



(19) **UA** (11) **73 333** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 249/14, A 61K 31/4196**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002064623, 14.12.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.07.2005

(30) Приоритет: 17.12.1999 FR 99/15935

(46) Дата публикации: 15.07.2005

(86) Заявка РСТ:
РСТ/FR00/03536, 20001214

(72) Изобретатель:

Жеслин Мишель, FR,
Гюлли Даниэль, FR,
Маффран Жан-Пьер, FR,
Роже Пьер, FR

(73) Патентовладелец:

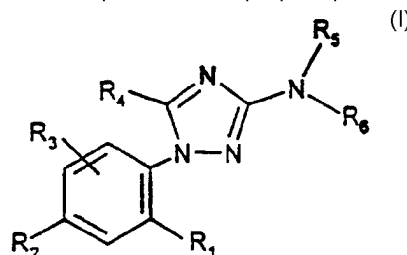
САНОФИ-АВАНТИС, FR

(54) РАЗВЕТВЛЕННЫЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ АМИНОПРОИЗВОДНЫЕ 3-АМИНО-1-ФЕНИЛ-1Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ), ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И МЕДИКАМЕНТ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Изобретение касается соединений общей формулы (I), где, в частности, R₁, R₂ и R₃, - каждый независимо друг от друга, - водород, атом галогена; (C₁-C₅)алкил; (C₁-C₅)алкоксил; трифлуорметил или группа S-R, в которой R - (C₁-C₅)алкил, R₄, R₅ - (C₁-C₅)алкил, алкинил с 3-5 атомами карбона; (C₃-C₅)циклоалкил или группа R_a-X-(C₁-C₂)алкил, в котором R_a - (C₁-C₃)алкил, а X - O; R₆ - группа -CHR₇R₈, в которой R₇ - фенил, который может быть замещенным в позициях 3, 4 и 5 одним или больше радикалами Z', где Z' - галоген; (C₁-C₅)алкил, (C₁-C₅)алкмл-X- или (C₁-C₃)алкил-X-(C₁-C₂)алкил, или X - O; или метилendiоксил; и R₈ - (C₁-C₆)алкил; (C₃-C₅)циклоалкил-(C₁-C₃)алкил; (C₁-C₃)алкил-X-(C₁-C₃)алкил, где X - O. Эти

соединения пригодны для рецепторов CRF.



Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 7, 15.07.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **73 333** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 249/14, A 61K 31/4196**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002064623, 14.12.2000
(24) Effective date for property rights: 15.07.2005
(30) Priority: 17.12.1999 FR 99/15935
(46) Publication date: 15.07.2005
(86) PCT application:
PCT/FR00/03536, 20001214

(72) Inventor:
Geslin Michel, FR,
GULLY DANIELLE, FR,
MAFFRAND Jean-Pierre, FR,
ROGER PIERRE, FR

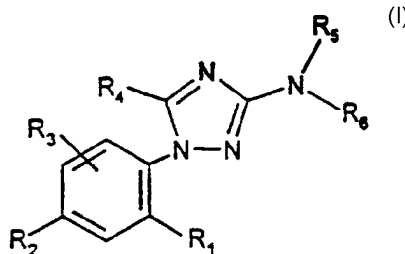
(73) Proprietor:
SANOFI AVENTIS, FR

(54) **BRANCHED SUBSTITUTED AMINODERIVATIVES OF 3-AMINO-1-PHENYL-1N-[1,2,4]TRIAZOLE, A METHOD FOR THE PREPARATION THEREOF (VARIANTS), PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND MEDICAMENT BASED THEREON**

(57) Abstract:

The invention relates to compounds of general formula (I), wherein in particular, R₁, R₂, and R₃ represent, each independently of each other, hydrogen, a halogen atom; a (C₁-C₅)alkyl; a (C₁-C₅)alkoxy; a trifluoromethyl or a group S-R, wherein R represents a (C₁-C₅)alkyl; R₄, R₅ represents a (C₁-C₅)alkyl; an alkynyl with 3 to 5 carbon atoms; a (C₃-C₅) cycloalkyl or an R_a-X-(C₁-C₂)alkyl group wherein R_a represents a (C₁-C₃)alkyl and X represents O; R₆ represents -CHR₇R₈ wherein R₇ represents a phenyl group which can be substituted by one or more radicals Z' in position 3, 4 and 5, with Z' representing a halogen; a (C₁-C₅)alkyl; a (C₁-C₅)alkyl-X- or (C₁-C₃)alkyl-X-(C₁-C₂)alkyl or X represents O; or a methylenedioxy group; and R₈ represents a

(C₁-C₆)alkyl; a (C₃-C₅) cycloalkyl (C₁-C₃)alkyl; (C₁-C₃)alkyl-X-(C₁-C₃)alkyl wherein X represents O. These compounds are suitable for CRF receptors.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 7, 15.07.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **73 333** (13) **C2**
(51)МПК⁷ **C 07D 249/14, A 61K 31/4196**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002064623, 14.12.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.07.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 17.12.1999 FR 99/15935

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.07.2005

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/FR00/03536, 20001214

(72) Винахідник(и):

Жеслін Мішель , FR,
Гюллі Даніель , FR,
Маффран Жан-П'єр , FR,
Роже П'єр , FR

(73) Власник(и):

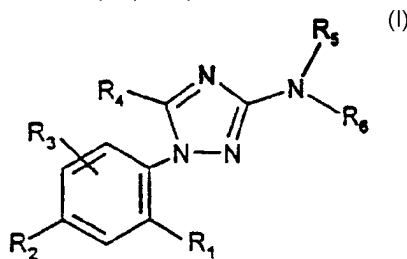
САНОФІ-АВЕНТИС, FR

(54) РОЗГАЛУЖЕНІ ЗАМІЩЕНІ АМІНОПОХІДНІ 3-АМІНО-1-ФЕНІЛ-1Н-[1,2,4]ТРИАЗОЛУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА МЕДИКАМЕНТ НА ЇХ ОСНОВІ

(57) Реферат:

Винахід стосується сполук загальної формули (I), де, зокрема, R₁, R₂ та R₃, - кожний незалежно один від одного, - гідроген, атом галогену; (C₁-C₅)алкіл; (C₁-C₅)алкоксил; трифлуорметил або група S-R, в якій R - (C₁-C₅)алкіл, R₄, R₅ - (C₁-C₅)алкіл, алкініл з 3-5 атомами карбону; (C₃-C₅)циклоалкіл або група R_a-X-(C₁-C₂)алкіл, в якій R_a - (C₁-C₃)алкіл, а X - O; R₆ - група -CHR₇R₈, в якій R₇ - феніл, який може бути заміщеним у позиціях 3, 4 та 5 одним чи більше радикалами Z', де Z' - галоген; (C₁-C₅)алкіл, (C₁-C₅)алкіл-X- чи (C₁-C₃)алкіл-X-(C₁-C₂)алкіл, або X - O; або

метилендіоксил; та R₈ - (C₁-C₆)алкіл; (C₃-C₅)циклоалкіл-(C₁-C₃)алкіл; (C₁-C₃)алкіл-X-(C₁-C₃)алкіл, де X - O. Ці сполуки придатні для рецепторів CRF.



UA 73333 C2

UA 73333 C2

Опис винаходу

5 Згідно з представленим винаходом запропоновано нові розгалужені заміщені амінопохідні 3-аміно-1-феніл-1Н-[1,2,4]триазолу, способи їх виготовлення та фармацевтичні композиції, що їх містять.

Ці нові похідні триазолу мають антагоністичну активність з огляду на CRF (фактор вивільнення кортикотропіну) та можуть тому складати активні інгредієнти фармацевтичних композицій.

Фактор вивільнення кортикотропіну (CRF) є пептидом, послідовність якого з 41 амінокислоти виявлена Vale W. et al., у 1981 році (Science, 1981, 213, 1394-1397). CRF є головним ендогенним фактором, залученим у регуляцію гіпоталамогіпофізосупраренальної осі (вивільнення адренкортикотропного гормону: ACTH) та її патологій, та також при депресивних синдромах, які є результатом її дисфункціонування. CRF також викликає секрецію В-ендорфіну, В-ліпотропіну та кортикостерону. CRF є, таким чином, фізіологічним регулятором секреції адренкортикотропного гормону (ACTH) та кортизолу дією ACTH на супраренальному рівні та більшою частиною пептидів, похідних від прупіомеланокортину (POMC). На додаток до своєї локалізації у гіпоталамусі CRF широко розповсюджений у центральній нервовій системі, але також у екстранейронних тканинах, як-то супраренальні залози та яєчка. Присутність CRF також продемонстровано при запальних процесах.

Ряд експериментів на тваринах показав, що центральне застосування CRF викликає змінну анксиогенну дію, як-то модифікацію поведінки взагалі: наприклад неохобію, зменшення сексуальної сприйнятливості та зменшення споживання їжі і уповільнений сон у щурів. Інтрацереброшлуночкові ін'єкції CRF також збільшують збудження норадренергічних нейронів блакитної плями (locus coeruleus), яка у тварин часто пов'язана зі станом тривожності. У щурів центральне або периферійне застосування CRF або споріднених пептидів (наприклад, урокортину, саувагіну) індукує, на додаток до центральної дії, як-то збільшення настороженості та емоційної реактивності на оточення, модифікацію розвантаження шлунку, секреції кислоти, часу проходження крізь кишечник та виділення калу, а також напружувальну дію. CRF є також залученим у комплексну регуляцію запальних реакцій, з одного боку прозапальною роллю у деяких тваринних моделях (дегрануляція мастоцитів, утворених при вивільненні запальних молекул, як-то гістамін, простагландин, тощо), а з другого боку, як інгібітор дії, спричиненої повсюдним зростанням проникності судин як результат запалення.

Ряд експериментів на тваринах показав, що центральне застосування CRF викликає змінну анксиогенну дію, як-то модифікацію поведінки взагалі: наприклад неохобію, зменшення сексуальної сприйнятливості та зменшення споживання їжі і уповільнений сон у щурів. Інтрацереброшлуночкові ін'єкції CRF також збільшують збудження норадренергічних нейронів блакитної плями (locus coeruleus), яка у тварин часто пов'язана зі станом тривожності. У щурів центральне або периферійне застосування CRF або споріднених пептидів (наприклад, урокортину, саувагіну) індукує, на додаток до центральної дії, як-то збільшення настороженості та емоційної реактивності на оточення, модифікацію розвантаження шлунку, секреції кислоти, часу проходження крізь кишечник та виділення калу, а також напружувальну дію. CRF є також залученим у комплексну регуляцію запальних реакцій, з одного боку прозапальною роллю у деяких тваринних моделях (дегрануляція мастоцитів, утворених при вивільненні запальних молекул, як-то гістамін, простагландин, тощо), а з другого боку, як інгібітор дії, спричиненої повсюдним зростанням проникності судин як результат запалення.

Використання пептидного антагоністу CRF, А-спірального (9-41) (AHCRF), або специфічних антитіл (Rivier J. et al., Science, 1984, 224, 889-891) зробило можливим підтвердити рол цього пептиду в усіх цих ефектах. Ці експерименти також підтвердили важливу роль CRF у людини у інтеграції комплексних реакцій, спостережуваних при фізіологічних, психологічних або імунологічних стресах одночасно на нейроендокринному, вісцеральному та поведінковому рівнях [Morley J. E. et al., Endocrine Review, 1987, 8, 3, 256-287; Smith M, A, et al., Horm Res., 1989, 31, 66-71]. На додаток, клінічні дані свідчать проти на користь ефективного залучення CRF у багатьох розладах, утворених від стану стресу [Gulley L. R et al., J. Clin. Psychiatry, 1993, 54, 1, (suppl.), 16-19], наприклад, наявність CRF-дослідження (внутрішньовенне застосування) у людини зробило можливим показати модифікацію ACTH-реакції у пацієнтів з депресією [Breier A. et al., Am. J. Psychiatry, 1987, 144, 1419-1425], відкриття ендогенної гіперсекреції CRF у деяких патологіях, наприклад, високому рівні CRF у спинномозковій рідині у пацієнтів, що не вживали ліки і відчувають депресію або страждають від деменції типу хвороби Альцгеймера [Nemeroff C. B. et al., Science 1984, 226, 4680, 1342-1343; Regul. Pept, 1989, 25, 123-130], або зменшеної концентрації рецепторів CRF у корі головного мозку жертв самогубства [Nemeroff C.B. et al., Arch Gen. Psychiatry, 1988, 45, 577-579], дисфункціонування CRF-залежних нейронів навіть запропоновано у суворих патологіях, якими є хвороби Альцгеймера та Паркінсона, хорея Хантингтона та аміотрофний латеральний склероз [De Souza E.B., Hospital 1988, 23, 59].

Центральне застосування CRF у багатьох видів тварин продукує поведінковий ефект, подібні отриманим у людини у стресових ситуаціях. Коли вони повторюються протягом часу, ці ефекти можуть призводити до різних патологій, як-то: втома, гіпертензія, серцеві розлади та розлади тиску, модифікації шлункового випорожнення та виділення калу (коліт, подразнений кишечник), модифікація секреції кислоти, гіперглікемія, затримка росту, анорексія, неохобія, мігрень, репродуктивні розлади, імуносупресія (запальні процеси, складні інфекції та рак) і різні нейропсихіатричні розлади (депресія, анорексія або булімія на нервовому фунті та тривожність).

Ін'єкція інтрацереброшлуночковим шляхом згаданого пептидного антагоністу, АН-CRF (9-41), попереджує ефекти, отримані застосуванням екзогенного CRF або використанням засобів, що індукують стрес (етер, ув'язнення, сильний шум, електрошок, відлучення від етанолу або хірургічне втручання), здатних самостійно індукувати зростання рівня ендогенного CRF. Ці результати підтверджені дослідженням багатьох антагоністів молекул пептидів, які є структурно спорідненими з CRF та мають подовжену дію з огляду на АН-CRF (9-41)

[Rivier J. et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 2851-2859; Menzaghi F. et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 269, 564-572; Hernandez J. F. et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 2860-2867].

Такі сполуки CRF-антагоністів пептидів розкриті, наприклад, у патентах США 5 109 111, 5 132 111 та 5 245 009, і у патентних заявках WO 92/22 576 та WO 96/19 499.

На додаток, попередні дослідження показали, що трициклічні антидепресанти можуть модулювати рівень CRF та ряд рецепторів CRF у мозку [Grigoriadis D. E. et al., Neuropsychopharmacology, 1989, 2, 53-60]. Подібно, бензодіазепінові анксиолітики здатні інгібувати дію CRF [Britton K. T. et al., Psychopharmacology, 1988, 94, 306], без чіткого освітлення механізму дії цих речовин. Ці результати підтверджують, при необхідності, зростаючу необхідність молекул непептидних антагоністів для рецепторів CRF.

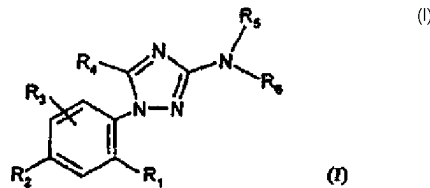
Важливо також звернути увагу на три можливі наслідки станів хронічного стресу, якими є імунодепресія, розлади здатності до репродукції потомства та розвиток діабету. CRF викликає такі ефекти взаємодією із специфічними мембранними рецепторами, які охарактеризовано у гіпофізі та мозку ряду видів (миші, щури та людина), а також у серці, скелетних м'язах (миші, щури) та у м'язовій оболонці матки та плаценти при вагітності. Сполуки 3-міно-1-феніл-1H-[1,2,4]триазолів великою мірою не представлені. Згадати можна зокрема сполуку, що несе феніл у позиції 5, яку розкрито Ebenreth A. Szilagil G. та Janaky J. [Arch. Pharm., 1989, 322(10), 583-7, патентах №№ HU44522, HU195791, 1986], де заявлено антизапальні-антиревматичні властивості. У двох патентах Японії [JP 02091061 та JP 2729810, 1988] Inamori et al., розкрито виготовлення 3-аміно-1-феніл-1H-[1,2,4]триазолів як інсектицидів.

У нейрокринній патентній заявці, опублікованій під №WO 96/39 400, сполуки 3-аміно-5-феніл-1H-[1,2,4]триазолів розкриті як антагоністи рецепторів CRF.

Зараз згідно з представленим винаходом виявлено, що деякі 3-аміно-1-феніл-1H-[1,2,4]похідні триазолу, як об'єкт представленої винаходу, мають чудову спорідненість з рецепторами CRF. Крім того, внаслідок їх структури, ці молекули мають гарну здатність до диспергування та/або розчинність у розчинниках або розчинах, звичайно використовуваних у терапії, які надають їм фармакологічної активності, а також роблять можливим легке виготовлення пероральних та парентеральних фармацевтичних дозованих форм.

Зараз згідно з представленим винаходом виявлено, що деякі 3-аміно-1-феніл-1H-[1,2,4]похідні триазолу, як об'єкт представленої винаходу, мають чудову спорідненість з рецепторами CRF. Крім того, внаслідок їх структури, ці молекули мають гарну здатність до диспергування та/або розчинність у розчинниках або розчинах, звичайно використовуваних у терапії, які надають їм фармакологічної активності, а також роблять можливим легке виготовлення пероральних та парентеральних фармацевтичних дозованих форм.

Об'єктом представленої винаходу є сполуки у рацемічній або енантімерній формі формули:



в яких

R_1 та R_2 представляють, кожний незалежно один від одного, атом галогену; (C_1-C_5)алкіл; (C_1-C_5)алкоксил; нітрогрупу, трифлуорметил або ціаногрупу; аміногрупу NR_aR_b , в якій R_a та R_b представляють, кожний незалежно один від одного, атом гідрогену, (C_1-C_3)алкіл або $CO(C_1-C_3)$ алкіл або інакше, в якій R_a та R_b складають, з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-7-членний гетероцикл; або групу S-R, в якій R представляє атом гідрогену або (C_1-C_5)алкіл, можливо, щоб атом сульфуру був моноокисненим або діокисненим;

R_3 представляє атом гідрогену або є таким, як визначено вище для R_1 .

R_4 представляє атом гідрогену; атом галогену; (C_1-C_5)алкіл; (C_3-C_5)циклоалкіл; (C_3-C_5)циклоалкіл-(C_1-C_2)алкіл; або групу $R_c-X-(C_1-C_2)$ алкіл, в якій R_c представляє атом гідрогену або (C_1-C_3)алкіл, а X представляє O, S, SO або SO_2 ;

R_5 представляє (C_1-C_5)алкіл, алкініл з 3-5 атомами карбону або алкеніл з 3-5 атомами карбону; (C_3-C_5)циклоалкіл-(C_1-C_3)алкіл, або (C_3-C_5)циклоалкіл-X-(C_1-C_3)алкіл, в якому X представляє O, S, SO або SO_2 ;

R_6 представляє феніл, заміщений одним чи більше радикалами Z, щонайменше один з яких знаходиться у позиції 2, а Z представляє атом галогену; нітрогрупу, трифлуорметил або ціаногрупу; (C_1-C_5)алкіл, (C_1-C_5)алкіл-X, чи (C_1-C_3)алкіл-X-(C_1-C_2)алкіл, в яких X представляє O, S, SO або SO_2 ; гідрокси(C_1-C_3)алкіл; або COR_d чи $COOR_d$ де R_d представляє (C_1-C_3)алкіл або (C_3-C_5) циклоалкіл,

або інакше R_6 представляє групу $-CHR_7R_8$, в якій

R_7 представляє (C_3-C_5)циклоалкіл; феніл, який може бути заміщеним у позиціях 3, 4 та 5 одним чи більше радикалами Z', де Z' - атом галогену; нітрогрупа, трифлуорметил або ціаногрупа; (C_1-C_5)алкіл, (C_1-C_5)алкіл-X, чи (C_1-C_3)алкіл-X-(C_1-C_2)алкіл, в якому X представляє O, S, SO або SO_2 ; гідрокси(C_1-C_3)алкіл; COR_d чи $COOR_d$ де R_d , визначено вище; метилендіоксил або етилендіоксил; або інакше піридил, як варіант, заміщений аміногрупою NR_gR_h , яку визначено вище, або радикалом Z, який визначено вище;

R_8 представляє (C_1-C_6)алкіл; (C_3-C_5)циклоалкіл, (C_3-C_5)циклоалкіл-(C_1-C_3)алкіл; (C_1-C_3)алкіл X-(C_1-C_3)алкіл, де X представляє O, S, SO або SO_2 ; або (C_3-C_5) циклоалкіл(C_1-C_2)алкіл-X-(C_1-C_3)алкіл, де X представляє O, S, SO або SO_2 ;

та їх фармацевтично прийнятні адитивні солі, їх гідрати та/або їх сольвати.

У представленому описі термін "галоген" означає атом фтору, хлору, броду або йоду. Алкіли або алкоксилн є лінійними або розгалуженими.

5 Згідно з іншими аспектами винаходу запропоновано сполуки формули (I), у рацемічній або енантімерній формі, в яких:

R₁ та R₂ представляють, кожний незалежно один від одного, атом галогену; (C₁-C₂)алкіл; (C₃-C₅)алкоксил; трифлуорметил або групу S-R, в якій R представляє (C₁-C₅)алкіл.

R₃ представляє атом гідрогену або (C₁-C₅)алкіл.

10 R₄ представляє (C₁-C₅)алкіл; (C₁-C₅)циклоалкіл або групу R_a-X-(C₁-C₅)алкіл, в якій R_a представляє (C₁-C₅)алкіл, а X представляє O;

R₅ представляє (C₁-C₅)алкіл або алкініл з 3-5 атомами карбону;

R₆ представляє групу -CHR₇R₈, в якій

15 R₇ представляє феніл, який може бути заміщеним у позиціях 3, 4 та 5 одним чи більше радикалами Z', де Z' - атом галогену; (C₁-C₅)алкіл, (C₁-C₅)алкіл-X-, чи (C₁-C₃)алкіл-X-(C₁-C₂)алкіл, в якому X представляє O; або метилендіоксил;

R₈ представляє (C₁-C₅)алкіл; (C₃-C₅)циклоалкіл-(C₁-C₃)алкіл; чи (C₁-C₃)алкіл-X-(C₁-C₃)алкіл, де X представляє O,

та їх фармацевтично прийнятні адитивні солі, їх гідрати та/або їх сольвати.

20 Згідно з іншими аспектами винаходу запропоновано сполуки формули (I) у рацемічній або енантімерній формі, в яких R₅ представляє пропіл або пропаргіл та їх фармацевтично прийнятні адитивні солі, їх гідрати та/або їх сольвати.

Винахід конкретніше стосується вищенаведених сполук у енантімерній формі.

Згідно з іншими аспектами винаходу запропоновано наступні сполуки:

25 гідрохлорид

5-циклопропіл-N-[2-циклоалкіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 7)

гідрохлорид

30 N-[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-(метоксиметил)-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 9)

гідрохлорид

N-[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-1-[2,6-дихлор-4-(трифлуорметил)феніл]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 10)

гідрохлорид

35 1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[2-циклопропіл-1-(флуорфеніл)етил]-5-метил-N-(2-пропініл)-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 13)

гідрохлорид

40 1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-циклопропіл-N-[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 14)

гідрохлорид

40 1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-циклопропіл-N-[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-N-(2-пропініл)-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 15)

гідробромід

45 5-циклопропіл-N-[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-1-(2,6-дихлор-4-(трифлуорметил)феніл)-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 18)

гідрохлорид

5-циклопропіл-N-(2-циклопропіл-1-фенілетил)-1-(2,4-дихлорфеніл)-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 19)

гідрохлорид

50 1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-циклопропіл-N-(2-циклопропіл-1-фенілетил)-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 20)

гідрохлорид

1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-циклопропіл-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 22)

гідрохлорид

55 1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-циклопропіл-N-(2-циклопропіл-1-фенілетил)-N-(2-пропініл)-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 23)

гідрохлорид

60 1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-циклопропіл-N-(1R)-1-(4-флуорфеніл)-2-метоксіетил]-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 24)

гідробромід

1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-циклопропіл-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-N-(2-пропініл)-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 25)

гідрохлорид

65 5-циклопропіл-N-[2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 26)

- гідрохлорид
5-циклопропіл-1-(2,4-дихлорфеніл)-N-[(1R)-1-(4-флуорфеніл)-2-метоксіетил]N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну
(Приклад 27)
- 5 гідрохлорид
5-циклопропіл-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-1-(2,4-диметилфеніл)-N-пропіл-1H-1,2,4-три-
азол-3-аміну (Приклад 28)
- гідрохлорид 1-(2,4-дихлорфеніл)-5-етил-N-[фенілбутил]-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 29)
- 10 гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-метил-N-5[(1S)-1-фенілбутил]-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад
30)
- гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,
2,4-триазол-3-аміну (Приклад 31)
- 15 гідрохлорид
N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну
(Приклад 32)
- гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-5-етил-N-пропіл-1H-1,2,
4-триазол-3-аміну (Приклад 33)
- 20 гідрохлорид
N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-етил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну
(Приклад 34)
- гідрохлорид
25 1-(2хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-5-метил-N-(2-пропініл)-1
H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 35)
- гідрохлорид 5-циклопропіл-1-(2,4-дихлорфеніл)-N-[(1S)-1-фенілбутил]-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну
(Приклад 36)
- гідрохлорид
30 1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-5-етил-N-пропіл-1H-1,2,4-триаз
ол-3-аміну (Приклад 37)
- гідрохлорид
N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)-етил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-
аміну (Приклад 38)
- 35 1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(4-метилфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-т
риазол-3-аміну гідрохлорид (Приклад 39)
- N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(4-метилфеніл)етил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну
гідрохлорид (Приклад 40)
- гідрохлорид
40 1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-циклопропіл-N-[(1S)-1-фенілбутил]-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну
(Приклад 41)
- гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триа
зол-3-аміну (Приклад 42)
- 45 гідрохлорид
1-[2-хлор-4-(трифлуорметил)феніл]-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1
,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 43)
- гідрохлорид
N-[(1S)-1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-2-циклопропілетил]-1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,
4-триазол-3-аміну (Приклад 44)
- 50 гідрохлорид
N-[(1S)-1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-2-циклопропілетил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-а
міну (Приклад 45)
- гідрохлорид
55 1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-[(4-метоксиметил)феніл]етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1
,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 46)
- гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метоксифеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триа
зол-3-аміну (Приклад 47)
- 60 гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-феніл]етил]-5-метил-N-пропіл-N-1,2,4-триазол-3-амі
ну (Приклад 48)
- гідрохлорид
N-[(1S)-2-циклопропіл-1-феніл]етил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад
49)
- 65 гідрохлорид

1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-циклопропіл-N-[(1S)-1-(4-метилфеніл)бутил]-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 50)

гідрохлорид

5-циклопропіл-1-(2,4-дихлорфеніл)-N-[(1S)-1-(4-метилфеніл)бутил]-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 51)

гідрохлорид

1-[2-хлор-4-(метилсульфаніл)феніл]-N-[2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 52)

гідрохлорид

1-(2-хлор-4-метоксифеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-аміну (Приклад 53)

відповідні їм основи, інші фармацевтично прийнятні адитивні солі, їх гідрати та/або їх сольвати.

Сполуки винаходу у вільній формі звичайно виявляють слабкі основні властивості.

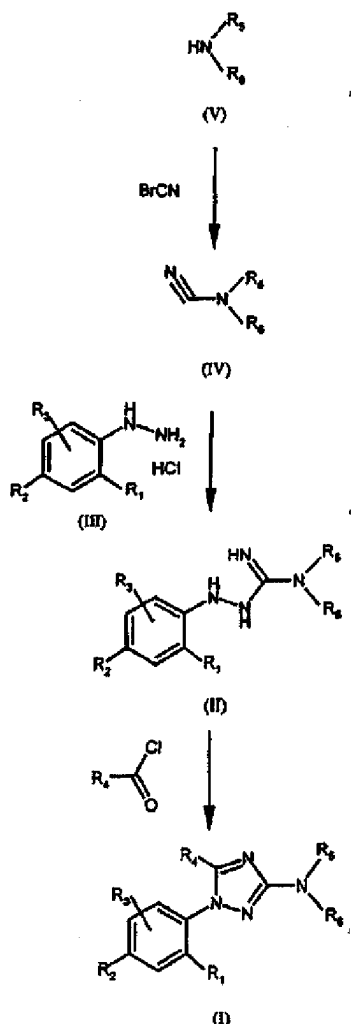
Солі сполук формули (I) з фармацевтично прийнятними кислотами є кращими солями, але ті солі, які роблять можливим виділити сполуки формули (I), зокрема очистити їх, або отримати чисті енантіомери або діастереоізомери, також є об'єктом винаходу.

Серед фармацевтично прийнятних кислот для виготовлення активних солей сполук формули (I) можна згадати гідрохлоридну, гідробромідну, фосфатну, фумарову, лимонну, щавлеву, сульфатну аскорбінову, винну, малеїнову, мигдальну, метансульфонову, лактобіонову, глюконову, глюкарову, янтарну, сульфонову або гідроксипропансульфонову кислоти.

Сполуки винаходу можна виготовити двома шляхами синтезу А та В.

Шлях синтезу А представлено у схемі 1.

Схема 1: Шлях синтезу А



Шляхом А, сполуку (I) виготовляють конденсацією гідрохлориду аніліногуанідину (II) з галогенангідридом типу R₄-CO-X або ангідридом R₄-CO-O-CO-R₄ у присутності органічної основи (піридин, триетиламін, тощо) у органічному розчиннику, переважно піридині.

У випадку, коли R₄ представляє атом гідрогену, галогенангідрид замінюють мурашиною кислотою (Chem. Ber., 1965, 98, 1476-1486).

Гідрохлорид аніліногуанідину (II) отримують реакцією гідрохлориду фенілгідазину (III) з ціанамідом (IV) у киплячому під зворотним холодильником спирті, переважно ізопропанолі, згідно зі способом, що описано Herczi

et al., (Eur. J. Med. Chem., 1 993, 28, 185-193).

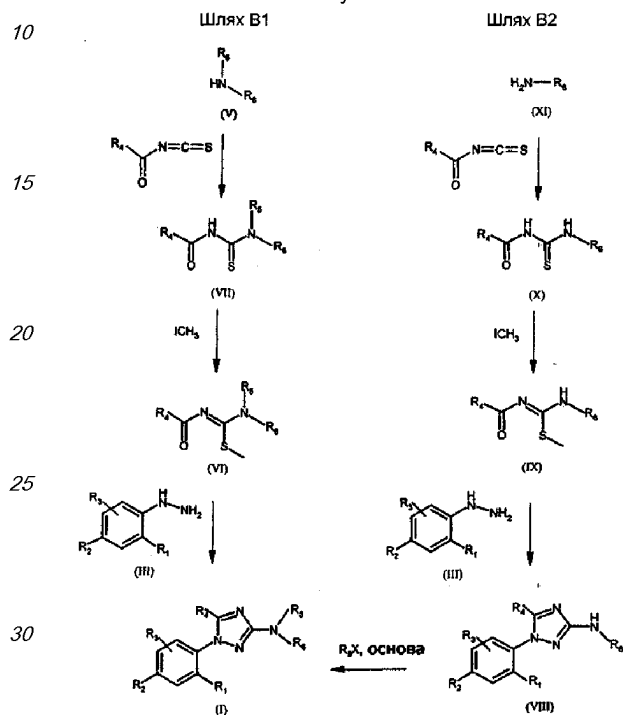
Гідрохлорид фенілгідазину (III) може бути комерційно доступним або його можна виготовити з відповідного аніліну діазотуванням та далі відновленням хлоридом або лужними сульфатами стануму (II).

Ціанамід (IV) виготовляють з вторинного аміну (V) реакцією з ціаногенбромідом у органічному розчиннику, як-то діетиловий етер або ацетонітрил.

Цей шлях синтезу А особливо ефективний, коли R₅ - група типу алкілу.

Шлях синтезу В представлено у схемі 2.

Схема 2: Шлях синтезу В



Коли вихідний амін є вторинним, використовують альтернативну форму В1, а коли він є первинним, використовують альтернативну форму В2.

Шляхом В1 амініотриазол (I) виготовляють конденсацією фенілгідазину (III) з N-ацил-S-метилізотіосечовиною (VI) нагріванням у толуолі, ксилолі, диметилформаміді або диметилсульфоксиді, коли фенілгідазин (III) представлено сіллю, наприклад, у формі гідрохлориду, додають основу, як-то триетиламін, N,N-діетиланілін або карбонат цезію.

N-ацил-S-метилізотіосечовину (VI) отримують з N-ацилтіосечовини (VII) S-метилуванням йодметаном у розчиннику, як-то дихлорметан або тетрагідрофурані, після дії основи, переважно гідриду натрію, або інакше у диметилформаміді або тетрагідрофурані у присутності карбонату цезію.

N-ацилтіосечовину (VII) отримують додаванням вторинного аміну (V) до ацилізотіоціанату R₄CONCS. Умови обробки, температуру та розчинник можна варіювати згідно з реактивністю амінів. Використовуваними розчинниками можуть бути, наприклад, ацетон, дихлорметан, бензол, толуол або хлороформ.

Ацилізотіоціанат R₄CONCS звичайно виготовляють завчасно реакцією між ацилгалогенідом R₄COCl та лужним тіоціанатом (тіоціанат амонію, наприклад) у ацетоні.

Шляхом В2 амініотриазол (I) виготовляють з NH-амініотриазолу (VIII) реакцією алкілування. Умови обробки підбирають згідно з реактивністю вторинного аміну та галогеніду. Використовуваними системами можуть бути: гідрид натрію/DMF, гідрид калію/бензол/краун-етер, гідрид калію/тетрагідрофуран/краун-етер, лужний трет-бутоксид/DMCO.

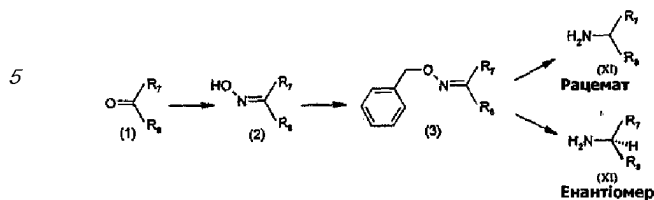
Умови синтезу для виготовлення NH-амініотриазолу (VIII) з первинного аміну (XI) через проміжну N-ацилтіосечовину (X), а далі N-ацил-S-метилізотіосечовину (IX) подібні до описаних для шляху В1.

Сполуки формули (I) перетворюють у солі, звичайно у формі гідрохлориду. Ці гідрохлориди можуть бути у формі кристалічних або аморфних твердих речовин, отриманих осадженням з розчиннику (або суміші розчинників), як-то пентан, діізопропіловий етер або діетиловий етер.

Первинні аміни (XI) та вторинні аміни (V) використовувани, коли вони мають асиметричний атом карбону (R₆=CH(R₈)R₇), можуть бути у рацемічній або енантімерній формі фенілкетону (1). В останньому випадку синтез проводять згідно з нижченаведеною схемою 3. Заміщений фенілкетон (1) перетворюють у оксим (2) та далі у бензилоксим (3). Бензилоксим (3) відновлюють, алюмогідридом літію з метою отримання рацемічного аміну, або хіральною комплексою, як-то хіральний оксазаборолідин-борановий комплекс, для отримання аміну у формі енантімеру.

Схема 3

Схема 3



10 Вищенаведені сполуки формули (I) також включають ті, в яких один чи більше атомів гідрогену або карбону заміщено їх радіоактивним ізотопом, наприклад тритієм або карбоном-14. Такі мічені сполуки використовують у дослідженнях, метаболічних або фармакокінетичних роботах, або альтернативно, у біохімічних дослідженнях як ліганди рецепторів.

15 Сполуки представленого винаходу утворили об'єкт біохімічного та фармакологічного дослідження. Вони мають дуже переважні фармакологічні властивості. Сполуки винаходу при концентраціях менше 10мкМ, витісняють зв'язаний йодирований CRF або споріднені пептиди (уротензин, саувагін), наприклад ¹²⁵I-Тур-CRF з рецепторами, присутніх на мембранах мозку, або на культивованих клітинах, згідно зі способом, що описано E. B. De Souza (J.Neurosci., 1987, 7,1,88-100).

20 Антагоністичну активність сполук згідно з винаходом продемонстровано їх здатністю інгібувати деякі активності, асоційовані з CRF. Зокрема, сполуки формули (I) здатні інгібувати секрецію кортикотропіну (ACTH) індуковану CRF. Дослідження секреції ACTH, індукованої CRF проведено у vivo у conscious rats, згідно з адаптованим способом C. Rivier et al., Endocrinology, 1982,110(1), 272-278.

25 CRF є нейропептидом, який регулює активність гіпоталамогіпофізосупраренальної осі. Цей фактор відповідає за ендокринні та поведінкові реакції, споріднені зі стресом.

Дійсно, показано, що CRF може модулювати поведінку, а також деякі функції автономної нервової системи [G.F.Koob, F.E.Bloom, Fed. Proc., 1985, 44, 259; M.R.Brawn, L.A.Fisher, Fed. Proc, 1985, 44, 243]. Конкретніше, CRF індукує секрецію кортикотропіну (ACTH), (3-ендорфінів та інших пептидів, похідних від прупіомеланокортину [A.Tazi et al., Regul. Peptides, 1987, 18, 37; M.R.Brown et al., Regul. Peptides, 1986, 16, 321; C.L.Williams et al., Am. J.Physiol., 1987. G582, 253].

30 Сполуки винаходу можна тому використовувати при регуляції секреції цих ендогенних речовин. Конкретніше, їх застосовують як активну складову у медикаментах для зменшення реакції на стрес (поведінка, емоційні стани, шлунково-кишкові та серцево-судинні розлади, або розлади імунної системи), а більш звичайно, у патологіях з залученням CRF, як-то наприклад, психіатричні розлади, тривожність, депресія, анорексія та булімія на нервовому ґрунті, епілепсія, розлади сексуальної активності та репродуктивної здатності, хвороба Альцгеймера або інші.

35 Сполуки винаходу дуже стійкі та є тому особливо прийнятними при створенні активної складової медикаментів. Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять як активну складову сполуку формули (I) або одну з її фармацевтично прийнятних солей, як варіант, у комбінації з одним чи більше прийнятними інертними ексципієнтами.

40 У кожній одиничній дозі активна складова формули (I) присутня у кількості, придатній для завбачуваних добових доз. Кожна одинична доза є придатно підігнаною згідно з дозою та типом передбачуваного вживання, наприклад таблетки, тверді желатинові капсули тощо, скляночки, сиропи тощо, краплі або трансдермальні або трансслизові пластири так, щоб така одинична доза включала 0,5-800мг активної складової, переважно 0,5-200мг, що треба застосовувати кожної доби.

45 Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати у комбінації з іншою активною складовою, використовуюваною у потрібній терапії, як-то, наприклад, анксіолітики, антидепресанти або анорексигеніки.

Сполуки формули (I) мають малу токсичність; їх токсичність сумісна з їх використанням як медикаменту при лікуванні вищезазначених розладів та захворювань.

50 Сполуки формули (I) можна сформувати у фармацевтичні композиції для вживання ссавцями, зокрема людиною, для лікування вищезазначених захворювань.

55 Фармацевтичні композиції, так отримані, переважно представлені у різних формах, як-то, наприклад, розчини для ін'єкцій або розчини для перорального вживання, драже, таблетки або тверді желатинові капсули. Фармацевтичні композиції, що містять щонайменше одну сполуку формули (I) або одну з її солей як активну складову зокрема використовують при попередженні чи цілощому лікуванні захворювань, споріднених зі стресом, а частіше, при лікуванні усіх патологій із залученням CRF, як-то, наприклад: хвороба Кашинга, нейропсихіатричні розлади, як-то депресія, тривожність, напади паніки, посттравматичний стрес, примусові нав'язливі розлади, розлади настрою, поведінкові розлади, агресивність, анорексія, булімія, гіперглікемія, передчасні пологи, при ризику вагітності, затримка росту, розлади сну, епілепсія та депресії усіх типів; дегенеративні розлади: хвороба Альцгеймера чи Паркінсона; хорея Хантингтона та аміотрофний латеральний склероз; судинні, серцеві та церебральні розлади; розлади сексуальної активності та здатності до репродукції; передчасні пологи, імунодепресія, імносупресія, запальні процеси, складні інфекції, інтерстиціальний цистит, ревматоїдний артрит, остеоартрит, увеїтид, псоріаз та діабет; рак; функціональні шлунково-кишкові розлади та запалення, як їх результат (подразнений та запальний товстий кишечник, діарея); розлади відчуття болю, фіброміалгії, споріднені або ні з розладами сну, втомою або мігрень; або симптоми, споріднені із залежністю до алкоголю та відвиканням від ліків.

Величину доз можна варіювати широко в залежності від віку, маси та стан здоров'я пацієнта, природи та суворості хвороби та шляху застосування. Це включає вживання одної чи більше доз приблизно 0,5-800мг активної складової, переважно 0,5-200мг кожної доби.

У фармацевтичних композиціях згідно з винаходом для перорального, під'язичного, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, трансдермального, трансслизового, локального або ректального застосування, активну складову можна вживати тваринам та людині у разових формах вживання, змішаною зі звичайними фармацевтичними носіями. Прийнятні разові форми застосування включають форми, призначені для перорального уведення, як-то таблетки, тверді желатинові капсули, порошки, гранули та розчини або суспензії для вживання перорально, форми для під'язичного та защічного застосування, форми для підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньовенного, інтраназального або внутрішньоочного застосування та форми для ректального вживання.

Наступні приклади ілюструють винахід без його обмеження.

Способи синтезу різних інтермедіатів, які роблять можливим отримання сполуки винаходу, описані у розділі виготовлення. Усі ці інтермедіати отримані згідно зі способами, що добре відомі фахівцям.

Температури плавлення, визначені способом з використанням приладу Micro-Kofler, виражали у градусах Цельсія.

Спектри протонного ядерного магнітного резонансу (^1H ЯМР) реєстрували у дейтерованому хлороформі (CDCl_3), якщо не визначено інше, при 200МГц або при 300МГц. Хімічні конфігурації виражено у чнм, а константи сполучення у Герцах.

Енантіомерний надлишок (ен) оцінювали за хроматограмами, отриманими хіральньо-фазовою ВЕРХ хроматографією або хіральною надкритичною рідинною хроматографією (НРХ).

Оптичну ротацію оптично активних продуктів охарактеризовано їх $[\alpha]_D^{25}$ (проаналізовані концентрації с розчинів виражено у г на 100мл).

Нижченаведені скорочення такі: s=синглет; m=мультиплет; d=дублет; t=триплет; q=квартет; c-Pr=радикал циклопропілу; Ph=радикал фенілу.

Сполуки винаходу дають результати аналізу на елементи згідно з теорією.

Сполуки винаходу, що описано у таблицях 1 та 6, також мають спектри ЯМР та мас-спектри згідно з їх структурами.

Виготовлення вихідних синтонів

1) Виготовлення феніл гідразинів формули III

Гідрохлорид 2-хлор-4-метокси-5-метилфенілгідразину Сполука III.1

Розчин 8,6г (50ммоль) 2-хлор-4-метокси-5-метиланіліну у 75мл 5Н гідрохлоридної кислоти перемішують при -5°C та додають 3,52г (51ммоль) нітриту натрію у розчині в 12,5мл води. Суміш перемішують протягом 1 години при 0°C , а далі додають розчин 22,56г (100ммоль) дигідрату хлориду стануму (II) у 20мл 35% гідрохлоридної кислоти. Суміш перемішують протягом 2 годин з поступовим поверненням до зовнішньої температури. Утворений осад відфільтровують та промивають нормальною гідрохлоридною кислотою, етанолом та діетиловим етером. Після сушки в ексикаторі отримують 7,8г сполуки III.1. Темп.плавл. $=140^\circ\text{C}$. Вихід 70%.

^1H ЯМР ($d_6\text{DMCO}$ δ чнм): 2,09 (s, 3H, CH_3); 3,73 (s, 3H, OCH_3); 7,0 (s, 1H, Ph); 7,05 (s, 1H, Ph); 7,58 (s, 1H, NH); 1 0,13 (s, 3H, NH_6^+)

2) Виготовлення вторинних амінів формули V

[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]пропіламін Сполука V.1

Розчин 8,9г (50ммоль) 2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етанолу у 100мл дихлорметану з 16,4мл (200ммоль) пропіламіну перемішують при 0°C та повільно додають 30мл нормального розчину тетрахлориду титану у дихлорметані. Суміш перемішують протягом 15 години при зовнішній температурі, а далі охолоджують до 0°C , та додають 100мл метанолу. Додають порціями 2,1г (55ммоль) борогідриду натрію та суміш перемішують протягом 2 годин при зовнішній температурі. Суміш концентрують під зниженим тиском до приблизно 100мл, а далі додають 100мл води. Суспензію фільтрують та фільтрат переносять у дихлорметан, промивають водою та далі водою, насиченою хлоридом натрію, та сушать сульфатом натрію, а далі розчинники випарюють під зниженим тиском. Отримують 9,43г маслянистого продукту. Вихід 85%

^1H ЯМР (CDCl_3 δ чнм): -0,08-0,12 (m, 2H, c-Pr); 0,28-0,50 (m, 2H, c-Pr); 0,50-0,62 (m, 1H, cPr); 0,81-0,88 (m, 3H, CH_3); 1,35-1,70 (m, 5H, CH_2 , CH_2 -c-Pr та NH); 2,30-2,45 (m, 2H, N- CH_2); 3,62-3,68 (m, 1H, CH); 6,90-7,05 (m, 2H, Ph); 7,21-7,31 (m, 2H, Ph).3)

Виготовлення первинних амінів формули XI

Перший спосіб; виготовлення первинних амінів з амінокислоти

а) (1R)-2-аміно-2-(4-флуорфеніл)етанол

240мл (240ммоль) 1М розчину алюмогідриду літію у тетрагідрофуран перемішують при кипінні під зворотним холодильником, а далі додають порціями 20г (118ммоль) (R)-(4-флуорфеніл)гліцину. Після перемішування при кипінні під зворотним холодильником протягом шести годин та 30 хвилин реакційну суміш перемішують при 0°C , а далі повільно додають 9,5мл води, 9,5мл 15% розчину гідроксиду натрію, а далі 28,5мл води. Отриману суспензію фільтрують кризь броунмілерит. Фільтрат концентрують та переносять у 1л дихлорметану. Розчин промивають насиченим розчином хлориду натрію та сушать безводним сульфатом натрію, а далі розчинники випарюють під зниженим тиском. Кристалізація з ізопропілового етеру робить можливим отримання 13,22г (85,2ммоль) кристалічного продукту. Вихід 72%. Темп. плавл. $=95^\circ\text{C}$.

¹H ЯМР(*d*₆DMCO):1,82 (s, 2H, NH₂); 3,35-3,45 (m, 2H, CH₂O); 3,84 (m, 1H, CH); 4,73 (s, 1H, OH); 7,01-7,13 (m, 2H, Ph); 7,30-7,41 (m, 2H, Ph).

b) (1R)-1-(4-флуорфеніл)-2-метоксietiламін Сполука XI.1

3,64г (91ммоль) гiдриду калiю, отриманого промивкою 8,1г суспензiї у маслi пентаном, суспендують у 70мл тетрагiдрофурану та перемiшують при 10°C. Розчин 13,22г (85ммоль) (1R)-2-амiно-2-4-флуорфенiл)етанолу у 175мл тетрагiдрофурану додають повiльно. Пiсля перемiшування протягом 16 годин при зовнiшнiй температур додають протягом 2 годин розчин 5,2мл (83,5ммоль) йодметану у 105мл тетрагiдрофурану. Реакцiйну сумiш перемiшують протягом 3 годин при зовнiшнiй температурi та виливають у 1л льодяноi води з сiллю. Сумiш екстрагують 1л трет-бутилметилового етеру. Органiчну фазу промивають водою, а далi насиченим розчином хлориду натрiю та сушать безводним сульфатом натрiю, а далi розчинники випарюють пiд зниженим тиском. Отримують 11,87г (70ммоль) маслянистого аminerу. Вихiд 82%.

¹H ЯМР(CDCl₃):1,66 (s, 2H, NH₂); 3,29 (d, 1H, CH₂); 3,36 (s, 3H, OCH₃); 3,45 (dd, 1H, CH₂); 4,16 (m, 1H, CH); 6,93-7,05 (m, 2H, Ph); 7,24-7,38 (m, 2H, Ph).

Другий спiсiб: виготовлення первинних аmineriв з фенiлкетонiв

a) Синтез замiщених фенiлкетонiв Сполука 1

Спiсiб А

2-циклопропил-1-(3-флуор-4-метилфенiл)етан-1-он Сполука 1.1

Розчин 61г (323ммоль) 4-бром-3-флуортолуолу у 280мл дiетилового етеру повiльно додають до 7,8г (323ммоль) стружки магнiю так, щоб пiдтримувати помiрне кипiння пiд зворотним холодильником. Сумiш далi нагрiють при кипiннi пiд зворотним холодильником протягом 2 годин, а далi охолоджують та фiльтрують крiзь скляну тканину. Фiльтрат перемiшують при 0 °C та додають 25г (308ммоль) циклопропилацетонiтрилу, розбавленого 20мл дiетилового етеру. Реакцiйну сумiш перемiшують протягом 3 годин при зовнiшнiй температурi, а далi охолоджують до 0°C, та повiльно додають 1Н розчин гiдрохлоридноi кислоти до отримання рН1. Сумiш трiчi екстрагують етилацетатом та поєднанi органiчнi фазу промивають водою, а далi водою, насиченою хлоридом натрiю, та сушать сульфатом натрiю, розчинники випарюють пiд зниженим тиском. Отримують 53г сирого продукту, який використовують як є у наступному етапi. Вихiд: приблизно 85%.

¹H ЯМР(COCl₃, δ чнм):0,15-0,21 (m, 2H, c-Pr); 0,55-0,65 (m, 2H, c-Pr); 1,07-1,20 (m, 1H, c-Pr); 2,31 (d, J=1,9Гц, 3H, CH₃); 2,82 (d, J=6,7Гц, 2H, CH₂-c-Pr); 7,22-7,30 (m, 1H, Ph); 7,54-7,64 (m, 2H, Ph).

Наступний кетон синтезували таким же спiсiбом:

2-циклопропил-1-(4-метилфенiл)етан-1-он Сполука 1.2

Спiсiб В

2-циклопропил-1-(4-метоксиметилфенiл)етан-1-он Сполука 1.3

Розчин 32,5г (162ммоль) 1-бром-4-метоксиметилфенiлу у 300мл тетрагiдрофурану перемiшують при -60°C та повiльно додають 112мл (179ммоль) 1,6М розчину бутиллiтiю. Реакцiйну сумiш перемiшують протягом 30 хвилин при -60°C, а далi повiльно додають розчин 27,6г (192ммоль) 2-циклопропил-N-метокси-N-метилацетамiду. Реакцiйну сумiш перемiшують, даючи температурi повiльно повернутися до зовнiшньоi температур. Пiсля перемiшування протягом 4 годин, її охолоджують до 0°C та повiльно додають 5мл етанолу. Сумiш екстрагують етилацетатом та органiчну фазу промивають водою, а далi насиченим розчином хлориду натрiю та сушать безводним сульфатом натрiю, а далi розчинники випарюють пiд зниженим тиском. Отриманий залишок очищають хроматографiєю на колонцi з силікагелем (розчинник: циклогексан, далi 20/1 (за об'ємом) циклогексан/етилацетат). Отримують 21,8г кетону. Вихiд 66%.

¹H ЯМР(COCl₃, δ чнм):0,13-0,21 (m, 2H, c-Pr); 0,53-0,62 (m, 2H, c-Pr); 0,84-0,93 (m, 1H, c-Pr); 2,85 (d, J=6,6Гц, 2H, CH₂-c-Pr); 3,40 (s, 3H, OCH₃); 4,68 (s, 2H, OCH₂); 7,57 (d, J=7,5Гц, 2H, Ph); 7,92 (d, J=7,5Гц, 2H, Ph).

Наступний кетон синтезували таким же спiсiбом:

2-циклопропил-1-(3,4-метилендiоксифенiл)етан-1-он Сполука 1.4

b) Синтез замiщених оксимiв Сполука 2

Оксим(E)-2-циклопропил-1-(3-флуор-4-метилфенiл)етан-1-ону Сполука 2. 1

Розчин 53г (275ммоль) сполуки 1.1 у 200мл пiридину перемiшують при 0°C та повiльно додають 28,5г (410ммоль) гiдрохлориду гiдроксиламину. Сумiш перемiшують протягом 12 годин при зовнiшнiй температурi, а далi концентрують пiд зниженим тиском. Залишок переносять у етилацетат та органiчну фазу промивають трiчi водою, а далi водою, насиченою хлоридом натрiю, та сушать сульфатом натрiю, а далi розчинники випарюють пiд зниженим тиском. Залишок очищають хроматографiєю на колонцi з силікагелем (елюент: 20/1 (за об'ємом) циклогексан/етилацетат). Отримують 30г оксиму. Вихiд 52%.

¹H ЯМР(*d*₆DMCO, δ чнм): 0,10-0,20 (m, 2H, c-Pr); 0,28-0,40 (m, 2H, c-Pr); 0,78-0,95 (m, 1H, c-Pr); 2,21 (d, J=1,7Гц, 3H, CH₃); 2,63 (d, J=6,8Гц, 2H, CH₂-c-Pr); 7,20-7,56 (m, 3H, Ph); 11,16 (s, 1H, OH).

Наступнi оксими синтезували таким же спiсiбом:

Оксим 2-циклопропил-1-фенiлетан-1-ону Сполука 2.2

Оксим 2-циклопропил-1-(4-флуорфенiл)етан-1-ону Сполука 2.3

Оксим 2-циклопропил-1-(4-метилфенiл)етан-1-ону Сполука 2.4

Оксим 2-циклопропил-1-(4-метоксиметилфенiл)етан-1-ону Сполука 2.5

Оксим 2-циклопропил-1-(3,4-метилендiоксифенiл)етан-1-ону Сполука 2.6

Оксим 1-фенiлбутан-1-ону Сполука 2.7

Оксим 1-(4-метилфенiл)бутан-1-ону Сполука 2.8

c) Синтез замiщених O-бензилоксимiв Сполука 3

(E)-О-бензилоксим 2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етан-1-ону Сполука 3. 1

Розчин 30г (144ммоль) сполуки 2.1 у 140мл диметилформаміду перемішують при 0°C та повільно додають порціями 55% гідрид натрію у маслі. Суміш перемішують протягом 30 хвилин при 0°C, а далі повільно додають 20,5мл (172ммоль) бензиброміду. Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при зовнішній температурі, а далі охолоджують до 0°C, та додають 10мл етанолу, а далі 500мл води. Суміш екстрагують етилацетатом та органічну фазу промивають водою, а далі водою, насиченою хлоридом натрію, і сушать сульфатом натрію, а розчинники випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: 95/5 (за об'ємом) циклогексан/дихлорметан). Отримують 30,2г Е-бэнзилоксиму. Вихід 70%.

^1H ЯМР (^1H ЯМР(d_6 DMCO, δ чнм): 0,10-0,17 (m, 2H, c-Pr); 0,28-0,40 (m, 2H, c-Pr); 0,78-0,90 (m, 1H, cPr); 2,22 (d, J=1,8Гц, 3H, CH₃); 2,67 (d, J=6,8Гц, 2H, CH₂-cPr); 5,16 (s, 2H, OCH₂-Ph); 7,20-7,43 (m, 8H, Ph).

Наступні бензилоксими синтезували таким же способом:

(E)-О-бензилоксим 2-циклопропіл-1-фенілетан-1-он Сполука 3.2

(E)-О-бензилоксим 2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етан-1-он Сполука 3.3

(E)-О-бензилоксим 2-циклопропіл-1-(4-метилфеніл)етан-1-он Сполука 3.4

(E)-О-бензилоксим 2-циклопропіл-1-(4-метоксиметилфеніл)етан-1-он Сполука 3.5

(E)-О-бензилоксим 2-циклопропіл-1-(3,4-метилендіоксифеніл)етан-1-он Сполука 3.6

(E)-О-бензилоксим 1-фенілбутан-1-он Сполука 3.7

(E)-О-бензилоксим 1-(4-метилфеніл)бутан-1-он Сполука 3.8

д) Синтез рацемічних первинних амінів Формули XI

2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етиламін Сполука XI.2

Суспензію 10,6г (280ммоль) алюмогдриду літію у 500мл тетрагідрофурану перемішують при зовнішній температурі та повільно додають 40г (140ммоль) О-бензилоксиму 2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етан-1-ону. Суміш перемішують при кипінні під зворотним холодильником протягом 4 годин, а далі охолоджують до 0°C, та додають краплями 1 0,6мл води, 10,6мл 15% розчину гідроксиду натрію, а далі 32мл води. Отриману суспензію фільтрують крізь брουνілерит та промивають етилацетатом. Поєднані органічні фільтрати промивають водою, а далі водою, насиченою хлоридом натрію, та сушать сульфатом натрію, а розчинники випарюють під зниженим тиском. Сирий екстракт очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: 95/5 (за об'ємом) дихлорметан/метанол). Отримують 14,2г аміну у формі масла. Вихід 57%.

^1H ЯМР(COCl₃, δ чнм): -0,05-0,18 (m, 2H, c-Pr); 0,32-0,50 (m, 2H, c-Pr); 0,50-0,70 (m, 1H, c-Pr); 1,40-1,70 (m, 2H, CH₂-cPr); 1,76 (s, 2H, NH₂); 3,97-4,05 (m, 1H, CH); 6,92-7,04 (m, 2H, Ph); 7,24-7,34 (m, 2H, Ph).

Наступні рацемічні аміни синтезували таким же способом:

2-циклопропіл-1-фенілетиламін Сполука XI.3

2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етиламін Сполука XI.4

е) Синтез хіральних первинних амінів формули XI

(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етиламін Сполука XI.5

Розчин 37,17г (145ммоль) (S)-2-аміно-3-метил-1,1-дифенілбутан-1-олу у 180мл тетрагідрофурану перемішують при -40°C та повільно додають 285мл 1M розчину боран-тетрагідрофуранового комплексу (285ммоль). Суміш перемішують протягом 3 годин від -40°C до зовнішньої температури, а далі охолоджують до -10°C, та додають розчин 17г (57ммоль) сполуки 3.1. Реакційну суміш перемішують протягом 20 годин при зовнішній температурі, а далі охолоджують до -10°C, та додають 285мл 2H гідрохлоридної кислоти. Суміш перемішують протягом ще 20 годин, а далі тетрагідрофуран випарюють під зниженим тиском. Утворений осад гідро хлориду(S)-2-аміно-3-метил-1,1-дифенілбутан-1-олу відфільтровують та промивають 1H гідрохлоридною кислотою. Поєднані кислотні фільтрати промивають трет-бутил-метиловим етером, далі охолоджують до 0°C та повільно підлучують 35% водним розчином гідроксиду натрію. Після екстрагування тричі дихлорметаном, поєднані органічні фази промивають водою, а далі водою, насиченою хлоридом натрію, та сушать сульфатом натрію, а розчинники випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент 95/5 (за об'ємом) дихлорметан/метанол). Отримують 7,2г аміну у формі масла. Вихід 47%.
тн більше 98%. [α]_D²²=+5,4 (с=1,16, дихлорметан)

^1H ЯМР(COCl₃, δ чнм):-0,05-0,15 (m, 2H, cPr); 0,35-0,50 (m, 2H, c-Pr); 0,55-0,70 (m, 1H, c-Pr); 1,43-1,70 (m, 2H, CH₂-c-Pr); 2,0 (s, 2H, NH₂); 2,25 (d, J=1,7Гц, 3H, CH₃); 3,99-4,04 (m, 1H, CH); 6,99-7,17 (m, 3H, Ph).

Наступні хіральні аміни синтезували таким же способом:

(1S)-2-циклопропіл-1-фенілетиламін ен =96% Сполука XI.6

(1S)-2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етиламін ен =98% Сполука XI. 7

(1S)-2-циклопропіл-1-(4-метилфеніл)етиламін ен =97,2% Сполука XI.8

(1S)-2-циклопропіл-1-(4-метоксиметилфеніл)-етиламін ен =97,8% Сполука XI. 9

(1S)-2-циклопропіл-1-(3,4-метилендіоксифеніл)-етиламін ен =96,6% Сполука XI. 10

(1S)-1-фенілбутиламін ен більше 99% Сполука XI. 11

-1-(4-метилфеніл)бутиламін ен = 97,9% Сполука XI. 12

Енантіомерний надлишок (ен) цих сполук оцінювали хіральною надкритичною рідинною хроматографією їх ацетамідних або тіосечовинних похідних. Тільки енантіомерний надлишок сполуки XI.11 оцінювали безпосередньо хірально-фазовою ВЕРХ. Для цих сполук утворення солі, а далі перекристалізація з N-ацетил-1-лейцином [Yamamoto Y. et al., Bull. Chem. Sec Jpn., 1976, 49(11), 3247-3249] зробило можливим збільшення енантіомерного надлишку.

Виготовлення шляхом А

1) Виготовлення ціанамідів формули IV
(1-фенілбутил)пропілціанамід Сполука IV.1

Суспензію 1,4г (16,4ммоль)карбонату магнію у 20мл 9/1 (за об'ємом) суміші діетиловий етер/вода перемішують при 0°С та додають 5г (47ммоль) ціаногенброміду. До цієї суміші повільно додають 9г (47ммоль) (1-фенілбутил)пропіламіну і перемішують при 0°С. Після перемішування протягом 1 години при зовнішній температурі, до реакційної суміші додають 50мл води, а далі 100мл діетилового етеру.

Етерну фазу промивають водою, а далі насиченим розчином хлориду натрію. її сушать сульфатом натрію, а далі розчинники випарюють під зниженим тиском. Отриманий маслянистий залишок дистилюють у ламповій термошафі при 150°С при =0,3мм Hg. Отримують 7,6г безбарвного масла. Вихід 74%.

¹H ЯМР(COCl₂, δ чнм): 0,84-0,95 (m, 6H, 2CH₃); 1,28-2,10 (m, 6H, 3CH₂); 2,65-2,90 (m, 2H, NCH₂); 3,77 (t, J=7,5Гц, 1H, CH); 7,25-7,39 (m, 5H, Ph).

Наступні сполуки синтезували таким же способом:

[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]пропілціанамід Сполука IV.2

¹H ЯМР(COCl₂, δ чнм): 0-0,2 (m, 2H, c-Pr); 0,37-0,55 (m, 2H, c-Pr); 0,60-0,75 (m, 1H, c-Pr); 0,85-0,93 (m, 3H, CH₃); 1,55-1,75 (m, 3H, CH₂ та HCH-c-Pr); 1,95-2,10 (m, 1H, HCH-c-Pr); 2,72-2,90 (m, 2H, NCH₂); 3,87(t, J=7,5Гц, 1H, CH); 6,98-7,09 (m, 2H, Ph); 7,25-7,35 (m, 2H, Ph).

2) Виготовлення аніліногуанідинів формули II

Гідрохлорид N-(2,4-дихлорфеніламіно)-N-(1-фенілбутил)-N-пропілгуанідину Сполука II.1

Суміш, що складається з 5,13г (24ммоль) гідрохлориду 2,4-дихлорфенілгідразину, 6,5г (30ммоль) сполуки IV.1 та 10мл безводного н-пропанолу перемішують при 130°С протягом 24 годин. Після охолодження реакційну суміш суспендують у 50мл діетилового етеру. Осад відфільтровують, а далі переносять у 50мл ацетону. Отриману суспензію перемішують протягом 30 хвилин при зовнішній температурі, а далі осад відфільтровують та промивають ацетоном. її далі розчиняють при нагріванні у 10мл метанолу, а далі додають 50мл діетилового етеру. Білий утворений осад відфільтровують, промивають етером та сушать. Отримують 6г (14ммоль) білого порошку. Вихід 58%. Темп. плавл. =225°С.

Наступну сполуку синтезували таким же способом:

Гідрохлорид N-[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-N'-(2,4-дихлорфеніламіно)-N-пропілгуанідину Сполука II.2

¹H ЯМР (d₆-DMCO, δ чнм): 0,1-0,7 (m, 5H, c-Pr); 0,78 (m, 3H, CH₃); 1,4-1,75 (m, 2H, CH₂); 1,85-2,15 (m, 2H, CH₂); 3,0-3,4 (m, 2H, NCH₂); 5,41 (t, 7,3Гц 1H, CH); 7,73 (d, 1H, Ph); 7,1-7,6 (m, 6H, Ph); 8,1 (s, 2H, NH₂); 8,23 (s, 1H, NH); 9,98 (s, 1H, NH).

3) Виготовлення амінотріазолів формули I шляхом А

ПРИКЛАД 1 [1-(2,4-дихлорфеніл)-5-метил-N-(1-фенілбутил)-N-пропіл-1H-1,2,4-тріазол-3-амін

Суспензію 1,29г (3ммоль) сполуки II.1 у 12мл піридину перемішують при 0°С та повільно додають 1,07мл (15ммоль) ацетилхлориду. Реакційну суміш перемішують протягом 20 годин при зовнішній температурі та вилівають у 100мл льодяної води. Після підкислення до рН 11 N гідрохлоридною кислотою, суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фазу далі промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, а далі водою, насиченою хлоридом натрію. її сушать безводним сульфатом натрію, а далі випарюють. Сирий залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: 9/1 (за об'ємом) циклогексан/етилацетат). Отримують 645мг (1,54ммоль) безбарвного каучукоподібного продукту. Вихід 52%.

¹H ЯМР(COCl₂, δ чнм): 0,71 (m, 3H, CH₃); 0,94 (m, 3H, CH₃); 1,35-1,55 (m, 4H, 2CH₂); 1,96-2,02 (m, 2H, CH₂); 2,23 (s, 3H, CH₃); 2,97-3,07 (m, 2H, NCH₂); 5,41 (t, J=7,6Гц, 1H, CH); 7,18-7,40 (m, 7H, Ph); 7,53 (d, J=1,9Гц, 1H, Ph).

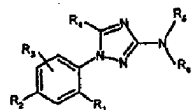
Цей продукт перетворюють у сіль у формі гідрохлориду;

Темп. плавл. =142°С(HCl).

ПРИКЛАДИ 2 до 9 у наступній таблиці 1 синтезовано тим же способом:

Таблиця 1

Сполуки формули (I), синтезовані шляхом А



Приклад №	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Сіль; М.р. (°С)
2	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 114
3	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 142
4	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 153
5	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 141

6	2-Cl 4-Cl H		$-(CH_2)_2CH_3$		HCl; 153
7	2-Cl 4-Cl H		$-(CH_2)_2CH_3$		HCl; 132
8	2-Cl 4-Cl H		$-(CH_2)_2CH_3$		HCl; 144
9	2-Cl 4-Cl H	$-CH_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CH_3$		HCl; 130

Виготовлення шляхом В1

1) Виготовлення N-ацилтіосечовин Формули VII

N-ацетил-N'-[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-N-пропілтіосечовина Сполука VII.1

Розчин 2г (26,4ммоль) тіоціанату амонію у 27мл ацетону перемішують при зовнішній температурі та повільно додають 1,82мл (24,2ммоль) ацетилхлориду. Після перемішування протягом 10 хвилин повільно додають розчин 4,87г (22ммоль) сполуки V.1 у 44мл дихлорметану. Після перемішування протягом 30 хвилин при зовнішній температурі у реакційну суміш додають 100мл дихлорметану та 100мл води. Органічну фазу промивають водою, а далі водою, насиченою хлоридом натрію, та сушать сульфатом натрію, і розчинники випарюють під зниженим тиском. Сирий залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: 4/1 (за об'ємом) циклогексан/етилацетат). Отримують 5,5г (17ммоль) сполуки VII.1. Вихід 77%.

1H ЯМР(d_6 ДМСО, δ чнм): 0,1-0,2 (m, 2H, c-Pr); 0,35-0,50 (m, 2H, c-Pr); 0,50-0,70 (m, 3H, CH₃); 0,75-0,95 (m, 1H, c-Pr); 1,25-1,75 (m, 2H, CH₂); 1,80-2,10 (m, 5H, CH₂-c-Pr та COCH₃); 3,10-3,60 (m, 2H, NCH₂); 5,32 (m, 1H, CH); 7,15-7,24 (m, 2H, Ph); 7,55-7,62 (m, 2H, Ph); 10,33 (s, 1H, NH).

2) Виготовлення N-ацил-S-метилізотіосечовин формули VI

N-ацетил-N'-[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-S-метил-N'-пропілізотіосечовина Сполука VI.1

Розчин 5,5г (17ммоль) сполуки VII.1 у 170мл дихлорметану перемішують при 0°C та додають 740мг (18,5ммоль) 60% гідрид натрію у маслі. Після перемішування протягом 10 хвилин при 0°C до реакційної суміші додають 2,1мл (34ммоль) метилйодиду. Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при зовнішній температурі, а далі охолоджують до 0°C та додають 10мл етанолу, а далі 10мл води. Органічну фазу промивають водою, а далі водою, насиченою хлоридом натрію, сушать сульфатом натрію далі та розчинники випарюють під зниженим тиском. Безбарвний та маслянистий сирий залишок використовують як є у наступному етапі (кількісний вихід).

1H ЯМР(COCl₃, δ чнм): 0,1-0,16 (m, 2H, c-Pr); 0,45-0,52 (m, 2H, c-Pr); 0,62-0,70 (m, 3H, CH₃); 0,80-0,95 (m, 1H, CH, c-Pr); 1,0-1,2 та 1,45-1,65 (2m, 2H, CH₂); 1,8-2,05 (m, 2H, CH₂-c-Pr); 2,18 (s, 3H, CH₂CO); 2,41 (s, 3H, 5SCH₃); 3,04-3,20 (m, 2H, NCH₂); 5,80 (t, 7,6Гц, 1H, CH); 6,96-7,08 (m, 2H, Ph); 7,30-7,38 (m, 2H, Ph).

3) Виготовлення амінотріазолів формули (I) шляхом В1

ПРИКЛАД 10

N-[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-1-[2,6-дихлор-4-(трифлуорметил)феніл]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-тріазол-3-амін

Суміш, що складається з 1г (3ммоль) сполуки VI.1, 1г (4ммоль) 2,6-дихлор-4-трифлуорметилфенілгідразину та 8мл безводного д и метил сульфоксиду, перемішують та повільно нагрівають від 100 до 200°C протягом 30 годин поки не виявляють більше вихідної ізотіосечовини. Реакційну суміш, завчасно охолоджену, виливають у льодяну воду та підкислюють нормальною гідрохлоридною кислотою. Суміш екстрагують етилацетатом та органічний екстракт промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, далі водою та водою, насиченою хлоридом натрію. її далі сушать безводним сульфатом натрію та розчинники випарюють під зниженим тиском. Сирий залишок очищають на колонці з силікагелем (елюент: 9/1 (за об'ємом) циклогексан/метилацетат). Отримують 690мг каучукоподібного продукту. Вихід 44%.

1H ЯМР(COCl₃, δ чнм): 0,08-0,18 (m, 2H, c-Pr); 0,37-0,41 (m, 2H, c-Pr); 0,67-0,75 (m, 3H, CH₃ та 1H, c-Pr); 5,1,30-1,45 та 1,50-1,65 (2m, 2H, CH₂); 1,84-2,03 (m, 2H, CH₂-c-Pr); 2,21 (s, 3H, CH₃); 2,94-3,02 та 3,10-3,18 (2m, 2H, NCH₂); 5,43 (t, 7,5Гц, 1H, CH); 6,93-7,0 (m, 2H, Ph); 7,36-7,41 (m, 2H, Ph); 7,71 (s, 2H, Ph).

Сполук перетворюють у сіль у формі гідрохлориду;

Темп. плавл. =135°C(HCl).

Виготовлення шляхом В2

1) Виготовлення N-ацилтіосечовин Формули X

N-ацетил-N'-[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)-етил]тіосечовина Сполука X.1

Розчин 3,38г (44,4ммоль) тіоціанату амонію у 44мл ацетону перемішують при зовнішній температурі та додають 3,07мл (40,7ммоль) ацетилхлориду. Після перемішування протягом 5 хвилин додають 88мл бензолу та реакційну суміш нагрівають до 60°C. Розчин 6,62г (37ммоль) сполуки XI.2 у 27мл бензолу додають далі. Температуру тримають при 60°C протягом 5 хвилин, а далі суміш охолоджують до зовнішньої температури та розбавляють 100мл етилацетату. Суміш промивають водою, а далі водою, насиченою хлоридом натрію, та сушать сульфатом натрію, а розчинники випарюють під зниженим тиском. Сирий залишок (11г) очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: 4/1 (за об'ємом) циклогексан/етилацетат). Отримують 5,6г Сполуки X.1. Вихід 54%.

1H ЯМР(COCl₃, δ чнм): 0,10-0,25 (m, 2H, c-Pr); 0,45-0,60 (m, 2H, c-Pr); 0,60-0,75 (m, 1H, c-Pr),

1,75-1,85 (m, 2H, CH₂-c-Pr); 2,11 (s, 3H, CH₃CO); 5,38-5,49 (m, 1H, CH); 6,95-7,06 (m, 2H, Ph); 7,22-7,32 (m, 2H, Ph); 8,73(s, 1H, NH); 11,0 (d, 1H, NH).

Наступне синтезують таким же способом:

5 N-циклопропілкарбоніл-N'-[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]тіосечовина Сполука X.2

¹H ЯМР(COCl₂, δ чсм): 0,05-0,15(m, 2H, c-Pr); 0,41-0,50 (m, 2H, c-Pr); 0,50-0,70 (m, 1H, c-Pr); 1,0-1,1 (m, 2H, c-Pr); 1,1-1,2 (m, 2H, c-Pr); 1,4-1,65 (m, 1H, 15c-Pr); 1,75-1,85 (m, 2H, CH₂-c-Pr); 5,40-5,50 (m, 1H, CH); 6,95-7,07 (m, 2H, Ph); 7,23-7,31 (m, 2H, Ph); 8,89 (s, 1H, NH); 11,05(d, 1H, NH)

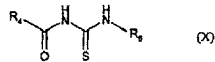
N-ацетил-N'-(2-метокси-5-метилфеніл)тіосечовина

10 Сполука X.3 Темп.плавл. =152°C.

Сполуки у наступній таблиці 2 також синтезують таким же способом або із заміною бензолу хлороформом:

Таблиця 2

N-ацилтіосечовини формули X



Сполука №	R ₁	R ₂	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ чсм)
X.4			0,04-0,14(m, 2H, c-Pr); 0,39-0,45(m, 2H, c-Pr); 0,48-0,68(m, 1H, c-Pr); 0,90-1,08(m, 2H, c-Pr); 1,08-1,15(m, 2H, c-Pr); 1,40-1,55(m, 1H, c-Pr); 1,75-1,85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 5,41-5,52(m, 1H, CH); 7,15-7,40(m, 5H, Ph); 8,98(s, 1H, NH); 11,08(d, 1H, NH).

Сполука №	R ₁	R ₂	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ чсм)
X.5	 Приклад № 5 Сіль		0,04-0,16(m, 2H, c-Pr); 0,39-0,50(m, 2H, c-Pr); 0,50-0,68(m, 1H, c-Pr); 0,90-1,02(m, 2H, c-Pr); 1,03-1,18(m, 2H, c-Pr); 1,40-1,52(m, 1H, c-Pr); 1,71-1,81(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,22(d, J=1,8Hz, 3H, CH ₃); 5,34-5,49(m, 1H, CH); 6,90-7,00(m, 2H, Ph); 7,08-7,20(m, 1H, Ph); 8,00(s, 1H, NH); 11,03(d, 1H, NH).
X.6			0,04-0,15(m, 2H, c-Pr); 0,39-0,50(m, 2H, c-Pr); 0,50-0,70(m, 1H, c-Pr); 0,90-1,03(m, 2H, c-Pr); 1,09-1,18(m, 2H, c-Pr); 1,40-1,52(m, 1H, c-Pr); 1,70-1,81(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,22(d, J=1,8Hz, 3H, CH ₃); 5,35-5,47(m, 1H, CH); 6,90-7,00(m, 2H, Ph); 7,08-7,20(m, 1H, Ph); 8,87(s, 1H, NH); 11,03(d, 1H, NH).
X.7			0,68-1,02(m, 2H, c-Pr); 1,08-1,18(m, 2H, c-Pr); 1,40-1,52(m, 1H, c-Pr); 3,35(s, 3H, OCH ₃); 3,62-3,75(m, 2H, CH ₂ O); 5,50-5,60(m, 1H, CH); 6,94-7,06(m, 2H, Ph); 7,26-7,35(m, 2H, Ph); 8,99(s, 1H, NH); 11,16(d, 1H, NH).
X.8	-CH ₂ CH ₃		0,88-0,95(m, 3H, CH ₃); 1,11-1,20(m, 3H, CH ₃); 1,20-1,41(m, 2H, CH ₂); 1,72-2,00(m, 2H, CH ₂); 2,30-2,38(m, 2H, CH ₂); 5,34-5,48(m, 1H, CH); 7,19-7,37(m, 5H, Ph); 8,73(s, 1H, NH); 10,95(d, 1H, NH).
X.9	-CH ₃		0,88-0,95(m, 3H, CH ₃); 1,22-1,40(m, 2H, CH ₂); 1,71-2,02(m, 2H, CH ₂); 2,10(s, 3H, CH ₃); 5,33-5,46(m, 1H, CH); 7,19-7,37(m, 5H, Ph); 8,89(s, 1H, NH); 10,92(d, 1H, NH).
X.10	-CH ₃		0,07-0,15(m, 2H, c-Pr); 0,38-0,49(m, 2H, c-Pr); 0,50-0,68(m, 1H, c-Pr); 1,74-1,85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,10(s, 3H, CH ₃); 2,22(d, J=1,8Hz, 3H, CH ₃); 5,36-5,46(m, 1H, CH); 6,90-7,00(m, 2H, Ph); 7,08-7,16(m, 1H, Ph); 8,69(s, 1H, NH); 10,96(d, 1H, NH).
X.11	-CH ₃		0,02-0,17(m, 2H, c-Pr); 0,40-0,47(m, 2H, c-Pr); 0,48-0,65(m, 1H, c-Pr); 1,74-1,82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,10(s, 3H, CH ₃); 5,38-5,49(m, 1H, CH); 6,94-7,06(m, 2H, Ph); 7,21-7,31(m, 2H, Ph); 8,72(s, 1H, NH); 10,98(d, 1H, NH).
X.12	-CH ₂ CH ₃		0,07-0,17(m, 2H, c-Pr); 0,39-0,49(m, 2H, c-Pr); 0,50-0,68(m, 1H, c-Pr); 1,12-1,23(m, 3H, CH ₃); 1,74-1,82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,22(d, J=1,8Hz, 3H, CH ₃); 2,27-2,38(m, 2H, CH ₂); 5,36-5,46(m, 1H, CH); 6,91-7,00(m, 2H, Ph); 7,08-7,17(m, 1H, Ph); 8,52(s, 1H, NH); 10,87(d, 1H, NH).
X.13	-CH ₂ CH ₃		0,03-0,17(m, 2H, c-Pr); 0,41-0,49(m, 2H, c-Pr); 0,50-0,68(m, 1H, c-Pr); 1,12-1,22(m, 3H, CH ₃); 1,74-1,82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,27-2,38(m, 2H, CH ₂); 5,39-5,49(m, 1H, CH); 6,95-7,06(m, 2H, Ph); 7,22-7,32(m, 2H, Ph); 8,77(s, 1H, NH); 10,98(d, 1H, NH).

U A 7 3 3 3 3 C 2

U A 7 3 3 3 3 C 2

Сполука №	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ чнм)
X.14			0.87-1.02(m, 2H, c-Pr and 3H, CH ₂); 1.02-1.16(m, 2H, c-Pr); 1.18-1.82(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 1.71-2.02(m, 2H, CH ₂); 5.33-5.44(m, 1H, CH); 7.16-7.37(m, 5H, Ph); 9.05(s, 1H, NH); 10.97(d, 1H, NH)
X.15	-CH ₃		0.04-0.17(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.47(m, 2H, c-Pr); 0.48-0.65(m, 1H, c-Pr); 1.75-1.82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.09(s, 3H, CH ₃); 2.31(s, 3H, CH ₃); 5.38-5.49(m, 1H, CH); 7.10-7.23(m, 4H, Ph); 8.69(s, 1H, NH); 10.95(d, 1H, NH)
X.16	-CH ₃		0.08-0.17(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.84(m, 1H, c-Pr); 1.75-1.82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.14(s, 3H, CH ₃); 5.33-5.45(m, 1H, CH); 5.97(s, 2H, OCH ₂ O); 6.77-6.83(m, 3H, Ph); 8.61(s, 1H, NH); 10.93(d, 1H, NH)
X.17	-CH ₃		0.07-0.20(m, 2H, c-Pr); 0.43-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.58-0.68(m, 1H, c-Pr); 1.80-1.90(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.14(s, 3H, CH ₃); 3.40(s, 3H, OCH ₃); 4.45(s, 2H, CH ₂ -O); 5.47-5.55(m, 1H, CH); 7.28-7.35(m, 4H, Ph); 8.71(s, 1H, NH); 11.03(d, 1H, NH)
X.18	-CH ₃		0.07-0.20(m, 2H, c-Pr); 0.43-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.58-0.70(m, 1H, c-Pr); 1.80-1.90(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.14(s, 3H, CH ₃); 5.48-5.56(m, 1H, CH); 7.28-7.40(m, 5H, Ph); 8.67(s, 1H, NH); 11.04(d, 1H, NH)
X.19			0.80-1.03(m, 2H, c-Pr and 3H, CH ₂); 1.03-1.18(m, 2H, c-Pr); 1.25-1.50(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 1.75-2.0 (m, 2H, CH ₂); 2.34(s, 3H, CH ₃); 5.34-5.43(m, 1H, CH); 7.14-7.22(m, 4H, Ph); 8.79(s, 1H, NH); 10.92(d, 1H, NH)

2) Виготовлення N-ацил-S-метилізотіосечовин формули IX

Перший спосіб

N-ацетил-N'-[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-S-метилізотіосечовина Сполука IX.1

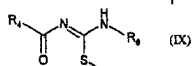
Розчин 2,8г (10ммоль) сполуки X.1 у 50мл тетрагідрофурану перемішують при 0°C та додають порціями 440мг (11ммоль) 60% гідриду натрію у маслі. Після перемішування протягом 20 хвилин при 0°C додають 0,75мл (12ммоль) метилйодиду. Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при зовнішній температурі, а далі охолоджують до 0°C та повільно додають 5мл етанолу, а далі 5мл води. Це екстрагують 150мл етилацетату та органічну фазу промивають водою, а далі водою, насиченою хлоридом натрію, та сушать сульфатом натрію, а розчинники випарюють під зниженим тиском. Сирий залишок (3,5г) використовують як є у наступному етапі (кількісний вихід).

¹H ЯМР(COCl₂, δ чнм): 0,05-0,15 (m, 2H, c-Pr); 0,43-0,55 (m, 2H, c-Pr); 0,55-0,75 (m, 1H, c-Pr); 1,70-1,85 (m, 2H, CH₂-c-Pr); 2,15 (s, 3H, CH₃CO); 2,42 (s, 3H, SCH₃); 4,62-4,71 (m, 1H, CH); 6,92-7,06 (m, 2H, Ph); 7,19-7,33 (m, 2H, Ph); 11,57(s, 1H, NH).

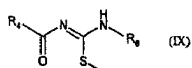
Продукти з таблиці 3 отримують таким же способом.

Таблиця 3

N-ацил-S-метилізотіосечовини формули IX



Сполука №	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ чнм)
IX.2			0.05-0.11(m, 2H, c-Pr); 0.43-0.55(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.72(m, 1H, c-Pr); 0.78-0.92(m, 2H, c-Pr); 1.05-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.55-1.65(m, 1H, c-Pr); 1.70-1.80(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.42(s, 3H, SCH ₃); 4.63-4.73(m, 1H, CH); 6.95-7.05(m, 2H, Ph); 7.18-7.31(m, 2H, Ph); 11.49(1H, NH)
IX.3	-CH ₃		2.24 and 2.27(2s, 6H, CH ₃ and CH ₃ CO); 2.40(s, 3H, SCH ₃); 3.79(s, 3H, OCH ₃); 6.90(d, J=8.3Hz, 1H, Ph); 7.02(d, J=8.3Hz, 1H, Ph); 7.18(s, 1H, Ph); 12.1(s, 1H, NH)
IX.4			0.02-0.18(m, 2H, c-Pr); 0.38-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.78-0.95(m, 2H, c-Pr); 1.00-1.13(m, 2H, c-Pr); 1.55-1.65(m, 1H, c-Pr); 1.70-1.82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.38(s, 3H, SCH ₃); 4.62-4.76(m, 1H, CH); 7.15-7.40(m, 5H, Ph); 11.53(s, 1H, NH)
IX.5			0.04-0.12(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.78-0.90(m, 2H, c-Pr); 1.02-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.52-1.62(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.23(d, J=1.8Hz, 3H, CH ₃); 2.38(s, 3H, SCH ₃); 4.60-4.70(m, 1H, CH); 6.86-6.97(m, 2H, Ph); 7.08-7.20(m, 1H, Ph); 11.46(s, 1H, NH)
IX.6			0.04-0.12(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.78-0.90(m, 2H, c-Pr); 1.00-1.09(m, 2H, c-Pr); 1.52-1.62(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.23(d, J=1.8Hz, 3H, CH ₃); 2.38(s, 3H, SCH ₃); 4.60-4.70(m, 1H, CH); 6.86-6.97(m, 2H, Ph); 7.08-7.20(m, 1H, Ph); 11.47(s, 1H, NH)
IX.7			0.78-0.90(m, 2H, c-Pr); 1.03-1.11(m, 2H, c-Pr); 1.58-1.72(m, 1H, c-Pr); 2.37(s, 3H, SCH ₃); 3.35(s, 3H, OCH ₃); 3.52-3.65(m, 2H, CH ₂ O); 4.74-4.85(m, 1H, CH); 6.95-7.10(m, 2H, Ph); 7.15-7.30(m, 2H, Ph); 11.50(s, 1H, NH)



5

Сполука №	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ чнм)
IX.2			0.05-0.11(m, 2H, c-Pr); 0.43-0.55(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.72(m, 1H, c-Pr); 0.78-0.92(m, 2H, c-Pr); 1.05-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.55-1.65(m, 1H, c-Pr); 1.70-1.80(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.42(s, 3H, SCH ₃); 4.63-4.73(m, 1H, CH); 6.95-7.05(m, 2H, Ph); 7.18-7.31(m, 2H, Ph); 11.49(1H, NH)
IX.3	-CH ₃		2.24 and 2.27(2s, 6H, CH ₃ and CH ₃ CO); 2.40(s, 3H, SCH ₃); 3.79(s, 3H, OCH ₃); 6.80(d, J=8.3Hz, 1H, Ph); 7.02(d, J=8.3Hz, 1H, Ph); 7.18(s, 1H, Ph); 12.1(s, 1H, NH)
IX.4			0.02-0.18(m, 2H, c-Pr); 0.38-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.75-0.85(m, 2H, c-Pr); 1.00-1.13(m, 2H, c-Pr); 1.50-1.65(m, 1H, c-Pr); 1.70-1.82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.38(s, 3H, SCH ₃); 4.62-4.75(m, 1H, CH); 7.15-7.40(m, 5H, Ph); 11.53(s, 1H, NH)
IX.5			0.04-0.12(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.78-0.90(m, 2H, c-Pr); 1.02-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.52-1.62(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.23(d, J=1.8Hz, 3H, CH ₃); 2.38(s, 3H, SCH ₃); 4.60-4.70(m, 1H, CH); 6.86-6.97(m, 2H, Ph); 7.08-7.20(m, 1H, Ph); 11.46(s, 1H, NH)
IX.6			0.04-0.12(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.50-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.78-0.90(m, 2H, c-Pr); 1.00-1.09(m, 2H, c-Pr); 1.52-1.62(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.23(d, J=1.8Hz, 3H, CH ₃); 2.38(s, 3H, SCH ₃); 4.60-4.70(m, 1H, CH); 6.86-6.97(m, 2H, Ph); 7.08-7.20(m, 1H, Ph); 11.47(s, 1H, NH)

10

15

20

25

Сполука №	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ чнм)
IX.7			0.78-0.90(m, 2H, c-Pr); 1.03-1.11(m, 2H, c-Pr); 1.58-1.72(m, 1H, c-Pr); 2.37(s, 3H, SCH ₃); 3.35(s, 3H, OCH ₃); 3.52-3.65(m, 2H, CH ₂ O); 4.74-4.85(m, 1H, CH); 6.95-7.10(m, 2H, Ph); 7.15-7.30(m, 2H, Ph); 11.50(s, 1H, NH)

Другий спосіб

S-метил-N-[(1S)-1-фенілбутил]-N'-пропіонілізотіосечовина Сполука IX.8

30

Розчин 6,4г (24,2ммоль) сполуки X.8 у 120мл диметилформаміду перемішують при зовнішній температурі та додають 7,9г (24,2ммоль) карбонату цезію. Далі повільно додають 3мл (24ммоль) йодметану. Суміш перемішують при зовнішній температурі протягом 2 годин, далі додають лід та проводять екстракцію етилацетатом. Органічну фазу промивають водою, а далі водою, насиченою хлоридом натрію, та сушать сульфатом натрію, а розчинники випарюють під зниженим тиском. Сирий залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: 9/1 (за об'ємом) циклогексан/етилацетат). Отримують 5,15г сполуки IX.8. Вихід 72%.

35

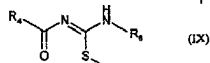
¹H ЯМР(COCl₂, δ чнм): 0,86-0,94 (m, 3H, CH₃); 1,09-1,17 (m, 3H, CH₃); 1,22-1,45 (m, 2H, CH₂); 1,72-1,86 (m, 2H, 2CH₂); 2,38 (s, 3H, SCH₃); 2,35-2,50 (m, 2H, CH₂); 4,57-4,63 (m, 1H, CH); 7,19-7,37 (m, 5H, Ph); 11,52 (s, 1H, NH).

40

Продукти з таблиці 4 отримують таким же способом.

Таблиця 4

N-ацил-S-метилізотіосечовини формули IX



45

Сполука №	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ чнм)
IX.9	-CH ₃		0.85-0.95(m, 3H, CH ₃); 1.20-1.48(m, 2H, CH ₂); 1.66-1.88(m, 2H, CH ₂); 2.15(s, 3H, CH ₃); 2.38(s, 3H, SCH ₃); 4.55-4.65(m, 1H, CH); 7.18-7.37(m, 5H, Ph); 11.53(s, 1H, NH)
IX.10	-CH ₃		0.07-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.42-0.51(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.69(m, 1H, c-Pr); 1.70-1.90(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.16(s, 3H, CH ₃); 2.23(d, J=1.8Hz, 3H, CH ₃); 2.39(s, 3H, SCH ₃); 4.62-4.70(m, 1H, CH); 6.86-6.95(m, 2H, Ph); 7.08-7.16(m, 1H, Ph); 11.56(s, 1H, NH)

50

55

60

65

Сполука №	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ чнм)
IX.11	-CH ₃		0,09-0,20(m, 2H, c-Pr); 0,42-0,55(m, 2H, c-Pr); 0,55-0,72(m, 1H, c-Pr); 1,65-1,88(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,20(s, 3H, CH ₃); 2,48(s, 3H, SCH ₃); 4,74-4,80(m, 1H, CH); 7,03-7,12(m, 2H, Ph); 7,25-7,31(m, 2H, Ph); 11,87(s, 1H, NH).
IX.12	-CH ₂ CH ₃		0,05-0,15(m, 2H, c-Pr); 0,40-0,50(m, 2H, c-Pr); 0,52-0,70(m, 1H, c-Pr); 1,10-1,20(m, 3H, CH ₃); 1,60-1,80(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,22(d, J=1,8Hz, 3H, CH ₃); 2,38(s, 3H, SCH ₃); 2,35-2,50(m, 2H, CH ₂); 4,60-4,70(m, 1H, CH); 6,87-6,95(m, 2H, Ph); 7,08-7,17(m, 1H, Ph); 11,52(s, 1H, NH).
IX.13	-CH ₂ CH ₃		0,05-0,15(m, 2H, c-Pr); 0,40-0,50(m, 2H, c-Pr); 0,50-0,70(m, 1H, c-Pr); 1,10-1,20(m, 3H, CH ₃); 1,60-1,82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,38(s, 3H, SCH ₃); 2,35-2,53(m, 2H, CH ₂); 4,65-4,72(m, 1H, CH); 6,84-7,08(m, 2H, Ph); 7,17-7,27(m, 2H, Ph); 11,50(s, 1H, NH).
IX.14			0,78-0,98(m, 2H, c-Pr and 3H, CH ₃); 1,00-1,08(m, 2H, c-Pr); 1,25-1,45(m, 2H, CH ₂); 1,65-1,88(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 2,37(s, 3H, SCH ₃); 4,55-4,85(m, 1H, CH); 7,18-7,30(m, 3H, Ph); 11,45(s, 1H, NH).
IX.15	-CH ₃		0,05-0,15(m, 2H, c-Pr); 0,40-0,52(m, 2H, c-Pr); 0,53-0,70(m, 1H, c-Pr); 1,65-1,82(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,15(s, 3H, CH ₃); 2,31(s, 3H, CH ₃); 2,37(s, 3H, SCH ₃); 4,80-4,70(m, 1H, CH); 7,08-7,23(m, 4H, Ph); 11,59(s, 1H, NH).
IX.16	-CH ₃		0,06-0,17(m, 2H, c-Pr); 0,42-0,55(m, 2H, c-Pr); 0,56-0,70(m, 1H, c-Pr); 1,65-1,80(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,19(s, 3H, CH ₃); 2,43(s, 3H, SCH ₃); 4,80-4,70(m, 1H, CH); 5,97(s, 2H, OCH ₂ O); 6,73-6,81(m, 3H, Ph); 11,58(s, 1H, NH).
IX.17	-CH ₃		0,10-0,18(m, 2H, c-Pr); 0,45-0,52(m, 2H, c-Pr); 0,60-0,70(m, 1H, c-Pr); 1,70-1,85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,20(s, 3H, CH ₃); 2,42(s, 3H, SCH ₃); 3,40(s, 3H, OCH ₃); 4,45(s, 2H, CH ₂ O); 4,70-4,80(m, 1H, CH); 7,25-7,35(m, 4H, Ph); 11,88(s, 1H, NH).
IX.18	-CH ₃		0,06-0,20(m, 2H, c-Pr); 0,43-0,55(m, 2H, c-Pr); 0,60-0,72(m, 1H, c-Pr); 1,63-1,88(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,20(s, 3H, CH ₃); 2,43(s, 3H, SCH ₃); 4,66-4,77(m, 1H, CH); 7,28-7,40(m, 5H, Ph); 11,88(s, 1H, NH).
IX.19			0,80-0,87(m, 2H, c-Pr); 0,87-0,97(m, 3H, CH ₃); 1,02-1,10(m, 2H, c-Pr); 1,25-1,48(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 1,70-1,85(m, 2H, CH ₂); 2,33(s, 3H, CH ₃); 2,40(s, 3H, SCH ₃); 4,52-4,62(m, 1H, CH); 7,10-7,20(m, 4H, Ph); 11,45(s, 1H, NH).

3) Виготовлення NH амінотриазолів Формули VIII

1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-амін
Сполука VIII.1

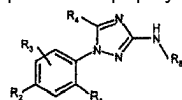
3г (11,5ммоль) гідрохлориду 2-хлор-4-метокси-5-метилфенілгідазину (сполук III.1) додають до розчину 3,2г (10ммоль) сполуки IX.1 у 25мл толуолу, а потім 3,5мл (25ммоль) триетиламіну та молекулярні сита на 4 А. Реакційну суміш перемішують протягом ночі при помірному кипінні під зворотним холодильником, а далі охолоджують. Молекулярні сита видаляють фільтруванням та фільтрат розбавляють 100мл етилацетату. Органічну фазу промивають 1N гідрохлоридною кислотою, водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою, а далі водою, насиченою хлоридом натрію. Це сушать сульфатом натрію, а далі розчинники випарюють під зниженим тиском. Сирий залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: 3/1 далі 2/1 далі 1/1 (за об'ємом) циклогексан/етилацетат). Отримують 1,35г сполуки VIII.1. Вихід 32%.

¹H ЯМР(COCl₂, δ чнм): 0,02-0,12 (m, 2H, c-Pr); 0,35-0,45 (m, 2H, c-Pr); 0,55-0,70 (m, 1H, c-Pr); 1,60-1,82 (m, 2H, CH₂-c-Pr); 2,17 (s, 6H, 2CH₃); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 4,60 (d, J=8,2Гц, 1H, NH); 4,73-4,84 (m, 1H, CH); 6,85 (s, 1H, Ph); 6,90-7,00 (m, 2H, Ph); 7,05 (s, 1H, Ph); 7,25-7,37 (m, 2H, Ph).

Сполуки VIII у таблиці 5 виготовляли таким же способом. Толуол можна замінювати ксилолом, диметилформамідом або диметилсульфоксидом. Коли необхідна основа, можна замінювати N,N-діетиланіліном або карбонатом цезію.

Таблиця 5

NH-амінотриазоли формули VIII



Сполука №	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ чнм)
VIII.2	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			0,0-0,10(m, 2H, c-Pr); 0,35-0,45(m, 2H, c-Pr); 0,52-0,70(m, 1H, c-Pr); 0,83-0,87(m, 2H, c-Pr); 1,0-1,05(m, 2H, c-Pr); 1,40-1,52(m, 1H, c-Pr); 1,60-1,85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2,19(s, 3H, CH ₃); 3,83(s, 3H, OCH ₃); 4,49(d, J=8,2Hz, 1H, NH); 4,66-4,82(m, 1H, CH); 6,87(s, 1H, Ph); 6,90-6,88(m, 2H, Ph); 7,11(s, 1H, Ph); 7,20-7,34(m, 2H, Ph).

Сполука №	R ₁ ,R ₂ ,R ₃	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ чмм)
VIII.3	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃		2.28(s, 6H, 2CH ₃); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 6.62(dd, J=8.1Hz, J=1.6Hz, 1H, Ph); 6.73(d, J=8.1Hz, 1H, Ph); 7.18(s, 1H, NH); 7.37-7.41(m, 2H, Ph); 7.57(d, J=1.8Hz, 1H, Ph); 7.89(d, J=1.9Hz, 1H, Ph).
VIII.4	2-Cl 4-CF ₃ 6-Cl			0.02-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.45(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.83-1.04(m, 2H, c-Pr); 1.05-1.20(m, 2H, c-Pr); 1.25-1.42(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 4.65-4.82(m, 2H, CH and NH); 6.90-7.01(m, 2H, Ph); 7.25-7.45(m, 2H, Ph); 7.63-7.70(m, 2H, Ph).
VIII.5	2-Cl 4-Cl H			0.02-0.12(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.47(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.80-0.98(m, 2H, c-Pr); 1.0-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.36-1.50(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 4.58(d, J=8.2Hz, 1H, NH); 4.69-4.81(m, 1H, CH); 7.10-7.40(m, 7H, Ph); 7.60(s, 1H, Ph).
VIII.6	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			0.0-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.32-0.42(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.83-0.97(m, 2H, c-Pr); 1.0-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.54(m, 1H, c-Pr); 1.50-1.87(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.16(s, 3H, CH ₃); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.55(d, J=8.5Hz, 1H, NH); 4.73-4.84(m, 1H, CH); 6.87(s, 1H, Ph); 7.13-7.38(m, 6H, Ph).
VIII.7	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			0.02-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.45(m, 2H, c-Pr); 0.52-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.85-0.97(m, 2H, c-Pr); 0.99-1.07(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.52(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.16(s, 3H, CH ₃); 2.21(d, J=1.8 Hz, 3H, CH ₃); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.48(d, J=8.2Hz, 1H, NH); 4.68-4.80(m, 1H, CH); 6.87(s, 1H, Ph); 6.96-7.15(m, 4H, Ph).
VIII.8	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			0.02-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.45(m, 2H, c-Pr); 0.53-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.85-0.97(m, 2H, c-Pr); 1.0-1.08(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.52(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.16(s, 3H, CH ₃); 2.21(d, J=1.8 Hz, 3H, CH ₃); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.49(d, J=8.2Hz, 1H, NH); 4.68-4.80(m, 1H, CH); 6.87(s, 1H, Ph); 6.97-7.15(m, 4H, Ph).
VIII.9	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			0.83-0.97(m, 2H, c-Pr); 1.0-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.52(m, 1H, c-Pr); 2.15(s, 3H, CH ₃); 3.32(s, 3H, OCH ₃); 3.58-3.72(m, 2H, CH ₂ O); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.78-4.86(m, 2H, CH and NH); 6.85(s, 1H, Ph); 6.87-7.00(m, 2H, Ph); 7.12(s, 1H, Ph); 7.27-7.40(m, 2H, Ph).
VIII.10	2-Cl 4-Cl H			(d ₆ -DMSO, δ ppm): -0.04-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.25-0.40(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.80-0.95(m, 4H, c-Pr); 1.35-1.78(m, 3H, c-Pr and CH ₂ -c-Pr); 2.14(d, J=1.5 Hz, 3H, CH ₃); 4.39-4.51(m, 1H, CH); 6.57(d, J=8.1Hz, 1H, NH); 7.00-7.15(m, 3H, Ph); 7.55(s, 2H, Ph); 7.85(s, 1H, Ph).

Сполука №	R ₁ ,R ₂ ,R ₃	R ₄	R ₅	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ чмм)
VIII.11	2-Cl 4-Cl H			0.85-1.02(m, 2H, c-Pr); 1.02-1.12(m, 2H, c-Pr); 1.40-1.52(m, 1H, c-Pr); 3.32(s, 3H, OCH ₃); 3.53-3.70(m, 2H, CH ₂ O); 4.72-4.82(m, 1H, CH); 4.91(d, J=7.1Hz, 1H, NH); 6.90-7.00(m, 2H, Ph); 7.26-7.40(m, 4H, Ph); 7.50(s, 1H, Ph).
VIII.12	2-CH ₃ 4-CH ₃ H			0.02-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.45(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.70(m, 1H, c-Pr); 0.83-0.97(m, 2H, c-Pr); 1.0-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.42-1.65(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.80(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 1.94(s, 3H, CH ₃); 2.20(d, J=1.8 Hz, 3H, CH ₃); 2.32(s, 3H, CH ₃); 4.54(d, J=8.2Hz, 1H, NH); 4.64-4.75(m, 1H, CH); 6.97-7.15(m, 6H, Ph).
VIII.13	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ CH ₃		0.85-0.95(m, 3H, CH ₃); 1.11-1.20(m, 3H, CH ₃); 1.20-1.45(m, 2H, CH ₂); 1.70-1.95(m, 2H, CH ₂); 2.35-2.48(m, 2H, CH ₂); 4.47(d, J=8.5Hz, 1H, NH); 4.60-4.71(m, 1H, CH); 7.14-7.37(m, 7H, Ph); 7.50(s, 1H, Ph).
VIII.14	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃		0.86-0.96(m, 3H, CH ₃); 1.22-1.45(m, 2H, CH ₂); 1.70-1.80(m, 2H, CH ₂); 2.16(s, 6H, CH ₃); 3.84(s, 3H, OCH ₃); 4.80(d, J=8.8Hz, 1H, NH); 4.86-4.77(m, 1H, CH); 6.86(s, 1H, Ph); 7.09(s, 1H, Ph); 7.15-7.38(m, 5H, Ph).
VIII.15	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃		0.02-0.10(m, 2H, c-Pr); 0.36-0.46(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.72(m, 1H, c-Pr); 1.60-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.15(s, 6H, CH ₃); 2.21(d, J=1.8 Hz, 3H, CH ₃); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.65-4.85(m, 2H, CH and NH); 6.87(s, 1H, Ph); 6.99-7.12(m, 4H, Ph).
VIII.16	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃		0.02-0.13(m, 2H, c-Pr); 0.35-0.46(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.70(m, 1H, c-Pr); 1.61-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.17(s, 3H, CH ₃); 4.68-4.80(m, 2H, CH and NH); 6.90-7.01(m, 2H, Ph); 7.21-7.36(m, 4H, Ph); 7.50(d, J=2Hz, 1H, Ph).
VIII.17	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ CH ₃		0.02-0.12(m, 2H, c-Pr); 0.36-0.46(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.72(m, 1H, c-Pr); 1.19(t, J=7.6Hz, 3H, CH ₃); 1.64-1.89(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.15(s, 3H, CH ₃); 2.21(d, J=1.8 Hz, 3H, CH ₃); 2.45(s, J=7.6Hz, 2H, CH ₂); 3.83(s, 3H, OCH ₃); 4.68-4.88(m, 2H, CH and NH); 6.85(s, 1H, Ph); 6.99-7.12(m, 4H, Ph).
VIII.18	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ CH ₃		0.02-0.12(m, 2H, c-Pr); 0.36-0.52(m, 2H, c-Pr); 0.55-0.72(m, 1H, c-Pr); 1.14-1.24(m, 3H, CH ₃); 1.60-1.85(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.36-2.48(m, 2H, CH ₂); 4.68-4.80(m, 2H, CH and NH); 6.91-7.02(m, 2H, Ph); 7.20-7.36(m, 4H, Ph); 7.48(d, J=2Hz, 1H, Ph).
VIII.19	2-Cl 4-Cl H			0.83-0.97(m, 3H, CH ₃ and 2H, c-Pr); 1.0-1.10(m, 2H, c-Pr); 1.30-1.52(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 1.55-1.90(m, 2H, CH ₂); 4.41(d, J=8.4Hz, 1H, NH); 4.55-4.68(m, 1H, CH); 7.14-7.37(m, 7H, Ph); 7.50(d, J=2Hz, 1H, Ph).

Сполука №	R ₁ ,R ₂ ,R ₃	R ₄	R ₆	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ чнм)
VIII.28	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃		0.06-0.16(m, 2H, c-Pr); 0.42-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.82-0.77(m, 1H, c-Pr); 1.62-1.67(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.23(s, 3H, CH ₃); 4.82-4.80(m, 2H, CH and NH); 5.95(s, 2H, OCH ₃ O); 6.77(d, J=8Hz; 1H, Ph); 6.86-6.91(m, 2H, Ph); 7.30-7.41(m, 2H, Ph); 7.56(d, J=1.9Hz; 1H, Ph).
VII.29	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃		0.07-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.48(m, 2H, c-Pr); 0.60-0.75(m, 1H, c-Pr); 1.65-1.95(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.20(s, 3H, CH ₃); 2.21(s, 3H, CH ₃); 3.41(s, 3H, OCH ₃); 3.89(s, 3H, OCH ₃); 4.46(s, 2H, CH ₂ O); 4.82-4.92(m, 2H, CH and NH); 6.91(s, 1H, Ph); 7.12(s, 1H, Ph); 7.26-7.32(m, 2H, Ph); 7.36-7.42(m, 2H, Ph).
VIII.30	2-Cl 4-OCH ₃ H	-CH ₃		0.07-0.14(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.62-0.77(m, 1H, c-Pr); 1.67-1.90(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.21(s, 3H, CH ₃); 2.27(d, J=2Hz; 3H, CH ₃); 3.87(s, 3H, OCH ₃); 4.70(d, J=8.2Hz; 1H, NH); 4.78-4.83(m, 1H, CH); 6.89(dd, J=2.7Hz, J=8.6Hz; 1H, Ph); 7.05(d, J=2.7Hz; 1H, Ph); 7.07-7.17(m, 3H, Ph); 7.28(d, J=8.6Hz; 1H, Ph).
VIII.31	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃		0.06-0.13(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.48(m, 2H, c-Pr); 0.80-0.72(m, 1H, c-Pr); 1.63-1.90(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.19(s, 6H, CH ₃); 3.87(s, 3H, OCH ₃); 4.71(d, J=8.3Hz; 1H, NH); 4.82-4.90(m, 1H, CH); 6.89(s, 1H, Ph); 7.10(s, 1H, Ph); 7.22-7.41(m, 5H, Ph).
VIII.32	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃		0.07-0.17(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.83-0.78(m, 1H, c-Pr); 1.65-1.95(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.22(s, 3H, CH ₃); 4.69(d, J=8.2Hz; 1H, NH); 4.80-4.90(m, 1H, CH); 7.22-7.42(m, 7H, Ph); 7.65(d, J=2.2Hz; 1H, Ph).
VIII.33	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃			0.86-0.87(m, 3H, CH ₃ and 2H, c-Pr); 1.04-1.12(m, 2H, c-Pr); 1.25-1.53(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 1.68-1.95(m, 2H, CH ₂); 2.21 (s, 3H, CH ₃); 2.35 (s, 3H, CH ₃); 3.89(s, 3H, OCH ₃); 4.39(d, J=8.6Hz; 1H, NH); 4.63-4.73(m, 1H, CH); 6.93(s, 1H, Ph); 7.11-7.30(m, 5H, Ph).
VIII.34	2-Cl 4-Cl H			0.88-1.0(m, 3H, CH ₃ and 2H, c-Pr); 1.07-1.13(m, 2H, c-Pr); 1.25-1.53(m, 1H, c-Pr and 2H, CH ₂); 1.65-1.98(m, 2H, CH ₂); 2.35 (s, 3H, CH ₃); 4.42(d, J=8.5Hz; 1H, NH); 4.60-4.69(m, 1H, CH); 7.13(d, J=8Hz; 2H, Ph); 7.25(d, J=8Hz; 2H, Ph); 7.38(s, 2H, Ph); 7.56(s, 1H, Ph).

Сполука №	R ₁ ,R ₂ ,R ₃	R ₄	R ₆	¹ H NMR (CDCl ₃ , δ чнм)
VIII.35	2-Cl 4-OCH ₃ H	-CH ₃		0.06-0.15(m, 2H, c-Pr); 0.40-0.50(m, 2H, c-Pr); 0.60-0.74(m, 1H, c-Pr); 1.65-1.90(m, 2H, CH ₂ -c-Pr); 2.21(s, 3H, CH ₃); 3.87(s, 3H, OCH ₃); 4.71(d, J=8.2Hz; 1H, NH); 4.78-4.85(m, 1H, CH); 6.89(dd, J=2.7Hz, J=8.6Hz; 1H, Ph); 6.98-7.06(m, 3H, Ph); 7.28-7.40(m, 3H, Ph).

1-[2-хлор-4-(метилсульфаніл)феніл]-N-[2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-амін Сполука VIII.36

470мг (2,2ммоль) гідрохлориду 2,4-дихлорфенілпразину додають до розчину 600мг (1,9ммоль) N-ацетил-N'-[2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-S-метилізотіосечовини у 10мл диметилформаміду, а потім 800мг (2,5ммоль) карбонату цезію та молекулярні сита 4Å. Реакційну суміш перемішують протягом 4 годин при 140°C, а далі охолоджують. Молекулярні сита видаляють фільтруванням та фільтрат розбавляють 100мл етилацетату. Органічну фазу промивають 1Н гідрохлоридною кислотою, водою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою, а далі водою, насиченою хлоридом натрію. Це сушать сульфатом натрію, а далі розчинники випарюють під зниженим тиском. Сирий залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент 3/1 (за об'ємом) циклогексан/етилацетат). Отримують 385мг N-[2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-аміну та 115мг сполуки VIII.36. Вихід 13%.

¹H ЯМР(COCl₃, δ чнм): 0,02-0,13 (m, 2H, c-Pr); 0,40-0,48 (m, 2H, c-Pr); 0,60-0,72 (m, 1H, c-Pr); 1,60-1,88 5(m, 2H, CH₂-c-Pr); 2,20 (s, 3H, CH₃); 2,24 (d, J=1,8Гц, 3H, CH₃); 2,52 (s, 3H, SCH₃); 4,75-4,88 (m, 2H, CH та NH); 7,04-7,14 (m, 3H, Ph); 7,18 (dd, J=2Гц, J₂=8,3Гц, 1H, Ph); 7,25 (d, J=8,3Гц, 1H,Ph); 7,33 (d, J=2Гц, 1H, Ph).

4) Виготовлення амінотриазолів формули (I) шляхом B2

ПРИКЛАД 11

[1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[2-циклопропіл-1(4-флуорфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін

240мг (6ммоль) гідриду калію (отримано з масляної суспензії промивкою пентаном, а далі сушкою аргонем) суспендують у 2мл безводного бензолу. Суміш перемішують при 5-10°C та послідовно додають 780мг (1,85ммоль) сполуки VIII.1 у 6мл бензолу і 750мг (2ммоль) 2,3,11,12-циклогексано-1,4,7,10,13,16-гексаоксаціклооктадекану.

Після перемішування протягом 1 години та 30 хвилин при зовнішній температурі додають 0,6мл (6ммоль) йодпропану та суміш перемішують протягом 3 годин при зовнішній температурі. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані та додають 1мл етанолу, а далі 1мл води, а далі це розбавляють 100мл етилацетату. Органічну фазу промивають водою, а далі водою, насиченою хлоридом натрію, та сушать сульфатом натрію, а далі розчинники випарюють під зниженим тиском. Залишок очищають хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: 4/1 (за об'ємом) циклогексан/етилацетат). Отримують 590мг каучукоподібного продукту. Вихід 75%.

¹H ЯМР(COCl₂, δ чнм): 0,1-0,17 (m, 2H, c-Pr); 0,39-0,45 (m, 2H, c-Pr); 0,69-0,76 (m, 4H, CH₃ та CH, c-Pr); 1,30-1,45 та 1,50-1,65 (2m, 2H, CH₃); 1,88-1,98 (m, 2H, CH₂); 2,21 (s, 3H, CH₃); 2,22 (s, 3H, CH₃); 2,94-3,02 та 3,10-3,20 (2m, 2H, NCH₂); 3,87 (s, 3H, CH₃); 5,47 (t, 1H, CH); 6,92 (s, 1H, Ph); 6,94-7,02 (m, 2H, Ph); 7,19 (s, 1H, Ph); 7,38-7,44 (m, 2H, Ph).

Цей продукт перетворюють у гідрохлорид;

Темп.плавл. =38°C(HCl).

ПРИКЛАД 12

[1-(2,4-дихлорфеніл)-N-(2-метокси-5-метилфеніл)-5-метил-N-(2-пропіл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін

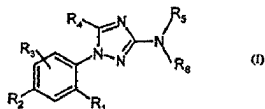
240мг (6ммоль) гідриду калію (отримано з масляної суспензії промивкою пентаном, а далі сушкою аргонем) суспендують у 2мл безводного бензолу. Суміш перемішують при 10°C та додають 730мг (2ммоль) сполуки VIII.3 у 8мл бензолу. Додають 75мг (0,2ммоль) 2,3,11,12-циклогексано-1,4,7,10,13, 16-гексаоксациклооктадекану та суміш перемішують протягом 2 годин при зовнішній температурі. Додають далі 0,66мл (6ммоль) 80% розчину пропаргілброміду у толуолі та суміш перемішують протягом 1 години при зовнішній температурі. Реакційну суміш охолоджують на льодяній бані, далі послідовно додають 1мл етанолу та 1мл води, а далі реакційну суміш розбавляють 100мл етилацетату. Органічну фазу промивають водою, а далі водою, насиченою хлоридом натрію, та сушать сульфатом натрію, а далі розчинники випарюють під зниженим тиском. Сирий екстракт очищують хроматографією на колонці з силікагелем (елюент: 3/1 (за об'ємом) циклогексан/етилацетат). Отримують 600мг продукту. Вихід 75%.

¹H ЯМР(COCl₂, δ чнм): 2,15 (t, J=2,2Гц, 1H, CH); 2,21 (s, 3H, CH₃); 2,28 (s, 3H, CH₃); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 4,52(d, J=2,2Гц, 2H, CH₂); 6,84 (d, J=8,3Гц, 1H, Ph); 7,01 (dd, J=2Гц, J₂=8,3Гц, 1H, Ph); 7,23 (d, J=2Гц, 1H, Ph); 7,29-7,39 (m, 2H, Ph); 7,52 (d, J=2Гц, 1H, Ph). Темп.плавл. =116°C.

ПРИКЛАДИ 13-53 у наступній таблиці 6 синтезують таким же способом (можливо замінити бензол тетрагідрофураном):

Таблиця 6

Сполуки формули I, синтезовані шляхом В2



Приклад	R ₁ , R ₂ , R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	Сіль, М.п. (°C)
13	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -C≡CH		HCl; 72
14	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 121
15	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-CH ₂ -C≡CH		HCl; 139
16	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 148
17	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 91
18	2-Cl 4-CF ₃ 6-Cl		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HBr; 90
19	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 132
20	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		0,75 HCl; 98

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

21	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		0.75 HCl; 88
22	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		0.75 HCl; 90 [α] _D ²⁰ = -105° (c = 0.52 MeOH)
23	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-CH ₂ -C≡CH		HCl; 129
24	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 132 [α] _D ²⁰ = -71° (c = 0.32 MeOH)
25	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-CH ₂ -C≡CH		HBr; 99 [α] _D ²⁰ = -94° (c = 0.25 CH ₂ Cl ₂)
26	2-Cl 4-H H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 139
27	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 119 [α] _D ²⁰ = -75° (c = 0.73 MeOH)
28	2-CH ₃ 4-CH ₃ H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 77 [α] _D ²⁰ = -105° (c = 0.55 MeOH)
29	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 130 [α] _D ²⁰ = -116° (c = 0.7 CH ₂ Cl ₂)
30	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 87 [α] _D ²⁰ = -114° (c = 0.55 CH ₂ Cl ₂)
31	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 114 [α] _D ²⁰ = -103° (c = 0.71 CH ₂ Cl ₂)
32	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 82 [α] _D ²⁰ = -89° (c = 0.5 CH ₂ Cl ₂)

33	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 93 [α] _D ²⁰ = -96° (c = 0.5 CH ₂ Cl ₂)
34	2-Cl 4-Cl H	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 139 [α] _D ²⁰ = -88° (c = 0.5 CH ₂ Cl ₂)
35	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -C≡CH		HCl; 89 [α] _D ²⁰ = -98° (c = 0.47 CH ₂ Cl ₂)
36	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 98 [α] _D ²⁰ = -72° (c = 0.52 CH ₂ Cl ₂)
37	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 79 [α] _D ²⁰ = -73° (c = 0.9 CH ₂ Cl ₂)
38	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 93 [α] _D ²⁰ = -99° (c = 0.52 CH ₂ Cl ₂)
39	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 139 [α] _D ²⁰ = -103° (c = 0.56 CH ₂ Cl ₂)
40	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 94 [α] _D ²⁰ = -89° (c = 0.5 CH ₂ Cl ₂)
41	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 65 [α] _D ²⁰ = -116° (c = 0.7 CH ₂ Cl ₂)
42	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 120 [α] _D ²⁰ = -136° (c = 0.33 CH ₂ Cl ₂)
43	2-Cl 4-CF ₃ H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 138 [α] _D ²⁰ = -92° (c = 0.62 CH ₂ Cl ₂)
44	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 98 [α] _D ²⁰ = -102° (c = 0.84 CH ₂ Cl ₂)

5
10
15
20

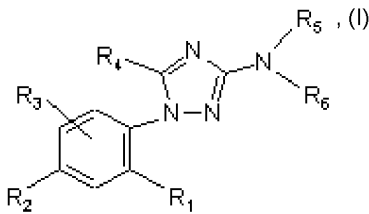
45	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 76 [α] _D ²⁰ = -131° (c = 0.35 CH ₂ Cl ₂)
46	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 143 [α] _D ²⁰ = -97° (c = 0.28 CH ₂ Cl ₂)
47	2-Cl 4-OCH ₃ H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 118 [α] _D ²⁰ = -100° (c = 0.37 CH ₂ Cl ₂)
48	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 89 [α] _D ²⁰ = -85° (c = 0.38 CH ₂ Cl ₂)
49	2-Cl 4-Cl H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 113 [α] _D ²⁰ = -107° (c = 0.36 CH ₂ Cl ₂)
50	2-Cl 4-OCH ₃ 5-CH ₃		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 78 [α] _D ²⁰ = -123° (c = 0.52 CH ₂ Cl ₂)
51	2-Cl 4-Cl H		-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 85 [α] _D ²⁰ = -122° (c = 0.32 CH ₂ Cl ₂)
52	2-Cl 4-SMe H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 73
53	2-Cl 4-OCH ₃ H	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ CH ₃		HCl; 83 [α] _D ²⁰ = -101° (c = 0.32 CH ₂ Cl ₂)

25

Формула винаходу

1. Розгалужені заміщені амінопохідні 3-аміно-1-феніл-1H-[1,2,4]триазолу формули:

30



35

в яких

R₁ та R₂, кожний незалежно від іншого, - атом галогену, (C₁-C₅)алкіл, (C₁-C₅)алкоксил, нітрогрупа, трифлуорметил або ціаногрупа, аміногрупа NR_aR_b, в якій R_a та R_b, кожний незалежно від іншого, - атом гідрогену, (C₁-C₃)алкіл чи CO(C₁-C₃)алкіл, або інакше, в якій R_a та R_b складають разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, 5-7-членний гетероцикл; або група S-R, в якій R - атом гідрогену або (C₁-C₅)алкіл, при цьому можливо, щоб атом сульфуру був моноокисненим або діокисненим;

40

R₃ - атом гідрогену або є таким, як визначено вище для R₁;

R₄ - атом гідрогену, атом галогену, (C₁-C₅)алкіл, (C₃-C₅)циклоалкіл, (C₃-C₅)циклоалкіл-(C₁-C₂)алкіл, або група R_c-X-(C₁-C₂)алкіл, в якій R_c - атом гідрогену або (C₁-C₃)алкіл, а X - O, S, SO або SO₂;

45

R₅ - (C₁-C₅)алкіл, алкініл з 3-5 атомами карбону або алкеніл з 3-5 атомами карбону, (C₃-C₅)циклоалкіл (C₁-C₃)алкіл; або (C₁-C₃)алкіл-X-(C₀-C₃)алкіл, в якому X - O, S, SO або SO₂;

50

R₆ - феніл, заміщений одним чи більше радикалами Z, щонайменше один з яких знаходиться у позиції 2, а Z - атом галогену, нітрогрупа, трифлуорметил або ціаногрупа, (C₁-C₅)алкіл, (C₁-C₅)алкіл-X- чи (C₁-C₃)алкіл-X-(C₁-C₂)алкіл, в яких X - O, S, SO або SO₂, гідроксид(C₁-C₃)алкіл або COR_d, чи COOR_d, де R_d - (C₁-C₃)алкіл або (C₃-C₅)циклоалкіл;

або інакше, R₆ - група -CHR₇R₈, в якій

R₇ - (C₃-C₅)циклоалкіл, феніл, який може бути заміщеним у позиціях 3, 4 та 5 одним чи більше радикалами Z', де Z' - атом галогену, нітрогрупа, трифлуорметил або ціаногрупа, (C₁-C₅)алкіл, (C₁-C₅)алкіл-X- чи (C₁-C₃)алкіл-X-(C₁-C₂)алкіл, в якому X - O, S, SO або SO₂, гідроксид(C₁-C₃)алкіл, COR_d чи COOR_d, де R_d визначено вище, метилендіоксид або етилендіоксид, або інакше, піридил, як варіант, заміщений аміногрупою NR_aR_b, яку визначено вище, або радикалом Z', який визначено вище;

55

R₈ - (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₅)циклоалкіл, (C₃-C₅)циклоалкіл-(C₁-C₃)алкіл, (C₁-C₃)алкіл-X-(C₁-C₃)алкіл, де X - O, S, SO або SO₂, або (C₃-C₅)циклоалкіл-(C₁-C₂)алкіл-X-(C₁-C₃)алкіл, де X - O, S, SO або SO₂; та їх фармацевтично прийнятні адитивні солі, їх гідрати та/або їх сольвати.

60

2. Сполуки за п. 1, які відрізняються тим, що:

R₁ та R₂, кожний незалежно від іншого, - атом галогену, (C₁-C₅)алкіл, (C₁-C₅)алкоксил, трифлуорметил або група S-R, в якій R - (C₁-C₅)алкіл,

R₃ - атом гідрогену або (C₁-C₅)алкіл;

R₄ - (C₁-C₅)алкіл, (C₃-C₅)циклоалкіл або група R_a-X-(C₁-C₂)алкіл, в якій R_a - (C₁-C₃)алкіл, а X - O;

R₅ - (C₁-C₅)алкіл або алкініл з 3-5 атомами карбону;

65

R₆ - група -CHR₇R₈, в якій

гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-5-метил-N-(2-пропіл)-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

5 гідрохлорид 5-циклопропіл-1-(2,4-дихлорфеніл)-N-[(1S)-1-фенілбутил]-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;
гідрохлорид

1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-5-етил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

10 гідрохлорид
N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)-етил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(4-метилфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

15 гідрохлорид
N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(4-метилфеніл)етил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-циклопропіл-N-[(1S)-1-фенілбутил]-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

20 гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

гідрохлорид
1-(2-хлор-4-(трифлуорметил)феніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

25 гідрохлорид
N-[(1S)-1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-2-циклопропілетил]-1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

гідрохлорид
N-[(1S)-1-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-2-циклопропілетил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

30 гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-(1S)-2-циклопропіл-1-[(4-метоксиметил)феніл]етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метоксифеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

35 гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-феніл]етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

гідрохлорид
N-[(1S)-2-циклопропіл-1-феніл]етил]-1-(2,4-дихлорфеніл)-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

40 гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метокси-5-метилфеніл)-5-циклопропіл-N-[(1S)-1-(4-метилфеніл)бутил]-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

гідрохлорид
5-циклопропіл-1-(2,4-дихлорфеніл)-N-[(1S)-1-(4-метилфеніл)бутил]-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

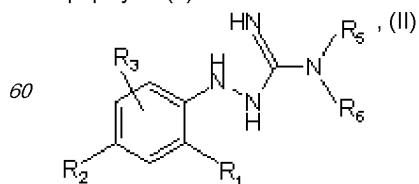
45 гідрохлорид
1-(2-хлор-4-(метилсульфаніл)феніл)-N-[2-циклопропіл-1-(3-флуор-4-метилфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін;

гідрохлорид
1-(2-хлор-4-метоксифеніл)-N-[(1S)-2-циклопропіл-1-(4-флуорфеніл)етил]-5-метил-N-пропіл-1H-1,2,4-триазол-3-амін; та

відповідні основи, інші фармацевтично прийнятні адитивні солі, їх сольвати та/або їх гідрати.

55 6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, яка відрізняється тим, що її використовують для виготовлення медикаментів, призначених для попередження та/або лікування CRF-залежних захворювань.

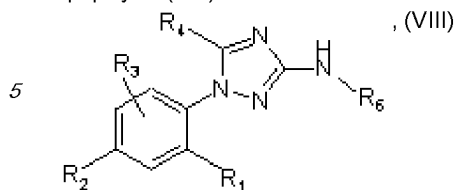
7. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1, який відрізняється тим, що здійснюють взаємодію сполуки формули (II)



де R_1 , R_2 , R_3 , R_5 , та R_6 визначені для сполук формули (I), зі сполукою формули R_4COX (X - атом галогену) з одержанням сполуки формули (I).

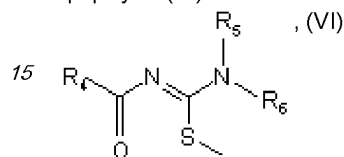
8. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1, який відрізняється тим, що здійснюють алкілювання сполуки

формули (VIII):

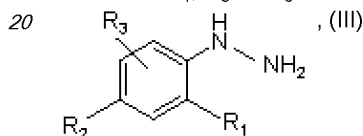


10 в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 та R_6 визначені для сполук формули (I), зі сполукою формули R_5X (X - атом галогену) з одержанням сполуки формули (I).

9. Спосіб одержання сполук формули (I) за п. 1, який відрізняється тим, що здійснюють взаємодію сполуки формули (VI):

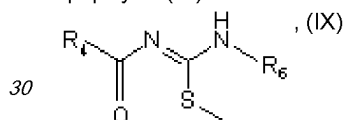


20 в якій R_4 , R_5 та R_6 визначені для сполук формули (I), зі сполукою формули (III):

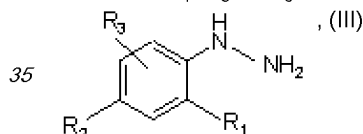


25 в якій R_1 , R_2 та R_3 визначені для сполук формули (I), з одержанням сполуки формули (I).

10. Спосіб одержання сполук формули (VIII), який відрізняється тим, що здійснюють взаємодію сполуки формули (IX):



35 в якій R_4 , R_5 та R_6 визначені для сполук формули (I), зі сполукою формули (III):



40 в якій R_1 , R_2 та R_3 визначені для сполук формули (I), з одержанням сполуки формули (VIII).

11. Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить як активну складову сполуку за будь-яким з пп. 1-6 у комбінації з одним чи більше прийнятними ексципієнтами.

12. Медикамент, який відрізняється тим, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-6.

45 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 7, 15.07.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.