



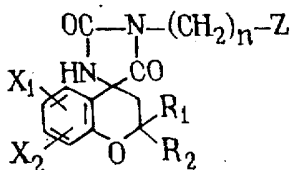
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 3856860/23-04
(22) 29.01.85
(31) 13442/84
(32) 30.01.84
(33) JP
(46) 23.03.89. Бюл. № 11
(71) Эйсай Ко., Лтд (JP)
(72) Норио Минами, Масаюки Матукура,
Коитиро Уеда, Сатору Танака
и Тосидзи Игараси (JP)
(53) 547.781.785.07(088.8)
(56) Вейганд-Хильгетаг. Методы экспери-
мента в органической химии. М.:
Химия, 1968, с.413.

- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ГИДАНТОИНА
(57) Изобретение относится к гете-
роциклическим соединениям, в част-
ности, к получению производных гидан-
тоина формулы 1



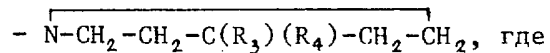
1

Изобретение относится к способу получения новых производных гидантоина, обладающих антиаритмической активностью.

Цель изобретения - синтез новых соединений, по своей активности превосходящих антиаритмическую активность структурного аналога.

Пример 1. 2,2-Диметил-6-фтор-1'-[3-(-4-оксиперидино)про-

где X_1 и X_2 - одинаковые или различные, каждый атом водорода, атом галогена, низший алкил или нитро-группа, R_1 и R_2 - одинаковые или различные, каждый атом водорода или низший алкил, n - 2-7, Z - либо группа формулы



R_3 и R_4 - одинаковые или различные, каждый низший алкил, либо Z -

группа формулы $-\overline{N-CH_2-CH_2-C(R_5)(R_6)-CH_2-CH_2}$, где R_5 и R_6 - одинаковые или различные, и каждый атом водорода, атом фенила или группа формулы OR_7 , где R_7 - атом водорода или низший алкил, обладающих антиаритмической активностью. Цель изобретения - выявление новых более активных соединений. Получение их ведут из соединения формулы 1, где Z - только атом галогена, а X_1 , X_2 , R_1 , R_2 и n - указано выше и соединения формулы HZ, где Z - показано выше. 7 табл.

2

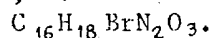
пил (спиро) хроман-4,4'-имидазолидин]-2',5'-дион.

1. 2,2-Диметил-6-фтор-1'-(3-бромпропил) спиро (хроман-4,4'-имидазолидин)-2',5'-дион.

1,0 г (25 мМ) гидрида натрия (60% суспензия в минеральном масле) добавляют в раствор 6,6 г (25 мМ) 2,2-диметил-6-фтор-спиро (хроман-4,4'-

-имидазолонин)-2', 5'-диона и к раствору 10,1 г (50 мМ) 1,3-дибромпропана в 70 мл диметилформаида при 15-30°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную жидкость выливают в лед/воду. После экстрагирования этилацетатом полученный в результате слой этилацетата промывают водой и высушивают затем над сульфатом магния. Растворитель отгоняют при низком давлении. 12,7 остатка очищают при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявитель: дихлорметан-этанол) и получают 6,95 г (выход 72,2%) целевого продукта. Т.пл. 190-192°C.

Найдено, %: С 49,63; Н 4,59; N 7,15.



Вычислено, %: С 49,87; Н 4,71; N 7,27.

ЯМР-спектр (CDCl₂) δ : 1,31 (3Н, с); 1,50 (3Н, с); 2,02 (1Н, д, J = 16 Гц); 2,24 (2Н, к, J = 8 Гц); 2,60 (1Н, д, J = 16 Гц); 3,40 (2Н, т, J = 8 Гц); 3,74 (2Н, т, J = 8 Гц); 6,36 (1Н, с); 6,45-7,10 (3Н, м).

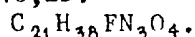
2. 2,2-Диметил-6-фтор-1'-[3-(4-оксипиперидино) пропил (спиро) хроман-4,4'-имидазолидин]-2', 5'-дион.

6,0 г (15,6 мМ) бромистого соединения, полученного в примере 1, 3,15 г (31,2 мМ) 4-оксипиперидина, 4,31 г (31,2 мМ) карбоната кальция и раствор небольшого количества йодида калия в 70 мл диметилформаида вводят во взаимодействие при 80°C в течение 5 ч. Реакционную жидкость выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Полученный в результате слой этилацетата промывают водой, а затем высушивают над сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток кристаллизуют из этанол/этилацетата. Получают 5,85 г (92,6%) целевого продукта. Этот продукт затем преобразовывают в его хлористоводородную соль обычным способом.

Т.пл. 211-213°C (свободная форма 195-197°C (хлористоводородная соль)).

Найдено, %: С 61,92; Н 7,01;

N 10,25.



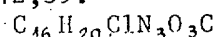
Вычислено, %: С 62,20; Н 6,96; N 10,36.

ЯМР-спектр (CDCl₃) δ : 1,32 (3Н, с); 1,52 (3Н, с); 1,60-300 (14Н, м); 3,62 (2Н, т, J = 8 Гц); 3,45-3,80 (1Н, м); 6,50-7,10 (3Н, м).

Пример 2. 8-Хлор-1'-(3-диметиламинопропил) спиро(хроман-4,4'-имидазолидин)-2', 5'-дион.

240 мг (6 мМ) гидрида натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле) добавляют к раствору 1,52 г (6 мМ) 8-хлор-спиро(хроман-4,4'-имидазолидин)-2', 5'-диона в 30 мл диметилформаида при 5°C. Смесь перемешивают в течение 10 мин. Затем к этому раствору по каплям добавляют в течение 10 мин при комнатной температуре раствор 802 мг (6,6 мМ) 3-диметиламинопропилхлорида в 3 мл диметилформаида. Реакцию проводят при 80-90°C в течение 5 ч. Реакционную жидкость выливают в лед/воду и экстрагируют этилацетатом. Полученный в результате слой этилацетата промывают водой, а затем высушивают над сульфатом магния. Раствор отгоняют при пониженном давлении. 2,65 г остатка очищают при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (проявитель: дихлорметан-этанол) и получают 1,60 г (выход 79,0%) целевого продукта. Этот продукт затем превращают в его хлористоводородную соль обычным способом. Т.пл. 158-159°C (свободная форма); 202-204°C (хлористоводородная соль).

Найдено, %: С 56,84; Н 5,93; N 12,39.



Вычислено, %: С 56,89; Н 5,97; N 12,44.

ЯМР-спектр (CDCl₃) δ : 1,60-1,96 (2Н, м), 2,14 (6Н, с) 2,00-2,44 (4Н, м), 3,58 (2Н, т, J = 8 Гц), 4,18-4,44 (1Н, м), 4,64-4,98 (1Н, м), 6,16 (1Н, с), 6,60-7,02 (2Н, м), 7,16-7,36 (1Н, м).

Примеры 3-77. 1. Промежуточные соединения, показанные в табл. 1 и 2 получены так, как в примере 1.1.

2. Целевые соединения, показанные в табл.3 и 4, получены так, как в примере 1.2 или в примере 2.

Результаты следующих фармакологических испытаний показывают эффективность предлагаемых соединений.

Пример 78 (экспериментальный).

1. Вызванная хлороформом аритмия (мышь).

При помощи описанного метода у мышей была вызвана желудочковая аритмия.

Мышей помещают в устройство, заполненное газообразным хлороформом. После смерти желудочковый пульс считают по записи электрокардиограммы. Антиаритмическую активность проверяемого соединения определяют на основе эффекта облегчения тахикардии. Летальную дозу, токсическую дозу и минимальную эффективную дозу каждого соединения определяют введением экспериментальных доз при обычном соотношении 2. Соединения испытывают введением двумя способами, т.е. перорально и внутривенно. Из полученных результатов сделан вывод об относительном пероральном воздействии этих соединений. Время выдержки получают из наблюдаемых медицинских эффектов, когда меняется временной интервал между введением соединения и обработкой мышей хлороформом. В табл.5 приведены результаты (эффективная доза при аритмии и летальная доза) экспериментов, когда проверяемое соединение вводят мышам перорально за 1 ч до обработки их хлороформом. В качестве сравнительных стандартных медицинских препаратов используют хинидин, дизопирамид и фенитоин.

Из табл.1 видно, что антиаритмическая активность предлагаемых соединений значительно превышает активность сравнительных соединений, а коэффициент безопасности предлагаемых соединений (отношение летальной дозы и эффективной дозы) выше коэффициента безопасности сравнительных соединений.

Воздействие этих предложенных соединений длится 3-6 ч после перорального введения.

2. Вызванная аконитином аритмия (мышь).

Мышам вводят токсическую дозу аконитина и исследуют вызванную этой дозой желудочковую экстрасистолу. Если при помощи внутрибрюшного введения мышам вводят 0,1 мкг/кг аконитина, то в общем случае желудочковая тахикардия возникает че-

рез 20 мин. Проверяемое соединение в таких же дозах, как в примере 78.1, вводят мышам перорально и после определенного промежутка времени вводят инъекцией аконитин. Исследуют появление аритмии и желудочковую экстрасистолу считают из электрокардиограммы для определения антиаритмической активности. В табл.6 приведены результаты испытаний, при которых проверяемое соединение или сравнительное стандартное лекарство (хинидин или дизопирамид) вводят перорально за 1 ч до внутрибрюшной инъекции 0,1 мг/кг аконитина.

Эффективная доза, приведенная в табл.2, это та доза, которая необходима для лечения вызванной аконитином желудочковой тахикардии с тем, чтобы обеспечить отношение нормального синусового ритма к желудочковому пульсу 1:1. Большинство проверяемых соединений проявляют свое действие в количествах, значительно меньших чем количество хинидина или дизопирамида.

Когда эти соединения используют в количествах, больших чем эффективное количество, показанное в табл.2, то вызванная аконитином желудочковая аритмия нормализовалась до восстановления нормального синусового ритма. Этот эффект длится почти 6 ч после перорального введения.

3. Острая токсичность (крысы).

Испытания на острую токсичность на крысах (пероральное введение) проводят при использовании типичных предлагаемых соединений, т.е. 6-хлор-2,2-диметил-1'-[3-(4-оксипиперидино)пропил(спиро)хроман-4,4'-имидазолидин]-2', 3'-дион (соединение 1) и 2,2-диметил-6-фтор-1'-[3-(4-оксипиперидино)пропил(спиро)хроман-4,4'-имидазолидин]-2', 5'-дион (соединение 2).

Результаты испытаний сведены в табл.7.

Результаты описанных испытаний доказывают, что предлагаемые соединения имеют замечательную длину антиаритмическую активность, низкую токсичность и большой коэффициент безопасности и они могут использоваться как предпочтительные антиаритмические агенты.

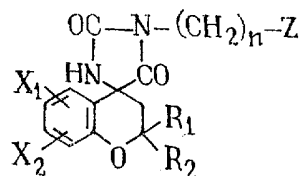
Антиаритмический механизм предлагаемых соединений исследуют на базе воздействий на потенциал действия и потенциал покоя извлеченного миокарда морских свинок и свиней при помощи микроэлектродов. В результате установлено, что предлагаемые соединения снижают скорость нарастания потенциала действия, хотя они не оказывают никакого влияния на потенциал покоя. В частности, когда электрическая стимуляция сильная, тормозящее действие на потенциал действия также сильное. Это свойство обычно для антиаритмических агентов класса 2 (хинидин, дизопирамид). Этот факт указывает, что механизм и болезни, для которых предлагаемые соединения являются эффективными (т.е. наджелудочковая и желудочковая аритмия), одинаковы для этих соединений и антиаритмических агентов класса 2.

Одним из фармакологических свойств предлагаемых соединений является то, что они по существу не тормозят сокращение миокарда. Это свойство очень привлекательно при использовании этих соединений в качестве антиаритмических агентов. Более конкретно, хинидин и дизопирамид уменьшают способность сокращения миокарда в несколько раз больше того, что необходимо для реализации антиаритмических воздействий. Однако предлагаемые соединения не оказывают влияния на способность сокращения миокарда даже в количестве, которое в 10 раз превышает эффективную дозу для антиаритмии.

Предлагаемые соединения эффективны для лечения и профилактики различных типов аритмии, таких как желудочковая аритмия и предсердная (наджелудочковая) аритмия.

При использовании предлагаемых соединений в качестве антиаритмических агентов они вводятся перорально или парентерально (внутримышечно, подкожно или внутривенно). Дозировка меняется в зависимости от пациента, симптомов и возраста и жестко не ограничивается. Однако дозировка должна быть 1-1000 мг/сут, предпочтительно 100-300 мг/сут для взрослых.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я
Способ получения производных гидантона общей формулы



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

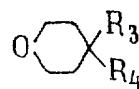
где X_1 и X_2 - одинаковые или различные, каждый водород,

галоген, низший алкил или нитрогруппа;

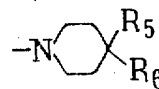
R_1 и R_2 - одинаковые или различные, каждый водород или низший алкил;

n - целое число от 2 до 7;

Z - либо группа формулы

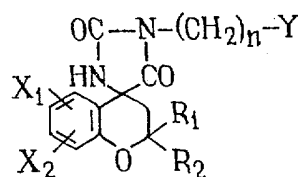


где R_3 и R_4 - одинаковые или различные, каждый низший алкил, либо Z -группа формулы



где R_5 и R_6 - одинаковые или различные, каждый водород, фенил или группа формулы - OR_7 ; где R_7 - водород или низший алкил,

отличающийся тем, что соединение общей формулы IV.



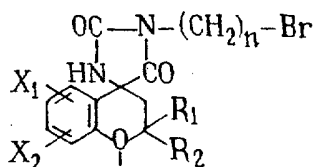
где X_1 , X_2 ,

R_1 , R_2 и n имеют указанные значения;

Y - галоген,

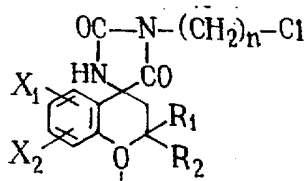
подвергают взаимодействию с соединением формулы NZ , где Z имеет указанные значения.

Т а б л и ц а 1

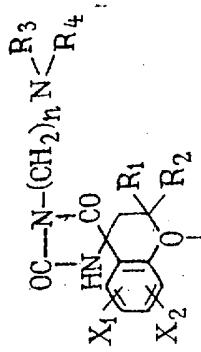




X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	n	Т.пл., °С	Элементарный анализ (верхний столбец: вычислено, нижний столбец: найдено)		
						С, %	Н, %	Н, %
6-F	H	CH ₃	CH ₃	4	144-146	51,14	5,05	7,02
						51,38	5,16	7,01
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	191-194	47,84	4,52	6,97
						48,10	4,53	7,02
7-OCH ₃	8-CH ₃	CH ₃	CH ₃	3	211-213	52,56	5,64	6,81
6-Cl	H	H	H	3	181-183	52,27	5,60	6,54
						45,01	3,78	7,50
6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	172-174	45,26	3,80	7,62
						50,31	5,16	6,52
6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	201-203	50,47	5,15	6,45
						48,54	4,35	7,55
6-F	H	CH ₃	CH ₃	6	97,5-99,5	48,73	4,37	7,51
						53,40	5,66	6,55
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	4	183-186	53,42	5,67	6,52
						49,12	4,85	6,74
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	5	181-184	49,37	4,89	6,57
						50,31	5,16	6,52
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	6	120,5-122	50,19	5,17	6,48
						51,42	5,45	6,31
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	7	125-126	51,37	5,37	6,39
						52,47	5,73	6,12
6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	171-173	52,57	5,81	6,07
						50,31	5,16	6,52
						50,27	5,08	6,51

Т а б л и ц а 2




X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	n	Т.пл., °С	Элементарный анализ (верхний столбец: вычислено, нижний столбец: найдено)		
						С, %	Н, %	Н, %
6-Cl	H	CH ₃	H	3	146-148	52,50	4,70	8,16
						52,65	4,77	8,08
6-F	H	CH ₃	H	3	143-145	55,14	4,94	8,57
						55,32	4,98	8,43
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	204-206	53,80	5,08	7,84
						53,93	5,12	7,73

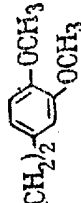
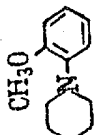


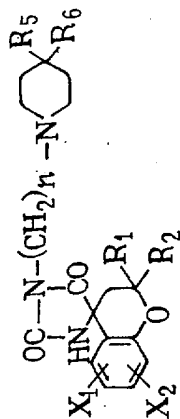
При- мер	X_1	X_2	R_1	R_2	R_3	R_4	Т. пл., °C	Молекулярная формула	Элементарный анализ (верх- ний столбец: вычислено, нижний столбец: найдено)		
									C, %	H, %	N, %
3	6-Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	300	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₂ O ₃ ·HCl	51,34 51,52	5,65 5,77	11,23 11,35
4	6-Cl	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	300	C ₁₇ H ₂₂ ClN ₂ O ₃ ·HCl	52,58 52,37	5,97 5,98	10,82 10,75
5	6-F	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	300	C ₁₆ H ₂₀ FN ₂ O ₃ ·HCl	51,34 51,57	5,65 5,56	11,23 11,34
6	6-Cl	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	270-272	C ₁₈ H ₂₄ ClN ₂ O ₃ ·HCl	53,73 53,88	6,26 6,13	10,44 10,45
7	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	269-270	C ₁₈ H ₂₄ ClN ₂ O ₃ ·HCl	53,73 53,84	6,26 6,19	10,44 10,35
8	6-Cl	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	262-263	C ₁₈ H ₂₄ ClN ₂ O ₃ ·HCl	53,73 53,89	6,26 6,20	10,44 10,47
9	6-Cl	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	230-241	C ₂₁ H ₂₈ ClN ₂ O ₃ ·HCl	57,01 58,95	6,38 6,27	9,50 9,61
10	6-Br	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	277-279	C ₁₈ H ₂₄ BrN ₂ O ₃ ·HCl	48,50 48,29	5,65 5,73	9,43 9,21
11	6-Cl	H		CH ₃	CH ₃	CH ₃	Макс.	C ₂₀ H ₂₆ ClN ₂ O ₃ ·HCl	56,08 56,02	6,12 6,17	9,81 9,75
12	6-F	8-NO ₂	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	274-276	C ₁₈ H ₂₃ FN ₂ O ₃ ·HCl	52,11 52,24	5,83 5,75	13,51 13,59
13	6-F	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	146-169	C ₁₈ H ₂₄ FN ₂ O ₃ ·HCl	56,17 56,23	6,55 6,51	10,92 10,75
14	6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	203-205	C ₂₀ H ₂₈ ClN ₂ O ₃ ·HCl	60,98 60,73	7,16 7,08	10,67 10,62
15	6-F	H	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Макс.	C ₁₇ H ₂₂ FN ₂ O ₃ ·HCl	54,91 54,78	6,23 6,15	11,30 11,21
16	6-F	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	154-156	C ₁₉ H ₂₆ FN ₂ O ₃	62,79 62,74	7,21 7,28	11,56 11,49

Продолжение табл.3


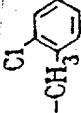
При- мер	X ₄	X ₂	R ₁	R ₂	n	R ₃	R ₄	Т.пл., °С	Молекулярная формула	Элементарный анализ (верх- ний столбец: вычислено, нижний столбец: найдено)		
										С, %	Н, %	Н, %
17	6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	206-208	C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O ₃ ·HCl	57,07	6,81	10,51
18	6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	122-124	C ₂₁ H ₃₀ FN ₃ O ₃	56,98	6,95	10,35
19	6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	230-233	C ₂₁ H ₃₀ FN ₃ O ₃ ·HCl	64,43	7,72	10,73
20	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	99-100	C ₂₀ H ₂₈ FN ₃ O ₃	64,43	7,82	10,67
21	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	232-235	C ₂₀ H ₂₈ FN ₃ O ₃ ·HCl	58,94	7,30	9,82
22	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	235-237	C ₂₂ H ₃₂ FN ₃ O ₃ ·HC	58,75	7,25	9,60
23	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3			235-238	C ₂₀ H ₂₅ FN ₃ O ₄ ·HCl	63,64	7,48	11,13
24	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	H	(CH ₂) ₃ OH	138-139	C ₁₉ H ₂₆ F ₂ N ₃ O ₄	63,54	7,54	11,02
25	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	H	(CH ₂) ₃ OH	187-189	C ₁₉ H ₂₆ FN ₃ O ₄ ·HCl	58,03	6,82	10,15
26	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	(CH ₂) ₃ OH	(CH ₂) ₃ OH	198-200	C ₂₀ H ₃₀ FN ₃ O ₅ ·HCl	57,82	7,11	9,95
27	6-Cl	H	H	H	3	CH ₃	CH ₃	131-133	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	59,79	7,30	9,51
28	6-Cl	H	H	H	3	CH ₃	CH ₃	279-281	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ ·HCl	59,57	7,25	9,27
29	8-Cl	H	H	H	3	CH ₃	CH ₃	158-159	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₃ O ₃	56,14	6,13	9,28
30	8-Cl	H	H	H	3	CH ₃	CH ₃	202-203	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ ·HC	55,94	6,40	9,54
31	6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	234-235	C ₁₇ H ₂₂ FN ₃ O ₃ ·HCl	60,14	6,91	11,07
32	H	H	H	H	3	CH ₃	CH ₃	118-120	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃	59,87	6,85	10,91
										54,61	6,75	10,05
										54,41	6,52	9,82
										55,61	7,00	9,73
										55,41	6,78	9,65
										56,89	5,97	12,44
										56,78	5,82	12,55
										51,35	5,66	11,23
										51,33	5,64	11,17
										56,89	5,97	12,44
										56,84	5,93	12,39
										51,35	5,66	11,23
										51,33	5,57	11,37
										54,91	6,23	11,30
										54,75	6,11	11,21
										63,35	6,98	13,85
										63,31	6,91	13,81

Продолжение табл.3



При- мер	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	n	R ₃	R ₄	Т.пл., °С	Молекулярная формула	Элементарный анализ (верх- ний столбец: вычислено, нижний столбец: найдено)		
										С, %	Н, %	N, %
33	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	(CH ₂) ₂		Макс.	C ₂₇ H ₃₄ N ₃ O ₃ ·HCl	60,49 60,51	6,39 6,27	7,84 7,78
34	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3			193-197	C ₂₇ H ₃₃ N ₄ O ₄ ·HC	60,84 60,75	6,43 6,35	10,51 10,37
35	H	H	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	135-137	C ₄₈ H ₂₅ N ₃ O ₉	65,23 65,31	7,60 7,61	12,68 12,70
36	6-Cl	H	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	3	CH ₃	CH ₃	112-115	C ₂₂ H ₃₂ ClN ₃ O ₃ ·HCl	57,64 57,59	7,26 7,31	9,17 9,25



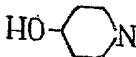
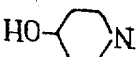
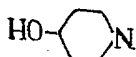
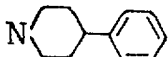

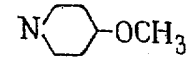
При- мер	X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	n	R ₅	R ₆	Т.пл., °С	Молекулярная формула	Элементарный анализ (верх- ний столбец: вычислено, нижний столбец: найдено)		
										С, %	Н, %	Ν, %
37	6-Cl	H	H	CH ₃	3		H	219-221	C ₂₆ H ₃₀ ClN ₃ O ₃ ·HCl	61,29	6,09	8,20
38	6-Cl	H	H	CH ₃	3		OH	186-188	C ₂₆ H ₃₀ ClN ₃ O ₄ ·HC	61,39	6,21	8,30
39	6-F	H	H	CH ₃	3		H	196-198	C ₂₆ H ₃₀ FN ₃ O ₃	58,97	6,09	7,93
40	6-F	H	H	H	3		H	175-177	C ₂₅ H ₂₈ FN ₃ O ₃	58,63	5,86	7,93
41	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3		H	215-217	C ₂₇ H ₃₂ ClN ₃ O ₃ ·HCl	61,71	6,37	8,30
42	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3		OH	227-229	C ₂₇ H ₃₂ ClN ₃ O ₄ ·HCl	61,57	6,38	8,31
43	6-CH ₃	H	H	CH ₃	3		H	170-172	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₃ ·HCl	62,16	6,26	8,70
44	6-OCH ₃	H	H	CH ₃	3		H	216-219	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₄ ·HCl	62,39	6,29	8,57
45	6-Cl	8-Cl	CH ₃	CH ₃	3		H	Восковое шаху	C ₂₁ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₄ ·HCl	62,54	6,41	8,10
46	6-F	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3		H	Восковое	C ₂₃ H ₃₂ FN ₃ O ₄ ·HCl	60,67	6,22	7,86
47	6-F	H	H	H	3		H	Восковое шаху	C ₂₃ H ₃₂ FN ₃ O ₄ ·HCl	60,42	6,18	7,91
48	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	3		H	204-206	C ₁₉ H ₂₄ FN ₃ O ₄	66,99	7,08	8,51
49	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3		H	Восковое шаху	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₄ ·HCl	66,79	7,32	8,51
50	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3		H	195-197	C ₂₁ H ₂₈ FN ₃ O ₄ ·HCl	64,85	6,65	8,40
										64,70	6,69	8,34
										51,18	5,52	8,53
										50,95	5,47	8,29
										58,78	7,08	8,94
										58,59	7,16	8,88
										60,46	6,40	11,13
										60,19	6,45	11,01
										60,34	7,37	9,59
										60,25	7,41	9,62
										60,20	6,96	10,36
										61,92	7,01	10,25
										57,07	6,61	9,51
										56,77	6,67	9,24

Прям- мер	X ₄	X ₂	R ₄	R ₂	n	R ₅	R ₆	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Элементарный анализ (верх- ний столбец: вычислено, нижний столбец: найдено)		
										С, %	Н, %	N, %
51	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	OCH ₃	H	207-208	C ₂₂ H ₃₀ FN ₅ O ₄ ·HCl	57,96	6,63	9,22
52	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	154-156	C ₂₁ H ₂₈ ClN ₅ O ₄	57,72	6,78	9,11
53	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	158-160	C ₂₁ H ₂₈ ClN ₅ O ₄ ·HCl	59,78	6,69	9,96
54	7-OCH ₃	8-CH ₃	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	156-158	C ₂₃ H ₃₃ N ₅ O ₅	59,77	6,42	9,89
55	7-OCH ₃	8-CH ₃	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	157-159	C ₂₃ H ₃₃ N ₅ O ₅ ·HC	55,03	6,38	9,17
56	6-Cl	H	H	H	3	OH	H	219-221	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₄	55,01	6,57	9,15
57	6-Cl	H	H	H	3	OH	H	255-258	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₄ ·HCl	64,01	7,71	9,74
58	6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	OH	H	177-179	C ₂₃ H ₃₂ ClN ₅ O ₄	63,98	7,59	9,80
59	6-F	H	CH ₃	CH ₃	4	OH	H	186-187	C ₂₂ H ₃₀ FN ₅ O ₄ ·HCl	59,03	7,32	8,99
60	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	=O		154-156	C ₂₁ H ₂₅ FN ₅ O ₄	58,93	7,04	8,85
61	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	=O		153-155	C ₂₁ H ₂₅ FN ₅ O ₄ ·HCl	57,94	6,14	10,67
62	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	-OCOCH ₃	H	216-219	C ₂₃ H ₃₀ FN ₅ O ₅ ·HCl	57,67	6,12	10,60
63	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3		OH	169-172	C ₂₇ H ₃₂ FN ₅ O ₄ ·HCl	53,03	5,86	9,76
64	8-Cl	H	H	H	3	OH	H	144-146	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₄	61,40	7,17	9,34
65	8-Cl	H	H	H	3	OH	H	274-276	C ₁₉ H ₂₄ ClN ₅ O ₄ ·HCl	61,25	7,11	9,37
66	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	-O-CH ₃ 	H	158-160	C ₂₈ H ₃₂ ClFN ₅ O ₄ ·HCl	57,96	6,85	9,22
67	6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	OH	H	169-170	C ₂₀ H ₂₆ FN ₅ O ₄	57,77	6,84	9,06

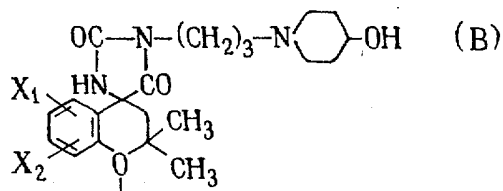
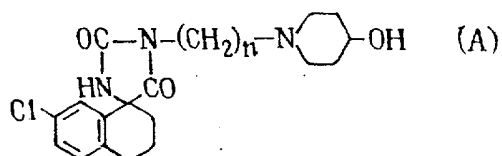
Продолжение табл. 4

При- мер	X ₁	X ₂	R ₄	R ₂	n	R ₅	R ₆	Т. пл., °С	Молекулярная формула	Элементарный анализ (верх- ний столбец: вычислено, нижний столбец: найдено)		
										С, %	Н, %	N, %
68	H	H	H	H	3	OH	H	150-152	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₄	63,49	7,01	11,69
69	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	H	H	256-258	C ₂₁ H ₂₆ FN ₃ O ₃ ·HCl	63,53	7,15	11,66
70	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3		H	146-148	C ₂₃ H ₂₈ FN ₃ O ₅	61,73	6,76	9,39
71	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3		H	132	C ₂₇ H ₃₂ FN ₃ O ₃	61,57	6,91	9,27
72	6-F	H	CH ₃	CH ₃	6	OH	H	145-146,5	C ₂₄ H ₃₄ FN ₃ O ₄	69,66	6,93	9,03
73	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	4	OH	H	87-89	C ₂₂ H ₃₀ ClN ₃ O ₄	69,50	6,91	8,93
74	6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	OH	H	174-177	C ₂₃ H ₃₂ ClN ₃ O ₄	64,41	7,66	9,39
75	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	5	OH	H	136-139	C ₂₃ H ₃₂ ClN ₃ O ₄	64,21	7,73	9,34
76	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	7	OH	H	122-124	C ₂₅ H ₃₆ ClN ₃ O ₄	60,61	6,94	9,64
77	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	6	OH	H	131-134	C ₂₄ H ₃₄ ClN ₃ O ₄	60,57	6,75	9,58
										61,39	7,17	9,34
										61,29	7,22	9,26
										61,39	7,17	9,34
										61,25	7,27	9,35
										62,81	7,59	8,79
										62,88	7,61	8,90
										62,13	7,39	9,06
										62,18	7,28	9,01

Испытуемое соединене формулы I

X ₁	X ₂	R ₁	R ₂	n	Значение ради- калов, Z	Эффек- тивная доза, мг/кг	Леталь- ная доза, мг/кг
6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	$-\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	12,5	200
6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	$-\text{N} \begin{matrix} i-\text{C}_3\text{H}_7 \\ i-\text{C}_3\text{H}_7 \end{matrix}$	25	200
6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	$-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	50	400
6-F	H	H	CH ₃	3	$-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	12,5	50
6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	$-\text{N} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	25	400
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3		25	400
6-F	H	CH ₃	CH ₃	3		25	400
6-Cl	8-Cl	CH ₃	CH ₃	3		12,5	400
6-F	H	CH ₃	CH ₃	3		50	200
6-F	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3		25	400
6-F	H	CH ₃	CH ₃	3		25	400
Хинидинсульфонат						200	800
Дизопирамидфосфат						50	600
Фенитоиннатрий						100	>800

Т а б л и ц а 6



Соединение		Эффективная доза, мг/кг
Общая формула (A)	n = 2	80
	n = 3	5
	n = 4	10
	n = 5	40
	n = 6	40
	n = 7	40
	Общая формула (B)	X ₁ = 6-F, X ₂ = H
X ₁ = 6-Cl, X ₂ = H		5
X ₁ = 6-Br, X ₂ = H		10
X ₁ = 6-CH ₃ , X ₂ = H		>80
	X ₁ = 6-Cl, X ₂ = 8-Cl	10
Хинидинсульфат		80
Дизопирамидфосфат		40

Т а б л и ц а 7

Соединение	ЛД ₅₀	Эффективная доза, мг/кг
1	♂	930
	♀	858
2	♂	860
	♀	780

Составитель Г. Жукова

Редактор С. Патрушева

Техред Л. Сердюкова

Корректор И. Муска

Заказ 2459

Тираж 351

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