



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК  
*C07D 401/04* (2006.01)  
*C07D 401/14* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61K 31/496* (2006.01)  
*A61P 19/06* (2006.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004106554/04, 03.12.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
03.12.2002(30) Конвенционный приоритет:  
28.01.2002 JP 2002-017825

(43) Дата публикации заявки: 27.07.2005

(45) Опубликовано: 20.02.2007 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: WO 0024735 A1, 04.05.2000. Australian  
J. Chem. 1975, 28(11), 2543-6, abstracts. US  
4011218, 08.03.1977. US 3963731, 15.06.1976.  
US 3928361, 23.1.2.1975. RU 2101282 C1,  
10.01.1998.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:  
01.04.2004(86) Заявка РСТ:  
JP 02/12662 (03.12.2002)(87) Публикация РСТ:  
WO 03/064410 (07.08.2003)Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, НЕВИНПАТ,  
пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

НАКАМУРА Хироши (JP),  
КАНЕДА Сойчи (JP),  
САТО Такаhiro (JP),  
АШИЗАВА Наоки (JP),  
МАЦУМОТО Кожи (JP),  
ИВАНАГА Такаши (JP),  
ИНОУЭ Цутому (JP)

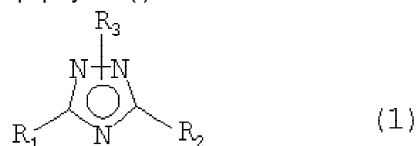
(73) Патентообладатель(и):

ФУДЖИ ЯКУХИН КО., ЛТД. (JP)

## (54) НОВЫЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

(57) Реферат:

Описывается новое 1,2,4-триазольное  
соединение, представленное следующей общей  
формулой (I):



где R<sub>2</sub> представляет собой незамещенный  
пиридил или пиридил, замещенный циано и т.д.; R<sub>1</sub>  
представляет собой незамещенный пиридил,

пиридил, замещенный галогено и т.д., или фенил,  
замещенный циано и т.д.; и R<sub>3</sub> представляет собой  
водород или пивалоилокси-замещенный низший  
алкил, каждый связанный с одним атомом азота,  
являющимся членом 1,2,4-триазольного кольца в  
общей формуле (1). Оно полезно в качестве  
терапевтического агента против гиперурикемии и  
подагры, вызванной гиперурикемией. Описывается  
лекарственное средство, предназначенное для  
ингибирования ксантинооксидазы. Также  
описываются способы получения соединения  
формулы (1). 4 н. и 4 з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*C07D 401/04* (2006.01)*C07D 401/14* (2006.01)*A61K 31/4439* (2006.01)*A61K 31/496* (2006.01)*A61P 19/06* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004106554/04, 03.12.2002**(24) Effective date for property rights: **03.12.2002**(30) Priority:  
**28.01.2002 JP 2002-017825**(43) Application published: **27.07.2005**(45) Date of publication: **20.02.2007 Bull. 5**(85) Commencement of national phase: **01.04.2004**(86) PCT application:  
**JP 02/12662 (03.12.2002)**(87) PCT publication:  
**WO 03/064410 (07.08.2003)**Mail address:  
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, NEVINPAT,  
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

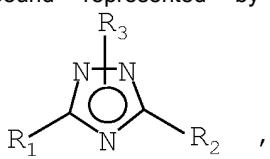
**NAKAMURA Khiroshi (JP),  
KANEDA Sojchi (JP),  
SATO Takakhiro (JP),  
ASHIZAVA Naoki (JP),  
MATsUMOTO Kozhi (JP),  
IVANAGA Takashi (JP),  
INOUEh Tsutomu (JP)**

(73) Proprietor(s):

**FUDZhi JaKUKhin KO., LTD. (JP)**(54) **NOVEL 1,2,4-TRIAZOLE COMPOUNDS, METHODS FOR THEIR PREPARING AND MEDICAMENTS CONTAINING THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, biochemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention describes a novel 1,2,4-triazole compound represented by the general formula (1):  wherein R<sub>2</sub>represents unsubstituted pyridyl or pyridyl substituted with cyano-group, and so on; R<sub>1</sub> represents unsubstituted pyridyl, pyridyl substituted with halogen atom, and so on, orphenyl substituted with cyano-group and, so on; R<sub>3</sub> represents hydrogen atom or pivaloyloxy-substituted lower alkyl wherein each is bound with one nitrogen atom that is a member of 1,2,4-triazole ring in the general formula (1). Compound is useful as a therapeutic agent against hyperuricemia and gout caused by hyperuricemia. Also, invention describes a medicinal agent designated for inhibition of activity of xanthine oxidase. Also, invention describes method for synthesis of compound of the formula (I).

EFFECT: valuable biochemical and medicinal properties of compounds, improved methods of synthesis.

8 cl, 2 tbl, 39 ex

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым 1,2,4-триазольным соединениям, которые могут быть замещенными в положении 1, 2 или 4 замещенной алкильной группой и которые имеют ароматические кольца в положениях 3 и 5, их гидратам или солям, к способу их

5 получения и к терапевтическому агенту против подагры и гиперурикемии, содержащему одно из этих веществ в качестве активного ингредиента.

### Описание уровня техники

Сообщают, что число пациентов с гиперурикемией в Японии составляет 1,25 миллиона и что по оценкам число страдающих асимптоматической гиперурикемией достигает

10 нескольких миллионов. Гиперурикемия становится общераспространенным заболеванием.

В настоящее время гиперурикемию и подагру вследствие гиперурикемии лечат путем улучшения условий жизни и проведения разных лекарственных терапий для каждого периода, когда предвидят наступление приступа подагры (пресимптоматический период),

15 когда имеет место приступ подагры или когда приступ подагры стихает. А именно:

превентивную терапию проводят в пресимптоматический период путем введения колхицинов, а также путем контролирования повседневных условий жизни. Когда имеет место приступ, проводят в основном лекарственную терапию с использованием нестероидных или стероидных противовоспалительных агентов. После того, как приступ стихает, пациентам дают рекомендации по улучшению их образа жизни. Если приходят к

20 выводу, что улучшение недостаточное, проверяют, вызвана ли гиперурикемия пониженной экскрецией мочевой кислоты или повышенной продукцией мочевой кислоты, после чего проводят медикаментозное лечение лекарственными средствами, которые проявляют урикозурический эффект, такими как пробенецид и бензбромарон, лекарственными средствами, которые ингибируют резорбцию мочевой кислоты, такими как сульфинпиразон,

25 лекарственными средствами, которые улучшают ацидоурические состояния, такими как цитраты, ингибиторами ксантиноксидазы, которые ингибируют продукцию мочевой кислоты, такими как аллопуринол. Говорят, что колхицин способен предотвращать около 90% приступов посредством ингибирования хемотаксиса и фагоцитоза лейкоцитов, таких как нейтрофилы, если его введение выполнено за несколько часов до приступа. Однако,

30 поскольку колхицин оказывает различные неблагоприятные воздействия, его применение ограничивают до минимума, и поэтому его трудно вводить вовремя.

Соответственно, приняты в основном лекарственные терапии, но только аллопуринол доступен для лечения заболевания, вызванного повышенной продукцией мочевой кислоты, а метаболит аллопуринола, оксипуринол, имеет тенденцию накапливаться и может

35 вызывать образование камней. Кроме того, сообщают, что это лекарственное средство вызывает неблагоприятные явления, такие как сыпь, снижение функции почек и гепатит, и его не просто вводить.

Примеры соединений, обладающих ингибирующей ксантиноксидазу активностью, которые можно использовать для лечения подагры, вызванной повышенной продукцией

40 мочевой кислоты, и которые эффективны против гиперурикемии и подагры вследствие гиперурикемии, описаны в J. Medicinal Chemistry, 1975, Vol. 18, No.9, pp.895-900, в публикации Японского патента №49-46622 и в публикации Японского патента №50-24315, которые раскрывают некоторые 1,3,5-замещенные или 3,5-замещенные 1,2,4-триазольные соединения.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В Японии имеется тенденция распространения гиперурикемии и подагры, вызываемой гиперурикемией, даже среди молодых людей из-за изменений образа жизни и тому подобного, и с этими заболеваниями нельзя бороться только рекомендациями по

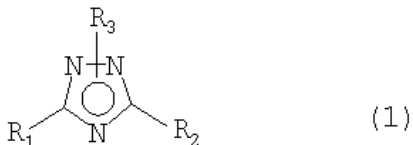
45 улучшению образа жизни. Однако соединения, имеющие повышенную эффективность против этих заболеваний, трудно получить, а разработка новых терапевтических агентов к настоящему времени продвинулась мало.

Задача настоящего изобретения - создать новое 1,2,4-триазольное соединение, которое имеет высокую ингибирующую ксантиноксидазу активность и пригодно в качестве

терапевтического агента против гиперурикемии и подагры вследствие гиперурикемии, вызванной повышенной продукцией мочевой кислоты.

Кратко, первое изобретение настоящего изобретения относится к 1,2,4-триазольному соединению, представленному следующей общей формулой (1):

5 [Химический продукт 1]



10 которое может быть замещенным в положении 1, 2 или 4 замещенной алкильной группой и которое имеет замещенные ароматические кольца в положениях 3 и 5, его гидрату или соли.

15 Второе изобретение настоящего изобретения относится к способу получения 1,2,4-триазольного соединения, представленного вышеуказанной общей формулой (1), где  $R_3$  представляет собой водород, отличающемся тем, что этот способ включает стадию, на которой иминоэфир соответствующего ароматического нитрила подвергают взаимодействию с гидразидом ароматической карбоновой кислоты.

20 Третье изобретение настоящего изобретения относится к способу получения 1,2,4-триазольного соединения, представленного вышеуказанной общей формулой (1), где  $R_3$  представляет собой низшую алкильную группу, замещенную пивалоилоксигруппой, отличающемся тем, что этот способ включает стадию, на которой соединение, представленное общей формулой (1), где  $R_3$  представляет собой водород, подвергают взаимодействию с галогенированным низшим алкиловым эфиром и пивалиновой кислоты.

25 Четвертое изобретение настоящего изобретения относится к терапевтическому агенту, содержащему в качестве активного ингредиента соединение, представленное вышеуказанной общей формулой (1), или его гидрат или соль.

30 В условиях наличия в продаже только одного ингибитора ксантиноксидазы авторы настоящего изобретения имели цель создать соединение, имеющее ингибиторную активность в отношении ксантиноксидазы при гиперурикемии и подагре вследствие гиперурикемии, вызываемой повышенной продукцией мочевой кислоты, и продолжили исследования, фокусирующиеся на 1,2,4-триазольных соединениях в качестве основной субстанции.

35 В результате авторы настоящего изобретения осуществили каждое из вышеуказанных изобретений.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫХ ВОПЛОЩЕНИЙ

Настоящее изобретение будет конкретно раскрыто здесь ниже.

Во-первых, будут описаны группы в вышеуказанной общей формуле (1).

40 В вышеуказанной общей формуле  $R_2$  представляет собой незамещенную пиридинную группу или замещенную пиридинную группу, имеющую циано, низшую алкильную группу, галоген, низшую алкокси или низшую алкилтиогруппу в качестве заместителя.  $R_1$  представляет собой незамещенную или замещенную пиридинную группу, которая может быть замещенной галогеном, циано или фенильной группой, пиридин-N-оксидную группу, соответствующую этим пиридинным группам, фенильную группу, замещенную циано или нитрогруппой, или фенильную группу, замещенную, вдобавок к циано или нитрогруппе, замещенной или незамещенной низшей алкоксигруппой, N-низший алкил-пиперазиногруппой, низшей алкилтиогруппой, фенилтиогруппой или низшей алкиламиногруппой, при условии, что  $R_1$  не является незамещенной пиридинной группой, пиридинной группой, замещенной низшей алкильной группой, или пиридин-N-оксидной группой, соответствующей этим пиридинным группам, в случае, когда  $R_2$  является незамещенной пиридинной группой или пиридинной группой, замещенной низшей алкильной группой.  $R_3$  представляет собой водород или низшую алкильную группу, замещенную пивалоилоксигруппой, и в каждом случае  $R_3$  связан с одним из атомов азота в 1,2,4-триазольном кольце, представленном общей формулой (1), или его гидрат или соль.

В случае, когда оба заместителя в положениях 3 и 5 соединения по настоящему изобретению содержат пиридиновые кольца, по меньшей мере одно из них предпочтительно замещено цианогруппой или галогеном, а в случае, когда один из заместителей в положениях 3 и 5 является фенильной группой, эта фенильная группа

5 может быть замещена или незамещена низшей алкоксигруппой, тиоэфирной группой, замещенной пиперазиногруппой, замещенной аминогруппой и т.д., но она должна быть замещена либо циано, либо нитрогруппой.

Соединения по настоящему изобретению, имеющие эти комбинации групп-заместителей, проявили высокую ингибирующую ксантинооксидазу активность, которую

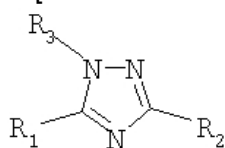
10 нельзя было достичь общепринятыми соединениями в *in vivo* тестах на ингибирование ксантинооксидазы, и, таким образом, авторы настоящего изобретения осуществили настоящее изобретение.

1,2,4-Триазольные соединения как базовая структура по настоящему изобретению включают указанные ниже изомеры (А), (В) и (С) и все они называются 1,2,4-триазолами

15 и представлены общей формулой (1).

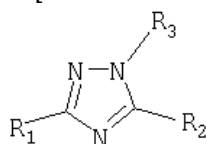
Изомер (А)

[Химический продукт 3]



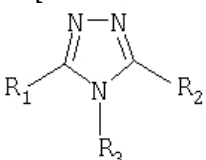
Изомер (В)

[Химический продукт 4]



Изомер (С)

[Химический продукт 5]



Способ получения соединения по настоящему изобретению основан на реакции между иминоэфиром соответствующего ароматического нитрила с гидразидом ароматической карбоновой кислоты.

То есть этот способ отличается тем, что иминоэфир, представленный соответствующей

40 общей формулой (2):  $R_1CN$ , подвергают взаимодействию с гидразидом, представленным общей формулой (3):  $R_2CONHNH_2$ , или иминоэфир, представленный соответствующей общей формулой (4):  $R_2CN$ , подвергают взаимодействию с гидразидом, представленным общей формулой (5):  $R_1CONHNH_2$ .

Можно использовать иминоэфиры (эфиры иминокислоты), полученные в результате взаимодействия ароматического нитрила со спиртом в основных условиях, причем спиртом

45 может быть, например, метоксид натрия или этоксид натрия, или, альтернативно, со спиртом, таким как метанол или этанол, в кислотных условиях. Такие соли, полученные в кислотных условиях, могут быть выделены, а иминоэфиры, получаемые в основных условиях, могут быть выделены в виде свободного соединения или могут быть выделены

50 после превращения их в соль.

Примеры растворителей, используемых в способе получения соединений по настоящему изобретению, включают водный растворитель, такой как метанол и этанол, и предпочтительным является метанол. Реакция может протекать при комнатной температуре, но с точки зрения скорости реакции и удаления воды из реакционной смеси

предпочтительно проводить ее при нагревании. В случае, когда в качестве растворителя используют метанол, предпочтительны температуры вблизи его точки кипения (около 65°C), и в Примерах получения настоящей заявки приняты условия дефлегмации. Время реакции может быть установлено свободно в зависимости от температуры реакции, пока она находится в диапазоне, в пределах которого побочные реакции или получение продуктов разложения можно подавлять.

В случае, когда в соединение по настоящему изобретению вводят низшую алкильную группу, замещенную пивалоилоксигруппой, взаимодействие можно осуществлять согласно общепринятой реакции дегидрогалогенирования, и ее предпочтительно проводить в присутствии дегидрогалогенирующего агента, такого как общеизвестные органические основания и подщелачивающие агенты. Эта реакция в достаточной мере протекает при комнатной температуре и ее можно проводить в растворителе, примером которого является диметилформамид (далее упоминается сокращенно как ДМФА).

[Примеры]

Соединения и способ получения по настоящему изобретению, и метод тестирования для подтверждения эффективности этих соединений, и результаты этого тестирования будут описаны более подробно в примерах. Однако не следует толковать эти примеры как ограничивающие настоящее изобретение.

В приведенных ниже примерах диметилсульфоксид упоминается сокращенно как ДМСО.

Пример 1

3-(4-Изобутоксис-3-нитрофенил)-5-(2-метил-4-пиридил)-1,2,4-триазол

1) Получение 4-изобутоксис-3-нитробензонтрила

19,5 г 4-хлор-3-нитробензонтрила растворяли в 200 мл ДМФА, после чего добавляли 16,0 г 2-метил-1-пропанола, 30 г карбоната калия и 7,1 г йодида калия, эту смесь нагревали и перемешивали при 80°C в течение 24 часов. В реакционную смесь добавляли воду и эту смесь затем экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. После отфильтровывания сульфата магния растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле. В качестве элюента использовали гексан-этилацетат (10:1). Получили 5,9 г целевого соединения в виде бледно-желтого кристаллического вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. (миллионные доли): 1.07 (6H, d, J=6.76 Гц), 2.11~2.25 (1H, m), 3.94 (2H, d, J=6.43 Гц), 7.15 (1H, d, J=8.91 Гц), 7.81 (1H, dd, J=8.91, 2.15 Гц), 8.14 (1H, d, J=2.15 Гц);

2) 1,54 г кристаллического вещества, полученного на стадии (1), растворяли в 50 мл метанола, после чего добавляли 757 мг метоксида натрия, эту смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 3 часов. Затем добавляли 1,06 г гидразида 2-метилизоникотиновой кислоты, эту смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. После завершения реакции растворитель выпаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли воду, экстрагировали этилацетатом и сушили над сульфатом магния. После отфильтровывания сульфата магния растворитель выпаривали при пониженном давлении. К полученному таким образом остатку добавляли хлороформ и перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали хлороформом и сушили с использованием вакуумного насоса с получением 1,50 г целевого соединения в виде бесцветного порошка.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMFSO-d}_6$ )  $\delta$  м.д.: 1.01 (6H, d, J=6.60 Гц), 1.99 (2.15 (1H, m), 2.57 (3H, s), 4.03 (2H, d, J=6.43 Гц), 7.56 (1H, d, J=8.91 Гц), 7.80 (1H, d, J=5.11 Гц), 7.88 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J=8.91, 1.98 Гц), 8.54 (1H, d, J=1.98 Гц), 8.60 (1H, d, J=5.11 Гц), 14.86 (1H, s).

Пример 2

3-(3-Циано-4-изобутоксисфенил)-5-(4-пиридил)-1,2,4-триазол

1) Получение 4-изобутоксис-3-цианобензонтрила

25,2 г 4-нитробензонтрила растворяли в 300 мл ДМСО, после чего добавляли 20,0 г

цианида калия, и эту смесь нагревали и перемешивали при 100°C в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, после чего добавляли в нее 81,6 г 1-бром-2-метилпропана и 11,76 г карбоната калия, эту смесь нагревали и перемешивали при 80°C в течение 8 часов. В реакционную смесь добавляли воду, и эту смесь затем экстрагировали этилацетатом. Этилацетатный слой промывали насыщенным соевым раствором и сушили над сульфатом магния. После отфильтровывания сульфата магния растворитель выпаривали при пониженном давлении, и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле. В качестве элюента использовали гексан-этилацетат (3:1). Получили 21,75 г бледно-желтого порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1.09 (6H, d, J=6.76 Гц), 2.13~2.28 (1H, m), 3.91 (2H, d, J=6.43 Гц), 7.04 (1, d, J=8.74 Гц), 7.77~7.86 (2H, m);

2) Получение целевого соединения

Метоксид натрия в каталитическом количестве (0,08 г) добавляли к 10 мл метанольного раствора, содержащего 0,50 г порошка, полученного на стадии (1), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Гидразид изоникотиновой кислоты добавляли к реакционной смеси, которую затем кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали и перекристаллизовывали из метанола с получением 0,14 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного порошка.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 1.03 (6H, d, J=6.77 Гц), 2.03 (2.15 (1H, m), 4.01 (2H, d, J=6.43 Гц), 7.45 (1H, d, J=8.74 Гц), 7.99 (2H, dd, J=4.45, 1.65 Гц), 8.29~8.34 (2H, m), 8.73 (2H, dd, J=4.45, 1.65 Гц).

По методикам, аналогичным методикам, описанным в Примерах 1 и 2, получили следующие соединения.

Пример 3

3-[3-Циано-4-{{2-метокси-этоксиметил}-оксифенил]-5-(2-метил-4-пиридил)-1,2,4-триазол  
Бледно-коричневый порошок

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 2.57 (3H, s), 3.22 (3H, s), 3.47~3.51 (2H, m), 3.80~3.83 (2H, m), 5.52 (2H, s), 7.53 (1H, d, J=9.08 Гц), 7.79 (1H, d, J=4.95 Гц), 7.88 (1H, s), 8.30~8.35 (2H, m), 8.60 (1H, d, J=4.95 Гц).

Пример 4

3-[4-(4-Метил-1-пиперазино)-3-нитрофенил]-5-(2-метил-4-пиридил)-1,2,4-триазол  
Желтый порошок

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 2.39 (3H, s), 2.62~2.66 (7H, m), 3.19~3.23 (4H, m), 7.20 (1H, d, J=8.74 Гц), 7.81 (1H, d, J=5.11 Гц), 7.91 (1H, s), 8.15 (1H, dd, J=8.74, 1.98 Гц), 8.48 (1H, d, J=1.98 Гц), 8.63 (1H, d, J=5.11 Гц).

Пример 5

3-(4-Изобутиламино-3-нитрофенил)-5-(2-метил-4-пиридил)-1,2,4-триазол

Оранжевый порошок

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 0.98 (6H, d, J=6.59 Гц), 1.94~2.04 (1H, m), 2.56 (1H, s), 3.17 (3.32 (2H, m), 7.28 (1H, d, J=9.40 Гц), 7.77~7.87 (2H, m), 8.17 (1H, dd, J=9.40, 1.98 Гц), 8.43~8.58 (2H, m), 8.81 (1H, d, J=1.98 Гц).

Пример 6

5-(2-Метил-4-пиридил)-3-(3-нитро-4-фенилтиофенил)-1,2,4-триазол

Желтый порошок

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 2.56 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=8.58 Гц), 7.57~7.87 (7H, m), 8.20 (1H, d, J=8.58 Гц), 8.61 (1H, d, J=5.12 Гц), 8.88 (1H, s), 15.04 (1H, s).

Пример 7

3-(4-Изобутилтио-3-нитрофенил)-5-(2-метил-4-пиридил)-1,2,4-триазол

Желтый порошок

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 1.07 (6H, d, J=6.60 Гц), 1.91~1.96 (1H, m), 2.57 (3H, s), 3.03 (2H, d, J=6.76 Гц), 7.80~7.89 (3H, m), 8.33 (1H, dd, J=8.41, 1.98 Гц), 8.61 (1H, d,

J=5.2 Гц), 8.84 (1H, d, J=1.98 Гц)

Пример 8

5-(2-Метил-4-пиридил)-3-(3-нитро-4-фенилтиометилноксифенил)-1,2,4-триазол

Бледно-желтый порошок

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д.: 2.57 (3H, s), 5.95 (2H, s), 7.27~7.51 (5H, m), 7.71~7.88 (3H, m), 8.33 (1H, dd, J=8.91, 2.15 Гц), 8.53~8.61 (2H, m), 14.92 (1H, s).

Пример 9

5-(2-Метил-4-пиридил)-3-(4-метилтиометилнокси-3-нитрофенил)-1,2,4-триазол

Желтый порошок

10  $^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д.: 2.22 (3H, s), 2.57 (3H, s), 5.58 (2H, s), 7.65~7.89 (3H, m), 8.31 (1H, dd, J=8.41, 1.65 Гц), 8.54~8.61 (2H, m), 14.94 (1H, s).

Пример 10

3-(4-Бензилоксиметилнокси-3-нитрофенил)-5-(2-метил-4-пиридил)-1,2,4-триазол

Бледно-желтый порошок

15  $^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  м.д.: 2.68 (3H, s), 4.79 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.30~7.38 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=8.90 Гц), 7.79 (1H, d, J=5.44 Гц), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, dd, J=8.90, 2.14 Гц), 8.57 (1H, d, J=2.14 Гц), 8.66 (1H, d, J=5.44 Гц).

Пример 11

20 5-(2-Метил-4-пиридил)-3-[3-нитро-4-(2-тетрагидропиранилметил)-оксифенил]-1,2,4-триазол

Бледно-желтый порошок

$^1\text{H}$ -ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  м.д.: 1.35~1.81 (6H, m), 2.57 (3H, s), 3.43~4.26 (4H, m), 7.58 (1H, d, J=8.91 Гц), 7.80 (1H, d, J=4.62 Гц), 7.88 (1H, s), 8.30 (1H, dd, J=8.91, 1.82), 8.53 (1H, d, J=1.82 Гц), 8.60 (1H, d, J=4.62 Гц).

Пример 12

5-(2-Циано-4-пиридил)-3-(4-пиридил)-1,2,4-триазол

1) Получение N-оксида метилизоникотината

30 13,9 г N-оксида изоникотиновой кислоты добавляли к 209 мл метилхлорида, далее добавляли 29,7 г 1-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолина, эту смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение одного часа. В эту смесь добавляли 32,1 г метанола, эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. После выпаривания растворителя при пониженном давлении остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле. В качестве элюента использовали

35  $^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  м.д.: 3.95 (3H, s), 7.88 (2H, d, J=7.25 Гц), 8.22 (2H, J=7.25 Гц);

2) Получение метил-2-цианоизоникотината

11,1 г кристаллического вещества, полученного на стадии (1), растворяли в 170 мл ацетонитрила, добавляли 14,6 г триэтиламина и 21,5 г триметилсилилнитрила, эту смесь 40 кипятили с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 16 часов. После выпаривания растворителя при пониженном давлении остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле. В качестве элюента использовали хлороформ-ацетон (95:5). Получили 8,44 г бледно-желтого порошка.

45  $^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  м.д.: 4.01 (3H, s), 8.08 (1H, d, J=5.45 Гц), 8.24 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=5.45 Гц);

3) Получение гидразида 2-цианоизоникотиновой кислоты

8,44 г кристаллического вещества, полученного на стадии (2), добавляли к 85 мл метанола, далее добавляли 1,84 г гидразина, эту смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 2 часов. После выпаривания растворителя при пониженном давлении добавляли 50 хлороформ к остатку, который перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество фильтровали, промывали хлороформом и сушили с использованием вакуумного насоса с получением 4,15 г бледно-желтого порошка.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 4.72 (2H, s), 8.05 (1H d, J=5.12 Гц), 8.31 (1H, s), 8.90 (1H, d, J=5.2 Гц), 10.23 (1H, s);

4) Получение целевого соединения

2,67 г 4-цианопиридина растворяли в 40 мл метанола, добавляли 0,83 г метоксида натрия, эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Затем добавляли 4,15 г кристаллического вещества, полученного на стадии (3), и эту смесь кипятили с обратным холодильником в течение 37 часов. После завершения реакции выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали метанолом и сушили с использованием вакуумного насоса с получением 3,66 г целевого соединения в виде желтого порошка.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 8.01 (2H, dd, J=4.54, 1.57 Гц), 8.31 (1H, dd, J=5.11, 1.65 Гц), 8.53 (1H, dd, J=1.65, 0.50 Гц), 8.80 (2H, dd, J=4.54, 1.57 Гц), 8.93 (1H, dd, J=5.11, 0.50 Гц).

Пример 13

3-(4-Изобутоксигидрокси-3-нитрофенил)-5-(4-пиридил)-1,2,4-триазол

Белый порошок получали по методике, аналогичной методике, описанной в Примере 1.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 1.01 (6H, d, J=6.60 Гц), 2.00~2.12 (1H, m), 4.04 (2H, d, J=6.43 Гц), 7.57 (1H, d, J=9.07 Гц), 8.00 (2H, d, J=6.10 Гц), 8.31 (1H, dd, J=6.10, 1.98 Гц), 8.55 (1H, d, J=1.98 Гц), 8.74 (2H, d, J=6.10 Гц), 14.92 (1H, s).

Пример 14

3-(4-Изобутоксигидрокси-3-нитрофенил)-5-(2-метил-4-пиридил)-N-пивалоилоксиметил-1,2,4-триазол

354 мг порошка, полученного в Примере 1, растворяли в 3 мл ДМФА, добавляли 181 мг пивалоилоксиметилхлорида и 276 мг карбоната калия, эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. К реакционной смеси добавляли этилацетат, эту смесь затем промывали водой и сушили над сульфатом магния. После отфильтровывания сульфата магния растворитель выпаривали при пониженном давлении, а остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле. В качестве элюента использовали хлороформ-ацетон (95:5). Получили 358 мг целевого соединения в виде белого порошка.

$^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl $_3$ )  $\delta$  м.д.: 1.06~1.11 (6H, m), 1.26~1.27 (9H, m), 2.11~2.29 (1H, m), 2.64~2.68 (3H, m), 3.91~3.98 (2H, m), 6.13~6.19 (2H, m), 7.12~7.26 (2H, m), 7.49~7.59 (2H, m), 7.82~8.05 (3H, m), 8.27~8.37 (2H, m), 8.60~8.72 (3H, m).

По методикам, аналогичным методикам, описанным в Примерах 1, 2 или 12, получили следующие соединения.

Пример 15

3-(4-Бутоксигидрокси-3-нитрофенил)-5-(4-пиридил)-1,2,4-триазол

Бледно-зеленое кристаллическое вещество

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 1.34 (3H, t, J=7.29 Гц), 1.70 (2H, m), 1.75 (2H, m), 7.60 (1H, d, J=8.91 Гц), 8.00 (каждый 2H, d, J=5.94 Гц), 8.29 (1H, dd, J=8.91, 2.16 Гц), 8.50 (1H, d, J=2.16 Гц), 8.74 (каждый 2H, d, J=5.94 Гц).

Пример 16

5-(4-Изопропокси-3-нитрофенил)-3-(4-пиридил)-1,2,4-триазол

Бледно-желтое кристаллическое вещество

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 1.34 (3H, d, J=5.94 Гц), 1.36 (3H, d, J=5.94 Гц), 4.94 (1H, m), 7.60, (1H, d, J=8.91 Гц), 8.00 (каждый 2H, d, J=5.94 Гц), 8.29 (1H, dd, J=8.91, 2.16 Гц), 8.50 (1H, d, J=2.16 Гц), 8.74 (каждый 2H, d, J=5.94 Гц).

Пример 17

5-(2-Хлор-4-пиридил)-3-(4-изобутоксигидрокси-3-нитрофенил)-1,2,4-триазол

Коричневое кристаллическое вещество

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 0.97 (3H, d, J=6.48 Гц), 1.01 (3H, d, J=6.48 Гц), 2.08 (1H, m), 4.04 (2H, d, J=6.48 Гц), 7.58 (1H, d, J=9.18 Гц), 8.01~8.05 (2H, m), 8.31 (1H, dd, J=

9.18, 2.16 Гц), 8.56~8.58 (2H, m)

Пример 18

3-(2-Пиридил)-5-(3-нитро-4-изобутоксифенил)-1,2,4-триазол

Бледно-желтый порошок

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 1.01 (6H, d, J=6.76 Гц), 2.08 (1H, m), 4.02 (2H, d, J=6.43 Гц), 7.54 (2H, m), 8.03 (1H, t, J=7.67 Гц), 8.19 (1H, d, J=7.92 Гц), 8.31 (1H, d, J=8.91 Гц), 8.50 (1H, s), 8.74 (1H, d, J=4.62 Гц), 14.93 (1H, brs).

Пример 19

3-(3-Пиридил)-5-(3-нитро-4-изобутоксифенил)-1,2,4-триазол

10 Серовато-белый порошок

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 1.01 (6H, d, J=6.60 Гц), 2.08 (1H, m), 4.03 (2H, d, J=6.27 Гц), 7.57 (2H, m), 8.32 (1H, dd, J=1.98, 8.91 Гц), 8.41 (1H, d, J=8.08 Гц), 8.54 (1H, d, J=1.98 Гц), 8.68 (1H, d, J=3.79 Гц), 9.25 (1H, d, J=2.15 Гц).

Пример 20

15 3-(2-Метил-4-пиридил)-5-(3-циано-4-изобутоксифенил)-1,2,4-триазол

Белый порошок

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 1.04 (6H, d, J=6.76 Гц), 2.11 (1H, m), 2.57 (3H, s), 4.01 (2H, d, J=6.60 Гц), 7.45 (1H, d, J=8.58 Гц), 7.79 (1H, d, J=5.11 Гц), 7.88 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=8.74 Гц), 8.33 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=5.11 Гц).

20 Пример 21

3-(2-Метил-4-пиридил)-5-(3-нитро-4-метоксифенил)-1,2,4-триазол

Желтовато-белый порошок

1H-ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 2.57 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.58 (1H, d, J=9.07 Гц), 7.80 (1H, d, J=5.11 Гц), 7.88 (1H, s), 8.34 (1H, dd, J=2.31, 8.91 Гц), 8.55 (1H, d, J=2.31 Гц), 8.60 (1H, d, J=5.11 Гц).

Пример 22

3-(2-Метил-4-пиридил)-5-(3-циано-4-циклопропилметоксифенил)-1,2,4-триазол

Бледно-коричневый порошок

30  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.31 (1H, m), 2.57 (3H, s), 4.10 (2H, d, J=7.09 Гц), 7.44 (1H, d, J=8.60 Гц), 7.79 (1H, d, J=5.11 Гц), 7.88 (1H, s), 8.31 (1H, d, J=9.07 Гц), 8.33 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=5.11 Гц).

Пример 23

3-(2-Циано-4-пиридил)-5-(2-метил-4-пиридил)-1,2,4-триазол

35 Бледно-желтый порошок

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 7.81 (1H, d, J=5.61 Гц), 7.90 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J=0.99, 5.11 Гц), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.11 Гц), 8.92 (1H, d, J=5.11 Гц).

Пример 24

3-(2-Метил-4-пиридил)-5-[3-циано-4-(4-метоксибензилокси)-фенил]-1,2,4-триазол

40 Белый порошок

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 2.57 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.29 (2H, s), 7.00 (2H, d, J=8.74 Гц), 7.46 (2H, d, J=8.74 Гц), 7.57 (1H, d, J=8.74 Гц), 7.79 (1H, d, J=4.78 Гц), 7.88 (1H, s), 8.33 (1H, dd, J=2.15, 8.74 Гц), 8.34 (1H, s), 8.9 (1H, d, J=5.11 Гц).

Пример 25

45 3-(2-Метил-4-пиридил)-5-(3-циано-4-изопентилоксифенил)-1,2,4-триазол

Белый порошок

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 0.97 (6H, d, J=6.60 Гц), 1.70 (2H, m), 1.84 (1H, m), 2.57 (3H, s), 4.26 (2H, t, J=6.52 Гц), 7.48 (1H, d, J=8.58 Гц), 7.79 (1H, d, J=4.78 Гц), 7.88 (1H, s), 8.32 (1H, dd, J=2.31, 8.58 Гц), 8.33 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=4.78 Гц), 14.80 (1H, brs)

Пример 26

3-(2-Метил-4-пиридил)-5-(3-циано-4-метоксифенил)-1,2,4-триазол

Коричневый порошок

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 2.57 (3H, s), 4.01 (3H, s), 7.47 (1H, d, J=5.77 Гц), 7.88 (1H, s), 8.35 (2H, m), 8.59 (1H, d, J=5.28 Гц).

Пример 27

3-(2-Хлор-4-пиридил)-5-(2-метил-4-пиридил)-1,2,4-триазол

5 Бледно-коричневый порошок

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 7.80 (1H, d, J=5.28 Гц), 7.89 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=5.11 Гц), 8.05 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=5.11 Гц), 8.64 (1H, d, J=5.11 Гц).

Пример 28

3-(2-Метил-4-пиридил)-5-(3-циано-4-пропаргиллоксибензил)-1,2,4-триазол

10 Бледно-коричневый порошок

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 2.57 (3H, s), 3.76 (1H, s), 5.12 (2H, d, J=1.81 Гц), 7.52 (1H, d, J=8.41 Гц), 7.79 (1H, d, J=5.61), 7.88 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=8.25 Гц), 8.37 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=5.11 Гц).

Пример 29

3-(2-Метил-4-пиридил)-5-[3-циано-4-((2-хлорэтокси)-этокси)-фенил]-1,2,4-триазол

Белый порошок

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 2.79 (3H, s), 3.59~3.72 (8H, m), 3.85 (2H, m), 4.40 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=8.91 Гц), 8.31 (1H, d, J=5.28 Гц), 8.38 (1H, dd, J=1.98, 8.91 Гц), 8.43 (2H, brs), 8.83 (1H, d, J=6.10 Гц).

Пример 30

3-(2-Изобутилтио-4-пиридил)-5-(3-нитро-4-изобутоксифенил)-1,2,4-триазол

Желтый порошок

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 1.06 (6H, d, J=6.60 Гц), 1.08 (6H, d, J=5.61 Гц), 1.99 (1H, m), 2.19 (1H, m), 3.14 (2H, d, J=6.76 Гц), 3.94 (2H, d, J=6.43 Гц), 7.17 (1H, d, J=8.91 Гц), 7.60 (1H, d, J=4.45 Гц), 7.85 (1H, s), 8.22 (1H, dd, J=1.98, 8.74 Гц), 8.53 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=5.11 Гц).

Пример 31

3-(2-Метил-4-пиридил)-5-(3-циано-4-метоксиэтоксифенил)-1,2,4-триазол

Белый порошок

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 2.65 (3H, s), 3.51 (3H, s), 3.87 (2H, t, J=4.70 Гц), 4.33 (2H, t, J=4.62 Гц), 7.16 (1H, d, J=8.58 Гц), 7.82 (1H, brs), 7.91 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=2.15, 8.58 Гц), 8.31 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=5.28 Гц).

Пример 32

3-(2-Метил-4-пиридил)-5-[3-циано-4-((2-метоксиэтокси)-этокси)-фенил]-1,2,4-триазол

Белый порошок

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ м.д.: 2.66 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.66 (2H, m), 3.84 (2H, m), 3.96 (2H, m), 4.25 (2H, m), 7.01 (1H, d, J=8.91 Гц), 7.78 (1H, d, J=5.28 Гц), 7.89 (1H, s), 8.19 (1H, dd, J=2.31, 8.74 Гц), 8.26 (1H, d, J=2.14 Гц), 8.63 (1H, d, J=5.11 Гц).

Пример 33

3-(2-Метил-4-пиридил)-5-[3-циано-4-((2-метоксиэтокси)-этокси)-фенил]-1,2,4-триазол

Белый порошок

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 2.81 (3H, s), 3.23 (3H, s), 3.43 (2H, m), 3.51-3.57 (4H, m), 3.65 (2H, m), 3.84 (2H, m), 4.39 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=8.91 Hz), 8.33 (1H, d, J=6.02 Hz), 8.39 (1H, d, J=8.91 Гц), 8.44 (2H, s), 8.84 (1H, d, J=6.02 Гц).

Пример 34

3-(2-Метокси-4-пиридил)-5-(3-нитро-4-изобутоксифенил)-1,2,4-триазол

50 Желтое кристаллическое вещество

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 1.01 (6H, d, J=6.76 Гц), 2.08 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.03 (2H, d, J=6.43 Hz), 7.40 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=8.74 Hz), 7.61 (1H, d, J=5.77 Гц), 8.30 (1H, dd, J=2.15, 8.75 Гц), 8.32 (1H, d, J=5.11 Гц), 8.53 (1H, d, J=1.98

Гц), 14.88 (1H, brs).

Пример 35

3-(2-Циано-4-пиридил)-5-(1-окси-4-пиридил)-1,2,4-триазол

Желтый порошок

5  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 8.01 (2H, dd, J=1.98, 5.36 Гц), 8.29 (1H, dd, J=1.65, 5.11 Гц), 8.40 (2H, dd, J=1.98, 5.36 Гц), 8.52 (1H, d, J=1.65 Гц), 8.92 (1H, dd, J=1.65, 5.11 Гц).

Пример 36

3-(2-Циано-4-пиридил)-5-[3-циано-4-((2-метоксиэтокси)-этокси)-фенил]-1,2,4-триазол

Бледно-желтый порошок

10  $^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  м.д.: 3.41 (3H, s), 3.60 (2H, m), 3.79 (2H, m), 3.97 (2H, m), 4.35 (2H, m), 7.18 (1H, d, J=7.24 Гц), 8.24-8.28 (3H, m), 8.45 (1H, s), 8.81 (1H, d, J=5.28 Гц).

Пример 37

3-(2-Циано-4-пиридил)-5-(2-хлор-4-пиридил)-1,2,4-триазол

Бледно-желтый порошок

15  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 8.02 (1H, d, J=5.11 Гц), 8.08 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J=1.65, 5.11 Гц), 8.55 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.11 Гц), 8.94 (1H, d, J=5.11 Гц).

Пример 38

3-(2-Циано-4-пиридил)-5-(2-фенил-4-пиридил)-1,2,4-триазол

Бледно-желтый порошок

20  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 7.55 (3H, m), 7.98 (1H, d, J=4.95 Гц), 8.17 (2H, m), 8.35 (1H, d, J=4.95 Гц), 8.58 (2H, m), 8.88 (2H, d, J=4.95 Гц), 8.93 (1H, d, J=4.95 Гц).

Пример 39

5-(2-Циано-4-пиридил)-3-(4-пиридил)-1,2,4-триазол

25 1) Получение изоникотиновой кислоты (N2-трет-бутоксикарбонил)-гидразид-1-оксида  
585 мл метиленхлорида добавляли к 39,0 г N-оксида изоникотиновой кислоты, затем добавляли 34,0 г триэтиламина, и эту смесь охлаждали в атмосфере аргона до -15°C. 33,5 г этилхлоркарбоната в 117 мл метиленхлорида по каплям добавляли к этой смеси, эту смесь перемешивали при температуре от -5 до -10°C в течение одного часа. Затем к этой смеси по каплям добавляли 44,4 г трет-бутилового эфира гидразинугольной кислоты в 117 мл метиленхлорида, этой смеси давали возможность достичь комнатной температуры при перемешивании. Через 15 часов выпавшее в осадок твердое вещество фильтровали, промывали метиленхлоридом и сушили с использованием вакуумного насоса с получением 49,7 г белого кристаллического вещества.

35  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 1.42 (9H, s), 7.82 (2H, d, J=7,09 Гц), 8.33 (2H, d, J=7,09 Гц), 9.02 (1H, s), 10.44 (1H, s).

2) Получение соли гидразида 2-цианоизоникотиновой кислоты с  $1 \frac{1}{2}$  п-

толуолсульфоной кислотой

40 228 мл диоксана добавляли к 30,4 г кристаллического вещества, полученного на стадии (1), затем добавляли 13,1 г триметилсилилцианида и 38,8 г N,N-диметилкарбамоилхлорида, эту смесь перемешивали в атмосфере аргона при 60°C в течение 6 часов. После выпаривания растворителя при пониженном давлении остаток растворяли в этилацетате, последовательно промывали 1,5 М водным раствором карбоната натрия и насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом магния. После отфильтровывания сульфата магния растворитель выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат, далее добавляли 68,5 г моногидрата п-толуолсульфоной кислоты, эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 22 часов. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество фильтровали, промывали этилацетатом и сушили с использованием вакуумного насоса с получением 40,3 г белого кристаллического вещества 2).

50  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  м.д.: 2.28 (4.5H, s), 7.12 (3H, dd, J=7.92 & 0.66 Гц), 7.48 (3H, dd, J=7.92 & 0.66 Гц), 8.10 (1H, dd, J=5.11 & 1.81 Гц), 8.39 (1H, dd, J=1.81 & 0.33 Гц), 8.99

(1H, dd, J=5.11 & 0.33 Гц).

3) Получение 5-(2-циано-4-пиридил)-3-(4-пиридил)-1,2,4-триазола

9,98 г 4-цианопиридина растворяли в 250 мл метанола, затем добавляли 7,77 г метоксида натрия, и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Затем добавляли 40,3 г кристаллического вещества, полученного на стадии (2), и эту смесь кипятили с обратным холодильником в течение 24 часов. После завершения реакции выпавшее в осадок кристаллическое вещество фильтровали, промывали метанолом и сушили с использованием вакуумного насоса с получением 16,3 г желтого кристаллического вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 8.01 (2H, dd, J=4.54 & 1.57 Гц), 8.31 (1H, dd, J=5.11 & 1.65 Гц), 8.53 (1H, dd, J=1.65 & 0.50 Гц), 8.80 (2H, dd, J=4.54 & 1.57 Гц), 8.93 (1H, dd, J=5.11 & 0.50 Гц).

4) Получение 5-(2-циано-4-пиридил)-3-(4-пиридил)-1,2,4-триазола

45 мл этанола и 15 мл 1-метил-2-пирролидона добавляли к 3,0 г кристаллического вещества, полученного на стадии (3), эту смесь нагревали и перемешивали при 80°C в течение 19 часов. Кристаллическое вещество фильтровали, последовательно промывали смесью этанола и 1-метил-2-пирролидона (3:1) и этанолом, сушили с использованием вакуумного насоса с получением 2,71 г желтого кристаллического вещества.

5) Получение соли 5-(2-циано-4-пиридил)-3-(4-пиридил)-1,2,4-триазола с п-толуолсульфоновой кислотой

5 мл этанола и 30 мл воды добавляли к 2,48 г кристаллического вещества, полученного на стадии (4), далее добавляли 3,8 г моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты, эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество фильтровали, последовательно промывали смесью этанола и воды (1:6), водой, а затем этанолом и сушили с использованием вакуумного насоса с получением 3,5 г белого кристаллического вещества.

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ м.д.: 2.28 (3H, s), 7.12 (2H, dd, J=7.75 & 0.50 Гц), 7.48 (2H, dd, J=7.75 & 0.50 Гц), 8.33 (1H, dd, J=5.12 & 1.65 Гц), 8.45 (2H, d, J=6.11 Гц), 8.57 (1H, dd, J=1.65 & 0.66 Гц), 8.96-9.02 (3H, m).

6) Получение целевого соединения

17 мл этанола и 17 мл воды добавляли к 3,36 г кристаллического вещества, полученного на стадии (5), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Далее добавляли раствор карбоната натрия (0,74 г карбоната натрия в 17 мл воды), эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Выпавшее в осадок кристаллическое вещество фильтровали, последовательно промывали водой и этанолом и сушили с использованием вакуумного насоса с получением 1,89 г целевого соединения в виде бледно-желтого кристаллического вещества.

Примеры тестирования

Метод оценки эффекта снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке in vivo

Каждое тестируемое соединение суспендировали в 0,5% водном растворе метилцеллюлозы (МС) и вводили перорально самцам крыс Вистар семинедельного возраста (по 4 крысы на группу) принудительным путем через зонд для искусственного кормления в дозе 0,3 мг/5 мл/кг (1 мг/5 мл/кг для соединения Примера 17 и соединения 44 из J. Medicinal Chemistry, (1975) в качестве контроля. Кровь брали из орбитального синуса через 6 часов после введения тестируемого соединения. Каждой пробе крови давали свернуться в течение часа, а затем центрифугировали ее при 2000×g в течение 10 минут с получением сыворотки. Уровень мочевой кислоты в сыворотке определяли с использованием набора (Wako Pure Chemicals Industries, Ltd.; метод с использованием фосфорно-вольфрамовой кислоты) и рассчитывали степень снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке по следующей формуле:

Степень снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке = (1 - средний уровень мочевой кислоты в группе, получающей тестируемое соединение/средний уровень мочевой кислоты в группе, получающей МС) × 100.

[Таблица 1]

Степень снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке	
5	Пример 1 66,5%
	Пример 2 62,3%
	Пример 3 40,0%
	Пример 4 43,9%
	Пример 5 39,9%
	Пример 6 40,6%
	Пример 7 42,7%
10	Пример 8 32,5%
	Пример 9 35,7%
	Пример 10 41,6%
	Пример 11 41,6%
	Пример 12 51,1%
15	Пример 13 46,8%
	Пример 14 43,0%
	Пример 15 41,2%
	Пример 16 36,1%

[Таблица 2]

Степень снижения уровня мочевой кислоты в сыворотке	
20	Пример 17 40,6%
	Пример 20 67,5%
	Пример 21 52,9%
	Пример 22 32,6%
	Пример 23 41,1%
	Пример 24 38,3%
	Пример 25 47,2%
25	Пример 26 37,9%
	Пример 27 32,9%
	Пример 28 35,3%
	Пример 29 40,7%
	Пример 31 36,5%
30	Пример 32 52,0%
	Пример 33 44,7%
	Пример 35 46,8%
	Пример 37 33,6%

#### Положительный контроль

35 Публикация Японского патента №49-46622  
(соединение Примера 3) 11,1%

Публикация Японского патента №50-24315  
(соединение Примера 2) 26,1%

40 Публикация Японского патента №50-24315  
(соединение Примера 1) 0,4%

J.Medicinal Chemistry, 1975, Vol.18, No. 9  
(соединение 44) 7,7%.

45 1,2,4-Триазольные соединения, которые имеют высокую ингибирующую ксантинооксидазу  
активность и пригодны в качестве терапевтических агентов против гиперурикемии и  
подагры вследствие гиперурикемии, вызванной повышенной продукцией мочевой кислоты,  
были созданы путем выбора соединений, представленных общей формулой (1) по  
настоящему изобретению.

#### Примеры лекарственного средства

50 Соединение по настоящему изобретению предоставляется в форме пероральных  
препаратов, таких как мягкая капсула, твердая капсула, таблетка, гранула, порошок,  
суспензия, раствор и сироп, инъекций, суппозиторий и препаратов для наружного  
применения.

#### Пример состава таблетки

Соединение примера 12 10 мг

Лактоза	63,2 мг
Кукурузный крахмал	24 мг
Кристаллическая целлюлоза	18 мг
Гидроксипропилцеллюлоза	3,6 мг
Стеарат магния	1,2 мг
Общая масса	120 мг

5

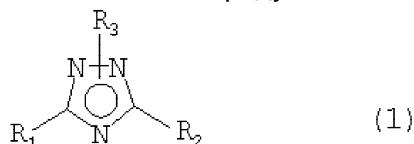
Таблетку получают путем приготовления порошков вышеуказанных веществ, полученных методом влажного гранулирования, и таблетированием их из расчета, чтобы одна таблетка содержала 10 мг соединения примера 12.

10

#### Формула изобретения

1. 1,2,4-Триазольное соединение, представленное следующей общей формулой (1): химический продукт 1

15



где  $R_2$  представляет собой незамещенную пиридилную группу или пиридинную группу, замещенную циано, низшей алкильной группой, галогеном, низшей алкокси или низшей алкилтиогруппой в качестве заместителя,  $R_1$  представляет собой незамещенную или замещенную пиридилную группу, которая может быть замещена галогеном, циано или фенильной группой в качестве заместителя, пиридин-N-оксидную группу, фенильную группу, замещенную, вдобавок к циано или нитрогруппе в качестве заместителя, метокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, пропаргилокси, циклопропилметокси, изопентилокси, метоксиэтокси, (2-метокси)этоксиметилокси, (2-метоксиэтокси)этокси, ((2-метоксиэтокси)этокси)этокси, ((2-хлор-этокси)этокси)этокси, фенилтиометилокси, метилтиометилокси, бензилоксиметилокси, 4-метоксибензилокси, тетрагидропиранилметилокси, N-низший алкил-пиперазиногруппой, низшей алкилтиогруппой, фенилтиогруппой или низшей алкиламиногруппой, при условии, что  $R_1$  не является фенильной группой, замещенной только одной цианогруппой, или фенильной группой, замещенной только одной нитрогруппой, и при условии, что  $R_1$  не является незамещенной пиридилной группой, пиридилной группой, замещенной низшей алкильной группой, или пиридин-N-оксидной группой в случае, когда  $R_2$  является незамещенной пиридилной группой или пиридинной группой, замещенной низшей алкильной группой, и  $R_3$  представляет собой водород или низшую алкильную группу, замещенную пивалоилоксигруппой, и в каждом случае  $R_3$ , связан с одним из атомов азота в 1,2,4-триазольном кольце, представленном общей формулой (1), или его соль.

2. Соединение по п.1, где  $R_1$  является замещенной фенильной группой, имеющей в качестве заместителей циано или нитрогруппу и метокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, пропаргилокси, циклопропилметокси, изопентилокси, метоксиэтокси, (2-метокси)этоксиметилокси, (2-метоксиэтокси)этокси, ((2-метоксиэтокси)этокси)этокси, ((2-хлор-этокси)этокси)этокси, фенилтиометилокси, метилтиометилокси, бензилоксиметилокси, 4-метоксибензилокси, тетрагидропиранилметилокси группу, или его соль.

3. Соединение по п.1, где  $R_2$  является замещенной пиридилной группой, имеющей в качестве заместителя циано или низшую алкильную группу, или его соль.

4. Лекарственное средство, предназначенное для ингибирования ксантиноксидазы, содержащее в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп.1-3 или его соль.

5. Лекарственное средство по п.4, которое действует как агент против подагры.

6. Лекарственное средство по п.4, которое действует как агент против гиперурикемии.

7. Способ получения 1,2,4-триазольного соединения, представленного общей формулой (1), по п.1, где  $R_3$  является водородом, включающий стадию, на которой иминоэфир

50

соответствующего ароматического нитрила подвергают взаимодействию с гидразидом ароматической карбоновой кислоты.

8. Способ получения 1,2,4-триазольного соединения, представленного общей формулой (1), по п.1, где  $R_3$  является низшей алкильной группой, замещенной пивалоилоксигруппой, включающий стадию, на которой соединение, представленное общей формулой (1), где  $R_3$  является водородом, подвергают взаимодействию с галогенированным низшим алкиловым эфиром пивалиновой кислоты.

10

15

20

25

30

35

40

45

50