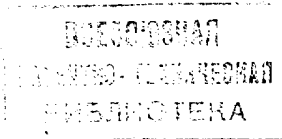




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

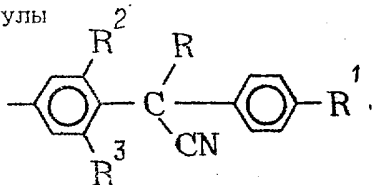


- (21) 3929257/23-04
 (22) 31.07.85
 (31) 636.538
 (32) 01.08.84
 (33) US
 (46) 07.12.88. Бюл. № 45
 (71) Жансен Фармасетика Н.В. (ВЕ)
 (72) Гюстаф Мария Воеккс, Альфонс Херман Маргарета Рэймекерс и Виктор Сипидо (ВЕ)
 (53) 547.892.07(088.8)
 (56) Патент США № 3912723, кл. С 07 D 253/06, опублик. 1975.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ α -АРИЛ-4-[4,5-ДИГИДРО-3,5-ДИОКСО-1,2,4-ТРИАЗИН-2-(3Н)-ИЛ]-БЕНЗОАЦЕТОНИТРИЛОВ

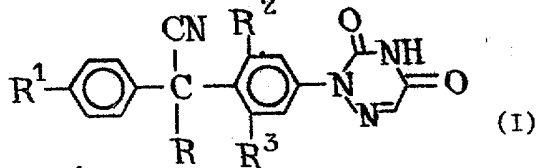
(57) Изобретение касается гетероциклических соединений, в частности способа получения α -арил-4-[4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3Н)-ил]-бензоацетонитрилов общей формулы

$X-NH-C(O)-NH-C(O)-CH-N$, где X - группа формулы



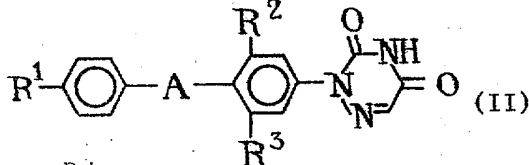
при R - H, метил или галондфенил; R¹ - H, галоид, метил или метокси-группа; R² - H, галоид, трифторметил или метил; R³ - H, галоид или метил, обладающих антипротозойной активностью. Цель - создание новых более активных соединений указанного класса. Синтез целевых веществ ведут циклизацией соединений общей формулы X-NH-N=C(CN)-C(O)-NH-C(O)-OC₂H₅, где X - имеет указанные выше значения, в среде уксусной кислоты в присутствии ацетата щелочного металла при температуре кипения реакционной смеси. Полученное соединение обрабатывают водным раствором галоидводородной кислоты в среде уксусной кислоты при температуре кипения с последующим декарбоксилированием образующегося соединения в среде 2-меркаптоуксусной кислоты при 160-200°C. Новые соединения проявляют активность в отношении *Eimeria tenella*, *Eimeria acervulina*. 2 табл.

Изобретение относится к способу получения новых α -арил-4-[4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3Н)-ил] бензоацетонитрилов общей формулы



где R^1 - водород, галоид, метил, метокси;
 R - водород, метил или галоид-фенил;
 R^2 - водород, галоид, трифтор-метил или метил;
 R^3 - водород, галоид или метил, обладающих антипротозойной активностью.

Цель изобретения - разработка способа синтеза новых бензоацетонитрилов ряда 1,2,4-триазина, более активных при борьбе с кокцидозом по сравнению со структурными аналогами - соединениями общей формулы



где R^1 - хлор;
 A - карбонильная группа;
 R^2 - водород, метил или хлор;
 R^3 - хлор.

Получение промежуточных соединений.

Пример 1. Смесь 68 ч. 4-фтор-бензоацетонитрила, 180 ч. этилкарбоната, 100 ч. 30%-ного раствора метоксида натрия и 200 ч. диметилбензола перегоняют до тех пор, пока не будет достигнута внутренняя температура 110°C . Дистиллят охлаждают и добавляют 80 ч. 2-пропанола, после чего по каплям прибавляют 63 ч. метилсульфата при комнатной температуре (экзотермическая реакция: температура повышается до 80°C). Оставшиеся 120 ч. 2-пропанола добавляют при энергичном перемешивании. Перемешивание продолжают в течение 20 ч. Затем в реакционную смесь добавляют 56 ч. гидроокиси калия (экзотермическая реакция: температура повышается до 75°C). Содержимое перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждают и выливают в 750 ч. воды. Водный слой отделяют и экстрагируют толуолом. Экст-

ракт сушат, фильтруют и выпаривают. Маслянистый остаток перегоняют, получая 54 ч. 4-фтор- α -метилбензоацетонитрила, т. кип. $110-115^\circ\text{C}/1$ мм (промежуточное соединение 1).

Пример 2. К перемешиваемому раствору из 20 ч. 1,2-дихлор-4-нитробензола в 160 ч. пиридина добавляют пастообразную массу из 28 ч. твердой гидроокиси калия и 40 ч. пиридина. После охлаждения добавляют 15,6 ч. 4-фтор- α -метилбензоацетонитрила.

По завершении добавления содержимое перемешивают еще в течение 10 ч при -5°C . Охлаждающую баню убирают и реакционную смесь разбавляют 80 ч. бензола. Содержимое фильтруют и фильтрат упаривают. Остаток выливают в воду и продукт экстрагируют толуолом. Экстракт сушат, фильтруют и упаривают.

Твердый остаток кристаллизуют из смеси 1,1'-оксисибисэтана и бензола, получая 15 ч. α -(2-хлор-4-нитрофенил)-4-фтор- α -метилбензоацетонитрила, т. пл. $133,1^\circ\text{C}$ (промежуточное соединение 2).

Пример 3. К перемешиваемой смеси из 45,3 ч. 1,2,3-трихлор-5-нитробензола, 300 ч. 50%-ного раствора гидроокиси натрия, 5 ч. N,N,N-триэтилбензиламмоний хлорида и 360 ч. тетрагидрофурана добавляют по каплям в течение 5 мин раствор из 33,3 ч. 4-хлорбензоацетонитрила в

90 ч. тетрагидрофурана. По завершении реакции перемешивание продолжают в течение 4 ч при 50°C . Реакционную смесь выливают в 1500 ч. раздробленного льда и подкисляют концентрированной хлористоводородной кислотой. Продукт экстрагируют хлороформом. Экстракт сушат, фильтруют и упаривают. Остаток перемешивают в 2,2'-оксисибиспропана. Продукт отфильтровывают и сушат, получая 63,8 ч. (93,3%) 2,6-дихлор- α -(4-хлорфенил)-4-нитробензоацетонитрила (промежуточное соединение 3).

Следуя такой же методике и используя эквивалентные количества соответствующих исходных веществ, получены следующие соединения: 4-хлор- α -(2-хлор-4-нитрофенил)- α -метилбензоацетонитрил, т. пл. $139,3^\circ\text{C}$ (промежуточное соединение 4); 2-хлор- α -(4-хлорфенил)-4-нитробензоацетонитрил (промежуточное соединение 5); α -(4-хлорфенил)- α -метил-4-нитро-2-(трифторметил)-бензоацетонитрил (промежуточное

соединение 6); 2-хлор- α , α' -бис(4-хлорфенил)-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 7); 2-хлор- α -(4-хлорфенил)-5-метил-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 8); 2-фтор- α -(4-фторфенил)-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 9); 2,6-дихлор- α -(4-фторфенил)-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 10); 2-хлор- α -(4-фторфенил)-6-метил-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 11); α -(4-фторфенил)-2,6-диметил-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 12); 2-хлор- α -(4-хлорфенил)-5-метил-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 13).

Следуя таким же методикам и используя соответствующие исходные вещества получены также соединения: 2-хлор- α -(4-хлорфенил)-6-метил-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 14); 2-хлор- α -(4-фторфенил)-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 15); 2-хлор- α -(4-метилфенил)-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 16).

Пример 4. К перемешиваемой смеси из 14,2 ч. йодистого метила, 153 ч. 50%-ного раствора гидроокиси натрия, 1 ч. N,N,N-триэтилбензиламмоний хлорида и 67,5 ч. тетрагидрофурана по каплям добавляют в течение 15 мин раствор из 37,5 ч. 2-хлор- α -(4-хлор-3[трифторметил]-фенил)-4-нитробензолацетонитрила в 67,5 ч. тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают и нагревают в течение 4 ч при 50-60°C. Другую порцию 2,3 ч. йодистого метила добавляют и содержимое перемешивают в течение 1 ч при 50°C. Смесь выливают в 1000 ч. раздробленного льда. Содержимое подкисляют концентрированной хлористоводородной кислотой. Продукт реакции экстрагируют хлороформом. Экстракт сушат, фильтруют и выпаривают. Остаток перемешивают в 160 ч. этанола. Продукт отфильтровывают, промывают 2,2'-оксибиспропаном и сушат, получая 34,2 ч. (87,8%) 4-хлор- α -(2-хлор-4-нитрофенил)- α -метил-3-(трифторметил)-бензолацетонитрил, т.пл. 162,5°C (промежуточное соединение 17).

Аналогичным путем получены также: 2-хлор- α -(4-хлорфенил)-4-нитро- α -пропилбензолацетонитрил (промежуточное соединение 18); α -бутил-2-хлор- α -

(4-хлорфенил)-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 19); 2,6-дихлор- α -(4-хлорфенил)- α -метил-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 20); 2-хлор- α -(4-хлорфенил)- α ,6-диметил-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 21); 2-хлор- α -(4-хлорфенил)- α ,5-диметил-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 22); 2-фтор- α -(4-фторфенил)- α -метил-4-нитробензолацетонитрил (промежуточное соединение 23).

Пример 5. Смесь из 20 ч. 4-хлор- α -(2-хлор-4-нитрофенил)- α -метилбензолацетонитрила, 7 ч. железного порошка, 250 ч. 0,78 N раствора хлористого аммония и 200 ч. толуола перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтруют в горячем состоянии. Водный слой отделяют и промывают толуолом. Объединенные органические слои промывают последовательно водой, раствором бикарбоната натрия и еще раз водой, сушат и выпаривают. Остаток промывают 1,1'-оксибисэтаном и сушат, получая 10 ч. α -(4-амино-2-хлорфенил)-4-хлор- α -метилбензолацетонитрила, т.пл. 135,2°C (промежуточное соединение 24).

Подобным способом получен также α -(4-амино-2-хлорфенил)-4-фтор- α -метилбензолацетонитрил, т.пл. 121,2°C (промежуточное соединение 25).

Пример 6. Смесь из 31,1 ч. 4-хлор- α -(2-хлор-4-нитрофенил)- α -метил-3-(трифторметил)-бензолацетонитрила, 2 ч. 4%-ного раствора тиофена в метаноле и 480 ч. метанола гидрируют в аппарате Парра при 50°C с помощью 3 ч. 5%-ного катализатора на основе платины, нанесенного на древесный уголь. После поглощения рассчитанного количества водорода катализатор отфильтровывают, промывают тетрагидрофураном и фильтрат упаривают под вакуумом. Остаток кристаллизуют из 160 ч. 2-пропанола. Продукт реакции отфильтровывают, промывают 2,2'-оксибиспропаном и сушат, получая 23,7 ч. (82,4%) 4-амино-2-хлор- α -[4-хлор-3-(трифторметил)-фенил]- α -метилбензолацетонитрила, т.пл. 180,4°C (промежуточное соединение 26).

Подобным путем получены также: 4-амино- α -(4-хлорфенил)- α -метил-2-

(трифторметил)-бензолацетонитрила (промежуточное соединение 27); 4-амино-2-хлор- α , α -бис(4-хлорфенил)-бензолацетонитрил (промежуточное соединение 28); 4-амино-2-хлор- α -(4-хлорфенил)- α -пропилбензолацетонитрил (промежуточное соединение 29); 4-амино- α -бутил-2-хлор-(4-хлорфенил)-бензолацетонитрил (промежуточное соединение 30); 4-амино-2-хлор- α -(4-хлорфенил)- α , 6-диметилбензолацетонитрил (промежуточное соединение 32); 4-амино-2, 6-дихлор- α -(4-хлорфенил)-метилбензолацетонитрил (промежуточное соединение 31); 4-амино-2-хлор- α -(4-хлорфенил)- α , 5-диметилбензолацетонитрил (промежуточное соединение 33); 4-амино-2-фтор- α -(4-фторфенил)- α -метилбензолацетонитрил (промежуточное соединение 34); 4-амино-2, 6-дихлор- α -(4-фторфенил)-бензолацетонитрил (промежуточное соединение 35); 4-амино-2-хлор- α -(4-фторфенил)-6-метилбензолацетонитрил (промежуточное соединение 36); 4-амино- α -(4-фторфенил)-2, 6-диметилбензолацетонитрил (промежуточное соединение 37); 4-амино- α -(4-хлорфенил)-2, 6-диметилбензолацетонитрил (промежуточное соединение 38).

Следуя указанным методикам и используя соответствующие исходные вещества, были получены также: 4-амино-2-хлор- α -(4-хлорфенил)-бензолацетонитрил (промежуточное соединение 39); 4-амино-2, 6-дихлор- α -(4-хлорфенил)-бензолацетонитрил (промежуточное соединение 40); 4-амино-2-хлор- α -(4-хлорфенил)-6-метилбензолацетонитрил (промежуточное соединение 41); 4-амино-2-хлор- α -(4-фторфенил)-бензолацетонитрил (промежуточное соединение 42); 4-амино-2-хлор- α -(4-метилфенил)-бензолацетонитрил (промежуточное соединение 43).

П р и м е р 7. К перемешиваемой и охлаждаемой до 5-10°С смеси из 15,2 ч. 4-амино-2-хлор- α -(4-хлорфенил)- α , 5-диметилбензолацетонитрила, 14,4 ч. концентрированной хлористоводородной кислоты и 125 ч. уксусной кислоты прибавляют по каплям в течение 30-минутного периода раствор из 3,5 ч. нитрита натрия в 15 ч. воды примерно при 10°С. После завершения прикапывания содержимое перемешивают в течение 30 мин, а затем добавляют 10 ч. ацетата натрия и 7,8 ч. этил-(2-цианоацетил)-карбамата в течение 2-часо-

вого периода при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в 500 ч. воды. Продукт отфильтровывают, промывают водой и растворяют в дихлорметане. Органический слой сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией над силикагелем, используя смесь хлороформа и метанола (85:5) по объему в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают под вакуумом. Остаток перемешивают в 2-пропаноле. Продукт отфильтровывают, промывают 2, 2'-оксиспропаном и высушивают, получая 17,5 ч. (74,1%) этил [2-[[5-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианоэтил]-2-метилфенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамата (промежуточное соединение 44).

Следуя той же методике и используя эквивалентные количества соответствующих исходных веществ, были получены также: этил [2-циано-2-[[4-(1-циано-1-фенилэтил)-фенил]-гидразоно]-ацетил]-карбамат (промежуточное соединение 45); этил [2-[[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианоэтил]-фенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 46); этил [2-[[2-[3-хлор-4-[1-циано-1-(4-фторфенил)-этил]-фенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 4); этил [2-[[4-[[1-(4-хлорфенил)-1-цианоэтил]-3-(трифторметил)-фенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 48); этил [2-[[4-[[бис-(4-хлорфенил)-цианометил]-3-хлорфенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 49); этил [2-[[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианобутил]-фенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 50); этил [2-[[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианопентил]-фенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 51); этил [2-[[3-хлор-4-[1-[4-хлор-3-(трифторметил)-фенил]-1-цианоэтил]-фенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 52); этил [2-[[2-[[4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианоэтил]-3, 5-дихлорфенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 53); этил [2-[[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианоэтил]-5-метилфенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 54); этил [2-циано-2-[[4-[1-циано-

но-1-(4-фторфенил)-этил]-3-фторфенил]-гидразоно]-ацетил]-карбамат (промежуточное соединение 55); этил [2-[[3,5-дихлор-4-(циано-(4-фторфенил)-метил)-фенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 56); этил [2-[[3-хлор-4-(циано-(4-фторфенил)-метил)-5-метилфенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 57); этил [2-циано-2-[[4-(циано-(4-фторфенил)-метил)-3,5-диметилфенил]-гидразоно]-ацетил]-карбамат (промежуточное соединение 58); этил [2[[4-(4-хлорфенил)-цианометил]-3,5-диметилфенил]-гидразоно] 2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 59).

Следуя той же методике и используя соответствующие исходные вещества, были получены также: этил [2-[[3-хлор-4-(4-хлорфенил)-цианометил]-фенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 60); этил [2-[[3,5-дихлор-4-(4-хлорфенил)-цианометил]-фенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 61); этил [2-[[3-хлор-4-(4-хлорфенил)-цианометил]-5-метилфенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 62); этил [2-[[3-хлор-4-(4-фторфенил)-цианометил]-фенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 63); этил [2-[[3-хлор-4-(4-метилфенил)-цианометил]-фенил]-гидразоно]-2-цианоацетил]-карбамат (промежуточное соединение 64).

Пример 8. Смесь из 7,8 ч. этил [2-циано-2-[[4-(1-циано-1-фенил-этил)-фенил]-гидразоно]-ацетил]-карбамата, 1,98 ч. безводного ацетата калия и 120 ч. уксусной кислоты перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют до объема, равного 30 ч. Добавляют воду до выпадения продукта реакции в осадок. Его отсасывают, промывают водой и растворяют в хлороформе. Оставшуюся воду отделяют и органический слой сушат, фильтруют и выпаривают, получая 6,86 ч. 2-[4-(1-циано-1-фенилэтил)-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила в виде остатка (промежуточное соединение 65).

Подобным путем получены также: 2-[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианоэтил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-

диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 66); 2-[3-хлор-4-[1-циано-1-(4-фторфенил)-этил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 67); 2-[4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианоэтил]-3-(трифторметил)-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 68); 2-[4-[(бис-(4-хлорфенил)-цианометил]-3-хлорфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 69); 2-[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианобутил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 70); 2-[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианопентилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 71); 2-[3-хлор-4-[1-(4-хлор-3-(трифторметил)-фенил)-1-цианоэтил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 72); 2-[4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианоэтил]-3,5-дихлорфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 73); 2-[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианоэтил]-5-метилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 74); 2-[5-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианоэтил]-2-метилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 75); 2-[4-[1-циано-1-(4-фторфенил)-этил]-3-фторфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 76); 2-[3,5-дихлор-4-(циано-(4-фторфенил)-метил)-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 77); 2-[3-хлор-4-(циано-(4-фторфенил)-метил)-5-метилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 78); 2-[4-(циано-(4-фторфенил)-метил)-3,5-диметилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 79); 2-[4-(4-хлорфенил)-цианометил]-3,5-диметилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 80).

Следуя подобной методике и используя соответствующие исходные вещества, были получены также: 2-[3-хлор-4-[(4-хлорфенил)-цианометил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 81); 2-[3,5-дихлор-4-[(4-хлорфенил)-цианометил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 82); 2-[3-хлор-4-[(4-хлорфенил)-цианометил]-5-метилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 83); 2-[3-хлор-4-[(4-фторфенил)-цианометил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 84); 2-[3-хлор-4-[(4-метилфенил)-цианометил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрил (промежуточное соединение 85).

Пример 9. Смесь из 6,86 ч. 2-[4-(1-циано-1-фенилэтил)-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонитрила, 30 ч. концентрированной хлористоводородной кислоты и 150 ч. уксусной кислоты перемешивают и нагревают с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь выпаривают и остаток растворяют в хлороформе. Раствор сушат, фильтруют и выпаривают, получая 7,2 ч. 2-[4-(1-циано-1-фенилэтил)-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 86).

Подобным путем были получены также: 2-[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианозтил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 87); 2-[3-хлор-4-[1-циано-1-(4-фторфенил)-этил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 88); 2-[4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианозтил]-3-(трифторметил)-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 89); 2-[4-[бис-(4-хлорфенил)-цианометил]-3-хлорфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 90); 2-[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианобутил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное

соединение 91); 2-[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианопентил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 92); 2-[3-хлор-4-[1-[4-хлор-3-(трифторметил)-фенил]-1-цианозтил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 93); 2-[4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианозтил]-3,5-дихлорфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 94); 2-[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианозтил]-5-метилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 95); 2-[5-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианозтил]-2-метилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 96); 2-[4-[1-циано-1-(4-фторфенил)-этил]-3-фторфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 97); 2-[3,5-дихлор-4-[циано-(4-фторфенил)-метил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 98); 2-[3-хлор-4-[циано-(4-фторфенил)-метил]-5-метилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 99); 2-[4-[циано-(4-фторфенил)-метил]-3,5-диметилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 100); 2-[4-[(4-хлорфенил)-цианометил]-3,5-диметилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 101).

Следуя подобной методике и используя соответствующие исходные вещества, были получены также: 2-[3-хлор-4-[(4-хлорфенил)-цианометил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 102); 2-[3,5-дихлор-4-[(4-хлорфенил)-цианометил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 103); 2-[3-хлор-4-[(4-хлорфенил)-цианометил]-5-метилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 104);

2-[3-хлор-4-[(4-фторфенил)-цианометил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 105);
 2-[3-хлор-4-[(4-метилфенил)-цианометил]-фенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 106).

Получение целевых соединений.

Пример 10. Смесь из 11,1 ч. 2-[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианоэтил]-5-метилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты и 15 ч. 2-меркаптоуксусной кислоты перемешивают и нагревают в течение 2 ч при 180°C. Реакционную смесь охлаждают, добавляют воду и содержимое обрабатывают бикарбонатом натрия. Продукт реакции экстрагируют хлороформом. Органический слой сушат, фильтруют и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле, используя смесь хлороформа и метанола (95:5 по объему) в качестве элюента. Чистые фракции собирают и элюент выпаривают под вакуумом. Остаток перемешивают в 2,2'-оксиспропане. Продукт отфильтровывают и высушивают, получая 5 ч. (50%) 2-хлор- α -(4-хлорфенил)-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)- α -6-диметилбензолацетонитрила, т.пл. 226,7°C (соединение 1).

Подобным путем получили также: 4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)- α -метил- α -фенил-бензолацетонитрил, т.пл. 189,2°C (соединение 2); 2-хлор- α -(4-хлорфенил)-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)- α -метилбензолацетонитрил, т.пл. 235,1°C (соединение 3); 2-хлор-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)- α -4-(фторфенил)- α -метилбензолацетонитрил, т.пл. 202,8°C (соединение 4); α -(4-хлорфенил)-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)- α -метил-2-(трифторметил)-бензолацетонитрил, т.пл. 232,8°C (соединение 5); α , α -бис-(4-хлорфенил)-2-хлор-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)-бензолацетонитрил, т.пл. 229,9°C (соединение 6); 2,6-дихлор- α -(4-хлорфенил)-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)- α -метилбензолацетонитрил, т.пл. 184,5°C (соединение 7).

Подобным путем получили также: 4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)-2-фтор- α -(4-фторфенил)- α -метилбензолацетонитрил, т.пл. 211,6°C (соединение 8); 2,6-дихлор-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)- α -(4-фторфенил)-бензолацетонитрил, т.пл. 250,2°C (соединение 9); 2-хлор-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)- α -(4-фторфенил)-6-метилбензолацетонитрил, т.пл. 222,8°C (соединение 10); 4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)- α -(4-фторфенил)-2,6-диметилбензолацетонитрил, т.пл. 272,3°C (соединение 11); α -(4-хлорфенил)-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)-2,6-диметилбензолацетонитрил, т.пл. 259,6°C (соединение 12).

Следуя подобным методикам и используя соответствующие исходные вещества, были получены также: 2-хлор- α -(4-хлорфенил)-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)-бензолацетонитрил, т.пл. 197°C (соединение 13); 2,6-дихлор- α -(4-хлорфенил)-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)-бензолацетонитрил, т.пл. 291°C (соединение 14); 2-хлор- α -(4-хлорфенил)-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-4-(3H)-ил)-6-метилбензолацетонитрил, т.пл. 266,5°C (соединение 15); 2-хлор-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)- α -(4-фторфенил)-бензолацетонитрил, т.пл. 184,5°C (соединение 16); 2-хлор-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H)-ил)- α -(4-метилфенил)-бензолацетонитрил, т.пл. 163°C (соединение 17).

Пример 11. Смесь из 10,7 ч. 2-[3-хлор-4-[1-(4-хлорфенил)-1-цианоэтил]-5-метилфенил]-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты и 15 ч. 2-меркаптоуксусной кислоты смешали и нагревали в течение 2,5 ч при 160°C. Реакционную смесь охладили и всю ее обработали бикарбонатом натрия. Продукт подвергли экстракции с помощью хлороформа. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили. Остаток подвергли очистке с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси треххлористого метана и метанола (в объемном соотношении 95:5). Чистые фракции собрали и элюент выпарили.

в вакууме. Остаток перемешали в 2,2'-оксибиспропане. Продукт отфильтровали и высушили с получением в результате 3 ч. (30%) 2-хлор- α -(4-хлорфенил)-4,4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2(3H)-ил бензолацетонитрила, т.пл. 197°C.

Пример 12. Смесь из 1,1,8 ч. 2-[3,5-дихлор-(4-1-хлорфенил)-1-цианоэтил]-5-метилфенил-2,3,4,5-тетрагидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-6-карбонной кислоты и 15 ч. 2-меркаптоуксусной кислоты смешали и нагревали в течение 2 ч при 200°C. Реакционную смесь охладили, добавили к ней воду и всю обработали бикарбонатом натрия. Продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой высушили, отфильтровали и выпарили. Остаток подвергли очистке с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, с использованием смеси хлороформа и метанола (в объемном соотношении 95:5) в качестве элюента. Чистые фракции собрали, и элюент выпарили под вакуумом. Остаток перемешали в 2,2'-оксибиспропане. Продукт отфильтровали и высушили с получением в результате 3,5 ч. (34%) 2,6-дихлор- α -(4-хлорфенил)-4-(4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3H))-ил бензолацетонитрила, т.пл. 290°C.

Фармакологические испытания.

Сильная антипротозойная активность соединений формулы (I) четко демонстрируется результатами, полученными в последующих опытах, данные о которых представляются только для иллюстрации полезных антипротозойных свойств соединений.

Пример 13. Испытания антикокцидальной эффективности против *Eimeria tenella*.

Цыплят Хисекса вскармливают продажным основным пайком, не содержащим кокцидиостатического агента.

Восемнадцатидневных цыплят рассортировывают по группам из двух птиц. Воду подают автоматически, а корм с добавлением медицинских препаратов по желанию со дня заражения (0 дн.) до седьмого дня (не включительно) после заражения. Корм без добавления медицинских препаратов подают, на выбор, двум группам из четырех птиц для незараженных и зараженных контрольных птиц.

Корм без добавления медицинских препаратов является продажным основ-

ным пайком, не содержащим кокцидиостатического агента. Корм с добавлением медицинских препаратов получают из корма без добавления медицинских препаратов путем тщательного смешивания последнего с необходимым количеством испытуемого соединения.

На 0-й день птицы заражаются орально с 10^5 скорообразующих социстов *Eimeria tenella*. На 5-й день определяется и маркируется фекальная метка: 0 = кровавые пятна отсутствуют; 1 = один или два кровавых пятна; 2 = от трех до пяти кровавых пятен; 3 = более, чем 5 кровавых пятен.

На седьмой день определяют продуцирование социста путем сбора фекалий и подсчета социста на грамм фекалий (ОНГ) и птицы взвешиваются. Результаты исследований приведены в табл. 1.

Пример 14. Испытания антикокцидальной эффективности против *Eimeria acervulina*.

Цыплят Хисекса вскармливают продажным основным пайком, не содержащим кокцидиостатического агента.

Восемнадцатидневных цыплят рассортировывают по группам из четырех птиц. Воду подают автоматически и корм с добавлением медицинских препаратов дают по желанию со дня заражения (0 дн.) до седьмого дня (не включительно) после заражения. Корм без добавления медицинских препаратов подают, на выбор, двум группам из четырех птиц для незараженных и зараженных контрольных птиц.

Корм без добавления медицинских препаратов является продажным основным пайком, не содержащим кокцидиостатического агента. Корм с добавлением медицинских препаратов получают из корма без добавления медицинских препаратов путем тщательного смешивания последнего с необходимым количеством испытуемого соединения.

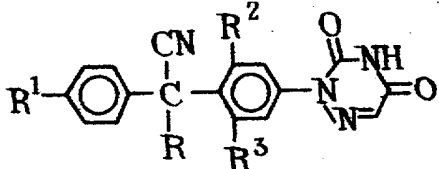
На 0-й день птицы заражаются орально с $2 \cdot 10^6$ спорообразующих социстов *Eimeria acervulina*. На 4- и 5-й день определяется и маркируется фекальная метка: 0 = нормально; 1 = слегка мягкие фекалии; 2 = белая водянистая диарея; 3 = вязкая слизистая диарея.

На 5- и 6-й день определяют продуцирование социста путем сбора фекалий и подсчета социста на грамм фекалий

(ОНГ) и птицы взвешиваются. Результаты исследований приведены в табл.2.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения α-арил-4-[4,5-дигидро-3,5-диоксо-1,2,4-триазин-2-(3Н)-ил]-бензоацетонитрилов общей формулы

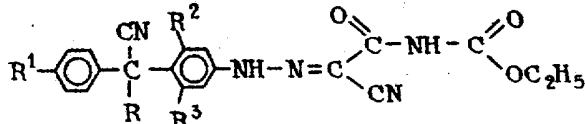


где R¹ - водород, галлоид, метил, метокси;

R - водород, метил или галлоид-фенил;

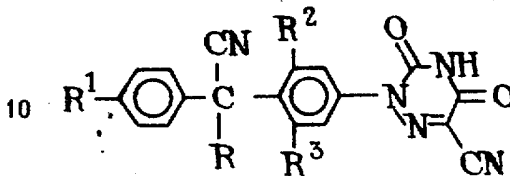
R² - водород, галлоид, трифторметил, или метил;

R³ - водород, галлоид или метил, отличающийся тем, что соединение общей формулы



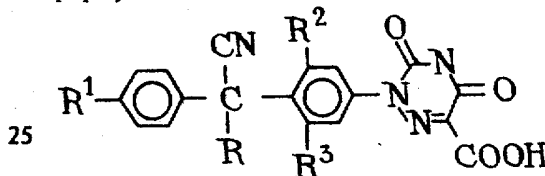
где R¹, R, R², R³ имеют указанные значения,

подвергают циклизации в среде уксусной кислоты в присутствии ацетата щелочного металла при температуре кипения реакционной смеси, полученное соединение общей формулы



где R¹, R, R², R³ имеют указанные значения,

15 обрабатывают водным раствором галлоидводородной кислоты в среде уксусной кислоты при температуре кипения с последующим декарбоксилированием образующегося соединения общей формулы

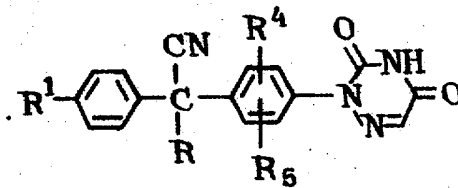


где R¹, R, R², R³ имеют указанные значения,

30 в среде 2-меркаптоуксусной кислоты при 160-200°C.

Т а б л и ц а 1

Соединение	R ¹	R	R ⁴	R ⁵	Доза испытуемого соединения, ppm	Средняя относительная весовая прибавка, %, по сравнению с незараженными контрольными птицами	Среднее количество испражнений	Средний подсчет социста, (ОПС) x 1000
1	2	3	4	5	6	7	8	9



1	4-Cl	CH ₃	2-Cl	6-CH ₃	100	92	0	0
					10	99	0	0
					5	96	0	0
2	H	CH ₃	H	H	100	93	0	0
3	4-Cl	CH ₃	2-Cl	H	100	94	0	0
					10	92	0	0
4	4-F	CH ₃	2-Cl	H	100	103	0	0
					10	100	0	0
					5	92	1,0	0
5	4-Cl	CH ₃	2-CF ₃	H	100	94	0	0
					10	92	0,8	0
6	4-Co	4-Cl	2-Cl	H	100	98	0	0
		-C ₆ H ₄			10	97	1,5	0
7	4-Cl	CH ₃	2-Cl	6-Cl	10	97	0	0
					5	98	0	0
					1	94	0,5	0

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
8*					-	100	0	0
8**					-	78	2,9	459
9	4-F	H	2-Cl	6-Cl	1	101	0	0
					0,5	96	0	0
10	4-F	H	2-Cl	6-CH ₃	1	98	0	0
11	4-F	H	2-CH ₃	6-CH ₃	100	99	0	0
					10	99	0	0
12	4-Cl	H	2-CH ₃	6-CH ₃	100	94	0	0
					10	97	0	0
					5	94	0	0
13	4-Cl	H	2-Cl	H	100	98	0	0
					10	102	0	0
					5	100	0	0
					1	98	1,0	0
					0,5	97	0,5	0
14	4-Cl	H	2-Cl	6-Cl	100	98	0	0
					10	101	0	0
					5	98	0	0
					1	102	0	0
					0,5	97	0,1	0
15	4-Cl	H	2-Cl	6-CH ₃	100	99	0	0
					10	108	0	0
					5	99	0	0
					1	99	0	0
					0,5	94	0,4	0
16	4-F	H	2-Cl	H	100	95	0	0
					10	99	0	0

1	2	3	4	5	6	7	8	9
					5	100	0	0
					1	94	0,2	0
17	4-CH ₃	H	2-Cl	H	100	92	0	0
					10	95	0,5	0
18		H	2-Cl	H	10	97	0	0
19	4-CH ₃ O	H	2-Cl	6-Cl	1	93	0	0

I	Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	H	Cl	10	105	0	0
					1	92	2,0	400
II	Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	CH ₃	Cl	100	97	0	0
					10	96	0,5	2
					1	80	3,0	176
III	Cl	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	Cl	Cl	100	93	0	0
					10	96	0	2
					1	90	1,0	10

* Незараженный объект.

** Зараженный контрольный объект.

Т а б л и ц а 2

Соединение	Доза испытуемого соединения в корме, ppm	Среднее относительное увеличение в весе, %	Усредненная фекальная метка	Усредненный подсчет содиста, (ОНГ)х1000
1	2	3	4	5
1	100	81	0,4	0
2*	-	100	0	0
2**	-	73	2,8	35
3	100	98	0	0
	10	84	1,1	147
4	100	97	0	0
	10	86	1,1	35
	5	92	1,0	0
5	100	94	0	0
6	100	91	0	3
7	100	85	0,2	0
	10	85	0,3	14
	5	90	1,2	33
8	100	97	0,3	0
9	100	97	0	0
	10	97	0,3	28
	5	94	0,3	14
	1	93	0,3	55
10	100	99	0	0
	10	102	0	5
11	100	99	0	0
	10	95	0,5	44

25		1443799		26	
Продолжение табл. 2					
1	2	3	4	5	
12	100	94	0	0	
	10	91	0,1	20	
18	100	94	0	0	
	10	91	0,2	11	
	5	101	0	23	
19	100	99	0	0	
	10	99	0	0	
	5	102	0	6	
	1	100	0	29	
	0,5	90	0,7	17	

*Незараженные контрольные птицы.

**Зараженные контрольные птицы.

Составитель Г.Коннова
 Редактор В.Данко Техред Л.Олийнык Корректор Л.Пилипенко

Заказ 6402/58 Тираж 370 Подписное
 ВНИИПИ Государственного комитета СССР
 по делам изобретений и открытий
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4