



H U 0 0 0 2 2 0 8 6 3 B 1

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

220 863 B1

- (21) A bejelentés ügyszám: P 94 00611
(22) A bejelentés napja: 1992. 08. 27.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
248 268/91 1991. 09. 02. JP
344 011/91 1991. 12. 02. JP
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/JP 92/01089
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 93/05027

- (40) A közzététel napja: 1995. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 06. 28.

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 249/04

C 07 D 249/08
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
C 07 D 409/12
C 07 D 413/12
C 07 D 417/12
C 07 D 417/14
A 61 K 31/4192
A 61 K 31/4196
A 61 P 35/00

(72) Feltalálók:

Isomura, Yasuo, Kitasouma-gun, Ibaraki (JP)
Kawaminami, Eiji, Tsukuba-shi, Ibaraki (JP)
Kudo, Masafumi, Kitasouma-gun, Ibaraki (JP)
Okada, Minoru, Tsukuba-shi, Ibaraki (JP)
Yoden, Toru, Tsukuba-shi, Ibaraki (JP)

(73) Szabadalmas:

Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd., Tokió (JP)

(74) Képviselő:

Kerény Judit, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
Iroda Kft., Budapest

(54)

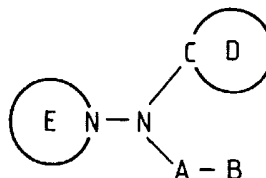
Triazolilezett tercier aminok, eljárás előállításukra
és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KIVONAT

- A találmány (I) általános képletű triazolilezett tercieramin-vegyületre vagy sójára vonatkozik, ahol
- A jelentése vegyértékvonal, rövid szénláncú alkilén- vagy karbonilcsoport,
- B jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben 1–2 halogénatommal, ciano-, nitro-, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport vagy adott esetben halogénatommal, nitro- vagy 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 5- vagy 6-tagú, 1–3 heteroatomot, mégpedig 1 vagy 3 nitrogénatomot és/vagy oxigén- vagy kénatomot tartalmazó heteroaromás csoport, amely adott esetben kondenzálva lehet benzolgyűrűvel,
- D gyűrű jelentése adott esetben halogénatommal, amino-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, 1–6 szénatomos alkanol-aminocsoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy benzofurazanicsoport; és
- E jelentése 4H-1,2,4-triazolil-1H-1,2,4-triazolil- vagy 1H-1,2,3-triazolil-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy D gyűrű nem 4-nitro-fenil-, 4-fluor-fenil- vagy 4-klór-fenil-csoport, ha E jelentése 1H-1,2,4-triazol-gyűrű, A jelentése $-\text{CH}-(\text{CH}_3)-$ és B jelentése 2,4-diklór-fenil-csoport, és D gyűrű nem 4-nitro-fenil-csoport, ha E jelentése 1H-1,2,4-triazol-gyűrű és A jelentése $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ és B jelentése 2,4-diklór-fenil-csoport.

A vegyületek aromatazsgátló hatással rendelkeznek, és ezért alkalmazhatók mellrák, emlőbetegség, endometriosis és prosztataátültetés stb. kezelésére, illetve megelőzésére.



(I)

HU 220 863 B1

A jelen találmány új triazolilsubstituírt tercieraminvegyületekre vonatkozik, melyek aromatazgaátló hatásuk folytán gyógyszerként használhatók.

Tekintettel az ösztrogén élő testben történő bioszintézisére, ismeretes, hogy egy enzim, az aromataz vesz részt a bioszintézis útjának utolsó lépésében. Az aromataz egy szteroid A gyűrűt aromatazál androgén anyaggal, és így ösztrogént képez. Ezáltal ennek az enzimhatásnak a gátlásával különböző betegségeket lehet megelőzni és gyógyítani, melyeket az ösztrogén okoz, mint kiváltó tényező.

Ennek a tudásnak az alapján eddig ajánlottak néhány aromatazgaátló vegyületet, ilyenek például az imidazolil- vagy triazolil- vagy piridilsubstituírt metilvegyületek, melyek leírása megtalálható a 236 940 és 293 978 számú közzétett európai szabadalmi bejelentésekben.

A találmány szerinti vegyületek azonban szerkezeti- leg határozottan különböznek abból a szempontból az ismert vegyületektől, hogy előbbieket, azaz a találmány szerinti vegyületek triazolilsubstituírt tercieramincsoportot tartalmaznak. Ilyen vegyületeket, tehát triazolilsubstituírt tercieramincsoportot tartalmazó vegyületeket eddig nem állítottak elő. Különösen nem volt eddig ismeretes a triazolilcsoport terminális aminocsoportjának közvetlen alkilezése, különösen arilezése.

A jelen találmány szerint új triazolilsubstituírt tercieraminvegyületeket állítunk elő, melyek az ismert vegyületektől szerkezeti- leg eltérnek, és a találmány továbbá optimális módszert is nyújt ezen vegyületek előállítására. Ezen kívül azt találtuk, hogy az új vegyületek kiváló aromatazgaátló hatással rendelkeznek.

A találmány szerint tehát (I) általános képletű triazolilsubstituírt tercieraminvegyületeket állítottunk elő, ahol

A jelentése egyszerű kötés, rövid szénláncú alkilcsoport vagy karbonilcsoport,

B jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben 1-2 halogénatommal, ciano-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport vagy adott esetben halogénatommal, nitro- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 5- vagy 6-tagú 1-3 heteroatomot, mégpedig 1-3 nitrogénatomot és/vagy oxigén- vagy kénatomot tartalmazó heteroaromás csoport, amely adott esetben kondenzálva lehet benzolgyűrűvel,

D gyűrű jelentése adott esetben halogénatommal, amino-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, 1-6 szénatomos alkanol-amino-csoporttal szubsztituált fenilcsoport vagy benzofurazanilcsoport, és

E gyűrű jelentése 4H-1,2,4-triazol-gyűrű, 1H-1,2,4-triazol-gyűrű vagy 1H-1,2,3-triazol-gyűrű, azzal a megkötéssel, hogy D gyűrű nem 4-nitro-fenil-, 4-fluor-fenil- vagy 4-klór-fenil-csoport, ha E jelentése 1H-1,2,4-triazol-gyűrű, A jelentése $-\text{CH}-(\text{CH}_3)-$ és B jelentése 2,4-diklór-fenil-csoport, és D gyűrű nem 4-nitro-fenil-csoport, ha E jelentése 1H-1,2,4-triazol-gyűrű és A jelentése $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ és B jelentése 2,4-diklór-fenil-csoport.

A találmány szerinti vegyületek közelebbi magyarázata később következik. A rövid szénláncú egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos csoportot jelöl.

A „rövid szénláncú alkilcsoport” tehát metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil- (amil)-csoport, izopentil-, neopentil-, tercpentil-, 1-metil-butil-, 2-metil-butil-, 1,2-dimetil-propil-, hexil-, izohexil-, 1-metil-pentil-, 2-metil-pentil-, 3-metil-pentil-, 1,1-dimetil-butil-, 1,2-dimetil-butil-, 2,2-dimetil-butil-, 1,3-dimetil-butil-, 2,3-dimetil-butil-, 3,3-dimetil-butil-, 1-etil-butil-, 2-etil-butil-, 1,1,2-trimetil-propil-, 1,2,2-trimetil-propil-, 1-etil-1-metil-propil-, 1-etil-2-metil-propil-csoport lehet. Ezek közül előnyös a metil-, etil-, propil-, izopropil- és a butilcsoport.

A „rövid szénláncú alkilén” kifejezés egyenes vagy elágazó láncú, 1-6 szénatomos csoportot jelöl, például metilén-, etilén-, propilén-, tetrametilén-, 2-metil-trimetilén-, 1-etil-etilén-, pentametilén-, 1,2-dietil-etilén-csoport. Ezek közül előnyös a metilén- és az etilén-csoport.

Az „5- vagy 6-tagú heteroaromás 1-3 heteroatomot, mégpedig 1-3 nitrogénatomot és/vagy oxigén- vagy kénatomot tartalmazó heterociklusos csoport” lehet furil-, tienil-, tiazolil-, tiadiazolil-, oxazolil-, imidazolil-, triazolil-, pirrolil-, piridil-, pirimidinil-, piridinilcsoport. A „biciklusos fuzionált heterociklusos csoport, melyben az előző heterogyűrű és benzolgyűrű van” lehet például benzotiazolil-, benzoxazolil-, kinolil-, izokinolil-, benzotriazolil- vagy benzofurazanilcsoport.

A fent említett „fenil- vagy naftilcsoport” vagy „5- vagy 6-tagú heteroaromás csoport, amely 1-3 heteroatomot, mégpedig 1-3 nitrogénatomot és/vagy oxigén- vagy kénatomot tartalmaz”, és a „biciklusos fuzionált heterociklusos gyűrű, amely az előző heterogyűrűből és benzolgyűrűből áll”, egy vagy több, előnyösen egy vagy két szubsztituenset hordozhat.

Szubsztituensként megemlíthetők például a halogénatom, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, aminocsoport, rövid szénláncú alkil- vagy alkoxicssoport, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-, rövid szénláncú alkanol-oxi-, rövid szénláncú alkanol-amino-csoport. Ezek közül előnyös a halogénatom, a ciano-, nitro-, trifluor-metil-, amino-, rövid szénláncú alkil-, rövid szénláncú alkoxi-, rövid szénláncú alkoxi-karbonil- vagy rövid szénláncú alkanol-amino-csoport. Még előnyösebb a halogénatom, a ciano- és a nitrocsoport.

A „halogénatom” fluoratomot, klóratomot, brómatomot és jódatomot jelenthet. A „rövid szénláncú alkoxicssoport” lehet metoxi-, etoxi-, propoxi-, izopropoxi-, butoxi-, izobutoxi-, szek-butoxi-, terc-butoxi-, pentil-oxi- (amil-oxi)-csoport, izopentil-oxi-, terc-pentil-oxi-, neopentil-oxi-, 2-metil-butoxi-, 1,2-dimetil-propoxi-, 1-etil-propoxi- vagy hexil-oxi-csoport. Ezek közül különösen előnyös a metoxi- és etoxicssoport.

A „rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoport” lehet metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-, propoxi-karbonil-, butoxi-karbonil-, terc-butoxi-karbonil-, pentil-oxi-karbonil-csoport; a „rövid szénláncú alkanol-amino-csoport” pedig lehet acetil-amino-, propionil-amino-, butiril-amino-, valeril-amino-, izovaleril-amino-csoport.

A találmány szerinti vegyületek könnyen képeznek sokat szervetlen vagy szerves savakkal, és a sók is rendelkeznek azzal az aromatáztató hatással, mint a megfelelő szabad bázisok. Előnyös sókként említhetők a szervetlen savak sói, például hidrokloridok, hidrobromidok, szulfátok, nitrátok, foszfátok, valamint a szerves savak sói, például oxalátok, fumarátok és tartarátok.

A vegyületekben lévő szubsztituensek fajtájától függően a vegyületek képezhetnek gyógyászati lag elfogadható sokat alkálifémekkel vagy alkáliföldfémekkel, például nátriummal, káliummal, magnéziummal vagy kalciummal is, vagy pedig szerves aminokkal képezhetnek sokat, például ammóniával vagy trietil-aminnal.

A vegyületekben a szubsztituensek fajtájától függően a vegyületek tartalmazhatnak egy aszimmetrikus szénatomot, és ide tartoznak az összes izomerek, például az aszimmetrikus szénatomon alapuló, optikailag aktív izomerek és diasztereomerek.

Ezen kívül a találmány szerinti vegyületek különböző hidratokat, szolvátokat és tautomereket is képezhetnek. A találmány magában foglalja az izolált hidratokat, szolvátokat vagy tautomereket, valamint ezek elegyét.

A találmány szerinti vegyületek különböző módszerekkel állíthatók elő attól függően, hogy milyen az alapváza a vegyületnek, és hogy milyen szubsztituenseket hordoznak. Néhány tipikus eljárást az alábbiakban részletezünk.

Első eljárás

1. reakcióvázlat

A reakcióvázlatban X jelentése halogénatom, aril-szulfonil-oxi- vagy rövid szénláncú alkil-szulfonil-oxi-csoport.

A (II) általános képletű N-amino-triazolból az (I) általános képletű célvegyületet a fent említett két módon kaphatjuk. A két módszerben mindegyik lépés szerint az aminocsoport alkilezése vagy acilezése, amelyet azonos módon lehet véghezvinni.

A fent említett reakciónak megfelelően megfelelő mennyiségű kiindulási anyagokat érintkeztetünk egymással, például olyan oldószerben, amely inert a reakcióban résztvevő reagensekkel szemben, például dimetil-formamid, dimetil-szulfoxid, tetrahidrofurán, dimetoxi-etán, acetón vagy metil-etil-keton, és a reakciót bázis jelenlétében hajtjuk végre. Bázisként használhatunk például nátrium-hidridet, nátrium-amidot, N-butil-lítiumot, kálium-t-butoxidot, nátriumot, nátrium-metoxidot, nátrium-etoxidot, nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot. A reakciót könnyen végrehajthatjuk szobahőmérsékleten.

Ebben az esetben az aril-szulfonil-oxi-csoport lehet például fenil-szulfonil-oxi- vagy benzil-szulfonil-oxi-csoport, és a rövid szénláncú alkil-szulfonil-oxi-csoport pedig rövid szénláncú alkilcsoporttal szubsztituált szulfonil-oxi-, például metil-szulfonil-oxi-, etil-szulfonil-oxi- vagy propil-szulfonil-oxi-csoport.

A második eljárást a 2. reakcióvázlat mutatja be.

A reakcióvázlatban A¹ jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, ahol a metilcsoportok száma eggyel

kisebb, mint A. Ugyanez a definíció a továbbiakban is érvényes.

A módszer szerint egy (II) képletű N-amino-triazolt (VII) általános képletű aldehiddel reagáltatunk, és a kapott (IX) képletű Schiff-bázist redukálva (XI) képletű vegyület keletkezik, ezt az első módszerhez hasonlóan alkilezzük vagy acilezzük, és így (Ia) képletű terméket kapunk. A Schiff-bázis-képző reakciót azeotrop víztávolítással végezzük, vagy hasonló módon, oldószerben, például metanolban, etanolban vagy hasonló alkoholban, vagy benzolban vagy toluolban, savkatalizátor jelenlétében. A redukciót ismert módon hajthatjuk végre, például nátrium-bór-hidrid, lítium-bór-hidrid vagy nátrium-bór-cianid-hidrid alkalmazásával. Oldószerként használhatunk alkoholt, például metanol, etanol vagy szerves oldószert, például ecetsavat vagy vizet, vagy ezek elegyét. A redukció során a Schiff-bázist nem szükséges izolálni, de egy redukálószer adhatunk a Schiff-bázist tartalmazó reakcióoldathoz a redukció levezetésére.

Harmadik előállítási eljárás

3. reakcióvázlat

A reakcióvázlatban R¹ jelentése amino-védőcsoport, Y jelentése halogénatom; B¹ és D¹ jelentése arilcsoport, 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, vagy biciklusos fuzionált heteroaromás csoport, amely az előző heterogyűrűből és egy benzolgyűrűből áll, amely nitroszubsztituált; B² jelentése arilcsoport, 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, vagy biciklusos fuzionált heteroaromás gyűrű, amely az előző heterogyűrűből és benzolgyűrűből áll, és amely aminocsoporttal szubsztituált; B³ jelentése arilcsoport, 5- vagy 6-tagú heteroaromás csoport, vagy biciklusos fuzionált heteroaromás csoport, amely az előző heterogyűrűből és benzolgyűrűből áll, és halogénatommal szubsztituált.

A módszer szerint (Ib) vagy (Ic) képletű halogén-szubsztituált vegyületeket kapunk.

Ily módon a (XIII) és (XVI) általános képletű vegyületet redukálva (XIV) vagy (XVII) képletű aminovegyületet kapunk, az aminovegyületet Sandmeyer-féle reakciónak vetjük alá, melynek során halogénatomot vezetünk a molekulába, a védőcsoportot eltávolítjuk, és (XV) vagy (XVIII) képletű vegyületet kapunk, és ezt reagáltatjuk (V) vagy (III) általános képletű vegyülettel, és az (IB) vagy (IC) képletű vegyületet kapjuk.

A (XIII) képletű vegyületet ismert kémiai redukcióval vagy katalitikusan redukáljuk.

Redukálószerként használhatunk fémeket, például ónt, cinket vagy vasat, katalitikus redukciós ként, ismert katalizátorokat alkalmazhatunk, például platinakatalizátort, például platinát vagy platina-oxidot, palládium-katalizátort, például palládium-feketét vagy palládium-oxidot, nikkelkatalizátorként Raney-nikkelt használunk.

A redukcióhoz oldószerként bármilyen ismert oldószer alkalmazható, például metanol, etanol, propanol, etil-acetát és ecetsav. A (XIII) vagy (XV) képletű vegyület nitrogénatomját ismert módon védhetjük acilvédőcsoporttal, például acetyl- vagy benzoilcsoporttal. A védőcsoport bevezetését úgy hajtjuk végre, hogy a vegyületet ecetsavanhidriddel, acetyl-kloriddal vagy

benzoi-kloriddal reagáltatjuk bázis, például nátrium-acetát, piridin, pikolin, lutidin, trimetil-amin vagy trietil-amin jelenlétében. Oldószerként használhatunk diklór-metánt, diklór-etánt, kloroformot, benzolt vagy toluolt. A reakciót oldószer nélkül is végezhetjük.

Az így kapott (XIV) vagy (XVII) általános képletű vegyületet Sandmeyer-reakciónak vethetjük alá úgy, hogy halogénatomot vezetünk a molekulába, majd a védőcsoportot eltávolítva (XV) vagy (XVIII) képletű vegyület keletkezik. A Sandmeyer-reakciót bármilyen ismert módon elvégezhetjük, például réz(I)-klorid, réz(I)-bromid vagy réz(I)-jodid és sósav, hidrogén-bromid, hidrogén-jodid vagy kénsav alkalmazásával. A reakcióhoz oldószerként használhatunk vizet, acetont, dioxánt vagy tetrahidrofuránt. A védőcsoport eltávolítását savas hidrolízissel, híg sósavval vagy híg kénsavval végezhetjük. Az így kapott (XV) és (V) vagy (III) képletű vegyület reakciójához az egyes és kettes eljárásához hasonló módszert alkalmazzuk.

Más előállítási eljárások:

(1) Ahol a találmány szerinti vegyületek szubsztituensként aminocsoportot tartalmaznak, ezek előállítását úgy végezzük, hogy a megfelelő nitrocsoportot tartalmazó találmány szerinti vegyületet redukáljuk. A reakció során egy szubsztituens alakítunk át ugyanolyan redukcióval, mint a harmadik eljárás során.

(2) Ahol a találmány szerinti vegyületek rövid szénláncú alkanoil-amino-csoportot tartalmaznak szubsztituensként, ezek előállítása úgy történhet, hogy a találmány szerinti vegyületet, amely aminocsoportot tartalmazó, ecetsavanhidriddel reagáltatjuk vagy hasonló reagenssel ismert módon.

(3) Ahol a találmány szerinti vegyületek a B szubsztituensben vagy B gyűrűként benzotriazolcsoportot tartalmaznak, ott a vegyületek előállíthatók úgy, hogy egy aminocsoportot vagy monoszubsztituált aminocsoportot tartalmazó vegyületet, amely a fenilgyűrűben a szomszédos szubsztituensként nitrocsoportot tartalmaz, redukálunk, a nitrocsoportot aminocsoporttá alakítjuk, majd a redukált vegyületet nátrium-nitrittel, kálium-nitrittel reagáltatva bezárjuk a gyűrűt, és így a vegyületben kialakítjuk a benzotriazolcsoportot.

Az így kapott vegyületeket ismert módon izolálhatjuk és tisztíthatjuk, például extrakcióval, kicsapással, frakcionált kromatográfiával, frakcionált kristályosítással, átkristályosítással stb. A találmány szerinti vegyületek sóit úgy állíthatjuk elő, hogy a szabad bázist sóképző reakciónak vetjük alá, és így kapjuk a kívánt sót.

A találmány szerinti vegyületek aromatazgátló hatást mutatnak. Az aromataz részt vesz az ösztrogén androgénből történő bioszintézisében. A találmány szerinti vegyületeket tehát olyan betegségek kezelésére használhatjuk, amelyeknél az ösztrogén kiváltó tényezőként vesz részt, ilyen például a mellrák, az emlőbetegség, endometrioszis, prosztatatúltengés, mióma és a méhtest rákja.

Irodalom:

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

J. Steroid Biochem., Molec. Biol., 37, (3) 335 (1990);
Br. J. Cancer, 60, 5 (1989);
Endocrinology, 126 (6) 3263 (1990);
The Journal of Pharmacology and Experimental
Therapeutics, 244, (2) (1988);
Endocrinol. Japan, 37, (5) 719 (1990);
Steroids, 50, 1 (1987).

Kísérleti módszer

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatását az alábbi vizsgálatokkal azonosítjuk.

(1) Aromataz in vitro gátlás:

(a) Patkánypetefészekből kapott aromataz gátlása

A hatást J. Biol. Chem., 249, 5364 (1974) irodalmi helyen leírt módszerrel mértük.

A tesztvegyület IC_{50} -értékét az aromatazgátlásnál a 3H_2O gátláson alapítva határoztuk meg, amely a $[1,2-^3H]$ -androsztendionból szabadul fel patkánypete-mikroszómákban.

(b) Humán méhlepényből kapott aromataz gátlása

A hatást az Endocrine Research, 16, (2) 253 (1990) irodalmi helyen leírt módszerrel mértük.

A tesztvegyület gátló hatását a humán méhlepény mikroszómákban $[1,2-^3H]$ -androsztendionból felszabadult 3H_2O gátlásán alapulva határoztuk meg.

(2) Aromataz hatás in vivo gátlása

60 g nem érett Wistar nőstény patkányoknak szubkután 100 IU/patkány-kanca szérumgonadotropin (PMSG) fecskendeztünk be. 72 óra múlva a tesztvegyületet 0,5 ml 20%-os polietilén-glikol vizes oldatban feloldva adagoljuk a patkánynak. Kontrollként 20% polietilén-glikolt tartalmazó vizes oldatot adagoltunk. Az adagolás után 3 órával a patkányokat lefejezéssel és kivéreztetéssel leöltük, és a petefészkeket eltávolítottuk. A petefészek ösztadiol-tartalmát RIA-val mértük.

(3) Tumorelles hatás

A tesztvegyület tumorelles hatását mellrákra dimetil-benzantracénnel (DMBA) indukált nőstény Sprague-Dawley-patkány-tumornál mértük.

(4) Aldoszteontermelés in vitro és in vivo gátlása

(a) Aldoszteontermelés in vitro gátlása

A hatást J. Vet. Pharmacol., Therap., 11, 345 (1988) szakirodalmi helyen leírtak szerint mértük. A tesztvegyület gátló hatását az aldoszteontermelés gátlásának alapján határoztuk meg, mely aldoszteont a patkány-mellékvesével tenyésztett sejtek első generációjának ACTH általi stimulálásával termelünk. Az aldoszteon mennyiségét RIA-val mértük.

(b) Aldoszteontermelés in vivo gátlása patkányokon

A gátló hatást J. Steroid Biochem., 34, 567 (1989) szakirodalmi helyen leírt módszerrel mértük. A tesztvegyület gátló hatásának meghatározása úgy történik, hogy a vér aldoszteongátlását növeljük ACTH-val stimulálva patkányon. Az aldoszteon mennyiségét RIA-val mértük.

(5) *In vitro* cortisoltermelés gátlása

A gátló hatást az *Endocrinology* 114, (2) 486 (1984) módszere szerint mértük. A tesztvegyület gátló hatásának meghatározása a cortisoltermelés gátlásának alapján történik, amely a nyúlmellékvesével tenyésztett sejtek első generációjának ACTH általi stimulálásával termelődik. A cortisol mennyiségét RIA-val mértük.

Kísérleti eredmények

A fenti kísérletek eredményeit az alábbiakban mutatjuk be.

1. Humán méhlepény mikroszómákban kimutatott *in vitro* aromataz gátlás:

Hatás

A humán méhlepény mikroszómákból kapott aromataz *ex vivo* gátlásának IC_{50} -értékét a fent leírt kísérleti módszernek megfelelően kaptuk (1–b), és a kapott eredmények az 1. táblázatban találhatók.

1. táblázat

Tesztvegyület	IC_{50}
10. példa szerinti vegyület	0,11 nmol
12. példa szerinti vegyület	0,03 nmol
15. példa szerinti vegyület	0,13 nmol
Kontrollvegyület	0,41 nmol

Kontrollvegyület: 20 (b) példa szerinti vegyület, a 236 940 számú közzétett európai szabadalmi bejelentés szerinti vegyület, az alábbiakban is ezt a vegyületet használjuk.

A fenti eredményekből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyületek lényegesen nagyobb *in vitro* aromatazgátló hatást mutatnak humán méhlepény mikroszómákban, mint a kontrollvegyület.

2. Patkánypetefészek-aromataz *in vitro* gátlásának szelektivitása és *in vitro* aldosterontermelés patkányban

Szelektivitás

A patkányaromataz *in vitro* gátlásának IC_{50} -értékeit és a patkányaldosteron-termelés *ex vivo* gátlásának IC_{50} -értékeit a fent leírt (1–a) és (4–a) kísérleti módszerekkel mértük. A szelektivitást számítással kaptuk. Az eredményeket a 2. táblázat szemlélteti. A szelektivitás a patkányaldosteron-termelés IC_{50} -értékének a patkányaromataz IC_{50} -értékéhez viszonyított arányát jelöli.

2. táblázat

Tesztvegyület	15. példa szerinti vegyület IC_{50} -értéke	Kontrollvegyület
Patkányaromataz-gátló hatás (A)	0,37 nmol	1,83 nmol
Patkányaldosteron-gátló hatás (B)	2,25 μ mol	3,18 μ mol
Szelektivitás (B/A)	6100	1700

A fenti eredményekből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyület lényegesen nagyobb patkányaromataz *in vitro* gátló hatást mutatott, mint a kontrollvegyület. Ezen kívül mindkét vegyület majdnem azonos *in vitro* patkányaldosterontermelés-gátló hatást mutatott.

Ezért az *in vitro* aromatazgátló hatás szelektivitása az *in vitro* aldosterontermelés-gátló hatáshoz képest (B/A) a 15. példa szerinti vegyületnél 6100, és a kontrollvegyületnél 1700. Ez azt jelenti, hogy a találmány szerinti vegyület kiemelkedően kis befolyást gyakorol az aldosterontermelő rendszerre, és ezért igen szelektív aromataz inhibitor.

Az aldosteron, amely mint ásványi kortikoid ismeretes, néhány biológiai hatással rendelkezik. Ismeretes, hogy az aldosterontermelés gátlása bizonyos káros mellékhatással jár, ilyen a vérnyomáscsökkenés és az ortosztatikus hipotenzió, amely a testfolyadék csökkenésének következménye, valamint az abnormális elektrolit egyensúly következménye, melyet a testben lévő káliumionok vesztesége okoz. Ennek megfelelően, minthogy a találmány szerinti vegyület nagy enzimszelektivitású aromataz inhibitor, ugyanakkor kevésbé gátolja az aldosterontermelést, ezért a találmány szerinti vegyület igen biztonságos és kevesebb káros mellékhatással rendelkezik.

3. Aldosterontermelés *in vivo* gátlása patkányban

A (4–b) fent leírt kísérleti módszerrel patkányokban mértük az aldosterontermelés-gátló hatást. Amikor a tesztvegyületet 10 mg/kg dózisban adagoltuk 5 patkánynak, a patkányokban 37%-os aldosterontermelés-gátlás volt megfigyelhető, ami a kontrollhoz képest igen jelentős.

Amikor 100 mg/kg, azaz tízszeres dózist adagoltunk a 10., 12. és 15. példa szerinti vegyületekből, és tesztcsoportonként 5 patkánynak adagoltuk, akkor nem tapasztaltunk jelentős aldosterontermelés-gátlást. Az érték statisztikai szignifikanciáját egyirányú ANOVA módszerrel analizáltuk. Az eredmények azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyületek igen biztonságos vegyületek, és kevés káros mellékhatást mutatnak az *in vivo* tesztekben is.

4. Cortisoltermelés *in vitro* gátlása nyúlban

A cortisoltermelés *in vitro* gátlásánál a vegyületek IC_{50} -értékeit az 5. kísérleti módszerrel kaptuk, és az eredményeket a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat

Tesztvegyület	IC_{50}
10. példa szerinti vegyület	7,0 μ mol
15. példa szerinti vegyület	4,0 μ mol
Kontrollvegyület	1,6 μ mol

A fenti eredményekből nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti vegyületek lényegesen kisebb *in vitro* cortisoltermelést gátló hatást mutatnak nyúlban, mint a kontrollvegyület. Ismeretes, hogy a cortisoltermelés gát-

lása különböző káros mellékhatásokkal jár, ilyen a vércukorcsökkenés, idegrendszeri működési zavarok, stressznövekedés és gyulladásnövekedés. Ennek megfelelően, minthogy a találmány szerinti vegyületek gyenge cortisolgátló hatást mutatnak, ezért kevésbé káros mellékhatásokat okoznak, mint a kontrollvegyület.

5. Aromatáz hatás in vivo gátlása

Az aromatáz hatás gátló hatását patkányon mértük a fenti 2. kísérleti módszerrel. A találmány szerinti vegyület minimális hatásos dózisa 0,001 mg/kg.

6. Tumorelles hatása

A fenti (3) kísérleti módszerrel a találmány szerinti vegyületek a már létező tumorok visszaszorítását vagy regresszióját mutatják napi 0,04–1,0 mg/kg orális dózissal.

7. Anyagcsere:

A 15. példa szerinti vegyület 3 mg/kg dózist orálisan adagoltuk a tesztpatkányoknak, és a nem változott vegyület maximális koncentrációja (C_{max}) plazmában 2,88 $\mu\text{g/ml}$, és az extinció felezési idő ($T_{1/2}$) 11 óra. Az eredményekből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyület kiváló orális felszívódással rendelkezik, és a felszívódott vegyület hatása hosszan tartó. Így a vegyületet mint gyógyszert eredményesen alkalmazhatjuk.

A fenti célokra alkalmazott (I) általános képletű vegyületeket és nemtoxikus sóikat vagy hidrátjaikat általában orálisan vagy parenterálisan adagolhatjuk. A dózis mennyisége a beteg korától, testtömegétől és általános egészségi állapotától függ, valamint befolyásoló tényező a gyógyító hatás, az adagolás módja és a kezelési idő. Általában 0,1–100 mg/felnőtt/nap a napi dózis, előnyösen 1–10 mg/felnőtt/nap, orális adagolás esetén és az adagolás vagy egyszerre, vagy naponta többszöri dózissal elosztva történik, vagy pedig parenterális adagolásnál 0,1–100 mg/felnőtt/nap a dózis egyszerre, vagy pedig többszöri adagban, vagy pedig folyamatos intravénás injekció esetén 1–24 óra hosszat naponta. Minthogy a találmány szerinti vegyület adagolása változhat, a különböző körülmények függvényében, néhány esetben a fent definiáltnál kisebb dózis is elegendő.

Az orális adagolás esetén a szilárd készítmények formája lehet tableta, por és granulátum, a szilárd készítményekben egy vagy több hatóanyagot elkeverünk legalább egy inerti hígítóval, például laktózzal, mannittal, glükózzal, hidroxipropil-cellulózzal, finom kristályos cellulózzal, keményítővel, polivinil-pirrolidonnal, magnézium-aluminát-metaszilikáttal. A készítmény adott esetben más adalékokat is tartalmazhat, mint az inerti hígító, például kenőanyagot, például magnézium-sztearátot, szét-esést elősegítő szert, például kalcium-glükolat-cellulózt, stabilizálószer, például laktózt, oldási segédanyagot, például glutaminsavat vagy aszparaginsavat, és az adagolás ismert módon történik. A tablettákat és pirulákat adott esetben bevonhatjuk egy gyomorban oldódó, vagy enteroszolvens anyagból álló filmmel, az enteroszolvens anyag lehet szacharóz, zselatin, hidroxipropil-cellulóz, hidroxipropil-metil-cellulóz, ftalát.

A találmány szerinti folyékony, orális adagolásra alkalmas készítmény lehet gyógyászatilag elfogadható emulzió, oldat, szuszpenzió, szirup, elixír és tartalmazhat ismert inerti hígítószereket, például tiszta vizet vagy etanolt. A készítmény tartalmazhat továbbá az inerti hígítószereken kívül más segédanyagokat is, például nedvesítőszer, szuszpendálószer, édesítő-, ízesítőszer, aromát vagy fertőtlenítőszer.

A találmány szerinti parenterális adagolásra alkalmas injekciókészítmény sterilizált vizes vagy vízmentes oldat, szuszpenzió vagy emulzió lehet. A vizes oldat és szuszpenzió például injektálható desztillált vizet és fiziológiai sóoldatot tartalmazhat. A vízmentes oldat és szuszpenzió tartalmazhat például propilénlikolt, polietilénlikolt, növényi olajokat, például olívaolajat, alkoholokat, például etanolt, poliszorbát 80-at. Az ilyen készítmény további segédanyagokat is tartalmazhat, például fertőtlenítőszer, nedvesítőszer, emulgeáló- vagy diszpergálószer, stabilizálószer, például laktózt, oldási segédanyagot, például glutaminsavat vagy aszparaginsavat. A készítmény sterilizált, például úgy, hogy baktérium-visszatartó szűrőn keresztül leszűrjük, miközben mikrobicidet is adagolunk, vagy pedig fénybesugárzást alkalmazunk. Először egy sterilizált szilárd készítményt állítunk elő, ezt feloldhatjuk sterilizált vízben vagy sterilizált injektálható oldószerben, és így alkalmazás előtt injekciós készítményt kapunk.

A találmány további részleteit az alábbi példákkal illusztráljuk. A kiindulási anyagok előállítását a referenciapéldákban írjuk le.

1. referenciapélda

(1) képletű vegyület

80 ml benzolt hozzáadunk 8,4 g 4-amino-1,2,4-triazolhoz, 13,1 g para-ciano-benzaldehidhez és 1,9 g para-toluolszulfonsav-monohidrátához, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 4 óra hosszat azeotrop dehidratációs körülmények között melegítjük. Hűtés után a kristályokat, melyek kiválnak, leszűrjük, és kvantitatív

kapjuk a 4-[(4-ciano-benzilidén)-amino]-4H-1,2,4-triazolt.

Tömegspektrum (m/z): 198 ($M^+ + 1$).

2. referenciapélda

(2) képletű vegyület

2,52 g 4-amino-1,2,4-triazolt hozzáadunk kis részletekben 1,2 g nátrium-hidrid dimetil-szulfoxidos szuszpenziójához. Az adagolás szobahőmérsékleten történik. 3 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, majd egyszerre hozzáadunk 1,21 g 4-fluor-benzonitrilt, és még 1 óra hosszat keverjük. Az oldathoz vizet adunk, és az elegyet ezután etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott kristályokat etil-acetáttal mossuk, 1,09 g 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk.

NMR-spektrum ($\text{DMSO}-d_6$, TMS belső standard)

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

Tömegspektrum (m/z): 185 (M^+).

3. referenciapélda

A 2. referenciapéldában leírt módon kapjuk a (3) képletű vegyületet, azaz 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt. Kiindulási vegyületek: 4-amino-1,2,4-triazol és 4-fluor-nitro-benzol.

NMR-spektrum (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

δ 6,53–6,70 (2H, m), 8,08–8,31 (2H, m), 8,88 (2H, s), 10,52 (1H, s)

Tömegspektrum (m/z): 205 (M^+)

4. referenciapélda

A 2. referenciapéldában leírt módon kapjuk a (4) képletű vegyületet, azaz 1-[(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazolt.

Kiindulási vegyületek: 1-amino-1,2,4-triazol és 4-fluor-benzonitril.

NMR-spektrum (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

δ 6,56 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,70 (2H, d, $J=9$ Hz), 8,18 (1H, s), 8,82 (1H, s), 10,51 (1H, széles s).

Tömegspektrum (m/z): 185 (M^+)

5-1. referenciapélda

A 2. referenciapélda szerint kapjuk az (5) képletű 1-[(4-nitro-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazolt.

Kiindulási vegyületek: 1-amino-1,2,4-triazol és 4-fluor-nitro-benzol.

NMR-spektrum (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

Tömegspektrum (m/z): 205 (M^+)

5-2. referenciapélda

(6) képletű vegyület

2,28 g nátrium-bór-hidridet fokozatosan hozzáadunk 9,85 g 4-[(4-ciano-benzilidén)-amino]-4H-1,2,4-triazol 100 ml metanollal készített szuszpenziójához jeges hűtés közben. A hozzáadott vegyületet az 1. referenciapélda szerint állítottuk elő. A reakcióelegyet ugyanezen a hőmérsékleten keverjük 1 óra hosszat, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékhoz egy-mást követően kisózás céljából vizet és nátrium-kloridot adagolunk, és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatografáljuk, és nyerskristályokat kapunk kloroform/metanol 15:1 arányú elegyből, az eluátumot kloroformmal mosva 4,2 g 4-[(4-ciano-benzil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk.

Fizikokémiai tulajdonságok:

Tömegspektrum (m/z): 199 (M^+)

NMR-spektrum (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

1. példa

(7) képletű vegyület

Katalitikus mennyiségű Raney-nikkelt hozzáadunk 3,74 g 4-[N-(4-bróm-benzil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt tartalmazó 50 ml etanolos oldathoz, és az elegyet 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékle-

ten hidrogéngáz jelenlétében. A katalizátort leszűrjük, majd a kapott szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk, a maradékot szilikagél oszlopon kromatografálással tisztítjuk. 1,1 g 4-[N-(4-amino-fenil)-N-(4-bróm-benzil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk kloroform és metanol 50:1 arányú elegyével eluálva.

Tömegspektrum (m/z): 344 (M^+)

NMR-spektrum (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

δ : 4,71 (2H, s), 4,98 (2H, széles), 6,52 (2H, d), $J=9$ Hz), 6,85 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,26 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,48 (2H, d, $J=9$ Hz), 8,73 (2H, s).

2. példa

(8) képletű vegyület

0,3 g 2. referenciapélda szerint kapott 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt hozzáadunk kis részletekben 65 mg nátrium-hidrid 5 ml N,N-dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten. Az adagolás befejezése után az elegyet 30 percig keverjük 50 °C hőmérsékleten, majd lehűtjük. 0,20 g 4-fluor-benzonitrilt tartalmazó 5 ml N,N-dimetil-formamidos oldatot csepegtetünk hozzá. Az adagolás befejezése után az elegyet 5 óra hosszat keverjük 100 °C hőmérsékleten. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékhoz vizet adagolunk, és az elegyet kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatografálva tisztítjuk, és a nyerskristályokat kinyerjük kloroform/metanol 100:1 arányú elegyével eluálva.

A nyerskristályokat etil-acetátból átkristályosítjuk és 0,28 g 4-[bis(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk.

Elemanalízis a $C_{16}H_{10}N_6$ képletre számítva:

Számított: C%=67,13, H%=3,52, N%=29,35;

Talált: C%=66,92, H%=3,62, N%=29,23.

Tömegspektrum (m/z): 286 (M^+)

NMR-spektrum ($CDCl_3$, TMS belső standard)

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

3. példa

A 2. példa szerinti módon kapjuk a (9) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Ciano-fenil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási vegyületek: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-fluor-nitro-benzol

Elemanalízis a $C_{15}H_{10}N_6O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=58,82, H%=3,29, N%=27,44;

Talált: C%=58,79, H%=3,46, N%=27,37.

Tömegspektrum (m/z): 307 (M^+)

NMR-spektrum ($CDCl_3$, TMS belső standard)

δ : 6,98–7,16 (4H, m), 7,72 (2H, d, $J=9$ Hz), 8,26 (2H, d, $J=9$ Hz), 8,46 (2H, s).

4. példa

A 2. példa szerinti módon kapjuk a (10) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Ciano-fenil)-N-metil-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási vegyületek: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és metil-jodid.

Elemanalízis a $C_{10}H_9N_5$ képletre számítva:

Számított: C%=60,29, H%=4,55, N%=35,15;

Talált: C%=60,24, H%=4,66, N%=35,12.

Tömegspektrum (m/z): 199 (M⁺)

NMR-spektrum (CDCl₃, TMS belső standard)

δ: 3,56 (3H, s), 6,60 (2H, d, J=9 Hz), 7,60 (2H, d, J=9 Hz), 8,41 (2H, s).

5. példa

A 2. példa szerinti módon kapjuk a (11) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Ciano-fenil)-N-propil-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és metil-jodid.

Elemanalízis a $C_{12}H_{13}N_5$ képletre számítva:

Számított: C%=63,42, H%=5,77, N%=30,82;

Talált: C%=63,41, H%=5,82, N%=30,77.

Tömegspektrum (m/z): 227 (M⁺), 198.

NMR spektrum (CDCl₃, TMS belső standard)

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

6. példa

A 2. példa szerinti módon kapjuk a (12) képletű vegyületet.

4-Ciano-N-(4-ciano-fenil)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-benzamid

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-ciano-benzoil-klorid

Elemanalízis a $C_{17}H_{10}N_6O$ képletre számítva:

Számított: C%=64,96, H%=3,21, N%=26,74;

Talált: C%=64,81, H%=3,35, N%=26,72.

Tömegspektrum (m/z): 314 (M⁺)

NMR-spektrum (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

7. példa

A 2. példa szerinti módon kapjuk a (13) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Ciano-fenil)-N-(2,4-dinitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 2,4-dinitro-fluor-benzol

Elemanalízis a $C_{14}H_9N_7O_6$ képletre számítva:

Számított: C%=45,29, H%=2,44, N%=26,41;

Talált: C%=45,25, H%=2,55, N%=26,40.

Tömegspektrum (m/z): 371 (M⁺)

NMR-spektrum (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

8. példa

A 2. példa szerinti módon kapjuk a (14) képletű vegyületet.

4-[bis(4-Nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási vegyületek: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-fluor-nitro-benzol

Elemanalízis a $C_{14}H_{10}N_6O_4$ képletre számítva:

Számított: C%=51,54, H%=3,09, N%=25,76;

Talált: C%=51,59, H%=3,14, N%=25,80.

Tömegspektrum (m/z): 326 (M⁺)

NMR-spektrum (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

9. példa

(15) képletű vegyület

(i) A 2. példa szerinti eljárással járunk el, azzal az elteréssel, hogy 4-fluor-benzonitril helyett 4-fluor-2-metil-amino-nitro-benzolt használunk, és 4-[N-(4-ciano-fenil)-N-[(3-metil-amino-4-nitro)-fenil]-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk.

NMR-spektrum (CDCl₃, TMS belső standard)

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

Tömegspektrum (m/z): 335 (M⁺)

(ii) 30 ml metanolt és 1 g Raney-nikkelt hozzáadunk az (i) pont szerint kapott 1,8 g 4-[N-(4-ciano-fenil)-N-[(3-metil-amino-4-nitro)-fenil]-amino]-4H-1,2,4-triazolhoz, és az elegyet hidrogénatmoszférában atmoszferikus nyomáson katalitikus redukciónak vetjük alá. A Raney-nikkel eltávolítása, és az oldószer csökkentett nyomáson történő ledesztillálása után a kívánt 4-[N-(4-amino-3-metil-amino)-fenil]-N-(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk kvantitatív termeléssel. Ezt feloldjuk 30 ml 6 n sósavban, hozzácsépegtetünk 5 °C alatti hőmérsékleten 2 ml vizes, 0,37 g nátrium-nitrilből készített oldatát, az adagolás után a reakcióelegyet 5 °C alatt 30 percig keverjük, majd vizes nátrium-hidroxid-oldattal meglúgosítjuk. Etil-acetáttal extraháljuk a szerves fázist, amely elválik, vízzel mossuk, és vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagél oszlopon kromatografálva tisztítjuk, etil-acetát és metanol 100:1 arányú elegyével eluálva nyerskristályokat kapunk. Ezeket etil-acetátból átkristályosítva 0,17 g 6-[N-(4-ciano-fenil)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-1-metil-1H-benzotriazol keletkezik.

NMR-spektrum (CDCl₃+DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

Tömegspektrum (m/z): 316 (M⁺), 220.

10. példa

(16) képletű vegyület

0,37 g 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol (3. referenciapélda) 20 ml 2-butanonnal készített szuszpenzióához egymás után hozzáadunk 0,83 g (kálium-karbonát)anhidridet, 1,30 g para-nitro-benzil-bromidot és katalitikus mennyiségű jodidot szobahőmérsékleten,

és az elegyet 2 óra hosszat melegítjük visszafolyatós hűtő alatt. Lehűtés után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékhoz megfelelő mennyiségű vizet adunk, melyet utána etil-acetáttal többször extrahálunk. Az etil-acetátos fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélen oszlopkromatografáljuk, kloroform és metanol 100:1 arányú elegyével eluálva nyerskristályokat kapunk. Az így kapott nyerskristályokat etanolból átkristályosítjuk, és 0,28 g 4-[N-(4-nitro-benzil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk.

Elemanalízis a $C_{15}H_{12}N_6O_4$ képletre számítva:

Számított: C%=52,94, H%=3,55, N%=24,70;

Talált: C%=52,94, H%=3,62, N%=25,02.

Tömegspektrum (m/z): 340 (M^+)

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

11. példa

A 10. példában leírt módon kapjuk a (17) képletű vegyületet:

4-[N-(4-Ciano-benzil)-N-(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-ciano-benzil-bromid.

Tömegspektrum (m/z): 300 (M^+).

NMR ($CDCl_3$, TMS belső standard)

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

12. példa

(18) képletű vegyület

8 ml acetonitrilt hozzáadunk 0,63 g 4-[N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolhoz, 0,82 g 4-bróm-benzil-bromidhoz és 0,62 g vízmentes kálium-karbonáthoz, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, és ezt kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázist elválik, majd ezt vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografáljuk. Kloroform és metanol 100:1 arányú elegyével eluálva kapjuk a nyerskristályokat, melyeket acetontól átkristályosítunk. 0,71 g 4-[N-(4-bróm-benzil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk.

Olvadáspont: 241 °C.

Elemanalízis a $C_{15}H_{12}BrN_5O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=48,15, H%=3,23, N%=18,72, Br%=21,35;

Talált: C%=48,21, H%=3,17, N%=18,97, Br%=21,50.

Tömegspektrum (m/z): 374 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

13. példa

A 10. példa szerint állítjuk elő a (19) képletű 4-[N-(4-metil-benzil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt. Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-metil-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{16}H_{15}N_5O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=62,13, H%=4,89, N%=22,64;

Talált: C%=61,87, H%=5,00, N%=22,43.

Tömegspektrum (m/z): 309 (M^+).

10 NMR ($CDCl_3$, TMS belső standard)

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

14. példa

A 10. példa szerint állítjuk elő a (20) képletű 4-[N-(4-metoxi-benzil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt.

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és p-metoxi-benzil-klorid.

Elemanalízis a $C_{16}H_{15}N_5O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=59,07, H%=4,65, N%=21,53;

Talált: C%=59,05, H%=4,61, N%=21,50.

Tömegspektrum (m/z): 325 (M^+).

25 NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

15. példa

(21) képletű vegyület

40 ml acetonitrilt hozzáadunk 3,15 g 4-[N-(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolhoz, 4,25 g 4-bróm-benzil-bromidhoz és 3,52 g vízmentes kálium-karbonáthoz, és az elegyet 2 óra hosszat keverjük szobahőmérsékleten. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékhoz vizet adagolunk, melyet azután kloroformmal extrahálunk. A kloroformos fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografáljuk. Kloroform és metanol 100:1 arányú elegyével eluálva nyerskristályokat kapunk. Ezeket etanolból átkristályosítjuk. 3,92 g 4-[N-(4-bróm-benzil)-N-(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk.

Olvadáspont: 203 °C.

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}BrN_5$ képletre számítva:

Számított: C%=54,26, H%=3,41, N%=19,77, Br%=22,56;

50 Talált: C%=53,96, H%=3,48, N%=19,72, Br%=22,56.

Tömegspektrum (m/z): 354 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

16. példa

60 A 10. példa szerint állítjuk elő a (22) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Nitro-fenil)-N-(4-tiazolil-metil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)]-amino-4H-1,2,4-triazol és 4-(klór-metil)-triazol

Elemanalízis a $C_{12}H_{10}N_6O_2S$ képletre számítva:

Számított: C%=47,68, H%=3,33, N%=27,80, S%=10,61;

Talált: C%=47,51, H%=3,45, N%=27,75, S%=10,45.

Tömegspektrum (m/z): 302 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

17. példa

A 10. példa szerint állítjuk elő a (23) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Fluor-benzil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)]-amino-4H-1,2,4-triazol és p-fluor-benzil-bromid

Elemanalízis a $C_{15}H_{12}FN_5O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=57,51, H%=3,86, N%=22,35, F%=6,06;

Talált: C%=57,44, H%=3,98, N%=22,37, F%=5,85.

Tömegspektrum (m/z): 313 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

18. példa

A 10. példa szerint állítjuk elő a (24) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Klór-benzil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és p-klór-benzil-bromid

Elemanalízis a $C_{15}H_{12}ClN_5O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=54,64, H%=3,67, N%=21,24, Cl%=10,75;

Talált: C%=54,59, H%=3,85, N%=21,13, Cl%=10,72.

Tömegspektrum (m/z): 329 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

19. példa

A 10. példa szerint állítjuk elő a (25) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Jód-benzil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)]-amino-4H-1,2,4-triazol és p-jód-benzil-klorid.

Elemanalízis a $C_{15}H_{12}IN_5O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=42,77, H%=2,87, N%=16,63, I%=30,13;

Talált: C%=42,68, H%=3,01, N%=16,46, I%=30,26.

Tömegspektrum (m/z): 422 (M^+ + 1).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

20. példa

10 A 10. példa szerint állítjuk elő a (26) képletű vegyületet.

2-[[N-(4-Nitro-fenil)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-metil]-kinolin

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 2-(klór-metil)-kinolin.

Elemanalízis a $C_{18}H_{14}N_6O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=62,42, H%=4,07, N%=24,26;

Talált: C%=62,42, H%=4,22, N%=24,30.

Tömegspektrum (m/z): 347 (M^+ + 1).

20 NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

21. példa

A 10. példa szerint állítjuk elő a (27) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Nitro-fenil)-N-(4-piridil-metil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-pikolil-klorid.

Elemanalízis a $C_{14}H_{12}N_6O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=56,75, H%=4,08, N%=28,36;

35 Talált: C%=56,67, H%=4,23, N%=28,36.

Tömegspektrum (m/z): 297 (M^+ + 1).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

22. példa

A 10. példa szerint állítjuk elő a (28) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Ciano-fenil)-N-(5-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-nitro-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}N_6O_2$ képletre számítva:

50 Számított: C%=60,00, H%=3,78, N%=26,24;

Talált: C%=59,75, H%=3,71, N%=26,28.

Tömegspektrum (m/z): 320 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

23. példa

60 A 10. példa szerint állítjuk elő a (29) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Ciano-benzil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-ciano-benzil-bromid

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}N_6O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=60,00, H%=3,78, N%=26,24;

Talált: C%=59,94, H%=3,98, N%=26,21.

Tömegspektrum (m/z): 320 (M^+ , EI).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

24. példa

A 10. példa szerint állítjuk elő a (30) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Nitro-fenil)-N-[4-(trifluor-metil)-benzil]-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-(trifluor-metil)-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}F_3N_5O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=52,90, H%=3,33, N%=19,28, F%=15,69;

Talált: C%=52,88, H%=3,36, N%=19,38, F%=15,60.

Tömegspektrum (m/z): 363 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

δ : 5,27 (2H, s), 6,78 (2H, d, J=7 Hz), 7,59 (2H, d, J=8 Hz), 7,72 (2H, d, J=9 Hz), 8,21 (2H, d, J=7 Hz), 8,91 (2H, s).

25. példa

A 10. példa szerint állítjuk elő a (31) képletű vegyületet.

1-[N-(4-Nitro-benzil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 1-[(4-nitro-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és p-nitro-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{15}H_{12}N_6O_4$ képletre számítva:

Számított: C%=52,94, H%=3,55, N%=24,70;

Talált: C%=52,66, H%=3,74, N%=24,62.

Tömegspektrum (m/z): 340 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

26. példa

A 10. példa szerint állítjuk elő a (32) képletű vegyületet.

1-[N-(4-Bróm-benzil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 1-[(4-nitro-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és p-bróm-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{15}H_{12}BrN_5O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=48,15, H%=3,23, N%=18,72, Br%=21,35;

Talált: C%=48,00, H%=3,31, N%=18,72, Br%=21,42.

Tömegspektrum (m/z): 374 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

27. példa

A 10. példa szerint állítjuk elő a (33) képletű vegyületet.

1-[N-(4-Ciano-fenil)-N-(4-nitro-benzil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 1-[(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és p-nitro-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}N_6O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=60,00, H%=3,78, N%=26,24;

Talált: C%=60,02, H%=3,91, N%=26,21.

Tömegspektrum (m/z): 320 (M^+).

NMR (CDCl₃, TMS belső standard)

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

28. példa

A 2. példában leírt módon kapjuk a (34) képletű vegyületet.

1-[bis(4-Nitro-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 1-[(4-nitro-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és p-nitro-fluor-benzol.

Elemanalízis a $C_{14}H_{10}N_6O_4$ képletre számítva:

Számított: C%=51,54, H%=3,09, N%=25,76;

Talált: C%=51,39, H%=3,43, N%=25,36.

Tömegspektrum (m/z): 326 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

6. referenciapélda

(35) képletű vegyület

2,8 ml ecetsavanhidridet hozzáadunk 15 ml 0,62 g 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt tartalmazó piridines oldathoz szobahőmérsékleten, és az elegyet 2 óra hosszat keverjük. A reakció befejezése után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és megfelelő mennyiségű vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk a kapott maradékhoz, melyet több ízben extrahálunk etil-acetáttal. Az etil-acetátos fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatografálással tisztítjuk. 0,52 g 4-[N-acetil-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk kloroform és metanol 100:1 arányú elegyből eluálva.

Tömegspektrum (m/z): 247 (M^+).

NMR (CDCl₃, TMS belső standard)

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

7. referenciapélda

(36) képletű vegyület

Megfelelő mennyiségű 10%-os palládium-csontszet hozzáadunk 0,38 g 4-[N-acetil-N-(4-nitro-fenil)-

amino]-4H-1,2,4-triazolt tartalmazó 15 ml metanolos oldathoz, és az elegyet hidrogéngáz jelenlétében szobahőmérsékleten 40 percig katalitikusan redukáljuk. A reakció befejeződése után a katalizátort szűrővel eltávolítjuk, a kapott szűrletet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatografáljuk, 0,33 g 4-[N-acetil-N-(4-amino-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk kloroform és metanol 50:1 arányú elegyével eluálva.

Tömegspektrum (m/z): 217 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

8. referenciapéllda

(37) képletű vegyület

0,32 g 4-[N-acetil-N-(4-amino-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt tartalmazó 1 ml 47%-os hidrogénbromidos oldatot lehűtünk 0–5 °C-ra, és fokozatosan hozzácsepegtetünk 0,1 g nátrium-nitritet tartalmazó 1 ml vizes oldatot. Az elegyet 2 percig ezen a hőmérsékleten keverjük, majd előzőleg elkészített hideg, 0,55 g réz-bromidot és 1 ml 47%-os hidrogénbromidot tartalmazó vizes oldatot csepegtetünk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten 20 óra hosszat keverjük. Az elegyet vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, majd többször extraháljuk etil-acetáttal. Az etil-acetátos fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztillálva nyerskristályokat kapunk, melyeket éterrel mosunk. 0,29 g 4-[N-acetil-N-(bróm-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk.

Tömegspektrum (m/z): 281 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

9. referenciapéllda

(38) képletű vegyület

5 ml 4 n sósavat hozzáadunk 0,22 g 4-[N-acetil-N-(4-bróm-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolhoz, és az elegyet 40 percig melegítjük 90 °C hőmérsékleten. Lehűtjük, majd az oldatot vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal semlegesítjük, és több ízben extraháljuk etil-acetáttal. Az etil-acetátos fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A kapott maradékot szilikagélén oszlopkromatografáljuk. 0,18 g 4-(4-bróm-fenil)-amino)-4H-1,2,4-triazolt kapunk kloroform és metanol 50:1 arányú elegyével eluálva.

Tömegspektrum (m/z): 239 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

10. referenciapéllda

(39) képletű vegyület

26,70 g terc-butoxidot feloldunk 100 ml vízmentes dimetil-szulfoxidban, hozzáadunk 20 g 4-amino-4H-1,2,4-triazolt, majd 2 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. Ezután 11 g 5-fluor-benzofurazánt tartalma-

zó vízmentes dimetil-szulfoxidos oldatot adunk hozzá cseppenként 20 perc alatt, és az elegyet 15 percig keverjük. A reakcióelegyet 500 ml vízbe és 500 g jégre öntjük, majd 200 ml etil-acetáttal mossuk. Az oldatot 1 n sósavval pH 7-re állítjuk be, így kristályokat kapunk, melyeket leszűrünk, és a visszamaradó anyalúgot etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist vízzel mossuk, majd telített vizes nátrium-klorid-oldattal mossuk, és vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a nyerskristályokat etanolból átkristályosítjuk. Ezeket az előzőleg kapott kristályokat egyesítjük, és 12,49 g 5-[(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-benzofurazánt kapunk.

Tömegspektrum (m/z): 202 (M⁺).

15 NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

11. referenciapéllda

(40) képletű vegyület

6,67 g kálium-terc-butoxidot feloldunk 36 ml vízmentes dimetil-szulfoxidban, hozzáadunk 5 g 4-amino-4H-1,2,4-triazolt, és az elegyet szobahőmérsékleten 15 percig keverjük. Ezt követően 3,23 g 2-fluor-benzonitrilt tartalmazó 9 ml vízmentes dimetil-szulfoxidos oldatot csepegtetünk 10 perc alatt az oldathoz, és további 15 percig keverjük. A reakcióelegyet 90 ml vízbe és 90 jégre öntjük, az oldatot 1 n sósavval pH=5,7-re állítjuk. A kicsapódott kristályokat leszűrjük, szárítjuk. 2,64 g 4-[(2-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk.

Tömegspektrum (m/z): 185 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

29. péllda

(41) képletű vegyület

0,56 g 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kis részletekben hozzáadunk 0,12 g nátrium-hidrid 6 ml N,N-dimetil-formamiddal képzett szuszpenziójához szobahőmérsékleten. Az adagolás után a reakcióelegyet 30 percig keverjük 50 °C hőmérsékleten, majd lehűtjük. Hűtés közben hozzáadunk 0,42 g 5-fluor-benzofurazánt, és 1 óra hosszat 100 °C hőmérsékleten keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékhoz vizet adagolunk, ezt kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatografálva tisztítjuk. Kloroform és metanol 200:1 arányú elegyével eluálva nyerskristályokat kapunk, melyeket etil-acetátból átkristályosítunk. 0,17 g 5-[N-(4-ciano-fenil)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-benzofurazánt kapunk.

Elemanalízis a C₁₅H₁₉N₇O képletre számítva:

Számított: C%=59,40, H%=2,99, N%=32,33;

60 Talált: C%=59,43, H%=3,01, N%=32,38.

NMR (CDCl₃, TMS belső standard)

δ: 7,06–7,26 (4H, m), 7,74 (2H, d, J=9 Hz), 7,93 (1H, d, J=9 Hz), 8,49 (2H, s).

30. példa

A 29. példában leírt módon kapjuk a (42) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Nitro-fenil)-N-(5-nitro-piridin-2-il)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 2-bróm-5-nitro-piridin

Elemanalízis a C₁₃H₉N₇O₄ képletre számítva:

Számított: C%=47,71, H%=2,77, N%=29,96;

Talált: C%=47,46, H%=2,90, N%=30,04.

Tömegspektrum (m/z): 327 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

31. példa

(43) képletű vegyület

40 ml acetonitrilt hozzáadunk 500 mg 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolhoz, 0,42 ml 4-fluor-benzil-bromidhoz és 746 mg kálium-karbonáthoz, és az elegyet szobahőmérsékleten 2 óra hosszat keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a kapott maradékhoz vizet adagolunk, majd kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázist vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatografáljuk, kloroform és metanol 100:2 arányú elegyével eluálva nyerskristályokat kapunk. A nyerskristályokat etil-acetáttól átkristályosítjuk, 314 mg 4-[N-(4-ciano-fenil)-N-(4-fluor-benzil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk.

Elemanalízis a C₁₆H₁₂N₅F képletre számítva:

Számított: C%=65,52, H%=4,12, N%=23,88, F%=6,48;

Talált: C%=65,53, H%=4,16, N%=23,93, F%=6,43.

Tömegspektrum (m/z): 293 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

32. példa

A 31. példa szerint kapjuk a (44) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Klór-benzil)-N-(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-klór-benzil-bromid.

Elemanalízis a C₁₆H₁₂N₅Cl képletre számítva:

Számított: C%=62,04, H%=3,90, N%=22,61, Cl%=11,45;

Talált: C%=61,97, H%=4,10, N%=22,59, Cl%=11,26.

Tömegspektrum (m/z): 309 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

33. példa

A 31. példa szerint kapjuk a (45) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Ciano-fenil)-N-(4-jód-benzil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-jód-benzil-klorid.

Elemanalízis a C₁₆H₁₂N₅I képletre számítva:

Számított: C%=47,90, H%=3,01, N%=17,46, I%=31,63;

Talált: C%=47,76, H%=3,05, N%=17,46, I%=31,51.

Tömegspektrum (m/z): 401 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

34. példa

A 31. példa szerint kapjuk a (46) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Ciano-fenil)-N-[(4-trifluor-metil)-benzil]-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-(trifluor-metil)-benzil-bromid.

Elemanalízis a C₁₇H₁₂N₅F₃ képletre számítva:

Számított: C%=59,48, H%=3,52, N%=20,40, F%=16,60;

Talált: C%=59,40, H%=3,59, N%=20,41, F%=16,48.

Tömegspektrum (m/z): 343 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

35. példa

A 31. példa szerint kapjuk a (47) képletű vegyületet.

4-[N-[(5-Klór-tiofén-2-il)-metil]-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 2-klór-5-(klór-metil)-tiofén.

Elemanalízis a C₁₃H₁₀N₅ClO₂S képletre számítva:

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

Számított: 46,50 3,00 20,86 10,56 9,55

Talált: 46,30 3,02 20,78 10,69 9,48.

Tömegspektrum (m/z): 335 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

36. példa

A 31. példa szerint kapjuk a (48) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Nitro-fenil)-N-(tienil-metil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 2-(klór-metil)-tiofén.

Elemanalízis a C₁₃H₁₁N₅O₂S képletre számítva:

Számított: C%=51,82, H%=3,68, N%=23,24, S%=10,64;

Talált: C%=51,94, H%=3,72, N%=23,10,
S%=10,60.

Tömegspektrum (m/z): 301 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

37. példa

A 31. példa szerint kapjuk a (49) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Bróm-fenil)-N-(4-ciano-benzil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-bróm-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és α-bróm-p-tolunitril.

Elemanalízis a C₁₆H₁₂N₅Br képletre számítva:

Számított: C%=54,26, H%=3,41, N%=19,77
Br%=22,56;

Talált: C%=54,17, H%=3,55, N%=19,70,
Br%=22,43.

Tömegspektrum (m/z): 354 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

38. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk az (50) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Bróm-fenil)-N-(4-nitro-benzil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-bróm-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-nitro-benzil-bromid.

Elemanalízis a C₁₅H₁₂N₅O₂Br képletre számítva:

Számított: C%=48,15, H%=3,23, N%=18,72,
Br%=21,35;

Talált: C%=48,08, H%=3,39, N%=18,66,
Br%=21,19.

Tömegspektrum (m/z): 374 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

39. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk az (51) képletű vegyületet.

4-[N-Benzil-N-(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és benzil-bromid.

Elemanalízis a C₁₆H₁₃N₅ képletre számítva:

Számított: C%=69,80, H%=4,76, N%=25,44;
Talált: C%=69,66, H%=4,84, N%=25,43.

Tömegspektrum (m/z): 275 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

40. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk az (52) képletű vegyületet.

4-[N-Benzil-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-benzil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és benzil-bromid.

Elemanalízis a C₁₅H₁₃N₅O₂ képletre számítva:

Számított: C%=61,01, H%=4,44, N%=23,72;

Talált: C%=60,68, H%=4,49, N%=25,67.

Tömegspektrum (m/z): 295 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

41. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk az (53) képletű vegyületet.

5-[[N-(4-Ciano-fenil)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-metil]-benzofurazán

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 5-bróm-metil-benzofurazán.

Elemanalízis a C₁₆H₁₁N₇O képletre számítva:

Számított: C%=60,56, H%=3,49, N%=30,90;

Talált: C%=60,56, H%=3,41, N%=31,05.

Tömegspektrum (m/z): 317 (M⁺).

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

42. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk az (54) képletű vegyületet.

5-[[N-(4-Nitro-fenil)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-metil]-benzofurazán

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 5-bróm-metil-benzofurazán.

Elemanalízis a C₁₅H₁₁N₇O₃ képletre számítva:

Számított: C%=53,41, H%=3,29, N%=29,07;

Talált: C%=53,27, H%=3,38, N%=29,08.

Tömegspektrum (m/z): 337 (M⁺).

NMR DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

43. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk az (55) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Ciano-fenil)-N-(3,4-diklór-benzil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 3,4-diklór-benzil-klorid.

Elemanalízis a C₁₆H₁₁Cl₂N₅ képletre számítva:

Számított: C%=55,83, H%=3,22, N%=20,35,
Cl%=20,60;

Talált: C%=55,98, H%=3,27, N%=20,48,
Cl%=20,46.

NMR (DMSO-d₆, TMS belső standard)

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

44. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk az (56) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Ciano-fenil)-N-[1-(4-nitro-fenil)-etil]-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-(1-jód-etil)-nitro-benzol.

Elemanalízis a $C_{17}H_{14}N_6O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=61,07, H%=4,22, N%=25,14;

Talált: C%=60,92, H%=4,27, N%=25,11.

Tömegspektrum (m/z): 334 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

δ : 1,48 (3H, d, J=7 Hz), 5,88 (1H, q, J=7 Hz),

6,66 (2H, d, J=9 Hz), 7,68 (2H, d, J=9 Hz),

7,74 (2H, d, J=9 Hz), 8,20 (2H, d, J=9 Hz),

8,77 (2H, s).

45. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk az (57) képletű vegyületet.

4-[[N-(4-Ciano-fenil)-N-[2-(4-nitro-fenil)-etil]-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-nitro-fenetil-bromid.

Elemanalízis a $C_{17}H_{14}N_6O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=61,07, H%=4,22, N%=25,14;

Talált: C%=61,01, H%=4,26, N%=25,14.

Tömegspektrum (m/z): 334 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

δ : 2,99 (2H, t, J=7 Hz), 4,18 (2H, t, J=7 Hz),

6,26 (2H, d, J=9 Hz), 7,61 (2H, d, J=9 Hz),

7,72 (2H, d, J=9 Hz), 8,17 (2H, d, J=9 Hz),

8,88 (2H, s).

46. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk az (58) képletű vegyületet.

4-[N-(2-Bróm-benzil)-N-(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 2-bróm-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}BrN_5$ képletre számítva:

Számított: C%=54,26, H%=3,41, N%=19,77,

Br%=22,56;

Talált: C%=54,10, H%=3,32, N%=19,85,

Br%=22,72.

Tömegspektrum (m/z): 353 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

δ : 5,14 (2H, s), 6,75 (2H, d, J=9 Hz), 7,27–7,36

(3H, m), 7,65 (1H, d, J=7 Hz), 7,78 (2H, d,

J=9 Hz), 8,80 (2H, s).

47. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk az (59) képletű vegyületet.

4-[N-(3-Bróm-benzil)-N-(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 3-bróm-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}BrN_5$ képletre számítva:

Számított: C%=54,26, H%=3,41, N%=19,77,
Br%=22,56;

Talált: C%=54,16, H%=3,29, N%=19,89,
Br%=22,59.

5 Tömegspektrum (m/z): 353 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

δ : 5,09 (2H, s), 6,75 (2H, d, J=9 Hz), 7,27–7,34

(2H, m), 7,50 (1H, d, J=7 Hz), 7,56 (1H, s), 7,77

(2H, d, J=9 Hz), 8,86 (2H, s).

10

48. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk a (60) képletű vegyületet.

5-[N-(4-Nitro-benzil)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-benzofurazán

Kiindulási anyagok: 5-[(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-benzofurazán és 4-nitro-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{15}H_{11}N_7O_3$ képletre számítva:

Számított: C%=53,41, H%=3,29, N%=29,07;

20 Talált: C%=53,13, H%=3,28, N%=29,10.

Tömegspektrum (m/z): 337 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

δ : 5,29 (2H, s), 7,04 (1H, dd, J=10 Hz, 2 Hz), 7,15

(1H, d, J=2 Hz), 7,69 (2H, d, J=9 Hz), 8,05 (1H, d,

J=10 Hz), 8,21 (2H, d, J=9 Hz), 8,92 (2H, s).

25

49. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk a (61) képletű vegyületet.

5-[N-(4-Bróm-benzil)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-benzofurazán

Kiindulási anyagok: 5-[(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-benzofurazán és 4-bróm-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{15}H_{11}BrN_6O$ képletre számítva:

35 Számított: C%=48,54, H%=2,99, N%=22,64,

Br%=21,53;

Talált: C%=48,36, H%=3,03, N%=22,71,

Br%=21,67.

Tömegspektrum (m/z): 370 (M^+).

40 NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

δ : 5,07 (2H, s), 7,02 (1H, dd, J=10 Hz, 2 Hz),

7,18 (1H, d, J=2 Hz), 7,31 (2H, d, J=8 Hz),

7,54 (2H, d, J=8 Hz), 8,03 (1H, d, J=10 Hz),

8,83 (2H, s).

45

50. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk a (62) képletű vegyületet.

4-[N-(4-Bróm-benzil)-N-(2-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(2-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 4-bróm-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}N_5Br$ képletre számítva:

Számított: C%=54,26, H%=3,41, N%=19,77,

Br%=22,56;

55

Talált: C%=54,19, H%=3,41, N%=19,90,

Br%=22,42.

Tömegspektrum (m/z): 355 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

δ : 4,92 (2H, s), 7,37 (2H, d, J=9 Hz), 7,40–7,53

60

(2H, m), 7,54 (2H, d, J=9 Hz), 7,75–7,79 (1H, m), 7,89 (1H, d, J=8 Hz), 8,86 (2H, s).

51. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk a (63) képletű vegyületet.

4-[[N-(4-Bróm-naftalen-1-il)-metil]-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és α ,4-dibróm-1-metil-naftalin.

Elemanalízis a $C_{19}H_{14}N_3BrO_2$ képletre számítva:

Számított: C%=53,79, H%=3,33, N%=16,51, Br%=18,83;

Talált: C%=53,77, H%=3,38, N%=16,46, Br%=18,87.

Tömegspektrum (m/z): 425 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

52. példa

A 31. példában leírt módon kapjuk a (64) képletű vegyületet.

1-[N-(4-Bróm-benzil)-N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 1-[(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és 4-bróm-benzil-bromid.

Fizikokémiai tulajdonságok:

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}N_3Br$ képletre számítva:

Számított: C%=54,26, H%=3,41, N%=19,77, Br%=22,56;

Talált: C%=54,30, H%=3,43, N%=19,84, Br%=22,75.

Tömegspektrum (m/z): 353 ($M^+ - 1$).

NMR ($CDCl_3$, TMS belső standard)

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

12. referenciapélda

(65) képletű vegyület

3,36 g kálium-terc-butoxidot hozzáadunk 15 ml vízmentes dimetil-szulfoxidhoz, és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük. Ezután az oldathoz 2,52 g 4-amino-4H-1,2,4-triazolt adunk. A reakcióelegyet ezután 15 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd 1,64 g 4-fluor-benzo-trifluoridot adunk hozzá, és az elegyet szobahőmérsékleten még 30 percig keverjük. Az elegyhez jeges vizet adunk, majd híg sósavval semlegesítjük. A kivált kristályokat szűrőssel izoláljuk. 1,93 g 4-[(4-trifluor-metil-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk.

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

53. példa

(66) képletű vegyület

0,23 g 4-[(4-trifluor-metil-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt, 0,28 g 4-bróm-benzil-bromidot és 0,17 g víz-

mentes kálium-karbonátot hozzáadunk 5 ml acetonnitrilhez, és az elegyet szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, és ezt kloroformmal extraháljuk. A kloroformos fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiával tisztítjuk. A kloroformmal történő eluálás után nyerskristályokat kapunk, melyeket etil-acetát és éter elegyből átkristályosítunk, így 0,22 g 4-[N-(4-bróm-benzil)-N-(4-trifluor-metil-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk.

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}N_4BrF_3$ képletre számítva:

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

15 Számított: 48,38 3,05 14,11 20,12 14,35;
Talált: 48,46 3,04 14,06 20,36 14,12.

NMR ($CDCl_3$, TMS belső standard)

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

Az 53. példában leírt módon kapjuk az alábbi vegyületeket:

54. példa

(67) képletű vegyület

4-[N-(4-Ciano-fenil)-N-(4-metoxi-karbonil-benzil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[N-(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és metil-4-bróm-metil-benzoát.

30 Elemanalízis a $C_{18}H_{15}N_3O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=64,86, H%=4,54, N%=21,01;
Talált: C%=64,77, H%=4,54, N%=21,07.

Tömegspektrum (m/z): 333 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

55. példa

(68) képletű vegyület

4-[N-(4-Metoxi-karbonil-benzil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-[N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és metil-4-bróm-metil-benzoát

45 Elemanalízis a $C_{17}H_{15}N_3O_4$ képletre számítva:

Számított: C%=57,79, H%=4,28, N%=19,82;
Talált: C%=57,60, H%=4,26, N%=19,86.

Tömegspektrum (m/z): 353 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

56. példa

(69) képletű vegyület

1-Metil-6-[[N-(4-nitro-fenil)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-metil]-1H-benzotriazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 6-klór-metil-1-metil-1H-benzotriazol.

Elemanalízis a $C_6H_{14}N_8O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=54,85, H%=4,03, N%=31,98;

Talált: C%=54,83, H%=4,05, N%=32,21.

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

57. példa

(70) képletű vegyület

2-Metil-5-[[N-(4-nitro-fenil)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il-amino)-metil]-2H-benzotriazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 5-klór-metil-2-metil-2H-benzotriazol.

Elemanalízis a $C_{16}H_{14}N_8O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=54,85, H%=4,03, N%=31,98;

Talált: C%=54,68, H%=4,02, N%=32,08.

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

58. példa

(71) képletű vegyület

1-Metil-5-[[N-(4-nitro-fenil)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-metil]-1H-benzotriazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 5-klór-metil-1-metil-1H-benzotriazol

Elemanalízis a $C_{16}H_{14}N_8O_2$ képletre számítva:

Számított: C%=54,85, H%=4,03, N%=31,98;

Talált: C%=54,77, H%=4,05, N%=32,08.

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

59. példa

(72) képletű vegyület

[6-[[N-(4-Nitro-fenil)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-metil]-benzotiazol

Kiindulási anyagok: 4-[(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol és 6-(klór-metil)-benzotiazol.

Tömegspektrum (m/z): 352 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

60. példa

(73) képletű vegyület

4-[N-[(2-Bróm-tiazol-5-il)-metil]-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-(4-nitro-fenil)-amino-4H-1,2,4-triazol és 2-bróm-5-(bróm-metil)-tiazol.

Elemanalízis a $C_{12}H_7N_6O_2BrS$ képletre számítva:

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

Számított: 37,81 2,38 22,05 8,41 20,96;

Talált: 37,64 2,35 21,96 8,29 20,71.

Tömegspektrum (m/z): 379 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

61. példa

(74) képletű vegyület

4-[N-[(2-Bróm-tiazol-5-il)-metil]-N-(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 4-(4-ciano-fenil)-amino-4H-1,2,4-triazol és 2-bróm-5-(bróm-metil)-tiazol.

15 Elemanalízis a $C_{13}H_9N_6SBr$ képletre számítva:

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

Számított: 43,23 2,51 23,27 22,12 8,88;

Talált: 43,08 2,41 23,27 22,27 8,75.

Tömegspektrum (m/z): 362 (M^+).

20 NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

62. példa

25 (75) képletű vegyület

0,28 ml ecetsavanhidridet hozzáadunk 0,35 g 4-[N-(4-amino-fenil)-N-(4-bróm-benzil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt tartalmazó 10 ml piridines oldathoz szobahőmérsékleten, és az elegyet körülbelül 20 percig keverjük. A reakció lezajlása után az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és megfelelő mennyiségű vízes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk a kapott maradékhoz, melyet utána etil-acetáttal extrahálunk. Az etil-acetátos fázist vízzel mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot szilikagélén oszlopkromatografálással tisztítjuk, és így 0,33 g 4-[N-(4-acetil-amino-fenil)-N-(4-bróm-benzil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk kloroform és metanol 50:1 arányú elegyével eluálva.

40 Elemanalízis a $C_{17}H_{16}N_4OBr$ képletre számítva:

Számított: C%=52,86, H%=4,18, N%=18,13;

Talált: C%=52,85, H%=4,22, N%=18,24.

Tömegspektrum (m/z): 387 ($M^+ + 1$).

45 NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

63. példa

(76) képletű vegyület

0,23 g 4-[(4-trifluor-metil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kis részletekben hozzáadunk 0,04 g nátriumhidrid N,N-dimetil-formamiddal készített szuszpenziójához szobahőmérsékleten. Az elegyet 30 percig keverjük szobahőmérsékleten, majd hozzáadunk 0,15 g 4-fluor-nitro-benzolt, és az elegyet 100 °C hőmérsékleten 15 percig keverjük. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, melyet utána kloroformmal extrahálunk. A kloroformos fázist vízzel

mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, és az oldószert ledesztilláljuk. Az így kapott kristályokat etil-acetát és éter elegyből átkristályosítjuk, így 280 mg 4-[N-(4-nitro-benzil)-N-(4-trifluor-metil-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazolt kapunk.

Elemanalízis a $C_{15}H_{10}N_5F_3O_2$ képletre számítva:

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

NMR ($CDCl_3$, TMS belső standard)

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

Az 53. példában leírt módon kapjuk a következő vegyületeket.

64. példa

(77) képletű vegyület

1-[N-(4-Ciano-benzil)-N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 1-[N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és 4-ciano-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{17}H_{12}N_6$ képletre számítva:

Számított:	C%=67,99,	H%=4,03,	N%=27,98,
Talált:	C%=67,94,	H%=4,17,	N%=27,99.

Tömegspektrum (m/z): 300 (M^+).

NMR ($DMSO-d_6$, TMS belső standard)

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

65. példa

(78) képletű vegyület

1-[N-(4-Ciano-fenil)-N-(4-metoxi-benzil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 1-[N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol-triazol és 4-metoxi-benzil-klorid.

Elemanalízis a $C_{17}H_{15}N_5O$ képletre számítva:

Számított:	C%=66,87,	H%=4,95,	N%=22,94;
Talált:	C%=66,88,	H%=5,09,	N%=22,92.

Tömegspektrum (m/z): 305 (M^+).

NMR ($DMSO-d_6$, TMS belső standard)

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

66. példa

(79) képletű vegyület

1-[N-(4-Klór-benzil)-N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 1-[N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és 4-klór-benzil-klorid.

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}N_5Cl$ képletre számítva:

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

Tömegspektrum (m/z): 309 (M^+).

NMR ($DMSO-d_6$, TMS belső standard)

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

67. példa

(80) képletű vegyület

1-[N-(2-Bróm-benzil)-N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

5 Kiindulási anyagok: 1-[N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és 2-bróm-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}N_5Br$ képletre számítva:

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
Számított:	54,25	3,41	19,77	22,56
Talált:	54,05	3,42	19,78	22,66

Tömegspektrum (m/z): 353 (M^+)

NMR ($DMSO-d_6$, TMS belső standard)

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

68. példa

(81) képletű vegyület

1-[N-(3-Bróm-benzil)-N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

20 Kiindulási anyagok: 1-[N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és 3-bróm-benzil-bromid.

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}N_5Br$ képletre számítva:

	C (%)	H (%)	N (%)	Br (%)
Számított:	54,25	3,41	19,77	22,56
Talált:	54,08	3,41	19,78	22,64

25 Tömegspektrum (m/z): 353 (M^+).

NMR ($DMSO-d_6$, TMS belső standard)

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

69. példa

(82) képletű vegyület

1-[N-Benzil-N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

35 Kiindulási anyagok: 1-[N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és benzil-bromid.

40 Elemanalízis a $C_{16}H_{13}N_5$ képletre számítva:

Számított:	C%=69,80,	H%=4,76,	N%=25,44;
Talált:	C%=69,72,	H%=4,81,	N%=25,41.

Tömegspektrum (m/z): 275 (M^+).

NMR ($DMSO-d_6$, TMS belső standard)

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

70. példa

(83) képletű vegyület

1-[N-(4-Fluor-benzil)-N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

50 Kiindulási anyagok: 1-[N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és 4-fluor-benzil-bromid.

55 Elemanalízis a $C_{16}H_{12}N_5F$ képletre számítva:

	C (%)	H (%)	N (%)	F (%)
Számított:	65,52	4,12	23,88	6,48
Talált:	65,60	4,23	23,83	6,47

Tömegspektrum (m/z): 293 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

71. példa

(84) képletű vegyület

1-[N-(4-Ciano-fenil)-N-(4-jód-benzil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 1-[N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és 4-jód-benzil-klorid.

Elemanalízis a $C_{16}H_{12}N_5I$ képletre számítva:

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

Tömegspektrum (m/z): 401 (M^+).

NMR ($CDCl_3$, Tömegspektrum m/e, belső standard)

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

72. példa

(85) képletű vegyület

1-[N-(4-Ciano-fenil)-N-(4-metil-benzil)-amino]-1H-1,2,4-triazol

Kiindulási anyagok: 1-[N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és α -brom-p-xilol

Elemanalízis a $C_{17}H_{15}N_5$ képletre számítva:

	C %	H %	N %
Számított:	70,57	5,23	24,20
Talált:	70,46	5,28	24,12

Tömegspektrum (m/z): 289 (M^+).

NMR ($CDCl_3$, TMS belső standard)

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

73. példa

(86) képletű vegyület

5-[[N-(4-Ciano-fenil)-N-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-amino]-metil]-benzofurazán

Kiindulási anyagok: 1-[N-(4-ciano-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és 5-brom-metil-benzofurazán.

Elemanalízis a $C_{16}H_{11}N_7O$ képletre számítva:

	C %	H %	N %
Számított:	60,56	3,49	30,90
Talált:	60,51	3,53	30,88

Tömegspektrum (m/z): 317 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

δ : 5,26 (2H, s), 6,75 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,68 (1H, d, $J=99$ Hz), 7,77 (2H, d, $J=9$ Hz), 8,03 (1H, s), 8,08 (1H, d, $J=9$ Hz), 8,22 (1H, s), 8,89 (1H, s).

74. példa

(87) képletű vegyület

5-[[N-(4-Nitro-fenil)-N-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-amino]-metil]-benzofurazán

Kiindulási anyagok: 1-[N-(4-nitro-fenil)-amino]-1H-1,2,4-triazol és 5-brom-metil-benzofurazán.

Elemanalízis a $C_{15}H_{11}N_7O_3$ képletre számítva:

	C %	H %	N %
Számított:	53,41	3,29	29,07
Talált:	53,29	3,32	29,16

Tömegspektrum (m/z): 337 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

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

5

75. példa

(88) képletű vegyület

5-[N-(4-Tiazolil-metil)-N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-benzofurazán

10 Kiindulási anyagok: 5-[N-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-amino]-benzofurazán és 4-klór-metil-tiazol.

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
Számított:	48,15	3,03	32,76	10,71
Talált:	48,05	3,05	32,72	10,60

15 Tömegspektrum (m/z): 299 (M^+).

NMR (DMSO- d_6 , TMS belső standard)

δ : 5,26 (2H, s), 7,04–7,06 (2H, m), 7,75 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J=9$ Hz), 8,77 (2H, s), 9,11 (1H, s).

20

Az orális készítmény előállítása

Tablettamag	Tartalom (mg)
15. példa szerinti vegyület	1,0
Laktóz	76,4
Kukoricakeményítő	19,3
Hidroxi-propil-cellulóz	3,0
Magnézium-sztearát	0,3
Összesen	100
Tablettamag	
Hidroxi-propil-metil-cellulóz 2910	2,9
Polietilén-glikol 6000	0,4
Titán-dioxid	1,6
Talkum	0,1
Összesen	5
Szumma	105

35

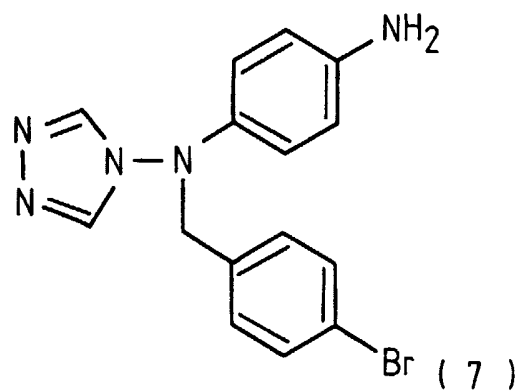
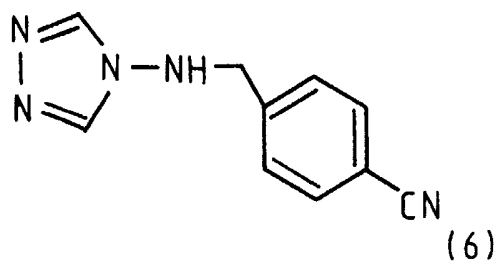
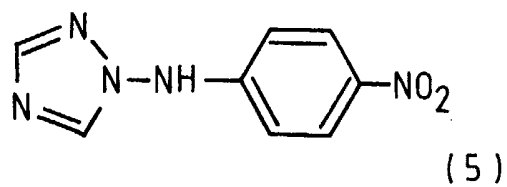
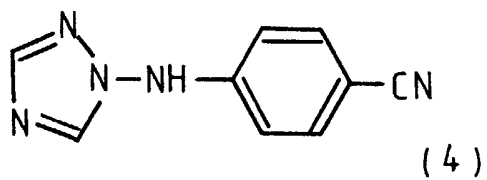
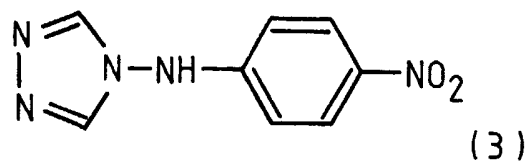
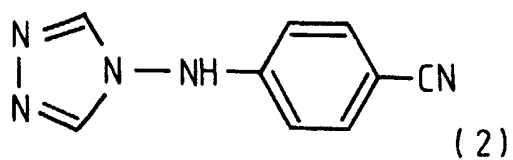
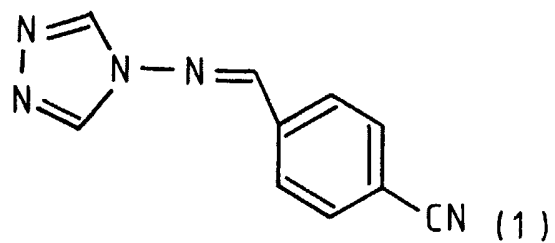
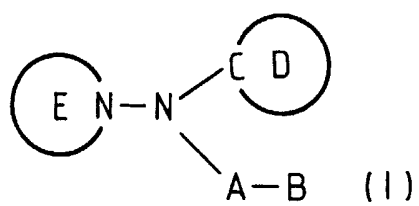
1 mg-os tabletták előállítása

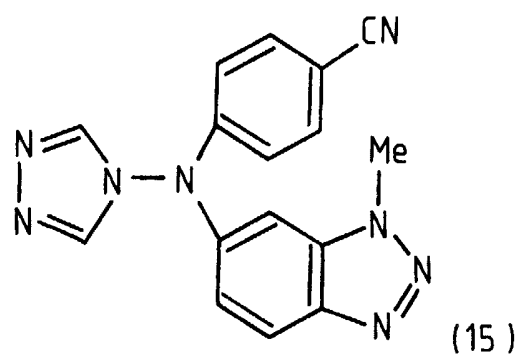
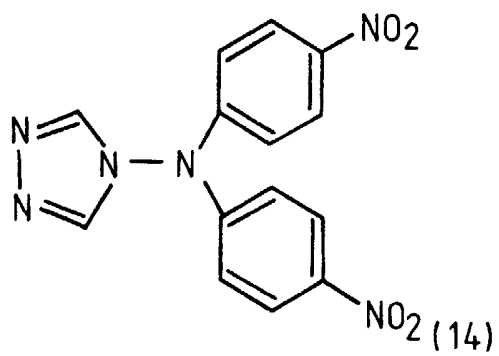
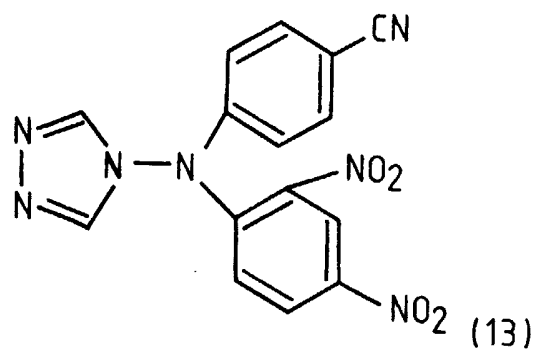
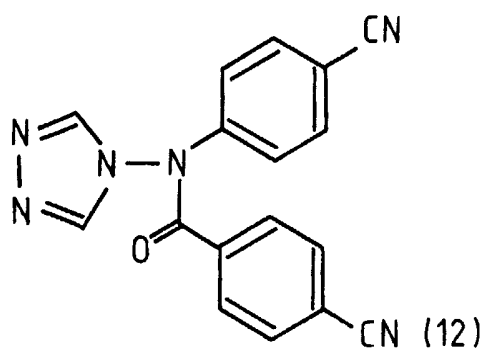
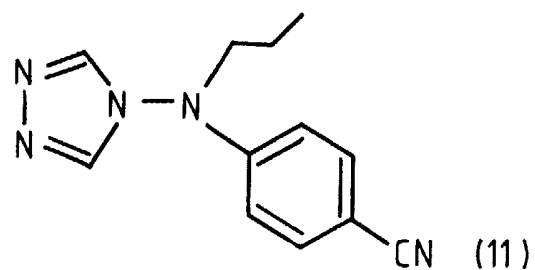
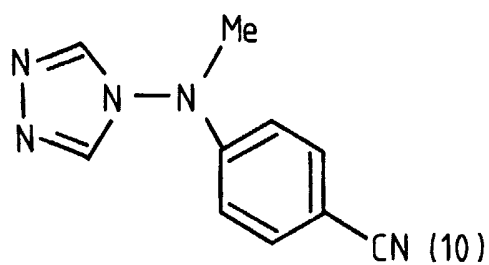
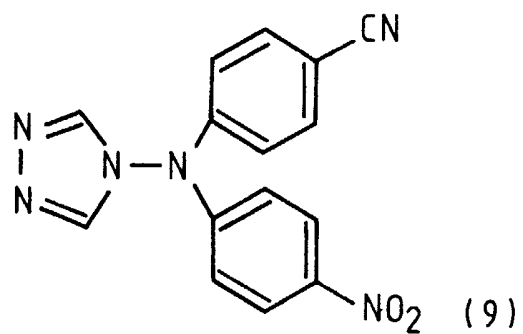
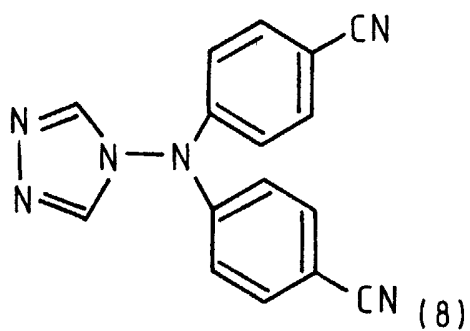
7 g 15. példa szerinti vegyületet és 534,8 g laktózt polietilén zsákban összekeverünk. Az elegyet összekeverjük, mintamalomban megőröljük (Hosokawa Micron Co. gyártmánya), 541,8 g megőrölt elegyet és 135,1 g kukoricakeményítőt fluid granuláló bevonóké-szüléssel homogenizálunk (Ohkawara Manufacturing Co. gyártmánya), ehhez granulálási célra 210 g 10%-os hidroxi-propil-cellulóz-oldatot permetezzünk. Szárítás után a keletkező granulátot 0,84 mm (20 mesh) méretű szitán áteresztjük, és 2,1 g magnézium-sztearátot adunk hozzá. Ezeket 100 mg súlyú tablettákká formáljuk ro-tációs tablettázógép segítségével, melyet a Hata Ironworks Co. gyárt, és 6,5 mm $\times$ 7,8 R mozsártörőt al-kalmazunk. 350 g bevonatot képezünk, amely 20,3 g hidroxi-propil-metil-cellulózból, 2,8 g polietilén-glikol 6000-ból, 11,2 g titán-dioxidból és 0,7 g talkumból áll, ezt a tablettákra permetezzük, tablettánként 100 mg mennyiségben, és a bevonókészülékként a Freund Industrial Co. által gyártott készüléket használjuk, és így egyenként 5 mg/tabletta filmmel bevont tablettát ka-punk.

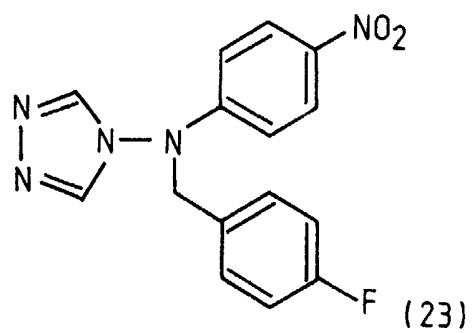
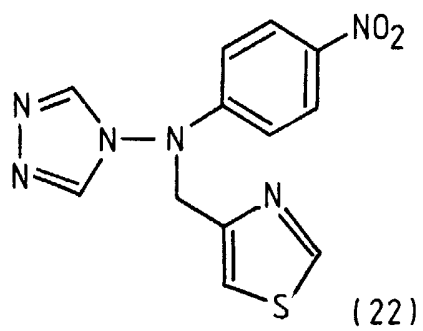
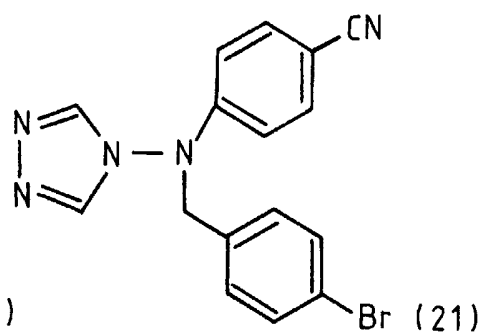
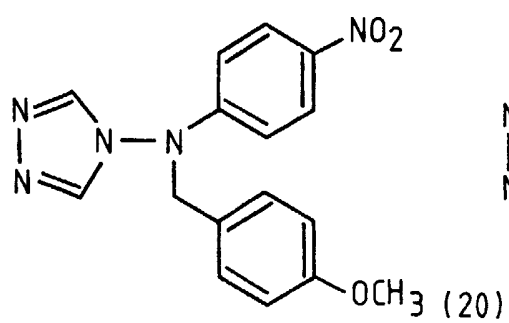
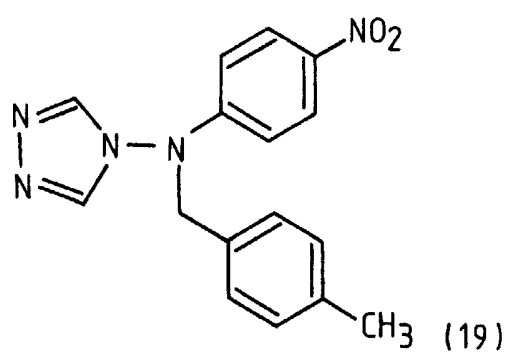
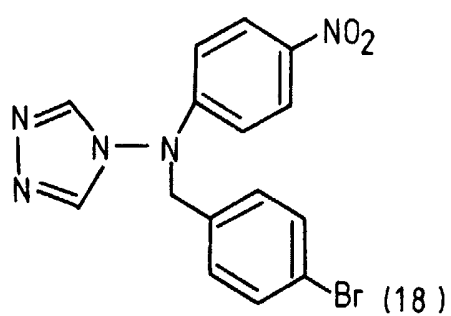
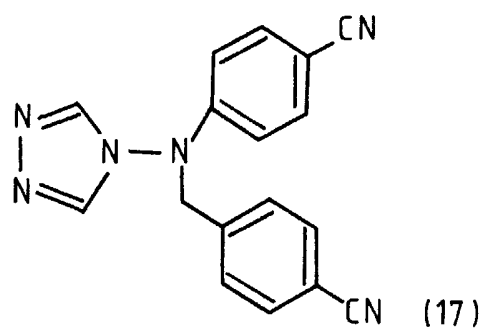
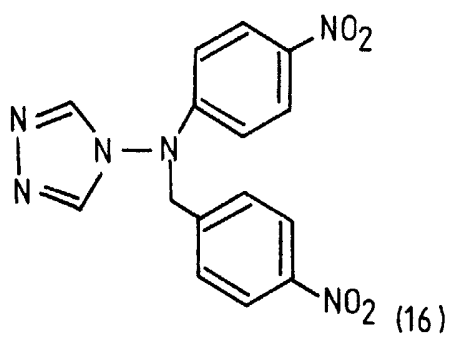
60

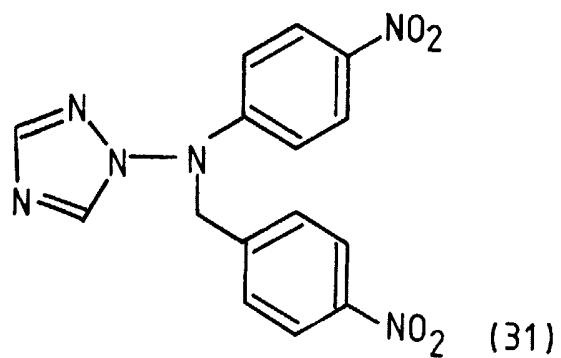
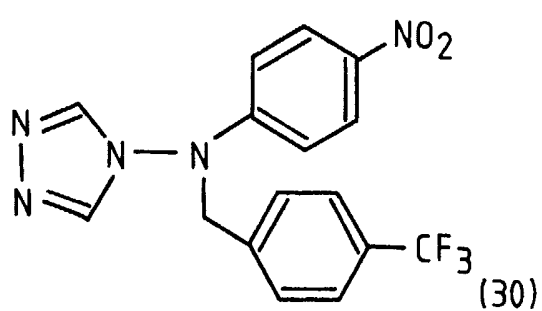
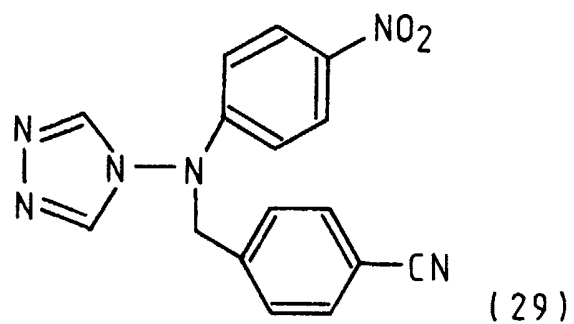
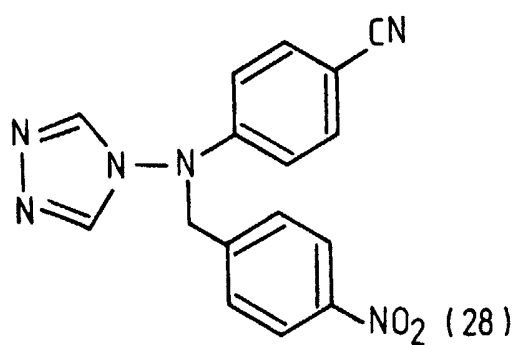
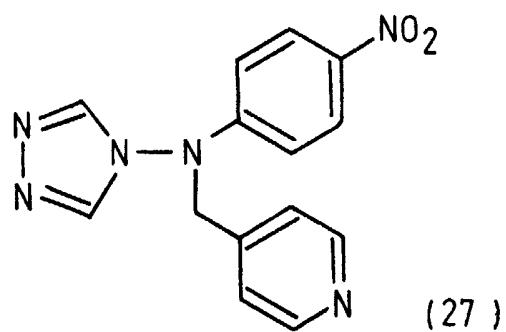
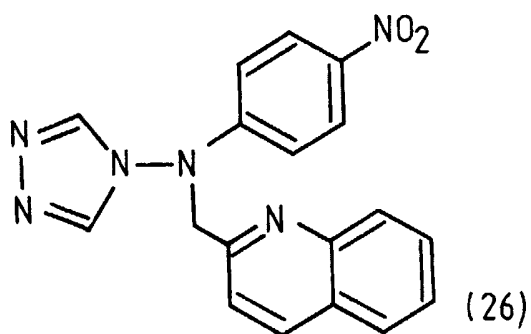
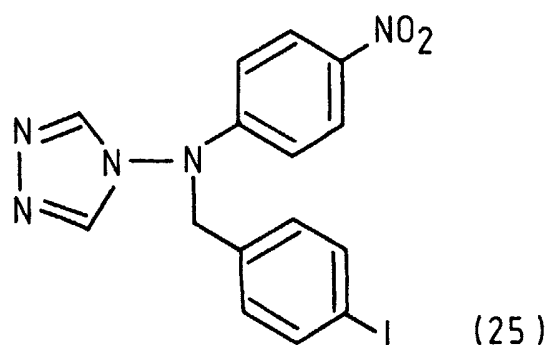
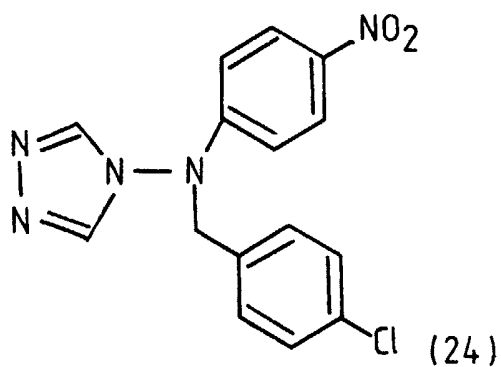
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

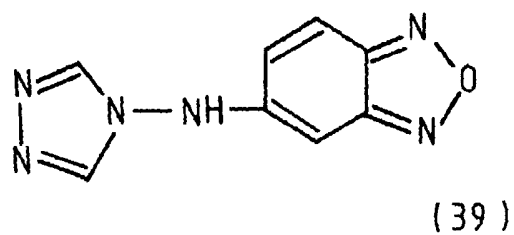
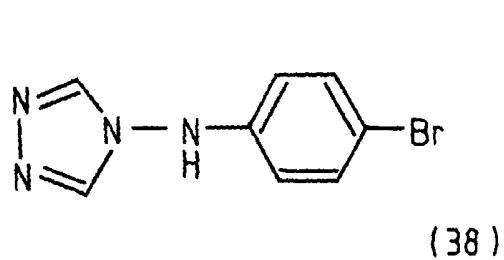
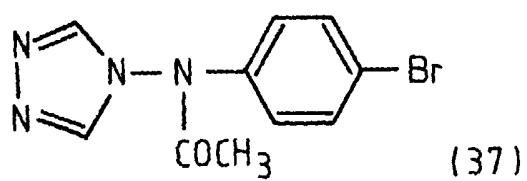
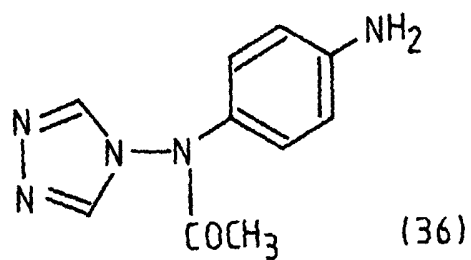
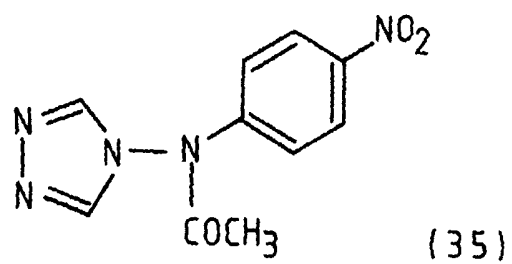
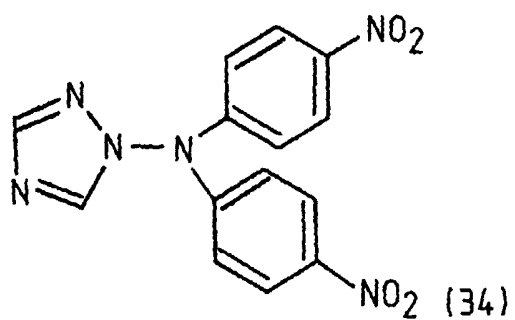
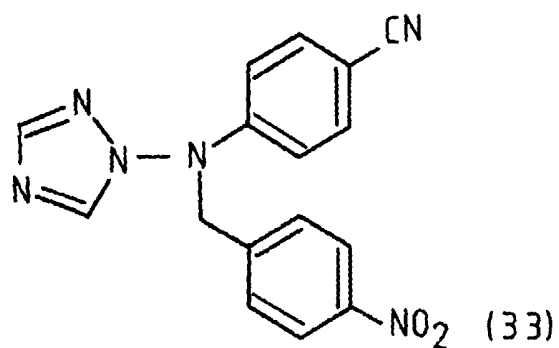
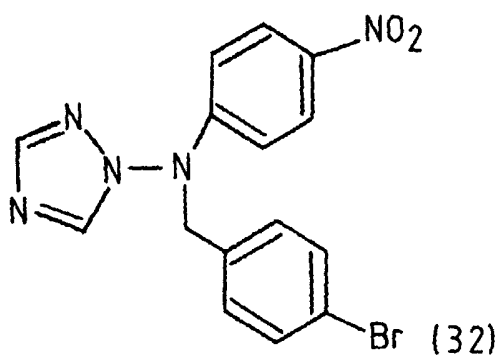
1. (I) általános képletű triazolilsubstituált tercieramino-származék, ahol
- A jelentése vegyértékvonal, rövid szénláncú alkilén-csoport vagy karbonilcsoport,
- B jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben 1–2 halogénatommal, ciano-, nitro-, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport vagy adott esetben halogénatommal, nitro- vagy 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 5- vagy 6-tagú heteroaromás csoport, amely 1–3 heteroatomot, mégpedig 1–3 nitrogénatomot és/vagy oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, amely adott esetben kondenzálva lehet benzolgyűrűvel,
- D gyűrű jelentése adott esetben halogénatommal, amino-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, 1–6 szénatomos alkanoil-amino-csoporttal szubsztituált fenil-csoport, vagy benzofuranazilcsoport; és
- E gyűrű jelentése 4H-1,2,4-triazol-gyűrű, 1H-1,2,4-triazol-gyűrű vagy 1H-1,2,3-triazol-gyűrű, azzal a megkötéssel, hogy D gyűrű nem 4-nitro-fenil-, 4-fluor-fenil- vagy 4-klór-fenil-csoport, ha E jelentése 1H-1,2,4-triazol-gyűrű, A jelentése $-\text{CH}-(\text{CH}_3)-$ és B jelentése 2,4-diklór-fenil-csoport, és D gyűrű nem 4-nitro-fenil-csoport, ha E jelentése 1H-1,2,4-triazol-gyűrű és A jelentése $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ és B jelentése 2,4-diklór-fenil-csoport, vagy ezek sói.
2. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy sója, *azal jellemezve*, hogy a fenil- vagy naftilcsoport a B gyűrűben halogénatommal, cianocsoporttal, nitro-, trifluor-metil-, rövid szénláncú alkil- vagy alkoxicsoporthal, rövid szénláncú alkoxi-karbonil-csoporttal, az adott esetben benzokondenzált heteroaromás csoport halogénatommal, nitro- vagy 1–6 szénatomos alkilcsoporttal, és a D gyűrűben a fenilcsoport rövid szénláncú alkanoil-amino-csoporttal, halogénatommal, nitro-, amino-, ciano- vagy trifluor-metil-csoporttal van helyettesítve.
3. Az 1. igénypont szerinti vegyület vagy sója, ahol a B vagy D gyűrűben a fenilcsoport halogénatommal, cianocsoporttal és/vagy nitrocsoporthal van helyettesítve.
4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely 4-[N-(4-bróm-benzil)-N-(4-ciano-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol vagy sója.
5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, amely 4-[N-(4-bróm-benzil)-N-(4-nitro-fenil)-amino]-4H-1,2,4-triazol vagy sója.
6. Eljárás (I) általános képletű triazolilsubstituált tercieramino-vegyület – ahol
- A jelentése vegyértékvonal, rövid szénláncú alkilén-csoport vagy karbonilcsoport,
- 5 B jelentése rövid szénláncú alkilcsoport, adott esetben 1–2 halogénatommal, ciano-, nitro-, 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil- vagy 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal szubsztituált fenil- vagy naftilcsoport vagy adott esetben halogénatommal, nitro- vagy 1–6 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált 5- vagy 6-tagú heteroaromás csoport, amely 1–3 heteroatomot, mégpedig 1–3 nitrogénatomot és/vagy oxigén- vagy kénatomot tartalmaz, amely adott esetben kondenzálva lehet benzolgyűrűvel,
- 10 D gyűrű jelentése adott esetben halogénatommal, amino-, ciano-, nitro-, trifluor-metil-, 1–6 szénatomos alkanoil-amino-csoporttal szubsztituált fenil-csoport, vagy benzofuranazilcsoport; és
- 20 E gyűrű jelentése 4H-1,2,4-triazol-gyűrű, 1H-1,2,4-triazol-gyűrű vagy 1H-1,2,3-triazol-gyűrű, azzal a megkötéssel, hogy D gyűrű nem 4-nitro-fenil-, 4-fluor-fenil- vagy 4-klór-fenil-csoport, ha E jelentése 1H-1,2,4-triazol-gyűrű, A jelentése $-\text{CH}-(\text{CH}_3)-$ és B jelentése 2,4-diklór-fenil-csoport, és D gyűrű nem 4-nitro-fenil-csoport, ha E jelentése 1H-1,2,4-triazol-gyűrű és A jelentése $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ és B jelentése 2,4-diklór-fenil-csoport, vagy ezek sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
- 25 (a) (a) egy (IV) általános képletű vegyületet (V) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol X jelentése halogénatom, aril-szulfonil-oxi- vagy rövid szénláncú alkil-szulfonil-oxi-csoport, vagy
- 30 (b) egy (VI) általános képletű vegyületet (III) általános képletű vegyülettel – ahol a szubsztituens a fenti – reagáltatunk, vagy
- 35 (2) egy (XI) általános képletű vegyületet – ahol A¹ jelentése rövid szénláncú alkilén-csoport, ahol a metilén-csoportok száma eggyel kisebb, mint A, (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (Ia) általános képletű vegyület előállítására, és kívánt esetben a kapott vegyületet sóvá alakítjuk.
- 40 7. Gyógyszerkészítmény, amely hatóanyagként egy (I) általános képletű triazolilsubstituált tercieramino-vegyületet vagy sóját tartalmazza, ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypont szerinti, gyógyászatilag elfogadható hordozóval együtt.
- 45 8. A 7. igénypont szerinti készítmény, amely aromatózgátló hatású és hatóanyagként (I) általános képletű triazolilsubstituált tercieramino-vegyületet vagy sóját tartalmazza.

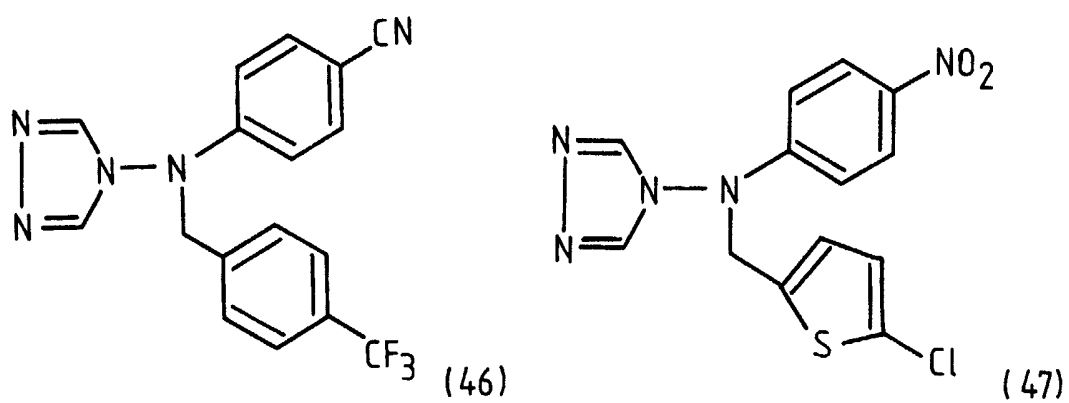
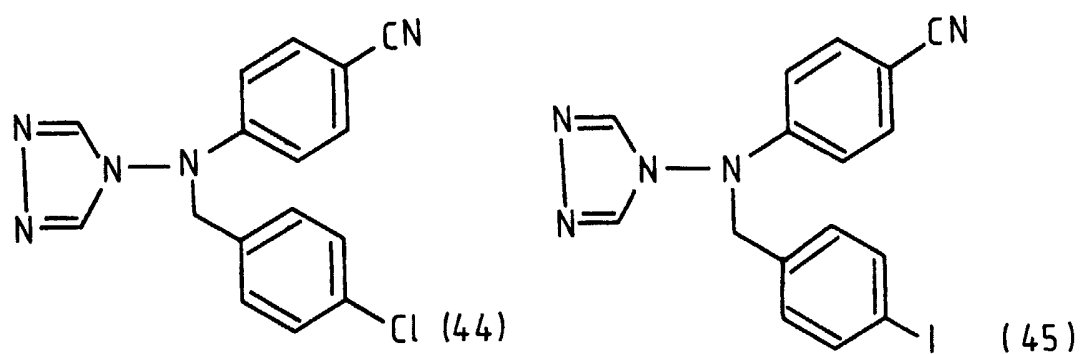
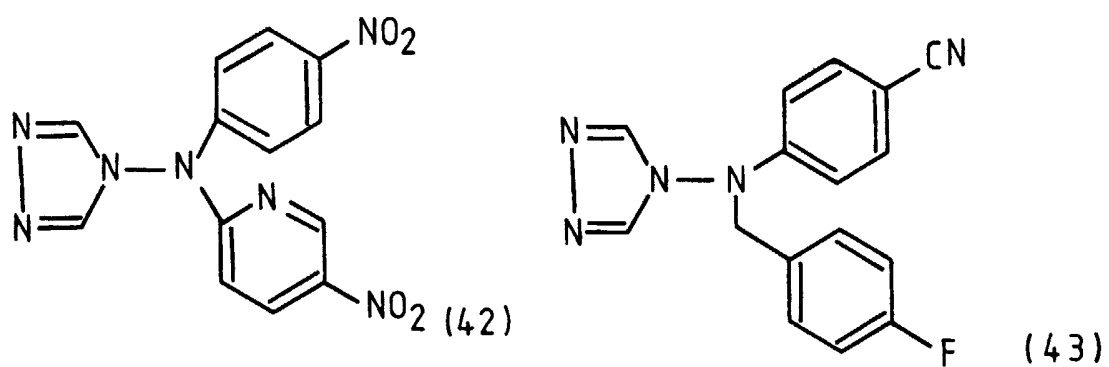
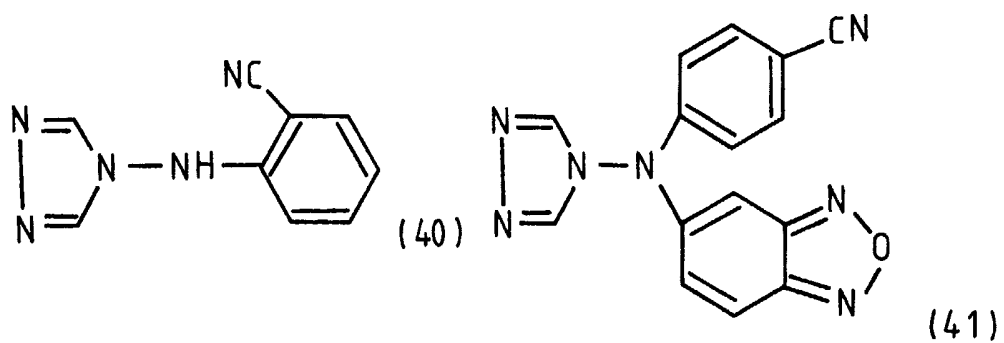


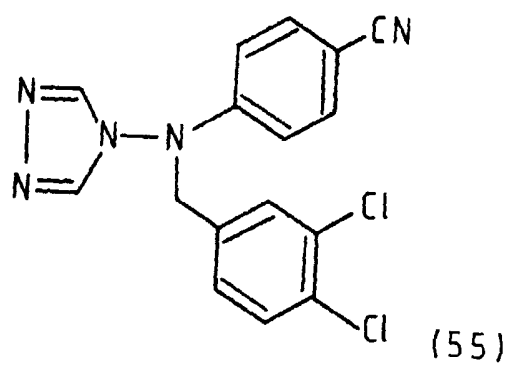
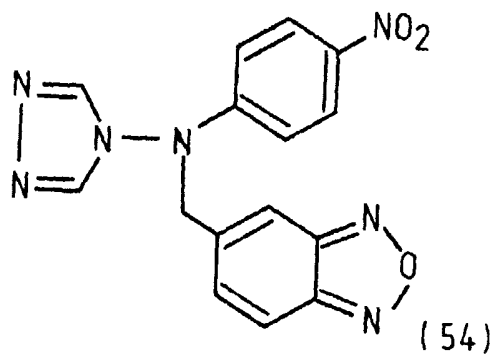
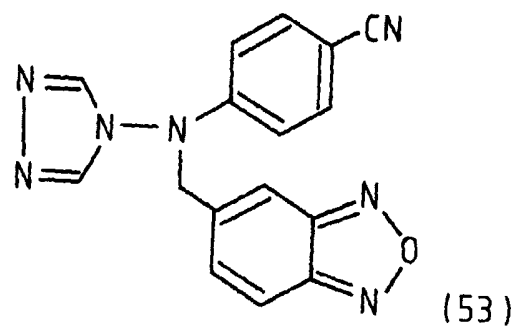
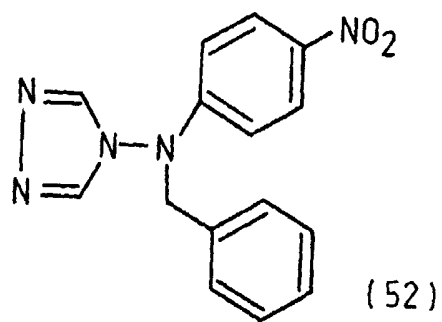
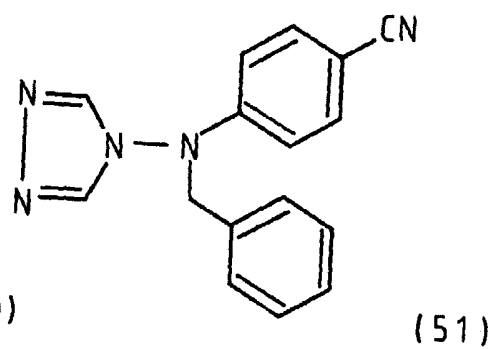
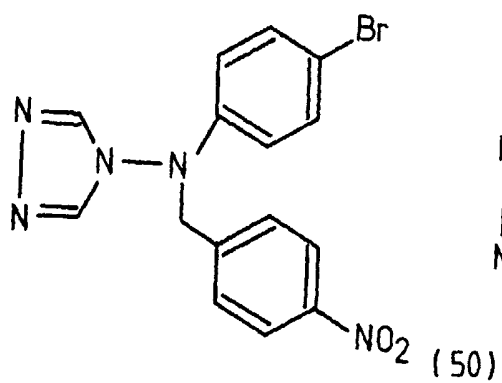
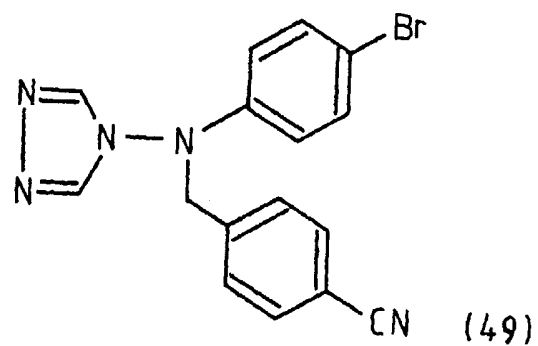
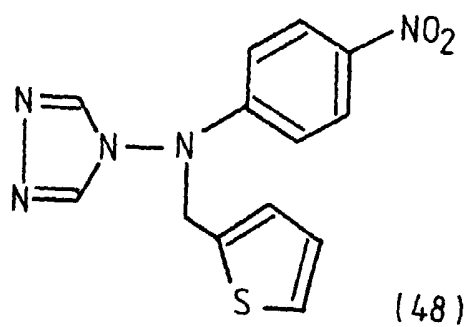


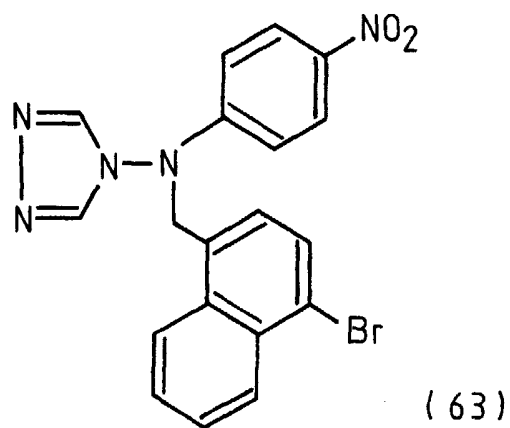
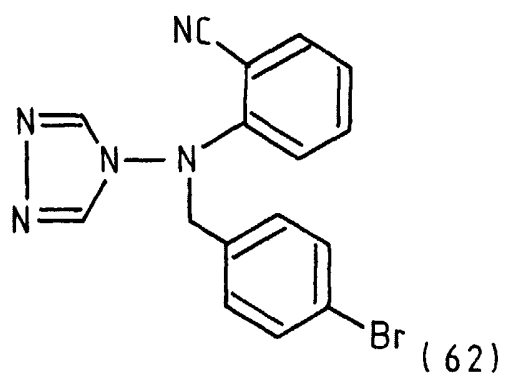
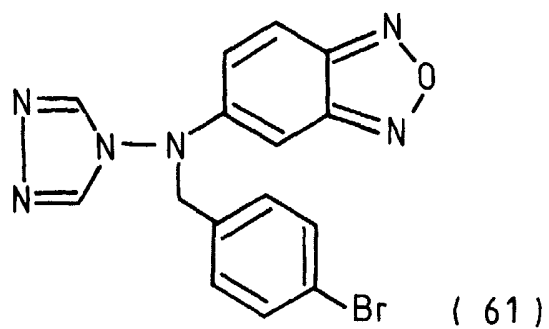
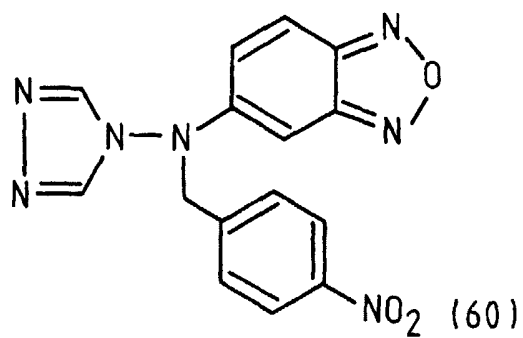
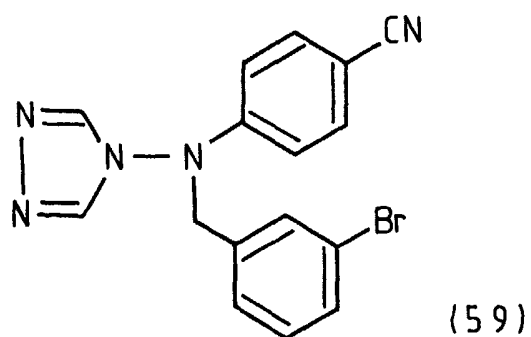
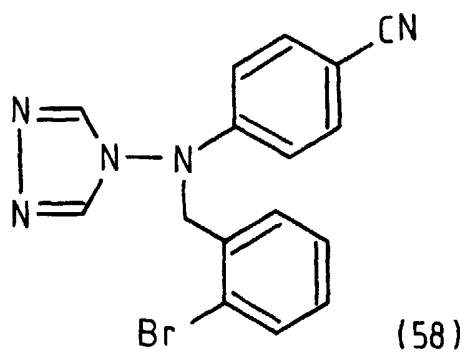
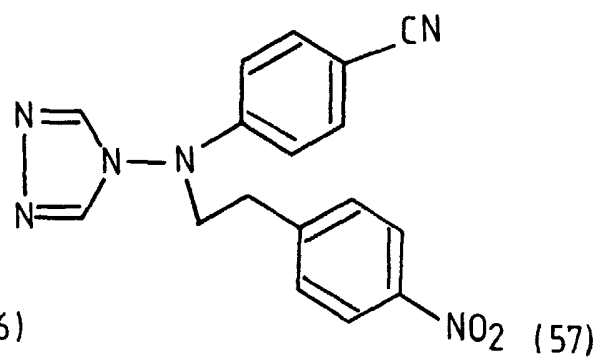
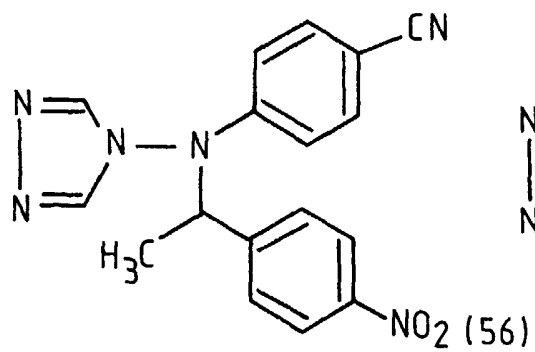


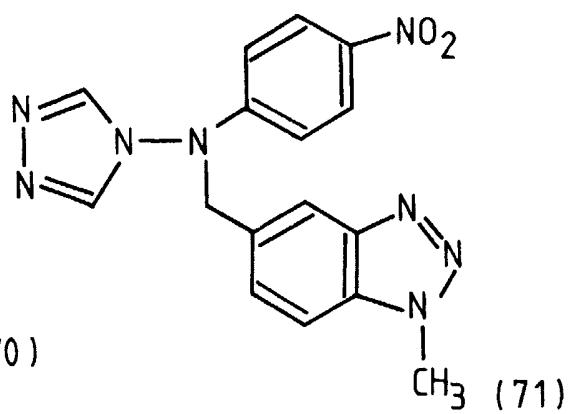
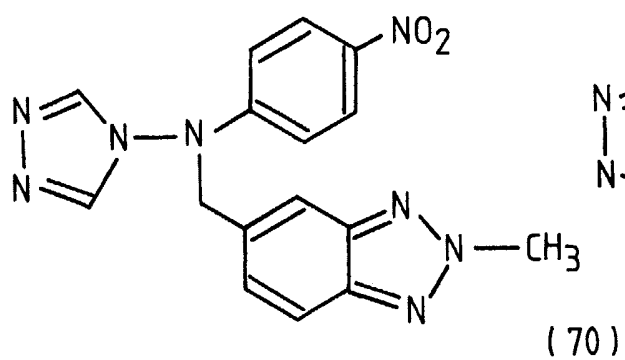
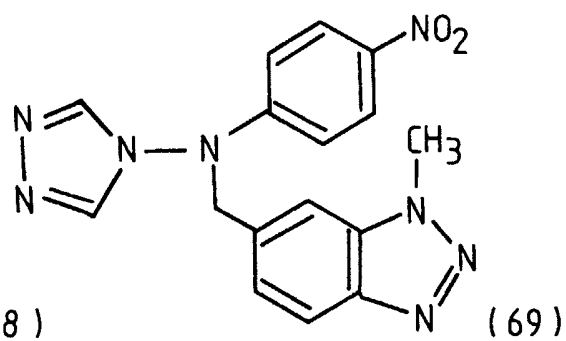
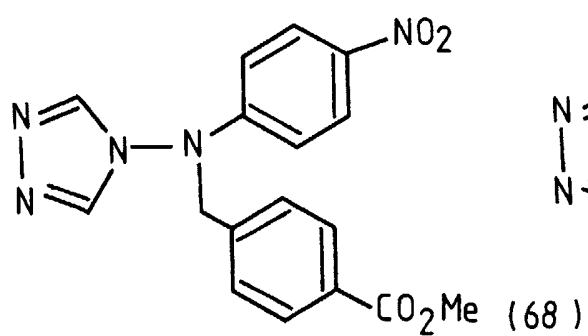
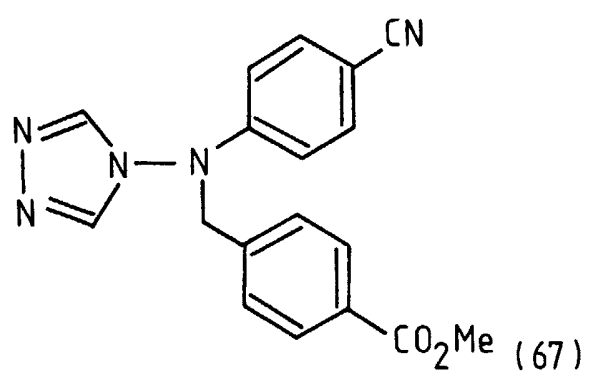
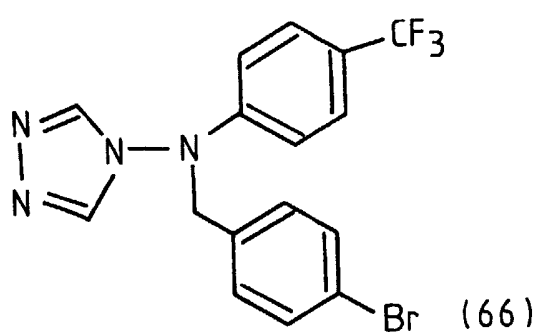
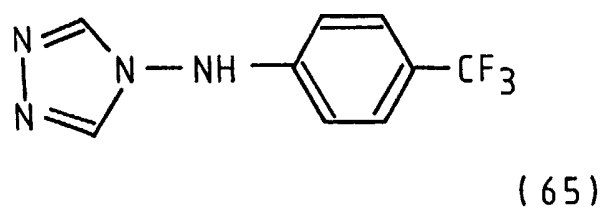
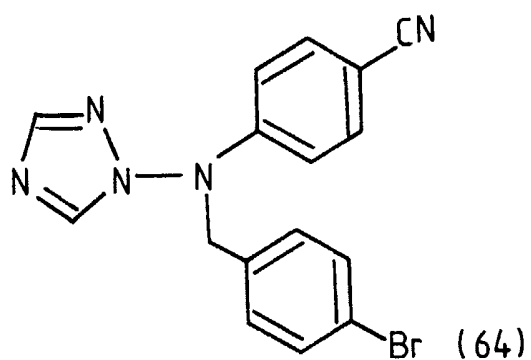


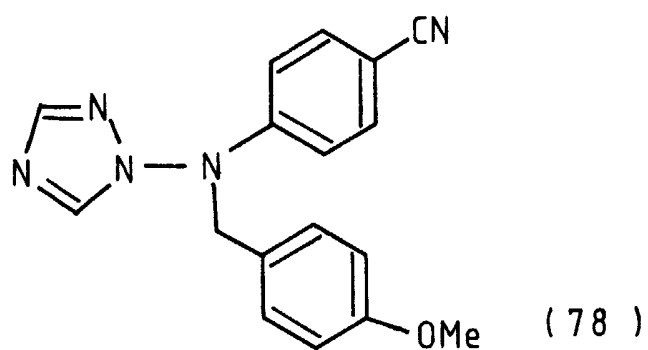
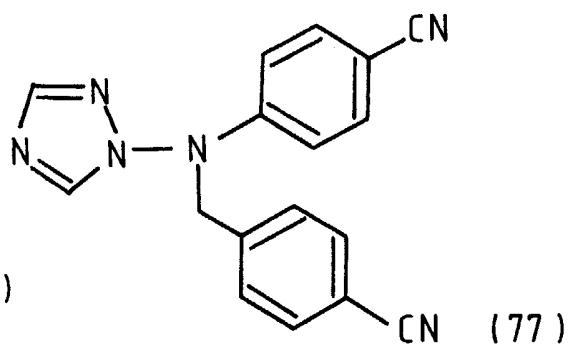
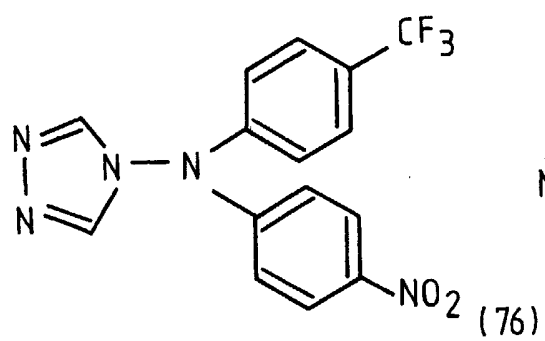
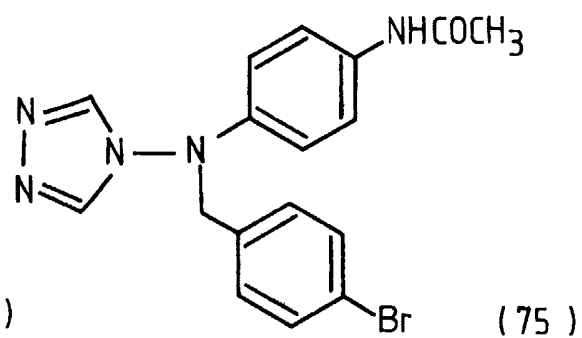
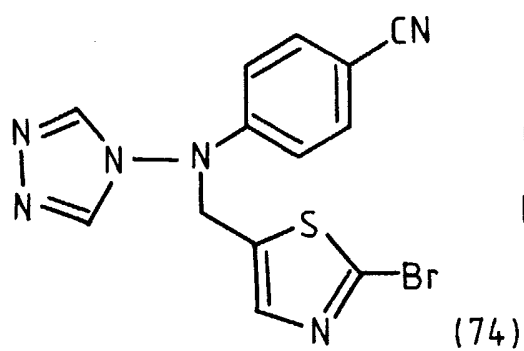
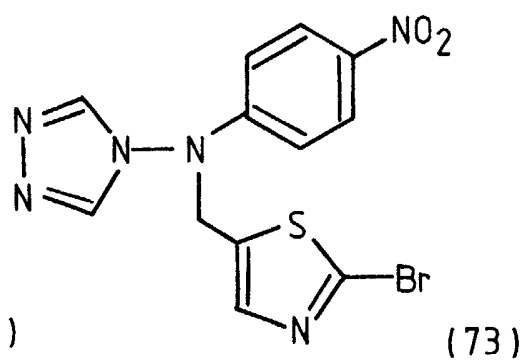
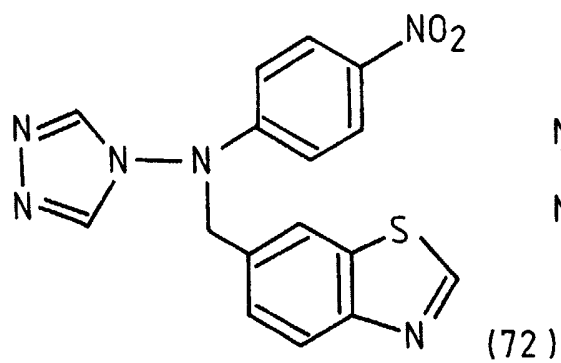


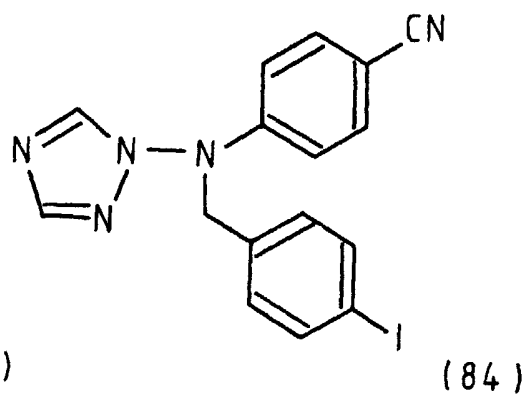
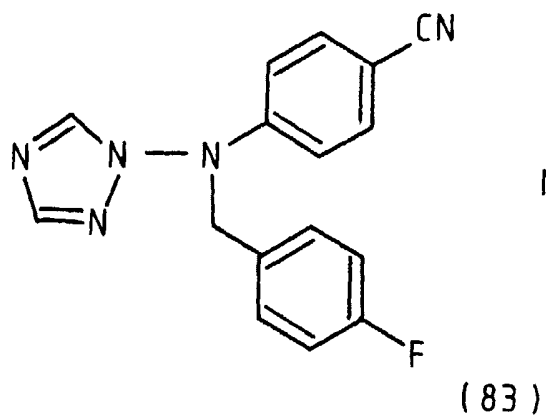
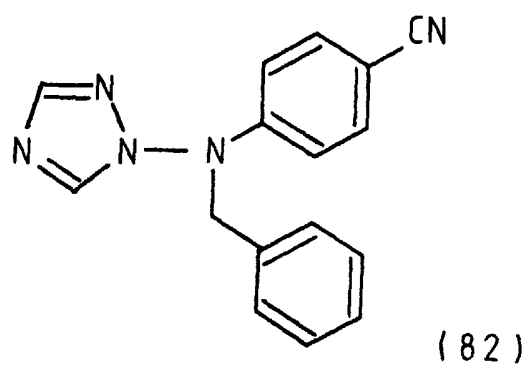
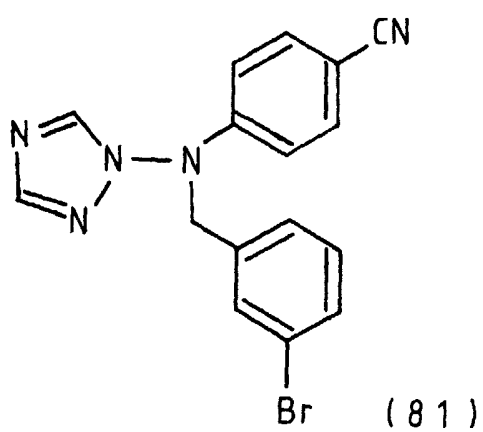
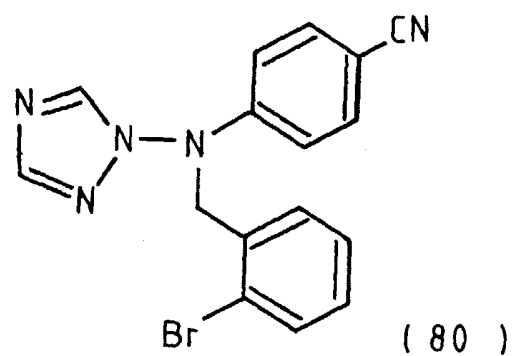
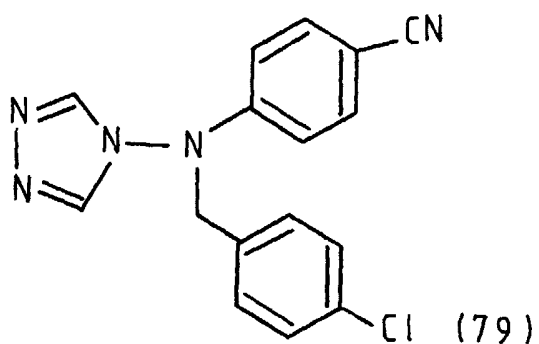


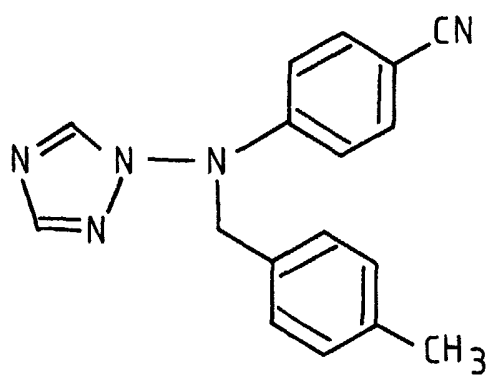




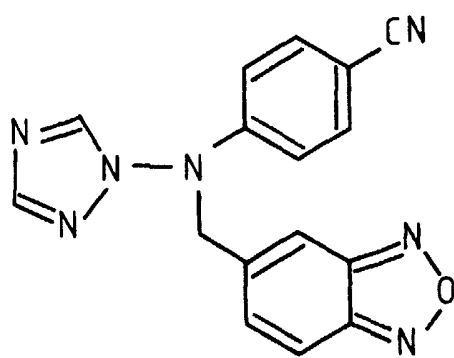




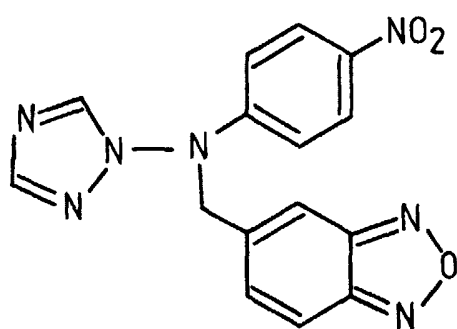




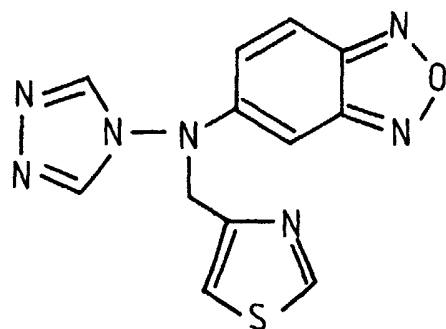
(85)



(86)

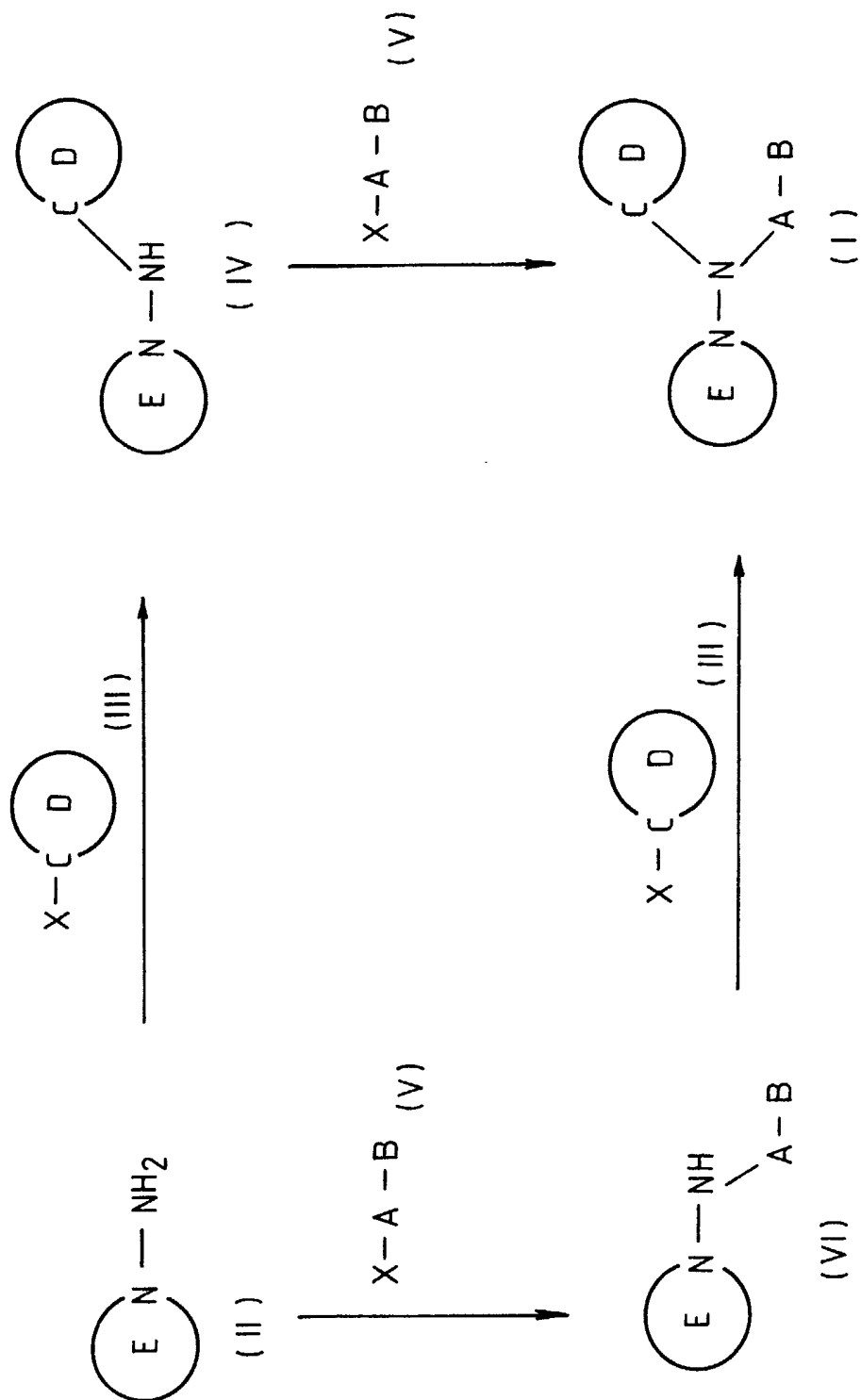


(87)

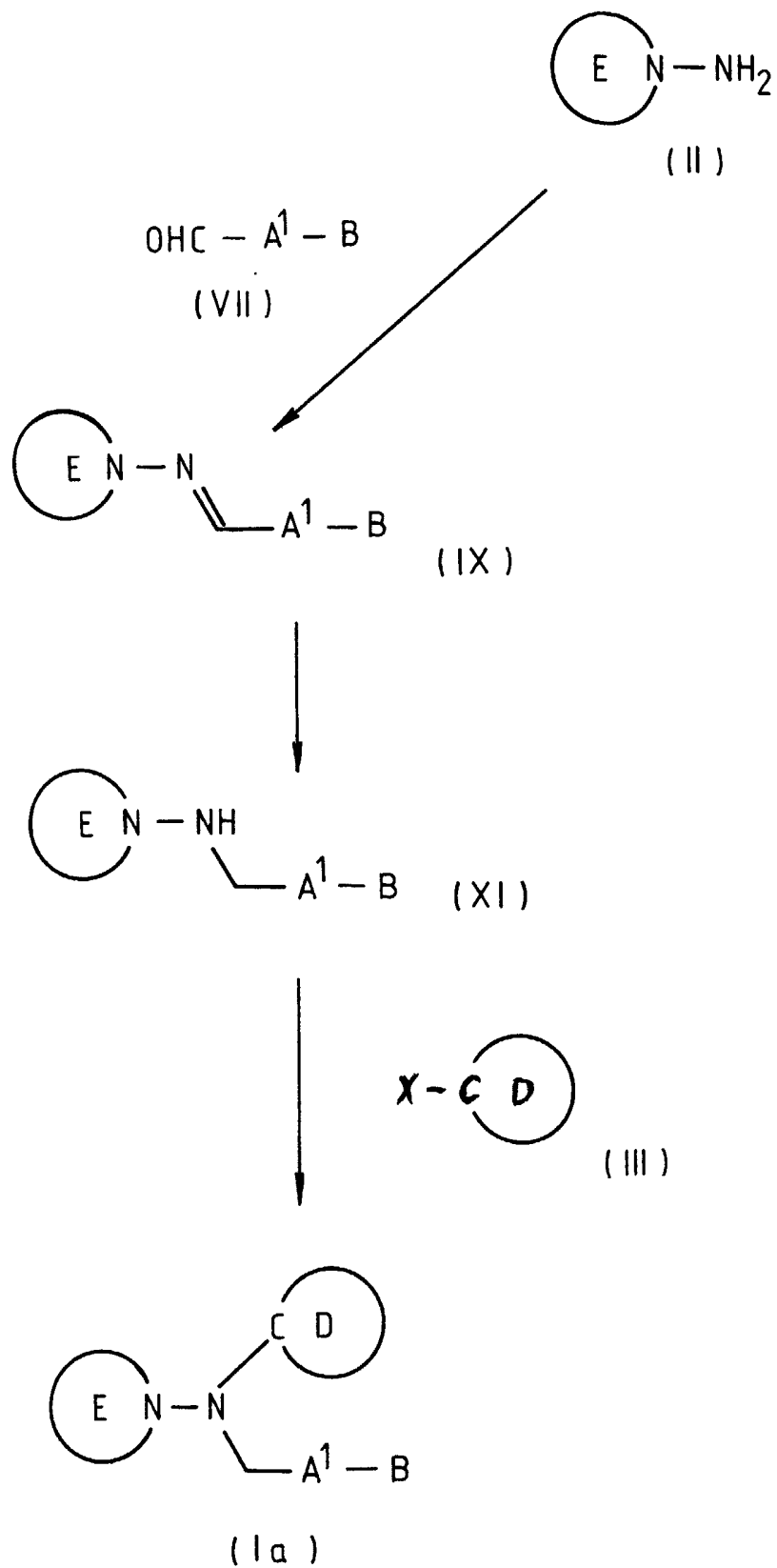


(88)

1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

