



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

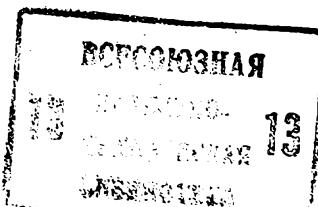
(19) SU (11) 1158041 A

4(51) С 07 Д 209/12, 215/14

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Н ПАТЕНТУ



(21) 3463928/23-04

(22) 16.07.82

(31) Р 31294448

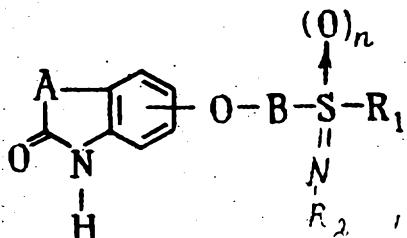
(32) 25.07.81

(33) ФРГ

(46) 23.05.85. Бол. № 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. С 07. Д 209/12, 1981.

(54)(57) 1. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗ-
ВОДНЫХ 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;

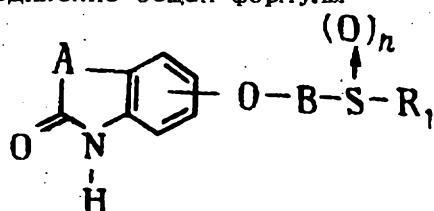
R₁ - алкильная группа с числом атомов углерода 1-3, незамещенная или замещенная фенильной группой, или фенильная группа, причем фениль-

ные ядра могут быть замещены алкильной группой с числом атомов углерода 1-4, атомом галогена, алcoxигруппой с числом атомов углерода 1-3, циклогексиловой, фенильной или галогенфенильной группой, гексил, циклогексил; фенильная группа, дизамещенная алкильными группами с числом атомов углерода 1-4, алcoxигруппами с числом атомов 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 алcoxигруппой с числом атомов углерода 1-3, или пиридиловая группа;

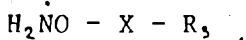
R₂ - атом водорода или ациловый радикал органической карбоновой кислоты, органической или неорганической сульфокислоты или производного угольной кислоты;

n = 0 или 1,

отличающийся тем, что соединение общей формулы



где A , B , R , и n имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



где X - карбонильная или сульфонильная группа;

R_3 — мезитилен, 2,4,6-триметил-

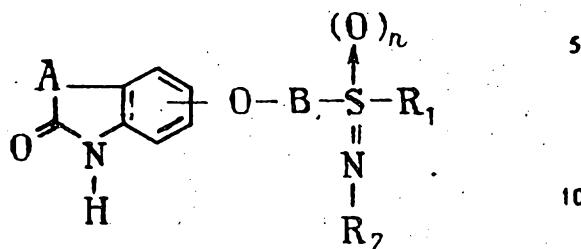
фенил или 2,4,6-триизопропилфенил,

в среде органического растворителя с последующим, в случае необходимости, ацилированием соединения общей формулы I, где R₁ - водород.

2. Способ по п. 1, от лица ющийся 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;

R₁ - 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 аллоксигруппой с числом атомов углерода 1-3, или пиридиловая группа;

R_2 - атом водорода или ациловый радикал органической карбоновой кислоты, органической или неорганической сульфокислоты или производного угольной кислоты,

20 $n = 0$ или 1 ,
обладающих фармакологическими свой-
ствами, в частности антитромбозным
действием.

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

30 П р и м е р 1. 6-[4-(3,4-Ди-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

24,0 г (0,84 моль) сложного этилового эфира О-мезитиленсульфонилацетидроксамовой кислоты растворяют в 35 мл диоксана 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 метиlena, 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)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и перемешивают при комнатной температуре на протяжении 18 ч. Получаемую тщательно перемешиваемую кристаллическую массу разбавляют с 120 мл сложного уксусного эфира и последовательно отсасывают кристаллический 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил-мезитиленсульфонат. Для получения свободного основания суспензируют 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)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила.

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

Пример 2. 6-[4-(4-тет-Бутилфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(4-тет-бутилфенилсульфинил)-бутокси]-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)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

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

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

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

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

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

Пример 5. 6-[4-(4-бифенил-илсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

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

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

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

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

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

Пример 7. 6-[4-(3-Фтор-фенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

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

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

Пример 8. 6-[4-(4-хлор-фенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

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

Т. пл. 150–151°С, 60% теоретического.

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

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

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

Пример 10. 6-[4-(3,5-Ди-бром-4-аминофенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(3,5-ди-бром-4-аминофенилсульфинил)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

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

При мер 11. 6-(4-Фенилсульфоксиминобутокси)-карбостирил.

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

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

При мер 12. 6-[4-(4-тре^т-Бутилфенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(4-тре^т-бутилфенилсульфинил)-бутокси]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

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

При мер 13. 6-[4-(3,5-Ди-тре^т-бутил-4-оксифенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 1 из 6-[4-(3,4-Ди-тре^т-бутил-4-оксифенилсульфинил)-бутокси]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

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

При мер 14. 6-[4-(4-Циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил.

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

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

При мер 15. 6-[4-(4-Бифенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил.

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

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

При мер 16. 6-(4-Циклогексилсульфоксиминобутокси)-карбостирил.

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

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

При мер 17. 6-[4-(4-Фторфенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил.

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

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

При мер 18. 6-[4-(4-Хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил.

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

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

При мер 19. 6-[4-(4-Бромфенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил.

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

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

При мер 20. 6-[4-(3,4-Ди-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил.

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

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

При мер 21. 6-[4-(4-Метил-4-бромфенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил.

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

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

При мер 22. 6-[4-(2'-Фтор-4-бифенилилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил.

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

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

При мер 23. 6-[4-(3,5-Ди-бром-4-аминофенилсульфенил)-бутокси]-карбостирил.

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

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

При мер 24. 3,3-Диметил-5-[4-(4-метилфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

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

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

При мер 25. 3,3-Диметил-5-[4-(4-транс-бутилфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

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

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

При мер 26. 3,3-Диметил-5-[4-(2-метил-4-транс-бутилфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

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

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

При мер 27. 3,3-Диметил-5-[4-(3,5-ди-транс-бутил-4-оксифенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

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

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

При мер 28. 3,3-Диметил-5-[4-(4-циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

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

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

При мер 29. 3,3-Диметил-5-[4-(2-нафтилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

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

Т. пл. 120–121° С, выход 64% теоретического.

При мер 30. 3,3-Диметил-5-[4-(4-циклогексилсульфоксиминобутокси)-индолинон-2.

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

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

При мер 31. 3,3-(Диметил-5-(4-бензилсульфоксиминобутокси)-индолинон-2.

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

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

При мер 32. 3,3-Диметил-5-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

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

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

При мер 33. 3,3-Диметил-5-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

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

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

При мер 34. 3,3-Диметил-5-[4-(4-бромфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

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

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

При мер 35. 3,3-Диметил-5-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

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

нилсульфинил)-бутокси]-индолинона-2 и O -мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 147-148 $^{\circ}\text{C}$, выход 68% теоретического.

При мер 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 O -мезитиленсульфонилгидроксиламина.

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

При мер 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 O -мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 131-132 $^{\circ}\text{C}$, выход 84% теоретического.

При мер 38. 3,3-Диметил-5-[4-(2'-фтор-4-бифенилилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

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

Т. пл. 177-178 $^{\circ}\text{C}$, выход 90% теоретического.

При мер 39. 3,3-Диметил-5-[4-(3,5-дигидро-4-аминофенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

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

Т. пл. 202-204 $^{\circ}\text{C}$, выход 76% теоретического.

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

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

Т. пл. 140-141 $^{\circ}\text{C}$, выход 71% теоретического.

При мер 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 O -мезитиленсульфонилгидроксиламина.

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

При мер 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 O -мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 108-109 $^{\circ}\text{C}$, выход 79% теоретического.

При мер 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 O -мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 174-175 $^{\circ}\text{C}$, выход 88% теоретического.

При мер 44. 6-(4-Метилсульфоксимино)бутокси)-3,4-дигидрокарбостирилмезитиленсульфонат.

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

Т. пл. 130-133 $^{\circ}\text{C}$, выход 87% теоретического.

При мер 45. 3,3-Диметил-5-(4-фенилсульфоксимино)бутокси)-индолинон-2.

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

Т. пл. 111-112 $^{\circ}\text{C}$, выход 86% теоретического.

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

В смесь 70 мл ледяного уксуса и 70 мл ангидрида уксусной кислоты сuspendируют 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).

П р и м е р 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).

П р и м е р 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 супензируют в 15 мл пиридина и к полученной супензии добавляют 0,9 г (1,2 x 0,007 моль) хлорида N-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).

П р и м е р 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.

П р и м е р 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.

П р и м е р 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.

П р и м е р 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.

П р и м е р 53. 6-[4-(N-Никотинойил-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.

П р и м е р 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 N-толуолсульфокхлорида.

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

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

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и 0-ацетил-D,L-хлорида миндалевой 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.

Приимер 56. 5-[4-(N-Ацетил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинон-2.

Получают аналогично примеру 46 из 5-[4-(3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинона-2 и ацетангирида.

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

Приимер 57. 5-[4-(N-Бутирил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинон-2.

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

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

Приимер 58. 5-[4-(N-(2-Метоксиацетил)-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

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

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

Приимер 59. 5-[4-(N-Этоксикарбонил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинон-2.

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

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

Приимер 60. 5-[4-(N-Ацетил-4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-диметилиндолинон-2.

Получают аналогично примеру 46 из 5-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинона-2 и ацетангирида.

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

Приимер 61. 5-[4-(N-Бутирил-4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинон-2.

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

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

Приимер 62. 5-[4-(N-Пивалил-4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинон-2.

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

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

Приимер 63. 5-[4-(N-Каприл-4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинон-2.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинона-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.

Приимер 64. 5-[4-(N-Карбамоил-4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинон-2.

Получают аналогично примеру 47 из 5-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинона-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.

Приимер 65. 5-[4-(N-Диметиламинокарбонил-4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинон-2.

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

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

Приимер 66. 6-[4-(N-Ацетил-3,4-диметоксифенилсульфоксими-

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-дигидрокарбости-

рила 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-Пивоилоил-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинон-2.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинона-2 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-диметилиндолинон-2.

Получают аналогично примеру 47 из 5-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолинона-2 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-диметилиндолинон-2.

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолиона-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-диметилиндолинон-2.

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

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

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

Получают аналогично примеру 48 из 5-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,3-диметилиндолиона-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-нафтистойной 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-нафтинафтистойной 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 σ -мезитиленсульфонилгидроксиламина.

Т. пл. 154-156°С, 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°С, 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°С, выход 78% теоретического.

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

145,5 г η -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 большой 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 нутчевлажный осадок суспендируют в 500 мл метанола и, перемешивая, добавляют одним разом 100 мл 2 н. натрового щелока. Вещество кратковременно растворяется, но затем происходит кристаллизация свободного сульфоксимина. 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-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

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.

5 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.

10 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.

20 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.

30 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.

40 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.

50 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)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и пентаметилфенилсульфохлорида.

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

Пример 95. 6-[4-(N-Метансульфонил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и метансульфонилхлорида.

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

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

Пример 96. 6-[4-(N-Ацетил-4-циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и ацетангирида.

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

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

Пример 97. 6-[4-(N-Пивалоил-4-циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и пивалоилхлорида.

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

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

Пример 98. 6-[4-(N-Бензоил-4-циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила и бензоилхлорида.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Пример 103. 6-[4-(N-(+)-Пинаноил-4-фторфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила.

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

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

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

Получают аналогично примеру 48 из 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокси]-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-камфарсульфохлорида.

Т. пл. 91-100° С, 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° С, 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° С, 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 ацетангирида.

Т. пл. 119-121° С, 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° С, 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° С, 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° С, выход 76% теоретического.

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

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

Т. пл. 134-137° С, 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 н-толуолсульфокислоты.

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

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

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

Т. пл. 111-113° С, 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° С, 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 ацетангирида.

Т. пл. 116-118° С, 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-Бензоил-4-фторфенилсульфоксимино)-бутокси]-карбостирил.

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

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

Пример 119. 3,3-Диметил-5-[4-(3,4-диметилсульфенилсульфоксимино)-бутокси]-индолинон-2.

Получают аналогично примеру 86 из 3,3-диметил-5-[4-(3,4-диметилфенилсульфинил)-бутокси]-индолинона-2, сложного этилового эфира O-мезитиленсульфонилгидроксамовой кислоты и N-толуолсульфокислоты.

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

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

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

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

Пример 121. 3,3-Диметил-5-(4-метилсульфоксиминообутокси)-индолинон-2.

Получают аналогично примеру 1 из 3,3-диметил-5-(4-метилсульфинилбутокси)-индолинона-2 и O-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

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

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

Получают в течение 30 мин при комнатной температуре из 3,3-диметил-5-(4-метилсульфоксиминообутокси)-индолинона-2 и 4-хлорфенилизоцианата в абсолютном диоксане.

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

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

Получают аналогично примеру 49 из 3,3-диметил-5-(4-метилсульфоксимино)-бутокси]-индолинона-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)-бутокси]-индолинон-2.

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

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

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

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

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

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

0,12 г натрия растворяют в 25 мл метанола, перемешивая, прибавляют 1,3 г 6-(4-метилмеркаптобутокси)-

30 -3,4-дигидрокарбостирила и в течение 40 мин при 17°C добавляют

0,57 г гидроксиламин-O-сульфокислоты. При этом температура повышается до 22°C. На протяжении ночи про-

35 должают перемешивать, затем отсасывают из выделившегося сульфата натрия и путем постепенного добавления простого эфира осаждают смолистое вещество, которое после расти-

40 рания 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)-бутокси-3,4-дигидрокарбостирила.

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

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

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

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

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

Пример 129. Мезитиленсульфонат 6-[4-(2'-фтор-4-бифенил-илсульфимино)-бутокси]-карбостирила.

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

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

Пример 130. 6-[4-(4-тет-Бутилфенилсульфимино)-бутокси]-карбостирил.

Получают аналогично примеру 2 из 6-[4-(4-тет-бутилфенилмеркапто)-бутокси]-карбостирила и О-мезитиленсульфонилгидроксиламина.

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

Пример 131. Аналогичен пример 1, однако 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфинил)-бутокси]-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)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирила, т. пл. 160-161°C.

Пример 132. Аналогичен примеру 131, однако 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфинил)-бутокси]-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)-бутокси]-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 антиромбозными действиями, усиливают синтез агрегатной задержки простаглана-дина I₂ (простациклин) и оказывают задерживающее действие на метастазирование опухоли, которое основывается на свойстве получаемых согласно 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 простациклина. Это подтверждается тем, что не наблюдается увеличения времени кровотечения, если прерывают синтез простациклина 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 аденоzinмонофосфата путем стимуляции процесса образования (простациклина) с одновременной задержкой распада (задержки фосфодиэстеразы). Повышение активности простациклина или синтеза простациклина сосудов является также причиной задержки метастазирования опухоли.

Так, на их биологические свойства были исследованы следующие соединения:

- А - 6-(4-метилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирилмезитиленсульфонат;
- Б - 6-(4-фенилсульфоксиминобутокси)-3,4-дигидрокарбостирил;
- В - 6-[4-(4-фторфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил;
- Г - 6-[4-(4-хлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил;
- Д - 6-[4-(N-ацетил-3,4-дихлорфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил;

- Е - 6-[4-(N-*и*-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-трит-бутилфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил;
 Л - 6-[4-(4-циклогексилфенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил;
 М - 6-[4-(трит-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-диметилиндолин-2он;
 Р - 6-[4-(N-4-трит-бензоп-3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил;
 С - 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфоксимино)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил.

Исследования задержки фосфодиэстеразы (ФДЭ).

Циклический аденоzin-3',5'-монофосфат из ФДЭ, полученной из различных источников, а также из тромбоцитов, гидролизуют до аденоzin-монофосфата (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 трисоксиаминометана (рН 7,4), 3 ммоль/л хлорида магния, 1 ммоль/л АМФ, 1 ммоль/л циклического аденоzin-3',5'-монофосфата (спец. активность примерно 10 МВд/ммоль, где Вд - бекверел), ФДЭ, а также исследо-

ваемое 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 непрореагированного 3Н-циклического аденоzinмонофосфата. 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.

Таблица 1

Вещество	IC_{50} , ммоль/л
A	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 простациклина стенок сосудов, и система свертывания крови дополняют одна другую при эффективной защите организма от потери крови.

При некоторых болезнях процесс свертывания крови, а также флокуляция 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

простациклина 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, антитромбозное действующее 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 инъектируют 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.

Таблица 2

Вещество	Продление времени кровотечения через 1 ч, %	
	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.

Таблица 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.
25	Новые соединения сравнивают со следующими известными соединениями:
30	I - 6-(4-фенилсульфонилбутокси)-3,4-дигидрокарбостирил;
35	II - 6-[4-(4-хлорфенилсульфинил)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил;
40	III - 6-[4-(3,4-дихлорфенилсульфинил)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил;
45	IV - 6-[4-(3,4-диметоксифенилсульфинил)-бутокси]-3,4-дигидрокарбостирил,
50	V - 6-[4-(4-фторфенилмеркапто)-бутокси]-карбостирил;
55	VI - 6-[4-(4-фторфенилсульфинил)-бутокси]-карбостирил;
60	VII - 6-[4-(4-фторфенилсульфонил)-бутокси]-карбостирил;
65	VIII - 6-[4-(4-хлорфенилмеркапто)-бутокси]-карбостирил;
70	IX - 6-[4-(4-хлорфенилсульфинил)-бутокси]-карбостирил;
75	X - 6-[4-(4-хлорфенилсульфонил)-бутокси]-карбостирил;
80	XI - 6-[4-(3-метил-4-бромфенилсульфинил)-бутокси]-карбостирил;

Продолжение табл. 4

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

Опыт проводится указанным образом.

Полученные результаты представлены в табл. 4.

Таблица 4

Известное соединение	Продление времени кровотечения через 1 ч, %		10
	1	2	
I		26	15
II		29	
III		33	20
IV		30	
V		8	
VI		5	

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.

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

Заказ 3402/57 Тираж 384 Подписьное
ВНИИПП 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