,4-дихлорфенилсульфимино)-бутоксид-3,4-дигидрокарбостирила.

Получают аналогично примеру 2 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилмеркапто)-бутоксид]-3,4-дигидрокарбостирила и 0-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 82-83°C, выход 49% теоретического.

Пример 128. Мезитиленсульфонат 6-4-(3,4-диметоксифенилсульфимино)-бутоксид-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 2 из 6-[4-(3,4-диметоксифенилмеркапто)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила и о-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 140-145°C, выход 83% теоретического.

Пример 129. Мезитиленсульфонат 6-[4-(2'-фтор-4-бифенилсульфимино)-бутокс]-карбостирила.

Получают аналогично примеру 2 из 6-[4-(2'-фтор-4-бифенилмеркапто)-бутокс]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 125-128°C, выход 63% теоретического.

Пример 130. 6-[4-(4-тетрабутилфенилсульфимино)-бутокс]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 2 из 6-[4-(4-тетрабутилфенилмеркапто)-бутокс]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 145-150°C, выход 55% теоретического.

Пример 131. Аналогичен пример 1, однако 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфинил)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил подвергают взаимодействию с О-2,4,6-триизопропилфенилсульфонилгидроксиламином. При этом получают 10,3 г (80,3% теор.) 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила, т. пл. 160-161°C.

Пример 132. Аналогичен примеру 131, однако 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфинил)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил подвергают взаимодействию с О-2,4,6-триметилбензоилгидроксиламином. При этом получают 10,1 г (78,8% теор.) 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирила, т. пл. 160-161°C.

Используемое в качестве исходного вещества соединение получают, например, путем окисления соответствующего меркаптосоединения, получаемого путем взаимодействия соответствующего простого тиоэфира с хлорамином с последующим гидролизом, или путем взаимодействия соответствующего меркапто- или сульфонилового соединения с мезитиленсульфонилгидроксиламином

Соединения общей формулы (I)

обладают ценными фармакологическими свойствами, в частности антитромбозными действиями, усиливают син-

тез агрегатной задержки простагландина I<sub>2</sub> (простаглицлин) и оказывают задерживающее действие на метастазирование опухоли, которое основывается на свойстве получаемых соединений изобретению соединений тормозить тромбоцитную фосфодиэстеразу. Соединения вызывают большое увеличение времени кровотечения, т.е. они задерживают первичный гемостаз и первое приставание тромбоцитов к травмированному сосуду с образованием чистого белого тромба уже при весьма низкой дозировке, что объясняется не только одним ограничением функций тромбоцитов, но и повышенным высвобождением эндотелиальными клетками сосуда простаглицлина. Это подтверждается тем, что не наблюдается увеличения времени кровотечения, если прерывают синтез простаглицлина эндотелиальных клеток путем предшествующей дачи средства, задерживающего циклооксигеназу.

Предлагаемые соединения, таким образом, представляют неизвестное оптимальное сочетание двух принципов действия, а именно образования повышенного уровня циклического аденозинмонофосфата путем стимуляции процесса образования (простаглицлина) с одновременной задержкой распада (задержки фосфодиэстеразы). Повышение активности простаглицлина или синтеза простаглицлина сосудов является также причиной задержки метастазирования опухоли.

Так, на их биологические свойства были исследованы следующие соединения:

- А - 6-(4-метилсульфоксиминобутокс)-3,4-дигидрокарбостирилмезитиленсульфонат;
- Б - 6-(4-фенилсульфоксиминобутокс)-3,4-дигидрокарбостирил;
- В - 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил;
- Г - 6-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил;
- Д - 6-[4-(N-ацетил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокс]-3,4-дигидрокарбостирил;

- Е - 6-[4-(N-η-толуолсульфонил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил;
- Ж - 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил;
- З - 6-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил;
- И - 6-[4-(3-метил-4-бромфенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил;
- К - 6-[4-(4-трет-бутилфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил;
- Л - 6-[4-(4-циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил;
- М - 6-[4-(трет-бутилфенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил;
- Н - 6-(4-циклогексилсульфоксимино-бутокси)-карбостирил;
- О - 6-[4-(N-бутирил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил;
- П - 5-[4-(N-ацетил-4-хлорфенилсульфоксиминобутокси)-3,3-диметил-индолин-2он];
- Р - 6-[4-(N-4-трет-бензол-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил;
- С - 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Исследования задержки фосфодиэстеразы (ФДЭ).

Циклический аденозин-3',5'-монофосфат из ФДЭ, полученной из различных источников, а также из тромбоцитов, гидролизуют до аденозинмонофосфата (АМФ). Процесс гидролиза, в зависимости от концентрации, замедляют ингибитором ФДЭ.

В качестве ФДЭ используют надосадочную жидкость из замороженных с водой и затем размороженных человеческих тромбоцитов, полученную при центрифугировании с центробежной силой, равной 10000-кратной силе тяготения. 0,3 мл смеси, содержащей в момент контрольной проверки состава 0,1 моль/л трисоксиминометана (рН 7,4), 3 ммоль/л хлорида магния, 1 ммоль/л АМФ, 1 ммоль/л - циклического аденозин-3',5'-монофосфата (спец. активность примерно 10 МВк/ммоль, где Вк - беккерел), ФДЭ, а также иссле-

дуемое вещество или воду, в течение 15 мин подвергают инкубации при 37°C. Затем процесс инкубации останавливают путем прибавления 0,5 мл сульфата цинка (0,266 моль/л) и 0,5 мл гидроокиси бария (0,266 моль/л), центрифугированием отделяют осадок и определяют оставшуюся в надосадочной жидкости активность непрореагировавшего 3Н-циклического аденозинмонофосфата. Путем сопоставления составов исходных веществ с контрольными составами определяют необходимую для обеспечения 50%-ного задерживающего действия ( $IC_{50}$ ) концентрацию соответствующего вещества.

Результаты определений представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1	
Вещество	$IC_{50}$ , ммоль/л
А	45
Б	2,0
В	1,2
Г	0,84
Д	0,84
Е	0,90
Ж	0,40
З	0,17
И	0,039
К	0,24
Л	0,052
М	0,21
Н	0,68
О	0,53
П	1,8
Р	3,1
С	1,6



Задерживающее метастазу опухоли действие может оказывать также влияние на предотвращение эмболии опухолевых клеток. При этом исследуемое вещество применяют до проведения трансплантации клеток опухоли и затем определяют длительность переживания подопытных животных, например крыс, по сравнению с контрольными животными.

Определение времени продления кровотечения.

Человеческий организм, а также теплокровные, обладают механизмом, который при травмировании должен защитить организм от потери крови. Эта система состоит из тромбоцитов, которые благодаря их клейкости должны в случае травмы быстро "закупоривать" дефект сосуда и таким образом осуществить первичный гемостаз. Наряду с таким чисто клеточным механизмом остановки кровотечения организм обладает системой свертывания крови. Благодаря этой системе факторы плазмы (белковые тельца) приводятся в действующую форму, при которой жидкий плазмофибриноген преобразовывается в фибриногеновый сверток. Система первичного гемостаза, которая в основном регулируется тромбоцитами, а также активностью простагличина стенок сосудов, и система свертывания крови дополняют одна другую при эффективной защите организма от потери крови.

При некоторых болезнях процесс свертывания крови, а также флуккуляция тромбоцитов, могут происходить также при ненарушенной сосудистой системе. Возможность ослабления процесса свертывания крови путем воздействия кумарином или гепарином известна и степень ослабления при этом может быть определена на известных опытах по свертыванию крови, показывающих продление процесса при воздействии соответствующими препаратами (время рекальцификации плазмы, ускоренное определение, тромбирование, время и т.д.). Так как в случае травмирования первая быстрая остановка кровотечения происходит вследствие приставания и агрегации тромбоцитов к стенкам сосудов, но на стандартной опытной ране функцию тромбоцитов или активность

простагличина стенок сосудов можно определять по длительности кровотечения. Нормальная длительность кровотечения у человека примерно 1-3 мин, при условии, однако, что имеется достаточное количество нормально функционирующих тромбоцитов. При нормальном количестве тромбоцитов продленное время кровотечения свидетельствует о нарушенной функции тромбоцитов и/или о повышенной активности стенок сосудов. Это наблюдается, например, при некоторых врожденных нарушениях функций тромбоцитов. Если ставится задача предотвратить с помощью лекарственных средств склонность к спонтанной агглютинации тромбоцитов с вытекающей вследствие этого закупоркой сосудов в артериальной системе, то, следовательно, для успешного действующего на тромбоциты и на стенки сосудов лечения необходимо продлить время кровотечения путем воздействия соответствующими веществами.

Таким образом, антитромбознодействующее вещество должно способствовать продлению времени кровотечения и (так как плазматическая система свертывания этим не затрагивается) обеспечению нормального времени свертывания.

Для определения длительности кровотечения исследуемые вещества инъецируют бодрствующим мышам, причем доза пероральной дачи 2,5 мг/кг. Через 1 ч от кончика хвоста каждого животного отрезают часть длиной, примерно по 0,5 мм и осторожно осушают выступающую кровь фильтровальной бумагой в промежутках времени, равных 30 с. Получаемое таким образом число капель крови принимают за меру времени кровотечения (на каждый опыт берут по 5 животных).

В табл. 2 приведены данные по продлению времени кровотечения в процентах по отношению к контрольным животным.

50

Т а б л и ц а 2

Вещество	Продление времени кровотечения через 1 ч, %
	1 ч, %
55 1	2
A	73
B	>161

Продолжение табл.2

1	2
В	125
Г	53
Д	> 194
Е	> 212
Ж	85
З	78
И	> 275
К	> 180
Л	> 191
М	> 191
Н	> 184
О	> 233
П	> 169
Р	> 158
С	> 218

## Острая токсичность.

Острую токсичность исследуемых веществ определяют на мышах (по 10 животных в группе) после оральной дачи разовой дозы (время наблюдения 14 дн). Полученные данные представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Вещество	Острая токсичность
1	2
А	250 мг (0 от 10 животных погибло)
Б	250 мг (0 от 10 животных погибло)
В	250 мг (0 от 10 животных погибло)
Г	250 мг (0 от 10 животных погибло)

Продолжение табл.3

1	2
Д	1000 мг (0 от 10 животных погибло)
Е	250 мг (0 от 10 животных погибло)
Ж	250 мг (0 от 10 животных погибло)
З	250 мг (0 от 10 животных погибло)
И	250 мг (0 от 10 животных погибло)

20 Получаемые согласно изобретению соединения на основании указанных фармакологических свойств пригодны для профилактики тромбоэмболических заболеваний, таких как инфаркт миокарда, церебральный инфаркт, так называемые проходящие приступы ишемии, проходящая потеря зрения, для профилактики атеросклероза и метастаза.

30 Новые соединения сравнивают со следующими известными соединениями:

- I - 6-(4-фенилсульфонилбутоксид)-3,4-дигидрокарбостирил;
- 35 II - 6-[4-(4-хлорфенилсульфинил)-бутоксид]-3,4-дигидрокарбостирил;
- III - 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфинил)-бутоксид]-3,4-дигидрокарбостирил;
- 40 IV - 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфинил)-бутоксид]-3,4-дигидрокарбостирил;
- V - 6-[4-(4-фторфенилмеркапто)-бутоксид]-карбостирил;
- 45 VI - 6-[4-(4-фторфенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирил;
- VII - 6-[4-(4-фторфенилсульфонил)-бутоксид]-карбостирил;
- 50 VIII - 6-[4-(4-хлорфенилмеркапто)-бутоксид]-карбостирил;
- IX - 6-[4-(4-хлорфенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирил;
- 55 X - 6-[4-(4-хлорфенилсульфонил)-бутоксид]-карбостирил;
- XI - 6-[4-(3-метил-4-бромфенилсульфинил)-бутоксид]-карбостирил;

XII - 6-[4-(3-метил-4-бромфенил-сульфонил)-бутокси]-карбостирол.

Опыт проводится указанным образом.

Полученные результаты представлены в табл. 4.

Т а б л и ц а 4

Известное соединение	Продление времени кровотечения через 1 ч, %
1	2
I	26
II	29
III	33
IV	30
V	8
VI	5

5

10

15

20

Продолжение табл. 4

1	2
VII	18
VIII	41
IX	2
X	2
XI	28
XII	15

Сравнение данных, приведенных в табл. 1 и 4, свидетельствуют о том, что новые соединения обладают лучшей фармакологической активностью, чем известные соединения аналогичной структуры.

Редактор И. Николайчук      Составитель И. Бочарова  
Техред С. Легеза      Корректор О. Луговая

Заказ 3402/57      Тираж 384      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