



Patentdirektoratet

TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0041/87

(51) Int.Cl.6

C 07 D 401/04

(22) Indleveringsdag: 06 jan 1987

A 01 N 43/653

(24) Løbedag: 07 maj 1986

C 07 D 401/12

(41) Alm. tilgængelig: 06 mar 1987

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 22 maj 1995

(86) International ansøgning nr.: PCT/HU86/00026

(86) International indleveringsdag: 07 maj 1986

(85) Videreførelsesdag: 06 mar 1987

(30) Prioritet: 07 maj 1985 HU 1718/85

(73) Patenthaver: *Alkaloida Vegyeszeti Gyar; Pf. 1; Tiszavasvari H-4440, HU

(72) Opfinder: Ferenc *Korodi; HU, Laszlo *Frank; HU, Zoltan *Salamon; HU, Jozsef *Sandor; HU, Emma *Pocsai; HU, Erzsebet *Terebes; HU

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Triazolylquinolin-derivater og syreadditionssalte deraf, fremgangsmåde til fremstilling af sådanne forbindelser, farmaceutisk middel og fungicid indeholdende forbindelserne samt fremgangsmåde til bekæmpelse af svampesygdomme hos planter

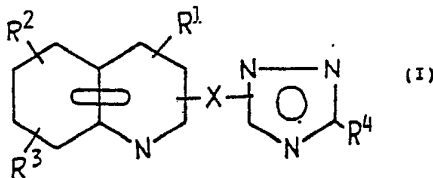
(56) Fremdragne publikationer

Andre publikationer: Chemical Abstracts, bind 99, (1983), nr. 1398667.

41-87

(57) Sammendrag:

Hidtil ukendte triazolylquinolin-derivater med formlen



hvori

R^1 er hydrogen, methyl, trihalogenmethyl eller carboxy;
 R^2 er hydrogen, halogen, C_{1-4} alkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, phenoxy, amino, acetamino, C_{1-4} dialkylamino, acetyl, benzoyl, methylthio, carboxy, cyano, ethoxycarbonyl, nitro eller trihalogenmethyl; R^3 er hydrogen, C_{1-4} alkyl eller C_{1-4} alkoxy; R^4 er hydrogen, methyl eller ethyl og X er -S- eller en valensbinding, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

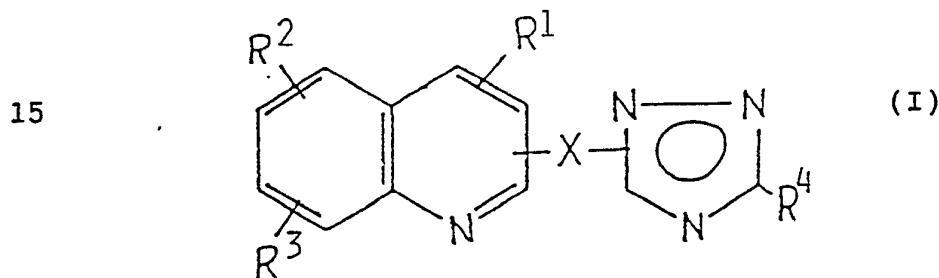
fortsættes

0041-87

Forbindelserne (I) har nyttig analgetisk antiinflammatorisk og fungicid virkning, og de kan anvendes såvel terapeutisk som landbrugsmæssigt.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte triazolylquinolin-derivater, en fremgangsmåde til fremstilling af nogle af disse forbindelser samt farmaceutiske og fungicide midler indeholdende disse. Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til bekæmpelse af svampesygdomme hos planter.

Nærmere bestemt angår opfindelsen en gruppe af hidtil ukendte triazolylquinolin-derivater, der er ejendommelige ved, at de har den almene formel



20

hvor

R^1 står for hydrogen eller methyl;

R^2 er hydrogen, halogen eller C_{1-4} alkyl;

R^3 er hydrogen eller C_{1-4} alkyl;

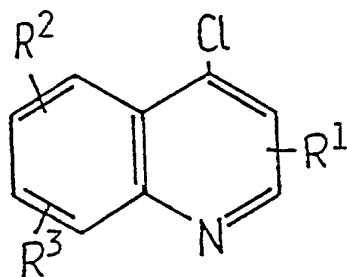
25 R^4 står for hydrogen, methyl eller ethyl og

X står for en valensbinding eller -S-, idet mindst én af substituenterne R^1 , R^2 og R^3 er forskellig fra hydrogen, og syreadditionssalte heraf.

30 Opfindelsen angår endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af triazolylquinolin-derivater med de nedenfor anførte almene formler Ia, Ib, Ic eller Id eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man omsætter et

35 chlorquinolin-derivat med den almene formel

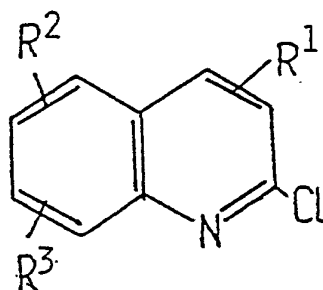
5



(II)

10

eller



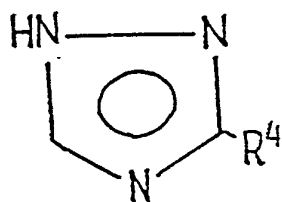
(III)

15

20

hvor R^1 , R^2 og R^3 har de ovenfor angivne betydninger, med en 1,2,4-triazol med den almene formel

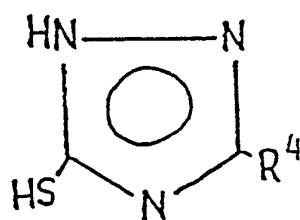
25



(IV)

30

eller

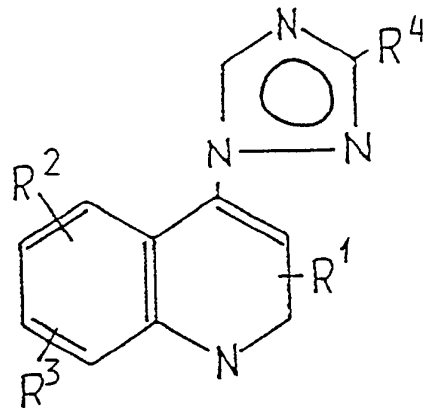


(V)

35

hvor R^4 har den ovenfor angivne betydning, i nærvær eller fravær af et opløsningsmiddel og eventuelt under tilstedeværelse af en syre eller en base ved en temperatur på mellem 0 og 200 °C, og om ønsket isolerer man det herved opnåede produkt i form af den frie base eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

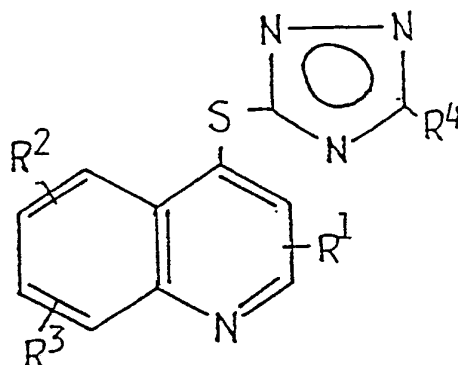
Ifølge en udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstiller man forbindelser med den almene formel



(Ia)

ved at omsætte et 4-chlor-quinolin-derivat med den almene formel (II) med en 1,2,4-triazol med den almene formel (IV), hvori R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger.

Ifølge en anden udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstiller man forbindelser med den almene formel



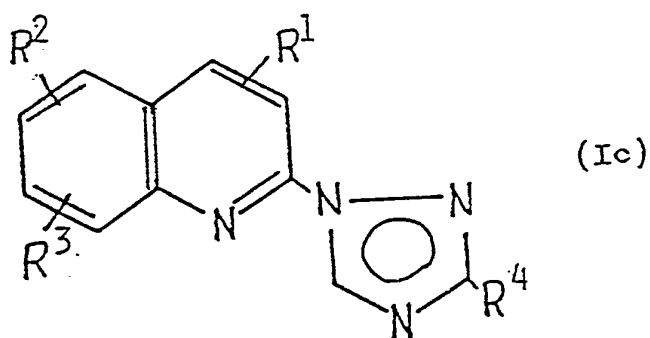
(Ib)

ved at omsætte et 4-chlor-quinolin-derivat med den almene formel (II) med en 3-mercapto-1,2,4-triazol med den almene formel (V), hvori R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger.

5

Ved en tredje udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstiller man forbindelser med den almene formel

10

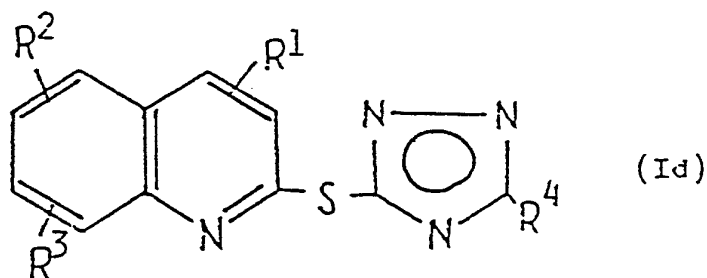


15

20 ved at omsætte en 2-chlor-quinolin med den almene formel (III) med en 1,2,4-triazol med den almene formel (IV), i hvilke formler R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger.

25 Ifølge en fjerde udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstiller man forbindelser med den almene formel

30



35

ved at omsætte et 2-chlor-quinolin-derivat med den almene formel (III) med en 3-mercapto-1,2,4-triazol med den almene formel (V), i hvilke formler R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger.

5

Udgangsmaterialerne, som anvendes ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er i sig selv kendte forbindelser. Der kan anføres følgende litteraturreferencer til udgangsmaterialerne:

10

4-chlor-quinolinerne med den almene formel (II): "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" Vol. 32, Quinolines Part I, side 391 - 398, de deri citerede referencer samt HU patentansøgningerne nr. 3869/82 og nr. 4003/82.

15

2-chlor-quinolinerne med den almene formel (III): "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" Vol. 32, Quinolines Part I, side 387-390; J. Chem. Soc. P.I. 1981 1(5), 1537-1543.

20

1H-1,2,4-triazolerne med den almene formel (IV): HU patentansøgning nr. 4370/83; DE offentliggørelsesskrift nr. 2 802 491; Chem. Ber. 1968, 101 (6), 2033-2036.

25

3(5)-mercapto-1,2,4-triazolerne med den almene formel (V): Liebigs. Ann. Chem. 637, 133 og 135-165 (1960).

30

De hidtil ukendte derivater med den almene formel (I) besidder værdifulde biologiske egenskaber, og de udviser en nyttig analgetisk og antiinflammatorisk virkning. Visse af forbindelserne med den almene formel (I) er særdeles aktive overfor phytopatogene svampeangreb, hvilket er eftervist ved forsøg såvel in vivo som in vitro.

35

Fra Khim.-Farm.Zh.17(7), 798-801 (USSR 1983), svarende til Chemical Abstracts 99, 139866z (1983), kendes en forbindelse, der er nært beslægtet med de omhandlede

forbindelser med formlen (I), nemlig forbindelsen 2-(5-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl-thio)-quinolin-monohydrochlorid. Denne kendte forbindelse er imidlertid kun substitueret i triazol-ringen, medens quinolin-ringen ikke indeholder substitutenter. Det har nu overraskende vist sig, at der ikke opnås nogen aktivitet, hvis der ikke er substituent(er) på quinolin-ringen. Det har også vist sig, at arten af substituent(er) på triazol-ringen er underordnet, hvorimod det er af afgørende betydning, at quinolin-ringen er passende substitueret, idet de mest effektive forbindelser er sådanne, der er substitueret i quinolin-ringens 3-stilling.

Det har vist sig, at forbindelser ifølge opfindelsen med substitution i quinolin-ringen i modsætning til den ovennævnte kendte forbindelse, som ikke er substitueret i quinolin-ringen, udviser gode antiinflammatoriske egenskaber. Den kendte forbindelse udviser kun neuroleptisk, men ikke antiinflammatorisk virkning.

Det har vist sig, at reaktionen imellem på den ene side 4- eller 2-chlor-quinolin-derivater med den almene formel (II) eller (III), som kun omfatter elektron-frastødende substituent(er) (eksempelvis methyl- eller methoxygrupper), og på den anden side 1H-1,2,4-triazoler eller 3(5)-mercapto-1H-1,2,4-triazoler med den almene formel (IV) eller (V) er autokatalytisk, hvilket indebærer, at den saltsyre, som dannes under reaktionens forløb, virker som katalysator. Reaktionen kan også katalyseres af andre syrer, i særdeleshed stærke mineralsyrer eller organiske syrer, eller af sure salte (f. eks. svovlsyre, trifluoreddikesyre eller ammoniumchlorid). Man foretrækker at gennemføre reaktionen i nærværelse af en sådan forbindelse med syrevirkning, i særdeleshed i nærværelse af saltsyre, som kan anvendes i en mængde, der strækker sig fra den katalytiske til den støkiometriske mængde.

Hvis man anvender mindre basiske chlor-quinoliner, som omfatter én eller flere elektron-tiltrækkende grupper (eksempelvis chlor eller trifluormethyl), observerer man ikke en sådan autokatalyse. I dette tilfælde kan man imidlertid lette reaktionsforløbet ved at gennemføre reaktionen i nærværelse af en organisk eller uorganisk base (f. eks. triethylamin, kaliumcarbonat eller natriumhydroxid) i en støkiometrisk mængde eller derover. Dette har også gyldighed i det tilfælde, hvor man anvender 1H-1,2,4-triazolen eller 3(5)-mercapto-1,2,4-triazolen i form af et alkalimetalsalt (eksempelvis et natriumsalt) deraf.

Det har endvidere vist sig, at mercaptogruppen er mere reaktiv end NH-gruppen i triazol-ringen.

Reaktionen, hvorved man fremstiller forbindelser med de almene formler (Ia), (Ib), (Ic) og (Id), gennemføres fortrinsvis i nærværelse af et polært organisk opløsningsmiddel, eksempelvis ethanol, acetone, acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid eller lignende. Som reaktionsmedium kan man også anvende et ikke-polært organisk opløsningsmiddel, f. eks. benzen, toluen, chlorbenzen eller dichlorbenzen, og man kan endvidere arbejde i fravær af et organisk opløsningsmiddel i den smeltede reaktionsblanding.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan gennemføres ved en temperatur på mellem 0 og 200 °C, fortrinsvis mellem 20 og 150 °C. Reaktionstemperaturen vælges ud fra den anvendte metode og de anvendte reaktanters egenskaber.

Det er tilstrækkeligt at omsætte chlor-quinolin-komponenten med en molarækvivalent mængde af 1H-1,2,4-triazolen eller 3(5)-mercapto-1,2,4-triazolen, men reaktionen forløber generelt hurtigere og mere fuldstændigt, hvis man anvender udgangsmaterialet med den almene formel (IV) el-

ler (V) i en mængde svarende til 1-2 molærækvivalenter.

Ifølge en af udførelsesformerne for den omhandlede fremgangsmåde smeltes reaktionskomponenterne, og når reaktio-
5 nen er forløbet til ende, isoleres det dannede produkt. Ved denne udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen dannes produktet i form af det tilsvarende hydrochlorid. Dette direkte reaktionsprodukt behandles med et
10 ikke-polært organisk opløsningsmiddel, f. eks. ether, chloroform, benzen eller hexan, eller det krystalliseres fra et polært opløsningsmiddel, f. eks. ethanol, methanol, acetonitril eller dimethylformamid, eller fra en blanding af polære og ikke-polære opløsningsmidler.

15 Man kan isolere den frie base med den almene formel (I) ved at afkøle reaktionsblandingen, opløse denne i vand eller i en blanding af vand og ethanol (fortrinsvis under tilsætning af en mineralsyre eller en organisk syre) og udfælde produktet ved tilsætning af en organisk eller
20 uorganisk base. Det rå produkt kan krystalliseres fra en blanding af et polært organisk opløsningsmiddel og vand eller fra en blanding af polære og ikke-polære organiske opløsningsmidler.

25 Ifølge en anden udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen omsættes reaktionsdeltagerne i nærværelse af et ikke-polært organisk opløsningsmiddel, eksempelvis benzen, toluen, xylen, hexan, carbontetrachlorid, chlorbenzen eller dichlorbenzen. Når reaktionen er forløbet
30 til ende, frafiltreres produktet, som er udfældet i form af hydrochloridet. Om nødvendigt omkrystalliseres produktet og omdannes til den frie base som beskrevet ovenfor.

Ifølge endnu en udførelsesform for fremgangsmåden ifølge
35 opfindelsen omsættes de to reaktionspartnere i et polært organisk opløsningsmiddel, f. eks. ethanol, ethylenglycol, acetonitril, acetone, ethylmethylketon, dimethylfor-

mamid, dimethylsulfoxid eller iseddikesyre. Produktet isoleres i form af den frie base eller i form af et salt dannet med en mineralsyre.

5 Ved en foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden ifølge opfindelsen gennemføres reaktionen i et polært organisk opløsningsmiddel, f. eks. ethanol, ethylenglycol, acetonitril, acetone, methylethylketon eller dimethylformamid, fortrinsvis i nærværelse af saltsyre.

10

Det sure reaktionsmedium kan enten tilvejebringes ved at indføre en syre (fortrinsvis saltsyre) i reaktionsblandingen eller ved at anvende chlor-quinolin-komponenten i form af et salt (fortrinsvis hydrochloridet) deraf. Det dannede produkt, som er i form af et salt, kan isoleres fra reaktionsblandingen ved anvendelse af én af de ovenfor beskrevne metoder.

20

Ved en anden foretrukken udførelsesform for den omhandlede fremgangsmåde gennemfører man reaktionen i et polært organisk opløsningsmiddel i nærværelse af en molærækvivalent mængde eller en større mængde af en stærk base (eksempelvis triethylamin, kaliumcarbonat, natriumcarbonat eller lignende).

25

Man kan også gennemføre den ovennævnte reaktion ved at anvende triazolen eller mercaptotriazolen med den almene formel (IV) eller (V) i form af et alkalimetalsalt deraf, eksempelvis et natrium- eller kaliumsalt.

30

Strukturen af de omhandlede forbindelser, som fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er karakteriseret og bekræftet ved hjælp af NMR-, IR- og massespektroskopi, og renheden af produkterne er bestemt ved tyndtlagschromatografi, gaschromatografi og væskechromatografi.

35

Forbindelserne med den almene formel (I) besidder værdi-

fulde fysiologiske egenskaber, idet de kan eliminere eller på effektiv måde lindre induceret smerte og inducerede inflammationsprocesser. Den signifikante fordel ved forbindelserne med den almene formel (I) ligger i, at man i det analgetiske og antiinflammatoriske dosisområde ikke observerer nogen ulcerogen virkning eller i det mindste kun observerer en sådan virkning i meget ringe udstrækning.

Ved oral indgivelse bevirker forbindelserne med den almene formel (I) således en effektiv reduktion af akutte inflammationsprocesser. Ifølge metoden beskrevet af Winter [Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)] er carragen-ødem induceret og bedømt på Wistar-hanrotter, som har fastet i 16 timer (legemsvægt 160 - 180 g). Den procentvise inhibering beregnes ud fra de gennemsnitlige ødem-værdier hos de grupper, der er behandlet med henholdsvis en testforbindelse og med det rene bærestof (carboxymethylcellulose, CMS) som kontrol. ED₅₀-værdierne bestemmes ved regressionsanalyse af inhiberingsværdierne. Testforbindelserne indgives igennem en kanyle i maven i form af en 1% suspension i carboxymethylcellulose (CMC) 1 time forud for carragen-injektionen. Testforbindelsernes inhiberende indvirkning på carragen-ødemer er opsummeret i den efterfølgende tabel I.

Testforbindelsernes beskyttende virkning overfor adjuvans-induceret arthritis er vist i den efterfølgende tabel II. I overensstemmelse med metoden beskrevet af Newbold injiceres 0,1 ml fuldstandig Freund's adjuvans (Difco Lab. Mich. USA) i fodsålen på den højre bagpote hos Wistar-rotter, der vejer 160 - 200 g. Bagpoternes volumen måles forud for og 21 dage efter adjuvans-indgivelsen ved hjælp af et kviksølv-plethysmometer. Testforbindelsen indgives til forsøgsdyrene over en periode på 2 uger i en daglig oral dosis på 25 mg/kg. I tabel II har "procentvis inhibering af væksten af potevolumenet" re-

lation til værdien bestemt på dag nr. 21.

I denne adjuvans-arthritis-test, som anses for at være den bedste model-test af rheumatoid arthritis, bevirker forbindelserne ifølge opfindelsen en mere effektiv inhibering af led-deformationer end de kendte referenceforbindelser naproxen og phenylbutazon. Ydermere viser disse forsøg, at forbindelserne ifølge opfindelsen ikke blot er virksomme med hensyn til at helbrede morfologiske deformationer, men at de også på ønskelig og nyttig måde påvirker føddernes funktionstilstand og almentilstand. Desuden påvirkes dyrenes generelle fysiske tilstand.

Den analgetiske virkning af forbindelserne ifølge opfindelsen er afprøvet ved det velkendte varmepladeforsøg (56 °C) på han- og hunmus af CFLP-stammen med en vægt på 18-22 g. Det tidspunkt, hvor den såkaldte afværgereaktion viser sig, bestemmes og sættes i relation til den latens-tid, som måles hos kontrolgruppen (Woolfe og McDonald, 1944). Der anvendes mindst 10 dyr for hver dosis. Testforbindelserne indgives oralt 60 minutter forud for forsøget i form af en 1% methylcellulosesuspension. De fundne resultater er opsummeret i tabel III. Forsøget gennemføres også på separate Wistar-hanrotter med en vægt på 180-210 g, som har fastet i 16 timer. Testforbindelserne suspenderes i 1% carboxymethylcellulose og indgives oralt i en dosis på 10 ml/kg.

Fem timer efter behandlingen aflives dyrene, og deres maver anbringes i en 2,5% formalinopløsning. Antallet og intensiteten af punktformede blødninger og sår bedømmes efter den følgende skala:

- 0 = ingen læsion;
- 1 = enkelte punktformede blødninger (<10);
- 2 = spredte blødninger eller små sår (<2 mm);
- 3 = to eller flere mindre sår (<2 mm);

4 = et eller flere større sår (>2 mm).

I doser på 25 mg/kg og 100 mg/kg udviser forbindelserne ifølge opfindelsen ikke nogen ulcerogen virkning. I akutte forsøg har ED₅₀-værdien for naproxen og indomethacin vist sig at være henholdsvis 20,8 mg/kg og 6,3 mg/kg ved peroral indgivelse.

Den akutte toxicitet af forbindelserne med formlen (I) er bestemt i henhold til den af Litchfield og Wilcoxon beskrevne metode på han- og hunrotter af CFLP-stammen. ED₅₀-værdierne viste sig at variere imellem 500 og 2000 mg/kg ved peroral indgivelse.

Opfindelsen angår også farmaceutiske midler, som er ejendommelige ved, at de som aktiv bestanddel indeholder mindst én forbindelse med den almene formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf i kombination med egnede inerte farmaceutiske bærestoffer i fast eller flydende form.

De farmaceutiske midler ifølge opfindelsen kan fremstilles på i sig selv kendt måde ved at blande mindst én forbindelse med den almene formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf med egnede inerte farmaceutiske bærestoffer på fast eller flydende form.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes indenfor terapien, fortrinsvis til behandling af forskellige reumatiske lidelser, især rheumatoid arthritis, spondylitis, osteoarthrosis og gigt. Den aktive bestanddel kan ved i sig selv kendte metoder fremstilles i former, der egner sig til enteral eller parenteral indgivelse (eksempelvis tabletter, kapsler, dragéer, injektionsopløsninger eller lignende). De farmaceutiske midler ifølge opfindelsen kan eventuelt omfatte et eller flere biologisk aktive materialer ud over den aktive forbindelse med formlen (I).

Midlerne indeholder bærestoffer og excipienser, som generelt anvendes i forbindelse med terapeutiske behandlinger.

5 Doseringen af forbindelserne med formlen (I) kan variere indenfor vide grænser og afhænger af flere faktorer (eksempelvis patientens legemsvægt, alder og almentilstand). Den daglige dosis andrager generelt 10-200 mg/kg legemsvægt (enteral indgivelse) og 1-50 mg/kg (parenteral indgivelse). Disse dosisområder er imidlertid kun illustrative.

15 Forbindelserne med den almene formel (I) har desuden en betydelig antifungal virkning, og de er således virksomme over for phytopatogene svampestammer og sygdomme. De omhandlede forbindelser med formlen (I) er særligt virksomme over for æblemeldug. Aktiviteten af visse af de omhandlede forbindelser med den almene formel (I) over for *Erysiphe graminis* f. sp. *tritici*-stammen er angivet i tabel IV.

Man anvender den følgende testmetode:

25 Drivhusbetingelser: temperatur 20 °C, relativ fugtighed 80%, lysstyrke 6000 lux. Testplanterne (MV-9 efterårshvede) dyrkes i potter (diameter 20 cm) i en 1:1 blanding af sand og perlit. Det gennemsnitlige antal planter pr. potte er 180, og planternes højde er 6-7 cm. Man påfører omkring 8 ml af en vandig suspension af testforbindelsen på planterne ved hjælp af en sprøjte.

30 Infektionsgraden bestemmes efter 8 dage. Aktiviteten beregnes ud fra de procentvise inhiberingsværdier. Som kontrolforbindelser anvendes de kommercielle produkter Fundazol 50 WP og Karathene LC 50.

35 Opfindelsen angår således også fungicide midler, der er ejendommelige ved, at de som aktiv bestanddel indeholder

en effektiv mængde af mindst én af de omhandlede forbindelser med den almene formel (I) eller et syreadditions-salt deraf i kombination med egnede inerte bærere eller fortyndingsmidler i fast eller flydende form.

5

De omhandlede fungicide midler fremstilles ved i sig selv kendte metoder.

10 Fremgangsmåde ifølge opfindelsen til bekæmpelse af svampesygdomme hos planter er ejendommelig ved det i krav 14's kendetegnende del angivne.

15

20

25

30

35

Tabel IAntiinflammatorisk virkning på carragen-induceret ødem
hos rotter

Testfor- bindelse nr.	Dosis mg/kg (p.o.)	Procentvis inhibering af potevolumenet	ED ₅₀ mg/kg (p.o.)
24	12,5	29	
	25,0	37	60,9
	100	58	
25	12,5	18	
	25,0	51	
	50,0	59	38,4
	100,0	69	
27	12,5	15	
	25,0	27	
	50,0	44	59,1
	100,0	65	
29	12,5	27	
	25	33	
	50	52	35,0
	100	86	

30

35

Tabel I (forts.)

5	Testfor- bindelse nr.	Dosis mg/kg (p.o.)	n	Procentvis inhibering af potevolumenet	ED ₅₀ mg/kg (p.o.)
10	32	12,5		26	25,7
		25		55	
		50		69	
15	36	12,5		21	28,1
		25		63	
		50		70	
		100		72	
20	57	12,5		29	30,6
		25		40	
		50		70	
		100		74	
25	58	12,5	10	19	38,5
		25	10	45	
		50	10	61	
		100	10	70	
30	60	12,5	10	10	51,4
		25	10	42	
		50	10	46	
		100	10	61	

Tabel I (forts.)

5	Testfor- bindelse nr.	Dosis mg/kg (p.o.)	n	Procentvis inhibering af potevolumenet	ED ₅₀ mg/kg (p.o.)
		25	10	21	
10	Phenylbu- tazon	50	15	42	
		100	15	45	100,9
		200	15	66	
		12,5	15	33	
		25	15	49	
15	Naproxen	50	15	64	28,7
		100	15	71	
		1	10	28	
		2	10	40	
20	Indomethacin	4	10	47	4,1
		8	10	64	
		12	10	67	

n = antal forsøgsdyr.

25

30

35

Tabel II

Inhiberende virkning på adjuvans-induceret arthritis hos
rotter

5	Testfor-	Dosis		Procentvis inhibering af
	bindelse	mg/kg		væksten af potevolum _{en} et på
	nr.	(p.o.)	n	dag nr. 21
10	20	25	10	28,1
	24	25	10	38,2
	25	25	10	40,3
	27	25	10	40,6
15	29	25	10	35,2
	36	25	12	46,7
	38	25	12	28,4
	57	25	12	17,8
	58	25	12	35,2
20	59	25	12	36,7
	60	25	12	32,1
	84	25	10	35,2
	Phenylbu-			
	tazon	50	15	18,5
25	Naproxen	12,5	15	16,8
		25	15	28,4

n = antal forsøgsdyr

30

35

Tabel III

Varmepladeforsøg med mus

	Testforbindelse nr.	Dosis mg/kg (p.o.)	Forlængelse af reaktions- tid i %
5			
		25	7
10	20	50	18
		100	38
		25	20
	24	50	22
15		100	26
		12,5	17
		25	19
	25	50	30
20		100	38
		25	17
	27	50	39
		100	44
25		25	13
	29	50	24
		100	30
		25	19
30	32	50	26
		100	43
35			

Tabel III (forts.)

	Testforbindelse nr.	Dosis mg/kg (p.o.)	Forlængelse af reaktions- tid i %
5	36	25	16
		50	28
		100	59
10	57	25	34
		50	41
		100	88
15	58	25	34
		50	46
		100	46
20	60	25	21
		50	34
		100	52
	84	25	25
		50	37
25		100	82
	Phenylbutazon	100	29
		150	42
		200	44
30	Naproxen	12,5	25
		25	31
		50	45
		100	49
35			

Tabel IV

In vitro antifungal indvirkning på Erysiphe graminis
testorganisme

5				
Testforbin-	Koncentration	Inhibering	ED ₅₀	
delse nr.	µg/ml	%	µg/ml	
10	37,5	50,6		
	50	72,6		
	75	83,0		
	100	85,3	32,9	
	150	86,8		
	200	90,1		
15	400	99,6		
	25	20,3		
	50	42,8		
	100	76,4	56,9	
20	200	92,7		
	400	90,1		
	25	49,2		
25	50	71,6		
	100	85,1	27,9	
	200	89,5		
	400	99,4		
	12,5	24,9		
30	Karathane	25	46,2	
	LC 50	50	72,7	27,4
		100	87,9	
		50	55,3	
35	Chinoïn fun-	100	72,6	41,2
	dazol 50 WP	200	89,1	
		400	94,6	

Opfindelsen illustreres nærmere ved de følgende ikke-begrænsende eksempler.

Eksempel 1

5

4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7-chlorquinolin

En blanding af 1,98 g 4,7-dichlorquinolin, 1,38 g 1,2,4-triazol og 10 ml dimethylformamid omrøres ved 100 °C i 6 timer, hvorefter reaktionsblandingen udhældes i 100 ml vand og neutraliseres med 1 ml af en koncentreret ammoniumhydroxidopløsning. Produktet, som herved udfældes, frafiltreres og omkrystalliseres fra ethanol. På denne måde opnås 1,61 g af det ønskede produkt svarende til et udbytte på 70%. Smp.: 169-170 °C.

Eksempel 2

20

4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2,8-dimethylquinolin

En blanding af 1,91 g 2,8-dimethyl-4-chlorquinolin og 1,38 g 1,2,4-triazol smeltes ved 120 °C og omrøres i 2 timer. Efter størkning af smelten opløses denne i en blanding af ethanol og vand. Opløsningen udhældes i en opløsning af 0,84 g natriumbicarbonat i 20 ml vand. Det herved udfældede produkt frafiltreres. Der opnås 1,97 g af den ønskede forbindelse svarende til et udbytte på 88%. Smp.: 99-100 °C.

30

Eksempel 3

4-[5(3)-ethyl-1H-1,2,4-triazol-3(5)-yl-mercapto]-2,8-dimethylquinolin

35

En blanding af 1,32 g 4-chlor-2,8-dimethylquinolin, 1,55 g 3(5)-mercapto-5(3)-ethyl-1,2,4-triazol og 20 ml ethanol omrøres ved 30 °C i 20 timer. Derefter udhældes reak-

tionsblandingen i 50 ml vand, og der neutraliseres med 1 ml koncentreret ammoniumhydroxid, hvorpå det udfældede produkt frafiltreres. Der opnås på denne måde 2,41 g af den ønskede forbindelse svarende til et udbytte på 85%.

5 Smp.: 176-177 °C.

Eksempel 4

2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-methylquinolin

10

En blanding af 1,78 g 2-chlor-3-methylquinolin og 0,69 g 1,2,4-triazol smeltes og får lov at henstå i 4 timer ved 120 °C. Derefter bliver smelten afkølet og opløst i 10 ml ethanol, og opløsningen udhældes i 20 ml vand, hvorefter der neutraliseres med 1 ml koncentreret ammoniumhydroxid. Det udfældede produkt frafiltreres, hvorved der opnås 1,49 g af den ønskede forbindelse (71% udbytte). Smp.: 80-81 °C.

15

20 Eksempel 5

2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-4-methylquinolin-hydrochlorid

En blanding af 1,78 g 2-chlor-4-methylquinolin, 0,76 g 1,2,4-triazol og 10 ml chlorbenzen omrøres ved 100 °C i 7 timer. Derefter afkøles reaktionsblandingen, og det udfældede produkt frafiltreres, opløses i 5 ml ethanol og udfældes på ny ved tilsætning af 10 ml ethylether. Det udfældede produkt frafiltreres, hvorved der opnås 1,72 g af den ønskede forbindelse svarende til et udbytte på 70%. Smp.: 193-194 °C.

25

30

Eksempel 6

2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7-chlor-3,8-dimethylquinolin

35

En blanding af 2,26 g 2,7-dichlor-3,8-dimethylquinolin,

1,1 g af natriumsaltet af 1,2,4-triazol og 10 ml dime-
thylformamid omrøres i 25 timer ved 100 °C. Derefter ud-
hældes reaktionsblandingen i 100 ml vand, og det udfælde-
de produkt frafiltreres. Der opnås herved 2,48 g af den
5 ønskede forbindelse (96% udbytte). Smp.: 147-148 °C.

Eksempel 7

10 2-[5(3)-methyl-1H-1,2,4-triazol-3(5)-yl-mercapto]-3-me-
thylquinolin-hydrochlorid

En blanding af 1,78 g 2-chlor-3-methylquinolin, 1,38 g
3(5)-mercapto-5(3)-methyl-1,2,4-triazol og 10 ml chlor-
benzen omrøres ved 100 °C i 2 timer. Reaktionsblandingen
15 afkøles, og det udfældede produkt filtreres fra og vaskes
med diethylether. På denne måde opnås 2,8 g af den
ønskede forbindelse svarende til et udbytte på 96%. Smp.:
190-192 °C.

20 Eksempel 8

2-[1H-1,2,4-triazol-3(5)-yl-mercapto]-4,8-dimethylquino-
lin-hydrochlorid

25 En blanding af 1,92 g 2-chlor-4,8-dimethylquinolin og
1,21 g 3(5)-mercapto-1,2,4-triazol smeltes og holdes ved
120 °C i 1 time. Herefter afkøles reaktionsblandingen, og
den afkølede blanding behandles med 5 ml varm ethanol,
afkøles og filtreres. Herved opnås 1,90 g af den ønskede
30 forbindelse (65% udbytte). Smp.: 201-202 °C.

Eksempel 9

35 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2,8-dimethyl-5-chlorquinolin

En blanding af 2,26 g 4,5-dichlor-2,8-dimethylquinolin,
1,38 g 1,2,4-triazol og 0,1 g 96% svovlsyre omrøres ved

70 °C i 3 timer. Derefter udhældes reaktionsblandingen i 50 ml vand og neutraliseres med 1 ml af en koncentreret ammoniumhydroxidopløsning. Det udfældede produkt frafiltreres og vaskes med vand. På denne måde opnås 2,0 g af den ønskede forbindelse svarende til et udbytte på 77,4%. Smp.: 117-118 °C.

Eksempel 10

10 2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-methyl-7-ethylquinolin

En blanding af 2,05 g 2-chlor-3-methyl-7-ethylquinolin, 1,05 g 1,2,4-triazol-hydrochlorid, 0,69 g 1,2,4-triazol og 10 ml dimethylformamid omrøres i 6 timer ved 100 °C. Derefter udhældes reaktionsblandingen i 100 ml vand, og der neutraliseres, hvorefter råproduktet omkrystalliseres fra en blanding af ethanol og hexan. På denne måde opnås 1,52 g af den ønskede forbindelse (64% udbytte). Smp.: 72-73 °C.

20

Eksempel 11

2-[1H-1,2,4-triazol-3(5)-yl-mercapto]-4-methylquinolin

En blanding af 1,78 g 2-chlor-4-methylquinolin, 1,21 g 3(5)-mercapto-1,2,4-triazol og 10 ml dimethylformamid omrøres ved 40 °C i 3 timer. Derefter udhældes reaktionsblandingen i 100 ml vand, og den herved fremkomne blanding neutraliseres og filtreres. Der opnås på denne måde 2,37 g af den ønskede forbindelse svarende til et udbytte på 98%. Smp.: 96-98 °C.

30

Eksempel 12

35 3-[5(3)-ethyl-1H-1,2,4-triazol-3(5)-yl-mercapto]-3,8-dimethylquinolin

1,91 g 2-chlor-3,8-dimethylquinolin og 1,55 g 3(5)-mercapto-5(3)-ethyl-1,2,4-triazol omsættes med hinanden på samme måde som beskrevet i eksempel 16. Det rå produkt omkrystalliseres fra en blanding af chloroform og ethanol. På denne måde opnås 1,93 g af den ønskede forbindelse (68% udbytte). Smp.: 190-192 °C.

Et antal yderligere forbindelser fremstilles på tilsvarende måde som beskrevet i de foregående eksempler. Forbindelserne og disses data er anført i den efterfølgende tabel V. Tallet, som fremgår af kolonnen "metode", henviser til nummeret på det eksempel, som beskriver fremstillingen af den pågældende forbindelse.

15

20

25

30

35

TABEL V

Forbin- delse nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Metode (%)	Udbytte °C	Smeltepunkt	
5	1	H	7-Cl	H	H	1	70	169-170
	2	H	8-CH ₃	H	H	1	81	142-144
	3	2-CH ₃	H	H	H	1	57	88-89
10	4	2-CH ₃	6-CH ₃	H	H	1	71	110-112
	5	2-CH ₃	8-CH ₃	H	H	1	88	98-100
	6	2-CH ₃	6-Cl	H	H	1	58	173-175
	7	2-CH ₃	8-Cl	H	H	2	97	142-144
15	8	2-CH ₃	5-Cl	8-CH ₃	H	1	88	113-115
	9	2-CH ₃	6-Cl	8-CH ₃	H	2	50	173-175
	10	2-CH ₃	7-Cl	8-CH ₃	H	2	98	147-149
	11	2-CH ₃	5-CH ₃	7-CH ₃	H	1	59	119-121
20	12	2-CH ₃	5-CH ₃	8-CH ₃	H	1	64	120-122
	13	2-CH ₃	6-CH ₃	8-CH ₃	H	1	66	129-131
	14	2-CH ₃	7-CH ₃	8-CH ₃	H	1	62	128-130
	15	H	7-Cl	H	H	3	77	161-162
25	16	2-CH ₃	H	H	H	3	66	181-182
	17	2-CH ₃	6-CH ₃	H	H	3	59	167-169
	18	2-CH ₃	8-CH ₃	H	H	3	71	143-145
	19	2-CH ₃	6-Cl	H	H	3	68	194-195
30	20	2-CH ₃	8-Cl	H	H	3	88	199-200
	21	2-CH ₃	5-Cl	8-CH ₃	H	3	78	184-186
	22	2-CH ₃	6-Cl	8-CH ₃	H	3	66	197-199
35	23	2-CH ₃	7-Cl	8-CH ₃	H	3	79	168-170

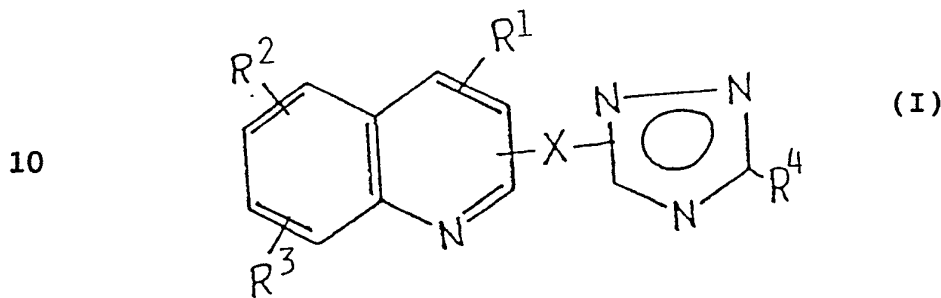
Forbin- delse nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Metode (%)	Udbytte °C	Smeltepunkt °C	
5	24	H	7-Cl	H	CH ₃	3	65	227-228
	25	2-CH ₃	H	H	CH ₃	9	82	175-177
	26	2-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	9	78	181-182
	27	2-CH ₃	8-CH ₃	H	CH ₃	9	85	198-200
10	28	2-CH ₃	6-Cl	8-CH ₃	CH ₃	9	99	207-208
	29	2-CH ₃	7-Cl	8-CH ₃	CH ₃	9	62	191-193
	30	H	7-Cl	H	CH ₂ CH ₃	3	79	154-156
	31	2-CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	3	44	135-137
15	32	2-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	3	36	171-172
	33	2-CH ₃	8-CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	3	85	176-177
	34	2-CH ₃	6-Cl	8-CH ₃	CH ₂ CH ₃	9	44	191-193
	35	2-CH ₃	7-Cl	8-CH ₃	CH ₂ CH ₃	9	72	155-156
20	36	3-CH ₃	H	H	H	10	71	79-80
	37	3-CH ₃	6-CH ₃	H	H	10	68	88-90
	38	3-CH ₃	7-CH ₃	H	H	10	87	79-80
	39	3-CH ₃	8-CH ₃	H	H	6	30	99-101
25	40	3-CH ₃	6-CH ₂ CH ₃	H	H	10	58	81-83
	41	3-CH ₃	7-CH ₂ CH ₃	H	H	10	64	72-73
	42	3-CH ₃	8-CH ₂ CH ₃	H	H	10	41	79-80
	43	3-CH ₃	6-Cl	H	H	6	99	148-150
30	44	3-CH ₃	7-Cl	H	H	6	98	119-120
	45	3-CH ₃	5-CH ₃	7-CH ₃	H	10	70	137-139
	46	3-CH ₃	6-CH ₃	7-CH ₃	H	10	62	117-119
	47	3-CH ₃	5-CH ₃	8-CH ₃	H	10	51	138-140
35	48	3-CH ₃	6-CH ₃	8-CH ₃	H	10	84	126-128

Forbin- delse nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Metode (%)	Udbytte °C	Smeltepunkt °C	
5	49	3-CH ₃	7-CH ₃	8-CH ₃	H	10	76	118-119
	50	3-CH ₃	6-Cl	8-CH ₃	H	6	90	194-195
	51	3-CH ₃	7-Cl	8-CH ₃	H	6	96	147-148
10	52	4-CH ₃	H	H	H	10	99	111-113
	53	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	10	71	134-136
	54	4-CH ₃	7-CH ₃	H	H	6	66	134-135
	55	4-CH ₃	8-CH ₃	H	H	6	63	124-126
	56	4-CH ₃	7-Cl	H	H	6	66	193-195
15	57	3-CH ₃	H	H	H	11	62	144-145
	58	3-CH ₃	6-CH ₃	H	H	11	84	165-166
	59	3-CH ₃	7-CH ₃	H	H	11	99	170-171
20	60	3-CH ₃	8-CH ₃	H	H	12	60	124-125
	61	3-CH ₃	6-Cl	H	H	11	80	188-190
	62	3-CH ₃	7-Cl	H	H	11	80	213-215
	63	3-CH ₃	6-Cl	8-CH ₃	H	12	60	190-192
	64	3-CH ₃	7-Cl	8-CH ₃	H	12	68	205-206
25	65	4-CH ₃	H	H	H	11	98	96-98
	66	4-CH ₃	6-CH ₃	H	H	12	92	125-126
	67	4-CH ₃	7-CH ₃	H	H	12	74	134-136
30	68	4-CH ₃	8-CH ₃	H	H	12	50	135-137
	69	4-CH ₃	7-Cl	H	H	12	83	158-160
	70	3-CH ₃	H	H	CH ₃	11	84	211-212
	71	3-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	12	74	215-216
35	72	3-CH ₃	7-CH ₃	H	CH ₃	11	85	204-205
	73	3-CH ₃	8-CH ₃	H	CH ₃	12	74	212-213

Forbin- delse nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Metode (%)	Udbytte °C	Smeltepunkt	
5	74	3-CH ₃	6-Cl	H	CH ₃	12	79	213-215
	75	3-CH ₃	7-Cl	H	CH ₃	12	74	205-206
	76	3-CH ₃	6-Cl	8-CH ₃	CH ₃	12	40	226-227
	77	3-CH ₃	7-Cl	8-CH ₃	CH ₃	12	87	228-230
10	78	4-CH ₃	H	H	CH ₃	11	78	172-174
	79	4-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₃	11	74	189-190
	80	4-CH ₃	7-CH ₃	H	CH ₃	12	59	172-174
	81	4-CH ₃	8-CH ₃	H	CH ₃	12	67	188-190
15	82	4-CH ₃	7-Cl	H	CH ₃	11	79	179-180
	83	3-CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	11	85	187-189
	84	3-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	12	68	209-211
	85	3-CH ₃	7-CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	11	57	145-146
20	86	3-CH ₃	8-CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	12	68	190-192
	87	3-CH ₃	6-Cl	H	CH ₂ CH ₃	12	67	203-205
	88	3-CH ₃	7-Cl	H	CH ₂ CH ₃	11	73	191-193
	89	3-CH ₃	6-Cl	8-CH ₃	CH ₂ CH ₃	12	50	185-186
25	90	3-CH ₃	7-Cl	8-CH ₃	CH ₂ CH ₃	12	72	214-215
	91	4-CH ₃	H	H	CH ₂ CH ₃	11	92	130-131
	92	4-CH ₃	6-CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	12	37	132-133
	93	4-CH ₃	7-CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	12	60	117-118
30	94	4-CH ₃	8-CH ₃	H	CH ₂ CH ₃	12	63	154-156
	95	4-CH ₃	7-Cl	H	CH ₂ CH ₃	12	63	149-152

P a t e n t k r a v :

1. Triazolylquinolin-derivater, k e n d e t e g n e t
5 ved, at de har den almene formel



15 hvori

R^1 er hydrogen eller methyl;

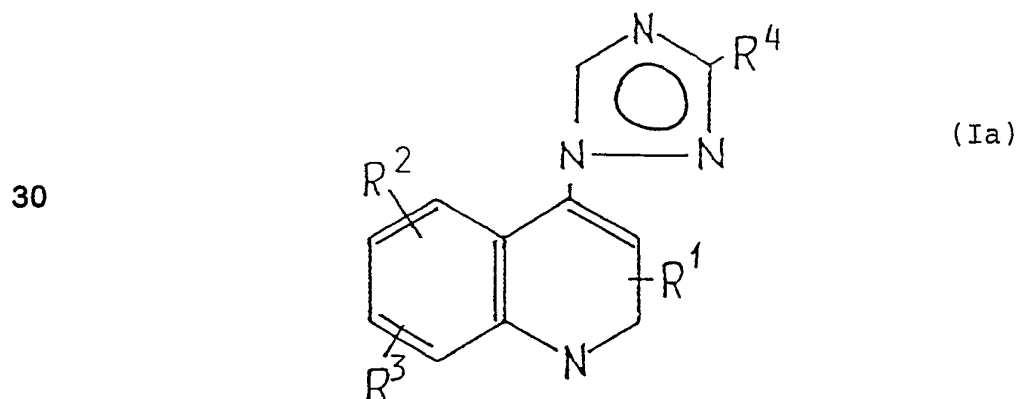
R^2 er hydrogen, halogen eller C_{1-4} alkyl;

R^3 er hydrogen eller C_{1-4} alkyl;

R^4 er hydrogen, methyl eller ethyl og

20 X er en valensbinding eller -S-, idet mindst én af
substituenterne R^1 , R^2 og R^3 er forskellig fra hydrogen,
og syreadditionssalte heraf.

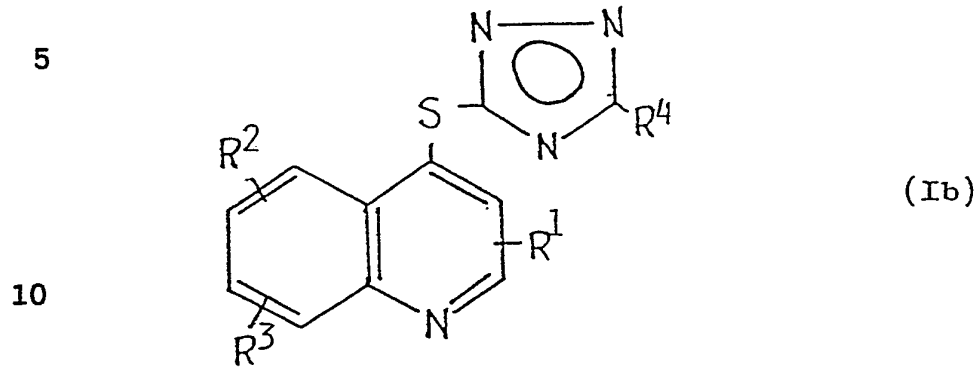
2. Triazolylquinolin-derivater ifølge krav 1, k e n d e -
25 t e g n e t ved, at de har den almene formel



35

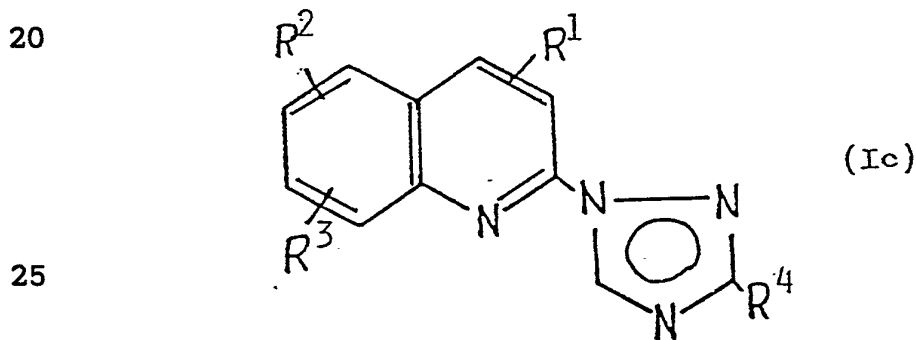
hvori R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de i krav 1 angivne betyd-
ninger, og syreadditionssalte heraf.

3. Triazolylquinolin-derivater ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at de har den almene formel



15 hvori R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de i krav 1 angivne betydninger, og syreadditionssalte heraf.

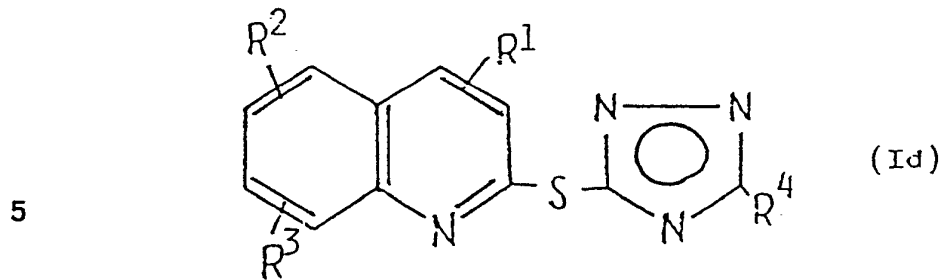
4. Triazolylquinolin-derivater ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at de har den almene formel



30 hvori R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de i krav 1 angivne betydninger, og syreadditionssalte heraf.

5. Triazolylquinolin-derivater ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at de har den almene formel

35



10 hvori R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de i krav 1 angivne betydninger og syreaddⁱtioⁿssalt^e heraf.

6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er valgt blandt

15 4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-7-chlorquinolin,

4-(1H-1,2,4-triazol-3(5)-yl-thio)-2-methyl-8-chlor-quinolin,

20 4-[5(3)-methyl-1H-1,2,4-triazol-3(5)-yl-thio]-7-chlor-quinolin,

4-[5(3)-methyl-1H-1,2,4-triazol-3(5)-yl-thio]-2-methylquinolin,

25 4-[5(3)-methyl-1H-1,2,4-triazol-3(5)-yl-thio]-2,8-dimethylquinolin,

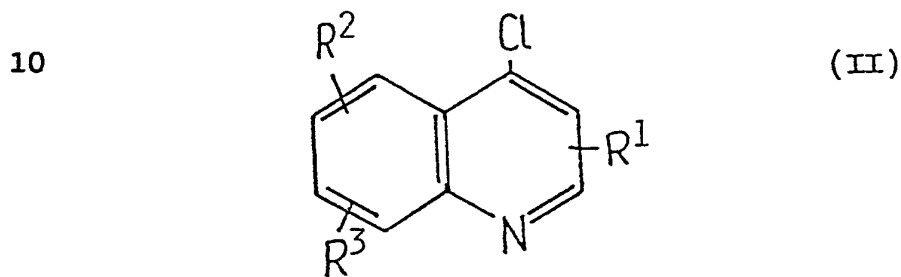
30 4-[5(3)-methyl-1H-1,2,4-triazol-3(5)-yl-thio]-2,8-dimethyl-7-chlorquinolin,

2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)-3-methylquinolin,

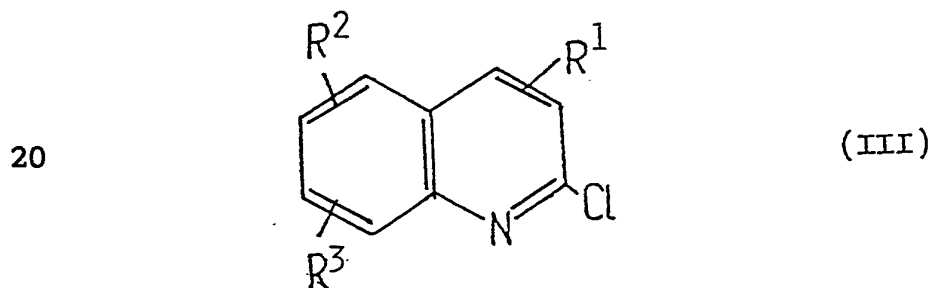
2-(1H-1,2,4-triazol-3(5)-yl-thio)-3,6-dimethylquinolin og

35 2-(1H-1,2,4-triazol-3(5)-yl-thio)-3,7-dimethylquinolin.

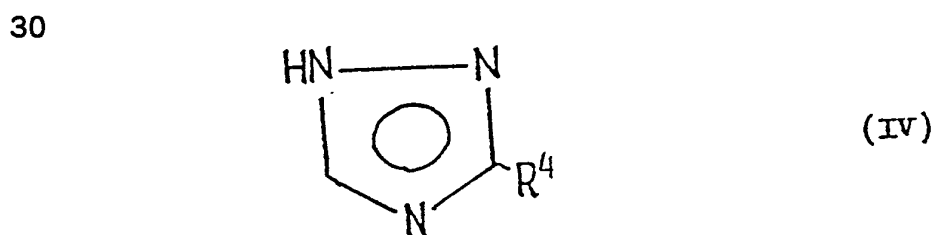
7. Fremgangsmåde til fremstilling af triazolylquinolin-derivater med de almene formler Ia, Ib, Ic eller Id ifølge krav 2, 3, 4 eller 5 eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, k e n- d e t e g n e t ved, at
 5 man omsætter et chlorquinolin-derivat med den almene formel



15 eller

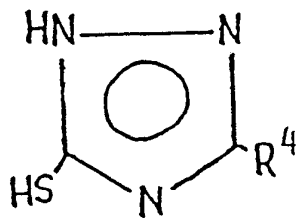


25 hvori R¹, R² og R³ har de i krav 1 angivne betydninger, med en 1,2,4-triazol med den almene formel



35 eller

5



(v)

10 hvori R^4 har den i krav 1 angivne betydning, i nærvær el-
 ler fravær af et opløsningsmiddel og eventuelt under
 tilstedeværelse af en syre eller en base ved en tempera-
 tur på mellem 0 og 200 °C, hvorefter man om ønsket iso-
 15 lerer det opnåede produkt i form af den frie base eller
 et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 7 til fremstilling af for-
 bindelser med den almene formel (Ia), k e n d e t e g -
 n e t ved, at man omsætter et 4-chlorquinolin-derivat med
 20 den almene formel (II) med en 1,2,4-triazol med den alme-
 ne formel (IV).

9. Fremgangsmåde ifølge krav 7 til fremstilling af for-
 bindelser med den almene formel (Ib), k e n d e t e g -
 25 n e t ved, at man omsætter et 4-chlorquinolin-derivat med
 den almene formel (II) med en 3-mercapto-1,2,4-triazol
 med den almene formel (V).

10. Fremgangsmåde ifølge krav 7 til fremstilling af for-
 30 bindelser med den almene formel (Ic), k e n d e t e g -
 n e t ved, at man omsætter en 2-chlorquinolin med den al-
 mene formel (III) med en 1,2,4-triazol med den almene
 formel (IV).

35 11. Fremgangsmåde ifølge krav 7 til fremstilling af for-
 bindelser med den almene formel (Id), k e n d e t e g -
 n e t ved, at man omsætter et 2-chlorquinolin-derivat med

den almene formel (III) med en 3-mercapto-1,2,4-triazol med den almene formel (V).

- 5 12. Farmaceutisk middel, k e n d e t e g n e t ved, at det som aktiv bestanddel indeholder mindst én forbindelse med den almene formel (I) ifølge krav 1 eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf i kombination med egnede inerte farmaceutiske bærestoffer i fast eller flydende form.
- 10 13. Fungicid, k e n d e t e g n e t ved, at det som aktiv bestanddel indeholder en effektiv mængde af mindst én forbindelse med den almene formel (I) ifølge krav 1 eller et syreadditionssalt deraf i kombination med egnede inerte bærestoffer eller fortyndingsmidler i fast eller flydende form.
- 15 14. Fremgangsmåde til bekæmpelse af svampesygdomme hos planter, k e n d e t e g n e t ved, at man påfører planterne, dele af planterne eller planternes omgivelser en effektiv mængde af et fungicid ifølge krav 13.

25

30

35