



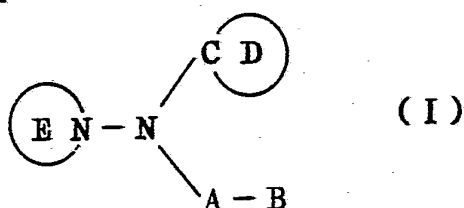
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 249/08, 249/04, 401/12 C07D 403/12, 405/12, 409/12 C07D 417/12, A61K 31/41	A1	(11) 国際公開番号 WO 93/05027 (43) 国際公開日 1993年3月18日(18.03.1993)						
(21) 国際出願番号 PCT/JP92/01089 (22) 国際出願日 1992年8月27日(27. 08. 92) (30) 優先権データ <table border="0"> <tr> <td>特願平3/248268</td> <td>1991年9月2日(02. 09. 91)</td> <td>JP</td> </tr> <tr> <td>特願平3/344011</td> <td>1991年12月2日(02. 12. 91)</td> <td>JP</td> </tr> </table> (71) 出願人(米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者;および (75) 発明者/出願人(米国についてのみ) 岡田 稔(OKADA, Minoru)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市春日二丁目3番2-105 Ibaraki, (JP) 河南英次(KAWAMINAMI, Eiji)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-234 Ibaraki, (JP) 余田 徹(YODEN, Toru)(JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-205 Ibaraki, (JP) 工藤雅文(KUDO, Masafumi)(JP/JP) 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町薬師台七丁目8番19号 Ibaraki, (JP) 磯村八洲男(ISOMURA, Yasuo)(JP/JP) 〒302-01 茨城県北相馬郡守谷町薬師台三丁目4番8号 Ibaraki, (JP)		特願平3/248268	1991年9月2日(02. 09. 91)	JP	特願平3/344011	1991年12月2日(02. 12. 91)	JP	(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外(NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT(欧州特許), AU, BB, BE(欧州特許), BF(OAPI特許), BG, BJ(OAPI特許), BR, CA, CF(OAPI特許), CG(OAPI特許), CH(欧州特許), CI(OAPI特許), CM(OAPI特許), CS, DE(欧州特許), DK(欧州特許), ES(欧州特許), FI, FR(欧州特許), GA(OAPI特許), GB(欧州特許), GN(OAPI特許), GR(欧州特許), HU, IE(欧州特許), IT(欧州特許), JP, KR, LK, LU(欧州特許), MC(欧州特許), MG, ML(OAPI特許), MN, MR(OAPI特許), MW, NL(欧州特許), NO, PL, RO, RU, SD, SE(欧州特許), SN(OAPI特許), TD(OAPI特許), TG(OAPI特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書
特願平3/248268	1991年9月2日(02. 09. 91)	JP						
特願平3/344011	1991年12月2日(02. 12. 91)	JP						
(54) Title : TRIAZOLYLATED TERTIARY AMINE COMPOUND OR SALT THEREOF (54) 発明の名称 トリアゾリル置換3級アミノ化合物又はその塩 (I) (57) Abstract A triazolylated tertiary amine compound represented by general formula (I) or a salt thereof, having an aromatase inhibitory activity and being useful for preventing and treating breast cancer, mastopathy, endometriosis, prostatomegaly, etc., wherein A represents a single bond, lower alkylene or carbonyl; B represents lower alkyl, aryl, a 5- or 6-membered heterocyclic group, or a bicyclic fused heterocyclic group; D represents aryl, a 5- or 6-membered heterocyclic group, or a bicyclic fused heterocyclic group; and E represents 4H-1,2,4-triazolyl, 1H-1,2,4-triazolyl or 1H-1,2,3-triazolyl.								

(57) 要約

下記一般式 (I) で示されるトリアゾリル置換 3 級アミノ化合物

又はその塩



アロマターゼ阻害活性を有し、乳ガン、乳腺症、子宮内膜症、前立腺肥大症等の予防・治療剤として有用である。

(A : 単結合、低級アルキレン基又はカルボニル基

B : 低級アルキル基、アリール基、5又は6員ヘテロ環基、又2

環縮合ヘテロ環基

D環 : アリール基、5又は6員ヘテロ環基又は2環縮合ヘテロ環基

E環 : 4H-1, 2, 4-トリアゾール環、1H-1, 2, 4-トリアゾール環、又は1H-1, 2, 3-トリアゾール環)

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェッコスロヴァキア
CZ チェッコ共和国
DE ドイツ
DK デンマーク
ES スペイン

FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB イギリス
GN ギニア
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IE アイルランド
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル
ML マリ
MN モンゴル

MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア連邦
SD スーダン
SE スウェーデン
SK スロヴァキア共和国
SN セネガル
SU ソヴィエト連邦
TD チャード
TG トーゴ
UA ウクライナ
US 米国

明 細 書

トリアゾリル置換 3 級アミノ化合物又はその塩

技術分野

本発明は、医薬として有用なアロマターゼ阻害作用を有する新規
5 トリアゾリル置換 3 級アミノ化合物に関する。

背景技術

生体内におけるエストロゲンの生成は、その生合成経路の最終段階で酵素アロマターゼが関与することが知られている。アロマター
10 ゼは、アンドロゲンを基質とし、ステロイドの A 環を芳香環化してエストロゲンを生成するものであり、この酵素活性を阻害することにより、エストロゲンが増悪因子として関与する諸疾患の予防及び治療が可能となる。

この様な考えに基づいて、これまでに幾つかのアロマターゼ阻害
15 化合物が提案されている。これらの代表的なものとして、ヨーロッパ公開特許第 236,940 号公報およびヨーロッパ公開特許第 293,978 号公報に記載のイミダゾリル-又はトリアゾリル-又はピリジル-置換メチル化合物を挙げることができる。

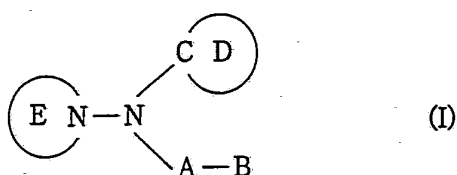
しかしながら、本発明化合物は、これらの化合物とは、トリアゾ
20 リル置換 3 級アミノ基を有する点において、構造上明確に相違するものである。そして、このトリアゾリル置換 3 級アミノ基を有する化合物については、従来殆んど合成されたことがなく、殊に、トリアゾリル基の末端アミノ基の直接アルキル化、特にアリル化は、有効な合成法が知られていなかった。

25 本発明は、これらの化合物との構造上の相違点にも加え、新規トリアゾリル置換 3 級アミノ化合物の最適な合成方法を提供するものであり、しかも、これらの化合物が優れたアロマターゼ阻害活性を

有することを見出し完成されたものである。

発明の開示

本発明のトリアゾリル置換 3 級アミノ化合物は次の一般式で示される。



(式中の基は、以下の意味を有する。)

A : 単結合, 低級アルキレン基又はカルボニル基

B : 低級アルキル基, 置換されていてもよいアリール基, 酸素原子, 硫黄原子又は窒素原子からなるヘテロ原子 1 乃至 3 個を有する置換されていてもよい 5 又は 6 員ヘテロ環基又は, 該ヘテロ環がベンゼン環と縮合した置換されていてもよい 2 環縮合ヘテロ環基

D 環 : 置換されていてもよいアリール基, 酸素原子, 硫黄原子又は窒素原子からなるヘテロ原子 1 乃至 3 個を有する置換されていてもよい 5 又は 6 員ヘテロ環基又は該ヘテロ環がベンゼン環と縮合した置換されていてもよい 2 環縮合ヘテロ環基。以下同様)

E 環 : 4 H-1, 2, 4-トリアゾール環, 1 H-1, 2, 4-トリアゾール環, 又は 1 H-1, 2, 3-トリアゾール環。以下同様)

本発明化合物をさらに説明すると次の通りである。本明細書の一般式の定義において特に断らない限り, 「低級」なる用語は炭素数が 1 乃至 6 個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

従って, 「低級アルキル基」としては, 具体的には, 例えば, メチル基, エチル基, プロピル基, イソプロピル基, ブチル基, イソブチル基, sec-ブチル基, tert-ブチル基, ペンチル (アミル) 基, イソペンチル基, ネオペンチル基, tert-ペンチル基, 1-メチルブチル基, 2-メチルブチル基, 1, 2-ジメチル

プロピル基, ヘキシル基, イソヘキシル基, 1-メチルペンチル基,
2-メチルペンチル基, 3-メチルペンチル基, 1, 1-ジメチル
ブチル基, 1, 2-ジメチルブチル基, 2, 2-ジメチルブチル基,
1, 3-ジメチルブチル基, 2, 3-ジメチルブチル基, 3, 3-
5 ジメチルブチル基, 1-エチルブチル基, 2-エチルブチル基, 1,
1, 2-トリメチルプロピル基, 1, 2, 2-トリメチルプロピル
基, 1-エチル-1-メチルプロピル基, 1-エチル-2-メチル
プロピル基等が, 好ましくは, メチル基, エチル基, プロピル基,
イソプロピル基, ブチル基等が挙げられる。

10 「低級アルキレン基」としては, 炭素数1乃至6個の直鎖又は分
岐状の炭素鎖であり, 具体的に例えば, メチレン基, エチレン基,
プロピレン基, テトラメチレン基, 2-メチルトリメチレン基, 1
-エチルエチレン基, ペンタメチレン基, 1, 2-ジエチルエチレ
ン基等が, 好ましくはメチレン基, エチレン基が挙げられる。

15 また, B又はD環の意味する「アリール基」としてはフェニル基,
ナフチル基, アントラセニル基, フェナントレニル基等を, また,
「酸素原子, 硫黄原子, 窒素原子からなるヘテロ原子1乃至3個を
有する5又は6員ヘテロ環基」としては, 例えば, フリル基, チエ
ニル基, チアゾリル基, チアジアゾリル基, オキサゾリル基, イミ
20 ダゾリル基, トリアゾリル基, ピロリル基, ピリジル基, ピリミジ
ニル基, ピラジニル基等である。また, 「該ヘテロ環基がベンゼン
環と縮合した縮合ヘテロ環基」としては, 例えば, ベンゾチアゾー
ル, ベンゾオキサゾール, キノリン, イソキノリン, ベンゾトリア
ゾール, ベンゾフラザンからなるヘテロ環基である。

25 上記の「アリール基」, 「酸素原子, 硫黄原子又は窒素原子から
なるヘテロ原子1乃至3個を有する5又は6員ヘテロ環基」及び「該
ヘテロ環がベンゼン環と縮合した2環縮合ヘテロ環基」は, 1乃至
複数個, 好ましくは, 1乃至2個の置換基を有することができる。

このような置換基としては, 例えば, ハロゲン原子, シアノ基,

ニトロ基, トリフルオロメチル基, ヒドロキシ基, アミノ基, モノ
ー若しくはジ-低級アルキルアミノ基, 低級アルキル基, 低級アル
コキシ基, カルボキシ基, 低級アルコキシカルボニル基, 低級アル
カノイル基, 低級アルカノイルオキシ基, 低級アルカノイルアミノ
5 基, アロイル基, アロイルオキシ基, カルバモイル基, モノ-若し
くはジ-低級アルキルアミノカルボニル基, スルホン酸基, 低級ア
ルキルスルホニル基, スルファモイル基, モノ-若しくはジ-低級
アルキルスルファモイル基等であり, 好ましくは, ハロゲン原子,
シアノ基, ニトロ基, トリフルオロメチル基, ヒドロキシ基, アミ
10 ノ基, 低級アルキル基, 低級アルコキシ基, カルボキシ基, 低級ア
ルコキシカルボニル基, 又は低級アルカノイルアミノ基であり, よ
り好ましくは, ハロゲン原子, シアノ基又はニトロ基である。

ここで「ハロゲン原子」としては, フッ素原子, 塩素原子, 臭素
原子, ヨウ素原子であり, 「低級アルコキシ基」としては, メトキ
15 シ基, エトキシ基, プロポキシ基, イソプロポキシ基, ブトキシ基,
イソブトキシ基, *sec*-ブトキシ基, *tert*-ブトキシ基, ペ
ンチルオキシ (アミルオキシ) 基, イソペンチルオキシ基, *tert*-
ペンチルオキシ基, ネオペンチルオキシ基, 2-メチルブトキシ
基, 1, 2-ジメチルプロポキシ基, 1-エチルプロポキシ基, ヘ
20 キシルオキシ基等が, 好ましくは, メトキシ基, エトキシ基等が挙
げられる。

更に「低級アルコキシカルボニル基」としては, メトキシカルボ
ニル基, エトキシカルボニル基, プロポキシカルボニル基, ブトキ
シカルボニル基, *tert*-ブトキシカルボニル基, ペンチルオキ
25 シカルボニル基等が, また, 「低級アルカノイル (オキシ) 基」と
しては, アセチル (オキシ) 基, プロピオニル (オキシ) 基, ブチ
リル (オキシ) 基, バレリル (オキシ) 基, イソバレリル (オキシ)
基等が, 「低級アルカノイルアミノ基」としては, アセチルアミノ
基, プロピオニルアミノ基, ブチリルアミノ基, バレリルアミノ基,

イソバレリルアミノ基等が挙げられる。

「アロイル基」又は「アロイルオキシ基」としては、ベンゾイル
(オキシ)基、1-ナフチルカルボニル(オキシ)基、2-ナフチ
ルカルボニル(オキシ)基、チエノイル(オキシ)基、ピロロイル
5 (オキシ)基、2-, 3-若しくは4-ピリジルカルボニル(オキ
シ)基等が挙げられる。

「モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノカルボニル基」又は「モ
ノ-若しくはジ-低級アルキルスルファモイル基」における「低級
アルキル基」としては前述の低級アルキル基が挙げられる。その代
10 表的な基としてはメチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカル
ボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニ
ル基、メチルスルファモイル基、ジメチルスルファモイル基、ジエ
チルアミノスルファモイル基等である。

更に「低級アルキルスルホニル基」としては、メチルスルホニル
15 基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルス
ルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、s e c
-ブチルスルホニル基、t e r t -ブチルスルホニル基、ペンチル
スルホニル基、ヘキシルスルホニル基等を挙げることができる。

本発明の化合物は、無機酸または有機酸と容易に塩を形成するこ
20 とができ、それらの塩も遊離塩基と同様にアロマターゼ阻害作用を
有している。好適な塩としては、たとえば、塩酸塩、臭化水素酸塩、
硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、
酒石酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。

また、置換基の種類によっては、薬学的に許容されるアルカリ金
25 属、アルカリ土類金属(例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシ
ウム若しくはカルシウム塩)との塩、アンモニア、トリエチルアミ
ン等の有機アミンとの塩も形成することができる。

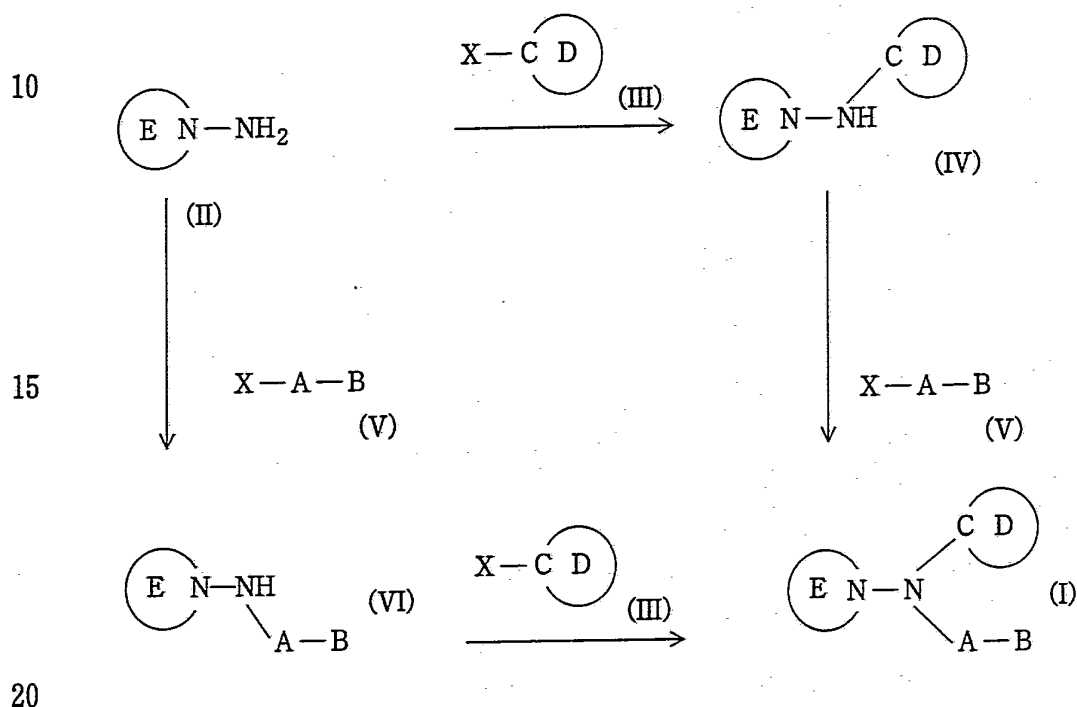
本発明化合物は、置換基の種類により不整炭素原子を有すること
もあり、本発明化合物には、これらに基づく光学異性体、ジアステ

レオマー等の全ての異性体が含まれる。

また、場合により各種の水和物、溶媒和物、互変異性体等も存在するが、本発明化合物にはこれらの化合物の単離されたもの及びその混合物等全ての化合物が含まれる。

- 5 本発明化合物は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用して、種々の合成法を適用して製造することができる。以下、代表的な製法を示す。

第1製法



(式中、Xはハロゲン原子またはアールスルホニルオキシ基、低級アルキルスルホニルオキシ基等を意味する。以下同様)

- 25 N-アミノトリアゾール(II)から目的化合物(I)を製造する方法は、上述のごとく、2つの経路により行うことができる。これらの経路で採用される各段階の反応は、アミノ基のアルキル化またはアシル化であり、いずれの反応も同様に行うことができる。

すなわち、上記反応は、反応対応量の原料化合物を、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、アセトン、メチルエチルケトンの如きこの反応

に不活性な溶媒中で、塩基の存在下に接触させる。塩基としては、たとえば、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、*n*-ブチルリチウム、カリウム *t*-ブトキシド、ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム
5 が利用できる。この反応は、室温で容易に行うことができる。

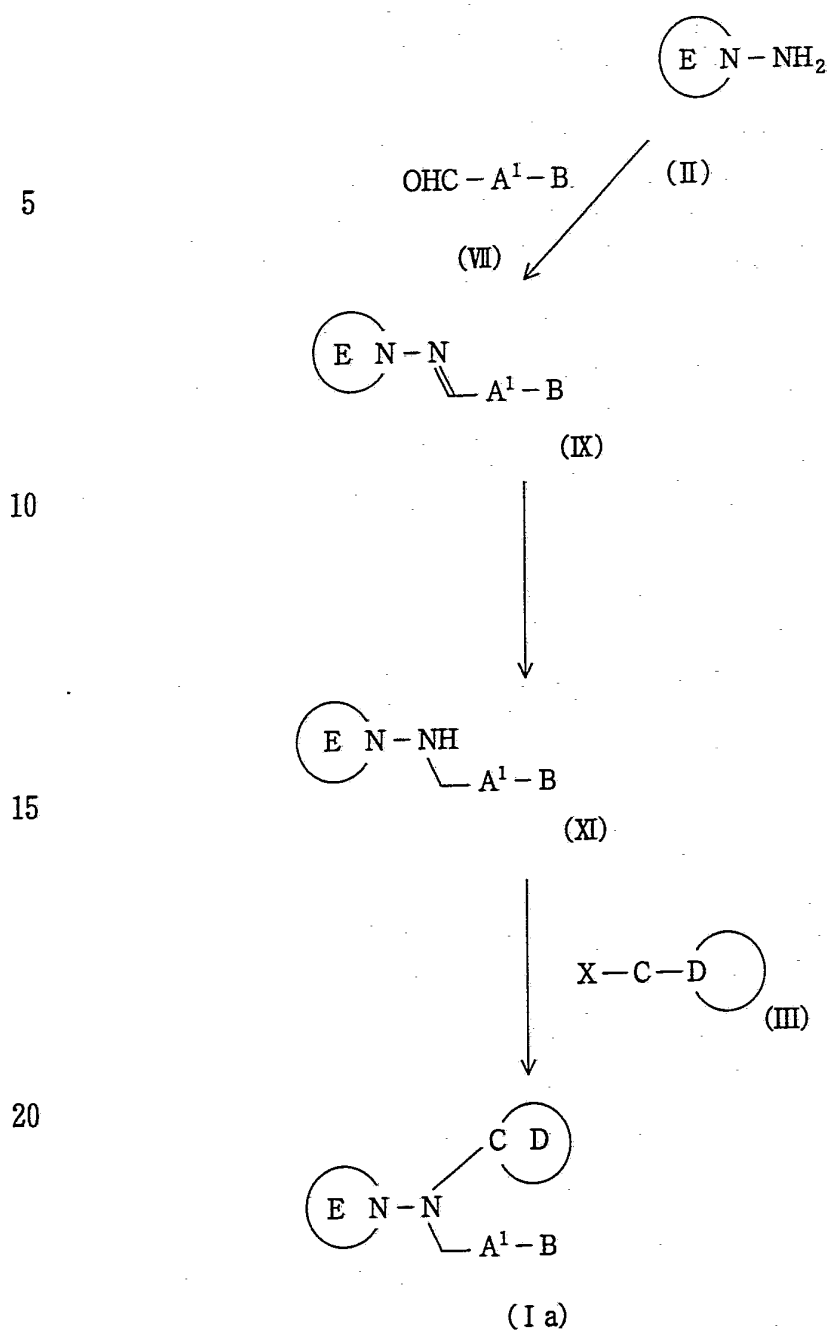
この場合のアリールスルホニルオキシ基としては、例えばフェニル
スルホニルオキシ基、ベンジルスルホニルオキシ基等を、低級アル
キルスルホニルオキシ基としてはメチルスルホニルオキシ基、エ
チルスルホニルオキシ基、プロピルスルホニルオキシ基等の低級ア
10 ルキル基で置換されたスルホニルオキシ基を挙げることができる。

15

20

25

第2製法



(式中、 A^1 は、 A よりメチレン基が1個少い低級アルキレン基を意味する。以下同様)

本製造法はN-アミノトリアゾール (II) とアルデヒド化合物 (VII) との反応により、対応するシッフの塩基 (IX) を作り、次いでこれを還元して化合物 (XI) に導いたのち、第1製法と同様にアルキル化ま

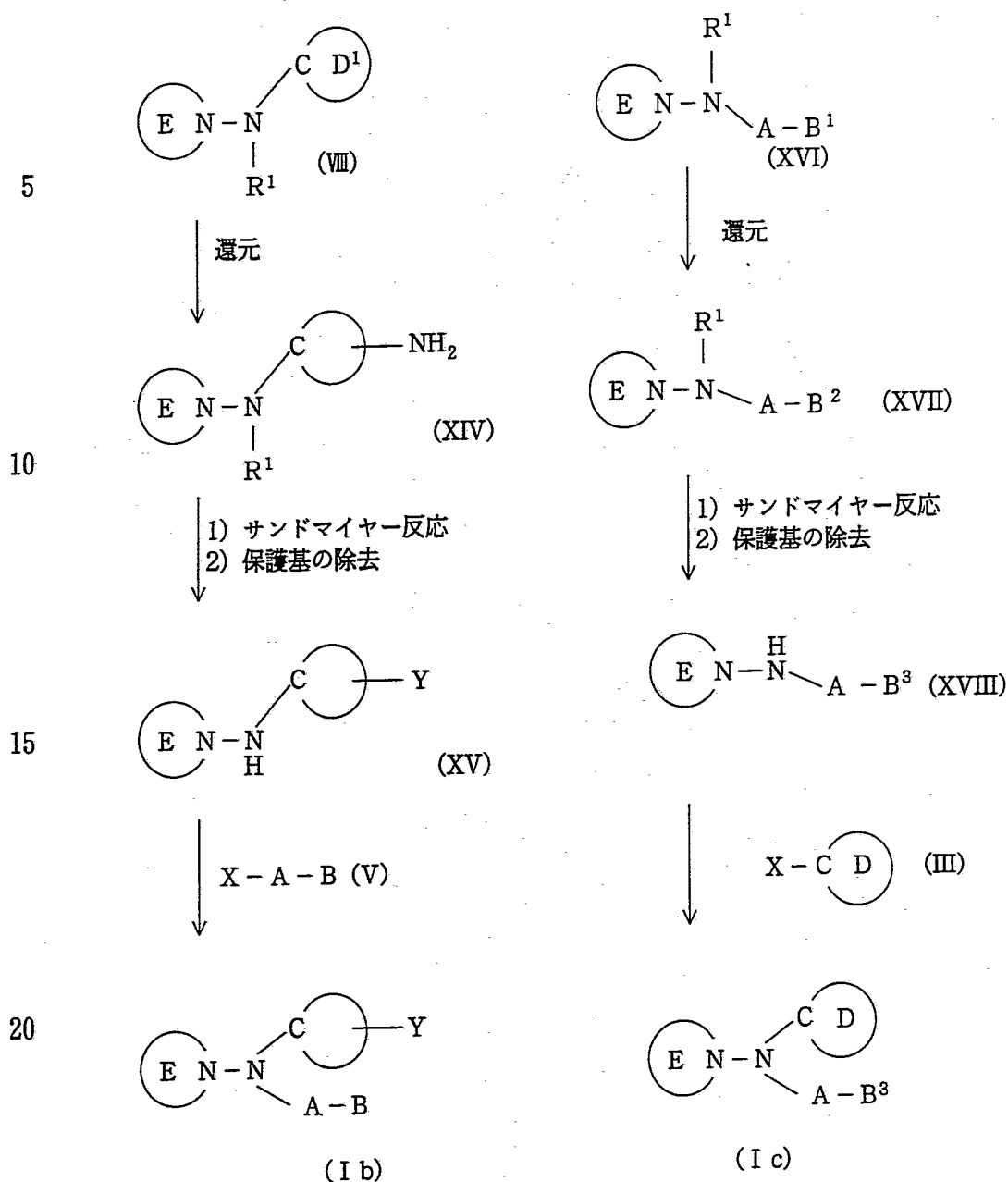
たはアシル化を行い目的化合物 (Ia) を得るものである。シッフ塩基の生成反応は、メタノール、エタノール等のアルコールやベンゼン、トルエン等の溶媒中で、酸触媒下、共沸脱水反応などの方法により行うことができる。また、還元は、たとえば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノホウ素ナトリウムなどを
5 用いて常法により行われる。反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール、酢酸等の有機溶媒や水あるいはこれらの混合溶媒が挙げられる。この還元反応においてはシッフ塩基を単離せず、シッフ塩基を含む反応液に還元剤を添加して反応させることも
10 できる。

15

20

25

第3製法



(式中、 R^1 はアミノ基の保護基を、Yはハロゲン原子を、 B^1 及び D^1 は夫々ニトロ基で置換されたアリール基、5若しくは6員ヘテロ環基、若しくは該ヘテロ環基がベンゼン環と縮合した2環縮合ヘテロ環基を、 B^2 は、アミノ基で置換されたアリール基、5若しくは6員ヘテロ環基、若しくは該ヘテロ環基がベンゼン環と縮合した2環縮合ヘテロ環基を、 B^3 はハロゲン原子で置換されたアリール基、

5 ー若しくは6員ヘテロ環基、若しくは該ヘテロ環基がベンゼン環と縮合した2環縮合ヘテロ環基を意味する。以下同様)

本製法は一般式 (Ib) 又は (Ic) で示されるハロゲン原子で置換された本発明化合物を得る方法である。

- 5 即ち、一般式 (XIII) 又は (XVI) で示される化合物を還元し、一般式 (XIV) 又は (XVII) で示されるアミノ化合物としたのち、サンドマイヤー反応に付しハロゲン原子を導入したのち保護基を除去し、一般式 (XV) 又は (XVIII) で示される化合物とし、これに化合物 (V) 又は (III) を反応させることにより得ることができる。

- 10 一般式 (XIII) で示される化合物の還元は化学還元または接触還元等の慣用方法により行われる。

- 化学還元で用いる適当な還元剤としては、スズ、亜鉛、鉄等の金属であり、また、接触還元としては、白金、酸化白金等の白金触媒、パラジウム黒、酸化パラジウム等のパラジウム触媒、ラネーニッケル等のニッケル触媒等を使った慣用触媒による方法が採用される。

- 15 この場合の溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール、酢酸エチル酢酸等の慣用溶媒が採用される。なお、一般式 (XIII) 又は (XVI) で示される化合物の窒素原子の保護はアセチル基、ベンゾイル基等の慣用のアシル保護基である。この保護基の導入は無水酢酸、塩化アセチル、塩化ベンゾイル等を酢酸ナトリウム、ピリジン、ピコリン、ルチジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン等の塩基存在下、反応させることにより行うことができる。この場合の溶媒としては、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン等であつてもよく、また無溶媒であつてもよい。

- 25 次に、こうして得られた化合物 (XIV) 又は (XVII) は、サンドマイヤー反応を行ない、ハロゲン原子を導入したのち、保護基を除去することにより化合物 (XV) 又は (XVIII) に導くことができる。サンドマイヤー反応は、常法により、塩化第一銅、臭化第一銅、ヨウ化第一銅及び塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸等により行な

うことができる。この場合の溶媒としては、水、アセトン、ジオキサン、テトラヒドロフラン等である。保護基の除去は、希塩酸、希硫酸等による酸加水分解により行われる。こうして得られた化合物(XV)と化合物(V)又は(III)との反応は、第1製法及び第2製法で述べた方法が採用される。

その他の製法

- 1) 本発明化合物が、置換基としてアミノ基を有する場合、対応するニトロ基を有する本発明化合物を還元することにより得ることができる。この反応は置換基相互の変換反応であり、この場合の還元処理は、第3製法における還元反応が採用される。
- 2) また、本発明化合物が置換基として、低級アルカノイルアミノ基を有する場合は、対応するアミノ基を有する本発明化合物に、常法に従い無水酢酸等を反応させる方法により得ることができる。
- 3) 更に、本発明化合物の置換基B又はD環にベンゾトリアゾール環を有する場合には、フェニル基の相隣接する置換基としてアミノ基（若しくはモノー置換アミノ基）及びニトロ基を有する化合物のニトロ基を還元し、一旦アミノ基としたのち、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等を反応させ、閉環反応に付することにより得ることができ。

このようにして製造された本発明化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿分画クロマトグラフィー、分別結晶化、再結晶等により単離・精製することができる。また、本発明化合物の塩には、通常の造塩反応に付することにより所望の塩に導くことができる。

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、生体内でアンドロゲンからエストロゲン生成に関与する芳香化酵素アロマターゼの活性を阻害する作用を有している。したがって、本発明の化合物は、エストロゲンが増悪因子と

して関係する諸疾患, たとえば乳ガン, 乳腺症, 子宮内膜症, 前立腺肥大症, 子宮筋腫, 子宮体癌などの予防, 治療薬として有用である。

[ファルマシア 26(6) 558(1990); Clinical Endocrinology, 32 623 (1990); J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 37(3) 335 (1990); Br. J. Cancer 60 5 (1989); Endocrinology, 126(6) 3263 (1990); The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 244(2) (1988); Endocrinol. Japan, 37(5) 719(1990); Steroids 50 1(1987)]。

[実験方法]

10 本発明の化合物の薬理作用は, 次の方法により測定された。

(1) アロマターゼ活性の in vitro 阻害活性

a) ラット卵巢由来アロマターゼ阻害活性

ジャーナル オブ バイオロジカル ケミストリー (J. Biol. Chem.) 249, 5364(1974) に記載された方法に準じて測定した。被験化合物のアロマターゼ阻害に対する IC_{50} 値はラット卵巢のミクロゾームにおける [1, 2- 3H] アンドロステンジオンから遊離される 3H_2O の抑制によって求めた。

b) ヒト胎盤由来アロマターゼ阻害活性

Endocrine Research., 16(2). 253(1990) にて記載された方法に準じて測定した。

化合物の阻害活性はヒト胎盤ミクロゾームにおける [1, 2- 3H] アンドロステンジオンから遊離される 3H_2O の抑制により求めた。

(2) アロマターゼ活性の in vivo 阻害活性

25 体重60gの未熟の雌ウィスター (Wister) ラットに牝馬の血清ゴナドトロピン (PMSG) 100 IU/ラットを皮下注射した。72時間後, 水中の20%ポリエチレングリコール0.5m lに溶解した被験化合物水溶液を経口摂取によって投与した。対照群には20%ポリエチレングリコールのみを与えた。薬

剤または偽薬投与に続いて3時間後、ラットを断頭放血によって殺し、卵巣を回収し、卵巣内のエストラジオールの濃度をRIAによって測定した。

(3) 抗腫瘍活性

- 5 乳癌に対する抗腫瘍活性は雌のスプラグーダウレイ (Sprague-Dawley) ラットのジメチルベンズアントラセン (DMBA) 誘導動物腫瘍において測定した。

(4) アルドステロン産生 *in vitro* 及び *in vivo* 障害活性

a) アルドステロン産生 *in vitro* 障害活性

- 10 J. Vet. Pharmacol. Therap., 11 345 (1988) に記載された方法に準じて測定した。

被験化合物の障害活性は、ラット副腎初代培養細胞をACTHで刺激することで産生されるアルドステロンの抑制によって求めた。またアルドステロンはRIAにて測定した。

15 b) アルドステロン産生 *in vivo* 障害活性

J. Steroid Biochem., 34 567 (1989) に記載された方法に準じて測定した。

被験化合物の障害活性は、ラットをACTHで刺激することで上昇する血中アルドステロンの抑制によって求めた。

- 20 またアルドステロンはRIAにて測定した。

(5) コルチゾール産生 *in vitro* 障害活性

Endocrinology., 114 (2) 486 (1984) に記載された方法に準じて測定した。

- 25 被験化合物の障害活性はウサギ副腎初代培養細胞をACTHで刺激することで産生されるコルチゾールの抑制によって求めた。またコルチゾールはRIAにて測定した。

[実験結果]

以下に、本発明化合物についての結果を示す。

1. ヒト胎盤由来ミクロゾームにおけるアロマターゼ *in vitro* 障害

活性

ヒト胎盤由来ミクロゾームにおけるアロマターゼ生体外阻害活性の IC_{50} 値を上記実験方法 (1) b) によって求め、結果を下記表に示した。

5

化合物	IC_{50} 値
実施例 10	0.11 nM
実施例 12	0.03 nM
実施例 15	0.13 nM
対照化合物	0.41 nM

10

対称化合物；ヨーロッパ公開特許第 236,940 号実施例 20

b) の化合物。以下同様

15

この結果からも明らかなように本発明化合物は、ヒト胎盤由来ミクロゾームにおけるアロマターゼ in vitro 阻害活性において、対照化合物と比べ優位に強い活性を示した。

2. ラットにおけるアロマターゼ in vitro 阻害活性とアルドステロン in vitro 阻害活性の選択性

20

ラットにおけるアロマターゼ in vitro 阻害活性の IC_{50} 値、ラットにおけるアルドステロン生体外阻害活性の IC_{50} 値を上記 (1) a) 及び (4) a) によって測定し、それらの選択性を計算により求め下表に示した。選択性とはラットアロマターゼ生体外阻害活性の IC_{50} 値に対するラットアルドステロン生体外阻害活性の IC_{50} 値の割合をいう。

25

5

化 合 物	実施例 15 の IC ₅₀ 値	対照化合物
ラットアロマターゼ阻害活性 (A)	0.37 nM	1.83 nM
ラットアルドステロン阻害活性 (B)	2.25 μ M	3.18 μ M
選択性 (B/A)	6100	1700

10

この結果からも明らかなように、本発明化合物は対照化合物に比べ、ラットにおけるアロマターゼ in vitro 阻害活性においても優位に強い活性を示した。また、アルドステロン in vitro 阻害活性においてはほぼ同様の活性を示した。

15

従って、アロマターゼ in vitro 阻害活性とアルドステロン in vitro 阻害活性との選択性 (B/A) は、実施例 15 の化合物においては 6100 倍、対照化合物においては 1700 倍であった。このことは本発明化合物がアルドステロン合成系に対する影響が極めて少なく、より選択性の高いアロマターゼ阻害剤であることを示す。

20

一般に、鉱質コルチコイドとして知られるアルドステロンの生合成が阻害されると、生体内からカリウムが喪失、電解質異常が起こり、体液減少による血圧低下、起立性低血圧症等の副作用を起こし得ることが知られている。従って、本発明化合物は酵素選択性の高いアロマターゼ阻害剤であることから、アルドステロン in vitro 阻害作用の発現は少なく、より副作用の少ない安全性の高い化合物であることが期待される。

25

3. ラットにおけるアルドステロン in vivo 阻害活性

上記実験方法 (4) b) によりラットにおけるアロマターゼ in vivo 阻害活性を測定した。対照化合物をラット 5 匹にそれぞれ 10 mg/kg 投与した場合、対照群に対し優位にアルドステロン産生を阻害し、その抑制率は、37%であった。

一方、本発明化合物の実施例 10、12 及び 15 の化合物を

ラット5匹にそれぞれその10倍量の100mg/kg投与した場合においてもアルドステロン阻害を全く起こさなかった。なお、有意差検定は一元配置分散分析にて行った。このことは、本発明化合物は生体内試験においてもより副作用の少ない安全性の高い化合物であることを示す。

4. ウサギにおけるコルチゾール in vitro 阻害活性

ウサギ副腎由来ミクロゾームにおけるコルチゾール in vitro 阻害活性のIC₅₀値を上記実験方法(5)によって求め、結果を下記表に示した。

化合物	IC ₅₀ 値
実施例10	7.0 μM
実施例15	4.0 μM
対照化合物	1.6 μM

表より明らかなように、本発明化合物は対照化合物と比べ、優位にウサギにおけるコルチゾール in vitro 阻害活性が弱いことを示す。

一般に、グルココルチコイドとして知られるコルチゾールの生合成を阻害すると、血糖低下、神経系の機能障害、ストレス増加、炎症の増加等の副作用がおこり得ることが知られている。従って、本発明化合物はコルチゾール阻害活性が弱いことより、対照化合物に比べより副作用の少ない化合物であることが期待される。

5. アロマターゼ活性の in vivo 阻害活性

上記実験方法(2)によって行ったラットアロマターゼ活性の in vivo 阻害活性測定において、本発明化合物の最小有効投与量は0.001mg/kgであった。

6. 抗腫瘍活性

上記実験方法(3)において、本発明化合物を毎日約0.1～1.0 mg/kgの範囲で経口投与することにより、腫瘍の腫大を抑制あるいは退縮させた。

5 7. 代謝

実施例15の化合物をラットに3 mg/kg経口投与した場合、血漿中未変化体濃度の最高値(C_{max})は2.88 μg/mlであり、消失半減期(T_{1/2})は11時間であった。これらの結果より、本発明化合物は経口吸収性にすぐれ、かつその作用は長時間持続し、薬剤として好ましいフロプロフィールを有している化合物である。

一般式(I)で示される化合物、その非毒性の塩、またはその水和物を上記の目的で用いるには通常経口または非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人ひとり当たり、1日につき0.1 mg～100 mg、好ましくは1 mg～10 mgの範囲で1日1回から数回に分け経口投与されるかまたは成人ひとり当たり、1日につき0.1 mg～100 mgの範囲で、1日1回から数回に分け非経口投与されるかまたは1日1時間～24時間の範囲で静脈内持続投与される。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、

- ラクトースのような安定化剤，グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要によりショ糖，ゼラチン，ヒドロキシプロピルセルロース，ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸
- 5 溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

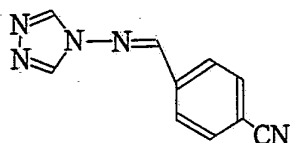
- 経口投与のための液体組成物は，薬剂的に許容される乳濁剤，溶液剤，懸濁剤，シロップ剤，エリキシル剤等を含み，一般的に用いられる不活性な希釈剤，例えば精製水，エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤，懸濁剤のような補助剤，甘味
- 10 剤，風味剤，芳香剤，防腐剤を含有していてもよい。

- 非経口投与のための注射剤としては，無菌の水性または非水性の溶液剤，懸濁剤，乳濁剤を包含する。水性の溶液剤，懸濁剤としては，例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤，懸濁剤としては，例えばプロピレングリコール，ポリエチ
- 15 レングリコール，オリーブ油のような植物油，エタノールのようなアルコール類，ポリソルベート80等がある。このような組成物は，さらに防腐剤，湿潤剤，乳化剤，分散剤，安定化剤（例えば，ラクトース），溶解補助剤（例えば，グルタミン酸，アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フ
- 20 ィルターを通す濾過，殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し，使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

- 25 つぎに，実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明する。なお，実施例で用いられる原料化合物の製造法を参考例として説明する。

参考例 1



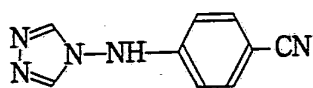
5

4-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール 8.4 g, p-シアノベンズアルデヒド 13.1 g および p-トルエンスルホン酸 1 水和物 1.9 g にベンゼン 80 ml を加え, 共沸脱水条件下 4 時間加熱還流した。冷後, 析出する結晶を濾取し, 4-[(4-シアノベンジリデン)アミノ]-4H-1, 2, 4-トリアゾールを定量的に得た。

10

質量分析値 (m/z) : 198 ($M^+ + 1$)

参考例 2



15

水素化ナトリウム 1.2 g のジメチルスルホキシド懸濁溶液に室温下, 4-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール 2.52 g を少しずつ加えた。室温下 3 時間攪拌した後, 4-フルオロベンゾニトリル 1.21 g を一気に加え, さらに 1 時間攪拌を続けた。反応溶液に水を加え, 酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後, 減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を酢酸エチルで洗滌し, 4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1, 2, 4-トリアゾール 1.09 g を得た。

20

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

25

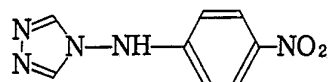
δ : 6.57 (2H, d, $J = 9$ Hz),

7.69 (2H, d, $J = 9$ Hz),

8.83 (2H, s)

質量分析値 (m/z) : 185 (M^+)

参考例 3 参考例 2 と同様にして以下の化合物を得た。



5 4 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] - 4 H - 1 , 2 , 4 - ト
リアゾール

原料化合物 : 4 - アミノ - 1 , 2 , 4 - トリアゾールと 4 - フル
オロニトロベンゼン

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆ , TMS 内部標準)

10 δ : 6 . 53 - 6 . 70 (2 H , m) ,

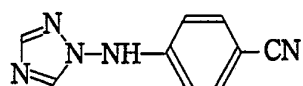
8 . 08 - 8 . 31 (2 H , m) ,

8 . 88 (2 H , s) , 10 . 52 (1 H , s)

質量分析値 (m / z) : 205 (M⁺)

参考例 4

15 参考例 2 と同様にして以下の化合物を得た。



20 1 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 1 H - 1 , 2 , 4 - ト
リアゾール

原料化合物 : 1 - アミノ - 1 , 2 , 4 - トリアゾールと 4 - フル
オロベンゾニトリル

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆ , 内部標準 TMS)

δ : 6 . 56 (2 H , d , J = 9 H z) ,

25 7 . 70 (2 H , d , J = 9 H z) ,

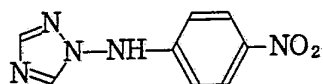
8 . 18 (1 H , s) , 8 . 82 (1 H , s) ,

10 . 51 (1 H , b r s)

質量分析値 (m / z) : 185 (M⁺)

参考例 5-1

参考例 2 と同様にして以下の化合物を得た。



5

1-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-1H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：1-アミノ-1,2,4-トリアゾールと4-フルオロニトロベンゼン

10 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, 内部標準 TMS)

δ : 6.59 (2H, d, $J=9$ Hz),

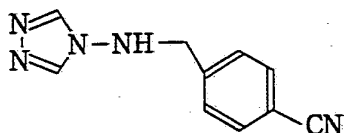
8.16 (2H, d, $J=9$ Hz),

8.20 (1H, s), 8.85 (1H, s),

10.80 (1H, s),

15 質量分析値 (m/z) : 205 (M^+)

参考例 5-2



20 参考例 1 で得た 4-[(4-シアノベンジリデン)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール 9.85 g のメタノール 100 ml 懸濁溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム 2.28 g を少しずつ加えた。同温度で 1 時間攪拌した後、溶媒を減圧下留去し、得られた残渣に水を加え、食塩を加え、塩析した後、酢酸エチルで抽出した。

25 有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。クロロホルム-メタノール (15 : 1) 溶出部より得られた結晶をクロロホルムにて洗滌し、4-[(4-シアノベンジル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール 4.2 g を得た。

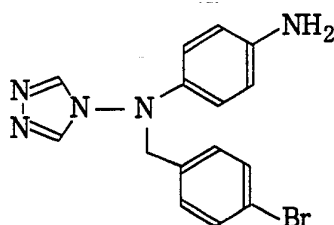
理化学的性状

質量分析値 (m/z) : 199 (M^+)核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 4.31 (2H, d, $J = 4\text{ Hz}$),
 5 7.29 (1H, t, $J = 4\text{ Hz}$),
 7.51 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$),
 7.82 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$),
 8.48 (2H, s)

実施例 1

10



15 4- [N- (4-プロモベンジル) -N- (4-ニトロフェニル)
 アミノ] -4H-1, 2, 4-トリアゾール 3.74 g を含むエタ
 ノール溶液 50 ml に触媒量のラネーニッケルを添加し, 水素ガス存
 在下で約 2 時間室温攪拌した。触媒を濾去した後, 得られた濾液を
 減圧留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製
 20 し, クロロホルム-メタノール (50 : 1) 溶出部より 4- [N-
 (4-アミノフェニル) -N- (4-プロモベンジル) アミノ] -
 4H-1, 2, 4-トリアゾール 1.1 g を得た。

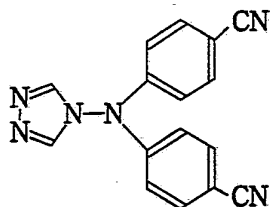
質量分析値 (m/z) : 344 (M^+)核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

25 δ : 4.71 (2H, s), 4.98 (2H, br),
 6.52 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$),
 6.85 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$),
 7.26 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$),
 7.48 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$),

8. 73 (2H, s)

実施例 2

5



水素化ナトリウム 65 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml
 の懸濁溶液に参考例 2 で得た 4-[(4-シアノフェニル)アミノ]
 10 -4H-1, 2, 4-トリアゾール 0.3 g を室温下少しずつ加え
 た。全て加え終った後、反応液を 50℃ にて 30 分間攪拌し、その
 後冷却した。氷冷下 4-フルオロベンゾニトリル 0.20 g の N,
 N-ジメチルホルムアミド溶液 5 ml を滴下した。滴下後、100℃
 15 にて 5 時間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣に水を加
 え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムク
 ロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (100 :
 1) 溶出部より粗結晶を得た。

酢酸エチルより再結晶し、4-[[ビス(4-シアノフェニル)ア
 20 ミノ]-4H-1, 2, 4-トリアゾール 0.28 g を得た。

元素分析値: ($C_{16}H_{10}N_6$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.13	3.52	29.35
実験値	66.92	3.62	29.23

25 質量分析値 (m/z) : 286 (M^+)

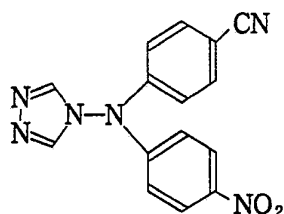
核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 7.04 (4H, d, $J = 9$ Hz),
 7.69 (4H, d, $J = 9$ Hz),
 8.44 (2H, s)

実施例 2 と同様にして以下の実施例 3 の化合物を得た。

実施例 3

5



4 - [N - (4 - シアノフェニル) - N - (4 - ニトロフェニル)
アミノ] - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール

10 原料化合物 : 4 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 4 H - 1,
2, 4 - トリアゾールと 4 - フルオロニトロベンゼ
ン

元素分析値 : (C₁₅H₁₀N₆O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
15 理論値	58.82	3.29	27.44
実験値	58.79	3.46	27.37

質量分析値 (m/z) : 307 (M⁺ + 1)

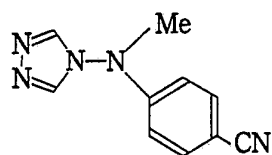
核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

20 δ : 6.98 - 7.16 (4 H, m),
7.72 (2 H, d, J = 9 Hz),
8.26 (2 H, d, J = 9 Hz),
8.46 (2 H, s)

実施例 2 と同様にして以下の実施例 4 の化合物を得た。

実施例 4

25



4 - [N - (4 - シアノフェニル) - N - メチルアミノ] - 4 H

- 1, 2, 4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1, 2, 4-トリアゾールとヨウ化メチル

元素分析値：(C₁₀H₉N₅ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.29	4.55	35.15
実験値	60.24	4.66	35.12

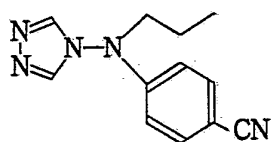
質量分析値 (m/z) : 199 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ :	3.56 (3H, s),
	6.60 (2H, d, J = 9 Hz),
	7.60 (2H, d, J = 9 Hz),
	8.41 (2H, s)

実施例 2 と同様にして以下の実施例 5 の化合物を得た。

15 実施例 5



20 4-[N-(4-シアノフェニル)-N-プロピルアミノ]-4H-1, 2, 4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1, 2, 4-トリアゾールとヨウ化メチル

元素分析値：(C₁₂H₁₃N₅ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	63.42	5.77	30.82
実験値	63.41	5.82	30.77

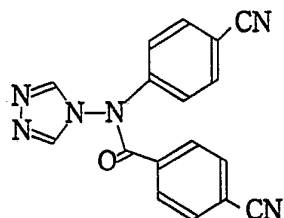
質量分析値 (m/z) : 227 (M⁺), 198

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 1.03 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$),
 1.45 - 1.76 (2H, m),
 3.67 (2H, dd, $J = 7 \text{ Hz}$, $J = 7 \text{ Hz}$),
 6.54 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
 7.56 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
 8.33 (2H, s)

実施例 2 と同様にして以下の実施例 6 の化合物を得た。

実施例 6



4-シアノ-N-(4-シアノフェニル)-N-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)ベンズアミド

原料化合物：4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと4-シアノベンゾイルクロリド

元素分析値 ($\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	64.96	3.21	26.74
実験値	64.81	3.35	26.72

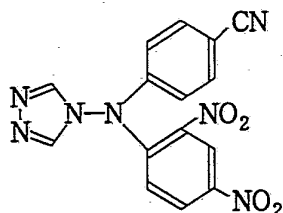
質量分析値 (m/z) : 314 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, TMS 内部標準)

δ : 7.61 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
 7.77 - 7.99 (6H, m),
 9.13 (2H, s)

実施例 2 と同様にして以下の実施例 7 の化合物を得た。

実施例 7



4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(2,4-ジニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと2,4-ジニトロフルオロベンゼン

元素分析値 ($C_{14}H_9N_7O_6$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	45.29	2.44	26.41
実験値	45.25	2.55	26.40

質量分析値 (m/z) : 371 (M^+)

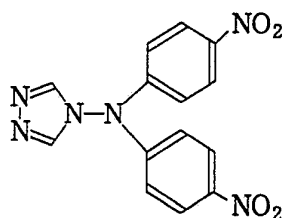
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 6.82 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 7.95 (1H, d, $J = 9$ Hz),
 8.20 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 8.71 (1H, q, $J = 9$ Hz),
 8.95 (1H, d, $J = 3$ Hz),
 9.21 (2H, s)

実施例 2 と同様にして以下の実施例 8 の化合物を得た。

実施例 8

5



4 - [ビス (4 - ニトロフェニル) アミノ] - 4 H - 1, 2, 4
- トリアゾール

10

原料化合物 : 4 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] - 4 H - 1,
2, 4 - トリアゾールと 4 - フルオロニトロベンゼ
ン

元素分析値 (C₁₄H₁₀N₆O₄ として)

15

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	51.54	3.09	25.76
実験値	51.59	3.14	25.80

質量分析値 (m/z) : 326 (M⁺)

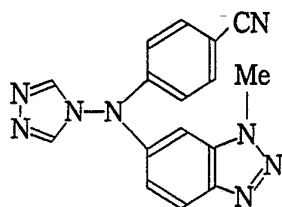
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

20

δ : 7.24 (4H, d, J = 9 Hz),
8.30 (4H, d, J = 9 Hz),
9.28 (2H, s)

実施例 9

25



- i) 実施例 2 において, 4 - フルオロベンゾニトリルの代わりに
4 - フルオロ - 2 - メチルアミノニトロベンゼンを用いて同様の
反応を行い, 4 - [N - (4 - シアノフェニル) - N - [(3

ーメチルアミノー4ーニトロ) フェニル] アミノ] - 4H-1,
2, 4-トリアゾールを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 3.16 (3H, s),
7.23 (2H, d, J = 8 Hz),
7.75 (2H, d, J = 9 Hz),
7.80 (2H, s),
8.13 (2H, d, J = 9 Hz),
8.87 (2H, s)

質量分析値 (m/z) : 335 (M⁺)

ii) 上記 i) で得た 4- [N- (4-シアノフェニル) -N- [(3-
ーメチルアミノー4ーニトロ) フェニル] アミノ] - 4H-1,
2, 4-トリアゾール 1.8 g にメタノール 30 ml およびラネー
ニッケル 1 g を加え, 常圧下, 水素雰囲気中接触還元反応に付し
た。ラネーニッケルを除去し減圧下溶媒を留去し, 目的とする 4-
[[N- (4-アミノ-3-メチルアミノ) フェニル] -N-
(4-シアノフェニル) アミノ] - 4H-1, 2, 4-トリアゾール
を定量的に得た。このものを 6N 塩酸 30 ml に溶解し, 5°C
以下にて亜硝酸ナトリウム 0.37 g の水溶液 2 ml を滴下した。

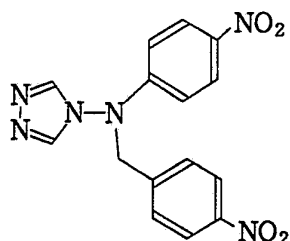
滴下後, 5°C 以内で 30 分間攪拌した後, 水酸化ナトリウム水溶
液にてアルカリ性とした。酢酸エチルにて抽出し, 有機層を水洗,
無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 減圧下, 溶媒を留去した。残渣
をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し, 酢酸エチル
-メタノール (100 : 1) 溶出部より粗結晶を得た。酢酸エチ
ルより再結晶して, 6- [N- (4-シアノフェニル) -N- (4H-
-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) アミノ] -1-メチル
-1H-ベンゾトリアゾール 0.17 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃+DMSO-d₆, TMS 内
部標準)

δ : 2.81 (3H, s),
 6.75 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 7.36 (1H, dd, $J = 9$ Hz, $J = 2$ Hz),
 7.59 (1H, d, $J = 2$ Hz),
 7.63 (1H, d, $J = 9$ Hz),
 8.11 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 8.73 (2H, s)

質量分析値 (m/z) : 316 (M^+), 220

実施例 10



参考例 3 で得た 4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール 0.37 g を含む 2-ブタノン懸濁溶液 20 ml 中に室温下, 無水炭酸カリウム 0.83 g, p-ニトロベンジルブロミド 1.30 g および触媒量のヨウ化ナトリウムを順次添加し, 約 2 時間加熱還流した。放冷後, 減圧下で溶媒を留去し, 生じた残渣に適量の精製水を加え, 酢酸エチルで数回抽出した, 酢酸エチル層を水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を減圧留去して生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し, クロロホルム-メタノール (100:1) 溶出部より粗結晶を得た。得られた粗結晶をエタノールより再結晶し, 4-[[N-(4-ニトロベンジル)-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール 0.28 g を得た。

元素分析値 ($C_{15}H_{12}N_6O_4$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	52.94	3.55	24.70

実験値 52.94 3.62 25.02

質量分析値 (m/z) : 340 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 5.33 (2H, s), 6.77 (2H, d, $J=9$ Hz),

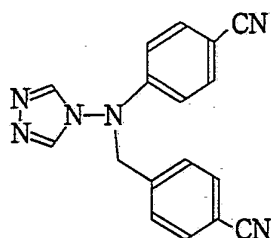
5 7.66 (2H, d, $J=9$ Hz),

8.20 (4H, d, $J=9$ Hz),

8.93 (2H, s)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 11 の化合物を得た。

10



実施例 11

15 4- [N-(4-シアノベンジル) -N-(4-シアノフェニル)
アミノ] -4H-1, 2, 4-トリアゾール

原料化合物 : 4- [(4-シアノフェニル) アミノ] -4H-1,
2, 4-トリアゾールと 4-シアノベンジルブロミ
ド

20 質量分析値 (m/z) : 300 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 4.98 (2H, s),

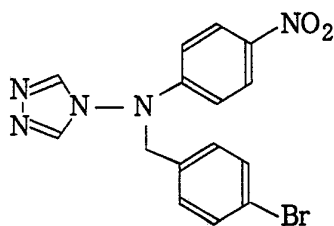
6.64 (2H, d, $J=9$ Hz),

7.26-7.74 (6H, m),

25 8.20 (2H, s)

実施例 12

5



4-[N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-
 トリアゾール0.63g, 4-ブロモベンジルブロミド0.82g
 および無水炭酸カリウム0.62gにアセトニトリル8mlを加え,
 10 室温で3時間攪拌した。減圧下, 溶媒を留去し得られた残渣に水を
 加え, クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗し, 無水硫
 酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラ
 ムクロマトグラフィーにて精製し, クロロホルム-メタノール(100:
 1) 溶出部より粗結晶を得た。粗結晶をアセトンより再結晶し, 4
 15 -[N-(4-ブロモベンジル)-N-(4-ニトロフェニル)ア
 ミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール0.71gを得た

融点 241°C

元素分析値 (C₁₅H₁₂BrN₅O₂ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)
20 理論値	48.15	3.23	18.72	21.35
実験値	48.21	3.17	18.97	21.50

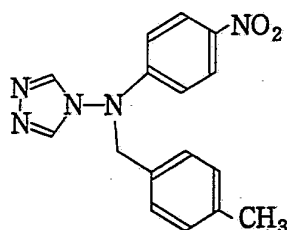
質量分析値 (m/z) : 374 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

25	δ : 5.12 (2H, s),
	6.79 (2H, d, J = 9 Hz),
	7.29 (2H, d, J = 9 Hz),
	7.54 (2H, d, J = 9 Hz),
	8.19 (2H, d, J = 9 Hz),
	8.84 (2H, s)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 13 の化合物を得た。

実施例 13

5



4 - [N - (4 - メチルベンジル) - N - (4 - ニトロフェニル)
アミノ] - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール

10

原料化合物 : 4 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] - 4H - 1,
2, 4 - トリアゾールと 4 - メチルベンジルブロミ
ド

元素分析値 (C₁₆H₁₅N₅O₂ として)

		C (%)	H (%)	N (%)
15	理論値	62.13	4.89	22.64
	実験値	61.87	5.00	22.43

質量分析値 (m/z) : 309 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

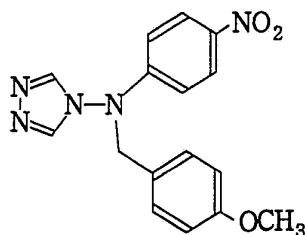
δ : 2.34 (3H, s), 4.90 (2H, s),
20 6.68 (2H, d, J = 6 Hz),
7.08 (2H, d, J = 8 Hz),
7.16 (2H, d, J = 8 Hz),
8.10 (2H, s),
8.19 (2H, d, J = 6 Hz)

25

実施例 10 と同様にして以下の実施例 14 の化合物を得た。

実施例 14

5



4-[N-(4-メトキシベンジル)-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールとp-メトキシベンジルクロリド

元素分析値 ($C_{16}H_{15}N_5O_3$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	59.07	4.65	21.53
15 実験値	59.05	4.61	21.50

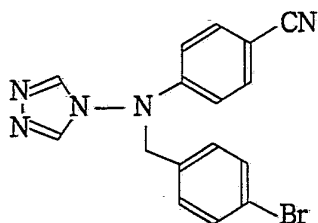
質量分析値 (m/z) : 325 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 3.73 (3H, s), 5.04 (2H, s),
 6.76-6.92 (4H, m),
 20 7.22 (2H, d, $J=9$ Hz),
 8.19 (2H, d, $J=9$ Hz),
 8.75 (2H, s)

25

実施例 15



5
 4-[N-(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-
 トリアゾール 3.15 g, 4-ブロモベンジルブロミド 4.25 g
 および無水炭酸カリウム 3.52 g にアセトニトリル 40 ml を加え,
 10 室温で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え、ク
 ロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗し、無水硫酸マグネ
 シウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
 トグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(100:1)
 溶出部より粗結晶を得た。粗結晶をエタノールより再結晶し、4-
 15 [N-(4-ブロモベンジル)-N-(4-シアノフェニル)アミ
 ノ]-4H-1,2,4-トリアゾール 3.92 g を得た。

融点 203℃

元素分析値 ($C_{16}H_{12}BrN_5$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
20 理論値	54.26	3.41	19.77	22.56
実験値	53.96	3.48	19.72	22.65

質量分析値 (m/z): 354 (M^+)

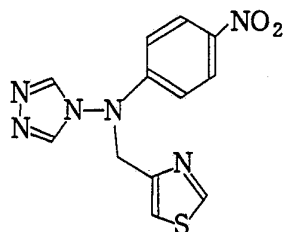
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

25	δ : 5.06 (2H, s),
	6.75 (2H, d, $J=9$ Hz),
	7.27 (2H, d, $J=9$ Hz),
	7.53 (2H, d, $J=9$ Hz),
	7.75 (2H, d, $J=9$ Hz),
	8.81 (2H, s)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 16 の化合物を得た。

実施例 16

5



4 - [N - (4 - ニトロフェニル) - N - (4 - チアゾリルメチル) アミノ] - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール

10 原料化合物：4 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾールと 4 - (クロロメチル) チアゾール

元素分析値 (C₁₂H₁₀N₆O₂S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
15 理論値	47.68	3.33	27.80	10.61
実験値	47.51	3.45	27.75	10.45

質量分析値 (m/z) : 302 (M⁺)

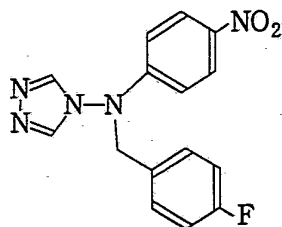
核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

20 δ : 5.28 (2H, s),
 6.77 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.77 (1H, brs),
 8.17 (2H, d, J = 9 Hz),
 8.80 (2H, s), 9.12 (1H, brs)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 17 の化合物を得た。

25

実施例 17



4 - [N - (4 - フルオロベンジル) - N - (4 - ニトロフェニル) - アミノ] - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 4 - [(4 - ニトロフェニル)] アミノ - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾールと p - フルオロベンジルブロミド

元素分析値 (C₁₅H₁₂FN₅O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	57.51	3.86	22.35	6.06
実験値	57.44	3.98	22.37	5.85

質量分析値 (m/z) : 313 (M⁺)

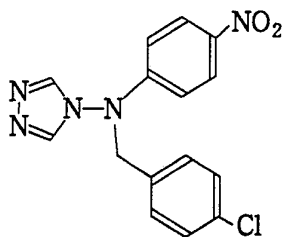
核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.12 (2H, s),
 6.81 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.05 - 7.46 (4H, m),
 8.20 (2H, d, J = 9 Hz),
 8.81 (2H, s)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 18 の化合物を得た。

実施例 18

5



4-[N-(4-クロロベンジル)-N-(4-ニトロフェニル)
アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,
10 2,4-トリアゾールとp-クロロベンジルクロリ
ド

元素分析値 ($C_{15}H_{12}ClN_5O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	54.64	3.67	21.24	10.75
15 実験値	54.59	3.85	21.13	10.72

質量分析値 (m/z) : 329 (M^+)

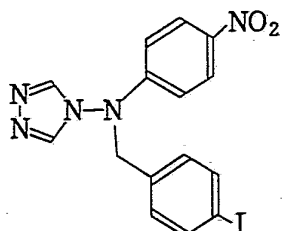
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

	δ : 5.14 (2H, s),
	6.79 (2H, d, $J = 9$ Hz),
20	7.36 (2H, d, $J = 9$ Hz),
	7.40 (2H, d, $J = 9$ Hz),
	8.20 (2H, d, $J = 9$ Hz),
	8.84 (2H, s)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 19 の化合物を得た。

25

実施例 19



4-[N-(4-ヨードベンジル)-N-(4-ニトロフェニル)
アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,
2,4-トリアゾールとp-ヨードベンジルクロリ
ド

元素分析値 ($C_{15}H_{12}IN_5O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	I (%)
理論値	42.77	2.87	16.63	30.13
実験値	42.68	3.01	16.46	30.26

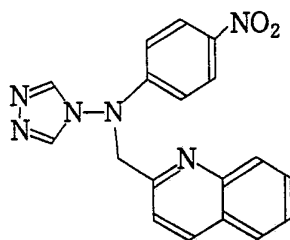
質量分析値 (m/z) : 422 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 5.10 (2H, s),
6.78 (2H, d, $J = 9$ Hz),
7.14 (2H, d, $J = 9$ Hz),
7.70 (2H, d, $J = 9$ Hz),
8.19 (2H, d, $J = 9$ Hz),
8.84 (2H, s)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 20 の化合物を得た。

実施例 20



2 - [[N - (4 - ニトロフェニル) - N - (4H - 1, 2, 4
- トリアゾール - 4 - イル) アミノ] メチル] キノリン

原料化合物 : 4 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] - 4H - 1,
2, 4 - トリアゾールと 2 - (クロロメチル) キノ
リン

元素分析値 ($C_{18}H_{14}N_6O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	62.42	4.07	24.26
実験値	62.42	4.22	24.30

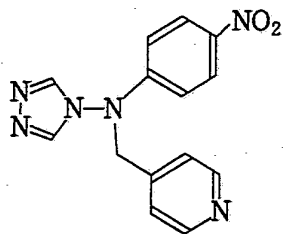
質量分析値 (m/z) : 347 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 5.52 (2H, s),
6.70 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),
7.61 (1H, t, $J = 6\text{ Hz}$),
7.67 (1H, d, $J = 7\text{ Hz}$),
7.76 (1H, t, $J = 6\text{ Hz}$),
7.98 - 8.03 (2H, m),
8.42 (1H, d, $J = 7\text{ Hz}$),
9.08 (2H, s)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 21 の化合物を得た。

実施例 21



4-[N-(4-ニトロフェニル)-N-(4-ピリジルメチル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと4-ピコリルクロリド

元素分析値 ($C_{14}H_{12}N_6O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	56.75	4.08	28.36
実験値	56.67	4.23	28.36

質量分析値 (m/z) : 297 ($M^+ + 1$)

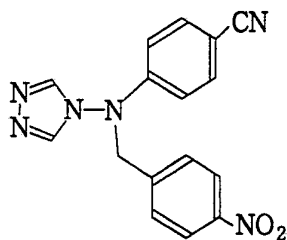
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 5.23 (2H, s),
 6.72 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 7.40 (2H, d, $J = 6$ Hz),
 8.19 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 8.55 (2H, d, $J = 6$ Hz),
 8.97 (2H, s)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 22 の化合物を得た。

実施例 22

5



4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ニトロベンジル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと4-ニトロベンジルブロミド

元素分析値 ($C_{16}H_{12}N_6O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.00	3.78	26.24
実験値	59.75	3.71	26.28

質量分析値 (m/z) : 320 (M^+)

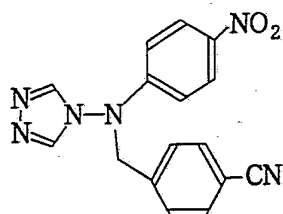
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 5.27 (2H, s),
 6.74 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 7.65 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 7.77 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 8.20 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 8.90 (2H, s)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 23 の化合物を得た。

25

実施例 2 3



4 - [N - (4 - シアノベンジル) - N - (4 - ニトロフェニル)
アミノ] - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 4 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] - 4H - 1,
2, 4 - トリアゾールと 4 - シアノベンジルブロミ
ド

元素分析値 ($C_{16}H_{12}N_6O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.00	3.78	26.24
実験値	59.94	3.98	26.21

質量分析値 (m/z) : 320 (M^+ , EI)

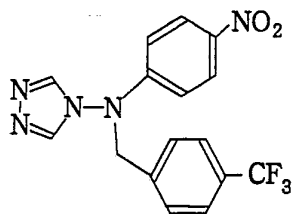
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 5.27 (2H, s),
6.76 (2H, d, $J = 9$ Hz),
7.57 (2H, d, $J = 9$ Hz),
7.84 (2H, d, $J = 9$ Hz),
8.20 (2H, d, $J = 9$ Hz),
8.91 (2H, s)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 24 の化合物を得た。

実施例 24

5



4-[N-(4-ニトロフェニル)-N-[4-(トリフルオロ
メチル)ベンジル]アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,
10 2,4-トリアゾールと4-(トリフルオロメチル)
ベンジルブロミド

元素分析値 ($C_{16}H_{12}F_3N_5O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	52.90	3.33	19.28	15.69
15 実験値	52.88	3.36	19.38	15.60

質量分析値 (m/z) : 363 (M^+)

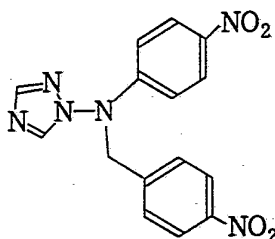
核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS 内部標準)

δ : 5.27 (2H, s),
 6.78 (2H, d, $J = 7\text{ Hz}$),
 20 7.59 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),
 7.72 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$),
 8.21 (2H, d, $J = 7\text{ Hz}$),
 8.91 (2H, s)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 25 の化合物を得た。

25

実施例 25



1 - [N - (4 - ニトロベンジル) - N - (4 - ニトロフェニル)
アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 1 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] - 1H - 1,
2, 4 - トリアゾールと p - ニトロベンジルブロミ
ド

元素分析値 ($C_{15}H_{12}N_6O_4$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	52.94	3.55	24.70
実験値	52.66	3.74	24.62

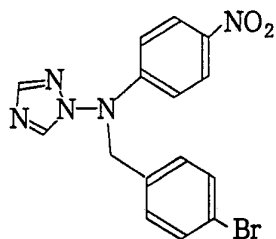
質量分析値 (m/z) : 340 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 5.33 (2H, s),
6.75 (2H, d, $J = 9$ Hz),
7.72 (2H, d, $J = 9$ Hz),
8.10 - 8.27 (5H, m),
8.84 (1H, s)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 26 の化合物を得た。

実施例 26



1 - [N - (4 - (ブロモベンジル) - N - (4 - ニトロフェニル) アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 1 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾールと p - ブロモベンジルブロミド

元素分析値 ($C_{15}H_{12}BrN_5O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	48.15	3.23	18.72	21.35
実験値	48.00	3.31	18.72	21.42

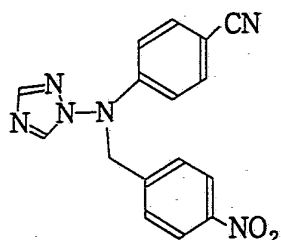
質量分析値 (m/z) : 374 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 5.10 (2H, s),
 6.76 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 7.33 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 7.54 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 8.17 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 8.20 (1H, s), 8.72 (1H, s)

実施例 10 と同様にして以下の実施例 27 の化合物を得た。

実施例 27



1-[N-(4-シアノフェニル)-N-(4-ニトロベンジル)アミノ]-1H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：1-[(4-シアノフェニル)アミノ]-1H-1,2,4-トリアゾールとp-ニトロベンジルブロミド

元素分析値 ($C_{16}H_{12}N_6O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.00	3.78	26.24
実験値	60.02	3.91	26.21

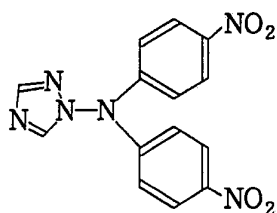
質量分析値 (m/z) : 320 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 5.04 (2H, s),
6.67 (2H, d, $J=9$ Hz),
7.54 (2H, d, $J=9$ Hz),
7.58 (2H, d, $J=9$ Hz),
7.96 (1H, s), 8.05 (1H, s),
8.21 (2H, d, $J=9$ Hz)

実施例2と同様にして以下の実施例28の化合物を得た。

実施例 28



5

1 - [ビス (4 - ニトロフェニル) アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 1 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾールと p - ニトロフルオロベンゼン

10

元素分析値 ($C_{14}H_{10}N_6O_4$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	51.54	3.09	25.76
実験値	51.39	3.43	25.36

15

質量分析値 (m/z) : 326 (M^+)

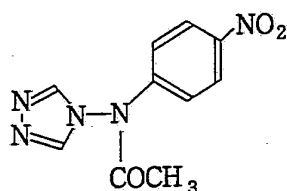
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 7.22 (4H, d, $J = 9$ Hz),
 8.28 (4H, d, $J = 9$ Hz),
 8.37 (1H, s), 9.24 (1H, s)

20

25

参考例 6



5

4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール0.62gを含むピリジン溶液15ml中に室温下無水酢酸2.8mlを添加し、約2時間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去し、得られた残渣に適量の炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチルで数回抽出した。酢酸エチル層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール(100:1)溶出部より4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール0.52gを得た。

15

質量分析値 (m/z) : 247 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 2.13 (3H, s),

7.49 (2H, d, $J=9$ Hz),

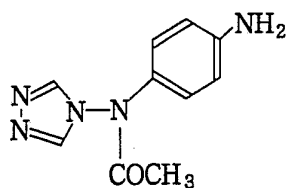
20

8.28 (2H, d, $J=9$ Hz),

8.52 (2H, s)

25

参考例 7



5

4-[N-アセチル-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール 0.38 g を含むメタノール溶液 15 ml 中に適量の 10%パラジウム炭素を添加し、水素ガス存在下において約 40 分間室温下接触還元を行った。反応終了後、触媒を濾去して得られた濾液を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (50:1) 溶出部より 4-[N-アセチル-N-(4-アミノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール 0.33 g を得た。

10

質量分析値 (m/z) : 217 (M^+)

15

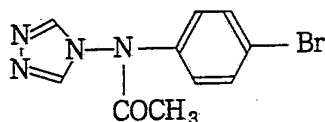
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 1.97 (3H, s), 5.53 (2H, br),
6.58 (2H, d, $J = 9$ Hz),
7.35 (2H, d, $J = 9$ Hz),
8.88 (2H, s)

20

25

参考例 8



5

4 - [N - アセチル - N - (4 - アミノフェニル) アミノ] - 4 H
- 1, 2, 4 - トリアゾール 0. 3 2 g を含む 4 7 % 臭化水素酸溶
液 1 ml を 0 ~ 5 °C まで冷却した後, 亜硝酸ナトリウム 0. 1 g を含
む水溶液 1 ml を徐々に滴下して約 2 0 分間同温度で攪拌した。続い
10 て予製しておいた臭化第一銅 0. 5 5 g および 4 7 % 臭化水素酸 1 m
l を含む冷却水溶液中にこれを注ぎ室温下約 2 0 時間攪拌した。反
応液を炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し酢酸エチルで数回抽出
した後, 得られた酢酸エチル層を水洗し, 無水硫酸マグネシウムで
乾燥した。溶媒を減圧留去して得られる粗結晶をエーテルにて洗浄
15 し, 4 - [N - アセチル - N - (ブロモフェニル) アミノ] - 4 H
- 1, 2, 4 - トリアゾール 0. 2 9 g を得た。

質量分析値 (m/z) : 281 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

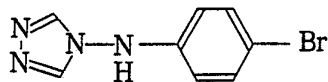
δ : 2. 0 0 (3 H, s), 7. 7 4 (4 H, m),

20

9. 0 6 (2 H, s)

25

参考例 9



5

4 - [N - アセチル - N - (4 - ブロモフェニル) アミノ] - 4 H
- 1, 2, 4 - トリアゾール 0. 22 g に 4 N 塩酸 5 ml を加え, 90
°C にて約 40 分間加熱した。放冷後, 炭酸水素ナトリウム水溶液に
て溶液を中和し, 酢酸エチルで数回抽出した。得られた酢酸エチル
10 層を水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去して生
じた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し, クロロホル
ム - メタノール (50 : 1) 溶出部より 4 - (4 - ブロフェニル)
アミノ) - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール 0. 18 g を得た。

質量分析値 (m/z) : 239 (M^+)

15

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 6. 45 (2 H, d, $J = 9$ Hz)

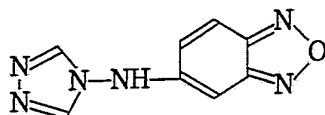
7. 41 (2 H, d, $J = 9$ Hz),

8. 77 (2 H, s), 9. 62 (1 H, s)

20

25

参考例 10



5

カリウム tert-ブトキシド 26.70 g を無水ジメチルスルホキシド 100 ml に溶解し、次いで 4-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール 20.00 g を加え室温で 2 時間攪拌した。続いてこの溶液に 5-フルオロベンゾフラザン 11.00 g の無水ジメチルスルホキシド 50 ml 溶液を 20 分間かけて滴下し、さらに 15 分間攪拌した。反応溶液を水 500 ml, 氷 500 g に加え、酢酸エチル 200 ml で洗浄した後、1 N 塩酸で pH 7.0 にすると結晶が析出した。結晶を濾取し、母液からは酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた粗結晶をエタノールから再結晶し、先に濾取した結晶と合わせて 5-[(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾフラザン 12.49 g を得た。

15

質量分析値 (m/z) : 202 (M^+)

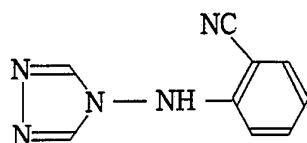
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

20

δ : 6.09 (1H, dd, $J = 2\text{ Hz}, 1\text{ Hz}$),
 7.29 (1H, dd, $J = 10\text{ Hz}, 2\text{ Hz}$),
 8.17 (1H, dd, $J = 10\text{ Hz}, 1\text{ Hz}$),
 8.89 (2H, s), 10.46 (1H, brs)

25

参考例 1 1



5

カリウム *tert*-ブトキシド 6.67 g を無水ジメチルスルホキシド 36 ml に溶解し、次いで 4-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール 5.00 g を加え室温で 15 分間攪拌した。続いてこの溶液に 2-フルオロベンゾニトリル 3.23 g の無水ジメチルスルホキシド 9 ml 溶液を 10 分間かけて滴下し、さらに 15 分間攪拌した。反応溶液を水 90 ml, 氷 90 g に加えた後、1 N 塩酸で pH 5.7 とした。析出した結晶を濾取、乾燥して 4-[(2-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール 2.64 g を得た。

15

質量分析値 (m/z) : 185 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 6.22 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),

7.05 (1H, m), 7.54 (1H, m),

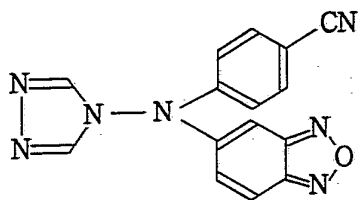
7.74 (1H, dd, $J = 8 \text{ Hz}, 1 \text{ Hz}$),

20

8.81 (2H, s), 10.14 (1H, s)

25

実施例 29



5

水素化ナトリウム 0.12 g の N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml の懸濁溶液に 4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1, 2, 4-トリアゾール 0.56 g を室温下少しずつ加えた。全て加え終った後、反応液を 50℃ にて 30 分間攪拌し、その後冷却した。

10 冷却下、5-フルオロベンゾフラザン 0.42 g を加え、引き続き 100℃ で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム-メタノール (200 :

15 1) 溶出部より粗結晶を得た。酢酸エチルより再結晶し、5-[N-(4-シアノフェニル)-N-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾフラザン 0.17 g を得た。

元素分析値 ($C_{15}H_9N_7O$ として)

		C (%)	H (%)	N (%)
20	理論値	59.40	2.99	32.33
	実験値	59.43	3.01	32.38

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

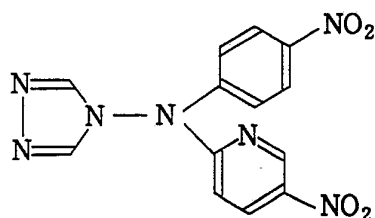
δ : 7.06-7.27 (4H, m),
 7.74 (2H, d, $J=9$ Hz),
 7.93 (1H, d, $J=9$ Hz),
 8.49 (2H, s)

25

実施例 29 と同様にして以下の実施例 30 の化合物を得た。

実施例 30

5



4-[N-(4-ニトロフェニル)-N-(5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと2-ブロモ-5-ニトロピリジン

元素分析値 ($C_{13}H_9N_7O_4$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	47.71	2.77	29.96
実験値	47.46	2.90	30.04

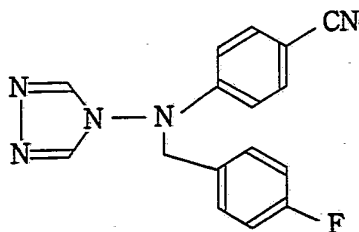
質量分析値 (m/z) : 327 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 6.77 (1H, d, $J = 9$ Hz),
 7.74 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 8.38 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 8.53 (1H, d, $J = 9$ Hz),
 9.13 (1H, s), 9.25 (2H, s)

25

実施例 3 1



5

4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール500mg, 4-フルオロベンジルブロミド0.42ml, 炭酸カリウム746mgにアセトニトリル40mlを加え, 室温で2
 10 時間攪拌した。減圧下, 溶媒を留去し得られた残渣に水を加え, クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルム-メタノール(100:2)溶出部より粗結晶を得た。この粗結晶を酢酸エチルから再結晶し, 4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(4-フルオロベンジル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール314mgを得た。
 15

元素分析値 ($C_{16}H_{12}N_5F$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	65.52	4.12	23.88	6.48
20 実験値	65.53	4.16	23.93	6.43

質量分析値 (m/z): 293 (M^+)

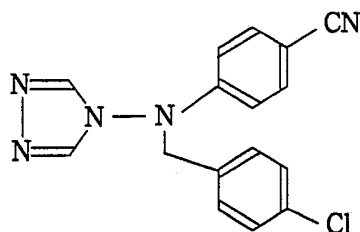
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

	δ : 5.05 (2H, s),
	6.77 (2H, d, $J=9$ Hz),
25	7.04-7.44 (4H, m),
	7.76 (2H, d, $J=9$ Hz),
	8.78 (2H, s)

実施例 3 1 と同様にして以下の実施例 3 2 の化合物を得た。

実施例 3 2

5



4-[N-(4-クロロベンジル)-N-(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと4-クロロベンジルブロミド

10

元素分析値 (C₁₆H₁₂N₅Cl として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理論値	62.04	3.90	22.61	11.45
実験値	61.97	4.10	22.59	11.26

15

質量分析値 (m/z) : 309 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

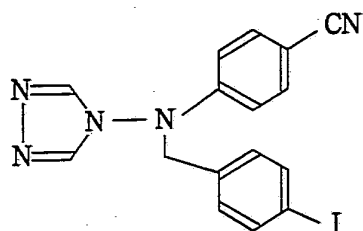
δ : 5.07 (2H, s),
 6.75 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.37 (4H, s),
 7.76 (2H, d, J = 9 Hz),
 8.80 (2H, s)

20

実施例 3 1 と同様にして以下の実施例 3 3 の化合物を得た。

25

実施例 3 3



4 - [N - (4 - シアノフェニル) - N - (4 - ヨードベンジル)
アミノ] - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 4 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 4H - 1,
2, 4 - トリアゾールと 4 - ヨードベンジルクロリ
ド

元素分析値 (C₁₆H₁₂N₅I として)

	C(%)	H(%)	N(%)	I(%)
理論値	47.90	3.01	17.46	31.63
実験値	47.76	3.05	17.46	31.51

質量分析値 (m/z) : 401 (M⁺)

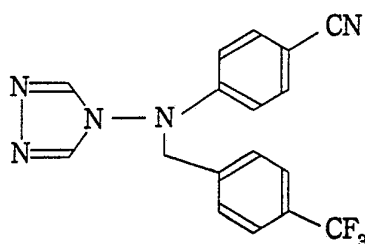
核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.03 (2H, s),
6.74 (2H, d, J = 9 Hz),
7.13 (2H, d, J = 8 Hz),
7.68 (2H, d, J = 8 Hz),
7.76 (2H, d, J = 9 Hz),
8.81 (2H, s)

実施例 3 1 と同様にして以下の実施例 3 4 の化合物を得た。

実施例 3 4

5



4 - [N - (4 - シアノフェニル) - N - [(4 - トリフルオロ
メチル) ベンジル] アミノ] - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール

10

原料化合物 : 4 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 4 H - 1,
2, 4 - トリアゾールと 4 - (トリフルオロメチル)
ベンジルブロミド

元素分析値 (C₁₇H₁₂N₅F₃ として)

15

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	59.48	3.52	20.40	16.60
実験値	59.40	3.59	20.41	16.48

質量分析値 (m/z) : 343 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

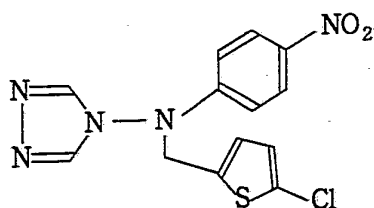
20

δ : 5.20 (2H, s),
6.75 (2H, d, J = 9 Hz),
7.58 (2H, d, J = 8 Hz),
7.71 (2H, d, J = 8 Hz),
7.77 (2H, d, J = 9 Hz),
8.88 (2H, s)

実施例 3 1 と同様にして以下の実施例 3 5 の化合物を得た。

25

実施例 3 5



4-[N-[(5-クロロチオフェン-2-イル)メチル]-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと2-クロロ-5-(クロロメチル)チオフェン

元素分析値 ($C_{13}H_{10}N_5ClO_2S$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	S(%)
理論値	46.50	3.00	20.86	10.56	9.55
実験値	46.30	3.02	20.78	10.69	9.48

質量分析値 (m/z) : 335 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 5.30 (2H, s),

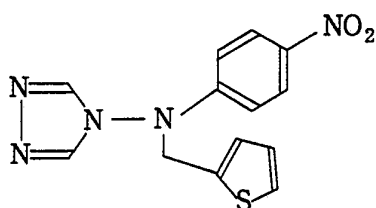
6.74-7.02 (4H, m),

8.20 (2H, d, $J=10\text{ Hz}$),

8.81 (2H, s)

実施例 3 1 と同様にして以下の実施例 3 6 の化合物を得た。

実施例 36



4-[N-(4-ニトロフェニル)-N-(チエニルメチル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと2-(クロロメチル)チオフェン

元素分析値 ($C_{13}H_{11}N_5O_2S$ として)

C(%) H(%) N(%) S(%)

理論値 51.82 3.68 23.24 10.64

実験値 51.94 3.72 23.10 10.60

質量分析値 (m/z) : 301 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS 内部標準)

δ : 5.35 (2H, s),

6.80-7.02 (4H, m),

7.54 (1H, d, $J = 5 \text{ Hz}$),

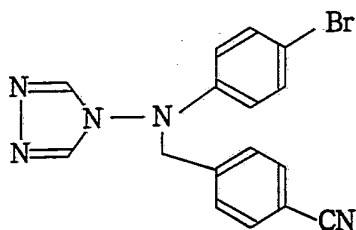
8.20 (2H, d, $J = 10 \text{ Hz}$),

8.74 (2H, s)

実施例 31 と同様にして以下の実施例 37 の化合物を得た。

実施例 37

5



4- [N- (4-ブロモフェニル) -N- (4-シアノベンジル)
アミノ] -4H-1, 2, 4-トリアゾール

原料化合物：4- [(4-ブロモフェニル) アミノ] -4H-1,
10 2, 4-トリアゾールと α -プロモ-p-トルニ
リル

元素分析値 (C₁₆H₁₂N₅Br として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)
理論値	54.26	3.41	19.77	22.56
15 実験値	54.17	3.55	19.70	22.43

質量分析値 (m/z) : 354 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

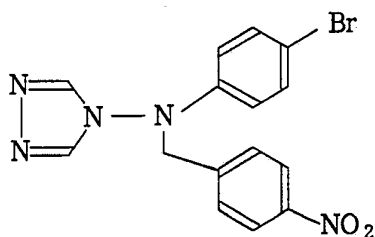
δ : 5.07 (2H, s),
6.66 (2H, d, J = 10 Hz),
20 7.45 - 7.90 (6H, m),
8.84 (2H, s)

実施例 31 と同様にして以下の実施例 38 の化合物を得た。

25

実施例 38

5



4-[N-(4-ブロモフェニル)-N-(4-ニトロベンジル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-ブロモフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと4-ニトロベンジルブロミド

10

元素分析値 (C₁₅H₁₂N₅O₂Br として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)
理論値	48.15	3.23	18.72	21.35
実験値	48.08	3.39	18.66	21.19

15

質量分析値 (m/z) : 374 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.13 (2H, s),
 6.68 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.51 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.65 (2H, d, J = 9 Hz),
 8.19 (2H, d, J = 9 Hz),
 8.88 (2H, s)

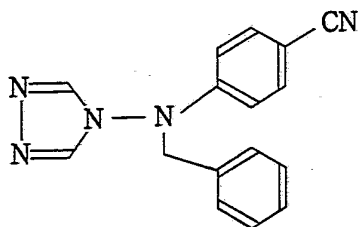
20

実施例 31 と同様にして以下の実施例 39 の化合物を得た。

25

実施例 39

5



4- [N-ベンジル-N-(4-シアノフェニル) アミノ] -4H
-1, 2, 4-トリアゾール

原料化合物：4- [(4-シアノフェニル) アミノ] -4H-1,
2, 4-トリアゾールとベンジルブロミド

元素分析値 (C₁₆H₁₃N₅ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.80	4.76	25.44
実験値	69.66	4.84	25.43

質量分析値 (m/z) : 275 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

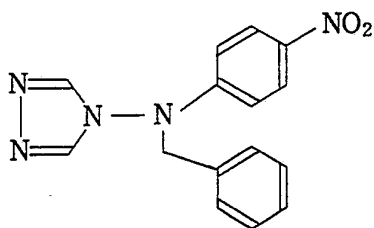
δ : 5.07 (2H, s),
6.76 (2H, d, J = 9 Hz),
7.32 (5H, s),
7.76 (2H, d, J = 9 Hz),
8.80 (2H, s)

実施例31と同様にて以下の実施例40の化合物を得た。

25

実施例 40

5



4 - [N - ベンジル - N - (4 - ニトロフェニル) アミノ] - 4 H
- 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 4 - [(4 - ニトロベンジル) アミノ] - 4 H - 1,
10 2, 4 - トリアゾールとベンジルブロミド

元素分析値 ($C_{15}H_{13}N_5O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	61.01	4.44	23.72
実験値	60.68	4.49	23.67

15 質量分析値 (m/z) : 295 (M^+)

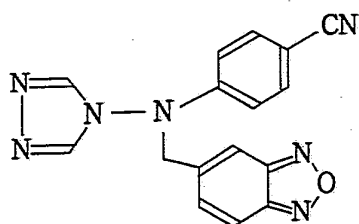
核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS 内部標準)

δ : 5.13 (2H, s),
6.79 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$),
7.33 (5H, s),
20 8.20 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$),
8.83 (2H, s)

実施例 31 と同様にして以下の実施例 41 の化合物を得た。

25

実施例 4 1



5

5 - [[N - (4 - シアノフェニル) - N - (4H - 1, 2, 4
- トリアゾール - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾフラザン

原料化合物 : 4 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 4H - 1,

10 2, 4 - トリアゾールと 5 - ブロモメチルベンゾフラザン

元素分析値 (C₁₆H₁₁N₇O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.56	3.49	30.90
実験値	60.56	3.41	31.05

15 質量分析値 (m/z) : 317 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

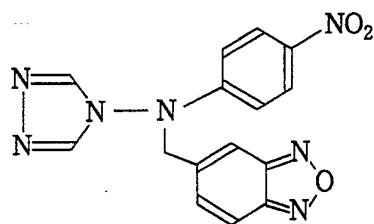
δ : 5.27 (2H, s),
 6.75 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.61 (1H, d, J = 9 Hz),
 20 7.78 (2H, d, J = 9 Hz),
 8.02 (1H, s),
 8.08 (1H, d, J = 9 Hz),
 8.99 (2H, s)

実施例 3 1 と同様にして以下の実施例 4 2 の化合物を得た。

25

実施例 42

5



5 - [[N - (4 - ニトロフェニル) - N - (4 H - 1, 2, 4
- トリアゾール - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾフラン

原料化合物 : 4 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] - 4 H - 1,
10 2, 4 - トリアゾールと 5 - ブロモメチルベンゾフ
ラザン

元素分析値 (C₁₅H₁₁N₇O₃ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	53.41	3.29	29.07
15 実験値	53.27	3.38	29.08

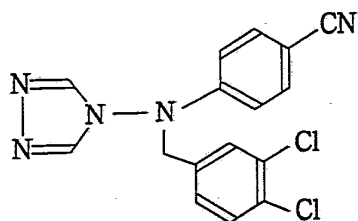
質量分析値 (m/z) : 337 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

	δ : 5.33 (2H, s),
	6.78 (2H, d, J = 7 Hz),
20	7.61 (1H, d, J = 9 Hz),
	8.04 (1H, s),
	8.09 (1H, d, J = 9 Hz),
	8.21 (2H, d, J = 7 Hz),
	9.03 (2H, s)

25 実施例 31 と同様にして以下の実施例 43 の化合物を得た。

実施例 43



5

4- [N- (4-シアノフェニル) -N- (3, 4-ジクロロベンジル) アミノ] -4H-1, 2, 4-トリアゾール

原料化合物：4- [(4-シアノフェニル) アミノ] -4H-1, 2, 4-トリアゾールと3, 4-ジクロロベンジルクロリド

10

元素分析値 (C₁₆H₁₁Cl₂N₅ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
理論値	55.83	3.22	20.35	20.60
実験値	55.98	3.27	20.48	20.46

15

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.09 (2H, s),
 6.74 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.31 (2H, dd, J = 9 Hz, J = 2 Hz),
 7.60 (1H, d, J = 9 Hz),
 7.63 (1H, d, J = 2 Hz),
 7.77 (2H, d, J = 9 Hz),
 8.86 (2H, s)

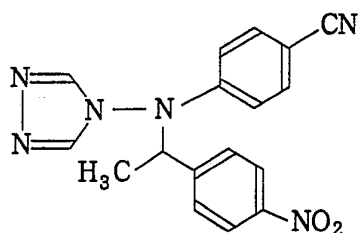
20

実施例 31 と同様にして以下の実施例 44 の化合物を得た。

25

実施例 44

5



4-[N-(4-シアノフェニル)-N-[1-(4-ニトロフェニル)エチル]アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと4-(1-ヨードエチル)ニトロベンゼン

元素分析値 (C₁₇H₁₄N₆O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	61.07	4.22	25.14
実験値	60.92	4.27	25.11

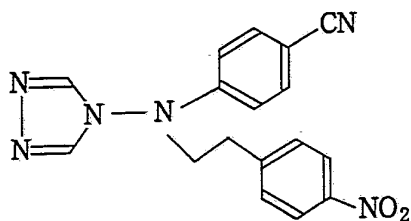
質量分析値 (m/z) : 334 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ :	1.48 (3H, d, J = 7 Hz),
	5.88 (1H, q, J = 7 Hz),
	6.66 (2H, d, J = 9 Hz),
	7.68 (2H, d, J = 9 Hz),
	7.74 (2H, d, J = 9 Hz),
	8.20 (2H, d, J = 9 Hz),
	8.77 (2H, s)

実施例 31 と同様にして以下の実施例の化合物を得た。

実施例 45



5

4-[[N-(4-シアノフェニル)-N-[2-(4-ニトロ
フェニル)エチル]アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,

10

2,4-トリアゾールと4-ニトロフェネチルプロ
ミド

元素分析値 ($C_{17}H_{14}N_6O_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	61.07	4.22	25.14
15 実験値	61.01	4.26	25.14

質量分析値 (m/z) : 334 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

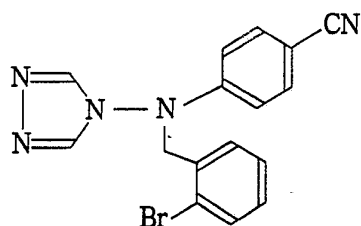
	δ : 2.99 (2H, t, $J = 7$ Hz),
	4.18 (2H, t, $J = 7$ Hz),
20	6.26 (2H, d, $J = 9$ Hz),
	7.61 (2H, d, $J = 9$ Hz),
	7.72 (2H, d, $J = 9$ Hz),
	8.17 (2H, d, $J = 9$ Hz),
	8.88 (2H, s)

25

実施例 31 と同様にして以下の実施例 46 の化合物を得た。

実施例 46

5



4 - [N - (2 - ブロモベンジル) - N - (4 - シアノフェニル) アミノ] - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 4 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾールと 2 - ブロモベンジルブロミド

元素分析値 (C₁₆H₁₂BrN₅ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)
理論値	54.26	3.41	19.77	22.56
実験値	54.10	3.32	19.85	22.72

質量分析値 (m/z) : 353 (M⁺)

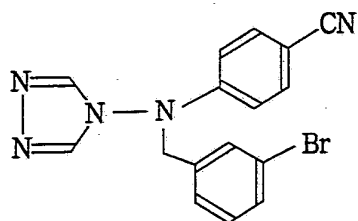
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ :	5.14 (2H, s),
	6.75 (2H, d, J = 9 Hz),
	7.27 - 7.36 (3H, m),
	7.65 (1H, d, J = 7 Hz),
	7.78 (2H, d, J = 9 Hz),
	8.80 (2H, s)

実施例 31 と同様にして以下の実施例 47 の化合物を得た。

25

実施例 47



4-[[N-(3-ブロモベンジル)-N-(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと3-ブロモベンジルブロミド

元素分析値 ($C_{16}H_{12}BrN_5$ として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)
理論値	54.26	3.41	19.77	22.56
実験値	54.16	3.29	19.89	22.59

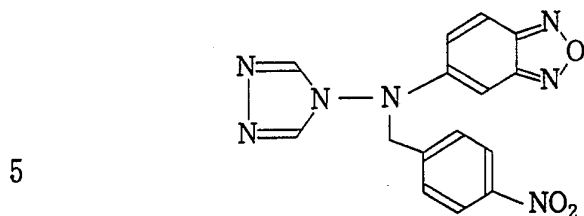
質量分析値 (m/z) : 353 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 5.09 (2H, s),
 6.75 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 7.27-7.34 (2H, m),
 7.50 (1H, d, $J = 7$ Hz),
 7.56 (1H, s),
 7.77 (2H, d, $J = 9$ Hz),
 8.86 (2H, s)

実施例 31 と同様にして以下の実施例 48 の化合物を得た。

实施例 48



5 - [N - (4 - ニトロベンジル) - N - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) アミノ] ベンゾフラザン

原料化合物：5-[(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)アミノ]ベンゾフラザンと4-ニトロベンジル
ブロミド

元素分析値 (C₁₅H₁₁N₇O₃ として)

		C (%)	H (%)	N (%)
15	理論値	53.41	3.29	29.07
	実験値	53.13	3.28	29.10

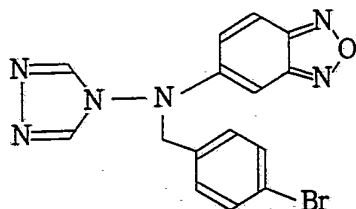
質量分析値 (m/z) : 337 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

20 δ : 5. 2 9 (2 H, s) ,
7. 0 4 (1 H, d d, J = 1 0 H z, 2 H z) ,
7. 1 5 (1 H, d, J = 2 H z) ,
7. 6 9 (2 H, d, J = 9 H z) ,
8. 0 5 (1 H, d, J = 1 0 H z) ,
8. 2 1 (2 H, d, J = 9 H z) ,
8. 9 2 (2 H, s)

25 実施例 31 と同様にして以下の実施例 49 の化合物を得た。

実施例 49



5

5 - [N - (4 - ブロモベンジル) - N - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) アミノ] ベンゾフラザン

原料化合物 : 5 - [(4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) アミノ] ベンゾフラザンと 4 - ブロモベンジル
ブロミド

10

元素分析値 (C₁₅H₁₁BrN₆O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	48.54	2.99	22.64	21.53

15

実験値	48.36	3.03	22.71	21.67
-----	-------	------	-------	-------

質量分析値 (m/z) : 370 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.07 (2H, s),

7.02 (1H, dd, J = 10 Hz, 2 Hz),

20

7.18 (1H, d, J = 2 Hz),

7.31 (2H, d, J = 8 Hz),

7.54 (2H, d, J = 8 Hz),

8.03 (1H, d, J = 10 Hz),

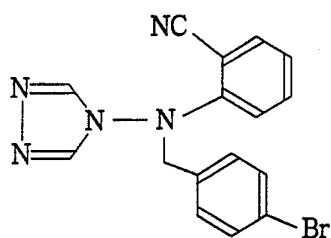
8.83 (2H, s)

25

実施例 31 と同様にして以下の実施例 50 の化合物を得た。

実施例 50

5



4-[N-(4-ブロモベンジル)-N-(2-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(2-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと4-ブロモベンジルブロミド

元素分析値 ($C_{16}H_{12}N_5Br$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	54.26	3.41	19.77	22.56
15 実験値	54.19	3.41	19.90	22.42

質量分析値 (m/z) : 355 (M^+)

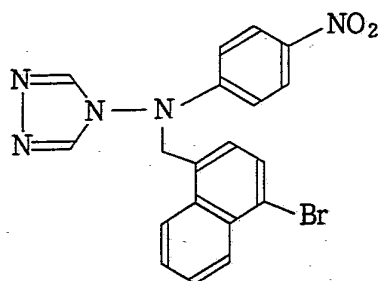
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

δ : 4.92 (2H, s),
 7.37 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
 20 7.40-7.53 (2H, m),
 7.54 (2H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
 7.75-7.79 (1H, m),
 7.89 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),
 8.86 (2H, s)

25 実施例 31 と同様に以下の実施例 51 の化合物を得た。

実施例 51

5



10

4-[[N-(4-ブロモナフタレン-1-イル)メチル]-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

原料化合物：4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと α ,4-ジブロモ-1-メチルナフタレン

15

元素分析値 ($C_{19}H_{14}N_5BrO_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	53.79	3.33	16.51	18.83
実験値	53.77	3.38	16.46	18.87

質量分析値 (m/z) : 425 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

20

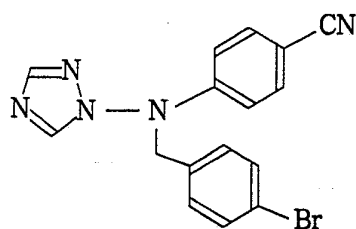
δ : 5.61 (2H, s),
 6.90 (2H, d, $J=9$ Hz),
 7.35 (1H, d, $J=8$ Hz),
 7.68-7.83 (3H, m),
 8.09-8.29 (4H, m),
 8.64 (2H, s)

25

実施例 31 と同様にして以下の実施例 52 の化合物を得た。

実施例 52

5



1 - [N - (4 - ブロモベンジル) - N - (4 - シアノフェニル)
アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 1 - [(4 - シアノフェニル) アミノ] - 1H - 1,
2, 4 - トリアゾールと 4 - ブロモベンジルブロミ
ド

理化学的性状

元素分析値 ($C_{16}H_{12}N_5Br$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	54.26	3.41	19.77	22.56
実験値	54.30	3.43	19.84	22.75

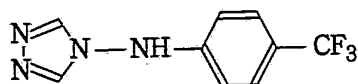
質量分析値 (m/z) : 353 ($M^+ - 1$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ :	4.87 (2H, s),
	6.69 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$),
	7.14 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$),
	7.47 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$),
	7.57 (2H, d, $J = 9\text{ Hz}$),
	7.87 (1H, s), 8.03 (1H, s)

25

参考例 1 2

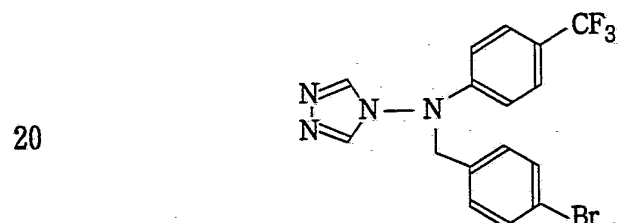


- 5 カリウム tert-ブトキシド 3.36 g を無水ジメチルスルホキシド 15 ml に加え、室温で 30 分間攪拌した後、この溶液に 4-アミノ-4H-1,2,4-トリアゾール 2.52 g を加えた。室温で 15 分間攪拌した後、4-フルオロベンゾトリフルオリド 1.64 g を加え、さらに室温で 30 分間攪拌した。反応溶液に
10 氷水を加え、希塩酸にて中和した。析出する結晶を濾取し、4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール 1.93 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

- 15 δ : 6.62 (2H, d, J = 8 Hz),
7.60 (2H, d, J = 8 Hz),
8.82 (2H, s), 10.06 (1H, br)

実施例 5 3



- 4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール 0.23 g, 4-ブロモベンジルブロミド 0.28 g および無水炭酸カリウム 0.17 g をアセトニトリル 5 ml に
25 加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、クロロホルム溶出部より粗結晶を得

た。粗結晶を酢酸エチル-エーテルの混合溶媒より再結晶し、4-[N-(4-ブロモベンジル)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール0.22gを得た。

5 元素分析値 (C₁₆H₁₂N₄BrF₃として)

	C(%)	H(%)	N(%)	Br(%)	F(%)
理論値	48.38	3.05	14.11	20.12	14.35
実験値	48.46	3.04	14.06	20.36	14.12

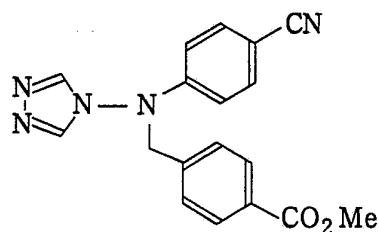
核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)

10	δ : 4.86 (2H, s),
	6.74 (2H, d, J = 9 Hz),
	7.13 (2H, d, J = 9 Hz),
	7.49 (2H, d, J = 9 Hz),
	7.57 (2H, d, J = 9 Hz),
15	8.22 (2H, s)

実施例53と同様にして以下の化合物を得た。

実施例54

20



4-[N-(4-シアノフェニル)-N-(4-メトキシカルボニルベンジル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

25

原料化合物 : 4-[N-(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと4-ブロモメチル安息香酸メチル

元素分析値 (C₁₈H₁₅N₅O₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	64.86	4.54	21.01
実験値	64.77	4.54	21.07

質量分析値 (m/z) : 333 (M^+)

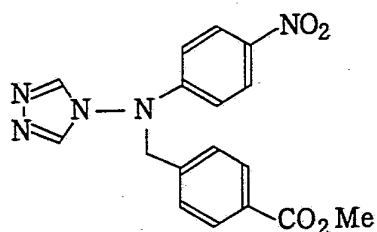
5 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 3.84 (3H, s), 5.18 (2H, s),
 6.74 (2H, d, $J=9$ Hz),
 7.49 (2H, d, $J=9$ Hz),
 7.76 (2H, d, $J=9$ Hz),
 7.91 (2H, d, $J=9$ Hz),
 8.84 (2H, s)

10

実施例 55

15



4-[N-(4-メトキシカルボニルベンジル)-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

20 原料化合物 : 4-[N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと4-ブロモメチル安息香酸メチル

元素分析値 ($C_{17}H_{15}N_5O_4$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
25 理論値	57.79	4.28	19.82
実験値	57.60	4.26	19.86

質量分析値 (m/z) : 353 (M^+)

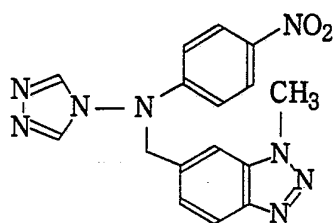
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)

δ : 3.85 (3H, s), 5.25 (2H, s),

6. 79 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
 7. 51 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),
 7. 93 (2 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$),
 8. 20 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
 5 8. 88 (2 H, s)

実施例 56

10



1-メチル-6-[[N-(4-ニトロフェニル)-N-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノ]メチル]-1H-ベンゾトリアゾール

- 15 原料化合物：4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと6-クロロメチル-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール

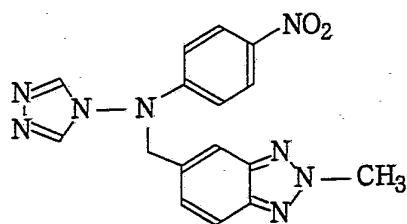
元素分析値 ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_2$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
20 理論値	54.85	4.03	31.98
実験値	54.83	4.05	32.21

核磁気共鳴スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, TMS 内部標準)

- δ : 4.28 (3 H, s), 5.34 (2 H, s),
 6.82 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
 25 7.37 (2 H, dd, $J = 9 \text{ Hz}$, 2 Hz),
 7.84 (1 H, d, $J = 2 \text{ Hz}$),
 8.00 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
 8.21 (2 H, d, $J = 9 \text{ Hz}$),
 8.91 (2 H, s)

実施例 57



5

2-メチル-5-[[N-(4-ニトロフェニル)-N-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノ]メチル]-2H-ベンゾトリアゾール

- 10 原料化合物：4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと5-クロロメチル-2-メチル-2H-ベンゾトリアゾール

元素分析値 (C₁₆H₁₄N₈O₂ として)

		C (%)	H (%)	N (%)
15	理論値	54.85	4.03	31.98
	実験値	54.68	4.02	32.08

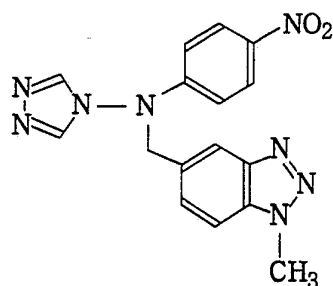
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS内部標準)

- 20 δ : 4.74 (3H, s), 5.28 (2H, s),
 6.84 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.42 (2H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz),
 7.84 (1H, d, J = 2 Hz),
 7.89 (2H, d, J = 9 Hz),
 8.21 (2H, d, J = 9 Hz),
 8.84 (2H, s)

25

実施例 58

5



1-メチル-5-[[N-(4-ニトロフェニル)-N-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)アミノ]メチル]-1H-ベンゾトリアゾール

原料化合物：4-[(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾールと5-クロロメチル-1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール

元素分析値 (C₁₆H₁₄N₈O₂ として)

15

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	54.85	4.03	31.98
実験値	54.77	4.05	32.08

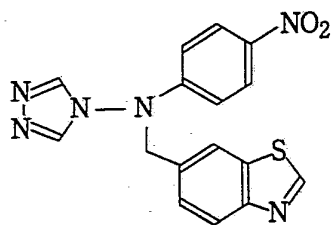
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

20

δ : 4.30 (3H, s), 5.30 (2H, s),
 6.85 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.54 (2H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz),
 7.84 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.98 (1H, d, J = 2 Hz),
 8.21 (2H, d, J = 9 Hz),
 8.84 (2H, s)

25

実施例 5 9



6 - [[N - (4 - ニトロフェニル) - N - (4H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル) アミノ] メチル] ベンゾチアゾール

原料化合物 : 4 - [(4 - ニトロフェニル) アミノ] - 4H - 1, 2, 4 - トリアゾールと 6 - (クロロメチル) ベンゾチアゾール

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

質量分析値 (m/z) : 352 (M⁺)

δ : 5.31 (2H, s),

6.81 (2H, d, J = 9 Hz),

7.52 (1H, dd, J = 9 Hz, J = 2 Hz),

8.06 (1H, d, J = 9 Hz),

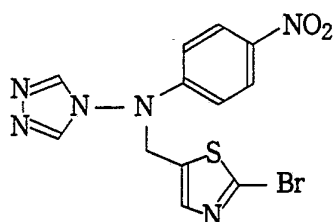
8.17 (1H, d, J = 2 Hz),

8.21 (2H, d, J = 9 Hz),

8.89 (2H, s), 9.40 (1H, s)

実施例 60

5



4-[N-[(2-ブロモチアゾール-5-イル)メチル]-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール

10 原料化合物：4-(4-ニトロフェニル)アミノ-4H-1,2,4-チアゾールと2-ブロモ-5-(ブロモメチル)チアゾール

元素分析値 (C₁₂H₇N₆O₂BrS として)

		C(%)	H(%)	N(%)	S(%)	Br(%)
15	理論値	37.81	2.38	22.05	8.41	20.96
	実験値	37.64	2.35	21.96	8.29	20.71

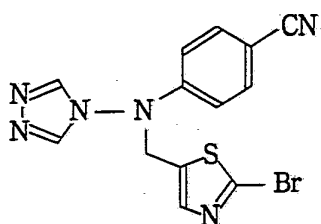
質量分析値 (m/z) : 379 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

	δ : 5.42 (2H, s),
20	6.83 (2H, d, J = 10 Hz),
	7.61 (1H, s),
	8.21 (2H, d, J = 10 Hz),
	8.88 (2H, s)

25

実施例 6 1



4 - [N - [(2 - ブロモチアゾール - 5 - イル) メチル] - N
- (4 - シアノフェニル) アミノ] - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

10 原料化合物 : 4 - (4 - シアノフェニル) アミノ - 4 H - 1 , 2 ,
4 - チアゾールと 2 - ブロモ - 5 - (ブロモメチル)
チアゾール

元素分析値 ($C_{13}H_9N_6SBr$ として)

		C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)	S (%)
15	理論値	43.23	2.51	23.27	22.12	8.88
	実験値	43.08	2.41	23.27	22.27	8.75

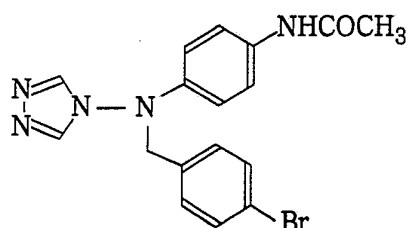
質量分析値 (m/z) : 362 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($DMSO-d_6$, TMS 内部標準)

20 δ : 5.36 (2 H , s) ,
6.79 (2 H , d , $J = 9$ Hz) ,
7.58 (1 H , s) ,
7.79 (2 H , d , $J = 9$ Hz) ,
8.84 (2 H , s)

25

実施例 6 2



5
10
15
4 - [N - (4 - アミノフェニル) - N - (4 - ブロモベンジル) アミノ] - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール 0.35 g を含むピリジン溶液 10 ml 中に, 室温下無水酢酸 0.28 ml を添加し約 20 分間攪拌した。反応終了後, 減圧下で溶媒を留去し, 得られた残渣に適量の炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し, 酢酸エチルで抽出した。この酢酸エチル層を水洗して無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製しクロロホルム-メタノール (50 : 1) 溶出部より 4 - [N - (4 - アセチルアミノフェニル) - N - (4 - ブロモベンジル) アミノ] - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール 0.33 g を得た。

元素分析値 (C₁₇H₁₆N₅OBr として)

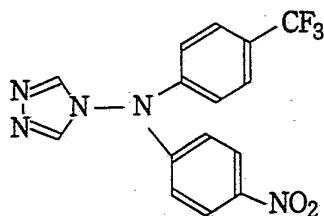
		C (%)	H (%)	N (%)
20	理論値	52.86	4.18	18.13
	実験値	52.85	4.22	18.24

質量分析値 (m/z) : 387 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

25	δ :	2.01 (3H, s),	4.86 (2H, s),
		6.78 (2H, d, J = 9.0 Hz),	
		7.27 (2H, d, J = 8.6 Hz),	
		7.51 (4H, d, J = 9.0 Hz),	
		8.75 (2H, s),	9.88 (1H, br)

実施例 6 3



5

水素化ナトリウム 0.04 g の N, N-ジメチルホルムアミド懸濁溶液に、室温下、4-[(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール 0.23 g を少しずつ加えた。室温で 30 分間攪拌した後、4-フルオロニトロベンゼン 0.15 g を加え、100℃で 15 分間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた結晶を酢酸エチル-エーテルの混合溶媒より再結晶し、4-[N-(4-ニトロベンジル)-N-(4-トリフルオロメチルフェニル)アミノ]-4H-1,2,4-トリアゾール 280 mg を得た。

15

元素分析値 (C₁₅H₁₀N₅F₃O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	51.58	2.89	20.05	16.32
実験値	51.58	2.84	20.11	16.22

20

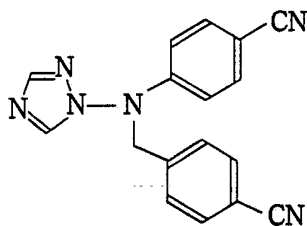
核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ: 6.90 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.24 (2H, d, J = 8 Hz),
 7.72 (2H, d, J = 8 Hz),
 8.22 (2H, d, J = 9 Hz),
 8.47 (2H, s)

25

実施例 5 3 と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 6 4



5

1 - [N - (4 - シアノベンジル) - N - (4 - シアノフェニル) アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 1 - [N - (4 - シアノフェニル) アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾールと 4 - シアノベンジルブロミド

10

元素分析値 (C₁₇H₁₂N₆ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	67.99	4.03	27.98
実験値	67.94	4.17	27.99

15

質量分析値 (m/z) : 300 (M⁺)

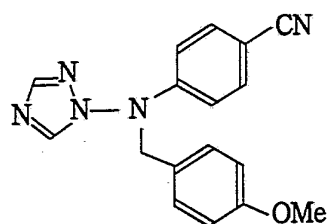
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.18 (2H, s),
 6.70 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.61 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.75 (2H, d, J = 9 Hz),
 7.82 (2H, d, J = 9 Hz),
 8.19 (1H, s), 8.77 (1H, s)

20

25

実施例 6 5



1 - [N - (4 - シアノフェニル) - N - (4 - メトキシベンジ
ル) アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 1 - [N - (4 - シアノフェニル) アミノ] - 1H -
1, 2, 4 - トリアゾールと 4 - メトキシベンジルク
ロリド

元素分析値 (C₁₇H₁₅N₅O として)

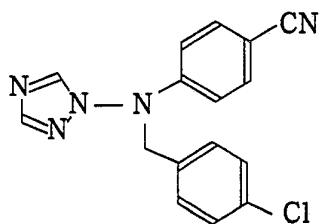
	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	66.87	4.95	22.94
実験値	66.88	5.09	22.92

質量分析値 (m/z) : 305 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 3.72 (3H, s), 4.93 (2H, s),
6.77 (2H, d, J = 9 Hz),
6.85 (2H, d, J = 9 Hz),
7.23 (2H, d, J = 9 Hz),
7.74 (2H, d, J = 9 Hz),
8.15 (1H, s), 8.53 (1H, s)

実施例 6 6



5

1 - [N - (4 - クロロベンジル) - N - (4 - シアノフェニル)
アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 1 - [N - (4 - シアノフェニル) アミノ] - 1H -
1, 2, 4 - トリアゾールと 4 - クロロベンジルクロ
リド

10

元素分析値 (C₁₆H₁₂N₅Cl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	62.04	3.90	22.61	11.45
15 実験値	61.85	3.94	22.64	11.53

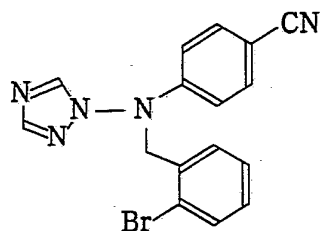
質量分析値 (m/z) : 309 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.05 (2H, s),
6.74 (2H, d, J = 9 Hz),
20 7.38 (4H, s),
7.75 (2H, d, J = 9 Hz),
8.17 (1H, s), 8.66 (1H, s)

25

実施例 67



1 - [N - (2 - ブロモベンジル) - N - (4 - シアノフェニル)
アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 1 - [N - (4 - シアノフェニル) アミノ] - 1H -
1, 2, 4 - トリアゾールと 2 - ブロモベンジルプロ
ミド

元素分析値 (C₁₆H₁₂N₅Br として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
理論値	54.25	3.41	19.77	22.56
実験値	54.05	3.42	19.78	22.66

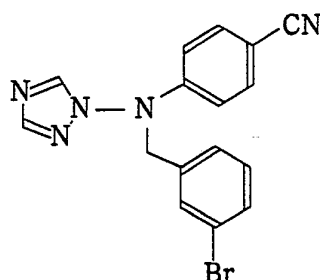
質量分析値 (m/z) : 353 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.10 (2H, s),
6.76 (2H, d, J = 9 Hz),
7.24 - 7.34 (3H, m),
7.66 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz),
7.71 (2H, d, J = 9 Hz)
8.17 (1H, s), 8.56 (1H, s)

実施例 6 8

5



1 - [N - (3 - ブロモベンジル) - N - (4 - シアノフェニル)
アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

10 原料化合物 : 1 - [N - (4 - シアノフェニル) アミノ] - 1H -
1, 2, 4 - トリアゾールと 3 - ブロモベンジルプロ
ミド

元素分析値 (C₁₆H₁₂N₅Br として)

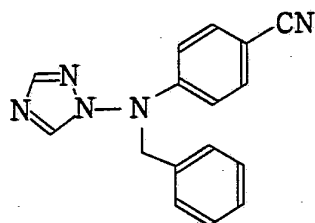
		C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
15	理論値	54.25	3.41	19.77	22.56
	実験値	54.08	3.41	19.78	22.64

質量分析値 (m/z) : 353 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

	δ : 5.07 (2H, s),
20	6.72 (2H, d, J = 9 Hz),
	7.29 (1H, t, J = 8 Hz),
	7.38 (1H, d, J = 8 Hz),
	7.49 (1H, d, J = 8 Hz),
	7.61 (1H, s),
25	7.75 (2H, d, J = 9 Hz),
	8.19 (1H, s), 8.74 (1H, s)

実施例 6 9



5

1 - [N-ベンジル-N-(4-シアノフェニル) アミノ] - 1 H
- 1, 2, 4-トリアゾール

原料化合物 : 1 - [N-(4-シアノフェニル) アミノ] - 1 H -

10

1, 2, 4-トリアゾールとベンジルブロミド

元素分析値 (C₁₆H₁₃N₅ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	69.80	4.76	25.44
実験値	69.72	4.81	25.41

15

質量分析値 (m/z) : 275 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.03 (2H, s),

6.75 (2H, d, J = 9 Hz),

7.28-7.36 (5H, m),

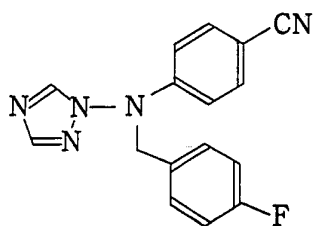
20

7.75 (2H, d, J = 9 Hz),

8.16 (1H, s), 8.62 (1H, s)

25

実施例 70



1 - [N - (4 - フルオロベンジル) - N - (4 - シアノフェニル) アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 1 - [N - (4 - シアノフェニル) アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾールと 4 - フルオロベンジルブ
ロミド

元素分析値 (C₁₆H₁₂N₅F として)

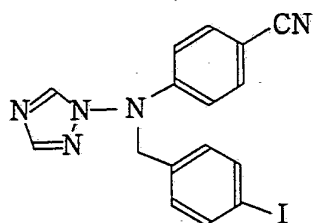
	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
理論値	65.52	4.12	23.88	6.48
実験値	65.60	4.23	23.83	6.47

質量分析値 (m/z) : 293 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.02 (2H, s),
6.76 (2H, d, J = 9 Hz),
7.03 - 7.47 (4H, m),
7.75 (2H, d, J = 9 Hz),
8.15 (1H, s), 8.60 (1H, s)

実施例 7 1



1 - [N - (4 - シアノフェニル) - N - (4 - ヨードベンジル)
アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 1 - [N - (4 - シアノフェニル) アミノ] - 1H -
1, 2, 4 - トリアゾールと 4 - ヨードベンジルクロ
リド

元素分析値 (C₁₆H₁₂N₅I として)

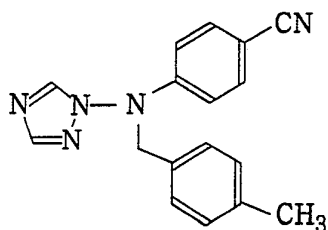
	C (%)	H (%)	N (%)	I (%)
理論値	47.90	3.01	17.46	31.63
実験値	47.62	3.00	17.50	31.71

質量分析値 (m/z) : 401 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 4.85 (2H, s),
6.69 (2H, d, J = 7 Hz),
7.01 (2H, d, J = 8 Hz),
7.52 - 7.71 (4H, m),
7.87 (1H, s), 8.02 (1H, s)

実施例 7 2



5

1 - [N - (4 - シアノフェニル) - N - (4 - メチルベンジル)
アミノ] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾール

原料化合物 : 1 - [N - (4 - シアノフェニル) アミノ] - 1H -
1, 2, 4 - トリアゾールと α - ブロモ - p - キシレン
ン

10

元素分析値 (C₁₇H₁₅N₅ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.57	5.23	24.20
実験値	70.46	5.28	24.12

15

質量分析値 (m/z) : 289 (M⁺)

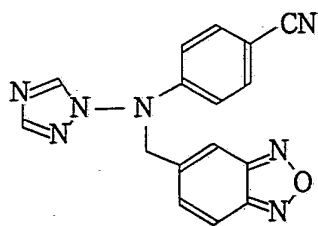
核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.32 (3H, s), 4.85 (2H, s),
6.71 (2H, d, J = 7 Hz),
7.11 (4H, s),
7.56 (2H, d, J = 7 Hz),
7.80 (1H, s), 8.01 (1H, s)

20

25

実施例 7 3



5-[[N-(4-シアノフェニル)-N-(1H-1,2,4-
-トリアゾール-1-イル)アミノ]メチル]ベンゾフラザン

原料化合物：1-[N-(4-シアノフェニル)アミノ]-1H-
1,2,4-トリアゾールと5-ブロモメチルベンゾ
フラザン

元素分析値 (C₁₆H₁₁N₇O として)

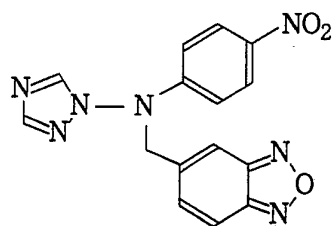
	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	60.56	3.49	30.90
実験値	60.51	3.53	30.88

質量分析値 (m/z) : 317 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.26 (2H, s),
6.75 (2H, d, J = 9 Hz),
7.68 (1H, d, J = 9 Hz),
7.77 (2H, d, J = 9 Hz),
8.03 (1H, s),
8.08 (1H, d, J = 9 Hz),
8.22 (1H, s), 8.89 (1H, s)

実施例 7 4



5

5 - [[N - (4 - ニトロフェニル) - N - (1H - 1, 2, 4
- トリアゾール - 1 - イル) アミノ] メチル] ベンゾフラザン

原料化合物 : 1 - [N - (4 - ニトロフェニル) アミノ] - 1H -
1, 2, 4 - トリアゾールと 5 - ブロモメチルベンゾ
フラザン

10

元素分析値 (C₁₅H₁₁N₇O₃ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	53.41	3.29	29.07
実験値	53.29	3.32	29.16

15

質量分析値 (m/z) : 337 (M⁺)

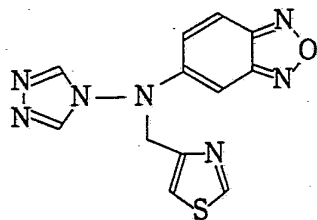
核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.33 (2H, s),
6.78 (2H, d, J = 9 Hz),
7.70 (1H, d, J = 9 Hz),
8.07 (1H, s),
8.10 (1H, d, J = 9 Hz),
8.20 (2H, d, J = 9 Hz),
8.26 (1H, s), 8.95 (1H, s)

20

25

実施例 7 5



5-[N-(4-チアゾリルメチル)-N-(4H-1, 2, 4-
-トリアゾール-4-イル) アミノ] ベンゾフラザン

原料化合物：5-[N-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-
イル) アミノ] ベンゾフラザンと4-クロロメチルチ
アゾール

元素分析値 (C₁₀H₉N₇OS として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	48.15	3.03	32.76	10.71
実験値	48.05	3.05	32.72	10.60

質量分析値 (m/z) : 299 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.26 (2H, s),

7.04-7.06 (2H, m),

7.75 (1H, s),

8.01 (1H, d, J=9Hz),

8.77 (2H, s), 9.11 (1H, s)

経口剤の処方例

組 成	
5	錠 子
	実施例 15 の化合物 1 . 0 mg
	乳糖 76 . 4 mg
	コンスターチ 19 . 3 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース 3 . 0 mg
	ステアリン酸マグネシウム 0 . 3 mg
10	小計 100 mg
コート	
15	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 2 . 9 mg
	ポリエチレングリコール 6000 0 . 4 mg
	酸化チタン 1 . 6 mg
	タルク 0 . 1 mg
20	小計 5 mg
	合計 105 mg
1 mg 錠	

25 実施例 15 の化合物 7 g, 乳糖 534 . 8 g をポリエチレン袋中で混合した。この混合物をサンプルミル（ホソカワミクロン製）で混合粉碎した。混合粉碎物 541 . 8 g とコンスターチ 135 . 1 g を流動造粒コーティング装置（大川原製作所製）中で均一に混合した。これに 10 % ヒドロキシプロピルセルロース溶液 210 g を噴霧して造粒した。乾燥後、20 メッシュの篩を通し、これにステア

リン酸マグネシウム 2.1 g を加え、ロータリー打錠機（畑鉄工所）
で $\phi 6.5 \text{ mm} \times 7.8 \text{ R}$ の臼杵を使用して 1 錠当たり 100 mg の
錠剤とした。この錠剤をコーティング装置（フロイント産業製）中
でヒドロキシプロピルメチルセルロース 20.3 g, ポリエチレン
5 グリコール 6000 2.8 g, 酸化チタン 11.2 g 及びタル
ク 0.7 g を含むコーティング液 350 g を噴霧し、1 錠当たり 5 m
g コートしたフィルムコート錠とした。

10

15

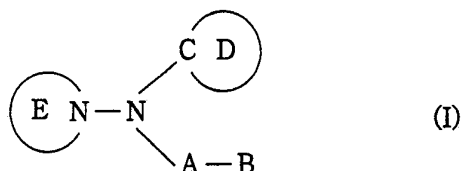
20

25

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示されるトリアゾリル置換 3 級アミノ化合物又はその塩

5



(式中の基は以下の意味を有する。)

10

A : 単結合, 低級アルキレン基又はカルボニル基

B : 低級アルキル基, 置換されていてもよいアリール基, 酸素原子, 硫黄原子又は窒素原子からなるヘテロ原子 1 乃至 3 個を有する置換されていてもよい 5 又は 6 員ヘテロ環基, 又は該ヘテロ環がベンゼン環と縮合した置換されていてもよい 2 環縮合ヘテロ環基

15

D 環 : 置換されていてもよいアリール基, 酸素原子, 硫黄原子又は窒素原子からなるヘテロ原子 1 乃至 3 個を有する置換されていてもよい 5 又は 6 員ヘテロ環基又は該ヘテロ環がベンゼン環と縮合した置換されていてもよい 2 環縮合ヘテロ環基

20

E 環 : 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール環, 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール環, 又は 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール環

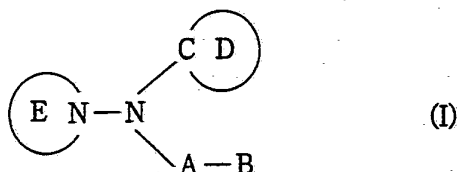
2. B 又は D 環の意味するアリール基, ヘテロ環基又は縮合ヘテロ環基の置換基がハロゲン原子, シアノ基, ニトロ基, トリフルオロメチル基, ヒドロキシ基, アミノ基, モノー若しくはジ低級アルキルアミノ基, 低級アルキル基, 低級アルコキシ基, カルボキシ基, 低級アルコキシカルボニル基, 低級アルカノイル基, 低級アルカノイルオキシ基, 低級アルカノイルアミノ基, アロイル基, アロイルオキシ基, カルバモイル基, モノー若し

25

くはジ-低級アルキルアミノカルボニル基, スルホン酸基, 低級アルキルスルホニル基, スルファモイル基, モノ-若しくはジ-低級アルキルスルファモイル基である請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩。

- 5 3. B又はD環の意味するアリール基, ヘテロ環基又は縮合ヘテロ環基の置換基がハロゲン原子, シアノ基, ニトロ基, トリフルオロメチル基, ヒドロキシ基, アミノ基, 低級アルキル基, 低級アルコキシ基, カルボキシ基, 低級アルコキシカルボニル基, 又は低級アルカノイルアミノ基である請求の範囲第1項記載の
- 10 化合物又はその塩
4. B又はD環の意味するアリール基が, ハロゲン原子, シアノ基又はニトロ基で置換されたフェニル基である請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩。
5. 4-[N-(4-ブロモベンジル)-N-(4-シアノフェニル)アミノ]-4H-1, 2, 4-トリアゾール又はその塩
- 15 6. 4-[N-(4-ブロモベンジル)-N-(4-ニトロフェニル)アミノ]-4H-1, 2, 4-トリアゾール又はその塩
7. 下記一般式(I)で示されるトリアゾリル置換3級アミノ化合物又はその塩

20



(式中の基は以下の意味を有する。)

25

A: 単結合, 低級アルキレン基又はカルボニル基

B: 低級アルキル基, 置換されていてもよいアリール基, 酸素原子, 硫黄原子又は窒素原子からなるヘテロ原子1乃至3個を有する置換されていてもよい5又は6員ヘテロ環基, 又は該ヘテロ環がベンゼン環と縮合した置換されていてもよい2環

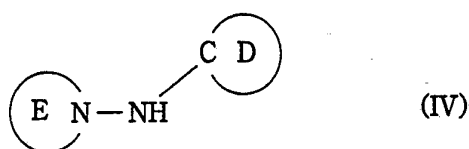
縮合ヘテロ環基

D 環：置換されていてもよいアリール基，酸素原子，硫黄原子又は窒素原子からなるヘテロ原子 1 乃至 3 個を有する置換されていてもよい 5 又は 6 員ヘテロ環基又は該ヘテロ環がベンゼン環と縮合した置換されていてもよい 2 環縮合ヘテロ環基

E 環：4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール環，1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール環，1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール環

以下同様。) の製法において

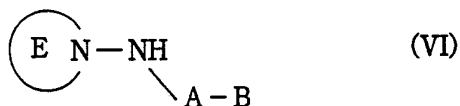
1) a) 一般式 (IV) で示される化合物と



一般式 (V) で示される化合物を反応させるか，



b) あるいは，一般式 (VI) で示される化合物と

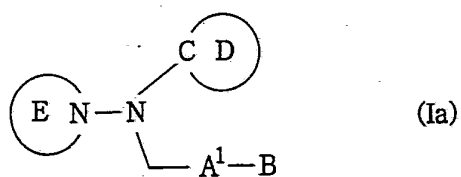


一般式 (III) で示される化合物を反応させ，一般式 (I) で示される化合物を得るか，



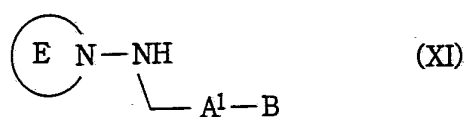
(式中，X はハロゲン原子またはアリールスルホニルオキシ基，低級アルキルスルホニルオキシ基等を意味する。以下同様)

2) 上記一般式 (I) で示される化合物のうち，下記一般式 (Ia) で示される化合物については



- 5 (式中, A¹は, Aよりメチレン基が1個少い低級アルキレン基を意味する。以下同様)

一般式 (XI) で示される化合物と



10

一般式 (III) で示される化合物を反応させることからなる方法

8. 請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩を有効成分とするアロマトラーゼ阻害剤
- 15 9. 請求の範囲第1項記載の化合物又はその塩と製薬上許容される担体とからなる医薬組成物

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/01089

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁵ C07D249/08, 249/04, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, A61K31/41		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D249/00-249/24, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 417/12, A61K31/41	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁹	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	US, A, 4,602,025 (Eli Lilly and Company), July 22, 1986 (22. 07. 86), Line 44, column 1 to line 21, column 2	1-9
A	US, A, 4,609,666 (Eli Lilly and Company), September 2, 1986 (02. 09. 86), Line 46, column 1 to line 21, column 2	1-9
A	EP, A2, 293,978 (Janssen Pharmaceutica N. V.), December 7, 1988 (07. 12. 88), Pages 1 to 2	1-9
A	JP, A, 63-145270 (Sand AG.), June 17, 1988 (17. 06. 88), Line 11, upper right column, pages 1 to 2 (Family: none)	1-9
¹⁰ Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
November 16, 1992 (16. 11. 92)		December 8, 1992 (08. 12. 92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 92/ 01089

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁵ C 07 D 249 / 08, 249 / 04, 401 / 12, 403 / 12, 405 / 12, 409 / 12, 417 / 12, A 61 K 31 / 41		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C 07 D 249 / 00 - 249 / 24, 401 / 12, 403 / 12, 405 / 12, 409 / 12, 417 / 12, A 61 K 31 / 41	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	US, A, 4,602,025 (Eli Lilly and Company), 22. 7月. 1986 (22. 07. 86), 第1欄第44行-第2欄第21行	1-9
A	US, A, 4,609,666 (Eli Lilly and Company), 2. 9月. 1986 (02. 09. 86), 第1欄第46行-第2欄第21行	1-9
A	EP, A2, 293,978 (Janssen Pharmaceutica N.V.), 7. 12月. 1988 (07. 12. 88), 第1-2頁	1-9
A	JP, A, 63-145270 (サンド・アクチエンゲゼル シャフト), 17. 6月. 1988 (17. 06. 88),	1-9
※ 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリーの文献		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
16. 11. 92	08. 12. 92	
国際調査機関	権限のある職員	4C 7180
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	主 代 静 香

第2ページから続く情報

(III欄の続き)

第1頁-第2頁右上欄第11行(ファミリーなし)

V. ☐ 一部の請求の範囲について国際調査を行わないときの意見

次の請求の範囲については特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際調査報告を作成しない。その理由は、次のとおりである。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、国際調査をすることを要しない事項を内容とするものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有効な国際調査をすることができる程度にまで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲でありかつ PCT 規則 6.4(a)第2文の規定に従って起草されていない。

VI. ☐ 発明の単一性の要件を満たしていないときの意見

次に述べるようにこの国際出願には二以上の発明が含まれている。

1. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されたので、この国際調査報告は、国際出願のすべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に一部分しか納付されなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
3. ☐ 追加して納付すべき手数料が指定した期間内に納付されなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
請求の範囲 _____
4. ☐ 追加して納付すべき手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加して納付すべき手数料の納付を命じなかった。

追加手数料異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加して納付すべき手数料の納付と同時に、追加手数料異議の申立てがされた。
☐ 追加して納付すべき手数料の納付に際し、追加手数料異議の申立てがされなかった。