

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 940988 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **940988**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D249/08
C07D401/12
C07D403/12
C07D409/12
C07D413/12
C07D417/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.08.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **02.03.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **05.04.1994**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - **27.08.1992** **PCT/JP1992/001089**
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

02.09.1991 JP 3-248268 02.12.1991 JP 3-344011

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd, 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, TOKYO 103, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Okada, Minoru, Japan, JAPAN, (JP)
2 • Kawaminami, Eiji, Japan, JAPAN, (JP)
3 • Yoden, Toru, Japan, JAPAN, (JP)
4 • Kudou, Masafumi, Japan, JAPAN, (JP)
5 • Isomura, Yasuo, Ibaraki 302-01, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Triatsolyloitu tertiäärinen amiiniyhdiste ja sen suola
Triazolylerad tertiär aminförening och dess salt

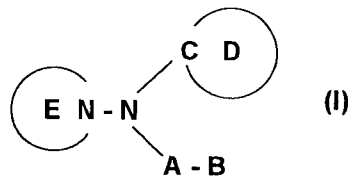
LM

1

Menetelmä valmistaa farmakologisesti käyttökelpoisia triatsolyyli-substituoituja tertiäärisiä aminoyhdisteitä - Förfarande för framställning av farmakologiskt användbara triatsolyli-substituerade tertiär aminoföreningar

- 5 Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti käyttökelpoisia triatsolyyli-substituoituja tertiäärisiä aminoyhdisteitä, joilla on yleiskaava (I)

10



- jossa A on yksinkertainen sidos, C₁-C₆-alkyleeniryhmä tai karbonyyliryhmä; B on C₁-C₆-alkyyliiryhmä, mahdollisesti substituoitu fenyyl- tai naftyyliiryhmä, mahdollisesti substituoitu 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, jossa on
- 15 1 - 3 heteroatomia, jotka ovat happi-, rikki- ja/tai typpi-atomeja, valittuna ryhmästä tiatsoli, kinoliini, pyridiini, tiofeeni, bentsotriatsoli, bentsotiatsoli tai bentsofuratsaani;
- D-rengas on mahdollisesti substituoitu fenyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, jossa on 1 - 3 heteroatomia, jotka ovat
- 20 happi-, rikki- ja/tai typpi-atomeja, valittuna samoista heterosyklisistä ryhmistä kuin yllä, jolloin fenyyl- tai naftyyliiryhmä, heterosyklinen ryhmä tai bisyklinen kondensoitu heterosyklinen ryhmä B- tai D-renkaassa on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla ryhmästä: halogeeniatomi, syaaniryhmä, nitroryhmä, trifluorimetyyliryhmä, aminoryhmä, C₁-C₆-alkyyliiryhmä, C₁-C₆-alkoksykarbonyyliryhmä tai C₁-C₆-alkanoyyliaminoryhmä, edellyttäen
- 25 että, kun A on haarautunut C₂-C₆-alkyleeniryhmä, E-rengas on 4H-1,2,4-triatsolirengas; ja
- E-rengas on 4H-1,2,4-triatsolirengas, 1H-1,2,4-triatsolirengas tai 1H-1,2,3-triatsolirengas, tai niiden suojoja.

30

Elävässä kehossa tapahtuvan estrogeenin biosynteesin suhteen tiedetään, että aromataasientsyymi osallistuu biosynteesireitin viimeiseen vaiheeseen.

Aromataasi aromatisoi steroidin A-renkaan androgeenisubstraatilla muodostaen estrogeeniä. Sen vuoksi tämän entsyymiaktiivisuuden estämällä on mahdollista estää ja hoitaa erilaisia sairauksia, joita estrogeeni aiheuttaa tautia vaikeuttavana tekijänä.

5

Tietämyksen mukaan tähän mennessä on ehdotettu joitain aromataasia estäviä yhdisteitä. Tyypillisinä esimerkkeinä näistä mainitaan imidatsolyyli- tai triatsolyyli- tai pyridyyli-substituoidut metyyliyhdisteet, jotka kuvataan nähtäväksi pannuissa EP-patenttihakemuksissa 236940 ja 293978.

10

Tämän keksinnön mukaan saadut yhdisteet ovat kuitenkin rakenteellisesti selvästi erilaisia kuin tunnetut yhdisteet siinä suhteessa, että ensin mainituissa on triatsolyyli-substituoitu tertiäärinen aminoryhmä. Tällaisia yhdisteitä, joissa on triatsolyyli-substituoitu tertiäärinen aminoryhmä, ei ole lähes tuotettu tähän mennessä. Erityisesti ei ole tunnettu mitään tehokasta menetelmää triatsolyyli-

15

ryhmän terminaalisen aminoryhmän suoraan alkylointiin, erityisesti arylointiin.

Tämä keksintö antaa käyttöön uudet triatsolyyli-substituoidut tertiääriset aminoyhdisteet, jotka poikkeavat rakenteellisesti kaikista tunnetuista yhdisteistä, ja antaa myös käyttöön optimaalisen menetelmän niiden tuottamiseksi. Lisäksi uusilla yhdisteillä havaittiin olevan erinomainen aromataasia estävä aktiivisuus. Tämä keksintö on toteutettu näiden havaintojen pohjalta.

20

Keksinnön mukaiset yhdisteet selitetään yksityiskohtaisemmin tämän jälkeen.

25

"C₁-C₆-alkyyliiryhmään" luetaan konkreettisesti mukaan esimerkiksi metyyli-ryhmä, etyyli-ryhmä, propyyli-ryhmä, isopropyyli-ryhmä, butyyli-ryhmä, isobutyyliryhmä, sek-butyyliryhmä, tert-butyyliryhmä, pentyyliryhmä (amyyli-ryhmä), isopentyyliryhmä, neopentyyliryhmä, tert-pentyyliryhmä, 1-metyyllibutyyliryhmä, 2-metyyllibutyyliryhmä, 1,2-dimetyyllipropyyli-ryhmä, heksyyli-ryhmä, isoheksyyli-ryhmä, 1-metyyllipentyyliryhmä, 2-metyyllipentyyliryhmä, 3-metyyllipentyyliryhmä, 1,1-dimetyyllibutyyliryhmä, 1,2-dimetyyllibutyyliryhmä, 2,2-dimetyyllibutyyliryhmä, 1,3-dimetyyllibutyyliryhmä, 2,3-dimetyyllibutyyliryhmä, 3,3-dimetyyllibu-

30

tyyliryhmä, 1-etyylibutyyliryhmä, 2-etyylibutyyliryhmä, 1,1,2-trimetyylipropyyliryhmä, 1,2,2-trimetyylipropyyliryhmä, 1-etyyli-1-metyylipropyyliryhmä ja 1-etyyli-2-metyylipropyyliryhmä. Näistä edullisia ovat metyyliryhmä, etyyliryhmä, propyyliiryhmä, isopropyyliiryhmä ja butyyliiryhmä.

5

"C₁-C₆-alkyleeniryhmä" on suoraketjuinen tai haaroittunut hiiliketju, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, konkreettisesti luetaan mukaan esimerkiksi metyleeniryhmä, etyleeniryhmä, propyleeniryhmä, tetrametyleeniryhmä, 2-metyylitrimetyleeniryhmä, 1-etyylietyleeniryhmä, pentametyleeniryhmä ja 1,2-dietyylietyleeniryhmä. Näistä edullisia ovat metyleeniryhmä ja etyleeniryhmä.

10

"Halogeeniatomi" on mm. fluoriatomi, klooriatomi, bromiatomi ja jodiatomi.

"C₁-C₆-alkoksiryhmä" on mm. metoksisyhmä, etoksisyhmä, propoksisyhmä, isopropoksisyhmä, butoksisyhmä, isobutoksisyhmä, sek-butoksisyhmä, tert-butoksisyhmä, pentyylioksisyhmä (amyylioksisyhmä), isopentyylioksisyhmä, tert-pentyylioksisyhmä, neopentyylioksisyhmä, 2-metyylibutoksisyhmä, 1,2-dimetyylipropoksisyhmä, 1-etyylipropoksisyhmä ja heksyylioksisyhmä. Näistä edullisia ovat metoksisyhmä ja etoksisyhmä.

15

"C₁-C₆-alkoksikarbonyyliryhmä" on mm. metoksikarbonyyliryhmä, etoksikarbonyyliryhmä, propoksikarbonyyliryhmä, butoksikarbonyyliryhmä, tert-butoksikarbonyyliryhmä, ja pentyylioksikarbonyyliryhmä; ja "C₁-C₆-alkanoyyliaminoryhmä" on mm. asetyyliaminoryhmä, propionyyliaminoryhmä, butyryyliaminoryhmä, valeryyliaminoryhmä ja isovaleryyliaminoryhmä.

20

25

Keksinnön mukaan saadut yhdisteet voivat helposti muodostaa suoloja epäorgaanisten happojen tai orgaanisten happojen kanssa, ja myös suoloilla on aromataasia estävää aktiivisuutta kuten vastaavilla vapailta emäksillä. Edullisina suoloina mainitaan esimerkiksi epäorgaanisten happojen suolat kuten hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit, nitraatit ja fosfaatit; samoin kuin orgaanisten happojen suolat kuten oksalaatit, fumaraatit ja tartraatit.

30

Yhdisteissä olevien substituenttien tyypeistä riippuen yhdisteet voivat myös muodostaa farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja alkalimetallien tai maa-alkalimetallien kanssa (esimerkiksi natrium-, kalium-, magnesium- tai kalsiumsuoloja) tai muodostaa suoloja orgaanisten amiinien kuten ammoniakkin tai trietyyliamiinin kanssa.

5

Yhdisteissä olevien substituenttien tyyppien mukaan yhdisteissä voi olla asymmetrinen hiiliatomi ja niihin luetaan mukaan kaikki asymmetriseen hiiliatomiin perustuvat isomeerit kuten optiset isomeerit ja diastereomeerit.

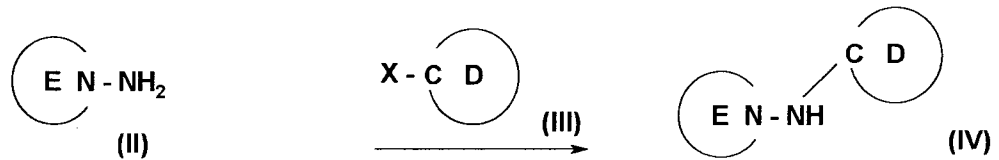
10

Lisäksi uusilla yhdisteillä on erilaisia hydraatteja, solvaatteja ja tautomeerejä, tapauksen mukaan. Tähän keksintöön luetaan mukaan myös eristetyt hydraatit, solvaatit tai tautomeerit, samoin kuin näiden seokset.

15 Keksinnön mukaan saadut yhdisteet voidaan tuottaa erilaisilla menetelmillä niiden perusrungon ja myös niissä olevien substituenttien ominaispiirteiden perusteella. Alla mainitaan joitain tyypillisiä menetelmiä.

Ensimmäinen valmistusmenetelmä:

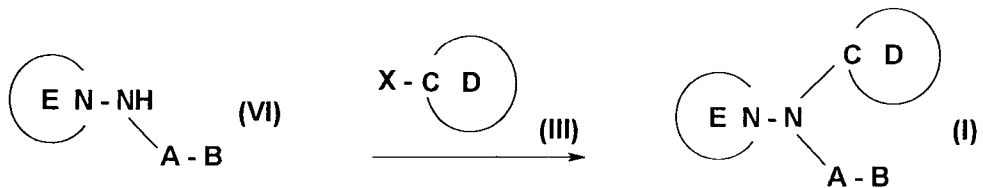
20



25



30

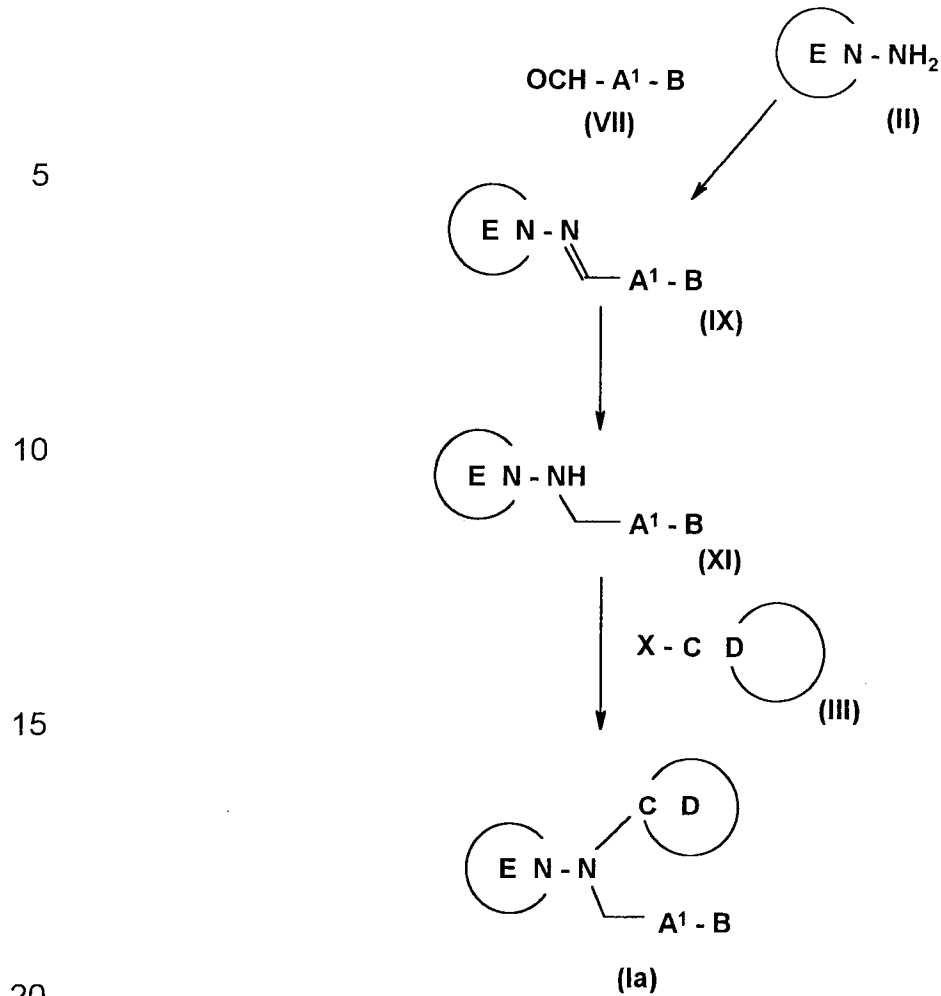


jossa X on halogeeniatomi, aryylisulfonyylioksiryhmä tai C₁-C₆-alkyylisulfonyylioksiryhmä.

5 Aiotun, kaavan I mukaisen yhdisteen valmistus kaavan II mukaisesta N-amino-triatsolista voidaan suorittaa edellä mainituilla kahdella reitillä. Reaktio reittien kummassakin vaiheessa on aminoryhmän alkylointi tai asylointi, jotka voidaan suorittaa samalla tavalla.

10 Erityisesti edellä mainitun reaktion mukaan saatetaan reaktiota vastaavat lähtöaineyhdisteiden määrät keskenään kontaktiin emäksen läsnä ollessa esimerkiksi reaktion suhteen inertissä liuottimessa kuten dimetyyliformamidi, dimetyylisulfoksidi, tetrahydrofuraani, dimetoksietaani, asetoni tai metyylietyyliketoni. Emäksenä käyttökelpoisia ovat esimerkiksi natriumhydridi, natriumamidi, n-butyylilitium, kalium-t-butoksidi, natrium, natriummetoksidi, natriumetoksidi, 15 natriumhydroksidi ja kaliumhydroksidi. Reaktio voidaan suorittaa helposti huoneenlämpötilassa.

20 Aryylisulfonyylioksiryhmään luetaan tässä tapauksessa mukaan esimerkiksi fenyylisulfonyylioksiryhmä ja bentsyylisulfonyylioksiryhmä; ja C₁-C₆-alkyylisulfonyylioksiryhmä on sulfonyylioksiryhmä, joka on substituoitu C₁-C₆-alkyyli-ryhmällä, mukaan lukien esimerkiksi metyylisulfonyylioksiryhmän, etyylisulfonyylioksiryhmän ja propyylisulfonyylioksiryhmän.

Toinen valmistusmenetelmä:

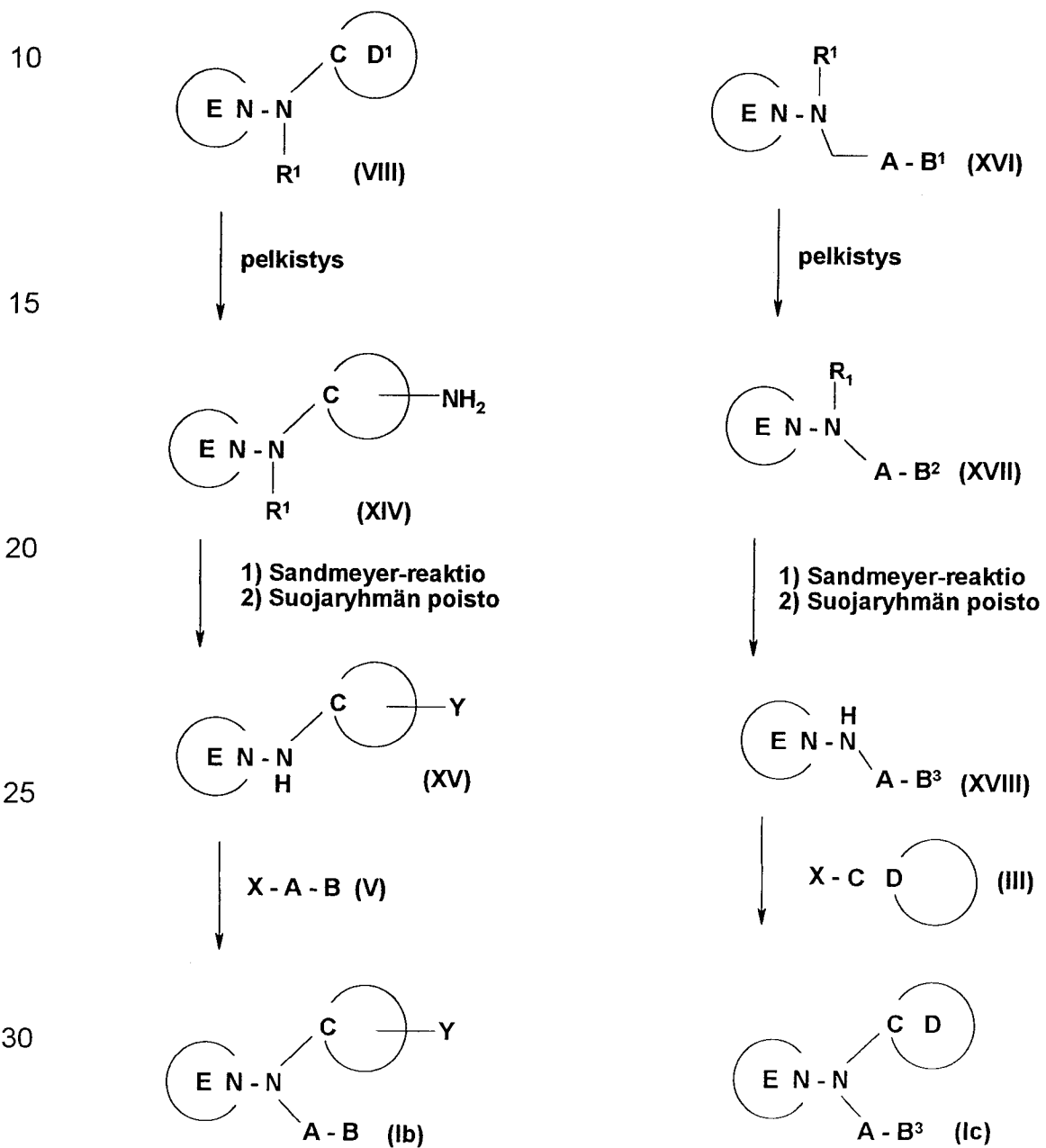
jossa A^1 on C_1 - C_6 -alkyleeniryhmä, missä metyleeniryhmien lukumäärä on yhdellä pienempi kuin A:ssa. Sama määritelmä pätee tämän jälkeen.

25 Menetelmän mukaan saatetaan kaavan II mukainen N-aminotriatsoli reagoimaan kaavan VII mukaisen aldehydyhdisteen kanssa, jolloin saadaan kaavan IX mukainen vastaava Schiffin emäs, tämä kaavan IX mukainen emäs pelkistään, jolloin saadaan kaavan XI mukainen yhdiste, ja kaavan XI mukainen yhdiste alkyloidaan tai asyloidaan samalla tavalla kuin ensimmäisessä valmistusmenetelmässä, jolloin saadaan aiottu, kaavan Ia mukainen tuote. Reaktio

30 Schiffin emäksen muodostamiseksi suoritetaan atseotrooppisella vedenpoistolla tai vastaavalla tavalla liuottimessa kuten metanoli, etanoli, tai vastaavassa alkoholissa tai bentseenissä tai tolueenissa happokatalyysaattorin läsnä ollessa. Pelkistys voidaan suorittaa tavallisella menetelmällä esimerkiksi natrium-

- borohydriä, litiumborohydriä tai natriumborosyanidihydriä käyttäen. Reaktioliuottimena käyttökelpoista on alkoholi kuten metanoli tai etanoli, tai orgaaninen liuotin kuten etikkahappo, tai vesi, tai näiden liuotinseos. Muodostunutta Schiffin emästä ei ehkä eristetä pelkistettäessä, vaan pelkistysreagenssia
- 5 voidaan lisätä pelkistuksen suorittamiseksi suoraan Schiffin emästä sisältävään reaktioliuokseen.

Kolmas valmistusmenetelmä:



jossa R^1 on aminon suojaryhmä; Y on halogeeniatomi; B^1 ja D^1 ovat kumpikin fenyylili- tai naftyyli-ryhmä, edellä mainittu 5-jäseninen tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä tai bisyklinen fuusioitu heterosyklinen ryhmä, joka koostuu edellä mainitusta heterorenkaasta ja bentseenirenkaasta, ja joka on substituoi-

5 tu nitroryhmällä; B^2 on fenyylili- tai naftyyli-ryhmä, edellä mainittu 5-jäseninen tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä tai bisyklinen fuusioitu heterosyklinen ryhmä, joka koostuu edellä mainitusta heterorenkaasta ja bentseenirenkaasta, joka on substituoitu aminoryhmällä; ja B^3 on fenyylili- tai naftyyli-ryhmä, edellä

10 mainittu 5-jäseninen tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä tai bisyklinen fuusioitu heterosyklinen ryhmä, joka koostuu edellä mainitusta heterorenkaasta ja bentseenirenkaasta, ja joka on substituoitu halogeeniatomilla. Nämä määritelmät pätevät tämän jälkeen.

Menetelmän mukaan saadaan keksinnön yleisen kaavan Ib tai Ic mukaisia

15 halogeenisubstituoituja yhdisteitä.

Siten yleisen kaavan XIII tai XVI mukainen yhdiste pelkistetään, jolloin saadaan yleisen kaavan XIV tai XVII mukainen aminoyhdiste; aminoyhdiste aliste-

20 tään Sandmeyer-reaktiolle, jossa lisätään halogeeniatomi ja poistetaan suojaryhmä, jolloin saadaan yleisen kaavan XV tai XVIII mukainen yhdiste, ja tämä yhdiste saatetaan reagoimaan kaavan V tai III mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin saadaan aiottu kaavan Ib tai Ic mukainen yhdiste, vastaavasti.

Kaavan XIII mukaisen yhdisteen pelkistys suoritetaan tavallisella menetelmällä

25 kemiallisella pelkistyksellä tai katalyyttisellä pelkistyksellä.

Kemiallisessa pelkistyksessä käytettävänä pelkistysreagenssina sopivia ovat metallit kuten tina, sinkki tai rauta. Katalyyttisenä pelkistysnä käytetään tavanomaisia katalysaattoreita, joihin luetaan mukaan esimerkiksi platinakatalysaattori kuten platina tai platinaoksidi, palladiumkatalysaattori kuten palla-

30 diummusta tai palladiumoksidi, ja nikkelikatalysaattori kuten Raney-nikkeli.

- Pelkistysreaktion liuottimena voidaan käyttää mitä hyvänsä tavanomaista liuotinta, mukaan lukien esimerkiksi, metanolin, etanolin, propanolin, etyyli-asetaatin ja etikkahapon. Kaavan XIII tai XVI mukaisen yhdisteen typpi-atomin suojaus suoritetaan tavanomaisella asyyli-suojaryhmällä kuten asetyyli- tai bentsoyyli-ryhmä. Suojaryhmän liittäminen voidaan suorittaa saattamalla yhdisteen reagoimaan etikkahappoanhydridin, asetyylikloridin tai bentsoyylikloridin kanssa emäksen kuten natriumasetaatin, pyridiinin, pikoliinin, lutidiinin, trimetyyliamiinin tai trietyyliamiinin läsnäollessa. Reaktion liuottimena voidaan käyttää dikloorimetaania, dikloorietaania, kloroformia, bentseeniä tai tolueenia.
- 10 Reaktio voidaan suorittaa myös ilman liuotinta.

- Seuraavaksi näin saatu kaavan XIV tai XVII mukainen yhdiste alistetaan Sandmeyer-reaktiolle niin, että siihen liittyy halogeeniatomi, ja sitten suojaryhmä poistetaan, jolloin saadaan kaavan XV tai XVIII mukainen yhdiste.
- 15 Sandmeyer-reaktio voidaan suorittaa millä hyvänsä tavanomaisella tavalla esimerkiksi käyttäen kupari(I)kloridia, kupari(I)bromidia tai kupari(I)jodidia ja suolahappoa, bromivetyhappoa, jodivetyhappoa tai rikkihappoa. Reaktion liuottimena käyttökelpoisia ovat vesi, asetoni, dioksaani ja tetrahydrofuraani. Suojaryhmän poisto voidaan suorittaa happohydrolyysillä laimealla suolahapolla tai laimealla rikkihapolla. Näin saadun, kaavan XV mukaisen yhdisteen ja kaavan V tai III mukaisen yhdisteen reaktioon voidaan soveltaa samaa tapaa, joka mainittiin ensimmäisessä valmistusmenetelmässä ja toisessa valmistusmenetelmässä.

25 Muita valmistusmenetelmiä:

- (1) Kun keksinnön mukaisissa yhdisteissä on substituenttina aminoryhmä, ne saadaan pelkistämällä keksinnön mukaisen yhdisteen, jossa on vastaava nitroryhmä. Reaktio on substituentin muuttaminen, johon voidaan soveltaa samaa pelkistystä kuin kolmannessa menetelmässä.
- 30

(2) Kun keksinnön mukaisissa yhdisteissä on substituenttina alempi alkanoyyliaminoryhmä, ne voidaan saada saattamalla vastaavan aminoryhmän sisältä-

vän keksinnön mukaisen yhdisteen reagoimaan etikkahappoanhydridin tai vastaavan kanssa tavanomaisella menetelmällä.

(3) Kun keksinnön mukaisissa yhdisteissä on bentsotriatsoliryhmä substituentissa B tai renkaana D, ne voidaan saada pelkistämällä keksinnön mukaisen yhdisteen, jossa on aminoryhmä (tai monosubstituoitu aminoryhmä) ja nitroryhmä vierekkäisinä substituentteina fenyyli ryhmässä, nitroryhmässä sen muuttamiseksi aminoryhmäksi, minkä jälkeen pelkistetty yhdiste saatetaan reagoimaan natriumnitriitin, kaliumnitriitin tai vastaavan kanssa renkaan sulkemisen suorittamiseksi, jolloin yhdisteeseen muodostuu bentsotriatsoliryhmä.

Näin valmistetut keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan eristää ja puhdistaa millä hyvänsä tavanomaisella menetelmällä, esimerkiksi uuttamalla, saostamalla, fraktiokromatografialla, fraktiokiteytyksellä, uudelleenkiteytyksellä ja vastaavilla menetelmillä. Keksinnön mukaisten yhdisteiden suoloja voidaan tuottaa alistamalla vapaan emäksen tavalliselle suolanmuodostusreaktiolle, jolloin saadaan sen haluttu suola.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on aromataasia estävää toimintaa, joka aromataasi osallistuu estrogeenin biosynteesiin androgeenistä. Sen vuoksi keksinnön mukaiset yhdisteet ovat käyttökelpoisia hoitamaan sairauksia, joissa estrogeeni on osallisena sairautta pahentavana tekijänä, kuten rintasyövässä, rintarauhassairaudessa, endometriosisissa, eturauhasen liikakasvussa, kohdun lihaskasvaimessa ja kohtusyövässä.

25

Kirjallisuusviitteet:

- Pharmacia, 26 (6) 558 (1990);
Clinical Endocrinology, 32 623 (1990);
 30 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).

Kokeelliset menetelmät:

5

Keksinnön mukaisten yhdisteiden farmakologiset vaikutukset tunnistettiin alla mainituilla menetelmillä.

(1) Aromataasin esto in vitro:

10

(a) Rotan munasarjasta saadun aromataasin esto:

Aktiivisuus mitattiin menetelmällä, joka kuvataan julkaisussa J. Biol. Chem., 249 5364 (1974).

15

Testiyhdisteen IC₅₀-arvo aromataasin estossa määritettiin perustuen rotan munasarjan mikrosomeissa [1,2-³H]-androsteenidionista tapahtuvan ³H₂O:n vapautumisen estoon.

20 (b) Ihmisen istukasta saadun aromataasin esto

Aktiivisuus mitattiin menetelmällä, joka kuvataan julkaisussa Endocrine Research, 16 (2) 253 (1990).

25 Yhdisteen aktiivisuuden esto määritettiin perustuen ihmisen istukan mikrosomeissa [1,2-³H]-androsteenidionista tapahtuvan ³H₂O:n vapautumisen estoon.

(2) Aromataasiaktiivisuuden esto in vivo

30 Naaraspuolisille Wister-rotille kukin painoltaan 60 g (eivät täysikasvuisia) injisoitiin ihonalaisesti 100 IU/rotta tamman seerumin gonadotropiinia (PMSG). 72 tunnin kuluttua rotalle annettiin testiyhdistettä liuotettuna 0,5 ml:aan 20-% polyetyleeniglykolin vesiliuosta. Kontrollina annettiin 20-% polyetyleeniglykolin

vesiliuosta. Kolme tuntia annon jälkeen rotat tapettiin pään poistolla ja verenpoistolla, ja niiden munasarjat poistettiin, ja munasarjojen estradiolipitoisuus mitattiin RIA:lla.

5 (3) Kasvaimenvastainen aktiivisuus:

Testiyhdisteen kasvaimenvastainen aktiivisuus rintakarsinoomaa vastaan mitattiin dimetyylibentsantraseeni(DMBA)-indusoidussa naaraspuolisen Sprague-Dawlay-rotan kasvaimessa.

10

(4) Aldosteronin tuotannon esto in vitro ja in vivo:

(a) Aldosteronin tuotannon esto in vitro:

15 Aktiivisuus mitattiin menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa J. Vet. Pharmacol. Therap., 11 345 (1988). Testiyhdisteen estoaktiivisuus määritettiin rotan lisämunuaisen kasvatettujen solujen ensimmäisen sukupolven ACTH:lla aiheutetun aldosteronin tuotannon estoon perustuen. Aldosteronin määrä mitattiin RIA:lla.

20

(b) Aldosteronin tuotannon esto in vivo rotissa:

Estoaktiivisuus mitattiin menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa J. Steroid Biochem., 34 567 (1989). Testiyhdisteen estoaktiivisuus määritettiin ACTH:lla suoritetun stimuloinnin aiheuttaman veren aldosteronin kohoamisen estoon perustuen rotilla. Aldosteronin määrä mitattiin RIA:lla.

25

(5) Kortisolituotannon esto in vitro:

30 Estoaktiivisuus mitattiin menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Endocrinology, 114 (2) 486 (1984). Testiyhdisteen estoaktiivisuus määritettiin perustuen kanin lisämunuaisen kasvatettujen solujen ensimmäisen sukupolven ACTH:lla

tapahtuvan stimuloinnin aiheuttaman kortisolin tuotannon estoon. Kortisolin määrä mitattiin RIA:lla.

Kokeiden tulokset:

5

Edellä mainittujen kokeiden tulokset esitetään alla.

1. Aromataasin esto in vitro ihmisen istukan mikrosomeissa:

10 Aktiivisuus

IC₅₀-arvo ihmisen istukan mikrosomeista olevan aromataasin estolle ex vivo saatiin edellä mainitun koemenetelmän (1-b) mukaan, ja saadut tulokset esitetään taulukossa 1.

15

Taulukko 1

<u>Testiyhdiste</u>	<u>IC₅₀</u>
Esimerkin 10 yhdiste	0,11 nM
Esimerkin 12 yhdiste	0,03 nM
20 Esimerkin 15 yhdiste	0,13 nM
Kontrolliyhdiste	0,41 nM

Kontrolliyhdiste: Nähtäväksi pannun EP-patenttihakemuksen 236940 esimerkin 20 (b) yhdiste. Sama pätee tämän jälkeen.

25

Kuten edellä olevista tuloksista ilmenee, keksinnön mukaisilla yhdisteillä oli merkittävästi suurempi ihmisen istukan mikrosomeista olevan aromataasin esto in vitro kuin kontrolliyhdisteellä.

30 2. Rotan munasarjan aromataasin in vitro-eston ja in vitro-aldosteronituotannon selektiivisyys rotalla:

IC₅₀-arvot rotan aromataasin in vitro-eston ja rotan aldosteronituotannon estolle ex vivo mitattiin edellä mainittujen koemenetelmien (1-a) ja (4-a) mukaan, vastaavasti. Selektiivisyys saatiin laskemalla, ja esitetään taulukossa 2. Selektiivisyys osoittaa rotan aldosteronituotannon IC₅₀-arvon suhteen rotan aromataasin IC₅₀-arvoon.

Taulukko 2

<u>Testiyhdiste</u>	Esimerkin 15 <u>yhdisteen IC₅₀</u>	Kontrolli- <u>yhdiste</u>
10 Rotan aromataasin- estoaktiivisuus (A)	0,37 nM	1,83 nM
15 Rotan aldosteronin- estoaktiivisuus (B)	2,25 µM	3,18 µM
Selektiivisyys (B/A)	6100	1700

Kuten edellä olevista tuloksista on selvää, keksinnön mukaisella yhdisteellä oli myös merkittävästi suurempi rotan aromataasia estävä aktiivisuus in vitro kuin kontrolliyhdisteellä. Lisäksi molemmilla yhdisteillä oli lähes sama in vitro rotan aldosteronin tuotantoa estävä aktiivisuus.

Sen vuoksi keksinnön esimerkin 15 yhdisteen selektiivisyys aromataasia estävä aktiivisuus in vitro jaettuna aldosteronin tuotantoa estävällä aktiivisuudella in vitro (B/A) oli 6100, ja kontrolliyhdisteen selektiivisyys oli 1700. Tämä tarkoittaa, että keksinnön mukaisella yhdisteellä on erittäin pieni vaikutus aldosteronintuottojärjestelmään ja on sen vuoksi hyvin selektiivinen aromataasi-inhiibittori.

Aldosteroni, joka tunnetaan mineraalikortikoidina, on joitain biologisia vaikutuksia. On tunnettua, että aldosteronin tuotannon esto aiheuttaa joitain haitallisia sivuvaikutuksia, kuten verenpaineen alenemista ja ortostaattista hypotensiota

johtuen kehonesteen vähenemisestä, samoin kuin epänormaalia elektrolyyttitasapainoa johtuen kaliumionien menetyksestä kehosta. Niinpä, koska keksinnön mukainen yhdiste on aromataasi-inhibiittori, jolla on suuri entsyymiselektiivisyys vähäisellä aldosteronin tuotantoa estävällä aktiivisuudella, sen odotetaan olevan erittäin turvallinen yhdiste, jolla on vähän haitallisia sivuvaikutuksia.

3. Aldosteronin tuotannon esto in vivo rotilla:

- 10 Aldosteronin tuotantoa estävä aktiivisuus rotilla mitattiin edellä mainitulla koemenetelmällä (4-b). Kun kullekin viidestä rotasta annettiin 10 mg/kg testiyhdistettä, aldosteronintuotannon esto rotissa oli 37 %, mikä on merkittävä kontrolliin verrattuna.
- 15 Toisaalta, kun kullekin viidestä rotasta (testiryhmänä) annettiin 100 mg/kg (10-kertaisesti edellä olevaan tapaukseen verrattuna) kutakin keksinnön esimerkkien 10, 12 ja 15 yhdisteistä, ne eivät estäneet aldosteronin tuotantoa merkittävästi. Arvon tilastollinen merkittävyys analysoitiin yksisuuntaista ANOVA-menetelmää käyttäen. Tulokset tarkoittavat, että keksinnön mukaiset
- 20 yhdisteet ovat erittäin turvallisia yhdisteitä, joilla on vähän haitallisia sivuvaikutuksia myös in vivo-testissä.

4. Kortisolin tuotannon esto in vitro kaneilla:

- 25 Yhdisteiden IC_{50} -arvo kortisolin tuotannon estolle in vitro saatiin edellä mainitulla koemenetelmällä (5), ja saadut tulokset esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3

<u>Testiyhdiste</u>	<u>IC_{50}</u>
30 Esimerkin 10 yhdiste	7,0 μ M
Esimerkin 15 yhdiste	4,0 μ M
Kontrolliyhdiste	1,6 μ M

Kuten edellä olevista tuloksista on selvää, havaitaan että keksinnön mukaisilla yhdisteillä oli kanissa merkittävästi alhaisempi kortisolin tuotantoa estävä aktiivisuus in vitro kuin kontrolliyhdisteellä. On tunnettua, että kortisolin tuotannon esto aiheuttaa erilaisia haitallisia sivuvaikutuksia kuten verensokerin aleneminen, hermoston toiminnan häiriöt, stressin lisääntyminen ja tulehduksen lisääntyminen. Niinpä, koska keksinnön mukaisilla yhdisteillä on heikko kortisolia estävä aktiivisuus, niiden odotetaan olevan yhdisteitä, joilla on kontrolliyhdistettä vähemmän haitallisia sivuvaikutuksia.

10 5. Aromataasiaktiivisuuden esto in vivo:

Aromataasiaktiivisuutta estävä aktiivisuus rotalla mitattiin edellä mainitulla koemenetelmällä (2). Keksinnön mukaisen yhdisteen pienin tehokas annos oli 0,001 mg/kg.

15

6. Kasvaimenvastainen aktiivisuus:

Edellä mainitun koemenetelmän (3) mukaan keksinnön mukaiset yhdisteet aiheuttavat olemassa olevien kasvainten suppressiota tai regressiota päivittäisillä oraalisilla annoksilla noin 0,04 - 1,0 mg/kg.

20

7. Metabolia:

Kun testirotille annettiin 3 mg/kg keksinnön esimerkin 15 yhdistettä oraalisesti, muuttumattoman yhdisteen konsentraation maksimiarvo (C_{max}) plasmassa oli 2,88 $\mu\text{g/ml}$ ja ekstinktion puoliintumisaika ($T_{1/2}$) oli 11 tuntia. Tuloksista ymmärretään, että keksinnön mukaisella yhdisteellä on erinomainen oraalinen imeytyvyys, ja että imeytyneen yhdisteen vaikutus kestää pitkään. Siten yhdisteellä on hyvä profiili lääkkeenä.

25

30

Kun kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden ei-toksisia suoloja tai hydraatteja käytetään edellä mainittuihin kohteisiin, ne annetaan yleensä oraalisesti tai parenteraalisesti. Niiden määrä annoksessa vaihtelee potilaiden iän, kehon-

paineen ja tilan mukaan, samoin kuin hoitovaikutuksen, antoreitin ja yhdisteillä hoidon ajan mukaan. Yleensä se on 0,1 - 100 mg/aikuinen/päivä, edullisesti 1 - 10 mg/aikuinen/päivä oraaliseen antoon kaikki kerralla tai osina, jotka on jaettu useita päivässä tapahtuvia antoja varten; tai se on 0,1 - 100 mg/aikui-
5 nen/päivä parenteraaliseen antoon kaikki kerralla tai osina, jotka on jaettu useita päivässä tapahtuvia antoja varten tai jatkuvaan laskimonsisäiseen injektioon, jonka kesto on 1 - 24 tuntia päivässä. Koska keksinnön mukaisten yhdisteiden määrä annosta varten vaihtelee erilaisista olosuhteista riippuen, edellä määriteltä aluetta pienempi annos voisi usein olla tyydyttävä joissain tapauk-
10 sissa.

Keksinnön mukainen oraaliseen antoon tarkoitettuna kiinteänä koostumuksena käyttökelpoisia ovat tabletit, jauheet ja rakeet. Tämän tyyppisessä kiinteässä koostumuksessa yhtä tai useaa aktiivista ainetta sekoitetaan ainakin yhden
15 inertin laimennusaineen kuten laktoosin, mannitolin, glukoosin, hydroksipropyyliselluloosan, hienokiteisen selluloosan, tärkkelyksen, polyvinyylipyrrolidoniin ja magnesiumalumiinaattimetasilikaatin kanssa. Koostumus voi mahdollisesti sisältää mitä hyvänsä muita lisäaineita kuin inerttiä laimennusainetta, esimerkiksi voiteluainetta kuten magnesiumstearaattia, hajoamista edistävää
20 ainetta kuten kalsiumglykolaattiselluloosaa, stabilointiainetta kuten laktoosi, ja liukenemista edistävää ainetta kuten glutamiinihappoa tai asparagiinihappoa, tavallisen menetelmän mukaan. Tabletit ja pillerit voidaan mahdollisesti päällystää kalvolla mahalaukussa tai suolistossa liukenevasta aineesta, kuten sakkaroosista, gelatiinista, hydroksipropyyliselluloosasta tai hydroksipropyylimetyyliselluloosaftalaatista.
25

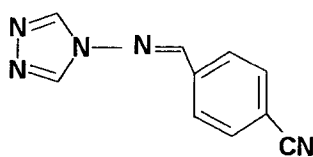
Keksinnön mukaiseen, oraaliseen antoon tarkoitettuun nestekoostumukseen luetaan mukaan farmaseuttisesti hyväksyttävä emulsio, liuos, suspensio, siirappi ja eliksiiri, ja se sisältää tavanomaista inerttiä laimennusainetta kuten
30 puhdasta vettä tai etanolia. Edelleen koostumus voi inertin laimennusaineen lisäksi sisältää muita apuaineita kuten kostutusainetta tai suspendoimisainetta, samoin kuin makeutusainetta, makuainetta, aromiainetta ja antiseptiseksi tekevää ainetta.

Keksinnön mukaiseen, parenteraaliseen antoon tarkoitettuun injektioon lue-
 taan mukaan steriloitru vesipohjainen tai vedetön liuos, suspensio ja emulsio.
 Vesiliuos ja -suspensio sisältää esimerkiksi injisoitavaa tislattua vettä ja fysio-
 logista suolaliuosta. Vedetön liuos ja suspensio sisältää esimerkiksi propylee-
 5 niglykolia, polyetyleeniglykolia, kasvisöljyjä kuten oliiviöljy, alkoholeja kuten
 etanoli, ja Polysorbaatti 80:tä ja vastaavia. Lisäksi tämän tyyppinen koostumus
 voi sisältää muita apuaineita kuten antiseptiseksi tekevää ainetta, kostutus-
 ainetta, emulgoimisainetta, dispergoimisainetta, stabilointiainetta (esimerkiksi
 laktoosia), liuotusapuainetta (esimerkiksi glutamiinihappoa, asparagiinihap-
 10 poa) ja vastaavia. Koostumus steriloidaan esimerkiksi suodattamalla bakteerit
 pidättävän suodattimen läpi, sisällyttämällä siihen mikrosidiä, tai valosäteily-
 tyksellä. Voi olla, että ensin valmistetaan steriloitu kiinteä koostumus, ja se
 voidaan liuottaa steriloituun veteen tai steriloitavaan injisoitavaan liuottimeen,
 jolloin saadaan injektio ennen käyttöä.

15

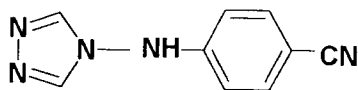
Keksintö selitetään seuraavaksi yksityiskohtaisemmin seuraavilla esimerkeillä.
 Esimerkeissä käytettävien lähtöaineiden valmistus kuvataan viite-esimerkeis-
 sä.

20 Vertailuesimerkki 1



25 80 Millilitraa bentseeniä lisättiin 8,4 g:aan 4-amino-1,2,4-triatsolia, 13,1 g:aan
 p-syaanibentsaldehydiä ja 1,9 g:aan p-tolueenisulfonihappomonohydraattia, ja
 seosta kuumennettiin refluksoiden 4 tuntia aseotrooppisissa dehydratoivissa
 olosuhteissa. Jäähdyttämisen jälkeen saostetut kiteet otettiin talteen suodatta-
 malla, jolloin saatiin kvantitatiivisesti 4-[(4-syaanibentsylideeni)amino]-4H-
 30 1,2,4-triatsolia.

Massaspektrometria (m/z): 198 ($M^+ + 1$)

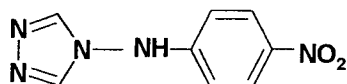
Vertailuesimerkki 2

- 5 2,52 Grammaa 4-amino-1,2,4-triatsolia lisättiin vähitellen huoneenlämpötilassa dimetyylisulfoksidisuspensioon, jossa oli 1,2 g natriumhydridiä. Sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisättiin 1,21 g 4-fluoribentso-nitriliä kaikki ajallaan, ja sekoitusta jatkettiin edelleen yhden tunnin ajan. Reaktioliuokseen lisättiin vettä, ja sitten seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa. Saadut kiteet pestiin etyyliasetaatilla, jolloin saatiin 1,09 g of 4-[(4-syaanifenyyl)amino]-4H-1,2,4-triatsolia.
- 10 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)
 δ: 6,57 (2H, d, J=9Hz), 7,69 (2H, d, J=9Hz), 8,83 (2H, s)
- 15 Massaspektrometria (m/z): 185 (M⁺)

Vertailuesimerkki 3

Seuraava yhdiste saatiin vertailuesimerkin 2 mukaisella tavalla.

20



- 4-[(4-Nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli
- Lähtöyhdisteet: 4-amino-1,2,4-triatsoli ja 4-fluorinitrobenzoseeni
- 25 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)
 δ: 6,53-6,70 (2H, m), 8,08-8,31 (2H, m), 8,88 (2H, s), 10,52 (1H, s)
- Massaspektrometria (m/z): 205 (M⁺)

Vertailuesimerkki 4

30

Seuraava yhdiste saatiin vertailuesimerkin 2 mukaisella tavalla.

Massaspektrometria (m/z): 314 (M^+)

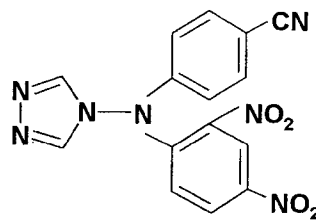
NMR-spektri (DMSO- d_6 , TMS sisäinen standardi)

δ : 7,61 (2H, d, J=9Hz), 7,77-7,99 (6H, m), 9,13 (2H, s)

5 Esimerkki 7

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 2 mukaisella tavalla.

10



4-[N-(4-syaanifenyli)-N-(2,4-dinitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 2,4-dinitrofluori-

15 bentseeni

Alkuaineanalyysi ($C_{14}H_9N_7O_6$:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	45,29	2,44	26,41
Saatu:	45,25	2,55	26,40

20 Massaspektrometria (m/z): 371 (M^+)

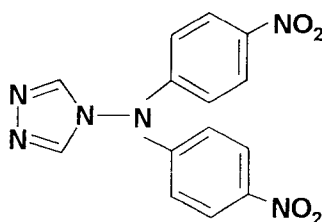
NMR-spektri (DMSO- d_6 , TMS sisäinen standardi)

δ : 6,82 (2H, d, J=9Hz), 7,95 (1H, d, J=9Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz), 8,71 (1H, q, J=9Hz), 8,95 (1H, d, J=3Hz), 9,21 (2H, s)

25 Esimerkki 8

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 2 mukaisesti.

30



4-[Bis(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-fluorinitroben-
seeni

Alkuaineanalyysi (C₁₄H₁₀N₆O₄:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
5 Laskettu:	51,54	3,09	25,76
Saatu:	51,59	3,14	25,80

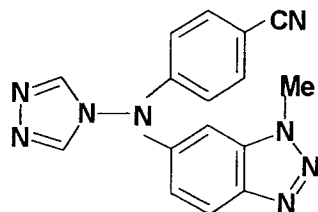
Massaspektrometria (m/z): 326 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 7,24 (4H, d, J=9Hz), 8,30 (4H, d, J=9Hz), 9,28 (2H, s)

10

Esimerkki 9



15

(i) Esimerkin 2 mukainen menetelmä toistettiin paitsi, että 4-fluori-2-metyyli-
aminonitrobenseeniä käytettiin 4-fluoribentsonitriilin sijasta, jolloin saatiin
4-[N-(4-syaanifenyyli)-N-[(3-metyyliamino-4-nitro)fenyyli]amino]-4H-1,2,4-triat-
20 solia.

NMR-spektri (CDCl₃, TMS sisäinen standardi)

δ: 3,16 (3H, s), 7,23 (2H, d, J=8Hz), 7,75 (2H, d, J=9Hz), 7,80 (2H, s), 8,13
(2H, d, J=9Hz), 8,87 (2H, s)

Massaspektrometria (m/z): 335 (M⁺)

25

(ii) 30 millilitraa metanolia ja 1 g Raney-nikkeliä lisättiin 1,8 g:aan aikaisem-
massa vaiheessa (i) saatua 4-[N-(4-syaanifenyyli)-N-[(3-metyyliamino-4-nitro)-
fenyyli]amino]-4H-1,2,4-triatsolia, ja seos saatettiin katalyyttiseen pelkistyk-
seen vetykehässä normaalissa paineessa. Raney-nikkeli poistettiin ja liuotin
30 poistettiin tislaamalla alipaineessa, minkä jälkeen haluttua 4-[[N-(4-amino-3-
metyyli-amino)fenyyli]-N-(4-syaanifenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia saatiin
kvantitatiivisesti. Tämä liuotettiin 30 ml:aan 6N suolahappoa, ja 2 ml natrium-
nitriitin (0,37 g) vesiliuosta lisättiin tipoittain reaktioseokseen lämpötilassa alle

5°C. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin lämpötilassa alle 5°C 30 minuuttia ja sitten tehtiin alkaaliseksi natriumhydroksidin vesiliuoksella. Tämä uutettiin etyyliasetaatilla, erotettu orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä pylväskromatografisesti, ja raakoja kiteitä saatiin etyyliasetatti/metanoli-eluaatista (100/1). Nämä raa'at kiteet uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 0,17 g 6-[N-(4-syaanifenyyl)-N-(4H-1,2,4-triatsool-4-yyli)amino]-1-metyyli-1H-bentsotriatsolia.

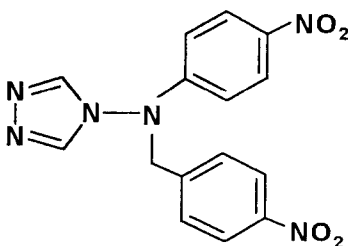
NMR-spektri (CDCl₃ + DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

10 δ: 2,81 (3H, s), 6,75 (2H, d, J=9Hz), 7,36 (1H, dd, J=9Hz, J=2Hz), 7,59 (1H, d, J=2Hz), 7,63 (1H, d, J=9Hz), 8,11 (2H, d, J=9Hz), 8,73 (2H, s)

Massaspektrometria (m/z): 316 (M⁺), 220

Esimerkki 10

15



20

Suspensioon, jossa oli 0,37 g vertailuesimerkissä 3 saatua 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoolia 20 ml:ssa 2-butanonia lisättiin peräkkäin huoneenlämpötilassa 0,83 g kaliumkarbonaattianhydridiä, 1,30 g p-nitrobentsyylibromidia ja katalyyttinen määrä natriumjodidia, ja sitten reaktioseosta kuumennettiin refluksoiden noin 2 tuntia. Jäähdytyksen jälkeen liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja sopiva määrä vettä lisättiin jäännökseen, joka sitten uutettiin useita kertoja etyyliasetaatilla. Erotettu etyyliasetaatikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa. Muodostunut jäännös puhdistettiin silikageelillä pylväskromatografisesti, jolloin saatiin raakoja kiteitä kloroformi/metanoli-eluaatista (100/1). Näin saadut raa'at kiteet uudelleenkiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 0,28 g 4-[N-(4-nitrobentsyyli)-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoolia.

30

Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₂N₆O₄:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	52,94	3,55	24,70
Saatu:	52,94	3,62	25,02

5 Massaspektrometria (m/z): 340 (M⁺)

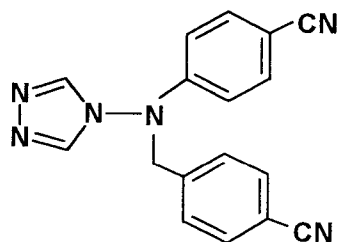
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,33 (2H, s), 6,77 (2H, d, J=9Hz), 7,66 (2H, d, J=9Hz), 8,20 (4H, d, J=9Hz), 8,93 (2H, s)

10 Esimerkki 11

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 mukaisella tavalla.

15



4-[N-(4-syaanibentsyyli)-N-(4-syaanifenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

20 Lähtöyhdisteet: 4-[(4-syaanifenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-syaanibentsyylibromidi

Massaspektrometria (m/z): 300 (M⁺)

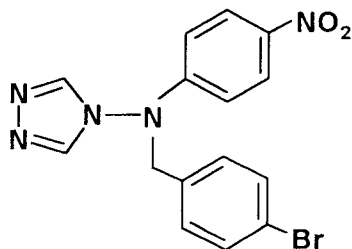
NMR-spektri (CDCl₃, TMS sisäinen standardi)

δ: 4,98 (2H, s), 6,64 (2H, d, J=9Hz), 7,26-7,74 (6H, m), 8,20 (2H, s)

25

Esimerkki 12

30



8 millilitraa asetonitriiliä lisättiin 0,63 g:aan 4-[N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia, 0,82 g:aan 4-bromibentsyylibromidia ja 0,62 g:aan vedetöntä kaliumkarbonaattia, ja seosta sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja vettä lisättiin saatuun jäännökseen, joka sitten uutettiin kloroformilla. Erotettu kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin tislamalla. Jäännös puhdistettiin silikageelillä pylväskromatografisesti, jolloin saatiin raakoja kiteitä kloroformi/metanoli-eluaatista (100/1). Raat kiteet uudelleenkiteytettiin asetonista, jolloin saatiin 0,71 g of 4-[N-(4-bromibentsyyli)-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia.

Sulamispiste: 241°C

Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₂BrN₅O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
Laskettu:	48,15	3,23	18,72	21,35
15 Saatu:	48,21	3,17	18,97	21,50

Massaspektrometria (m/z): 374 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

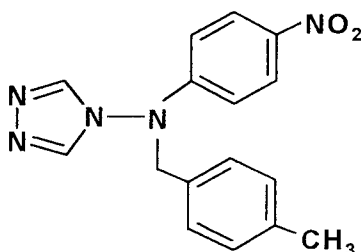
δ: 5,12 (2H, s), 6,79 (2H, d, J=9Hz), 7,29 (2H, d, J=9Hz), 7,54 (4H, d, J=9Hz), 8,19 (2H, d, J=9Hz), 8,84 (2H, s)

20

Esimerkki 13

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 mukaisella tavalla.

25



30

4-[N-(4-metyylibentsyyli)-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-metyylibentsyylibromidi

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₅N₅O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
--	-------	-------	-------

Laskettu:	62,13	4,89	22,64
-----------	-------	------	-------

Saatu:	61,87	5,00	22,43
--------	-------	------	-------

5 Massaspektrometria (m/z): 309 (M⁺)

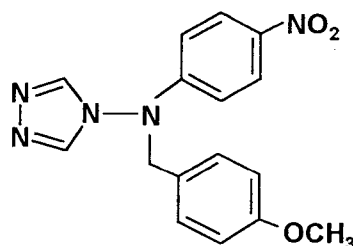
NMR-spektri (CDCl₃, TMS sisäinen standardi)

δ: 2,34 (3H, s), 4,90 (2H, s), 6,68 (2H, d, J=6Hz), 7,08 (2H, d, J=8Hz), 7,16 (2H, d, J=8Hz), 8,10 (2H, s), 8,19 (2H, d, J=6Hz)

10 Esimerkki 14

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 mukaisella tavalla.

15



4-[N-(4-metoksibentsyyli)-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

20 Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja p-metoksibentsyylikloridi

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₅N₅O₃:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
--	-------	-------	-------

Laskettu:	59,07	4,65	21,53
-----------	-------	------	-------

25 Saatu:	59,05	4,61	21,50
-----------	-------	------	-------

Massaspektrometria (m/z): 325 (M⁺)

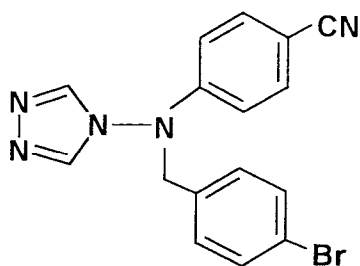
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 3,73 (3H, s), 5,04 (2H, s), 6,76-6,92 (4H, m), 7,22 (2H, d, J=9Hz), 8,19 (2H, d, J=9Hz), 8,75 (2H, s)

30

Esimerkki 15

5



40 millilitraa asetonitriliä lisättiin 3,15 g:aan 4-[N-(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia, 4,25 g:aan 4-bromibentsyylibromidia ja 3,52 g:aan kaliumkarbonaattianhydridiä, ja seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa ja vettä lisättiin muodostuneeseen jäännökseen, joka sitten uutettiin kloroformilla. Erotettu kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin tislamalla. Jäännös puhdistettiin silikageelillä pylväskromatografisesti, jolloin saatiin raakoa kiteitä kloroformi/metanoli-eluaatista (100/1). Raa'at kiteet uudelleenkitettiin etanolista, jolloin saatiin 3,92 g 4-[N-(4-bromibentsyyli)-N-(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia.

15

Sulamispiste: 203°C

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂BrN₅:lle)

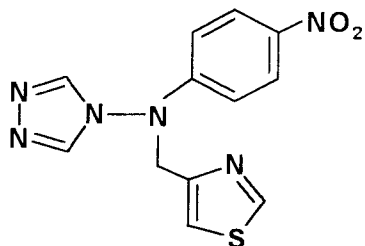
20	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
Laskettu:	54,26	3,41	19,77	22,56
Saatu:	53,96	3,48	19,72	22,65

Massaspektrometria (m/z): 354 (M⁺)NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

25 δ: 5,06 (2H, s), 6,75 (2H, d, J=9Hz), 7,27 (2H, d, J=9Hz), 7,53 (2H, d, J=9Hz), 7,75 (2H, d, J=9Hz), 8,81 (2H, s)

Esimerkki 16

30 Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 mukaisella tavalla.



5

4-[N-(4-nitrofenyyli)-N-(4-tiatsolyylimetyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)]amino-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-(kloorimetyyli)-tiatsoli

10 Alkuaineanalyysi (C₁₂H₁₀N₆O₂S:lle)

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

Laskettu: 47,68 3,33 27,80 10,61

Saatu: 47,51 3,45 27,75 10,45

Massaspektrometria (m/z): 302 (M⁺)

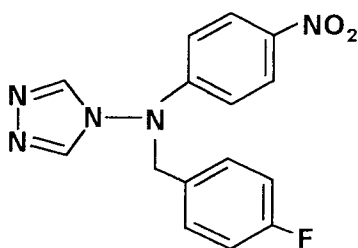
15 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,28 (2H, s), 6,77 (2H, d, J=9Hz), 7,77 (1H, brs), 8,17 (2H, d, J=9Hz), 8,80 (2H, s), 9,12 (1H, brs)

Esimerkki 17

20

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 mukaisella tavalla.



25

4-[N-(4-fluoribentsyyli)-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

30 Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)]amino-4H-1,2,4-triatsoli ja p-fluoribentsyyli-bromidi

Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₂FN₅O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
Laskettu:	57,51	3,86	22,35	6,06
Saatu:	57,44	3,98	22,37	5,85

5 Massaspektrometria (m/z): 313 (M⁺)

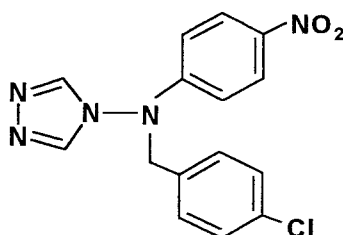
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,12 (2H, s), 6,81 (2H, d, J=9Hz), 7,05-7,46 (4H, m), 8,20 (2H, d, J=9Hz), 8,81 (2H, s)

10 Esimerkki 18

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 mukaisella tavalla.

15



4-[N-(4-klooribentsyyli)-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

20 Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja p-klooribentsyyli-bromidi

Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₂ClN₅O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu:	54,64	3,67	21,24	10,75
25 Saatu:	54,59	3,85	21,13	10,72

Massaspektrometria (m/z): 329 (M⁺)

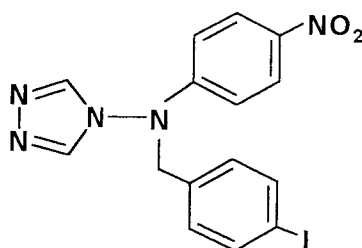
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,14 (2H, s), 6,79 (2H, d, J=9Hz), 7,36 (2H, d, J=9Hz), 7,40 (2H, d, J=9Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz), 8,84 (2H, s)

30

Esimerkki 19

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 mukaisella tavalla.



5

4-[N-(4-jodibentsyyli)-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)]amino-4H-1,2,4-triatsoli ja p-jodibentsyylikloridi

10 Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₂IN₅O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	I (%)
Laskettu:	42,77	2,87	16,63	30,13
Saatu:	42,68	3,01	16,46	30,26

Massaspektrometria (m/z): 422 (M⁺+1)

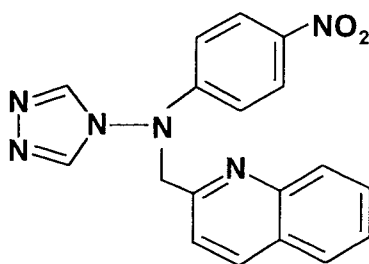
15 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,10 (2H, s), 6,78 (2H, d, J=9Hz), 7,14 (2H, d, J=9Hz), 7,70 (2H, d, J=9Hz), 8,19 (2H, d, J=9Hz), 8,84 (2H, s)

Esimerkki 20

20

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 menetelmän mukaisesti.



25

2-[[N-(4-nitrofenyyli)-N-(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)amino]metyyli]kinoliini

30 Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)]amino-4H-1,2,4-triatsoli ja 2-(kloorimetyyli)-kinoliini

Alkuaineanalyysi (C₁₈H₁₄N₆O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	62,42	4,07	24,26
Saatu:	62,42	4,22	24,30

5 Massaspektrometria (m/z): 347 (M⁺+1)

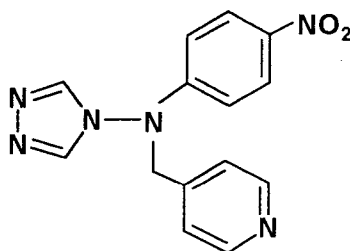
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,52 (2H, s), 6,70 (2H, d, J=8Hz), 7,61 (1H, t, J=6Hz), 7,67 (1H, d, J=7Hz),
7,76 (1H, t, J=6Hz), 7,98-8,03 (2H, m), 8,42 (1H, d, J=7Hz), 9,08 (2H, s)

10 Esimerkki 21

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 menetelmän mukaisesti.

15



4-[N-(4-nitrofenyyli)-N-(4-pyridyylimetyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

20 Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-pikolyylikloridi

Alkuaineanalyysi (C₁₄H₁₂N₆O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	56,75	4,08	28,36
Saatu:	56,67	4,23	28,36

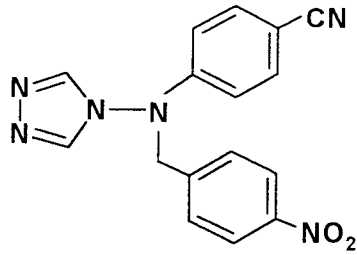
25 Massaspektrometria (m/z): 297 (M⁺+1)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,23 (2H, s), 6,72 (2H, d, J=9Hz), 7,40 (2H, d, J=6Hz), 8,19 (2H, d, J=9Hz),
8,55 (2H, d, J=6Hz), 8,97 (2H, s)

30 Esimerkki 22

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 menetelmän mukaisesti.



5

4-[N-(4-syaanifenyli)-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-nitrobentsyyli-bromidi

10 Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₆O₂:lle)

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

Laskettu: 60,00 3,78 26,24

Saatu: 59,75 3,71 26,28

Massaspektrometria (m/z): 320 (M⁺)

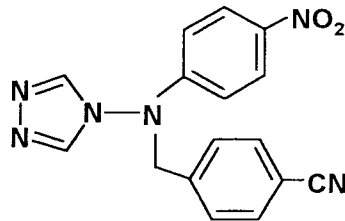
15 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,27 (2H, s), 6,74 (2H, d, J=9Hz), 7,65 (2H, d, J=9Hz), 7,77 (2H, d, J=9Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz), 8,90 (2H, s)

Esimerkki 23

20

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 menetelmän mukaisesti.



25

4-[N-(4-syaanibentsyyli)-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-syaanibentsyyli-bromidi

30

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₆O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	60,00	3,78	26,24
Saatu:	59,94	3,98	26,21

5 Massaspektrometria (m/z): 320 (M⁺, EI)

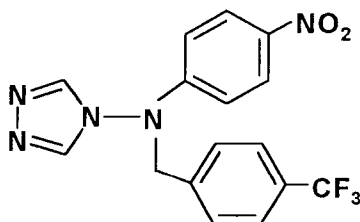
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,27 (2H, s), 6,76 (2H, d, J=9Hz), 7,57 (2H, d, J=9Hz), 7,84 (2H, d, J=9Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz), 8,91 (2H, s)

10 Esimerkki 24

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 menetelmän mukaisesti.

15



4-[N-(4-nitrofenyyli)-N-[4-(trifluorimetyyli)bentsyyli]amino]-4H-1,2,4-triatsoli

20 Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-(trifluorimetyyli)-bentsyylibromidi

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂F₃N₅O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
Laskettu:	52,90	3,33	19,28	15,69
25 Saatu:	52,88	3,36	19,38	15,60

Massaspektrometria (m/z): 363 (M⁺)

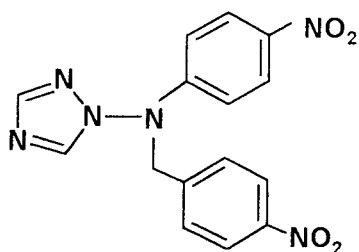
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,27 (2H, s), 6,78 (2H, d, J=7Hz), 7,59 (2H, d, J=8Hz), 7,72 (2H, d, J=8Hz), 8,21 (2H, d, J=7Hz), 8,91 (2H, s)

30

Esimerkki 25

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 menetelmän mukaisesti.



5

1-[N-(4-nitrobenzyl)-N-(4-nitrophenyl)amino]-1H-1,2,4-triazoli

Lähtöyhdisteet: 1-[(4-nitrofenyyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja p-nitrobenzylbromidi

10 Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₂N₆O₄:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	52,94	3,55	24,70
Saatu:	52,66	3,74	24,62

Massaspektrometria (m/z): 340 (M⁺)

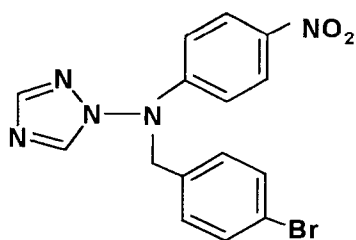
15 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,33 (2H, s), 6,75 (2H, d, J=9Hz), 7,72 (2H, d, J=9Hz), 8,10-8,27 (5H, m), 8,84 (1H, s)

Esimerkki 26

20

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 menetelmän mukaisesti.



25

1-[N-(4-bromobenzyl)-N-(4-nitrofenyyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 1-[(4-nitrofenyyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja p-bromibenzylbromidi

30 Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₂BrN₅O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
Laskettu:	48,15	3,23	18,72	21,35
Saatu:	48,00	3,31	18,72	21,42

Massaspektrometria (m/z): 374 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

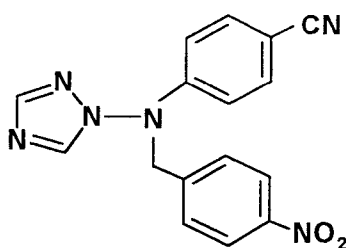
δ: 5,10 (2H, s), 6,76 (2H, d, J=9Hz), 7,33 (2H, d, J=9Hz), 7,54 (2H, d, J=9Hz),
8,17 (2H, d, J=9Hz), 8,20 (1H, s), 8,72 (1H, s)

5

Esimerkki 27

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 10 menetelmän mukaisesti.

10



15 1-[N-(4-syaanifenyyl)-N-(4-nitrobentsyyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 1-[(4-syaanifenyyl)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja p-nitrobentsyyli-bromidi

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₆O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
20 Laskettu:	60,00	3,78	26,24
Saatu:	60,02	3,91	26,21

Massaspektrometria (m/z): 320 (M⁺)

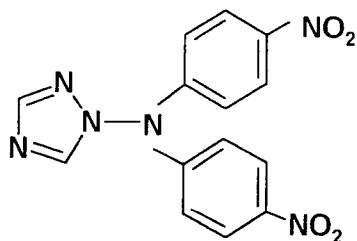
NMR-spektri (CDCl₃, TMS sisäinen standardi)

25 δ: 5,04 (2H, s), 6,67 (2H, d, J=9Hz), 7,54 (2H, d, J=9Hz), 7,58 (2H, d, J=9Hz),
7,96 (1H, s), 8,05 (1H, s), 8,21 (2H, d, J=9Hz)

Esimerkki 28

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 2 menetelmän mukaisesti.

30



5

1-[Bis-(4-nitrofenyyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 1-[(4-nitrofenyyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja p-nitrofluoribentseeni

Alkuaineanalyysi (C₁₄H₁₀N₆O₄:lle)

10 C (%) H (%) N (%)

Laskettu: 51,54 3,09 25,76

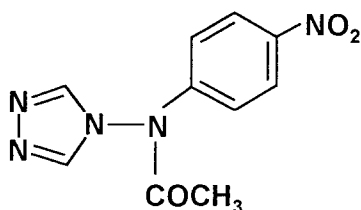
Saatu: 51,39 3,43 25,36

Massaspektrometria (m/z): 326 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

15 δ: 7,22 (4H, d, J=9Hz), 8,28 (4H, d, J=9Hz), 8,37 (1H, s), 9,24 (1H, s)

Vertailuesimerkki 6



20

2,8 Millilitraa etikkahappoanhydridiä lisättiin 15 ml:aan pyridiiniliuosta, joka sisälsi 0,62 g of 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia huoneenlämpötilassa, ja seosta sekoitettiin noin 2 tuntia. Reaktion päätyttyä liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja sopiva määrä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta lisättiin saatuun jäännökseen, joka sitten uutettiin useita kertoja etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä pylväskromatografisesti, jolloin saatiin 0,52 g 4-[N-asetyyli-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia kloroformi/metanoli-eluaatista (100/1).

30

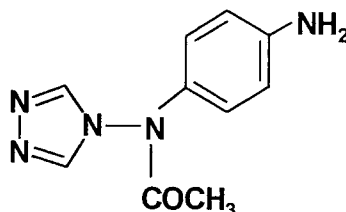
Massaspektrometria (m/z): 247 (M⁺)

NMR-spektri (CDCl₃, TMS sisäinen standardi)

δ: 2,13 (3H, s), 7,49 (2H, d, J=9Hz), 8,28 (2H, d, J=9Hz), 8,52 (2H, s)

Vertailuesimerkki 7

5



- 10 Sopiva määrä 10% palladium/hiiltä lisättiin 15 ml:aan metanoliliuosta, joka sisälsi 0,38 g 4-[N-asetyyli-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia, ja seos saatettiin katalyyttiseen pelkistykseen vetykaasun läsnäollessa huoneenlämpötilassa noin 40 minuutin ajan. Reaktion päätyttyä katalyytti poistettiin suodattamalla, ja saatu suodos väkevöitiin alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silika-
- 15 geelillä pylväskromatografisesti, jolloin saatiin 0,33 g 4-[N-asetyyli-N-(4-aminofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia kloroformi/metanoli-eluaatista (50/1).

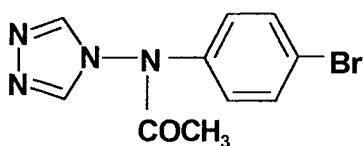
Massaspektrometria (m/z): 217 (M⁺)

NMR-spektri: (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

- δ: 1,97 (3H, s), 5,53 (2H, br), 6,58 (2H, d, J=9Hz), 7,35 (2H, d, J=9Hz), 8,88
- 20 (2H, s)

Vertailuesimerkki 8

25



- Yksi millilitra 47 % bromivetyhappoliuosta, joka sisälsi 0,32 g 4-[N-asetyyli-N-(4-aminofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia jäähdytettiin 0 - 5°C:een, ja siihen lisättiin vähitellen tipoittain 1 ml vesiliuosta, joka sisälsi 0,1 g natriumnitriittiä.
- 30 Seosta sekoitettiin noin 20 minuuttia samassa lämpötilassa. Seuraavaksi tämä kaadettiin juuri valmistettuun kylmään vesiliuokseen, joka sisälsi 0,55 g kuparibromidia ja 1 ml 47 % bromivetyhappoa, ja seosta sekoitettiin noin 20 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos neutraloitiin natriumvetykarbonaatin vesili-

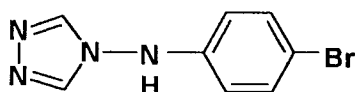
uoksella ja sitten uutettiin useita kertoja etyyliasetaatilla. Saatu etyyliasetaatti-kerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa, jolloin saatiin raakoja kiteitä, jotka pestiin eetterillä, jolloin saatiin 0,29 g 4-[N-asetyyli-N-(bromifenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia.

Massaspektrometria (m/z): 281 (M^+)

NMR-spektri (DMSO- d_6 , TMS sisäinen standardi)

δ : 2,00 (3H, s), 7,74 (4H, m), 9,06 (2H, s)

10 Vertailuesimerkki 9



5 Millilitraa 4N suolahappoa lisättiin 0,22 g:aan 4-[N-asetyyli-N-(4-bromifenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia, ja seosta kuumennettiin 90°C:ssa noin 40 minuuttia. Jäähdytyksen jälkeen liuos neutraloitiin natriumvetykbonaattiin vesiliuoksella ja sitten uutettiin useita kertoja etyyliasetaatilla. Saatu etyyliasetaatti-kerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa. Saatu jäännös puhdistettiin silikageelillä pylväskromatografisesti, jolloin saatiin 0,18 g 4-(4-bromifenyyli)amino)-4H-1,2,4-triatsolia kloroformi/metanoli-eluaatista (50/1).

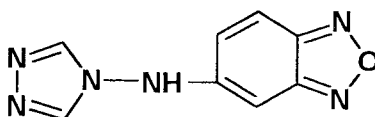
Massaspektrometria (m/z): 239 (M^+)

NMR-spektri (DMSO- d_6 , TMS sisäinen standardi)

δ : 6,45 (2H, d, J=9Hz), 7,41 (2H, d, J=9Hz), 8,77 (2H, s), 9,62 (1H, s)

25

Vertailuesimerkki 10



30 26,70 Grammaa kaliumtert-butoksidia liuotettiin 100 ml:aan vedetöntä dimetyylisulfoksidia ja siihen lisättiin 20,00 g 4-amino-4H-1,2,4-triatsolia, minkä jälkeen sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Seuraavaksi liuokseen lisättiin tipotain yli 20 minuutin jakson ajan 50 ml vedetöntä dimetyylisulfosidiliuosta, joka

sisälsi 11,00 g 5-fluoribentsofuratsaania ja sitten seosta sekoitettiin 15 minuuttia. Reaktioseos kaadettiin 500 ml:aan vettä ja 500 g:aan jäätä ja sitten pestiin 200 ml:lla etyyliasettaattia. Sitten liuoksen pH säädettiin arvoon 7,0 1N suolahapolla, jolloin saatiin kiteitä. Kiteet otettiin talteen suodattamalla, ja jäljelle jäänyt emäliuos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin vedellä ja kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja sitten kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja näin saadut raakateet uudelleenkiteytettiin etanolista. Nämä yhdistettiin aikaisemmin saatujen kiteiden kanssa, jolloin saatiin 12,49 g 5-[(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)amino]-bentsofuratsaania.

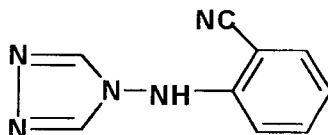
Massaspektrometria (m/z): 202 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 6,09 (1H, dd, J=2Hz, 1Hz), 7,29 (1H, dd, J=10Hz, 2Hz), 8,17 (1H, dd, J=10Hz, 1Hz), 8,89 (2H, s), 10,46 (1H, brs)

15

Vertailuesimerkki 11



20

6,67 Grammaa kaliumtert-butoksidia liuotettiin 36 ml:aan vedetöntä dimetyylisulfoksidia, ja 5,00 g 4-amino-4H-1,2,4-triatsolia lisättiin siihen, ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia huoneenlämpötilassa. Seuraavaksi 9 ml vedetöntä dimetyylisulfoksidiliuosta, joka sisälsi 3,23 g 2-fluoribentsonitriiliä lisättiin tipoitain liuokseen yli 10 minuutin jakson ajan, ja seosta sekoitettiin edelleen 15 minuuttia. Reaktioseos kaadettiin 90 ml:aan vettä ja 90 g:aan jäätä, ja sitten liuoksen pH säädettiin arvoon 5,7 1N suolahapolla. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 2,64 g 4-[(2-syaanifenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia.

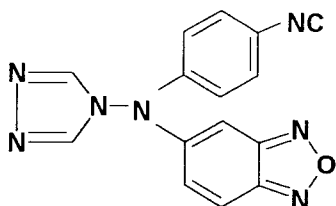
30 Massaspektrometria (m/z): 185 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 6,22 (1H, d, J=8Hz), 7,05 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,74 (1H, dd, J=8Hz, 1Hz), 8,81 (2H, s), 10,14 (1H, s)

Esimerkki 29

5



0,56 Grammaa 4-[(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia lisättiin vähitellen suspensioon, jossa oli 0,12 g natriumhydriä 6 ml:ssa N,N-dimetyyliformami-
 10 minuuttia 50°C:ssa ja sitten jäädytettiin. Jäädyttäen siihen lisättiin 0,42 g 5-fluoribentsofratsaania, ja sitten seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan 100°C:ssa. Liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja vettä lisättiin saatuun jäännökseen, joka sitten uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin tislamalla.
 15 Jäännös puhdistettiin silikageelillä pylväskromatografisesti, jolloin saatiin raa-koja kiteitä kloroformi/metanoli-eluaatista (200/1). Raa'at kiteet uudelleenkitetyttiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 0,17 g 5-[N-(4-syaanifenyli)-N-(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)amino]bentsofratsaania.

Alkuaineanalyysi (C₁₅H₉N₇O₁lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	59,40	2,99	32,33
Saatu:	59,43	3,01	32,38

NMR-spektri (CDCl₃, TMS sisäinen standardi)

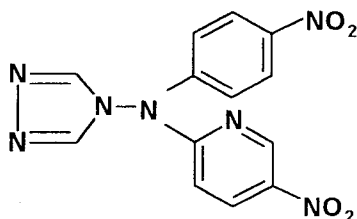
δ: 7,06-7,27 (4H, m), 7,74 (2H, d, J=9Hz), 7,93 (1H, d, J=9Hz), 8,49 (2H, s)

25

Esimerkki 30

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 29 menetelmän mukaisesti.

30



4-[N-(4-nitrofenyyli)-N-(5-nitropyridin-2-yyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 2-bromi-5-nitropyridiini

Alkuaineanalyysi (C₁₃H₉N₇O₄:lle)

5 C (%) H (%) N (%)

Laskettu: 47,71 2,77 29,96

Saatu: 47,46 2,90 30,04

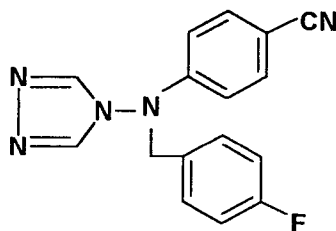
Massaspektrometria (m/z): 327 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

10 δ: 6,77 (1H, d, J=9Hz), 7,74 (2H, d, J=9Hz), 8,38 (2H, d, J=9Hz), 8,53 (1H, d, J=9Hz), 9,13 (1H, s), 9,25 (2H, s)

Esimerkki 31

15



40 Millilitraa asetonitriiliä lisättiin 500 mg:aan 4-[(4-syaanifenyyli)amino]-4H-
 20 1,2,4-triatsolia, 0,42 ml:aan 4-fluoribentsyylibromidia ja 746 mg:aan kaliumkarbonaattia, ja seosta sekoitettiin 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa, ja vettä lisättiin saatuun jäännökseen, joka sitten uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin tislamalla. Jäännös saatettiin silikageelipylväs-
 25 kromatografiaan, jolloin saatiin raakoja kiteitä kloroformi/metanoli-eluaatista (100/2). Raa'at kiteet uudelleenkiteytettiin etyyliasetaatista, jolloin saatiin 314 mg 4-[N-(4-syaanifenyyli)-N-(4-fluoribentsyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia.

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₅F:lle)

30 C (%) H (%) N (%) F (%)

Laskettu: 65,52 4,12 23,88 6,48

Saatu: 65,53 4,16 23,93 6,43

Massaspektrometria (m/z): 293 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

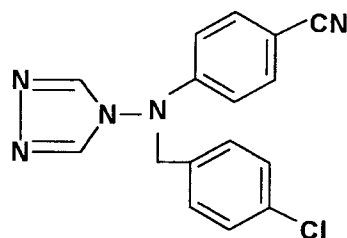
δ : 5,05 (2H, s), 6,77 (2H, d, J=9Hz), 7,04-7,44 (4H, m), 7,76 (2H, d, J=9Hz), 8,78 (2H, s)

Esimerkki 32

5

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

10



4-[N-(4-klooribentsyyli)-N-(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-klooribentsyylibromidi

15 Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₅Cl:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu:	62,04	3,90	22,61	11,45
Saatu:	61,97	4,10	22,59	11,26

Massaspektrometria (m/z): 309 (M⁺)

20 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

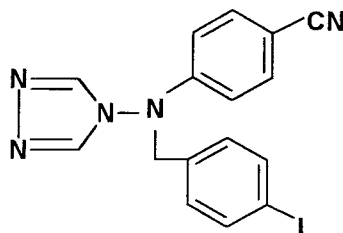
δ : 5,07 (2H, s), 6,75 (2H, d, J=9Hz), 7,37 (4H, s), 7,76 (2H, d, J=9Hz), 8,80 (2H, s)

Esimerkki 33

25

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

30



4-[N-(4-syaanifenyli)-N-(4-jodibentsyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-syaanifenyyl)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-jodibentsyyli-
kloridi

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₅I:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	I (%)
5 Laskettu:	47,90	3,01	17,46	31,63
Saatu:	47,76	3,05	17,46	31,51

Massaspektrometria (m/z): 401 (M⁺)

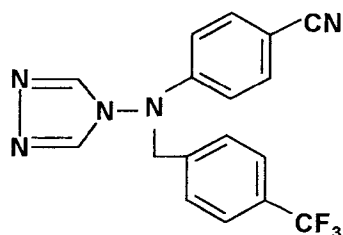
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,03 (2H, s), 6,74 (2H, d, J=9Hz), 7,13 (2H, d, J=8Hz), 7,68 (2H, d, J=8Hz),
10 7,76 (2H, d, J=9Hz), 8,81 (2H, s)

Esimerkki 34

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

15



20 4-[N-(4-syaanifenyyl)-N-[(4-trifluorimetyyli)bentsyyli]amino]-4H-1,2,4-triatsoli
Lähtöyhdisteet: 4-[(4-syaanifenyyl)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-(trifluorimetyyli)-
bentsyylibromidi

Alkuaineanalyysi (C₁₇H₁₂N₅F₃:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
25 Laskettu:	59,48	3,52	20,40	16,60
Saatu:	59,40	3,59	20,41	16,48

Massaspektrometria (m/z): 343 (M⁺)

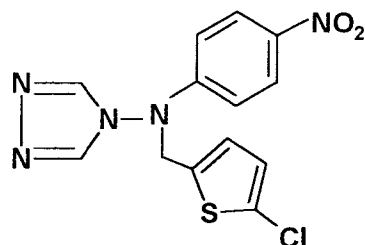
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,20 (2H, s), 6,75 (2H, d, J=9Hz), 7,58 (2H, d, J=8Hz), 7,71 (2H, d, J=8Hz),
30 7,77 (2H, d, J=9Hz), 8,88 (2H, s)

Esimerkki 35

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

5



- 10 4-[N-[(5-klooritiofen-2-yyli)metyyli]-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli
Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 2-kloori-5-(kloorimetyyli)tiofeeni

Alkuaineanalyysi (C₁₃H₁₀N₅ClO₂S:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)	S (%)
15 Laskettu:	46,50	3,00	20,86	10,56	9,55
Saatu:	46,30	3,02	20,78	10,69	9,48

Massaspektrometria (m/z): 335 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

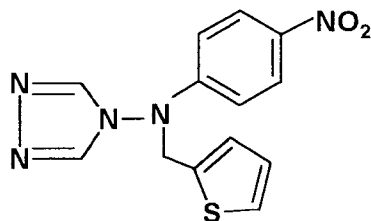
δ: 5,30 (2H, s), 6,74-7,02 (4H, m), 8,20 (2H, d, J=10Hz), 8,81 (2H, s)

20

Esimerkki 36

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

25



- 30 4-[N-(4-nitrofenyyli)-N-(tienyylimetyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli
Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 2-(kloorimetyyli)tiofeeni

Alkuaineanalyysi (C₁₃H₁₁N₅O₂S:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
Laskettu:	51,82	3,68	23,24	10,64
Saatu:	51,94	3,72	23,10	10,60

5 Massaspektrometria (m/z): 301 (M⁺)

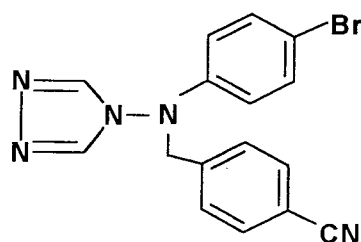
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,35 (2H, s), 6,80-7,02 (4H, m), 7,54 (1H, d, J=5Hz), 8,20 (2H, d, J=10Hz), 8,74 (2H, s)

10 Esimerkki 37

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

15



4-[N-(4-bromifenyyl)-N-(4-syaanibentsyyli)amino]-4H-1,2,4-triaatsoli

20 Lähtöyhdisteet: 4-[(4-bromifenyyl)amino]-4H-1,2,4-triaatsoli ja α-bromi-p-tolu-nitriili

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₅Br:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
Laskettu:	54,26	3,41	19,77	22,56
25 Saatu:	54,17	3,55	19,70	22,43

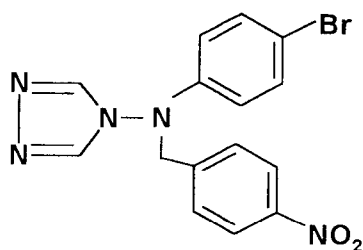
Massaspektrometria (m/z): 354 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,07 (2H, s), 6,66 (2H, d, J=10Hz), 7,45-7,90 (6H, m), 8,84 (2H, s)

30 Esimerkki 38

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.



5

4-[N-(4-bromifenyli)-N-(4-nitrobentsyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-bromifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-nitrobentsyyli-bromidi

Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₂N₅O₂Br:lle)

10 C (%) H (%) N (%) Br (%)

Laskettu: 48,15 3,23 18,72 21,35

Saatu: 48,08 3,39 18,66 21,19

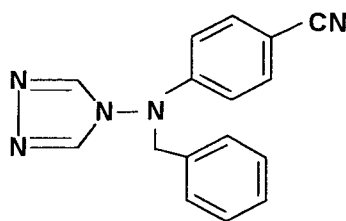
Massaspektrometria (m/z): 374 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

15 δ: 5,13 (2H, s), 6,68 (2H, d, J=9Hz), 7,51 (2H, d, J=9Hz), 7,65 (2H, d, J=9Hz), 8,19 (2H, d, J=9Hz), 8,88 (2H, s)

Esimerkki 39

20 Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.



25

4-[N-bentsyyli-N-(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja bentsyylibromidi

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₃N₅:lle)

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

30 Laskettu: 69,80 4,76 25,44

Saatu: 69,66 4,84 25,43

Massaspektrometria (m/z): 275 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

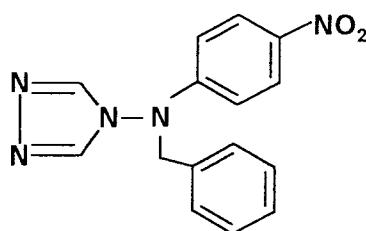
δ : 5,07 (2H, s), 6,76 (2H, d, J=9Hz), 7,32 (5H, s), 7,76 (2H, d, J=9Hz), 8,80 (2H, s)

Esimerkki 40

5

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

10



4-[N-bentsyyli-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrobentsyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja bentsyylibromidi

15 Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₃N₅O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	61,01	4,44	23,72
Saatu:	60,68	4,49	25,67

Massaspektrometria (m/z): 295 (M⁺)

20 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

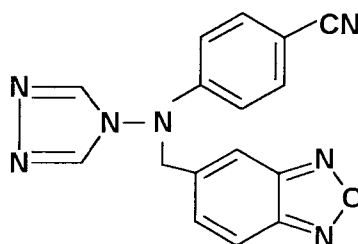
δ : 5,13 (2H, s), 6,79 (2H, d, J=9Hz), 7,33 (5H, s), 8,20 (2H, d, J=9Hz), 8,83 (2H, s)

Esimerkki 41

25

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

30



5-[[N-(4-syaanifenyyl)-N-(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)amino]metyyli]bentsofuratsaani

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-syaanifenyyl)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 5-bromimetyyli-bentsofuratsaani

5 Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₁N₇O₃:lle)

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

Laskettu: 60,56 3,49 30,90

Saatu: 60,56 3,41 31,05

Massaspektrometria (m/z): 317 (M⁺)

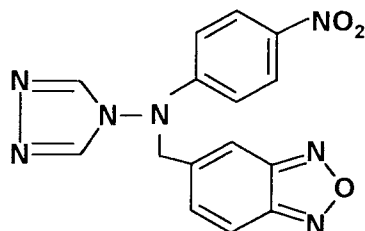
10 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,27 (2H, s), 6,75 (2H, d, J=9Hz), 7,61 (1H, d, J=9Hz), 7,78 (2H, d, J=9Hz), 8,02 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=9Hz), 8,99 (2H, s)

Esimerkki 42

15

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.



20

5-[[N-(4-nitrofenyyli)-N-(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)amino]metyyli]bentsofuratsaani

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 5-bromimetyyli-

25 bentsofuratsaani

Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₁N₇O₃:lle)

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

Laskettu: 53,41 3,29 29,07

Saatu: 53,27 3,38 29,08

30 Massaspektrometria (m/z): 337 (M⁺)

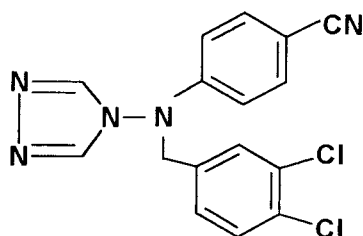
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,33 (2H, s), 6,78 (2H, d, J=7Hz), 7,61 (1H, d, J=9Hz), 8,04 (1H, s), 8,09 (1H, d, J=9Hz), 8,21 (2H, d, J=7Hz), 9,03 (2H, s)

Esimerkki 43

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

5



- 10 4-[N-(4-syaanifenyli)-N-(3,4-diklooribentsyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli
Lähtöyhdisteet: 4-[(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 3,4-diklooribent-
syylikloridi

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₁Cl₂N₅:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
15 Laskettu:	55,83	3,22	20,35	20,60
Saatu:	55,98	3,27	20,48	20,46

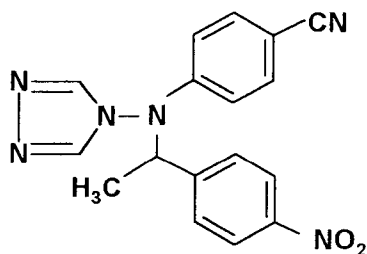
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

- δ: 5,09 (2H, s), 6,74 (2H, d, J=9Hz), 7,31 (2H, dd, J=9Hz,
J=2Hz), 7,60 (1H, d, J=9Hz), 7,63 (1H, d, J=2Hz), 7,77 (2H, d, J=9Hz), 8,86
20 (2H, s)

Esimerkki 44

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

25



30

- 4-[N-(4-syaanifenyli)-N-[1-(4-nitrofenyyli)etyyli]amino]-4H-1,2,4-triatsoli
Lähtöyhdisteet: 4-[(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-(1-jodietyyli)-
nitrobenseeni

Alkuaineanalyysi (C₁₇H₁₄N₆O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	61,07	4,22	25,14
Saatu:	60,92	4,27	25,11

5 Massaspektrometria (m/z): 334 (M⁺)

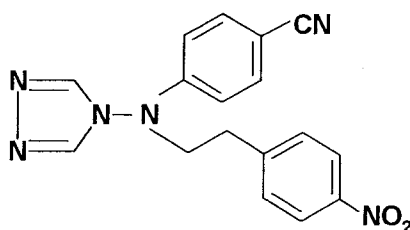
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 1,48 (3H, d, J=7Hz), 5,88 (1H, q, J=7Hz), 6,66 (2H, d, J=9Hz), 7,68 (2H, d, J=9Hz), 7,74 (2H, d, J=9Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz), 8,77 (2H, s)

10 Esimerkki 45

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

15



4-[[N-(4-syaanifenyyl)-N-[2-(4-nitrofenyyli)etyyli]amino]-4H-1,2,4-triatsoli

20 Lähtöyhdisteet: 4-[(4-syaanifenyyl)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-nitrofenetyyli-bromidi

Alkuaineanalyysi (C₁₇H₁₄N₆O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	61,07	4,22	25,14
25 Saatu:	61,01	4,26	25,14

Massaspektrometria (m/z): 334 (M⁺)

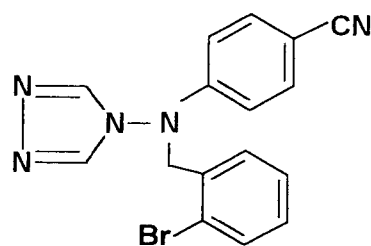
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 2,99 (2H, t, J=7Hz), 4,18 (2H, t, J=7Hz), 6,26 (2H, d, J=9Hz), 7,61 (2H, d, J=9Hz), 7,72 (2H, d, J=9Hz), 8,17 (2H, d, J=9Hz), 8,88 (2H, s)

30

Esimerkki 46

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.



5

4-[N-(2-bromibentsyyli)-N-(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 2-bromibentsyylibromidi

10 Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂BrN₅:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
Laskettu:	54,26	3,41	19,77	22,56
Saatu:	54,10	3,32	19,85	22,72

Massaspektrometria (m/z): 353 (M⁺)

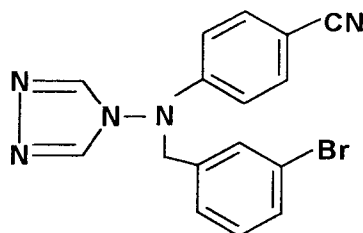
15 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,14 (2H, s), 6,75 (2H, d, J=9Hz), 7,27-7,36 (3H, m), 7,65 (1H, d, J=7Hz), 7,78 (2H, d, J=9Hz), 8,80 (2H, s)

Esimerkki 47

20

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.



25

4-[N-(3-bromibentsyyli)-N-(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 3-bromibentsyylibromidi

30

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂BrN₅:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
Laskettu:	54,26	3,41	19,77	22,56
Saatu:	54,16	3,29	19,89	22,59

5 Massaspektrometria (m/z): 353 (M⁺)

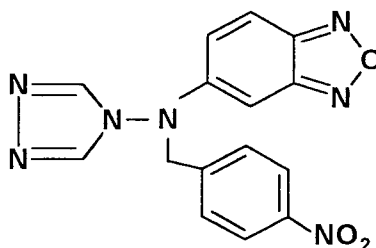
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,09 (2H, s), 6,75 (2H, d, J=9Hz), 7,27-7,34 (2H, m), 7,50 (1H, d, J=7Hz), 7,56 (1H, s), 7,77 (2H, d, J=9Hz), 8,86 (2H, s)

10 Esimerkki 48

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

15



5-[N-(4-nitrobenzyl)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)amino]bentsofuratsaani

20 Lähtöyhdisteet: 5-[(4H-1,2,4-triazol-4-yl)amino]bentsofuratsaani ja 4-nitrobenzsylibromidi

Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₁N₇O₃:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	53,41	3,29	9,07
25 Saatu:	53,13	3,28	29,10

Massaspektrometria (m/z): 337 (M⁺)

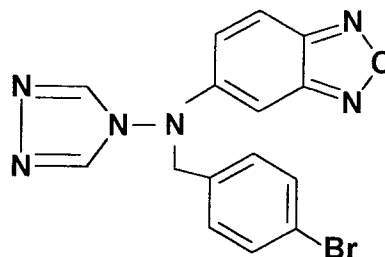
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,29 (2H, s), 7,04 (1H, dd, J=10Hz, 2Hz), 7,15 (1H, d, J=2Hz), 7,69 (2H, d, J=9Hz), 8,05 (1H, d, J=10Hz), 8,21 (2H, d, J=9Hz), 8,92 (2H, s)

30

Esimerkki 49

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.



5

5-[N-(4-bromibentsyyli)-N-(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)amino]bentsofuratsaani

Lähtöyhdisteet: 5-[(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)amino]bentsofuratsaani ja 4-bromibentsyylibromidi

10 Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₁BrN₆O₁lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
Laskettu:	48,54	2,99	22,64	21,53
Saatu:	48,36	3,03	22,71	21,67

Massaspektrometria (m/z): 370 (M⁺)

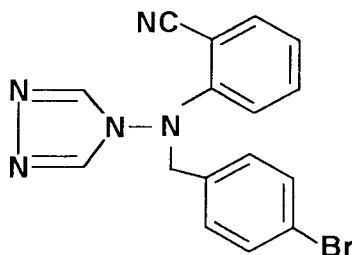
15 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,07 (2H, s), 7,02 (1H, dd, J=10Hz, 2Hz), 7,18 (1H, d, J=2Hz), 7,31 (2H, d, J=8Hz), 7,54 (2H, d, J=8Hz), 8,03 (1H, d, J=10Hz), 8,83 (2H, s)

Esimerkki 50

20

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.



25

4-[N-(4-bromibentsyyli)-N-(2-syaanifenyly)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(2-syaanifenyly)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 4-bromibentsyylibromidi

30

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₅Br:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
Laskettu:	54,26	3,41	19,77	22,56
Saatu:	54,19	3,41	19,90	22,42

5 Massaspektrometria (m/z): 355 (M⁺)

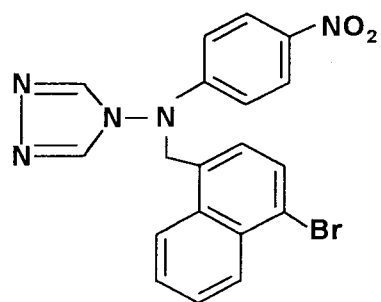
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 4,92 (2H, s), 7,37 (2H, d, J=9Hz), 7,40-7,53 (2H, m), 7,54 (2H, d, J=9Hz),
7,75-7,79 (1H, m), 7,89 (1H, d, J=8Hz), 8,86 (2H, s)

10 Esimerkki 51

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

15



20 4-[[N-(4-brominaftalen-1-yyli)metyyli]-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli
Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja α,4-dibromi-1-metyylinaftaleeni

Alkuaineanalyysi (C₁₉H₁₄N₅BrO₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
25 Laskettu:	53,79	3,33	16,51	18,83
Saatu:	53,77	3,38	16,46	18,87

Massaspektrometria (m/z): 425 (M⁺)

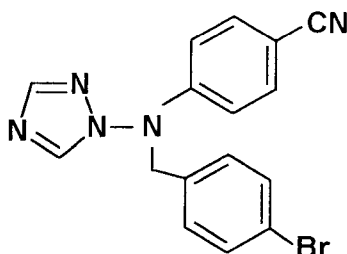
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,61 (2H, s), 6,90 (2H, d, J=9Hz), 7,35 (1H, d, J=8Hz) 7,68-7,83 (3H, m),
30 8,09-8,29 (4H, m), 8,64 (2H, s)

Esimerkki 52

Seuraava yhdiste saatiin esimerkin 31 menetelmän mukaisesti.

5



10 1-[N-(4-bromibentsyyli)-N-(4-syaanifenyyl)amino]-1H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 1-[(4-syaanifenyyl)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja 4-bromibentsyylibromidi

Fysikaaliskemialliset ominaisuudet:

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₅Br:lle)

15

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
Laskettu:	54,26	3,41	19,77	22,56
Saatu:	54,30	3,43	19,84	22,75

Massaspektrometria (m/z): 353 (M⁺-1)

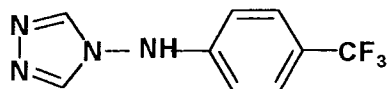
NMR-spektri (CDCl₃, TMS sisäinen standardi)

20

δ: 4,87 (2H, s), 6,69 (2H, d, J=9Hz), 7,14 (2H, d, J=9Hz), 7,47 (2H, d, J=9Hz), 7,57 (2H, d, J=9Hz), 7,87 (1H, s), 8,03 (1H, s)

Vertailuesimerkki 12

25

30

3,36 Grammaa kaliumtert-butoksidia lisättiin 15 ml:aan vedetöntä dimetyylisulfoksidia, ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Seuraavaksi liuokseen lisättiin 2,52 g 4-amino-4H-1,2,4-triatsolia. Reaktioseosta sekoitettiin 15 minuuttia huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen siihen lisättiin 1,64 g 4-fluoribentsotrifluoridia, ja seosta sekoitettiin edelleen 30 minuuttia huoneenlämpötilassa. Reaktioseokseen lisättiin jäävettä, joka sitten neutraloitiin laimennetulla

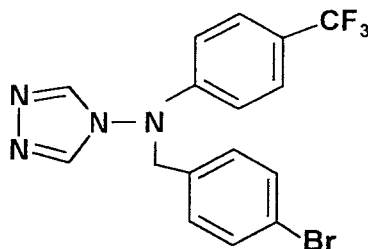
suolahapolla. Saostuneet kiteet otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin 1,93 g of 4-[(4-trifluorimetyylifenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia.

NMR-spektri (DMSO- d_6 , TMS sisäinen standardi)

δ : 6,62 (2H, d, J=8Hz), 7,60 (2H, d, J=8Hz), 8,82 (2H, s), 10,06 (1H, br)

5

Esimerkki 53



10

0,23 Grammaa 4-[(4-trifluorimetyylifenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia, 0,28 g 4-bromibentsyylibromidia ja 0,17 g vedetöntä kaliumkarbonaattia lisättiin

15 5 ml:aan asetoniiriä, ja seosta sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa.

Liutin poistettiin tislamalla ja vettä lisättiin jäännökseen, joka sitten uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liutin poistettiin tislamalla alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä pylväskromatografisesti, jolloin saatiin raakoja kiteitä kloroformieluaatista. Raa'at kiteet uudelleenkiteytettiin liuotinseoksesta, jossa oli etyyliasetaatti/etteriä, jolloin saatiin 0,22 g 4-[N-(4-bromibentsyyli)-N-(4-trifluorimetyylifenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia.

20

Alkuaineanalyysi ($C_{16}H_{12}N_4BrF_3$:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)	F (%)
25 Laskettu:	48,38	3,05	14,11	20,12	14,35
Saatu:	48,46	3,04	14,06	20,36	14,12

NMR-spektri ($CDCl_3$, TMS sisäinen standardi)

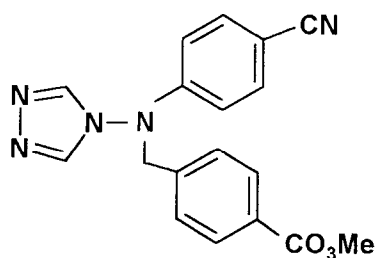
δ : 4,86 (2H, s), 6,74 (2H, d, J=9Hz), 7,13 (2H, d, J=9Hz), 7,49 (2H, d, J=9Hz), 7,57 (2H, d, J=9Hz), 8,22 (2H, s)

30

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerkin 53 menetelmän mukaisesti.

Esimerkki 54

5



4-[N-(4-syaanifenyli)-N-(4-metoksykarbonyylibentsyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

10 Lähtöyhdisteet: 4-[N-(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja metyyli-4-bromimetyyllibentsoaatti

Alkuaineanalyysi (C₁₈H₁₅N₅O₂:lle)

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

Laskettu: 64,86 4,54 21,01

15 Saatu: 64,77 4,54 21,07

Massaspektrometria (m/z): 333 (M⁺)

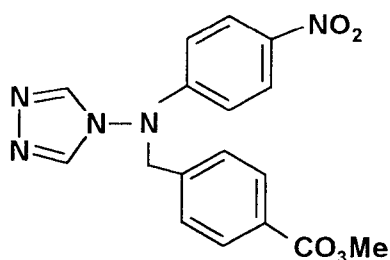
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 3,84 (3H, s), 5,18 (2H, s), 6,74 (2H, d, J=9Hz), 7,49 (2H, d, J=9Hz), 7,76 (2H, d, J=9Hz), 7,91 (2H, d, J=9Hz), 8,84 (2H, s)

20

Esimerkki 55

25



4-[N-(4-metoksykarbonyylibentsyyli)-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

30 Lähtöyhdisteet: 4-[N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja metyyli-4-bromimetyyllibentsoaatti

Alkuaineanalyysi (C₁₇H₁₅N₅O₄:lle)

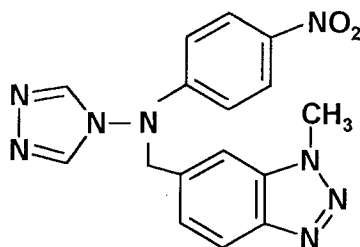
	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	57,79	4,28	19,82
Saatu:	57,60	4,26	19,86

5 Massaspektrometria (m/z): 353 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 3,85 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,79 (2H, d, J=9Hz), 7,51 (2H, d, J=8Hz), 7,93 (2H, d, J=8Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz), 8,88 (2H, s)

10 Esimerkki 56



15

1-Metyyli-6-[[N-(4-nitrofenyyli)-N-(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)amino]metyyli]-1H-bentsotriatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 6-kloorimetyyli-1-metyyli-1H-bentsotriatsoli

20 Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₄N₈O₂:lle)

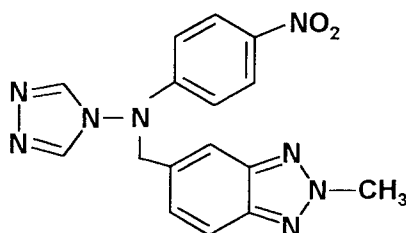
	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	54,85	4,03	31,98
Saatu:	54,83	4,05	32,21

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

25 δ: 4,28 (3H, s), 5,34 (2H, s), 6,82 (2H, d, J=9Hz), 7,37 (2H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7,84 (1H, d, J=2Hz), 8,00 (2H, d, J=9Hz), 8,21 (2H, d, J=9Hz), 8,91 (2H, s)

Esimerkki 57

30



2-Metyyli-5-[[N-(4-nitrofenyyli)-N-(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)amino]metyyli]-2H-bentsotriatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 5-kloorimetyyli-2-metyyli-2H-bentsotriatsoli

5 Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₄N₈O₂:lle)

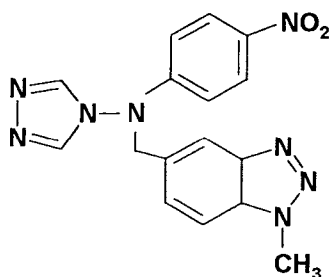
	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	54,85	4,03	31,98
Saatu:	54,68	4,02	32,08

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

10 δ: 4,74 (3H, s), 5,28 (2H, s), 6,84 (2H, d, J=9Hz), 7,42 (2H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7,84 (1H, d, J=2Hz), 7,89 (2H, d, J=9Hz), 8,21 (2H, d, J=9Hz), 8,84 (2H, s)

Esimerkki 58

15



20 1-Metyyli-5-[[N-(4-nitrofenyyli)-N-(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)amino]metyyli]-1H-bentsotriatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 5-kloorimetyyli-1-metyyli-1H-bentsotriatsoli

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₄N₈O₂:lle)

25

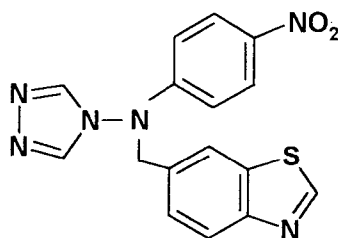
	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	54,85	4,03	31,98
Saatu:	54,77	4,05	32,08

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

30 δ: 4,30 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,85 (2H, d, J=9Hz), 7,54 (2H, dd, J=9Hz, 2Hz), 7,84 (2H, d, J=9Hz), 7,98 (1H, d, J=2Hz), 8,21 (2H, d, J=9Hz), 8,84 (2H, s)

Esimerkki 59

5



6-[[N-(4-nitrofenyyli)-N-(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)amino]metyyli]bentsotiatsoli

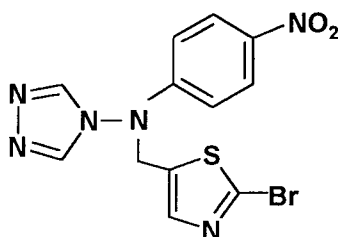
Lähtöyhdisteet: 4-[(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli ja 6-(kloorimetyyli)-bentsotiatsoli

10 Massaspektrometria (m/z): 352 (M⁺)NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,31 (2H, s), 6,81 (2H, d, J=9Hz), 7,52 (1H, dd, J=9Hz, J=2Hz), 8,06 (1H, d, J=9Hz), 8,17 (1H, d, J=2Hz), 8,21 (2H, d, J=9Hz), 8,89 (2H, s), 9,40 (1H, s)

15 Esimerkki 60

20



4-[N-[(2-bromitiatsol-5-yyli)metyyli]-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 4-(4-nitrofenyyli)amino-4H-1,2,4-triatsoli ja 2-bromi-5-(bromimetyyli)tiatsoli

25 Alkuaineanalyysi (C₁₂H₇N₆O₂BrS:lle)

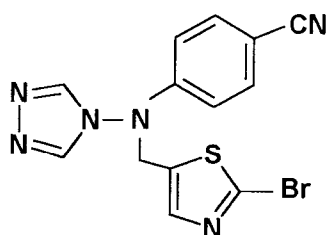
	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)	Br (%)
Laskettu:	37,81	2,38	22,05	8,41	20,96
Saatu:	37,64	2,35	21,96	8,29	20,71

Massaspektrometria (m/z): 379 (M⁺)30 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,42 (2H, s), 6,83 (2H, d, J=10Hz), 7,61 (1H, s), 8,21 (2H, d, J=10Hz), 8,88 (2H, s)

Esimerkki 61

5



4-[N-[(2-bromitiatsol-5-yyli)metyyli]-N-(4-syaanifenyli)amino]-4H-1,2,4-triatsoli
Lähtöyhdisteet: 4-(4-syaanifenyli)amino-4H-1,2,4-triatsoli ja 2-bromi-5-(bromi-
metyyli)tiatsoli

10 Alkuaineanalyysi (C₁₃H₉N₆SBr:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)	S (%)
Laskettu:	43,23	2,51	23,27	22,12	8,88
Saatu:	43,08	2,41	23,27	22,27	8,75

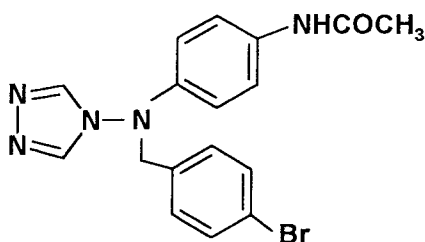
Massaspektrometria (m/z): 362 (M⁺)

15 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,36 (2H, s), 6,79 (2H, d, J=9Hz) 7,58 (1H, s), 7,79 (2H, d, J=9Hz), 8,84
(2H, s)

Esimerkki 62

20



25

0,28 Millilitraa etikkahappoanhydridiä lisättiin 10 ml:aan pyridiiniliuosta, joka sisälsi 0,35 g 4-[N-(4-aminofenyli)-N-(4-bromibentsyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia huoneenlämpötilassa, ja seosta sekoitettiin noin 20 minuuttia. Reaktion jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa ja sopiva määrä natriumvetykarbonaatin vesiliuosta lisättiin saatuun jäännökseen, joka sitten uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin tislaamalla alipaineessa. Jäännös puhdistettiin silikageelillä kromatografisesti, jolloin saatiin 0,33 g 4-[N-(4-ase-

30

tyyliaminofenyyli)-N-(4-bromibentsyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia kloroformi/metanoli-eluaatista (50/1).

Alkuaineanalyysi (C₁₇H₁₆N₅OBr:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
5 Laskettu:	52,86	4,18	18,13
Saatu:	52,85	4,22	18,24

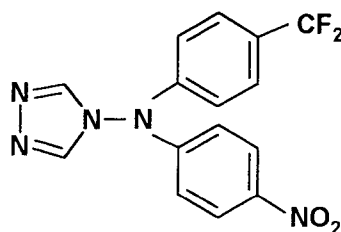
Massaspektrometria (m/z): 387 (M⁺+1)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 2,01 (3H, s), 4,86 (2H, s), 6,78 (2H, d, J=9,0Hz), 7,27 (2H, d, J=8,6Hz), 7,51
10 (4H, d, J=9,0Hz), 8,75 (2H, s), 9,88 (1H, br)

Esimerkki 63

15



0,23 Grammaa 4-[(4-trifluorimetyylifenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia lisättiin vähitellen N,N-dimetyyliformamidisuspensioon, jossa oli 0,04 g natriumhydridiä
20 huoneenlämpötilassa. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia huoneenlämpötilassa ja siihen lisättiin 0,15 g 4-fluorinitrobentseeniä, ja seosta sekoitettiin 15 minuuttia 100°C:ssa. Liuotin poistettiin tislamalla alipaineessa ja vettä lisättiin jäännökseen, joka sitten uutettiin kloroformilla. Kloroformikerros pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla, ja liuotin poistettiin tislamalla.

25 Näin saadut kiteet uudelleenkiteytettiin liuotinseoksesta, jossa oli etyyliasetatti/eetteriä, jolloin saatiin 280 mg 4-[N-(4-nitrobentsyyli)-N-(4-trifluorimetyylifenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia.

Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₀N₅F₃O₂:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
30 Laskettu:	51,58	2,89	20,05	16,32
Saatu:	51,58	2,84	20,11	16,22

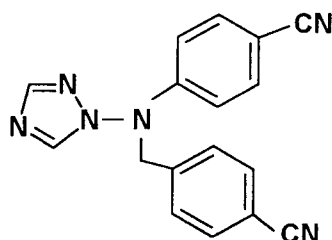
NMR-spektri (CDCl₃, TMS sisäinen standardi)

δ : 6,90 (2H, d, J=9Hz), 7,24 (2H, d, J=8Hz), 7,72 (2H, d, J=8Hz), 8,22 (2H, d, J=9Hz), 8,47 (2H, s)

Seuraavat yhdisteet saatiin esimerkin 53 menetelmän mukaisesti.

5

Esimerkki 64



10

1-[N-(4-syaanibentsyyli)-N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 1-[N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja 4-syaanibentsyylibromidi

15 Alkuaineanalyysi (C₁₇H₁₂N₆:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	67,99	4,03	27,98
Saatu:	67,94	4,17	27,99

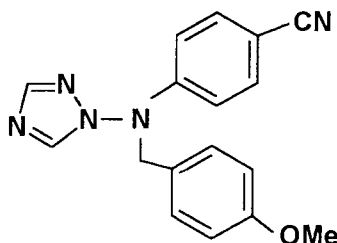
Massaspektrometria (m/z): 300 (M⁺)

20 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ : 5,18 (2H, s), 6,70 (2H, d, J=9Hz), 7,61 (2H, d, J=9Hz), 7,75 (2H, d, J=9Hz), 7,82 (2H, d, J=9Hz), 8,19 (1H, s), 8,77 (1H, s)

Esimerkki 65

25



30

1-[N-(4-syaanifenyli)-N-(4-metoksibentsyyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 1-[N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja 4-metoksibentsyylikloridi

Alkuaineanalyysi (C₁₇H₁₅N₅O:lle)

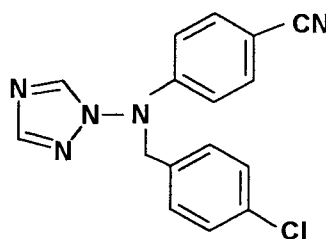
	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	66,87	4,95	22,94
Saatu:	66,88	5,09	22,92

5 Massaspektrometria (m/z): 305 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 3,72 (3H, s), 4,93 (2H, s), 6,77 (2H, d, J=9Hz), 6,85 (2H, d, J=9Hz), 7,23 (2H, d, J=9Hz), 7,74 (2H, d, J=9Hz), 8,15 (1H, s), 8,53 (1H, s)

10 Esimerkki 66



15

1-[N-(4-klooribentsyyli)-N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 1-[N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja 4-klooribentsyylikloridi

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₅Cl:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
Laskettu:	62,04	3,90	22,61	11,45
Saatu:	61,85	3,94	22,64	11,53

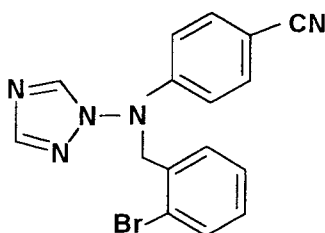
Massaspektrometria (m/z): 309 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

25 δ: 5,05 (2H, s), 6,74 (2H, d, J=9Hz), 7,38 (4H, s), 7,75 (2H, d, J=9Hz), 8,17 (1H, s), 8,66 (1H, s)

Esimerkki 67

30



1-[N-(2-bromibentsyyli)-N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 1-[N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja 2-bromibentsyylibromidi

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₅Br:lle)

5 C (%) H (%) N (%) Br (%)

Laskettu: 54,25 3,41 19,77 22,56

Saatu: 54,05 3,42 19,78 22,66

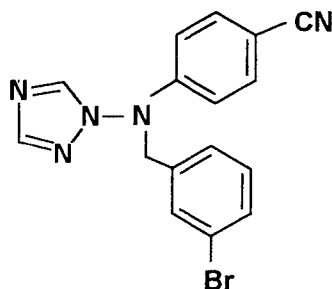
Massaspektrometria (m/z): 353 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

10 δ: 5,10 (2H, s), 6,76 (2H, d, J=9Hz), 7,24-7,34 (3H, m), 7,66 (1H, dd, J=1Hz, 8Hz), 7,71 (2H, d, J=9Hz), 8,17 (1H, s), 8,56 (1H, s)

Esimerkki 68

15



20 1-[N-(3-bromibentsyyli)-N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 1-[N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja 3-bromibentsyylibromidi

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₅Br:lle)

25 C (%) H (%) N (%) Br (%)

Laskettu: 54,25 3,41 19,77 22,56

Saatu: 54,08 3,41 19,78 22,64

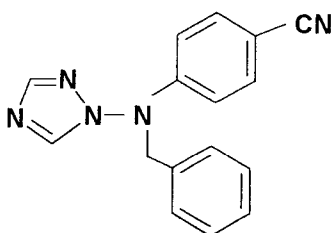
Massaspektrometria (m/z): 353 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

30 δ: 5,07 (2H, s), 6,72 (2H, d, J=9Hz), 7,29 (1H, t, J=8Hz), 7,38 (1H, d, J=8Hz),
7,49 (1H, d, J=8Hz), 7,61 (1H, s), 7,75 (2H, d, J=9Hz), 8,19 (1H, s), 8,74 (1H, s)

Esimerkki 69

5



1-[N-bentsyyli-N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 1-[N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja bentsyylibromidi

10 Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₃N₅:lle)

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

Laskettu: 69,80 4,76 25,44

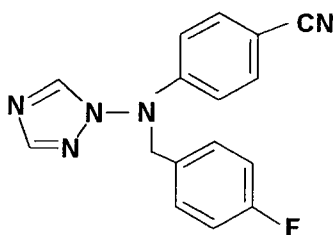
Saatu: 69,72 4,81 25,41

Massaspektrometria (m/z): 275 (M⁺)15 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,03 (2H, s), 6,75 (2H, d, J=9Hz), 7,28-7,36 (5H, m), 7,75 (2H, d, J=9Hz), 8,16 (1H, s), 8,62 (1H, s)

Esimerkki 70

20



25 1-[N-(4-fluoribentsyyli)-N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 1-[N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja 4-fluoribentsyylibromidi

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₅F:lle)

C (%) H (%) N (%) F (%)

30 Laskettu: 65,52 4,12 23,88 6,48

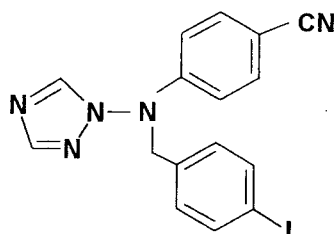
Saatu: 65,60 4,23 23,83 6,47

Massaspektrometria (m/z): 293 (M⁺)NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ : 5,02 (2H, s), 6,76 (2H, d, J=9Hz), 7,03-7,47 (4H, m), 7,75 (2H, d, J=9Hz), 8,15 (1H, s), 8,60 (1H, s)

Esimerkki 71

5



10 1-[N-(4-syaanifenyli)-N-(4-jodibentsyyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli

Lähtöyhdisteet: 1-[N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja 4-jodibentsyylikloridi

Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₂N₅I:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)	I (%)
15 Laskettu:	47,90	3,01	17,46	31,63
Saatu:	47,62	3,00	17,50	31,71

Massaspektrometria (m/z): 401 (M⁺)

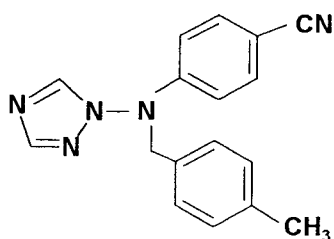
NMR-spektri (CDCl₃, TMS sisäinen standardi)

δ : 4,85 (2H, s), 6,69 (2H, d, J=7Hz), 7,01 (2H, d, J=8Hz), 7,52-7,71 (4H, m), 7,87 (1H, s), 8,02 (1H, s)

20

Esimerkki 72

25



1-[N-(4-syaanifenyli)-N-(4-metyylibentsyyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli

30 Lähtöyhdisteet: 1-[N-(4-syaanifenyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja Ó-bromi-p-ksyleeni

Alkuaineanalyysi (C₁₇H₁₅N₅:lle)

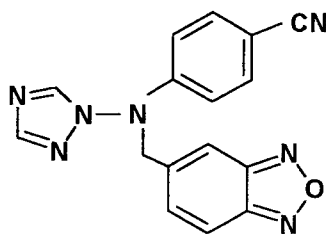
	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	70,57	5,23	24,20
Saatu:	70,46	5,28	24,12

5 Massaspektrometria (m/z): 289 (M⁺)

NMR-spektri (CDCl₃, TMS sisäinen standardi)

δ: 2,32 (3H, s), 4,85 (2H, s), 6,71 (2H, d, J=7Hz), 7,11 (4H, s), 7,56 (2H, d, J=7Hz), 7,80 (1H, s), 8,01 (1H, s)

10 Esimerkki 73



15

5-[[N-(4-syaanifenyyl)-N-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)amino]metyyli]bentsofuratsaani

Lähtöyhdisteet: 1-[N-(4-syaanifenyyl)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja 5-bromimetyyli-bentsofuratsaani

20 Alkuaineanalyysi (C₁₆H₁₁N₇O:lle)

	C (%)	H (%)	N (%)
Laskettu:	60,56	3,49	30,90
Saatu:	60,51	3,53	30,88

Massaspektrometria (m/z): 317 (M⁺)

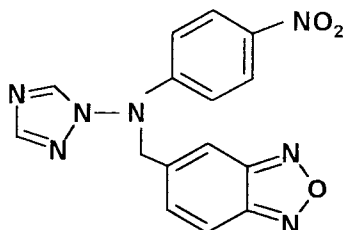
25 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,26 (2H, s), 6,75 (2H, d, J=9Hz), 7,68 (1H, d, J=9Hz), 7,77 (2H, d, J=9Hz), 8,03 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=9Hz), 8,22 (1H, s), 8,89 (1H, s)

30

Esimerkki 74

5



5-[[N-(4-nitrofenyyli)-N-(1H-1,2,4-triatsol-1-yyli)amino]metyyli]bentsofuratsaani

Lähtöyhdisteet: 1-[N-(4-nitrofenyyli)amino]-1H-1,2,4-triatsoli ja 5-bromimetyyli-bentsofuratsaani

10 Alkuaineanalyysi (C₁₅H₁₁N₇O₃:lle)

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

Laskettu: 53,41 3,29 29,07

Saatu: 53,29 3,32 29,16

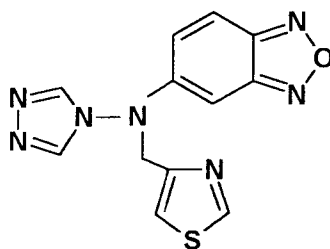
Massaspektrometria (m/z): 337 (M⁺)

15 NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

δ: 5,33 (2H, s), 6,78 (2H, d, J=9Hz), 7,70 (1H, d, J=9Hz), 8,07 (1H, s), 8,10 (1H, d, J=9Hz), 8,20 (2H, d, J=9Hz), 8,26 (1H, s), 8,95 (1H, s)

Esimerkki 75

20



25

5-[[N-(4-tiatsolyylimetyyli)-N-(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)amino]bentsofuratsaani

Lähtöyhdisteet: 5-[N-(4H-1,2,4-triatsol-4-yyli)amino]bentsofuratsaani ja 4-kloorimetyyliatiatsoli

Alkuaineanalyysi (C₁₀H₉N₇OS:lle)

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

Laskettu: 48,15 3,03 32,76 10,71

Saatu: 48,05 3,05 32,72 10,60

Massaspektrometria (m/z): 299 (M⁺)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi)

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)

5 Oraalisen valmisteen formulointi:

	<u>Tablettiydin</u>	<u>Pitoisuus</u> (mg)
	Esimerkin 15 yhdiste	1,0
10	Laktoosi	76,4
	Maissitärkkelys	19,3
	Hydroksipropyyliselluloosa	3,0
	Magnesiumstearaatti	0,3
<hr/>		
15	Osasumma	100

	<u>Tablettipäälys</u>	
	Hydroksipropyylimetyyliselluloosa 2910	2,9
	Polyetyleenigykoli 6000	0,4
20	Titaanidioksidi	1,6
	Talkki	0,1
<hr/>		
	Osasumma	5
	Yhteensä	105

25

1-mg tabletin valmistus:

7 g esimerkin 15 yhdistettä ja 534,8 g laktoosia sekoitettiin polyetyleenipussissa. Seos sekoitettiin ja jauhettiin näytemyllyssä (valmistaja yhtiö Hosokawa Micron Co.). 541,8 g jauhettua seosta ja 135,1 g maissitärkkelystä sekoitettiin leijupetigranulointipäälystyslaitteessa (valmistaja yhtiö Ohkawara Manufacturing Co.). Tähän suihkutettiin granulointia varten 210 g 10-% hydroksipropyyliselluloosaliuosta. Kuivumisen jälkeen muodostuneet granulaatit ajettiin 20-mesh verkon läpi, johon lisättiin 2,1 g magnesiumstearaattia. Nämä muo-

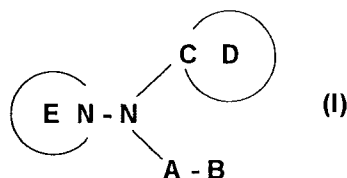
30

dostettiin 100-mg tableteiksi pyörivällä tabletointikoneella (valmistaja yhtiö Hata Ironworks Co.) käyttäen huhmaresurvinta 6,5 mmφ x 7,8 R. 350 g päällystysnestettä, joka sisälsi 20,3 g hydroksipropyylimetyyliselluloosaa, 2,8 g polyetyleeniglykoli 6000:ta, 11,2 g titaanidioksidia ja 0,7 g talkkia, suihkutettiin 5 tablettien päälle (100 mg/tabletti) päällystyslaitteessa (valmistaja yhtiö Freund Industrial Co.) kalvopäällystettyjen tablettien muodostamiseksi, joissa on kussakin päällystettä 5 mg/tabletti.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti käyttökelpoisia triatsolyyli-substituoituja tertiäärisiä aminoyhdisteitä, joilla on yleiskaava (I)

5



10 jossa A on yksinkertainen sidos, C₁-C₆-alkyleeniryhmä tai karbonyyliryhmä; B on C₁-C₆-alkyyliiryhmä, mahdollisesti substituoitu fenyyl- tai naftyyliiryhmä, mahdollisesti substituoitu 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, jossa on 1 - 3 heteroatomia, jotka ovat happi-, rikki- ja/tai typpiatomeja, valittuna ryhmästä tiatsoli, kinoliini, pyridiini, tiofeeni, bentsotriatsoli, bentsotiatsoli tai

15 bentsofuratsaani;

D-rengas on mahdollisesti substituoitu fenyyliryhmä, mahdollisesti substituoitu 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen ryhmä, jossa on 1 - 3 heteroatomia, jotka ovat happi-, rikki- ja/tai typpiatomeja, valittuna samoista heterosyklisistä ryhmistä kuin yllä, jolloin fenyyl- tai naftyyliiryhmä, heterosyklinen ryhmä tai bisyklinen

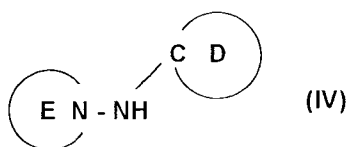
20 kondensoitu heterosyklinen ryhmä B- tai D-renkaassa on substituoimaton tai substituoitu yhdellä tai useammalla substituentilla ryhmästä: halogeeniatomi, syaaniryhmä, nitroryhmä, trifluorimetyyliryhmä, aminoryhmä, C₁-C₆-alkyyliiryhmä, C₁-C₆-alkoksikarbonyyliryhmä tai C₁-C₆-alkanoyyliaminoryhmä, edellyttäen että, kun A on haarautunut C₂-C₆-alkyleeniryhmä, E-rengas on 4H-1,2,4-triat-

25 solirengas; ja

E-rengas on 4H-1,2,4-triatsolirengas, 1H-1,2,4-triatsolirengas tai 1H-1,2,3-triatsolirengas, tai niiden suoloja, **tunnettu** siitä, että

(1) (a) saatetaan yleiskaavan (IV) mukainen yhdiste

30



reagoimaan yleiskaavan (V) mukaisen yhdisteen kanssa

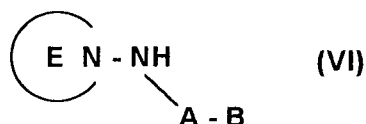


5

jossa X on halogeeniatomi, aryyli-sulfonyylioksiryhmä tai C₁-C₆-alkyyli-sulfonylioksiryhmä; tai

(b) saatetaan yleiskaavan (VI) mukainen yhdiste

10



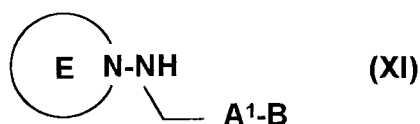
reagoimaan yleiskaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa

15

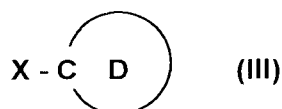


jolloin saadaan kaavan (I) mukaista yhdistettä; tai

20 (2) saatetaan yleiskaavan (XI) mukainen yhdiste

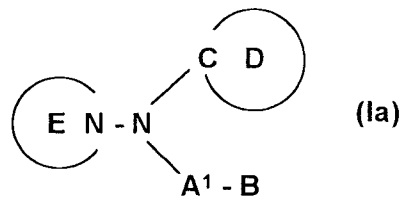


25 jossa A' on C₁-C₆-alkyleeniryhmä, jossa metyleeniryhmien määrä on yhdellä pienempi kuin A:ssa, reagoimaan yleiskaavan (III) mukaisen yhdisteen kanssa



30

jolloin saadaan yleiskaavan (Ia) mukaista yhdistettä



5

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa, 4-[N-(4-bromibent-syyli)-N-(4-syaanifenyyl)amino]-4H-1,2,4-triatsolia tai sen suolaa, **tunnettu** siitä, että käytetään vastaavia lähtöaineita.

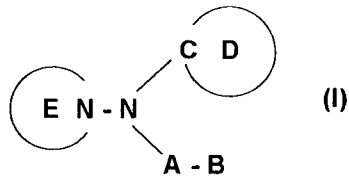
10 3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä valmistaa 4-[N-(4-bromibent-syyli)-N-(4-nitrofenyyli)amino]-4H-1,2,4-triatsolia tai sen suolaa, **tunnettu** siitä, että käytetään vastaavia lähtöaineita.

79

Patentkrav

1. Förfarande för att framställa farmakologiskt användbara triazolyl-substituerade tertiära aminoföreningar med den allmänna formeln (I)

5



10 där A är en enkel bindning, en C₁-C₆-alkylengrupp eller karbonylgrupp;
 B är en C₁-C₆-alkylgrupp, en eventuellt substituerad fenyl- eller naftylgrupp, en eventuellt substituerad 5- eller 6-ledad heterocyklisk grupp med 1 - 3 heteroatomer, som är syre-, svavel- och/eller kväveatomer, vald ur gruppen tiazol, kinolin, pyridin, tiofen, bensotriazol, bensotiazol eller bensofurazan;

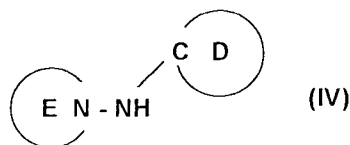
15 D-ringen är en eventuellt substituerad fenylgrupp, en eventuellt substituerad 5- eller 6-ledad heterocyklisk grupp med 1 - 3 heteroatomer, som är syre-, svavel- och/eller kväveatomer, vald ur samma heterocykliska grupper som ovan, varvid fenyl- eller naftylgruppen, den heterocykliska gruppen eller bicykliska kondenserade heterocykliska gruppen i B- eller D-ringen är osubstituerad

20 eller substituerad med en eller flera substituenten ur gruppen: halogenatom, cyangrupp, nitrogrupp, trifluormetylgrupp, aminogrupp, C₁-C₆-alkylgrupp, C₁-C₆-alkoxikarbonylgrupp eller C₁-C₆-alkanoylaminogrupp, förutsatt, att då A är en förgrenad C₂-C₆-alkylengrupp, är E-ringen en 4H-1,2,4-triazolring; och E-ringen är en 4H-1,2,4-triazolring, en 1H-1,2,4-triazolring eller en 1H-1,2,3-triazolring, eller deras salter, **kännetecknat** därav, att

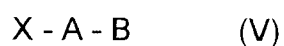
25

(1) (a) en förening med den allmänna formeln (IV)

30



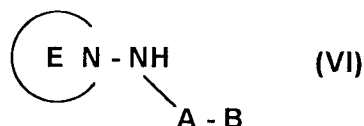
omsätts med en förening med den allmänna formeln (V)



där X är en halogenatom, arylsulfonyloxigrupp eller C₁-C₆-alkylsulfonyloxi-grupp; eller

5

(b) en förening med den allmänna formeln (VI)



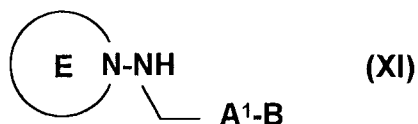
10

omsätts med en förening med den allmänna formeln (III)

15

varvid en förening med formeln (I) erhålls; eller

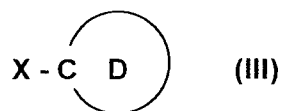
(2) en förening med den allmänna formeln (XI)



20

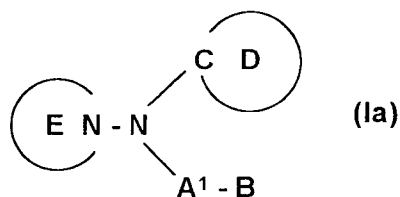
där A' är en C₁-C₆-alkylengrupp, där antalet metylengrupper är en mindre än i A, omsätts med en förening med den allmänna formeln (III)

25



varvid en förening med den allmänna formeln (Ia) erhålls

30



2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 4-[N-(4-brombensyl)-N-(4-cyanfenyl)amino]-4H-1,2,4-triazol eller dess salt, **kännetecknat** därav, att motsvarande utgångsämnen används.

- 5 3. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 4-[N-(4-brombensyl)-N-(4-nitrofenyl)amino]-4H-1,2,4-triazol eller dess salt, **kännetecknat** därav, att motsvarande utgångsämnen används.