



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 124 010** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁶ **C 07 D 249/08, 249/04, 401/12, 403/12, A 61 K 31/41, C 12 N 9/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 94016190/04, 27.08.1992

(30) Приоритет: 02.09.1991 JP Hei-3-248268
02.12.1991 JP Hei-3-344011

(46) Дата публикации: 27.12.1998

(56) Ссылки: EP 0293978 A2, 1988. US 4661508, 1987. EP 0162216, 1985. GB 2082581, 1982. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1987, ч. 1, с. 571.

(71) Заявитель:

Яманучи Фармасетикал Ко., Лтд. (JP)

(72) Изобретатель: Минору Окада (JP),

Эйджи Каваминами (JP), Тору Йоден

(JP), Масафуми Кудоу (JP), Ясуо Исомура (JP)

(73) Патентообладатель:

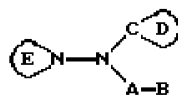
Яманучи Фармасетикал Ко., Лтд. (JP)

(54) **ТРИАЗОЛИЛЗАМЕЩЕННОЕ СОЕДИНЕНИЕ ТРЕТИЧНОГО АМИНА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**

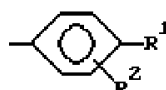
(57) Реферат:

Изобретение относится к новым триазолилзамещенным третичного амина формулы I, где А - простая связь или низшая алкиленовая группа; В - низший алкил, группа (а), нафтил, пиридил, тиенил, тиазолил, бензотриазолил, хинолил, бензофуразанил или бензотиазолил, возможно замещенные галогеном или алкилом; D - кольцо группа (б) или бензофуразанил; E - кольцо - 4Н-1,2,4-триазолил или 1Н-1,2,4-триазолил; R¹ - H, галоген, циано-, нитрогруппа, CF₃, низший алкил или алкокси; R² - водород или галоген; R³ - галоген, циано-, нитро-, CF₃ или аминогруппа,

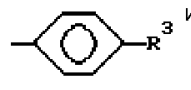
при условии, что если оба R¹ и R² являются атомами хлора, то А - метилен. Соединение I или его соль проявляют ингибирующую ароматазу активность. 3 с. и 5 з.п.ф-лы, 5 табл.



(I)



(a)



(б)



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 124 010** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 249/08, 249/04,**
401/12, 403/12, A 61 K 31/41, C 12
N 9/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 94016190/04, 27.08.1992

(30) Priority: 02.09.1991 JP Hei-3-248268
02.12.1991 JP Hei-3-344011

(46) Date of publication: 27.12.1998

(71) Applicant:
Jamanuchi Farmasetikal Ko., Ltd. (JP)

(72) Inventor: Minoru Okada (JP),
Ehjdzhi Kavaminami (JP), Toru Joden
(JP), Masafumi Kudou (JP), Jasuo Isomura (JP)

(73) Proprietor:
Jamanuchi Farmasetikal Ko., Ltd. (JP)

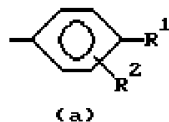
(54) **TRIAZOLYL-SUBSTITUTED COMPOUND OF TERTIARY AMINE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to new
triazolyl-substituted compounds of tertiary
amine of the formula (I)
where A - a

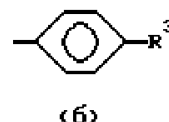


simple bond; B - lower alkyl, group (a)
, naphthyl, pyridyl, thienyl,



thiazolyl, benzotriazolyl, quinolyl,
benzofurazanyl or benzothiazolyl that can be

substituted with halogen or alkyl; D - a
ring group (b)



benzofurazanyl; E - a ring
4H-1,2,4-triazolyl or 1H-1,2,4-triazolyl; R¹ -
H, halogen, cyano-, nitro-group, CF₃, lower
alkyl or alkoxy; R² - is hydrogen or halogen;
R³ - - halogen, cyano-, nitro-group, CF₃ or
amino-group at condition that if both R¹ and
R² are chlorine atom then A - methylene
group. Compound (I) or its salt exhibits
activity inhibiting aromatase. EFFECT: new
compounds indicated above, improved method
of synthesis. 8 cl, 19 ex

Настоящее изобретение относится к новым триазилилзамещенным третичным аминным соединениям, обладающим ингибирующей ароматазу активностью и полезным в качестве медицинских средств.

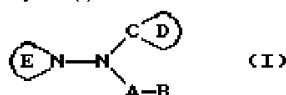
Известно, что фермент ароматаза принимает участие в осуществлении последней стадии пути биосинтеза эстрогена в живом организме. Ароматаза ароматизирует А цикл стероида, используя в качестве субстрата андроген с получением эстрогена. Поэтому путем ингибирования активности этого фермента возможно предотвращение и лечение различных заболеваний, вызванных эстрогеном как обостряющим фактором.

На этом основании ранее было предложено несколько соединений, ингибирующих ароматазу. В качестве их типичного примера можно упомянуть имидазолил- или триазилил- или пиридилзамещенные метильные соединения (Европейские патенты laid-open NN 236,940 и 293,978).

Однако соединения, предусмотренные настоящим изобретением, определенно отличаются от известных соединений по своей структуре тем, что имеют триазилилзамещенную третичную аминогруппу. Такие соединения, имеющие триазилилзамещенную третичную аминогруппу, не были получены до настоящего времени. В частности, не было известно ни одного эффективного способа прямого алкилирования, особенно арилирования, концевой аминогруппы триазиола.

Согласно настоящему изобретению, предложены новые триазилилзамещенные соединения третичного амина, которые отличаются по структуре от любых ранее известных соединений, и оптимальный способ их получения. Более того, обнаружено, что указанные новые соединения обладают высокой активностью ингибирования ароматазы. На основании этих находок и было совершено настоящее изобретение.

Согласно данному изобретению, предложено триазилилзамещенное соединение третичного амина общей формулы (I):



в которой А представляет собой простую связь или низшую алкиленовую группу;

В обозначает низший алкил, группу формулы -



пиридил, тиенил, тиазолил, бензотриазилил, хинолил, бензофуразанил или бензотиазолил, возможно замещенные одним или несколькими атомами галогена или низшими алкильными группами;

Д кольцо представляет собой группу формулы



бензофуразанил;

Е кольцо обозначает 4Н-1,2,4-триазольную группу или 1Н-1,2,4-триазольную группу;

R¹ обозначает атом водорода, атом

галогена, цианогруппу, нитрогруппу, трифторметил, низший алкил или низшую алкоксигруппу;

R² обозначает атом водорода или атом галогена;

R³ обозначает атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, трифторметил или аминогруппу,

при условии, что если оба R¹ и R² являются атомами хлора, то А представляет собой метилен; или его фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительно соединение формулы (I) или его соль, в котором В представляет собой группу формулы



представляет собой группу формулы ; особенно, когда R² в нем



является атомом водорода; еще более предпочтительно, чтобы R¹ являлся атомом галогена, цианогруппой или нитрогруппой, а R³ являлся цианогруппой или нитрогруппой.

Предпочтителен

4-[N-(4-бромбензил)-N-(4-цианофенил)амино]-4Н-1,2,4- триазол или его соль и 4-[N-(4-бромбензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол или его соль.

Согласно данному изобретению, предложено указанное выше триазилилзамещенное соединение третичного амина, соответствующее общей формуле (I), или же его соль в качестве ингибитора ароматазы.

Предусмотренные настоящим изобретением соединения будут далее рассмотрены более подробно. Используемое здесь понятие "низший" соответствует линейной или разветвленной углеродной цепи, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, за исключением особо оговоренных случаев.

Таким образом, понятие "низшая алкильная группа" включает в себя конкретно, например, метильную группу, этильную группу, пропильную группу, изопропильную группу, бутильную группу, изобутильную группу, втор-бутильную группу, трет-бутильную группу, пентильную (амильную) группу, изопентильную группу, неопентильную группу, трет-пентильную группу, 1-метилбутильную группу, 2-метилбутильную группу, 1,2-диметилпропильную группу, гексильную группу, изогексильную группу, 2-метилпентильную группу, 2-метилпентильную группу, 3-метилпентильную группу, 1,1-диметилбутильную группу, 1,2-диметилбутильную группу, 2,2-диметилбутильную группу, 1,3-диметилбутильную группу, 2,3-диметилбутильную группу, 3,3-диметилбутильную группу, 1-этилбутильную группу, 2-этилбутильную группу, 1,1,2-триметилпропильную группу, 1,2,2-триметилпропильную группу, 1-этил-1-метилпропильную группу и 1-этил-2-метилпропильную группу. Среди них предпочтительными являются метильная группа, этильная группа, пропильная группа, изопропильная группа и бутильная группа.

"Низшая алкенильная группа" представляет собой линейную или разветвленную углеродную цепь, состоящую из от 1 до 6 атомов углерода, включая конкретно, например, метиленовую группу, этиленовую группу, пропиленовую группу, тетраметиленовую группу, 2-метилтриметиленовую группу, 1-этилэтиленовую группу, пентаметиленовую группу и 1,2-диэтилэтиленовую группу. Среди них предпочтительными являются метиленовая группа и этиленовая группа.

"Арильная группа" в случае В или D кольца включает в себя, например, фенильную группу, нафтильную группу, антраценильную группу и фенантренильную группу, а

"5- или 6- членная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 3 гетероатомов кислорода, серы и/или атомов азота" в случае кольца включает в себя, например, фурильную группу, тиенильную группу, тиазолильную группу, тиадiazолильную группу, оксазолильную группу, имидазолильную группу, триазолильную группу, пирролоильную группу, пиридильную группу, пиримидинильную группу и пирадинильную группу.

"Бициклическая соединенная гетероциклическая группа, состоящая из вышеуказанного гетерокольца и бензольного кольца," включает в себя, например, бензотиазолильную группу, бензоксазолильную группу, хинолильную группу, изохинолильную группу, бензотриазолильную группу и бензофуразанильную группу.

Каждая вышеупомянутая "арильная группа", "5- или 6-членная гетероциклическая группа, содержащая от 1 до 3 гетероатомов кислорода, серы и/или атомов азота", а также "бициклическая соединенная гетероциклическая группа, состоящая из вышеуказанного гетерокольца и бензольного кольца," может нести один или более, предпочтительно 1 или 2, заместителя.

В качестве примеров заместителей в группах подразумевают атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, трифторметильную группу, гидроксильную группу, аминогруппу, моно- или ди-низшую алкиламиногруппу, низшую алкильную группу, низшую алкоксильную группу, карбоксильную группу, низшую алкоксикарбонильную группу, низшую алканоильную группу, низшую алканоилоксигруппу, низшую алканоиламиногруппу, ароильную группу, ароилоксигруппу, карбамоильную группу, моно- или ди-низшую алкиламинокарбонильную группу, сульфогруппу, низшую алкилсульфонильную группу, сульфамойльную группу, а также моно- или ди-низшую алкилсульфамойльную группу. Среди них предпочтительными являются атом галогена, цианогруппа, нитрогруппа, трифторметильная группа, гидроксильная группа, аминогруппа, низшая алкильная группа, низшая алкоксильная группа, карбоксильная группа, низшая алкоксикарбонильная группа, а также низшая алканоиламиногруппа. Более предпочтительными являются атом галогена, цианогруппа и нитрогруппа.

"Атом галогена" включает в себя атом фтора, атом хлора, атом брома и атом иода. "Низшая алкоксильная группа" включает в

себя метоксигруппу, этоксигруппу, пропоксигруппу, изопропоксигруппу, бутоксигруппу, изобутоксигруппу, втор-бутоксигруппу, трет-бутоксигруппу, пентилокси-(амилокси-) группу, изопентилоксигруппу, трет-пентилоксигруппу, неопентилоксигруппу, 2-метилбутилоксигруппу, 1,2-диметилпропоксигруппу, 1-этилпропоксигруппу, а также гексилоксигруппу. Среди них предпочтительными являются метоксигруппа и этоксигруппа.

"Низшая алкоксикарбонильная группа" включает в себя метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу, пропоксикарбонильную группу, бутоксикарбонильную группу, трет-бутоксикарбонильную группу, а также пентилоксикарбонильную группу; "низшая алканоильная (алканоилокси-) группа" включает в себя ацетильную (ацетилокси-) группу, пропионильную (пропионилокси-) группу, бутирильную (бутирилокси-) группу, валерильную (валерилокси-) группу, а также изовалерильную (изовалерилокси-) группу; "низшая алканоиламиногруппа" включает в себя ацетиламиногруппу, пропиониламиногруппу, бутириламиногруппу, валериламиногруппу, а также изовалериламиногруппу.

"Ароильная группа" или "ароилоксигруппа" включает в себя бензоильную (бензоилокси-) группу, 1-нафтилкарбонильную (1-нафтилкарбонилокси-) группу, 2-нафтилкарбонильную (2-нафтилкарбонилокси-) группу, тиеноильную (тиеноилокси-) группу, пирролоильную (пирролоилокси-) группу, а также 2-, 3- или 4-пиридилкарбонильную (2-, 3- или 4-пиридилкарбонилокси-) группу.

Значение использованного выше понятия "низшая алкильная группа" следует применять по отношению к низшей алкильной части "моно- или ди-низшей алкиламинокарбонильной группы", либо "моно- или ди-низшей алкилсульфамойльной группы". Типичными примерами такого рода групп являются метиламинокарбонильная группа, диметиламинокарбонильная группа, диэтиламинокарбонильная группа, пропиламинокарбонильная группа, метилсульфамойльная группа, диметилсульфамойльная группа, а также диэтиламиносульфамойльная группа.

"Низшая алкилсульфонильная группа" включает в себя метилсульфонильную группу, этилсульфонильную группу, пропилсульфонильную группу, изопропилсульфонильную группу, бутилсульфонильную группу, изобутилсульфонильную группу, втор-бутилсульфонильную группу, трет-бутилсульфонильную группу, пентилсульфонильную группу, а также гексилсульфонильную группу.

Предусмотренные настоящим изобретением соединения могут с легкостью образовывать соли с неорганическими кислотами и органическими кислотами, причем эти соли также обладают ингибирующей ароматазу активностью, как и соответствующие свободные основания. В качестве предпочтительных солей, например, подразумевают соли неорганической кислоты,

такие как гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, нитраты и фосфаты; а также соли органической кислоты, такие как оксалаты, фумараты и тартараты.

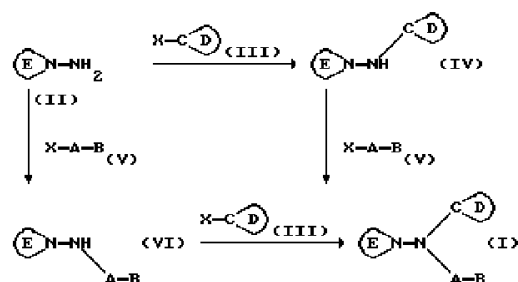
В зависимости от типа заместителей в составе соединений, эти соединения также могут образовывать фармацевтически приемлемые соли со щелочными металлами или щелочно-земельными металлами (например, соли натрия, калия, магния или кальция) или образовывать соли с органическими аминами, такими как аммиак или триэтиламин.

В зависимости от типа заместителей в составе соединений, эти соединения могут содержать асимметричный атом углерода и включают все изомеры, такие как оптические изомеры и диастереоизомеры, основанные на асимметричном атоме углерода.

Кроме того, возможны случаи различных гидратов, растворов и таутомеров соединений, предусмотренных настоящим изобретением. Настоящее изобретение также включает выделенные гидраты, растворы и таутомеры, как и их смеси.

Предусмотренные настоящим изобретением соединения могут быть получены с помощью различных способов, на основании характеристик их основного скелета, а также используемых заместителей. Некоторые типичные способы приведены ниже.

Первый способ получения:



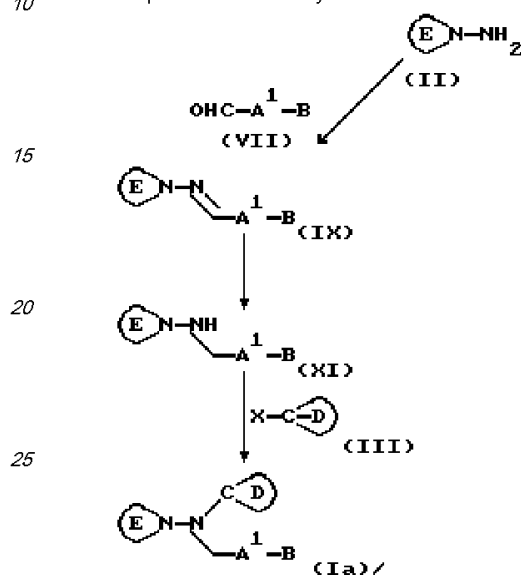
где X представляет собой атом галогена, арилсульфонилокси группу или низшую алкилсульфонилокси группу.

Получение искомого соединения (I) из N-аминотриазола (II) может быть осуществлено с помощью двух вышеуказанных путей. На каждой стадии этих путей реакция представляет собой алкилирование или ацилирование аминогруппы, что может быть проведено сходным образом.

Конкретнее, в соответствии с приведенной выше реакцией, необходимые для реакции количества исходных соединений приводят в контакт друг с другом, например, в нейтральном по отношению к реакции растворителе, таком как диметилформамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, ацетон или метил-этил-кетон, в присутствии основания. Приемлемыми в качестве основания являются, например, гидрид натрия, амид натрия, н-бутил литий, т-бутоксид калия, натрий, метоксид натрия, этоксид натрия, гидроксид натрия и гидроксид калия. Реакция с легкостью может быть осуществлена при комнатной температуре.

В данном случае арилсульфонилокси группа включает в себя, например, фенилсульфонилокси группу и бензилсульфонилокси группу; низшая алкилсульфонилокси группа представляет собой сульфонилокси группу, замещенную низшей алкильной группой, включая, например, метилсульфонилокси группу, этилсульфонилокси группу и пропилсульфонилокси группу.

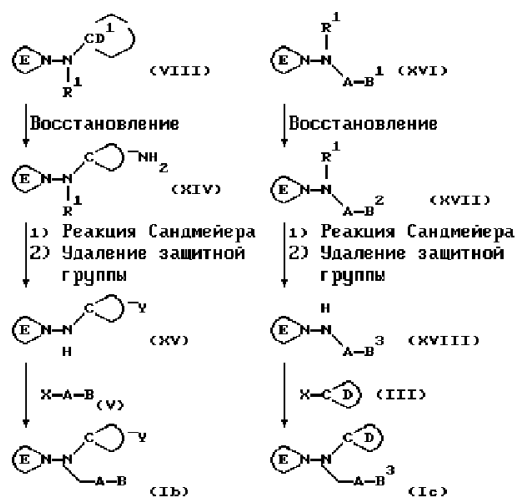
Второй способ получения:



где A¹ представляет собой низшую алкиленовую группу, в которой количество метиленовых групп на одну меньше, чем в A. Такое же обозначение использовано и далее.

В соответствии с этим способом, N-аминотриазол (II) приводят во взаимодействие с альдегидным соединением (VII) с получением соответствующего основания Шиффа (IX), которое восстанавливают с получением соединения (XI), а соединение (XI) алкилируют или ацилируют таким же образом, как это описано в первом способе получения с образованием искомого продукта (Ia). Реакцию получения основания Шиффа проводят с помощью азеотропного дегидрирования или сходных методов в растворителе, таком как метанол, этанол или подобный им спирт, либо бензол или толуол, в присутствии кислого катализатора. Восстановление может быть осуществлено с помощью стандартного метода, использующего, например, борогидрид натрия, борогидрид лития или гидрид бороцианида. Пригодным в качестве реакционного растворителя является спирт, такой как метанол или этанол, либо органический растворитель, такой как уксусная кислота или вода, либо растворитель, представляющий собой их смесь. По мере восстановления можно не выделять образующееся основание Шиффа, а добавлять восстанавливающий агент к содержащему основание Шиффа реакционному раствору для осуществления восстановления.

Третий способ получения:



где R^1 представляет собой аминозащитную группу,

Y обозначает атом галогена,

B^1 и D^1 каждый представляет собой арильную группу, 5- или 6-членную гетероциклическую группу или бициклическую соединенную группу, состоящую из указанного выше гетероцикла и бензольного кольца, которая замещена нитрогруппой,

B^2 обозначает арильную группу, 5- или 6-членную гетероциклическую группу или бициклическую соединенную группу, состоящую из указанного выше гетероцикла и бензольного кольца, которая замещена аминогруппой,

B^3 представляет собой арильную группу, 5- или 6-членную гетероциклическую группу или бициклическую соединенную группу, состоящую из указанного выше гетероцикла и бензольного кольца, которая замещена атомом галогена. Эти же обозначения использованы и далее.

В соответствии с этим способом получают галогензамещенные соединения, отвечающие общей формуле (Ib) или (Ic).

Таким образом, соединение, описываемое общей формулой (XIII) или (XVI), восстанавливают с получением аминного соединения, соответствующего общей формуле (XIV) или (XVII), указанное аминное соединение подвергают реакции Сандмейера, в результате которой происходит включение атома галогена и удаление защитной группы, с получением соединения, отвечающего общей формуле (XV) или (XVIII), после чего это соединение приводят во взаимодействие с соединением (V) или (III) с получением искомого соединения, описываемого формулой (Ib) или (Ic) соответственно.

Восстановление соединения, отвечающего формуле (XIII), производят с использованием стандартного метода химического восстановления или каталитического восстановления.

Пригодными в качестве восстанавливающего агента при химическом восстановлении являются металлы, такие как олово, цинк или железо. В случае каталитического восстановления используют традиционные катализаторы, включая, например, платиновый катализатор, такой как платина или оксид платины, палладиевый катализатор, такой как черный палладий или оксид палладия, а также никелевый катализатор, такой как никель Рэнея.

В качестве растворителя для реакции

восстановления можно использовать любой традиционный растворитель, включая, например, метанол, этанол, пропанол, этил ацетат и уксусную кислоту. Защиту атома азота в соединении, соответствующем формуле (XIII) или (XVI), осуществляют с помощью традиционной ацилзащитной группы, такой как ацетильная или бензоильная группа. Введение защитной группы может быть достигнуто с использованием реакции соединения с уксусным ангидридом, ацетил хлоридом или бензоил хлоридом в присутствии основания, такого как ацетат натрия, пиридин, пиколлин, лютидин, триметиламин или триэтиламин. В качестве растворителя для реакции пригодны дихлорметан, дихлорэтан, хлороформ, бензол и толуол. Реакцию также можно осуществлять и в отсутствие растворителя.

В дальнейшем полученное таким образом соединение (XIV) или (XVII) подвергают реакции Сандмейера так, что атом галогена вводится в соединение, а защитная группа удаляется из него, с образованием соединения (XV) или (XVIII). Реакцию Сандмейера можно проводить с помощью любого обычного метода, например, с использованием хлорида меди, бромид меди или йодида меди, а также соляной кислоты, бромоводородной кислоты, иодоводородной кислоты или серной кислоты. В качестве растворителя для реакции приемлемы вода, ацетон, диоксан и тетрагидрофуран. Удаление защитной группы может быть достигнуто посредством кислого гидролиза с использованием разведенной соляной кислоты или разведенной серной кислоты. Для реакции между полученным таким образом соединением (XV) и соединением (V) или (III) можно использовать тот же путь, который предусмотрен первым способом получения или вторым способом получения. Другие способы получения:

1. Если предусмотренные настоящим изобретением соединения содержат аминогруппу в качестве заместителя, они могут быть получены посредством восстановления предусмотренного настоящим изобретением соединения, несущего соответствующую нитрогруппу. Реакция представляет собой конверсию заместителя, по отношению к которой можно использовать тот же путь восстановления, который описан в третьем способе.

2. Если предусмотренные настоящим изобретением соединения содержат низшую алканоиламиногруппу в качестве заместителя, они могут быть получены посредством взаимодействия предусмотренного настоящим изобретением соединения, несущего соответствующую аминогруппу, с уксусным ангидридом или подобным ему агентом с помощью обычного метода.

3. Если предусмотренные настоящим изобретением соединения содержат бензотриазольную группу в качестве заместителя В или в качестве кольца D, они могут быть получены посредством восстановления предусмотренного настоящим изобретением соединения, несущего аминогруппу (или монозамещенную аминогруппу) и нитрогруппу в качестве соседних заместителей фенильной группы, с превращением нитрогруппы в аминогруппу, с

последующим взаимодействием восстановленного соединения с нитритом натрия, нитритом калия или подобным им агентом для замыкания кольца с образованием бензотриазольной группы в этом соединении.

Полученные таким образом соединения, предусмотренные настоящим изобретением, могут быть выделены или очищены с помощью любых традиционных методов, например путем экстракции, осаждения, фракционной хроматографии, фракционной кристаллизации, перекристаллизации и подобных им методов. Соли предусмотренных настоящим изобретением соединений могут быть получены посредством использования свободного основания в обычной солеобразующей реакции с получением его ожидаемой соли.

Предусмотренные настоящим изобретением соединения обладают способностью ингибировать ароматазу, которая принимает участие в биосинтезе эстрогена из андрогена. В связи с этим предусмотренные настоящим изобретением соединения пригодны для лечения заболеваний, при которых эстроген является обостряющим фактором таких заболеваний, как рак груди, мастопатия, эндометриоз, простатомегалия, гистеромиома, а также рак матки.

Фармакологические эффекты, производимые предусмотренными настоящим изобретением соединениями, были выявлены с использованием перечисленных ниже методов.

1. Ингибирование ароматазы *in vitro*.

а. Ингибирование ароматазы, выделенной из яичника крысы. Активность ароматазы измеряли в соответствии с известным методом.

Величину IC_{50} , показывающую влияние тестируемого соединения на ингибирование ароматазы, определяли по подавлению освобождения 3H_2O из $[1,2-^3H]$ андростендиона в микросомах яичника крысы.

б. Ингибирование ароматазы, выделенной из плаценты человека.

Активность ароматазы измеряли в соответствии с известным методом.

Ингибирующую активность соединения определяли по подавлению освобождения 3H_2O из $[1,2-^3H]$ андростендиона в микросомах плаценты человека.

2. Ингибирование активности ароматазы *in vivo*.

Самкам крыс линии Wister, весящим 60 г каждая, (неполовозрелым) подкожно вводили сыворотку гонадотропина кобылы (PMSG) в концентрации 100 IU на крысу. Через 72 часа крысе применяли тестируемое соединение, растворенное в 0,5 мл 20%-ного водного раствора полиэтиленгликоля. В качестве контроля использовали 20%-ный водный раствор полиэтиленгликоля. Через три часа после введения тестируемого соединения крыс умерщвляли путем декапитации и потери крови, удаляли их яичники и с помощью радиоиммунного анализа (РИА) измеряли содержание эстрадиола в яичниках.

3. Противораковая активность.

Противораковую активность тестируемого соединения по отношению к карциноме груди

измеряли на модели вызванного диметилбензантраценом (DMBA) рака у самок крыс линии Sprague-Dawley.

4. Ингибирование продукции альдостерона *in vitro* и *in vivo*.

а. Ингибирование продукции альдостерона *in vitro*.

Активность измеряли в соответствии с известным методом. Ингибирующую активность тестируемого соединения определяли на основании подавления продукции альдостерона, вызванной у первого поколения культивируемых клеток надпочечников крысы под действием стимуляции адренокортикотропным гормоном (АКТГ). Количество альдостерона измеряли с использованием РИА.

б. Ингибирование продукции альдостерона у крыс *in vivo*.

Ингибирующую активность измеряли в соответствии с известным методом. Ингибирующую активность тестируемого соединения определяли на основании подавления вызванного АКТГ роста концентрации альдостерона в крови у крыс. Количество альдостерона измеряли с использованием РИА.

5. Ингибирование продукции кортизола *in vitro*.

Ингибирующую активность измеряли в соответствии с известным методом. Ингибирующую активность тестируемого соединения определяли на основании подавления продукции кортизола, вызванной у первого поколения культивируемых клеток надпочечников крысы под действием стимуляции АКТГ. Количество кортизола измеряли с использованием РИА.

Результаты перечисленных выше экспериментов представлены далее.

1. Ингибирование ароматазы *in vitro* в микросомах плаценты человека.

Значение IC_{50} по ингибированию ароматазы из микросом плаценты человека *ex vivo* определяли в соответствии с указанным выше экспериментальным методом 1.б., полученные результаты представлены в табл. 1.

Контрольное соединение: соединение из примера 20 б. Это же соединение будет использовано и ниже.

Как видно из представленных выше результатов, соединения, предусмотренные настоящим изобретением, проявляют существенно более высокое ингибирование ароматазы *in vitro* в микросомах плаценты человека, нежели контрольное соединение.

2. Селективность ингибирования ароматазы из яичника крысы *in vitro* и продукции альдостерона у крыс *in vitro*.

Значения IC_{50} по ингибированию ароматазы крыс *in vitro* и подавлению продукции альдостерона крыс *ex vivo* измеряли с помощью перечисленных выше экспериментальных методов 1. а. и 4.а. соответственно. Селективность была определена с помощью подсчета и приведена в табл. 2. Селективность показывает отношение значения IC_{50} для продукции альдостерона крыс к значению IC_{50} для активности ароматазы крыс.

Как видно из представленных выше данных, предусмотренные настоящим изобретением соединения также обладают существенно более высокой ингибирующей

активностью по отношению к ароматазе крыс *in vitro*, нежели контрольное соединение. Кроме того, оба соединения проявляют почти одинаковую ингибирующую активность по отношению к продукции альдостерона крыс *in vitro*.

В связи с этим селективность ингибирующей ароматазу активности *in vitro* по сравнению с активностью, ингибирующей продукцию альдостерона *in vitro*, (B/A) равна 6100 для соединения из примера 15, в то время как для контрольного соединения соответствующее значение равно 1700. Этот факт означает, что предусмотренное настоящим изобретением соединение оказывает чрезвычайно слабое влияние на систему продукции альдостерона, а потому является высокоселективным ингибитором ароматазы.

Альдостерон, известный как минеральный кортикоид, обладает рядом биологических эффектов. Показано, что ингибирование продукции альдостерона приводит к вредным побочным последствиям, таким как понижение кровяного давления и ортостатичное снижение тургора вследствие уменьшения количества жидкости в организме, а также ненормального электролитического баланса, возникающего за счет вымывания из организма ионов калия. В соответствии с этим, так как предусмотренное настоящим изобретением соединение представляет собой ингибитор ароматазы, характеризующийся высокой энзиматической специфичностью и меньшей ингибирующей активностью по отношению к продукции альдостерона, предполагают, что это соединение окажется более безопасным и будет обладать незначительными побочными эффектами.

3. Ингибирование продукции альдостерона у крыс *in vivo*.

Ингибирующую активность по отношению к продукции альдостерона у крыс *in vivo* измеряли с помощью указанного выше экспериментального метода 4.б. Если тестируемое соединение применяли для каждой из пяти крыс в концентрации 10 мг/кг, ингибирование продукции альдостерона составляла у крыс 37%, что является существенным при сопоставлении с контролем.

Между тем, если каждой из пяти крыс, используемых в качестве экспериментальной группы, применяли каждое из предусмотренных настоящим изобретением соединений из примеров 10, 12 и 15 в концентрации 100 мг/кг (в 10 раз выше, чем в предыдущем случае), ингибирование продукции альдостерона было недостоверным. Статистическую достоверность значений анализировали с помощью одномерного вариационного анализа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что предусмотренные настоящим изобретением соединения являются высоко безопасными веществами, обладающими незначительными вредными побочными эффектами также и в тестах *in vivo*.

4. Ингибирование продукции кортизола у кролика *in vitro*.

Значения IC₅₀, характерные для соединений в плане ингибирования продукции кортизола, определяли с помощью указанного

выше экспериментального метода 5, результаты представлены в табл. 3.

Как видно из приведенных выше результатов, отмечено, что предусмотренные настоящим изобретением соединения проявляют существенно более низкую активность, ингибирующую продукцию кортизола у кролика *in vitro*, нежели контрольное соединение. Известно, что подавление продукции кортизола приводит к различным вредным побочным эффектам, таким как понижение концентрации сахара в крови, нарушения функции нервной системы, усиление стресса и усиление воспалительного процесса. В соответствии с этим, так как предусмотренные настоящим изобретением соединения проявляют слабую активность, ингибирующую продукцию кортизола, предполагают, что эти соединения будут обладать менее вредными побочными эффектами, нежели контрольное соединение.

5. Ингибирование активности ароматазы *in vivo*.

Ингибирующую активность по отношению к ароматазе крыс измеряли с помощью указанного выше экспериментального метода 2. Минимальная эффективная доза соединения, предусмотренного настоящим изобретением, составляла 0,001 мг/кг.

6. Противораковая активность.

В соответствии с указанным выше экспериментальным методом 3, предусмотренные настоящим изобретением соединения вызывают подавление или регрессию существующих опухолей при ежедневном оральном применении в дозах примерно от 0,04 до 1,0 мг/кг.

7. Метаболизм.

Если испытуемым крысам орально применяли предусмотренное настоящим изобретением соединение из примера 15 в дозе 3 мг/кг, максимальное значение (C_{max}) концентрации неизмененного соединения в плазме составляло 2,88 мкг/мл, а время его полужизни (T_{1/2}) равнялось 11 часам. Из этих результатов понятно, что предусмотренное настоящим изобретением соединение характеризуется превосходной оральной поглощаемостью, а эффект поглощенного соединения продолжается долго. Таким образом, указанное соединение обладает хорошими показателями в качестве медикамента.

Если соединения, соответствующие формуле (I), и их нетоксичные соли или гидраты используют для перечисленных выше объектов, эти соединения, как правило, применяют орально или внутривентриально. Их количество в дозе варьирует в зависимости от возраста, веса тела и состояния пациентов, а также от лечебного эффекта, пути применения и времени лечения данными соединениями. Как правило, количество соединения в дозе составляет от 0,1 до 100 мг /на взрослого/ в сутки, предпочтительно от 1 до 10 мг /на взрослого/ в сутки в случае орального применения в виде единой дозы или ее частей, предназначенных для нескольких приемов в течение суток; или же от 0,1 до 100 мг /на взрослого/ в сутки в случае внутривентриального применения в виде единой дозы или ее частей, предназначенных для нескольких приемов в течение суток или же для постоянной внутривенной инъекции в течение от 1 до 24 часов в сутки. Так как

количество предусмотренного настоящим изобретением соединения варьирует в дозе в зависимости от различных условий, меньшие дозы, нежели приведенный выше уровень, в некоторых случаях часто также могли бы быть удовлетворительными.

Согласно данному изобретению, предложена ингибирующая ароматазу фармацевтическая композиция, включающая в себя эффективное количество активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель, характеризующаяся тем, что активный ингредиент представляет собой триазолилзамещенное соединение третичного амина формулы (I) или его соль.

В качестве твердых составов, предназначенных для применения настоящего изобретения, приемлемыми являются таблетки, порошок, а также гранулы. В твердых составах этого типа одно или более активное вещество смешивают с по меньшей мере одним инертным наполнителем, таким как лактоза, маннитол, глюкоза, гидроксипропил целлюлоза, высокоочищенная кристаллическая целлюлоза, крахмал, поливинил пирролидон и метасиликат алюмината магния. Подобный состав с помощью стандартного метода может в обязательном порядке включать другие добавки, отличные от инертных наполнителей, например смазочный материал, такой как стеарат магния, дезинтегрирующий агент, такой как кальций гликолат целлюлоза, стабилизирующий агент, такой как лактоза, а также агент, способствующий растворению, такой как глютаминовая кислота или аспарагиновая кислота. Таблетки и пилюли могут в обязательном порядке быть покрыты пленкой из растворимого в желудке или растворимого во внутренней полости вещества, такого как сахароза, желатин, гидроксипропил целлюлоза или фталат гидроксипропилметил целлюлозы.

Жидкий состав, предназначенный для орального применения настоящего изобретения, включает фармацевтически приемлемую эмульсию, раствор, сироп или эликсир, а также содержит традиционный растворяющий агент, такой как чистая вода или этанол. Кроме того, в добавление к инертному растворяющему агенту подобный состав может содержать другие вспомогательные агенты, такие как увлажняющий агент или суспендирующий агент, а также подсластитель, пахучее вещество, ароматизатор и антисептический агент.

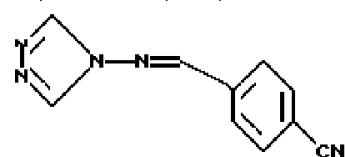
Инъекция, предназначенная для внутреннего применения настоящего изобретения, включает в себя простерилизованный водный или неводный раствор, суспензию или эмульсию. Водный раствор и суспензия содержат, например, предназначенную для инъекций дистиллированную воду, а также физиологический солевой раствор. Неводный раствор и суспензия содержат, например, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла, такие как оливковое масло, спирты, такие как этанол, полисорбат 80 и т.д. Кроме того, подобный состав может содержать другие вспомогательные добавки, такие как антисептический агент, увлажняющий агент, эмульгатор,

диспергирующий агент, стабилизирующий агент (например, лактоза), способствующий растворению агент (например, глютаминовая кислота, аспарагиновая кислота) и т.д. Указанный состав стерилизуют, например, посредством фильтрации через не пропускающий бактерии фильтр, путем введения в состав агента, убивающего микробы, или с помощью светового облучения. В некоторых случаях в первую очередь приготавливают стерильный твердый состав, который перед использованием может быть растворен в стерильной воде или же в стерильном растворителе, предназначенном для инъекций, с получением инъекции.

Наилучший способ для использования изобретения.

В следующем разделе суть настоящего изобретения будет объяснена более подробно с помощью приведенных ниже примеров. Получение исходных соединений, предназначенных для использования в этих примерах, описано в справочных примерах.

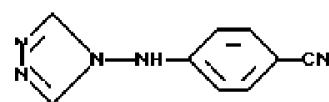
Справочный пример 1



80 мл бензола добавили к 8,4 г 4-амино-1,2,4-триазола, 13,1 г п-цианобензальдегида и 1,9 г моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты и нагревали полученную смесь при дефлегмации в течение 4 часов в условиях азеотропного дегидрирования. Кристаллы, выпавшие в осадок после охлаждения смеси, отобрали с помощью фильтрации с количественным получением 4-[(4-цианобензилиден)амино]-4H-1,2,4-триазола.

Масс-спектрометрия (m/z): 198 (M⁺+1)

Справочный пример 2



2,52 г 4-амино-1,2,4-триазола маленькими порциями добавили при комнатной температуре к диметилсульфоксидной суспензии 1,2 г гидроксида натрия. После перемешивания в течение 3 часов при комнатной температуре к смеси добавили 1,21 г 4-фторбензонитрила в виде одной порции и продолжали перемешивание в течение еще одного часа. К реакционному раствору добавили воду, после чего экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Органический слой просушили над безводным сульфатом магния и удалили растворитель посредством перегонки при пониженном давлении. Образовавшиеся кристаллы промыли этилацетатом с получением 1,09 г 4-[(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4- триазола.

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

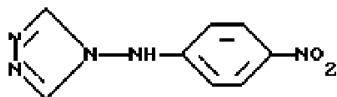
δ: 6,57 (2H, d, J=9 Гц), 7,69 (2H, d, J=9 Гц), 8,83 (2H, s).

Масс-спектрометрия (m/z): 185 (M⁺).

Справочный пример 3

Осуществляли так же, как описано в справочном примере 2, получили следующее

соединение:



4-[(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-амино-1,2,4-триазол и 4-фторнитробензол.

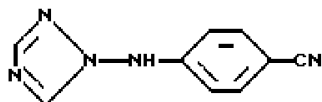
Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

δ: 6,53 - 6,70 (2H, m), 8,08-8,31 (2H, m), 8,8 (2H, s), 10,52 (1H, s).

Масс-спектрометрия (m/z): 205 (M⁺).

Справочный пример 4

Осуществляли так же, как описано в справочном примере 2, получили следующее соединение:



1-[(4-цианофенил)амино]-1Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

1-амино-1,2,4-триазол и 4-фторбензонитрил.

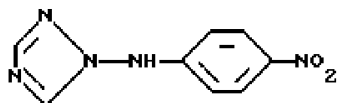
Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

δ: 6,56 (2H, d, J=9 Гц), 7,70 (2H, d, J=9 Гц), 8,18 (1H, s), 8,82 (1H, s), 10,51 (1H, brs).

Масс-спектрометрия (m/z): 185 (M⁺).

Справочный пример 5 - 1

Осуществляли так же, как описано в справочном примере 2, получили следующее соединение:



1-[(4-нитрофенил)амино]-1Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

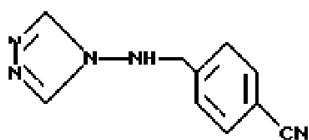
1-амино-1,2,4-триазол и 4-фторнитробензол.

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

δ: 6,59 (2H, d, J=9 Гц), 8,16 (2H, d, J=9 Гц), 8,20 (1H, s), 8,85 (1H, s), 10,80 (1H, s).

Масс-спектрометрия (m/z): 205 (M⁺).

Справочный пример 5 - 2



2,28 г борогидрида натрия постепенно добавили к суспензии 9,85 г 4-[(4-цианобензилиден)амино]-4Н-1,2,4-триазола, полученного в справочном примере 1, в 100 мл метанола в условиях охлаждения до температуры льда.

Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа, после чего удалили растворитель посредством перегонки при пониженном давлении. Для последующего высаливания к смеси добавили воду и хлорид натрия и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой просушили над безводным сульфатом магния и удалили растворитель посредством перегонки при пониженном давлении. Остаток подвергли хроматографии на силикагельной колонке, грубые кристаллы, полученные из элюата смесью хлороформа и метанола в соотношении 15:1, промыли

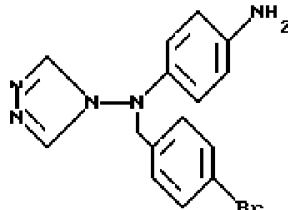
хлороформом с получением 4,2 г 4-[(4-цианобензил)амино]-4Н-1,2,4-триазола.

Физико-химические характеристики.

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

δ: 4,31 (2H, d, J=4 Гц), 7,29 (1H, t, J=4 Гц), 7,51 (2H, d, J=9 Гц), 7,82 (2H, d, J=9 Гц), 8,48 (2H, s).

Пример 1



Каталитическое количество никеля Рэнея добавили к 50 мл раствора этанола, содержащего 3,74 г

4-[N-(4-бромбензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазола, и перемешивали

полученную смесь в течение 2 часов в присутствии газообразного водорода при комнатной температуре. После удаления катализатора с помощью фильтрации

полученный фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении и очистили остаток посредством

хроматографии на силикагельной колонке с получением 1,1 г

4-[N-(4-аминофенил)-N-(4-бромбензил)амино]-4Н-1,2,4-триазола из элюата смесью

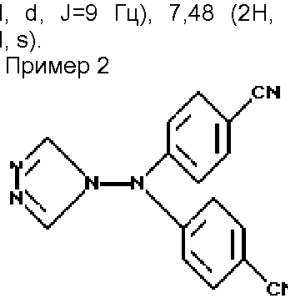
хлороформа и метанола в соотношении 50:1.

Масс-спектрометрия (m/z): 344 (M⁺).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO d, TMS внутренний стандарт)

δ: 4,71 (2H, s), 4,98 (2H, br), 6,52 (2H, d, J=9 Гц), 6,58 (2H, d, J=9 Гц), 7,26 (2H, d, J=9 Гц), 7,48 (2H, d, J=9 Гц), 8,73 (2H, s).

Пример 2



0,3 г 4-[(4-цианофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазола, полученного в справочном примере 2, добавили маленькими порциями к суспензии 65 мг гидрида натрия в 5 мл

N,N-диметилформамида при комнатной температуре. После добавления всего

вещества реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 30 минут, а затем

остудили. К смеси по каплям добавили 5 мл раствора N,N-диметилформамида,

содержащего 0,20 г 4-фторбензонитрила. После добавления реакционную смесь

перемешивали при 100°C в течение 5 часов и удалили растворитель посредством

перегонки при пониженном давлении. К остатку добавили воду, после чего

экстрагировали смесь хлороформом. Хлороформный слой промыли водой и

просушили над безводным сульфатом магния, растворитель удалили с помощью перегонки.

Остаток очистили посредством хроматографии на силикагельной колонке,

получили грубые кристаллы из элюата смесью хлороформа и метанола в

соотношении 100: 1.

Эти грубые кристаллы перекристаллизовали из этилацетата с получением 0,28 г 4-[бис(4-цианофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазола.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{10}N_6$).

Рассчитано: C(%) 67,13; H(%) 3,52; N(%) 29,35.

Найдено: C(%) 66,92; H(%) 3,62; N(%) 29,23.

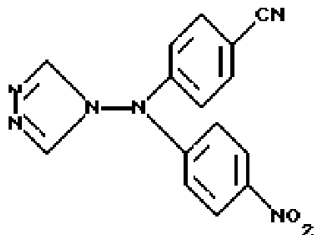
Масс-спектрометрия (m/z): 286 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса ($CDCl_3$, TMS внутренний стандарт)

δ : 7,04 (4H, d, J=9 Гц), 7,69 (4H, d, J=9 Гц), 8,44 (2H, s).

Пример 3

Осуществляли так же, как описано в примере 2, получили следующее соединение:



4-[N-(4-цианофенил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-цианофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и 4-фторнитробензол.

Элементный анализ (для $C_{15}H_{10}N_6O_2$).

Рассчитано: C(%) 58,82; H(%) 3,29; N(%) 27,44.

Найдено: C(%) 58,79; H(%) 3,46; N(%) 27,37.

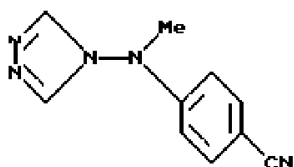
Масс-спектрометрия (m/z): 307 ($M^+ + 1$).

Спектр ядерного магнитного резонанса ($CDCl_3$, TMS внутренний стандарт)

δ : 6,98-7,16 (4H, m), 7,72 (2H, d, J=9 Гц), 8,26 (2H, d, J=9 Гц), 8,46 (2H, s)

Пример 4

Осуществляли так же, как описано в примере 2, получили следующее соединение:



4-[N-(4-цианофенил)-N-метиламино]-4Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-цианофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и метил иодид.

Элементный анализ (для $C_{10}H_9N_5$).

Рассчитано: C(%) 60,29; H(%) 4,55; N(%) 35,15.

Найдено: C(%) 60,24; H(%) 4,66; N(%) 35,12.

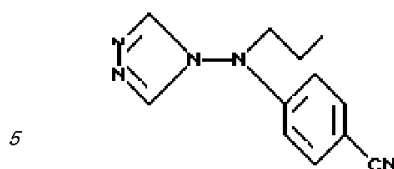
Масс-спектрометрия (m/z): 199 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса ($CDCl_3$, TMS внутренний стандарт)

δ : 3,36 (3H, s), 6,60 (2H, d, J=9 Гц), 7,60 (2H, d, J=9 Гц), 8,41 (2H, s).

Пример 5

Осуществляли так же, как описано в примере 2, получили следующее соединение:



4-[N-(4-цианофенил)-N-пропиламино]-4Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-цианофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и метил иодид.

Элементный анализ (для $C_{12}H_{13}N_5$).

Рассчитано: C(%) 63,42; H(%) 5,77; N(%) 30,82.

Найдено: C(%) 63,41; H(%) 5,82; N(%) 30,77.

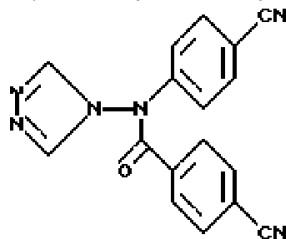
Масс-спектрометрия (m/z): 227 (M^+), 198.

Спектр ядерного магнитного резонанса ($CDCl_3$, TMS внутренний стандарт)

δ : 1,03 (3H, t, J=7 Гц), 1,45-1,76 (2H, m), 3,67 (2H, dd, J=7 Гц, J=7 Гц), 6,54 (2H, d, J=9 Гц), 7,56 (2H, d, J=9 Гц), 8,33 (2H, s).

Пример 6

Осуществляли так же, как описано в примере 2, получили следующее соединение:



4-циано-N-(4-цианофенил)-N-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)-бензамид.

Исходные соединения:

4-[(4-цианофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и цианобензоил хлорид.

Элементный анализ (для $C_{17}H_{10}N_6O$).

Рассчитано: C(%) 64,96; H(%) 3,21; N(%) 26,74.

Найдено: C(%) 64,81; H(%) 3,35; N(%) 26,72.

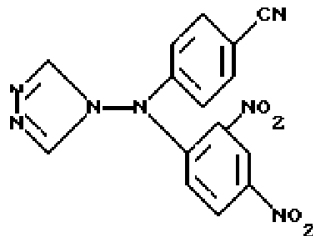
Масс-спектрометрия (m/z): 314 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса ($CDCl_3$, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 7

Осуществляли так же, как описано в примере 2, получили следующее соединение:



4-[N-(4-цианофенил)-N-(2,4-динитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-цианофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и 2,4-динитрофторбензол.

Элементный анализ (для $C_{14}H_9N_7O_6$).

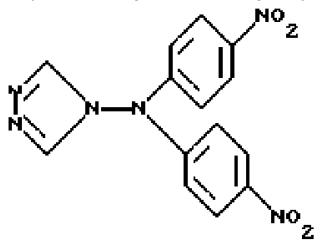
Рассчитано: C(%) 45,29; H(%) 2,44; N(%) 26,41.

Найдено: C(%) 45,25; H(%) 2,55; N(%) 26,40.

Масс-спектрометрия (m/z): 371 (M⁺).
Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)
δ: 6,82 (2H, d, J=9 Гц), 7,95 (1H, d, J=9 Гц), 8,20 (2H, d, J=9 Гц), 8,71 (1H, q, J=9 Гц), 8,95 (1H, d, J=3 Гц), 9,21 (2H, s).

Пример 8

Осуществляли так же, как описано в примере 2, получили следующее соединение:



4-[бис(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:
4-[(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и 4-фторнитробензол.

Элементный анализ (для C₁₄H₁₀N₆O₄).

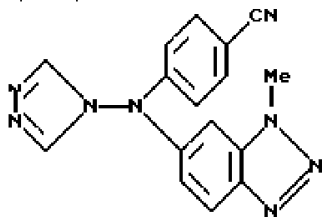
Рассчитано: С(%) 51,54; Н(%) 3,09; N(%) 25,76.

Найдено: С(%) 51,59; Н(%) 3,14; N(%) 25,80.

Масс-спектрометрия (m/z): 326 (M⁺).
Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 9



1. Осуществляли таким же способом, как это описано в примере 2, за исключением того, что вместо 4-фторбензонитрила использовали 4-фтор-2-метиламинонитробензол с получением 4-[N-(4-цианофенил)-N-[(3-метиламино-4-нитро)фенил]амино]-4Н-1,2,4-триазола.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl₃, TMS внутренний стандарт)

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

Масс-спектрометрия (m/z): 335 (M⁺).

2. 30 мл метанола и 1 г никеля Рэнэя добавили к 1,8 г 4-[N-(4-цианофенил)-N-[(3-метиламино-4-нитро)фенил]амино]-4Н-1,2,4-триазола, полученного в предыдущем пункте 1, и подвергли смесь каталитическому восстановлению в атмосфере водорода при нормальном давлении. После удаления никеля Рэнэя и удаления растворителя посредством перегонки при пониженном давлении количественно выделили искомым 4-[N-(4-амино-3-метиламино)фенил]-N-(4-цианофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол. Полученное вещество растворили в 30 мл 6 N соляной кислоты и к реакционной смеси по каплям добавили 2 мл водного раствора 0,37 г нитрита натрия при

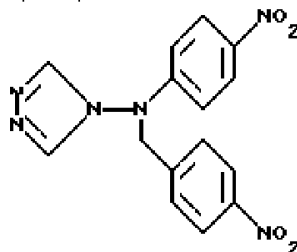
температуре ниже 5°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при температуре ниже 5°C в течение 30 минут, а затем подщелачили водным раствором гидроксида натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, отделенный органический слой промыли водой и просушили над безводным сульфатом магния, удалили растворитель посредством перегонки при пониженном давлении. Остаток очистили с помощью хроматографии на силикагелевой колонке, получили грубые кристаллы из элюата смесью этилацетата и метанола в соотношении 100:1. Эти грубые кристаллы перекристаллизовали из этилацетата с получением 0,17 г 6-[N-(4-цианофенил)-N-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)амино]-1-метил-1Н-бензотриазола.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl₃ + DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

Масс-спектрометрия (m/z): 316 (M⁺), 220.

Пример 10



К суспензии 0,37 г

4-[(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазола, полученного в справочном примере 3, в 20 мл 2-бутанона при комнатной температуре последовательно добавили 0,83 г безводного карбоната калия, 1,30 г п-нитробензил бромид и каталитическое количество иодида натрия, после чего нагревали реакционную смесь при условиях дефлегмации в течение 2 часов. После охлаждения растворитель удалили посредством перегонки при пониженном давлении, к остатку добавили необходимое количество воды, после чего несколько раз экстрагировали его этилацетатом. Отделенный этилацетатный слой промыли водой и просушили над безводным сульфатом магния, растворитель удалили с помощью перегонки при пониженном давлении. Образовавшийся остаток очистили посредством хроматографии на силикагелевой колонке с получением грубых кристаллов из элюата смесью хлороформа и метанола в соотношении 100:1. Выделенные таким образом грубые кристаллы перекристаллизовали из этанола с получением 0,28 г 4-[N-(4-нитробензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазола.

Элементный анализ (для C₁₅H₁₂N₆O₄).

Рассчитано: С(%) 52,94; Н(%) 3,55; N(%) 24,70.

Найдено: С(%) 52,94; Н(%) 3,62; N(%) 25,02.

Масс-спектрометрия (m/z): 340 (M⁺).

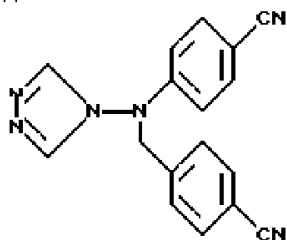
Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

δ: 5,33 (2H, s), 6,77 (2H, d, J=9 Гц),

7,66 (2H, d, J=9 Гц), 8,20 (4H, d, J=9 Гц), 8,93 (2H, s).

Пример 11

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:



4-[N-(4-цианобензил)-N-(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

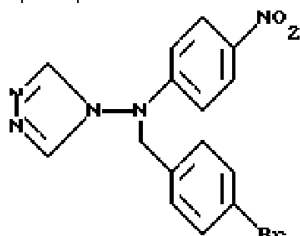
4-[(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 4-цианобензил бромид.

Масс-спектрометрия (m/z): 300 (M⁺).

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl₃, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 12



8 мл ацетонитрила добавили к 0,63 г 4-[N-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазола, 0,82 г 4-бромбензил бромида и 0,62 г безводного карбоната калия и перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Растворитель удалили посредством перегонки при пониженном давлении, а к полученному остатку добавили воду, после чего экстрагировали его хлороформом. Отобранный хлороформный слой промыли водой и просушили над безводным сульфатом магния, растворитель удалили с помощью перегонки. Остаток очистили посредством хроматографии на силикагелевой колонке с получением грубых кристаллов из элюата смесью хлороформа и метанола в соотношении 100:1. Эти грубые кристаллы перекристаллизовали из ацетона с получением 0,71 г 4-[N-(4-бромбензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазола.

Т. пл.: 241°C.

Элементный анализ (для C₁₅H₁₂BrN₅O₂).

Рассчитано: C(%) 48,15; H(%) 3,23; N(%) 18,72; Br(%) 21,35.

Найдено: C(%) 48,21; H(%) 3,17; N(%) 18,97; Br(%) 21,50.

Масс-спектрометрия (m/z): 374 (M⁺).

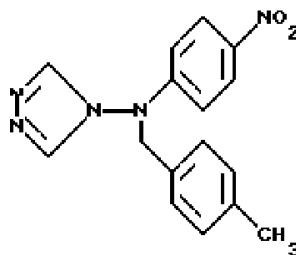
Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 13

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:

5



10

4-[N-(4-метилбензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 4-метилбензил бромид.

Элементный анализ (для C₁₆H₁₅N₅O₂).

Рассчитано: C(%) 62,13; H(%) 4,89; N(%) 22,64.

Найдено: C(%) 61,87; H(%) 5,00; N(%) 22,43.

Масс-спектрометрия (m/z): 309 (M⁺).

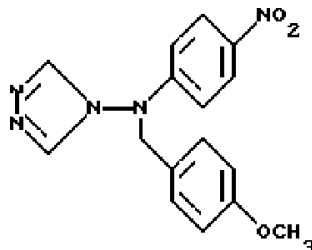
Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl₃, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 14

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:

30



35

4-[N-(4-метоксибензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4- триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и п-метоксибензил хлорид.

Элементный анализ (для C₁₆H₁₅N₅O₃).

Рассчитано: C(%) 59,07; H(%) 4,65; N(%) 21,53.

Найдено: C(%) 59,05; H(%) 4,61; N(%) 21,50.

45

Масс-спектрометрия (m/z): 325 (M⁺).

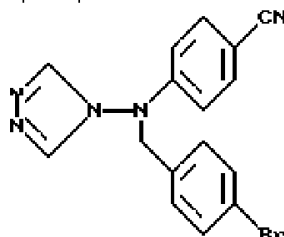
Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

50

Пример 15

55



60

40 мл ацетонитрила добавили к 3,15 г 4-[N-(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазола, 4,25 г 4-бромбензил бромида и 3,52 г безводного карбоната калия и перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Растворитель удалили посредством перегонки при пониженном давлении, а к полученному

остатку добавили воду, после чего экстрагировали его хлороформом. Отобранный хлороформный слой промыли водой и просушили над безводным сульфатом магния, растворитель удалили с помощью перегонки. Остаток очистили посредством хроматографии на силикагелевой колонке с получением грубых кристаллов из элюата смесью хлороформа и метанола в соотношении 100: 1. Эти грубые кристаллы перекристаллизовали из этанола с получением 3,92 г 4-[N-(4-бром-бензил)-N-(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазола.

Т. пл.: 203°C.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}BrN_5$).

Рассчитано: C(%) 54,26; H(%) 3,41; N(%) 19,77; Br(%) 22,56.

Найдено: (C) 53,96; (H) 3,48; (N) 19,72; (Br) 22,65.

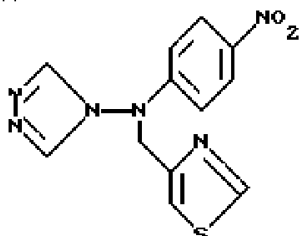
Масс-спектрометрия (m/z): 354 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 16

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:



4-[N-(4-нитрофенил)-N-(4-тиазометил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 4-(хлорметил)тиазолид.

Элементный анализ (для $C_{12}H_{10}N_6O_2S$).

Рассчитано: C(%) 47,68; H(%) 3,33; N(%) 27,80; S(%) 10,61.

Найдено: C(%) 47,51; H(%) 3,45; N(%) 27,75; S(%) 10,45.

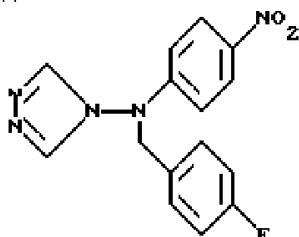
Масс-спектрометрия (m/z): 302 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 17

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:



4-[N-(4-фторбензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол/

Исходные соединения:

4-[(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и п-фторбензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{15}H_{12}FN_5O_2$).

Рассчитано: C(%) 57,51; H(%) 3,86; N(%) 22,35; F(%) 6,06.

Найдено: C(%) 57,44; H(%) 3,98; N(%) 22,37; F(%) 5,85.

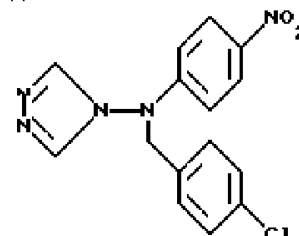
Масс-спектрометрия (m/z): 313 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-D₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 18

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:



4-[N-(4-хлорбензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и п-хлорбензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{15}H_{12}ClN_5O_2$).

Рассчитано: C(%) 54,64; H(%) 3,67; N(%) 21,24; Cl(%) 10,75.

Найдено: C(%) 54,59; H(%) 3,85; N(%) 21,13; Cl 10,72.

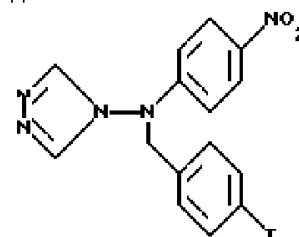
Масс-спектрометрия (m/z): 329 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 19

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:



4-[N-(4-иодбензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и п-иодбензил хлорид.

Элементный анализ (для $C_{15}H_{12}IN_5O_2$).

Рассчитано: C(%) 42,77; H(%) 2,87; N(%) 16,63; I(%) 30,13.

Найдено: C(%) 42,68; H(%) 3,01; N(%) 16,46; I(%) 30,26.

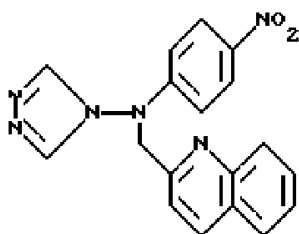
Масс-спектрометрия (m/z): 422 ($M^+ + 1$).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 20

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:



2-[[N-(4-нитрофенил)-N-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)амино]метил]хинолин.

Исходные соединения:

4-[(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 2-(хлорметил) хинолин.

Элементный анализ (для $C_{18}H_{14}N_6O_2$)

Рассчитано: C(%) 62,42; H(%) 4,07; N(%) 24,26.

Найдено: C(%) 62,42; H(%) 4,22; N(%) 24,30.

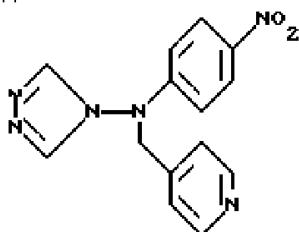
Масс-спектрометрия (m/z): 347 ($M^+ + 1$).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 21

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:



4-[N-(4-нитрофенил)-N-(4-пиридилметил)амино]-4H-1,2,4-триазол. Исходные соединения:

4-[(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 4-пиколил хлорид.

Элементный анализ (для $C_{14}H_{12}N_6O_2$).

Рассчитано: C(%) 56,75; H(%) 4,08; N(%) 28,36.

Найдено: C(%) 56,67 H(%) 4,23 N(%) 28,36.

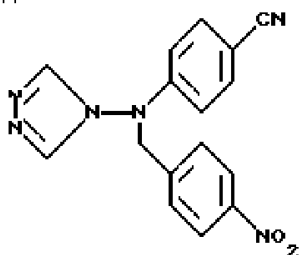
Масс-спектрометрия (m/z): 297 ($M^+ + 1$).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-D₆, TMS внутренний стандарт)

δ : 5,23 (2H, s), 6,27 (2H, d, J=9 Гц), 7,40 (2H, d, J=6 Гц), 8,19 (2H, d, J=9 Гц), 8,55 (2H, d, J=6 Гц), 8,97 (2H, s).

Пример 22

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:



4-[N-(4-цианофенил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 4-нитробензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_6O_2$).

Рассчитано: C(%) 60,00; H(%) 3,78; N(%) 26,24.

Найдено: C(%) 59,75; H(%) 3,71; N(%) 26,28.

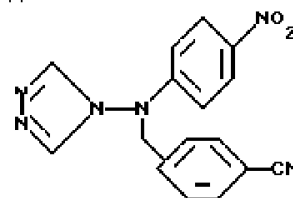
Масс-спектрометрия (m/z): 320 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-D₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 23

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:



4-[N-(4-цианобензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 4-цианобензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_6O_2$).

Рассчитано, %: C 60,00; H 3,78; N 26,24.

Найдено, %: C 59,94; H 3,98; N 26,21.

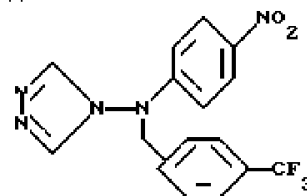
Масс-спектрометрия (m/z): 320 (M^+ , EI).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-D₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 24

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:



4-[N-(4-нитрофенил)-N-[(4-трифторметил)бензил]амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 4-(трифторметил)бензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}F_3N_5O_2$).

Рассчитано: C(%) 52,90; H(%) 3,33; N(%) 19,28; F(%) 15,69.

Найдено: C(%) 52,88; H(%) 3,36; N(%) 19,38; F(%) 15,60.

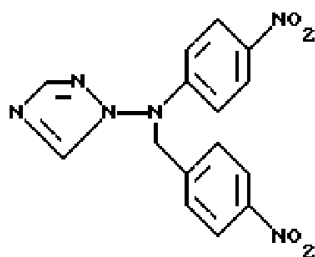
Масс-спектрометрия (m/z): 363 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-D₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 25

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:



1-[N-(4-нитробензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

1-[(4-нитрофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол и п-нитробензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{15}H_{12}N_6O_4$).

Рассчитано: C(%) 52,94; H(%) 3,55; N(%) 24,70.

Найдено: C(%) 52,66; H(%) 3,74; N(%) 24,62.

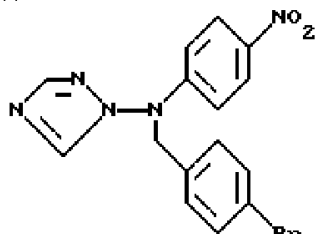
Масс-спектрометрия (m/z): 340 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 26

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:



1-[N-(4-бромбензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

1-[(4-нитрофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол и п-бромбензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{15}H_{12}BrN_5O_2$).

Рассчитано: C(%) 48,15; H(%) 3,23; N(%) 18,72; Br(%) 21,35.

Найдено: C(%) 48,00; H(%) 3,31; N(%) 18,72; Br(%) 21,42.

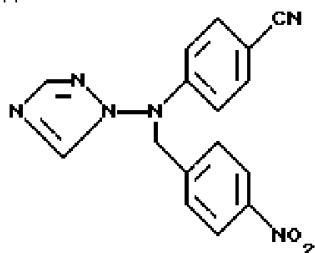
Масс-спектрометрия (m/z): 374 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 27

Осуществляли так же, как описано в примере 10, получили следующее соединение:



1-[N-(4-цианофенил)-N-(4-нитробензил)амино]-1H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

1-[(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол и п-нитробензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_6O_2$).

Рассчитано: C(%) 60,00; H(%) 3,78; N(%) 26,24.

Найдено: C(%) 60,02; H(%) 3,91; N(%) 26,21.

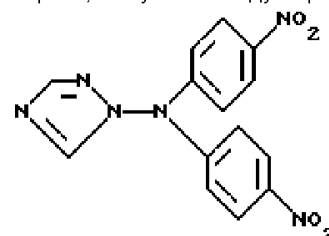
Масс-спектрометрия (m/z): 320 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl₃, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 28

Осуществляли так же, как описано в примере 2, получили следующее соединение:



1-[бис-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

1-[(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и п-нитрофторбензол.

Элементный анализ (для $C_{14}H_{10}N_6O_4$).

Рассчитано, %: C 51,54; H 3,09; N 25,76.

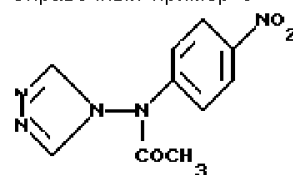
Найдено, %: C 51,39; H 3,43; N 25,36.

Масс-спектрометрия (m/z): 326 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Справочный пример 6



2,8 мл уксусного ангидрида добавили к 15 мл пиридинового раствора, содержащего 0,62 г 4-[(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазола, при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь в течение примерно 2 часов. После завершения реакции растворитель удалили посредством перегонки при пониженном давлении, а к полученному остатку добавили необходимое количество водного раствора гидрокарбоната натрия, после чего этот остаток несколько раз экстрагировали этилацетатом.

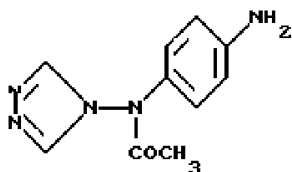
Этилацетатный слой промыли водой и просушили над безводным сульфатом магния, а растворитель удалили с помощью перегонки при пониженном давлении. Остаток очистили посредством хроматографии на силикагельной колонке с получением 0,52 г 4-[N-ацетил-N-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазола из элюата смесью хлороформа и метанола в соотношении 100:1.

Масс-спектрометрия (m/z): 247 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl₃, TMS внутренний стандарт)

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

Справочный пример 7



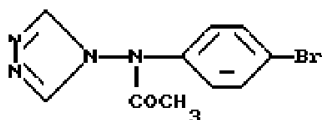
Необходимое количество 10%-ного угольного палладия добавили к 15 мл металлического раствора, содержащего 0,38 г 4-[N-ацетил-N-(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазола, а полученную смесь подвергали каталитическому восстановлению в присутствии газообразного водорода при комнатной температуре в течение приблизительно 40 минут. После завершения реакции катализатор удалили с помощью фильтрации, а полученный фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили посредством хроматографии на силикагельной колонке с получением 0,33 г 4-[N-ацетил-N-(4-аминофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазола из элюата смесью хлороформа и метанола в соотношении 50:1.

Масс-спектрометрия (m/z): 217 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса ($CDCl_3$, TMS внутренний стандарт)

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

Справочный пример 8



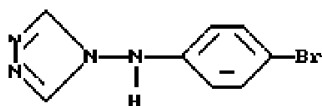
1 мл раствора 47%-ной соляной кислоты, содержащего 0,32 г 4-[N-ацетил-N-(4-аминофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазола, охладили до температуры от 0 до 5°C и постепенно добавляли к нему 1 мл водного раствора, содержащего 0,1 г нитрита натрия. Полученную смесь перемешивали в течение примерно 20 минут при той же температуре. В дальнейшем эту смесь вылили в заранее приготовленный холодный водный раствор, содержащий 0,55 г бромид меди и 1 мл 47%-ной бромистой кислоты, а полученную смесь перемешивали в течение приблизительно 20 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали водным раствором гидрокарбоната натрия, после чего несколько раз экстрагировали этилацетатом. Образовавшийся этилацетатный слой промыли водой и просушили над безводным сульфатом магния. Растворитель удалили посредством перегонки при пониженном давлении с получением грубых кристаллов, которые промывали эфиром с выделением 0,28 г 4-[N-ацетил-N-(4-бромфенил)амино]-4Н-1,2,4-триазола.

Масс-спектрометрия (m/z): 281 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса ($DMSO-d_6$, TMS внутренний стандарт)

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

Справочный пример 9



5 мл 4 N соляной кислоты добавили к 0,22 г 4-[N-ацетил-N-(4-

бромфенил)амино]-4Н-1,2,4-триазола, а полученную смесь выдерживали при температуре 90°C в течение 40 минут. После охлаждения нейтрализовали раствор водным раствором карбоната натрия, а затем несколько раз экстрагировали его этилацетатом.

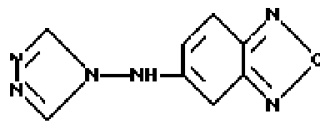
Образовавшийся этилацетатный слой промыли водой и просушили над безводным сульфатом магния, а растворитель удалили посредством перегонки при пониженном давлении. Полученный остаток очистили с помощью хроматографии на силикагельной колонке с выделением 0,18 г 4-[(4-бромфенил)амино]-4Н-1,2,4-триазола из элюата смесью хлороформа и метанола в соотношении 50:1.

Масс-спектрометрия (m/z): 239 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса ($DMSO-d_6$, TMS внутренний стандарт)

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

Справочный пример 10



26,70 г трет-бутоксид калия растворили в 100 мл безводного диметилсульфоксида, к смеси добавили 20,00 г 4-амино-4Н-1,2,4-триазола, после чего перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Затем за промежутки времени в 20 минут в раствор по каплям добавили 50 мл раствора безводного диметилсульфоксида, содержащего 11,00 г 5-фторбензофуразана, после чего перемешивали полученную смесь в течение 15 минут. Реакционную смесь вылили в 500 мл воды и 500 г льда, а затем промыли 200 мл этилацетата. В дальнейшем с помощью 1 N соляной кислоты довели pH раствора до 7,0, что привело к выделению кристаллов. Полученные кристаллы собрали посредством фильтрации, а оставшийся маточный раствор экстрагировали этилацетатом.

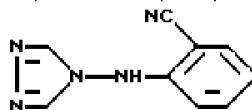
Этилацетатный слой промыли водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, после чего просушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удалили посредством перегонки при пониженном давлении, а полученные таким образом грубые кристаллы перекристаллизовали из этанола. Выделенные кристаллы объединили с образовавшимися ранее кристаллами с получением 12,49 г [(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)амино]бензофуразана.

Масс-спектрометрия (m/z): 202 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса ($DMSO-d_6$, TMS внутренний стандарт)

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

Справочный пример 11



6,67 г трет-бутоксид калия растворили в 36 мл безводного диметилсульфоксида, к смеси добавили 5,00 г 4-амино-4Н-1,2,4-триазола, после чего перемешивали полученную смесь в течение 15 минут при комнатной температуре. В

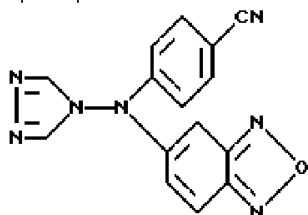
дальнейшем за промежуток времени в 10 минут в раствор по каплям добавили 9 мл раствора безводного диметилсульфоксида, содержащего 3,23 г 2-фторбензонитрила, после чего перемешивали полученную смесь в течение еще 15 минут. Реакционную смесь вылили в 90 мл воды и 90 г льда, а затем с помощью 1 N соляной кислоты довели pH раствора до 5,7. Выпавшие в осадок кристаллы собрали посредством фильтрации и высушили с получением 2,64 г 4-[(2-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазола.

Масс-спектрометрия (m/z): 185 (M⁺).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 29



0,3 г 4-[(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазола добавили маленькими порциями к суспензии 0,12 г гидрида натрия в 6 мл N,N-диметилформамида при комнатной температуре. После добавления всего вещества реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 50°C, а затем остудили. По мере охлаждения смеси к ней добавили 0,42 г 5-фторбензофуразана, после чего перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 100°C. Растворитель удалили посредством перегонки при пониженном давлении, к полученному остатку добавили воду, а затем экстрагировали смесь хлороформом. Хлороформный слой промыли водой и просушили над безводным сульфатом магния, а растворитель удалили с помощью перегонки. Остаток очистили посредством хроматографии на силикагельной колонке с получением грубых кристаллов из элюата смесью хлороформа и метанола в соотношении 200:1. Эти грубые кристаллы перекристаллизовали из этилацетата с выделением 0,17 г 5-[N-(4-цианофенил)-N-(4H-1,2,4-триазола-4-ил)амино]бензофуразана.

Элементный анализ (для C₁₅H₉N₇O).

Рассчитано: C(%) 59,40; H(%) 2,99; N(%) 32,33.

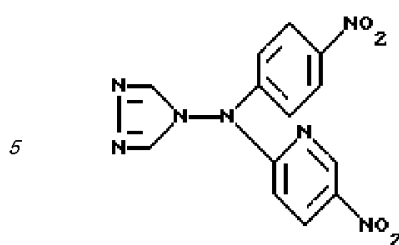
Найдено: C(%) 59,43; H(%) 3,01; N(%) 32,38.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl₃, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 30

Осуществляли так же, как описано в примере 29, получили следующее соединение:



4-[N-(4-нитрофенил)-N-(5-нитропиридин-2-ил)амино]-1H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения: 4-[(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 2-бром-5-нитропиридин.

Элементный анализ (для C₁₃H₉N₇O₄).

Рассчитано: C(%) 47,71; H(%) 2,77; N(%) 29,96.

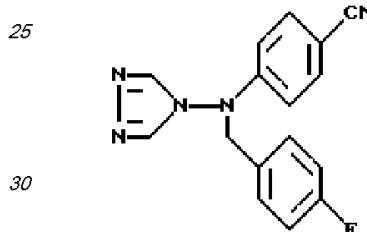
Найдено: C(%) 47,46; H(%) 2,90; N(%) 30,04.

Масс-спектрометрия (m/z): 327 (M⁺).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 31



40 мл ацетонитрила добавили к 500 мг 4-[(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазола, 0,42 мл 4-фторбензил бромида и 746 мг карбоната калия и перемешивали полученную смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворитель удалили посредством перегонки при пониженном давлении, к полученному остатку добавили воду, а затем экстрагировали его хлороформом. Хлороформный слой просушили над безводным сульфатом магния, а растворитель удалили с помощью перегонки. Остаток подвергли хроматографии на силикагельной колонке с получением грубых кристаллов из элюата смесью хлороформа и метанола в соотношении 100:2. Эти грубые кристаллы перекристаллизовали из этилацетата с выделением 314 мг 4-[N-(4-цианофенил)-N-(4-фторбензил)амино]-4H-1,2,4-триазола.

Элементный анализ (для C₁₆H₁₂N₅F).

Рассчитано: C(%) 65,52; H(%) 4,12; N(%) 23,88; F(%) 6,48.

Найдено: C(%) 65,53; H(%) 4,16; N(%) 23,93; F(%) 6,43.

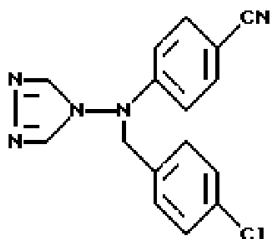
Масс-спектрометрия (m/z): 293 (M⁺).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 32

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-(4-хлорбензил)-N-(4-цианофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:
4-[(4-цианофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и 4-хлорбензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_5Cl$).

Рассчитано: C(%) 62,04; H(%) 3,90; N(%) 22,61; Cl(%) 11,45.

Найдено: C(%) 61,97; H(%) 4,10; N(%) 22,59; Cl(%) 11,26.

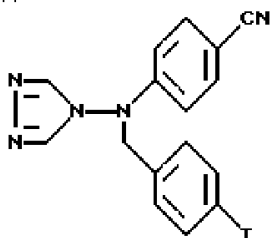
Масс-спектрометрия (m/z): 309 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 33

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-(4-цианофенил)-N-(4-иодбензил)амино]-1Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:
4-[(4-цианофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и 4-иодбензил хлорид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_5I$).

Рассчитано: C(%) 47,90; H(%) 3,01; N(%) 17,46; I(%) 31,63.

Найдено: C(%) 47,76; H(%) 3,05; N(%) 17,46; I(%) 31,51.

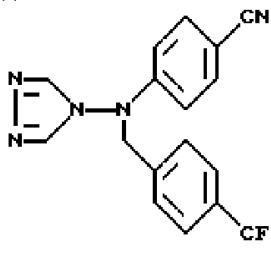
Масс-спектрометрия (m/z): 401 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 34

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-(4-цианофенил)-N-[(4-трифторметил)бензил]амино]-4Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:
4-[(4-цианофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и 4-(трифторметил)бензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{17}H_{12}N_5F_3$).

Рассчитано: C(%) 59,48; H(%) 3,52; N(%) 20,40; F(%) 16,60.

Найдено: C(%) 59,40; H(%) 3,59; N(%) 20,41; F(%) 16,48.

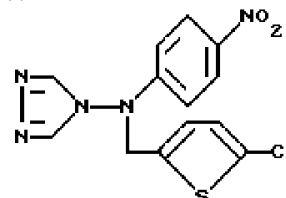
Масс-спектрометрия (m/z): 343 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 35

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-[(5-хлортиофен-2-ил)метил]-N-(4-нитрофенил)амино]-1Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:
4-[(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и 2-хлор-5-(хлорметил)тиофен.

Элементный анализ (для $C_{13}H_{10}N_5ClO_2S$).

Рассчитано: C(%) 46,50; H(%) 3,00; N(%) 20,86; Cl(%) 10,56; S(%) 9,55.

Найдено: C(%) 46,30; H(%) 3,02; N(%) 20,78; Cl(%) 10,69; S(%) 9,48.

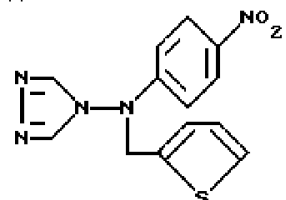
Масс-спектрометрия (m/z): 335 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 36

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-(4-нитрофенил)-N-(тиенилметил)амино]-1Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:
4-[(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и 2-(хлорметил)тиофен.

Элементный анализ (для $C_{13}H_{11}N_5O_2S$).

Рассчитано: C(%) 51,82; H(%) 3,68; N(%) 23,24; S(%) 10,64.

Найдено: C(%) 51,94; H(%) 3,72; N(%) 23,10; S(%) 10,60.

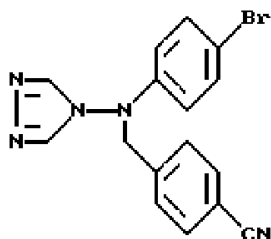
Масс-спектрометрия (m/z): 301 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 37

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-(4-бромфенил)-N-(4-цианобензил)амино]-1H-1,2,4-триазол. Исходные соединения: 4-[(4-бромфенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 4-бром-п-толунитрил.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_5Br$).

Рассчитано: C(%) 54,26; H(%) 3,41; N(%) 19,77; Br(%) 22,56.

Найдено: C(%) 54,17; H(%) 3,55; N(%) 19,70; Br(%) 22,43.

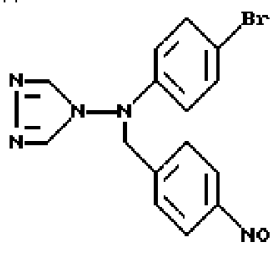
Масс-спектрометрия (m/z): 354 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 38

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-(4-бромфенил)-N-(4-нитробензил)амино]-1H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-бромфенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 4-нитробензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{15}H_{12}N_5O_2Br$).

Рассчитано: C(%) 48,15; H(%) 3,23; N(%) 18,72; Br 21,35.

Найдено: C(%) 48,08; H(%) 3,39; N(%) 18,66; Br(%) 21,19.

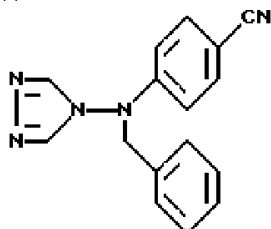
Масс-спектрометрия (m/z): 374 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 39

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-бензил-N-(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и бензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{13}N_5$).

Рассчитано: C(%) 69,80; H(%) 4,76; N(%)

25,44.

Найдено: C(%) 69,66; H(%) 4,84; N(%) 25,43.

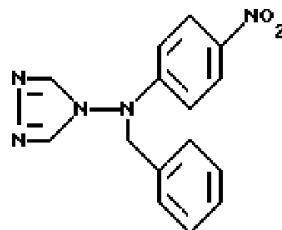
Масс-спектрометрия (m/z): 275 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 40

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-бензил-N-(4-нитрофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол

Исходные соединения:

4-[(4-нитробензил)амино]-4H-1,2,4-триазол и бензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{15}H_{13}N_5O_2$).

Рассчитано: C(%) 61,01; H(%) 4,44; N(%) 23,72.

Найдено: C(%) 60,68; H(%) 4,49; N(%) 25,67.

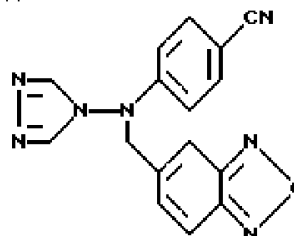
Масс-спектрометрия (m/z): 295 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 41

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



5-[[N-(4-цианофенил)-N-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)амино]метил]бензофуразан.

Исходные соединения:

4-[(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 5-бромметилбензофуразан.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{11}N_7O$).

Рассчитано: C(%) 60,56; H(%) 3,49; N(%) 30,90.

Найдено: C(%) 60,36; H(%) 4,41; N(%) 31,05.

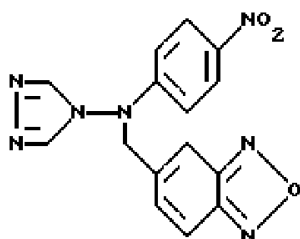
Масс-спектрометрия (m/z): 317 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 42

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



5-[[N-(4-нитрофенил)-N-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)амино]метил]бензофуразан.

Исходные соединения: 4-[[4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 5-бромметилбензофуразан.

Элементный анализ (для $C_{15}H_{11}N_7O_3$).
Рассчитано: C(%) 53,41; H(%) 3,29; N(%) 29,07.

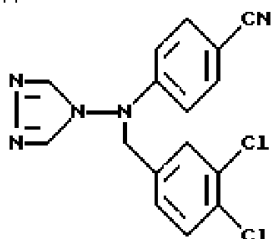
Найдено: C(%) 53,27; H(%) 3,38; N(%) 29,08.

Масс-спектрометрия (m/z): 337 (M^+).
Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 43

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-(4-цианофенил)-N-(3,4-дихлорбензил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения: 4-[[4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 3,4-дихлорбензил хлорид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{11}Cl_2N_5$).
Рассчитано: C(%) 55,83; H(%) 3,22; N(%) 20,35; Cl(%) 20,60.

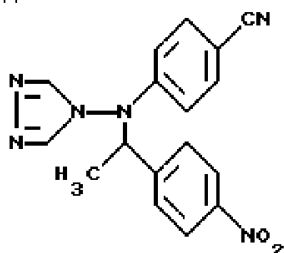
Найдено: C(%) 55,98; H(%) 3,27; N(%) 20,48; Cl(%) 20,46.

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 44

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-(4-цианофенил)-N-[1-нитрофенил)этил]амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения: 4-[[4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и

4-(1-иодэтил)нитробензол.

Элементный анализ (для $C_{17}H_{14}N_6O_2$).

Рассчитано: C(%) 61,07; H(%) 4,22; N(%) 25,14.

Найдено: C(%) 60,92; H(%) 4,27; N(%) 25,11.

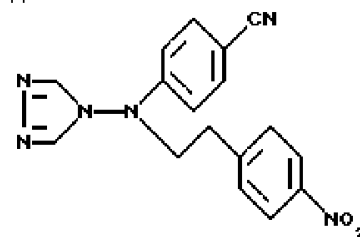
Масс-спектрометрия (m/z): 334 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 45

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[[N-(4-цианофенил)-N-[2-(4-нитрофенил)этил]амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения: 4-[[4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 4-нитрофенил бромид.

Элементный анализ (для $C_{17}H_{14}N_6O_2$).

Рассчитано: C(%) 61,07; H(%) 4,22; N(%) 25,14.

Найдено: C(%) 61,01; H(%) 4,26; N(%) 25,14.

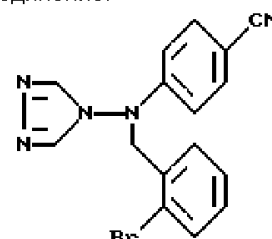
Масс-спектрометрия (m/z): 334 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 46

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-(2-бромбензил)-N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения: 4-[[4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и 2-бромбензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}BrN_5$).

Рассчитано: C(%) 54,26; H(%) 3,41; N(%) 19,77; Br(%) 22,56.

Найдено: C(%) 54,10; H(%) 3,32; N(%) 19,85; Br(%) 22,72.

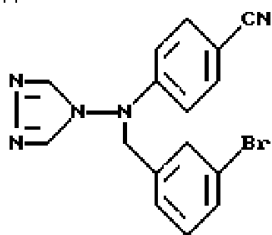
Масс-спектрометрия (m/z): 353 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 47

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-(3-бромбензил)-N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(цианофенил)амино] -4H-1,2,4-триазол и 3-бромбензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}BrN_5$).

Рассчитано: C(%) 54,26; H(%) 3,41; N(%) 19,77; Br(%) 22,56.

Найдено: 54,16 3,29 19,89 22,59.

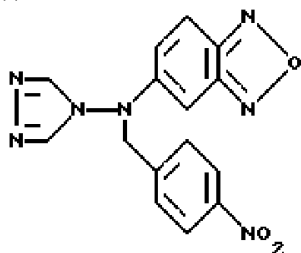
Масс-спектрометрия (m/z): 353 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 48

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



5-[N-(4-нитробензил)-N-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)амино] бензофуразан.

Исходные соединения:

5-[(4H-1,2,4-триазол-4-ил)амино] бензофуразан и 4-нитробензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{15}H_{11}N_7O_3$).

Рассчитано: C(%) 53,41; H(%) 3,29; N(%) 29,07.

Найдено: C(%) 53,13; H(%) 3,28; N(%) 29,10.

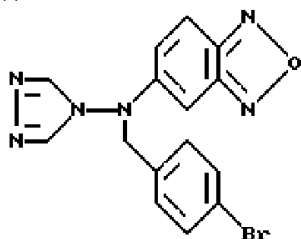
Масс-спектрометрия (m/z): 337 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 49

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



5-[N-(4-бромбензил)-N-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)амино] бензофуразан.

Исходные соединения:

5-[(4H-1,2,4-триазол-4-ил)амино]бензофуразан и 4-бромбензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{15}H_{11}BrN_6O$).

Рассчитано: C(%) 48,54; H(%) 2,99; N(%) 22,64; Br(%) 21,53.

Найдено: C(%) 48,36; H(%) 3,03; N(%) 22,71; Br(%) 21,67.

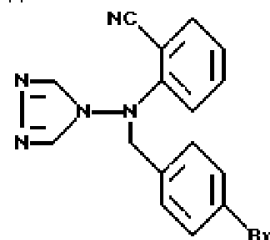
Масс-спектрометрия (m/z): 370 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 50

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[N-(4-бромбензил)-N-(2-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(2-цианофенил)амино] -4H-1,2,4-триазол и 4-бромбензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_5Br$).

Рассчитано: C(%) 54,26; H(%) 3,41; N(%) 19,77; Br(%) 22,56.

Найдено: C(%) 54,19; H(%) 3,41; N(%) 19,90; Br(%) 22,42.

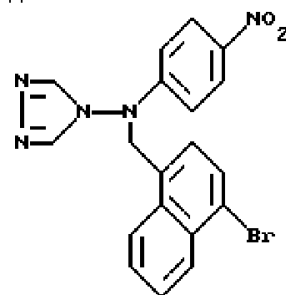
Масс-спектрометрия (m/z): 355 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 51

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



4-[[N-(4-бромнафтален-1-ил)метил]-N-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения: 4-[(4-нитрофенил)амино] -4H-1,2,4-триазол и 4-дибром-1-метилнафтаген.

Элементный анализ (для $C_{19}H_{14}N_5BrO_2$).

Рассчитано: C(%) 53,79; H(%) 3,33; N(%) 16,51; Br(%) 18,83.

Найдено: C(%) 53,77; H(%) 3,38; N(%) 16,46; Br(%) 18,87.

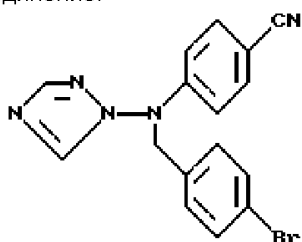
Масс-спектрометрия (m/z): 425 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 52

Осуществляли так же, как описано в примере 31, получили следующее соединение:



1-[(4-бромбензил)-N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

1-[(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4- триазол и 4-бромбензил бромид.

Физико-химические характеристики.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_5Br$).

Рассчитано: C(%) 54,26; H(%) 3,41; N(%) 19,77; Br(%) 22,56.

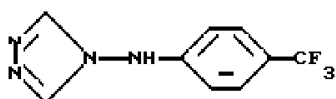
Найдено: C(%) 54,30; H(%) 3,43; N(%) 19,84; Br(%) 22,75.

Масс-спектрометрия (m/z): 353 ($M^+ - 1$).

Спектр ядерного магнитного резонанса ($CDCl_3$, TMS внутренний стандарт)

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

Справочный пример 12

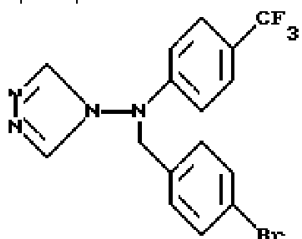


3,36 г трет-бутоксид калия добавили к 15 мл безводного диметилсульфоксида и перемешивали полученную смесь в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем к раствору добавили 2,52 г 4-амино-4H-1,2,4-триазола. После того, как реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре, к ней добавили 1,64 г 4-фторбензотрифторида и перемешивали полученную смесь в течение еще 30 минут при комнатной температуре. К реакционной смеси добавили воду со льдом, после чего нейтрализовали эту смесь разведенной соляной кислотой. Выпавшие в осадок кристаллы собрали с помощью фильтрации с получением 1,93 г 4-[(4-трифторметилфенил)амино]-4H-1,2,4-триазола.

Спектр ядерного магнитного резонанса ($DMSO-d_6$, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 53



В 0,23 г 4-[(4-трифторметилфенил)амино]-4H-1,2,4-триазола, 0,28 мл 4-бромбензил бромид и 0,17 г

безводного карбоната калия добавили 15 мл ацетонитрила и перемешивали полученную смесь в течение 3 часов при комнатной температуре. Растворитель удалили посредством перегонки, добавили к полученному остатку воду, а затем экстрагировали его хлороформом. Хлороформный слой просушили над безводным сульфатом магния, а растворитель удалили с помощью перегонки при пониженном давлении. Остаток очистили посредством хроматографии на силикагелевой колонке с получением грубых кристаллов из элюата хлороформом. Выделенные грубые кристаллы перекристаллизовали из растворителя, представляющего собой смесь этилацетата и эфира с получением 0,22 г 4-[(4-бромбензил)-N-(4-трифторметилфенил)амино]-4H-1,2,4- триазола.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_4BrF_3$).

Рассчитано: C(%) 48,38; H(%) 3,05; N(%) 14,11; Br(%) 20,12; F(%) 14,35.

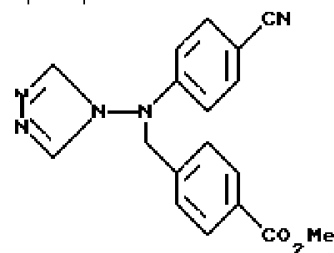
Найдено: C(%) 48,46; H(%) 3,04; N(%) 14,06; Br(%) 20,36; F(%) 14,12.

Спектр ядерного магнитного резонанса ($CDCl_3$, TMS внутренний стандарт)

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

Таким же способом, как это описано в примере 53, получили следующие соединения.

Пример 54



4-[(4-цианофенил)-N-(4-метоксикарбонилбензил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол и метил 4-бромметилбензоат.

Элементный анализ (для $C_{18}H_{15}N_5O_2$).

Рассчитано: C(%) 64,86; H(%) 4,54; N(%) 21,01.

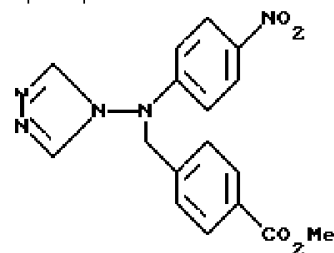
Найдено: C(%) 64,77; H(%) 4,54; N(%) 21,07.

Масс-спектрометрия (m/z): 333 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса ($DMSO-d_6$, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 55



4-[(4-метоксикарбонилбензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-[N-(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и метил 4-бромметилбензоат.

Элементный анализ (для $C_{17}H_{15}N_5O_4$).

Рассчитано: C(%) 57,79; H(%) 4,28; N(%) 19,82.

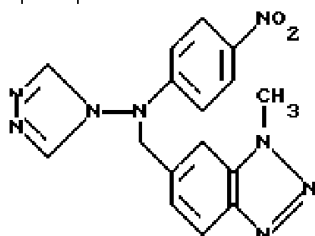
Найдено: C(%) 57,60; H(%) 4,26; N(%) 19,86.

Масс-спектрометрия (m/z): 353 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 56



1-метил-6-[[N-(4-нитрофенил)-N-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)амино] метил] -1Н-бензотриазол.

Исходные соединения: 4-[N-(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и 6-хлорметил-1-метил-1Н- бензотриазол.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{14}N_8O_2$).

Рассчитано: C(%) 54,85; H(%) 4,03; N(%) 31,98.

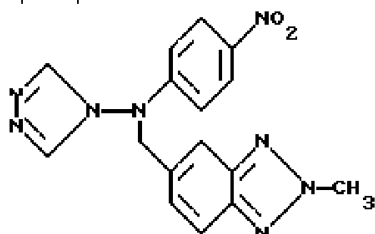
Найдено: C(%) 54,83; H(%) 4,05; N(%) 32,21.

Масс-спектрометрия (m/z): 333 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 57



2-метил-5-[[N-(4-нитрофенил)-N-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)амино] метил] -1Н-бензотриазол.

Исходные соединения:

4-[N-(4-нитрофенил)амино] -4Н-1,2,4-триазол и 5-хлорметил-2-метил-2Н-бензотриазол.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{14}N_8O_2$).

Рассчитано: C(%) 54,85; H(%) 4,03; N(%) 31,98.

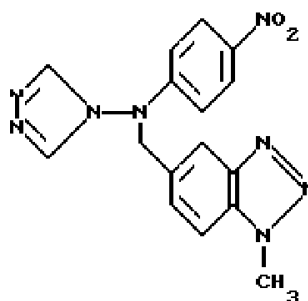
Найдено: C(%) 54,68; H(%) 4,02; N(%) 32,08.

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 58

5



10

1-метил-5-[[N-(4-нитрофенил)-N-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)амино] метил] -1Н-бензотриазол.

Исходные соединения: 4-[N-(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол и 5-хлорметил-1-метил-1Н- бензотриазол.

15

Элементный анализ (для $C_{16}H_{14}N_8O_2$).

Рассчитано: C(%) 54,85; H(%) 4,03; N(%) 31,98.

Найдено: C(%) 54,77; H(%) 4,05; N(%) 32,08.

20

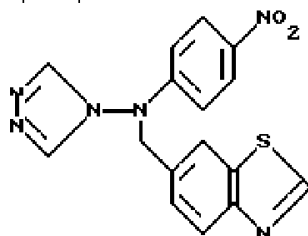
Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

25

Пример 59

30



35

6-[[N-(4-нитрофенил)-N-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)амино] метил] - 1Н-бензотриазол.

Исходные соединения:

4-[N-(4-нитрофенил)амино]-4Н- 1,2,4-триазол и 6-(хлорметил)бензотриазол.

Масс-спектрометрия (m/z): 352 (M^+).

40

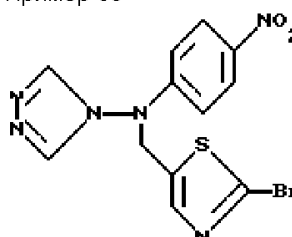
Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

45

Пример 60

50



55

4-[N-((2-бромтриазол-5-ил)метил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-(4-нитрофенил)амино-4Н-1,2,4-триазол и 2-бром-5-(бромметил)тиазол.

Элементный анализ (для $C_{12}H_7N_6O_2BrS$).

60

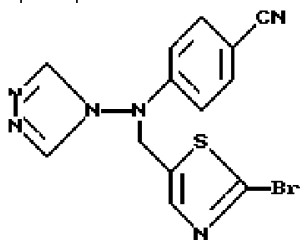
Рассчитано: C(%) 37,81; H(%) 2,38; N(%) 22,05; S(%) 8,41; Br(%) 20,96.

Найдено: C(%) 37,64; H(%) 2,35; N(%) 21,96; S(%) 8,29; Br(%) 20,71.

Масс-спектрометрия (m/z): 379 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

с: 5,42 (2H, s), 6,83 (2H, d, J=10 Гц),
7,61 (1H, s), 8,21 (2H, d, J=10 Гц), 8,88 (2H, s).
Пример 61



4-[N-[(2-бромтиазол-5-ил)метил]-N-(цианофенил)амино]-4Н-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

4-(4-цианофенил)амино-4Н-1,2,4-триазол и 2-бром-5-(бромметил)тиазол.

Элементный анализ (для C₁₃H₉N₆SBr).

Рассчитано: C(%) 43,23; H(%) 2,51; N(%) 23,27; Br(%) 22,12; S(%) 8,88.

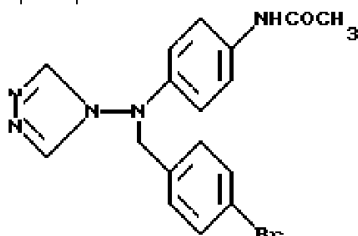
Найдено: C(%) 43,08; H(%) 2,41; N(%) 23,27; Br(%) 22,27; S(%) 8,75.

Масс-спектрометрия (m/z): 362 (M⁺).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 62



0,28 мл уксусного ангидрида при комнатной температуре добавили к 10 мл пиридинового раствора, содержащего 0,35 г 4-[N-(4-аминофенил)-N-(4-бромбензил)амино]-4Н-1,2,4-триазола и перемешивали полученную смесь в течение 20 минут. После реакции растворитель удалили посредством перегонки при пониженном давлении, а к полученному остатку добавили необходимое количество водного раствора кислого карбоната натрия, после чего экстрагировали этот остаток этилацетатом. Этилацетатный слой промыли водой и просушили над безводным сульфатом магния, растворитель удалили с помощью перегонки при пониженном давлении. Остаток очистили посредством хроматографии на силикагельной колонке с получением 0,33 г 4-[N-(4-ацетиламинофенил)-N-(4-бромбензил)амино]-4Н-1,2,4-триазола из элюата смесью хлороформа и метанола в соотношении 50:1.

Элементный анализ (для C₁₇H₁₆N₅OBr).

Рассчитано: C(%) 52,86; H(%) 4,18; N(%) 18,13.

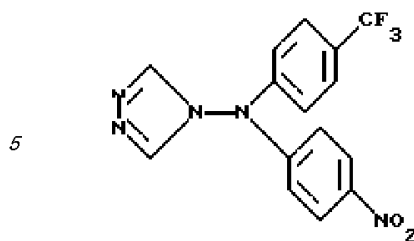
Найдено: C(%) 52,85; H(%) 4,22; N(%) 18,24.

Масс-спектрометрия (m/z): 387 (M⁺).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 63



0,23 г 4-[[N-(4-трифторметилфенил)амино]-4Н-1,2,4-триазола маленькими порциями добавили к N, N-диметилформамидной суспензии, содержащей 0,04 г гидроксида натрия. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, добавили к ней 0,15 г 4-фторнитробензола и перемешивали смесь в течение 15 минут при 100°C. Растворитель удалили посредством перегонки при пониженном давлении, а к полученному остатку добавили воду, после чего экстрагировали его хлороформом. Хлороформный слой промыли водой и просушили над безводным сульфатом магния, а растворитель удалили с помощью перегонки. Полученные таким образом кристаллы перекристаллизовали из растворителя, представляющего собой смесь этилацетата и эфира, с получением 280 мг 4-[N-(4-нитробензил)-N-(4-трифторметилфенил)амино]-4Н-1,2,4-триазола.

Элементный анализ (для C₁₅H₁₀N₅F₃O₂).

Рассчитано: C(%) 51,58; H(%) 2,89; N(%) 20,05; F(%) 16,32.

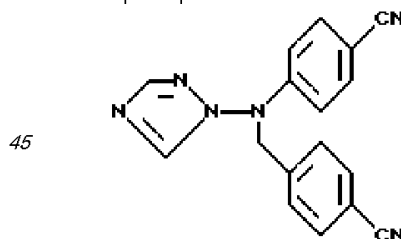
Найдено: C(%) 51,58; H(%) 2,84; N(%) 20,11; F(%) 16,22.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl₃, TMS внутренний стандарт)

с: 6,90 (2H, d, J=9 Гц), 7,24 (2H, d, J=8 Гц), 7,72 (2H, d, J=8 Гц), 8,22 (2H, d, J=9 Гц), 8,47 (2H, s).

Таким же способом, как это описано в примере 53, получили следующие соединения.

Пример 64



1 [N-(4-цианобензил)-N-(4-цианофенил)амино]-1Н-1, 2,4-триазол.

Исходные соединения:

1-[N-(4-цианофенил)амино] -1Н-1,2,4-триазол и 4-цианобензил бромид.

Элементный анализ (для C₁₇H₁₂N₆).

Рассчитано: C(%) 67,99; H(%) 4,03; N(%) 27,98.

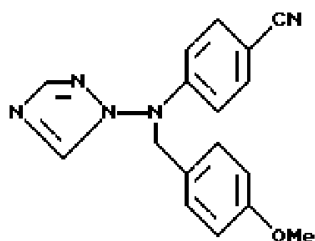
Найдено: C(%) 67,94; H(%) 4,17; N(%) 27,99.

Масс-спектрометрия (m/z): 300 (M⁺).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)

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

Пример 65



1-[N-(4-цианофенил)-N-(4-метоксифенил)амино]-1H-1,2,4- триазол.

Исходные соединения:

1-[N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4- триазол и 4-метоксифенил хлорид.

Элементный анализ (для $C_{17}H_{15}N_5O$).

Рассчитано: C(%) 66,87; H(%) 4,95; N(%) 22,94.

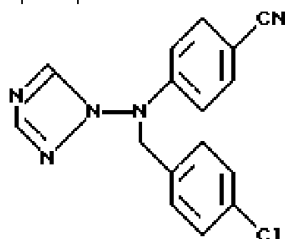
Найдено: C(%) 66,88; H(%) 5,09; N(%) 22,92.

Масс-спектрометрия (m/z): 305 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 66



1-[N-(4-хлорбензил)-N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол.

Исходные соединения:

1-[N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол и 4-хлорбензил хлорид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_5Cl$).

Рассчитано: C(%) 62,04; H(%) 3,90; N(%) 22,61; Cl(%) 11,45.

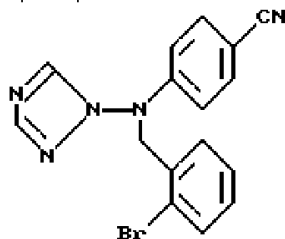
Найдено: C(%) 61,85; H(%) 3,94; N(%) 22,64; Cl(%) 11,53.

Масс-спектрометрия (m/z): 309 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 67



1-[N-(2-бромбензил)-N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4- триазол.

Исходные соединения:

1-[N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4- триазол и 2-бромбензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_5Br$).

Рассчитано: C(%) 54,25; H(%) 3,41; N(%) 19,56; Br(%) 22,56.

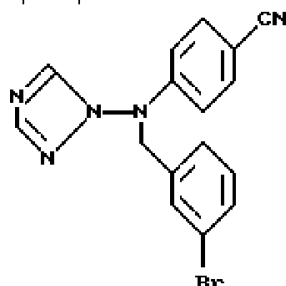
Найдено: C(%) 54,05; H(%) 3,42; N(%) 19,78; Br(%) 22,66.

Масс-спектрометрия (m/z): 353 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 68



1-[N-(3-бромбензил)-N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол

Исходные соединения:

1-[N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол и 3-бромбензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_5Br$).

Рассчитано: C(%) 54,25; H(%) 3,41; N(%) 19,77; Br(%) 22,56.

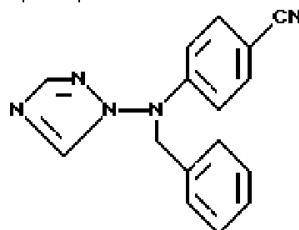
Найдено: C(%) 54,08; H(%) 3,41; N(%) 19,78; Br(%) 22,64.

Масс-спектрометрия (m/z): 353 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

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

Пример 69



1-[N-бензил-N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол

Исходные соединения:

1-[N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол и бензил бромид.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{13}N_5$).

Рассчитано: C(%) 69,80; H(%) 4,76; N(%) 25,44.

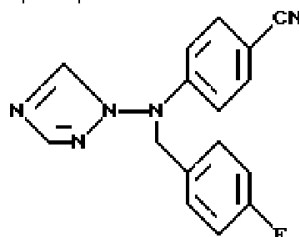
Найдено: C(%) 69,72; H(%) 4,81; N(%) 25,41.

Масс-спектрометрия (m/z): 275 (M^+).

Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)

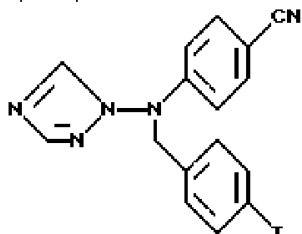
δ : 5,03 (2H, s), 6,75 (2H, d, $J=9$ Гц), 7,28-7,36 (5H, m), 7,75 (2H, d, $J=9$ Гц), 8,62 (1H, s).

Пример 70

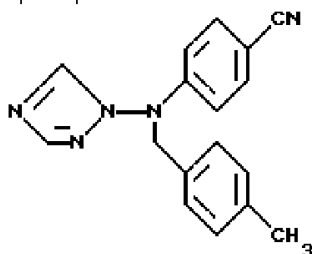


1-[N-(4-фторбензил)-N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол.

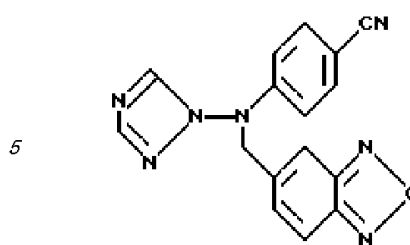
Исходные соединения:
 1-[N-(4-цианофенил)амино] -1H-1,2,4-триазол
 и 4-фторбензил бромид.
 Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_5F$).
 Рассчитано: C(%) 65,52; H(%) 4,12; N(%)
 23,88; F(%) 6,48.
 Найдено: C(%) 65,60; H(%) 4,23; N(%)
 23,83; F(%) 6,47.
 Масс-спектрометрия (m/z): 293 (M^+).
 Спектр ядерного магнитного резонанса
 (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)
 δ : 5,02 (2H, s), 6,76 (2H, d, J=9 Гц),
 7,03-7,47 (4H, m), 7,75 (2H, d, J=9 Гц),
 8,15 (1H, s), 8,60 (1H, s).
 Пример 71



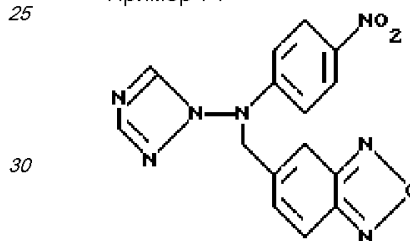
1-[N-(4-цианобензил)-N-(4-иодбензил)амин
 о]-1H-1, 2,4-триазол.
 Исходные соединения:
 1-[N-(4-цианофенил)амино] -1H-1,2,4-триазол
 и 4-иодбензил хлорид.
 Элементный анализ (для $C_{16}H_{12}N_5I$).
 Рассчитано: C(%) 47,90; H(%) 3,01; N(%)
 17,46; I(%) 31,63.
 Найдено: C(%) 47,62; H(%) 3,00; N(%)
 17,50; I(%) 31,71.
 Масс-спектрометрия (m/z): 401 (M^+).
 Спектр ядерного магнитного резонанса
 (CDCl $_3$, TMS внутренний стандарт)
 δ : 4,85 (2H, s), 6,69 (2H, d, J=7 Гц),
 7,01 (2H, d, J=8 Гц), 7,52-7,71 (4H, m),
 7,87 (1H, s), 8,02 (1H, s).
 Пример 72



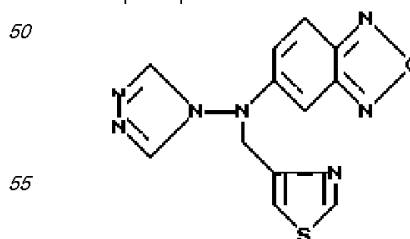
1-[N-(4-цианофенил)-N-(4-метилбензил)амин
 о]-1H-1,2,4-триазол.
 Исходные соединения:
 1-[N-(4-цианофенил)амино] -1H-1,2,4-триазол
 и -бром-п-ксилол.
 Элементный анализ (для $C_{17}H_{15}N_5$).
 Рассчитано: C(%) 70,57; H(%) 5,23; N(%)
 24,20.
 Найдено: C(%) 70,46; H(%) 5,28; N(%)
 24,12.
 Масс-спектрометрия (m/z): 289 (M^+).
 Спектр ядерного магнитного резонанса
 (CDCl $_3$, TMS внутренний стандарт)
 δ : 2,32 (3H, s), 4,85 (2H, s), 6,71 (2H,
 d, J=9 Гц), 7,11 (4H, s), 7,56 (2H, d, J=7
 Гц), 7,80 (1H, s), 8,01 (1H, s).
 Пример 73



5-[[N-(4-цианофенил)-N-(1H-1,2,4-триазол-
 1-ил)амино] метил] - бензофуразан.
 Исходные соединения:
 1-[N-(4-цианофенил)амино]-1H-1,2,4-триазол и
 4-бромметилбензофуразан.
 Элементный анализ (для $C_{16}H_{11}N_7O$).
 Рассчитано: C(%) 60,56; H(%) 3,49; N(%)
 30,90.
 Найдено: C(%) 60,51; H(%) 3,53; N(%)
 30,88.
 Масс-спектрометрия (m/z): 317 (M^+).
 Спектр ядерного магнитного резонанса
 (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)
 δ : 5,26 (2H, s), 6,75 (2H, d, J=9 Гц),
 7,68 (1H, d, J=9 Гц), 7,77 (2H, d, J=9 Гц),
 8,03 (1H, s), 8,08 (1H, d, J=9 Гц), 8,22 (1H,
 s), 8,89 (1H, s).
 Пример 74



5-[[N-(4-нитрофенил)-N-(1H-1,2,4-триазол-1-
 ил)амино]метил]-бензофуразан.
 Исходные соединения:
 1-[N-(4-нитрофенил)амино] -1H-1,2,4-триазол
 и 5-бромметилбензофуразан.
 Элементный анализ (для $C_{15}H_{11}N_7O_3$).
 Рассчитано: C(%) 53,41; H(%) 3,29; N(%)
 29,07.
 Найдено: C(%) 53,29; H(%) 3,32; N(%)
 29,16.
 Масс-спектрометрия (m/z): 337 (M^+).
 Спектр ядерного магнитного резонанса
 (DMSO- d_6 , TMS внутренний стандарт)
 δ : 5,33 (2H, s), 6,78 (2H, d, J=9 Гц),
 7,70 (1H, d, J=9 Гц), 8,07 (1H, s), 8,10
 (1H, d, J=9 Гц), 8,20 (2H, d, J=9 Гц), 8,26
 (1H, s), 8,95 (1H, s).
 Пример 75



5-[N-(4-тиазолилметил)-N-(4H-1,2,4-триазо
 л-4-ил)амино] бензофуразан.
 Исходные соединения:
 5-[N-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)амино]
 бензофуразан и 4-хлорметилтиазол.
 Элементный анализ (для $C_{10}H_9N_7OS$).
 Рассчитано: C(%) 48,15; H(%) 3,03; N(%)
 32,76; S(%) 10,71.
 Найдено: C(%) 48,05; H(%) 3,05; N(%)
 32,72; S(%) 10,60.

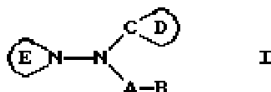
Масс-спектрометрия (m/z): 299 (M⁺).
Спектр ядерного магнитного резонанса (DMSO-d₆, TMS внутренний стандарт)
δ: 5,26 (2H, s), 7,04-7,06 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,01 (1H, d, J=9 Гц), 8,77 (2H, s), 9,11 (1H, s).

Состав для орального применения:
Сердцевина таблетки - Содержание (мг)
Соединение примера 15 - 1,0
Лактоза - 76,4
Кукурузный крахмал - 19,3
Гидроксипропилцеллюлоза - 3,0
Стеарат магния - 0,3
Итого - 100
Оболочка таблетки
Гидроксипропил метилцеллюлоза 2910 - 2,9

Полиэтиленгликоль 6000 - 0,4
Диоксид титана - 1,6
Тальк - 0,1
Итого - 5
В сумме - 105
Получение таблеток на 1 мг:
7 г соединения из примера 15 и 534,8 г лактозы смешали в полиэтиленовом мешке. Смесь перемешали и измельчили в дозирочной мельнице (производимого Hosakawa Micron Co.). 541,8 г измельченной смеси и 135,1 г кукурузного крахмала смешали до получения однородной массы с использованием оборудования (производимого Ohkawara Manufacturing Co.), осуществляющего гранулирование жидкости и покрытие ее оболочкой. Для гранулирования эту смесь обрызгали 210 г 10%-ного раствора гидроксипропилцеллюлозы. После высушивания образовавшиеся гранулы протерли через 20-ячеистое сито, к ним добавили 2,1 г стеарата магния. С помощью роторной машины, производящей таблетки (выпускаемой Hata Ironworks Co.), а также с использованием ступки 6,5 ммφ, 7,8R из этих гранул формировали таблетки весом в 100 мг. В оборудовании, предназначенном для покрытия оболочкой (производимом Freund Industrial Co.), таблетки обрызгали 350 г жидкости, образующей оболочку и содержащей 20,3 г гидроксипропилметилцеллюлозы, 2,8 г полиэтиленгликоля 6000, 11,2 г диоксида титана и 0,7 г талька, с получением покрытых пленкой таблеток с 5 мг оболочки на таблетку.

Формула изобретения:

1. Триазолилзамещенное соединение третичного амина общей формулы I



в которой А представляет собой простую связь или низшую алкиленовую группу;

В обозначает низший алкил, группу формулы



нафтил, пиридил, тиенил, тиазолил, бензотриазолил, хинолил, бензофуразанил или бензотиазолил, возможно замещенные одним или несколькими атомами галогена или низшими алкильными группами;

D-кольцо представляет собой группу формулы



или бензофуразанил;
Е кольцо обозначает 4H-1,2,4-триазольную группу или 1H-1,2,4-триазольную группу;

R¹ обозначает атом водорода, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, трифторметил, низший алкил или низшую алкоксигруппу;

R² обозначает атом водорода или атом галогена;

R³ обозначает атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, трифторметил или аминогруппу при условии, что если оба R¹ и R² являются атомами хлора, то А представляет собой метилен, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или его соль по п.1, отличающееся тем, что В представляет собой группу формулы



и D-кольцо представляет собой группу формулы



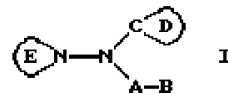
3. Соединение или его соль по п.2, отличающееся тем, что R² является атомом водорода.

4. Соединение или его соль по п.3, отличающееся тем, что R¹ является атомом галогена, цианогруппой или нитрогруппой, а R³ является цианогруппой или нитрогруппой.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой 4-[N-(4-бромбензил)-N-(4-цианофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол или его соль.

6. Соединение по п.1, отличающееся тем, что оно представляет собой 4-[N-(4-бромбензил)-N-(4-нитрофенил)амино]-4H-1,2,4-триазол или его соль.

7. Триазолилзамещенное соединение третичного амина общей формулы I



в которой А представляет собой простую связь или низшую алкиленовую группу;

В обозначает низший алкил, группу формулы



нафтил, пиридил, тиенил, тиазолил, бензотриазолил, хинолил, бензофуразанил или бензотиазолил, возможно замещенные одним или несколькими атомами галогена или низшими алкильными группами;

D-кольцо представляет собой группу формулы



или бензофуразанил,

Е-кольцо обозначает 4Н-1,2,4-триазольную группу или 1Н-1,2,4-триазольную группу;

R¹ обозначает атом водорода, атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, трифторметил, низший алкил или низшую алкоксигруппу;

R² обозначает атом водорода или атом галогена;

R³ обозначает атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, трифторметил или аминогруппу при условии, что если оба R¹ и R² являются атомами хлора, то А представляет собой метилен,

или же его соль в качестве ингибитора ароматазы.

8. Ингибирующая ароматазу фармацевтическая композиция, включающая в себя эффективное количество активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что активный

ингредиент представляет собой триазолил-замещенное соединение третичного амина формулы I или его соль по п.1.

Приоритет по пунктам и признакам:

- 5 02.09.91 - по пп.4 - 6 и по пп.1 - 3, 7 - 8, за исключением признаков пп.1, 7 и 8: D - бензофуразанильная группа; А - низшая алкиленовая группа; В - нафтил, тиенил или бензофуразанил, причем группа В может быть замещена одним или несколькими атомами галогена; R¹ - водород; R² - галоген, при условии, что если оба R¹ и R² являются атомами хлора, то А - метилен; по п.2: А - низшая алкиленовая группа; R¹ - водород; R² - галоид и при условии, что если оба R¹ и R² являются атомами хлора, то А - метилен; по п.3: А - низшая алкиленовая группа; R¹ - водород, которые имеют приоритет от 02.12.91.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

Тестируемое соединение	IC ₅₀
Соединение из примера 10	0,11 нМ
Соединение из примера 12	0,03 нМ
Соединение из примера 15	0,13 нМ
Контрольное соединение	0,41 нМ

Таблица 2

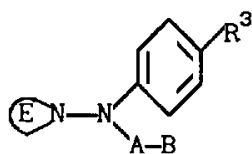
Тестируемое соединение	IC ₅₀ для соединения из примера 15	Контрольное соединение
Ингибирующая активность по отношению к ароматазе крыс (А)	0,37 нМ	1,83 нМ
Ингибирующая активность по отношению к альдостерону крыс (В)	2,25 мкМ	3,18 мкМ
Селективность (В/А)	6100	1700

Таблица 3

Тестируемое соединение	IC ₅₀
Соединение из примера 10	7,0 мкМ
Соединение из примера 15	4,0 мкМ
Контрольное соединение	1,6 мкМ

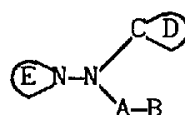
Таблица 4

Фармакологические данные для соединений по изобретению



Пр. №	Е кольцо	R ₃	A	B	in vitro	in vivo
4		CN	прост. связь	CH ₃	-	67 %
20		NO ₂	CH ₂		76 %	-
21		NO ₂			73 %	-
24		NO ₂			64 %	-
35		NO ₂			84 %	-
37		Br			-	49 %
41		CN			60 %	-
42		NO ₂			75 %	-
51		NO ₂			87 %	-
56		NO ₂			51 %	-
59		NO ₂			47 %	-
60		NO ₂			74 %	-
25		NO ₂	CH ₂		88 %	-
73		CN			86 %	-

Фармакологические данные для соединений по изобретению



Пр. №	Е кольцо	D кольцо	A	B	in vitro	in vivo
49			CH ₂		64 %	-
43					91 %	-
39					67 %	-
46					44 %	-
47					51 %	-
69			CH ₂		81 %	-
67					71 %	-
68					91 %	-

Эти эксперименты были осуществлены в соответствии со способами, приведенными в описании.

in vitro: % ингибирования ароматазы крыс заявленными соединениями в концентрации 10 нМ.

in vivo: % ингибирования продукции эстрадиола у крыс заявленными соединениями в дозе 0,3 мг/кг п.о.