



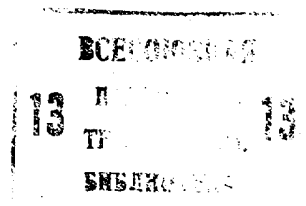
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1438609** **A3**

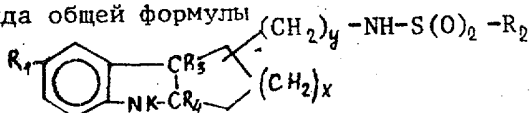
(51)4 C 07 D 209/52, A 61 K 31/40

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



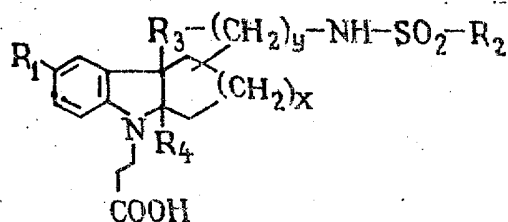
- (21) 4202045/23-04
(22) 20.02.87
(31) Р 3605566.2
(32) 21.02.86
(33) DE
(46) 15.11.88. Бюл. № 42
(71) Байер АГ (DE)
(72) Хорст Бесхаген, Ульрих Розентре-
тер, Фолкер Либ, Германн Эдиге, Фри-
дель Зейтер, Элизабет Перцборн
и Фолкер-Бернд Фидлер (DE)
(53) 547.759.1.07(088.8)
(56) Thrombosis Research. 1984, 35,
с.379-395.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ИНДОЛСУЛЬФОАМИДО ИЛИ ИХ СОЛЕЙ ЩЕЛОЧ-
НЫХ МЕТАЛЛОВ
(57) Изобретение касается производ-
ных индола, в частности индолсульфон-
амида общей формулы



где K = -CH₂-CH₂-C[O]OH; R₁ - H или галоген; R₂ - C₆H₅ (он может быть па-
ра-замещен низшим алкилом или галоген-
ном); R₃ и R₄ - H или вместе - связь,
X - 1 или 2; Y - 0 или 1, или их щелоч-
ных солей, обладающих противоастмати-
ческим или противоаллергическим дей-
ствием, что может быть использовано в
медицине. Цель изобретения - созда-
ние новых активных и малотоксичных
веществ указанного класса. Их синтез
ведут обработкой незамещенного индоль-
ного азота акрилонитрилом в среде
инертного растворителя с последующим
омылением и выделением целевого про-
дукта, содержащего простую связь по
(R₃+R₄), или его гидрируют в присут-
ствии кислоты и восстановителя с вы-
делением продукта, где R₃=R₄=H. Це-
левой продукт выделяют в свободном
виде или в виде соли щелочного ме-
талла, или смеси изомеров, или от-
дельных изомеров. Новые вещества за-
держивают агрегацию тромбоцитов и
имеют низкую токсичность. 3 табл.

(19) **SU** (11) **1438609** **A3**

Изобретение относится к получению новых производных индолсульфонамидо общей формулы



где R_1 - водород или галоген;

R_2 - фенил, незамещенный или замещенный в пара-положении галогеном или низшим алкилом;

R_3 и R_4 - вместе образуют простую химическую связь или оба означают водород;

X - 1 или 2;

Y - 0 или 1,

или их солей щелочных металлов, обладающих противоастматическим или противоаллергическим действием.

Цель изобретения - разработка на основе известных методов способа получения новых соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами при низкой токсичности.

Пример 1. 1-(Бензолсульфонамидометил)-4-(2-карбоксиэтил) циклопентано-[1,2-b]индол.

А. 1-[N-(Бензолсульфонил)-N-(2-цианоэтил)аминометил]-4-(2-цианоэтил) циклопентано-[1,2-b]индол.

1,9 г (0,0058 моль) 1-(бензолсульфонамидометил)циклопентано-[1,2-b]индола вместе с 1,83 г (2,3 мл, 0,0346 моль) акрилонитрила и 0,24 г (0,00058 моль) 40%-ного раствора гидрокси бензилтриметиламмония в метаноле перемешивают в течение 2 ч при 60-70°C в 60 мл диоксана. Затем реакционную смесь в вакууме упаривают, остаток поглощают в метиленхлориде и дважды экстрагируют разбавленной серной кислотой. Органическую фазу промывают насыщенным раствором бикарбоната, сульфатом натрия, сушат и упаривают. Получают таким образом 2,4 г (95% теории) продукта в виде твердой пены. $Rf=0,45$ $CH_2Cl_2:CH_3OH=99:1$.

Б. 1-(Бензолсульфонамидометил)-4-(2-карбоксиэтил)циклопентано-[1,2-b]индол.

2,4 г (0,0055 моль) 1-[N-(бензолсульфонил)-N-(2-цианоэтил)аминоэтил]-

4-(2-цианоэтил)циклопентано-[1,2-b]индола растворяют в 35 мл изопропанола и к раствору добавляют 55 мл 10%-ного раствора гидрокси калия. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при 70°C, разбавляют 100 мл воды и экстрагируют 100 мл метиленхлорида. Водную фазу подкисляют разбавленной серной кислотой и трижды экстрагируют 100 мл метиленхлорида. Соединенные органические фазы высушивают сульфатом натрия и упаривают. Маслянистый остаток (1,9 г) растворяют в метаноле и к раствору добавляют 0,26 г метилата натрия. Упариванием этого раствора получают 2,0 г (69,2% теории) продукта в качестве микрокристаллической натриевой соли. $Rf=0,37$ $CH_2Cl_2:CH_3OH=95:5$.

Используемый в качестве исходного соединения 1-(бензолсульфонамидометил)циклопентано-[1,2-b]индол получают следующим способом.

3-(Нитрометил)циклопентанон.

100 г 2-циклопентанона вместе с 666 мл нитрометана и 5 г 1,5-диазо-бицикло(4,3,0)нон-5-ена растворяют в 1,1 л изопропанола и оставляют стоять в течение 5 ч при комнатной температуре. Изопропанол в вакууме в основном отгоняют, остаток растворяют в этилацетате и дважды промывают 0,5 л разбавленной серной кислоты. Затем органическую фазу высушивают сульфатом натрия и упаривают. Получают 154 г (88% теории) 3-(нитрометил)циклопентанона, чистота которого достаточна для его использования на последующей стадии. $Rf=0,52$ $CH_2Cl_2:CH_3OH=99:1$.

57,2 г (0,4 моль) 3-(нитрометил)циклопентанона растворяют в 573 мл абсолютного тетрагидрофурана в атмосфере азота. При 0°C к этому раствору каплями прибавляют 800 мл 1 М раствора алюминогидрида лития в тетрагидрофуране. По окончании прибавления каплями дополнительно перемешивают в течение 1 ч при 0°C. Затем охлаждение прекращают, в результате чего температура реакционного раствора повышается до 40°C. После снижения температуры до 20°C в течение 1 ч при этой температуре дополнительно перемешивают. К охлажденной до 0°C реакционной смеси осторожно каплями прибавляют 100 мл 45%-ного натрового

щелока. По окончании прибавления каплями дополнительно перемешивают в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют через кизельгур, который затем промывают 1,5 л тетрагидрофурана. Соединенные фильтраты в вакууме тщательно упаривают. Получают 22,5 г (49% теории) вязкого, маслянистого продукта. $R_f = 0,01$ CH_2Cl_2 : $\text{CH}_3\text{OH} = 9:1$.

3-(Бензолсульфонамидометил)циклопентанол.

9 г (0,078 моль) 3-(аминометил)циклопентанола вместе с 13,8 г (10 мл, 0,078 моль) триэтиламина растворяют в 200 мл тетрагидрофурана. При температуре 0–5°C каплями прибавляют 7,9 г (10,8 мл, 0,078 моль) хлорангидрида бензолсульфокислоты. По окончании прибавления каплями дополнительно перемешивают в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь затем разбавляют 200 мл метиленхлорида и дважды промывают 150 мл разбавленной серной кислоты. Органическую фазу дважды экстрагируют 150 мл 2 н. натрового щелока, соединенные экстракты подкисляют добавлением концентрированной соляной кислоты и дважды экстрагируют 150 мл метиленхлорида. Соединенные метиленхлоридные фазы высушивают сульфатом натрия и в вакууме упаривают. Получают таким образом 9,1 г (39% теории) вязкого, маслянистого продукта в виде смеси изомеров. $R_f = 9,51$ и $0,45$ CH_2Cl_2 : $\text{CH}_3\text{OH} = 95:5$.

3-(Бензолсульфонамидометил)циклопентанол.

7,5 г (0,0294 моль) 3-(бензолсульфонамидометил)циклопентанола растворяют в 60 мл ледяной уксусной кислоты. При 0–5°C каплями прибавляют 2,79 г (0,0279 моль) трехокси хрома, растворенной в 2 мл воды и 8,8 мл ледяной уксусной кислоты. Затем температуру реакционной смеси повышают до комнатной и при этой температуре в течение 1 ч размешивают. Реакционную смесь разбавляют добавлением 200 мл простого эфира и дважды промывают 150 мл воды. Органическую фазу дважды экстрагируют 200 мл 2 н. натрового щелока, соединенные щелочные фазы подкисляют добавлением концентрированной соляной кислоты и дважды экстрагируют 200 мл метиленхлорида. Соединенные метиленхлоридные фазы сушат сульфатом натрия и в ва-

кууме упаривают. Получают таким образом 4,4 г (59% теории) вязкого маслянистого продукта. $R_f = 0,51$ CH_2Cl_2 : $\text{CH}_3\text{OH} = 95:5$.

1-(Бензолсульфонамидометил)циклопентано-[1,2-b]индол.

21 г (0,0826 моль) 3-(бензолсульфонамидометил)циклопентанола вместе с 9 г (0,0826 моль) фенилгидразина растворяют в 200 мл ледяной уксусной кислоты и в течение 4 ч нагревают с обратным холодильником. Затем реакционный раствор разбавляют добавлением 1,3 л простого эфира и добавляют к этому раствору 500 мл воды. Охлаждая и размешивая, подщелачивают добавлением 45%-ного натрового щелока и органическую фазу отделяют. Водную фазу экстрагируют еще раз 500 мл простого эфира, соединенные органические фазы сушат сульфатом натрия и упаривают. Остаток подвергают хроматографии на колонне, содержащей 2 кг силикагеля (0,04–0,063 мм) с использованием в качестве элюента смеси толуола и этилацетата в соотношении 85:15. Полученную фракцию упаривают и получают 1,9 г (7% теории) кристаллического продукта. Т.пл. 161–164°C. $R_f = 0,92$ CH_2Cl_2 : $\text{CH}_3\text{OH} = 95:5$.

Пример 2. 4-(2-карбокситил)-1-(4-фторфенилсульфонамидометил)циклопентано-[1,2-b]индол.

4-(2-Цианоэтил)-1-[N-(4-фторфенилсульфонил)-N-(2-цианоэтил)аминометил]циклопентано-[1,2-b]индол.

Повторяют пример 1А с той разницей, что используют 0,67 г (0,00195 моль) 1-(4-фторфенилсульфонамидометил)циклопентано-[1,2-b]индола. Получают таким образом 0,83 г (95% теории) продукта в качестве твердой пены. $R_f = 0,39$, толуол:этиловый эфир уксусной кислоты = 8:2.

Б. 4-(2-Карбокситил)-1-(4-фторфенилсульфонамидометил)циклопентано-[1,2-b]индол.

Повторяют пример 1Б с той разницей, что гидролизу подвергают 0,83 г (0,00184 моль) 4-(2-цианоэтил)-1-[N-(4-фторфенилсульфонил)-N-(2-цианоэтил)аминометил]циклопентано-[1,2-b]индола. Получают таким образом 0,67 г (87% теории) кристаллического продукта в качестве натриевой соли. Т.пл. 150–160°C. $R_f = 0,59$ CH_2Cl_2 : $\text{CH}_3\text{OH} = 9:1$.

Пример 3. 4-(2-Карбоксиэтил)-1-(4-хлорфенилсульфонамидометил)циклопентано-[1,2-b]индол.

А. 1-[N-(2-Хлорфенилсульфонил)-N-(2-цианоэтил)аминометил]-4-(2-цианоэтил)циклопентано-[1,2-b]индол.

Повторяют пример 1А с той разницей, что используют 1,65 г (0,0046 моль) 1-(4-хлорфенилсульфонамидометил)циклопентано-[1,2-b]индола. Получают таким образом 1,8 г (84% теории) продукта в качестве твердой пены. Rf = 0,38 толуол:этиловый эфир уксусной кислоты = 8:2.

Б. 4-(2-Карбоксиэтил)-1-(4-хлорфенилсульфонамидометил)циклопентано-[1,2-b]индол.

Повторяют пример 1Б с той разницей, что 1,9 г (0,0038 моль) 1-[N-(4-хлорфенилсульфонил)-N-(2-цианоэтил)амидометил]-4-(2-цианоэтил)циклопентано-[1,2-b]индола подвергают омылению. Получают таким образом 1,33 г (81,3% теории) продукта в качестве кристаллической натриевой соли. Т.пл. 160°C. Rf = 0,55 CH₂Cl₂:CH₃OH = 9:1.

Пример 4. 3-(Бензолсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

А. 3-[N-(Бензолсульфонил)-N-(2-цианоэтил)амино]-9-(2-цианоэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

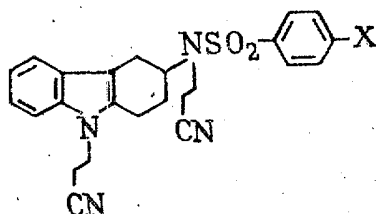
Повторяют пример 1А с той разницей, что используют 10 г (0,0306 моль) 3-(бензолсульфонамидо)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола. Получают таким образом 10 г (75% теории) продукта, который кристаллизуют из простого эфира. Т.пл. 180-190°C. Rf=0,29 толуол:этиловый эфир уксусной кислоты=8:2.

Б. 3-(Бензолсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

Повторяют пример 1Б с той разницей, что омылению подвергают 10 г (0,0263 моль) 3-[N-(бензолсульфонил)-N-(2-цианоэтил)амино]-9-(2-цианоэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола. Получают таким образом 7,57 г (68% теории) кристаллического продукта в качестве натриевой соли. Т.пл. 160-165°C. Rf = 0,44 CH₂Cl₂:CH₃OH=95:5.

Аналогично примеру 1А получают приведенные в табл.1 соединения

Таблица 1

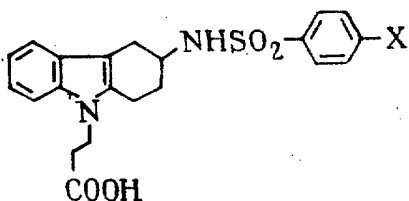


Пример	X	Выход, %	Значение Rf	Точка плавления, °C
5А	Cl	47	0,35 толуол:этиловый эфир уксусной кислоты 8:2	204-206 (из эфира/изопропанола)
6А	F	53	0,29 толуол:этиловый эфир уксусной кислоты 8:2	206-208 (из эфира/изопропанола)
7А	CH ₃	85	0,37 --"	180-190° (из простого эфира)

Аналогично примеру 1Б из соединения табл.1 получаются сведенные в

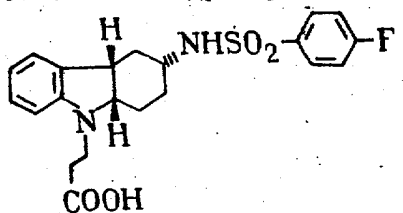
табл.2 соединения

Т а б л и ц а 2

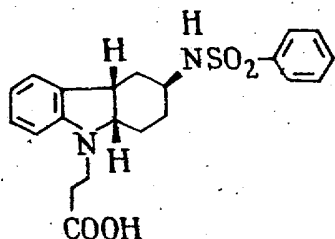


При- мер	X	Выход, %	Значение Rf	Точка плавления, °C
5Б	Cl	89,5	0,61 CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH=9:1	150 (натриевая соль)
6Б	F	98,5	0,57 CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH=9:1	160-170 (натриевая соль)
7Б	CH ₃	95	0,53 CH ₂ Cl ₂ :CH ₃ OH=9:1	150-60 (натриевая соль)

П р и м е р 8. 3- μ -(4-фторфенилсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4-4а-т,9а-т-гексагидрокарбазол (изомер А) и 3- μ -(4-фторфенилсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4,4а-с,9а-с-гексагидрокарбазол (изомер В)



изомер А



изомер В

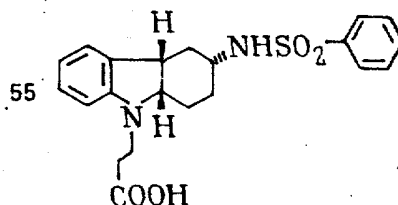
5 г (0,0114 моль) натриевой соли 3-(4-фторфенилсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола растворяют в 50 мл трифторуксусной кислоты и к этому раствору при 0°C порциями прибавляют 5,01 г (0,08 моль) цианоборана натрия. Температуру реакционной смеси повышают до комнатной, разбавляют водой и экстрагируют 200 мл этилового эфира уксусной кислоты. Уксусноэфирную фазу дважды экстрагируют 100 мл 2 н.натро-

вого щелока, значение pH соединенных фаз натрового щелока доводят до 5 и трижды экстрагируют 150 мл метилена-хлорида, высушивают сульфатом натрия и в вакууме тщательно упаривают. Остаток подвергают хроматографии на колонне, содержащей 500 г силикагеля (0,040-0,063) с использованием в качестве элюента смеси метиленахлорида/ледяной уксусной кислоты в соотношении 100:1. Получают две фракции, из которых после упаривания получают 2,87 г (60,2% теории) изомера А и 0,7 г (14,9% от теоретического) изомера В в качестве твердой пены. Rf изомера (А) : 0,24

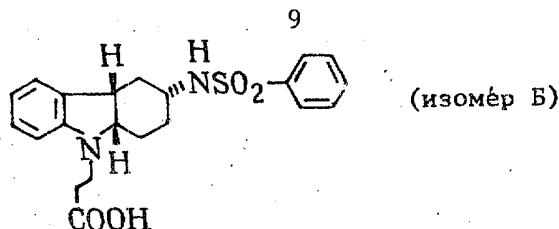
CH₂Cl₂:CH₃COOH=100:2

Rf изомера (В) : 0,14.

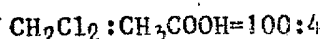
П р и м е р 9. 3- μ -(Бензолсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4,4а-т,9а-т-гексагидрокарбазол (изомер А) и 3- μ -(бензолсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4-4а-с,9а-с-гексагидрокарбазол (изомер В)



(изомер А)

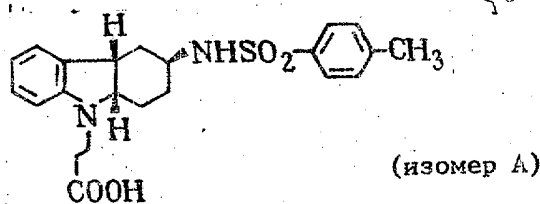


Аналогично примеру 8 восстанавливают 1,18 г (0,0028 моль) натриевой соли 3-(бензолсульфонамидо)-9-(2-карбоксиметил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола. После хроматографии получают две фракции, из которых упариванием получают 0,45 г (40% теории) изомера А и 0,2 г (18% теории) изомера В в виде твердой пены.
Rf изомера А: 0,4

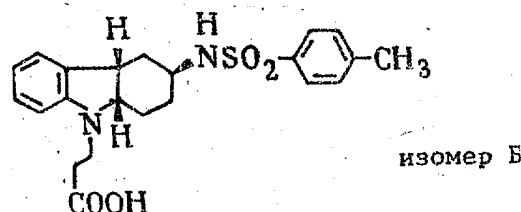


Rf изомера В: 0,22

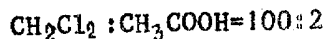
Пример 10. 3- β -(4-Метилфенилсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4,4а-г,9а-г-гексагидрокарбазол (изомер А)



и 3- β -(4-метилфенилсульфониламино)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4,4а-с,9а-с-гексагидрокарбазол (изомер В)



Аналогично примеру 8 восстанавливают 18,06 г натриевой соли 3-(4-метилфенилсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола. После хроматографии получают две фракции, из которых путем упаривания получают 3,65 г (20% теории) изомера А в качестве кристаллического остатка (т.пл. 156-162°C) и 1,11 г (6% теории) изомера В в виде твердой пены.
Rf изомера А: 0,39



Rf изомера В: 0,20

Пример 11. 3-(4-Хлорфенилсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

А. 3-[N-(4-Хлорфенилсульфонил)-N-(2-цианоэтил)амино]-9-(2-цианоэтил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

Повторяют пример 1А с той разницей, что используют 3,4 г 4-(4-хлорфенилсульфонамидо)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола. Получают таким образом 27,6 г (61% теории) продукта в виде твердой пены.

Rf = 0,25 толуол:этиловый эфир уксусной кислоты = 8:2.

Б. 3-(4-Хлорфенилсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

Повторяют пример 1В с той разницей, что омылению подвергают 27,6 г 3-[N-(хлорфенилсульфонил)-N-(2-цианоэтил)-амино]-9-(2-цианоэтил)-6-фтор-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола. Получают таким образом 25,6 г (100% теории) кристаллической натриевой соли, т.пл. 118-130°C. Rf=0,52 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 9:1$.

Пример 12. 9-(2-Карбоксиэтил)-4-(4-фторфенилсульфонамидометил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

А. 9-(2-Цианоэтил)-4-[N-(4-фторфенилсульфонил)-N-(2-цианоэтил)-аминометил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

Повторяют пример 1А с той разницей, что 0,8 г 4-(4-фторфенилсульфонамидометил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола подвергают взаимодействию с акрилонитрилом. При этом получают 0,91 г (88% теории) продукта в качестве масла. Rf = 0,37 толуол:этиловый эфир уксусной кислоты = 8:2.

Б. 9-(2-Карбоксиэтил)-4-(4-фторфенилсульфонамидометил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

Повторяют пример 1В с той разницей, что омылению подвергают 0,91 г 9-(2-цианоэтил)-4-[N-(4-фторфенилсульфонил)-N-(2-цианоэтил)аминометил]-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола. Получают таким образом 0,77 г (89% теории) кристаллического продукта в виде натриевой соли. Т.пл. 160°C. Rf 0,57 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH} = 9:1$.

Пример 13. (+)-3-(4-Фторфенилсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

5,16 г (0,015 моль) (+)-3-(4-фторфенилсульфониламино)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола растворяют в 200 мл

сухого диметилформамида в атмосфере азота и к этому раствору порциями прибавляют 0,5 г (0,0165 моль) гидроксида натрия с 20% веретенного масла. По окончании образования водорода к реакционной смеси прибавляют 2 мл (0,03 моль) акрилонитрила. Размешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, затем еще раз добавляют 0,5 мл акрилонитрила и в течение 1 ч при комнатной температуре перемешивают. Разбавляют добавлением 1 л этилового эфира уксусной кислоты и водой трижды экстрагируют. Уксусноэфирную фазу сушат сульфатом натрия и упаривают. Получают таким образом 7,8 г сырого продукта, который подвергают хроматографии на колонне с силикагелем (0,063-0,2 мм) с использованием в качестве элюента смеси толуола/этилового эфира уксусной кислоты в соотношении 1:1. Получают фракцию, из которой упариванием получают 5,8 г (86% теории) моноцианоэтилового соединения в виде твердой пены, которое согласно примеру 1А переводят в бисцианоэтильное соединение.

Б. (+)-3-(4-Фторфенилсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

5,8 г (0,0128 моль) продукта согласно стадии А растворяют в 60 мл изопропанола. К этому раствору прибавляют 130 мл 10%-ного раствора едкого кали, в течение 16 ч нагревают с обратным холодильником, охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют этиловым эфиром уксусной кислоты. Водную фазу в вакууме сгущают и при интенсивном размешивании подкисляют, каплями добавляя концентрированную соляную кислоту. Промывают водой и в вакууме тщательно высушивают. Получают 4,4 г (86,6% теории) целевого продукта. Т.пл. 85-95°C, показатель вращения: $[\alpha]_D^{20} = 42,55^\circ$ (CHCl₃).

Пример 14. (-)-3-(4-Фторфенилсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

А. (-)-3-[N-(4-фторфенилсульфонил)-N-(2-цианоэтил)амино]-9-(2-цианоэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

Получение осуществляют аналогично примеру 13А.

Б. (-)-3-(4-Фторфенилсульфонамидо)-9-(2-карбоксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол.

Получение целевого продукта осуществляют аналогично примеру 13В. Выход 86,2% теории, т.пл. 85-95°C, показатель вращения: $[\alpha]_D^{20} = -37,83^\circ$ (CHCl₃).

Фармакологический опыт.

Для определения задерживающего агрегацию тромбоцитов действия использовали кровь здоровых мужских и женских пробандов. В качестве антикоагулянта 3,8%-ный водный раствор цитрата натрия смешивали с кровью в соотношении 1:9. Из этой крови центрифугированием получали богатую тромбоцитами цитратную плазму.

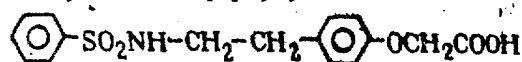
0,8 мл этой плазмы и 0,1 мл раствора активного вещества при 37°C подвергали предварительной инкубации. Затем турбидиметрией в агрегометре при 37°C определяли агрегацию тромбоцитов. Для этого к предварительно инкубированной пробе в качестве вызывающего агрегацию агента прибавляли 0,1 мл коллагена. За период 6 мин регистрировали изменения оптической плотности и по истечении 6 мин определяли степень задержки в % по сравнению с контролем.

Результаты опыта сведены в табл.3.

Т а б л и ц а 3

Активное вещество согласно примеру	Предельная концентрация задержки, (мг/л)
2	0,01
3	0,01
5Б	0,03
6Б	0,03
8 (изомер А)	0,3
8 (изомер Б)	0,1
9 (изомер А)	0,3
9 (изомер Б)	0,1
11	0,01
12	0,1
А* (сравнение)	1

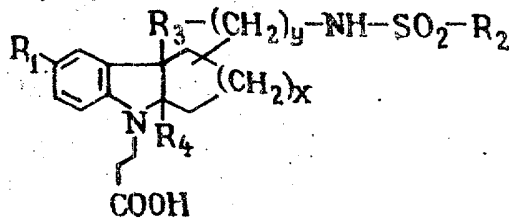
*Торговый продукт Зулотробан, который имеет формулу



Соединения I относятся к категории малотоксичных веществ.

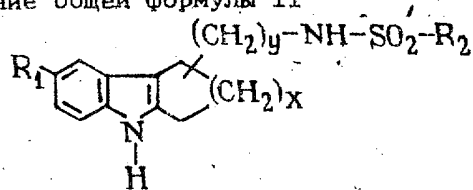
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных индолсульфонамидо общей формулы I



- где R_1 - водород или галоген;
 R_2 - фенил, незамещенный или замещенный в пара-положении галогеном или низшим алкилом;
 R_3 и R_4 - вместе образуют простую химическую связь или оба означают водород,
 X - 1 или 2;
 Y - 0 или 1,

или их солей щелочных металлов, о т л и ч а ю щ и й с я т е м , ч т о с о е д и н е н и е о б щ е й ф о р м у л ы II



- где R_1, R_2, X и Y имеют указанные значения,
 подвергают взаимодействию с акрилонитрилом в среде инертного растворителя, полученное при этом соединение омыляют и выделяют соединение I, где R_3 и R_4 вместе образуют простую химическую связь, или его подвергают гидрированию в присутствии кислоты и восстановителя с получением соединения I, где R_3 и R_4 вместе означают водород, и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли щелочного металла, или смеси изомеров, или отдельных изомеров.

Редактор Н.Киштулинец Техред М.Ходаннич

Корректор С.Шекмар

Заказ 5972/58

Тираж 370

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

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