СОЮЗ СОВЕТСКИХ СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1477247 A3

(51) 4 C 07 D 401/12, 401/04//
A 61 K 31/47, A 01 N 43/647
(C 07 D 401/12, 215:00, 249:00)
(C 07 D 401/04, 215:00, 249:00)

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ ПРИ ГКНТ СССР

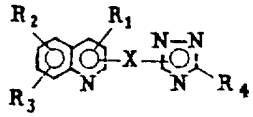
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 4028766/23-04
(86) PCT/HV 86/00026 (07.05.86)
(22) 06.01.87
(31) 1718/85
(32) 07.05.85
(33) HU
(46) 30.04.89. Бюл. № 16
(71) Алкалоида Ведьесети Дьяр (HU)
(72) Ференц Короди, Ласло Франк, Золтан Шаламон, Йожеф Шандор, Эмма Почаи и Эржебет Теребеш (HU)
(53) 547.781.785.07 (088.8)
(56) К.Бюлер и Д.Пирсон. Органические синтезы. - ч.1. - М.: Мир, 1973, с. 504.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТРИАЗОЛИЛХИНОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИЛИ ИХ СОЛЕЙ ПРИСОЕДИНЕНИЯ КИСЛОТ

(57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частности к получению триазолилхинолиновых производных фор-лы



где R_1 - H, метил, тригалогенометил; R_2 - H, галоген, C_1-C_4-алкил, оксигруппа, C_1-C_4-алкокси-, амино-, ацетамино-, ацетил, цианогруппа, нитрогруппа, этоксикарбонил или тригалогенометил, R_3 - H, C_1-C_4-алкил или C_1-C_4-алкоксигруппа; R_4 - H, метил или этил; X - валентная связь или -S-, или их солей присоединения кислот, которые обладают фармакологическими и фунгицидными свойствами. Цель - выявление новых соединений, обладающих указанной активностью. Получение ведут взаимодействием галогенохинолинового производного с соответствующим 1,2,4-триазолом или с его меркаптопроизводным при 30-120°C. Целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли присоединения кислоты. 5 табл.

(19) SU (11) 1477247 A3

1

Изобретение относится к способу получения новых триазолилхинолиновых производных или к их солям, обладающим ценными фармакологическими и фунгицидными свойствами.

Цель изобретения - синтез новых соединений в ряду триазолилхинолиновых производных, обладающих одновременно противовоспалительным и фунгицидным действием.

Пример 1. Получение 4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)-7-хлорхинолина.

2

Смесь 1,98 г 4,7-дихлорхинолина, 1,38 г 1,2,4-триазола и 10 мл диметилформамида перемешивают при 100°C в течение 6 ч, после чего реакционную смесь выливают в 100 мл воды и нейтрализуют с помощью 1 мл концентрированного раствора гидроокиси аммония. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют и перекристаллизовывают из этанола.

Получают 1,61 г целевого продукта реакции (выход 70%), т.пл. 169-170°C.

Пример 2. Получение 4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,8-диметилхинолина.

Смесь 1,91 г 2,8-диметил-4-хлорхинолина и 1,38 г 1,2,4-триазола расплавляют при 120°С и перемешивают в течение 2 ч. Затвердевающий расплав растворяют в смеси этанола и воды. Раствор выливают в раствор 0,84 г бикарбоната натрия и 20 мл воды. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют.

Получают 1,97 г целевого соединения (выход 88%), т.пл. 99-100°С.

Пример 3. Получение 4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-метил-6-метоксихинолина.

Смесь 2,44 г 2-метил-4-хлор-6-метоксихинолинхлоргидрата, 1,38 г 1,2,4-триазола и 10 мл диметилформамида перемешивают при 80°С в течение 3 ч, после чего реакционную смесь выливают в 100 мл воды и нейтрализуют с помощью 2 мл концентрированного раствора гидроокиси аммония. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют.

Получают 2,09 г целевого соединения (выход 87%), т.пл. 117-118°С.

Пример 4. Получение 4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2-метил-6,8-дихлорхинолина.

Смесь 2,46 г 2-метил-4,68-трихлорхинолина, 1,82 г натриевой соли 1,2,4-триазола и 10 мл диметилформамида перемешивают при 100°С в течение 25 ч, после чего реакционную смесь выливают в 100 мл воды. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют.

Получают 2,59 г целевого соединения (выход 93%), т.пл. 220-222°С.

Пример 5. Получение 4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,8-бис-трифторметилхинолина.

Смесь 3,0 г 4-хлор-2,8-бис-трифторметилхинолина, 1,38 г 1,2,4-триазола, 1,38 г карбоната калия и 30 мл ацетона нагревают до кипения в течение 23 ч, после чего реакционную смесь выливают в 100 мл воды. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют, растворяют в 5 мл этанола, после чего добавляют 5 мл воды. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют.

Получают 2,42 г целевого соединения (выход 73%), т.пл. 106-107°С.

Пример 6. Получение 4-(1Н-1,2,4-триазол-3(5)-ил-5(3)-меркапто)-2-трихлорметил-8-хлорхинолина.

Смесь 3,16 г 2-трихлорметил-4,8-дихлорхинолина, 1,48 г натриевой соли 3(5)-меркапто-1,2,4-триазола и 10 мл диметилформамида перемешивают при 100°С в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную смесь выливают в воду. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют и перекристаллизовывают из этанола.

Получают 2,1 г целевого соединения (выход 55%), т.пл. 188-183°С.

Пример 7. Получение 4-(5(3)-этил-1Н-1,2,4-триазол-3(5)-ил-меркапто)-2,8-диметилхинолина.

Смесь 1,32 г 4-хлор-2,8-диметилхинолина, 1,55 г 3(5)-меркапто-5(3)-этил-1,2,4-триазола и 20 мл этанола перемешивают при 30°С в течение 20 ч. Реакционную смесь выливают в 50 мл воды, нейтрализуют с помощью 1 мл концентрированного раствора гидроокиси аммония и выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют.

Получают 2,41 г целевого соединения (выход 85%), т.пл. 176-177°С.

Пример 8. Получение 2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-3-метилхинолина.

Смесь 1,78 г 2-хлор-3-метилхинолина и 0,69 г 1,2,4-триазола расплавляют и оставляют стоять при 120°С в течение 4 ч. Расплав охлаждают, затем растворяют в 10 мл этанола, выливают в 20 мл воды и нейтрализуют с помощью 1 мл концентрированного раствора гидроокиси аммония. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют.

Получают 1,49 г целевого соединения (выход 71%), т.пл. 80-81°С.

Пример 9. Получение хлоргидрата 2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-4-метилхинолина.

Смесь 1,78 г 2-хлор-4-метилхинолина, 0,76 г 1,2,4-триазола и 10 мл хлорбензола перемешивают при 100°С в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждают. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют, растворяют в 5 мл этанола и осаждают добавлением 10 мл этилового эфира. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют.

Получают 1,72 г целевого соединения (выход 70%), т.пл. 193-194°С.

Пример 10. Получение 2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-7-хлор-3,8-диметилхинолина.

Смесь 2,26 г 2,7-дихлор-3,8-диметилхинолина, 1,1 г натриевой соли 1,2,4-триазола и 10 мл диметилформамида перемешивают в течение 25 ч при 100°С. Реакционную смесь выливают в 100 мл воды. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют.

Получают 2,48 г целевого соединения (выход 96%), т.пл. 147-148°С.

Пример 11. Получение 2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-4,6-бис-трихлорметилхинолина.

Смесь 3,99 г 2-хлор-4,6-бис-трихлорметилхинолина, 1,26 г натриевой соли 3-метил-1,2,4-триазола и 10 мл диметилформамида перемешивают при 100°С в течение 20 ч. Реакционную смесь выливают в 100 мл воды. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют и перекристаллизовывают из 10 мл этанола.

Получают 2,76 г целевого соединения (выход 62%), т.пл. 169-170°С.

Пример 12. Получение хлоргидрата 2-(5(3)-метил-1Н-1,2,4-триазол-3(5)-ил-меркапто)-3-метилхинолина.

Смесь 1,78 г 2-хлор-3-метилхинолина, 1,38 г 3(5)-меркапто-5(3)-метил-1,2,4-триазола и 10 мл хлорбензола перемешивают при 100°С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют и промывают с помощью диэтилового эфира.

Получают 2,8 г целевого соединения (выход 96%), т.пл. 190-192°С.

Пример 13. Получение хлоргидрата 2-(1Н-1,2,4-триазол-3(5)-ил-меркапто)-4,8-диметилхинолина.

Смесь 1,92 г 2-хлор-4,8-диметилхинолина и 1,21 г 3(5)-меркапто-1,2,4-триазола расплавляют и оставляют стоять при 120°С в течение 1 ч. Охлажденную реакционную смесь обрабатывают с помощью 5 мл горячего этанола, охлаждают и фильтруют.

Получают 1,90 г целевого соединения (выход 65%), т.пл. 201-202°С.

Пример 14. Получение 4-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-2,8-диметил-5-хлорхинолина.

Смесь 2,26 г 4,5-дихлор-2,8-диметилхинолина, 1,38 г 1,2,4-триазола и 0,1 г 96%-ной серной кислоты перемешивают при 70°С в течение 3 ч. Реакционную смесь выливают в 50 мл воды и нейтрализуют с помощью 1 мл концентрированного раствора гидроокиси аммония. Выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют и промывают водой.

Получают 2,0 г целевого соединения (выход 77,4%), т.пл. 117-118°С.

Пример 15. Получение 4-(5(3)-метил-1Н-1,2,4-триазол-3(5)-ил-меркапто)-2-метил-7,8-дихлорхинолина.

Смесь 2,46 г 2-метил-4,7,8-трихлорхинолина, 1,38 г 3(5)-меркапто-5(3)-метил-1,2,4-триазола и 10 мл диметилформамида перемешивают при 100°С в течение 8 ч. Реакционную смесь выливают в 100 мл воды, нейтрализуют и выпадающий в осадок продукт реакции фильтруют.

Получают 3,10 г целевого соединения (выход 95%), т.пл. 156-158°С.

Пример 16. Получение 2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-3-метил-7-этилхинолина.

Смесь 2,05 г 2-хлор-3-метил-7-этилхинолина, 1,05 г 1,2,4-триазолхлоргидрата, 0,69 г 1,2,4-триазола и 10 мл диметилформамида перемешивают при 100°С в течение 6 ч. Реакционную смесь выливают в 100 мл воды, нейтрализуют и сырой продукт реакции перекристаллизовывают из смеси этанола и гексана.

Получают 1,52 г целевого соединения (выход 64%), т.пл. 72-73°С.

Пример 17. Получение 2-(1Н-1,2,4-триазол-3(5)-ил-меркапто)-4-метилхинолина.

Смесь 1,78 г 2-хлор-4-метилхинолина, 1,21 г 3(5)-меркапто-1,2,4-триазола и 10 мл диметилформамида перемешивают при 40°С в течение 3 ч. Реакционную смесь выливают в 100 мл воды, нейтрализуют и фильтруют.

Получают 2,37 г целевого соединения (выход 98%), т.пл. 96-98°С.

Пример 18. Получение 3-(5(3)-этил-1Н-1,2,4-триазол-3(5)-ил-меркапто)-3,8-диметилхинолина.

Смесь 1,91 г 2-хлор-3,8-диметилхинолина и 1,55 г 3(5)-меркапто-5(3)-этил-1,2,4-триазола подвергают взаимодействию аналогично примеру 16. Сырой продукт реакции перекристаллизовывают из смеси хлороформа и этанола.

Получают 1,93 г целевого соединения (выход 68%), т.пл. 190-192°С.

Другие соединения, полученные аналогично описанным примерам, приведены в таб.1.

Соединения общей формулы (1) обладают ценными физиологическими свойствами и ликвидируют или эффективно снижают болевые и воспалительные процессы. При аналгетическом и противовоспалительном пределе доз язвенная активность не наблюдается вовсе или наблюдается только лишь в весьма незначительной степени.

Орально принимаемые соединения общей формулы (1) эффективно понижают острые воспалительные процессы. Согласно методу Винтера каррагининовый отек индуцируется и оценивается у крыс-самцов Вистара, подвергнутых голоданию в течение 16 ч (живой вес 160-180 г). Процент ингибирования вычисляется из средних значений отека у группы крыс, обработанных испытуемом соединением и обработанных носителем (карбоксиметилцеллюлоза, КМЦ в качестве контроля). Значения ED_{50} определяются посредством регрессивного анализа величин ингибирования. Испытуемые соединения вводятся через желудочную канюлю (полую иглу) в виде 1%-ной карбоксиметилцеллюлозной суспензии за 1 ч до ввода каррагининовой инъекции.

Ингибирующее действие испытуемых соединений против каррагининового отека приведено в табл. 2.

Защитное действие испытуемых соединений против адъювантом индуцируемого артрита представлено в табл.3.

Согласно методу Ньюболда 0,1 мл полного стимулятора (адъюванта) Фрейнда инъецируется в подошвенную поверхность правой задней лапы крыс-самцов Вистара весом 160-200 г. Объем задних лап измеряется до ввода и спустя 21 день после ввода стимулятора (адъюванта) с помощью ртутного плетизмометра. Испытуемое соединение вводится животным в течение двух недель при ежедневной оральной дозе 25 мг/кг.

При испытании адъювантного (стимулятором индуцированного) артрита, которая рассматривается как лучшее модельное испытание ревматоидного артрита, предлагаемые соединения ингибируют суставные деформации более эффективно, чем контрольные вещества Напроксен и Фенилбутазон. Кроме того, испытуемые соединения являются активными не только при лечении морфологических деформаций, но действуют также на функциональное состояние и приспособленность ступеней, а также на общее физическое состояние животных.

Аналгетическое действие предлагаемых соединений испытывается согласно испытанию на горячей (56°C) пластине самцов и самок мышей вида CFLP весом 18-22 г. Момент времени появления сдерживающей реакции (Abrochrreaktion) определяется и относится к латентному времени, измеряемому на контрольной группе Вулфе и McDonald 1944). На каждую дозу используются по меньшей мере 10 животных. Испытуемые соединения вводятся орально за 60 мин до испытания в форме 1%-ной метилцеллюлозной суспензии.

Результаты приведены в табл.4.

Испытание проводится на изолированных крысах-самцах Вистара весом 180-210 г, подвергнутых голоданию в течение 16 ч. Испытуемые соединения суспендируются в 1%-ной карбоксиметилцеллюлозной суспензии и вводятся орально при дозе 10 мл/кг.

Спустя 5 ч после обработки животных умертвляют, их желудки помещают в 2,5%-ный формалиновый раствор. Количество и степень кровотечения при проколе и образования язв оценивается по следующей шкале: 0 - нарушение отсутствует; 1 - некоторое кровотечение при проколе (пункции) (менее 10 мл); 2 - диффузное кровотечение или маленькая язва (менее 2 мм); 3 - две или более маленьких язв (менее 2 мм); 4 - одна или более больших язв (более 2 мм).

При дозах 25 и 100 мг/кг предлагаемые соединения не проявляют язвенного (ульцерогенного) действия. При испытании острой токсичности величина LD_{50} Напроксена и Индометацина достигает 20,8 и 6,3 мг/кг соответственно.

Острая токсичность соединений общей формулы (1) определяется по методу Литчфилда-Вилкоксона на самцах и самках крыс вида CFLP. Величины LD_{50} составляют 500 и 2000 мг/кг перорально.

Предлагаемый способ обеспечивает получение фармацевтических композиций, содержащих эффективное количество по меньшей мере, одного соединения общей формулы (1) или его соли

при присоединении фармацевтически приемлемой кислоты в качестве активной составной части в смеси с подходящими инертными твердыми или жидкими фармацевтическими носителями.

Фармацевтические композиции могут быть приготовлены путем смешивания по меньшей мере одного соединения общей формулы (1) или его соли при присоединении фармацевтически приемлемой кислоты с соответствующими инертными твердыми или жидкими фармацевтическими носителями.

Соединения (1) могут быть использованы в терапии, предпочтительно при лечении разнообразных ревматических заболеваний, в особенности ревматоидного артрита, спондилита, остеоартроза и подагры. Активная составная часть может быть содержаться в формах, пригодных для энтерального или парентерального приема (например, в форме таблеток, капсул, драже, инъекций и т.д.). Фармацевтические композиции на основе предлагаемых соединений изобретения могут дополнительно содержать одно или более биологически активное вещество, а также носители и инертные наполнители.

Доза соединений общей формулы (1) зависит от нескольких факторов (например, живого веса, возраста и состояния пациента и т.д.). В большинстве случаев доза достигает 10-200 мг/кг живого веса (энтеральный прием) и 1-50 мг/кг (парентеральный прием).

Соединения общей формулы (1) обладают также значительной противогрибковой активностью и являются активными против фитопатогенных грибковых штаммов и болезней.

В табл.5 представлены данные по активности некоторых соединений общей формулы (1) против штамма вида Erysiphe graminis f. sp. tritici.

Метод испытания.

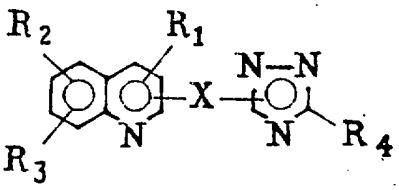
Тепличные условия: температура 20°С; относительная влажность 80%; сила освещения 6000 лк. Испытуемые растения (озимая пшеница вида МУ-9) выращивается в горшочках (диаметром 20 см) в смеси песка и перлита (1:1). Среднее количество растений на каждый горшок достигает 180, высота растений 6-7 см. Примерно 8 мл водной суспензии испытуемого соединения наносят на растения с помощью опрыскивателя.

Степень зараженности определяется спустя 8 дней. Активность вычисляется из величин процента ингибирования. В качестве контроля используются торговые вещества под названием Фундазол 50 WR и Каратен LC 50.

Указанные фунгицидные композиции готовят по известным методам, известным в данной области.

Формула изобретения

Способ получения триазолилхинолиновых производных общей формулы



где R_1 - водород, метил, тригалогенометил;

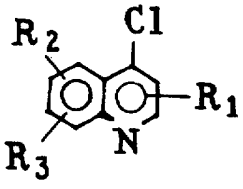
R_2 - водород, галоген, C_1-C_4-алкил, оксигруппа, C_1-C_4-алкокси-, амино-, ацетамино-, ацетил, цианогруппа, нитрогруппа, этоксикарбонил или тригалогенометил;

R_3 - водород, C_1-C_4-алкил или C_1-C_4-алкоксигруппа;

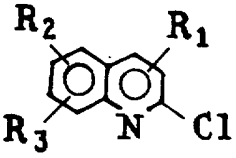
R_4 - водород, метил или этил;

X - валентная связь или -S-,

или их солей присоединения кислот, отличающийся тем, что проводят взаимодействие галогенхинолинового производного общей формулы

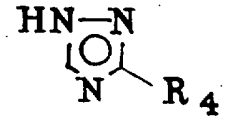


или

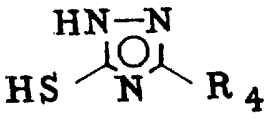


где R_1, R_2 и R_3 имеют указанные значения,

с 1,2,4-триазолом общей формулы

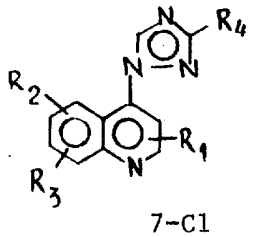


или



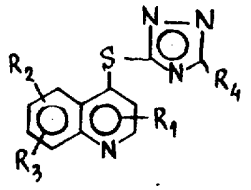
где R_4 имеет указанные значения, при 30-120°С с выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли присоединения кислоты.

Таблица 1

Соединение	R_1	R_2	R_3	R_4	Пример	Выход, %	Т.пл., °С
	 (1а)						
1	H	7-Cl	H	H	1	70	169-170
2	H	8-CH_3	H	H	1	81	142-144
3	H	8-CF_3	H	H	4	75	146-147
4	2-CH_3	H	H	H	3	57	88-89
5	2-CH_3	6-CH_3	H	H	3	71	110-112
6	2-CH_3	8-CH_3	H	H	1	88	98-100
7	2-CH_3	6-OCH_3	H	H	3	87	117-118
8	2-CH_3	8-OCH_3	H	H	3	68	179-180
9	2-XH_3	6-Cl	H	H	3	58	173-175
10	2-CH_3	8-Cl	H	H	4	97	142-144
11	2-CH_3	7-CF_3	H	H	4	93	68-70
12	2-CH_3	8-CF_3	H	H	4	86	154-156
13	2-CH_3	6-OH	H	H	1	40	238-240
14	2-CH_3	6-$COCH_3$	H	H	1	28	189-190
15	2-CH_3	7-$COOCH_3$	H	H	1	49	184-186
16	2-CH_3	8-CH	H	H	4	57	208-210
17	2-CH_3	5-Cl	8-CH_3	H	1	88	113-115
18	2-CH_3	6-Cl	8-CH_3	H	4	50	173-175
19	2-CH_3	7-Cl	8-CH_3	H	4	98	147-149
20	2-CH_3	5-Cl	8-Cl	H	1	74	123-124
21	2-CH_3	6-Cl	8-Cl	H	4	93	220-222
22	2-CH_3	7-Cl	8-Cl	H	4	93	168-170
23	2-CH_3	5-Cl	8-OCH_3	H	1	59	188-190
24	2-CH_3	5-CH_3	7-CH_3	H	1	59	119-121
25	2-CH_3	5-CH_3	8-CH_3	H	1	64	120-122
26	2-CH_3	6-CH	8-CH_3	H	1	66	129-131
27	2-CH_3	7-CH	8-CH_3	H	1	62	128-130
28	2-CH_3	5-CH	8-$NHCOCH_3$	H	1	57	232-234
29	2-CH_3	5-CH	8-NH_2	H	1	35	205-207
30	2-CCl_3	6-CH	H	H	4	50	102-104
31	2-CCl_3	8-CH	H	H	4	61	130-132
32	2-CCl_3	8-OCH	H	H	4	31	169-170
33	2-CCl_3	8-Cl	H	H	5	40	133-135
34	2-CCl_3	6-CCl	H	H	5	47	162-163
35	2-CCl_3	8-CCl	H	H	5	50	157-158
36	2-CCl_3	8-CF	H	H	5	47	132-133
37	2-CCl_3	6-Cl	8-Cl	H	5	73	157-159
38	2-CF_3	8-CF	H	H	5	73	106-107

Продолжение табл.1

Соединение	R_1	R_2	R_3	R_4	Пример	Выход, %	Т.пл., °С

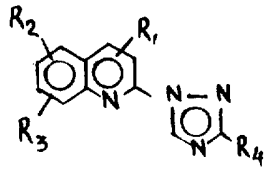


(1б)

39	H	7-Cl	H	H	7	77	161-162
40	2-CH_3	H	H	H	7	66	181-182
41	2-CH_3	6-CH_3	H	H	7	59	167-169
42	2-CH_3	8-CH_3	H	H	7	71	143-145
43	2-CH_3	6-OCH_3	H	H	7	98	191-192
44	2-CH_3	8-OCH_3	H	H	7	77	186-187
45	2-CH_3	6-Cl	H	H	7	68	194-195
46	2-CH_3	8-Cl	H	H	7	88	199-200
47	2-CH_3	7-CF_3	H	H	7	76	205-207
48	2-CH_3	8-CF_3	H	H	7	42	183-184
49	2-CH_3	5-Cl	8-CH_3	H	7	78	184-186
50	2-CH_3	6-Cl	8-CH_3	H	7	66	197-199
51	2-CH_3	7-Cl	8-CH_3	H	7	79	168-170
52	2-CH_3	6-Cl	8-Cl	H	7	65	206-207
53	2-CH_3	7-Cl	8-Cl	H	7	87	199-200
54	2-CCl_3	6-CH_3	H	H	15	72	127-129
55	2-CCl_3	8-CH_3	H	H	6	40	166-168
56	2-CCl_3	8-Cl	H	H	6	55	188-189
57	2-CCl_3	8-CCl_3	H	H	6	18	129-130
58	2-CCl_3	8-CF_3	H	H	6	50	190-192
59	2-CCl_3	6-Cl	8-Cl	H	6	48	214-216
60	2-CF_3	8-CF_3	H	H	6	24	208-210
61	H	7-Cl	H	CH_3	7	65	227-228
62	2-CH_3	H	H	CH_3	15	82	175-177
63	2-CH_3	6-CH_3	H	CH_3	15	78	181-182
64	2-CH_3	8-CH_3	H	CH_3	15	85	198-200
65	2-CH_3	6-OCH_3	H	CH_3	15	98	192-193
66	2-CH_3	8-OCH_3	H	CH_3	15	98	186-187
67	2-CH_3	8-CF_3	H	CH_3	15	96	180-182
68	2-CH_3	6-Cl	8-CH_3	CH_3	15	99	207-208
69	2-CH_3	7-Cl	8-CH_3	CH_3	15	62	191-193
70	2-CH_3	6-Cl	8-Cl	CH_3	15	38	209-211
71	2-CH_3	7-Cl	8-Cl	CH_3	15	95	156-158
72	H	7-Cl	H	CH_2CH_3	7	79	154-156
73	2-CH_3	H	H	CH_2CH_3	7	44	135-137
74	2-CH_3	6-CH_3	H	CH_2CH_3	7	36	171-172
75	2-CH_3	8-CH_3	H	CH_2CH_3	7	85	176-177
76	2-CH_3	6-OCH_3	H	CH_2CH_3	15	77	168-170
77	2-CH_3	8-OCH_3	H	CH_2CH_3	7	30	171-173
78	2-CH_3	8-CF_3	H	CH_2CH_3	15	81	162-165
79	2-CH_3	6-Cl	8-CH_3	CH_2CH_3	15	44	191-193
80	2-CH_3	7-Cl	8-CH_3	CH_2CH_3	15	72	155-156
81	2-CH_3	6-Cl	8-Cl	CH_2CH_3	15	85	177-178
82	2-CH_3	7-Cl	8-Cl	CH_2CH_3	15	32	172-174

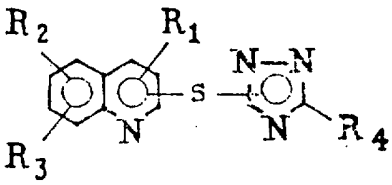
Продолжение табл.1

Соединение	R_1	R_2	R_3	R_4	Пример	Выход, %	Т.пл., °С



(1в)

83	3-CH_3	H	H	H	16	71	79-80
84	3-CH_3	6-CH_3	H	H	16	68	88-90
85	3-CH_3	7-CH_3	H	H	16	87	79-80
86	3-CH_3	8-CH_3	H	H	10	30	99-101
87	3-CH_3	6-CH_2CH_3	H	H	16	58	81-83
88	3-CH_3	7-CH_2CH_3	H	H	16	64	72-73
89	3-CH_3	8-CH_2CH_2	H	H	16	41	79-80
90	3-CH_3	6-OCH_3	H	H	10	75	87-89
91	3-CH_3	6-Cl	H	H	10	99	148-150
92	3-CH_3	7-Cl	H	H	10	98	119-120
93	3-CH_3	5-CH_3	7-CH_3	H	16	70	137-139
94	3-CH_3	6-CH_3	7-CH_3	H	16	62	117-119
95	3-CH_3	5-CH_3	8-CH_3	H	16	51	138-140
96	3-CH_3	6-CH_3	8-CH_3	H	16	84	126-128
97	3-CH_3	7-CH_3	8-CH_3	H	16	76	118-119
98	3-CH_3	6-Cl	8-CH_3	H	10	90	194-195
99	3-CH_3	7-Cl	8-CH_3	H	10	96	147-148
100	4-CH_3	H	H	H	16	99	111-113
101	4-CH_3	6-CH_3	H	H	16	71	134-136
102	4-CH_3	7-CH_3	H	H	10	66	134-135
103	4-CH_3	8-CH_3	H	H	10	63	124-126
104	4-CH_3	6-OCH_3	H	H	10	71	124-126
105	4-CH_3	7-Cl	H	H	10	66	193-195
106	4-CCl_3	6-CCl_3	H	CH_3	11	62	169-170



(1г)

107	3-CH_3	H	H	H	17	62	144-145
108	3-CH_3	6-CH_3	H	H	17	84	165-166
109	3-CH_3	7-CH_3	H	H	17	99	170-171
110	3-CH_3	8-CH_3	H	H	18	60	124-125
111	3-CH_3	6-OCH_3	H	H	18	51	158-160
112	3-CH_3	6-Cl	H	H	17	80	188-190
113	3-CH_3	7-Cl	H	H	17	80	213-215
114	3-CH_3	6-Cl	8-CH_3	H	18	60	190-192
115	3-CH_3	7-Cl	8-CH_3	H	18	68	205-206
116	4-CH_3	H	H	H	17	98	96-98
117	4-CH_3	6-CH_3	H	H	18	92	125-126
118	4-CH_3	7-CH_3	H	H	18	74	134-136

Продолжение табл. 1

Соединение	R_1	R_2	R_3	R_4	Пример	Выход, %	Т.пл., °С
119	4-CH_3	8-CH_3	H	H	18	50	135-137
120	4-CH_3	6-OCH_3	H	H	18	81	152-154
121	4-CH_3	7-Cl	H	H	18	83	158-160
122	3-CH_3	H	H	CH_3	17	84	211-212
123	3-CH_3	6-CH_3	H	CH_3	18	74	215-216
124	3-CH_3	7-CH_3	H	CH_3	17	85	204-205
125	3-CH_3	8-CH_3	H	CH_3	18	74	212-213
126	3-CH_3	6-OCH_3	H	CH_3	18	72	205-207
127	3-CH_3	6-Cl	H	CH_3	18	79	213-215
128	3-CH_3	7-Cl	H	CH_3	18	74	205-206
129	3-CH_3	6-Cl	8-CH_3	CH_3	18	40	226-227
130	3-CH_3	7-Cl	8-CH_3	CH_3	18	87	228-230
131	4-CH_3	H	H	CH_3	17	78	172-174
132	4-CH_3	6-CH_3	H	CH_3	17	74	189-190
133	4-CH_3	7-CH_3	H	CH_3	18	59	172-174
134	4-CH_3	8-CH_3	H	CH_3	18	67	188-190
135	4-CH_3	6-OCH_3	H	CH_3	17	86	192-193
136	4-CH_3	7-Cl	H	CH_3	17	79	179-180
137	3-CH_3	H	H	CH_2CH_3	17	85	187-189
138	3-CH_3	6-CH_3	H	CH_2CH_3	18	68	209-211
139	3-CH_3	7-CH_3	H	CH_2CH_3	17	57	145-146
140	3-CH_3	8-CH_3	H	CH_2CH_3	18	68	190-192
141	3-CH_3	6-OCH_3	H	CH_2CH_3	17	67	192-195
142	3-CH_3	6-Cl	H	CH_2CH_3	18	67	203-205
143	3-CH_3	7-Cl	H	CH_2CH_3	17	73	191-193
144	3-CH_3	6-Cl	8-CH_3	CH_2CH_3	18	50	185-186
145	3-CH_3	7-Cl	8-CH_3	CH_2CH_3	18	72	214-215
146	4-CH_3	H	H	CH_2CH_3	17	92	130-131
147	4-CH_3	6-CH_3	H	CH_2CH_3	18	37	132-133
148	4-CH_3	7-CH_3	H	CH_2CH_3	18	60	117-118
149	4-CH_3	8-CH_3	H	CH_2CH_3	18	63	154-156
150	4-CH_3	6-OCH_3	H	CH_2CH_3	18	40	163-165
151	4-CH_3	7-Cl	H	CH_2CH_3	18	63	149-152
			(Iа)				
38/1	2-CH_3	8-C	H	H	4	86	210-212
38/2	2-CH_3	6-$COCH_3$	H	H	1	71	189-190
38/3	2-CH_3	6-OH	H	H	1	40	238-240
38/4	2-CH_3	6-$COOCH_3$	H	H	1	49	185-188
38/5	2-CH_3	7-$COOCH_3$	H	H	1	45	184-186
			(Iб)				
82/1	2-CH_3	8-C	H	H	7	69	210-214
82/2	2-CH_3	6-$COCH_3$	H	H	7	86	196-197
82/3	2-CH_3	6-$COOCH_3$	H	H	7	94	199-202
82/4	2-CH_3	8-C	H	CH_3	7	78	212-214
82/5	2-CH_3	6-$COCH_3$	H	CH_3	7	88	193-195
82/6	2-CH_3	6-$COOCH_3$	H	CH_3	7	83	194-196
82/7	2-CH_3	8-CN	H	CH_3CH_3	7	81	171-173

Продолжение табл. 1

Соединение	R_1	R_2	R_3	R_4	Пример	Выход, %	Т.пл., °С
82/8	2-CH_3	6-$COCH_3$	H	CH_2-CH_3	7	75	172-174
82/9	2-CH_3	6-$COOCH_3$	H	CH_2=CH_3	7	75	186-188
			(1в)				
106/1	3-CH_3	6-NO_2	H	H	16	75	186-187
			(1г)				
151/1	3-CH_3	6-NO_2	H	H	17	63	226-229
151/2	3-CH_3	6-NO_2	H	CH	17	78	240-241
151/3	3-CH_3	6-NO_2	H	CH_3	17	83	228-230

Таблица 2

Противовоспалительное действие каррагинином индуцируемый отек у крыс

Соединение, №	Доза мг/кг (перорально)	n*	Ингибирование роста объема лапы, % (спустя 21 день)	$Ед_{50}$, мг/кг (перорально)
1	2	3	4	5
61	12,5	-	29	60,9
	25,0	-	37	
	100,0	-	58	
62	12,5	-	18	38,4
	25,0	-	51	
	50,0	-	59	
	100,0	-	69	
64	12,5	-	15	59,1
	25,0	-	27	
	50,0	-	44	
	100,0	-	65	
69	12,5	-	27	35,0
	25,0	-	33	
	50	-	52	
	100	-	86	
74	12,5	-	26	25,7
	25	-	55	
	50	-	69	
83	12,5	-	21	28,1
	25	-	63	
	50	-	70	
	100	-	72	
107	12,5	-	29	30,6
	25	-	40	
	50	-	70	
	100	-	74	

Продолжение табл.2

1	2	3	4	5
108	12,5	10	19	38,5
	25	10	45	
	50	10	61	
	100	10	70	
110	12,5	10	10	51,4
	25	10	42	
	50	10	46	
	100	10	61	
Фенилбутазон	25	10	21	100,9
	50	15	42	
	100	15	45	
	200	15	66	
Напроксен	12,5	15	33	28,7
	25	15	49	
	50	15	64	
	100	15	71	
Индометацин	1	10	28	4,1
	2	10	40	
	4	10	47	
	8	10	64	
	12	10	67	

*n - количество испытуемых животных.

Таблица 3

Ингибирующее действие на артрит у крыс, индуцированный стимулятором

Соединение, №	Доза, мг/кг (перорально)	n	Ингибирование роста объема лапы,% (на 21-й день)
46	25	10	28,1
61	25	10	38,2
62	25	10	40,3
64	25	10	40,6
67	25	10	32,8
69	25	10	35,2
83	25	12	46,7
85	25	12	28,4
107	25	12	17,8
108	25	12	35,2
109	25	12	36,7
110	25	12	32,1
138	25	10	35,2
Фенилбутазон	50	15	18,5
Напроксен	12,5	15	16,8
	25	15	28,4

Таблица 4

Испытание горячей пластиной на мышах

Соединение, №	Доза, мг/кг (перорально)	Увеличение продолжительности реакции,%
46	25	7
	50	18
	100	38
61	25	20
	50	22
	100	26
62	12,5	17
	25	19
	50	30
	100	38
64	25	17
	50	39
	100	44
69	25	13
	50	24
	100	30
74	25	19
	50	26
	100	43
83	25	16
	50	28
	100	59
107	25	34
	50	41
	100	88
108	25	34
	50	46
	100	46
110	25	21
	50	34
	100	52
138	25	25
	50	37
	100	82
Фенилбутазон	100	29
	150	42
	200	44
Напроксен	12,5	25
	25	31
	50	45
	100	49

Таблица 5

Ин витро противогрибковое действие на Erysiphe graminis

Соединение, №	Концентрация, мкг/мл	Ингибирование,%	ED_{50}, мкг/мл
1	37,5	50,6	32,9
	50	72,6	
	75	83,0	
	100	85,3	
	150	36,8	
	200	90,1	
	400	99,6	
8	25	42,1	31,1
	50	70,9	
	100	82,0	
	150	84,1	
	200	91,9	
	400	98,8	
10	25	20,3	56,9
	50	42,8	
	100	76,4	
	200	92,7	
	400	90,1	
6	25	49,2	27,9
	50	71,6	
	100	85,1	
	200	89,5	
	400	99,4	
22	25	40,8	31,2
	50	67,7	
	100	79,8	
	200	93,0	
	400	96,9	
Каратан LC 50	12,5	24,9	27,4
	25	46,2	
	50	72,7	
	100	87,9	
Хинолинфундазол 50WP	50	55,3	41,2
	100	72,6	
	200	89,1	
	400	94,6	

Составитель Г.Жукова
Редактор Л.Пчолинская Техред М.Дидык Корректор И.Муска

Заказ 2169/58 Тираж 352 Подписное
ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина,101