



УКРАЇНА

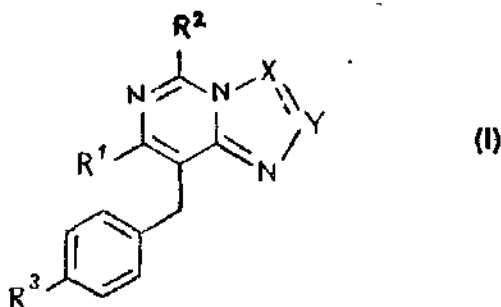
(19) UA (11) 26627 (13) C1
(51)6 C 07 D 239/70ДЕРЖАВНЕ
ПАТЕНТНЕ
ВІДОМСТВООПИС ДО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ТРИАЗОЛОПІРИМІДИНУ, ЯКІ МАЮТЬ АНТАГОНІСТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ДО РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ II, ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО ЇХ МІСТИТЬ

1

2 *

- (21) 94020399
 (22) 17.06.93
 (24) 11.10.99
 (31) 9108486
 (32) 05.07.91
 (33) FR
 (46) 11.10.99. Бюл. № 6
 (56) 1. Патент GB № 951652, кл. C 2 C, 1964.
 2. Патент GB № 859287, кл. 2(3) C1F4d3, 1961.
 (72) Брю-Манье Ніколь (FR), Ніколя Ерік (FR), Тьолон Жан-Марі (FR)
 (73) ЛАБОРАТУАР ЮПСА (FR)
 (57) 1. Производные триазолопиримидина общей формулы I

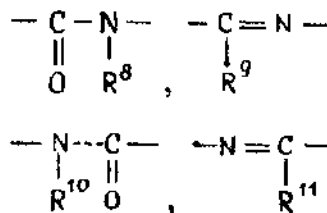


где R¹ является низшим алкилом с 1-6 атомами углерода или C₃-C₇-циклоалкилом;

R² является атомом водорода, низшим алкилом с 1-6 атомами углерода, группой NH-NH₂, группой (CH₂)_mOR⁴, (CH₂)_mSR⁴;

R³ является атомом водорода, низшим алкилом с 1-6 атомами углерода и m равно целому числу от 0 до 2,

группа —X—Y— является радикалом, выбранным среди следующих двухвалентных радикалов:



в которых R⁸ является радикалом, выбранным в группе, состоящей из атомов водорода, -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nCOOH, -R¹²-, -(CH₂)_nCOOR¹²;

R¹² является низшим алкилом с 1-6 атомами углерода и n равно целому числу 1 или 2;

R⁹ является атомом водорода или радикалом -SH;

R¹⁰ является атомом водорода или низшим алкилом с 1-6 атомами углерода;

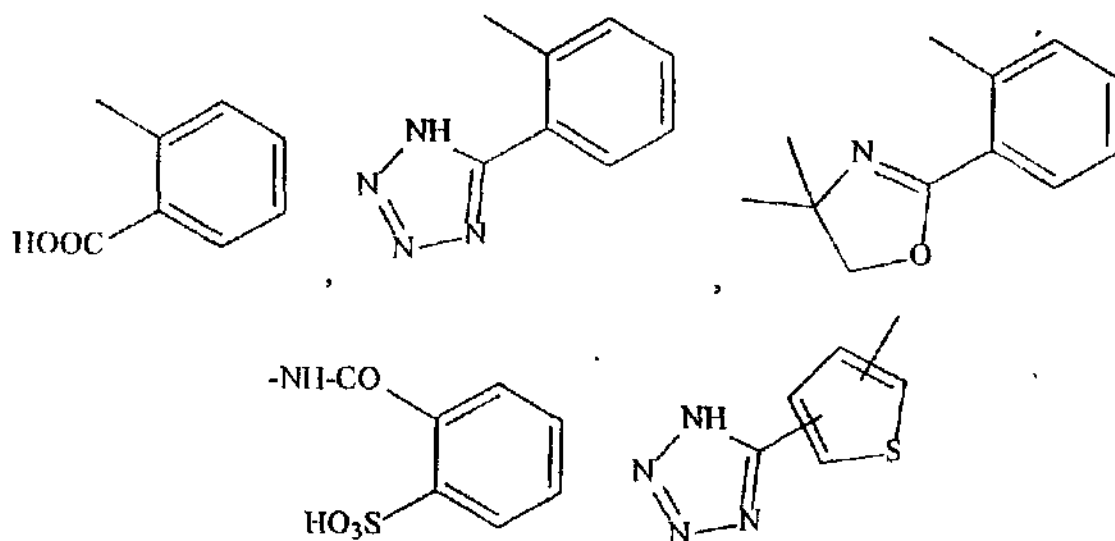
R¹¹ является радикалом, выбранным в группе, состоящей из атомов водорода, низшего алкила с 1-6 атомами углерода, низшего галоидалкила с 1-6 атомами углерода, фенила, пиридинила, -O(CH₂)_nOH, OR¹², -SH, -SR¹², -O(CH₂)_nOCOR¹², -S(CH₂)_nCOOR¹², -S(CH₂)_nOCOR¹², NR¹³R¹⁴, (CH₂)_nOH, -NH(CH₂)_nCOOR¹², -SO₂NR¹³R¹⁴, (CH₂)_nOR¹², COOH, (CH₂)_nCOOH, COOR¹², (CH₂)_nCOOR¹²

и R¹² имеет указанные ранее значения;

R¹³ и R¹⁴ одинаковые или различные, являются атомами водорода или низшим алкилом с 1-6 атомами углерода;

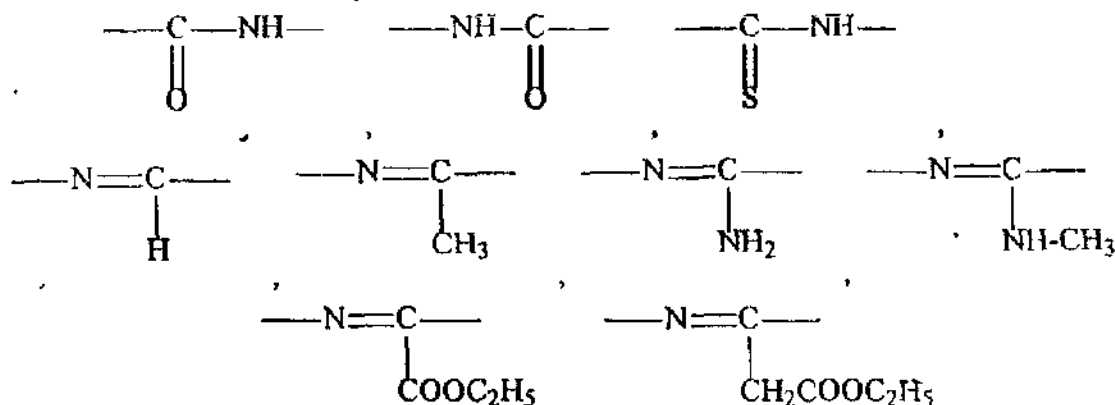
R³ является одним из следующих радикалов:

(19) UA (11) 26627 (13) C1



а также их таутомерные формы и фармацевтически приемлемые соли присоединения, обладающие антагонистической активностью к рецепторам ангиотензина II.

2. Производные, формулы I по п. 1, в которой R¹ является группой, выбранной из этила, н-пропила и н-бутила.



или их таутомерная форма.

5. Производные формулы I по п. 1, в которой R³ является 2-(тетразолил-5)-фенилом.

6. Производное по п. 1, представляющее собой соединение: 7-н-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он.

7. Производные по пункту 1 или 2, отличающиеся тем, что они выбраны из группы производных:

-7-н-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-с]пиримидин-3(2H)-он;

-7-н-пропил-5-метил-3-меркапто-8-[[2'-(тетразолил-5)бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло[1,5-с]пиримидин;

3. Производные формулы I по п. 1, в которой R² является группой, выбранной из метила, этила или метоксиметила.

4. Производные формулы I по п. 1, в которой группа -X-Y- является одним из следующих двухвалентных радикалов:

-7-н-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло[1,5-с]пиримидин;

-7-н-пропил-5-метил-2-амино-8-[[2'-(тетразолил-5)бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло[1,5-с]пиримидин;

-7-н-пропил-5-метил-2-метиламино-8-[[2'-(тетразолил-5)бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло[1,5-с]пиримидин;

-(7-н-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)этилкарбоксилат;

-(7-н-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил)этилацетат;

-7-этил-2,5-диметил-8-[[2'-(тетразолил-5)бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло[1,5-с]пиримидин;

-7-п-бутил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он;

-7-п-пропил-5-этил-8-[[2'-(тетразолил-5)бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло[4,3-с]пиримидин-3(2H)-он;

-7-п-пропил-5-метоксиметил-8-[[2'-(тетразолил-5)бифенил-4-ил]метил]-

1,2,4-триазоло[1,5-с]пиримидин-2(3H)-он.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью к рецепторам ангиотензина II, содержащая активное вещество и фармацевтически приемлемые добавки, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит соединение формулы I, в эффективном количестве.

Настоящее изобретение относится к производным триазолопиримидина общей формулы (I) и к фармацевтическим композициям на их основе.

Новые соединения обладают антагонистической активностью по отношению к рецепторам ангиотензина II. Указанная активность позволяет рекомендовать новые соединения для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, для лечения гипертонии, сердечной недостаточности и для лечения артериальных стенок.

Известно использование ангиотензинамида (синтетическое производное ангиотензина II) в качестве блокатора рецептора ангиотензина II и обладающий характерными для эндогенного ангиотензина II фармакологическими свойствами. Указанный ангиотензинамид выпускается для медицинского применения в виде фармацевтической композиции для инъекций, содержащей активный ингредиент и фармацевтически приемлемые разбавители и наполнители.

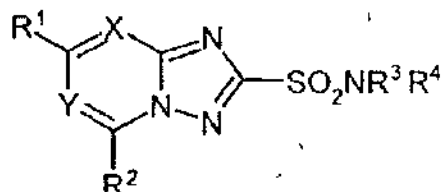
Ингредиенты:

- ангиотензинамид: 1 мг

- физиологический раствор или 5% раствор глюкозы: 1000 мл

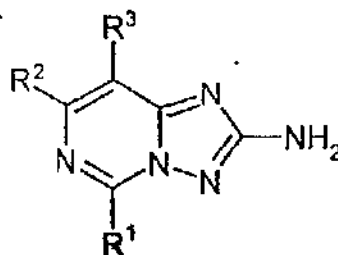
Указанный пример приведен для иллюстрации возможности использования перечисленных ниже фармацевтических композиций по их прямому назначению. Состав фармацевтических композиций и количество ингредиентов зависит от физических и химических свойств активного ингредиента и методики их применения.

В патенте GB 951652 описаны производные пиримидина формулы



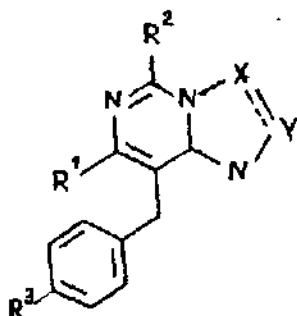
5 в которой R¹ и R² могут быть одинаковыми или различными и представлять собой алкил, X и Y, один представляет собой азот, а другой является радикалом формулы -CH=, R³ является водородом или алкилом, и R⁴ является водородом, или алкилом, или фенилом. При этом, указанные производные пиримидина проявляют диуретическую и антиконвульсативную активность.

10 В патенте GB 859287 описаны производные пиримидина, одна из его таутомерных форм формулы



15 в которой R¹, R² и R³ могут быть одинаковыми или различными и представлять собой атом водорода, алкил, необязательно замещенный гидроксильной или алкоксигруппой, или атомом галогена, или алкилом, или циклоалкилом, R¹ и R² могут быть одинаковыми или различными и представлять собой амина, или моно- или ди-алкиламинорадикал, R¹ является фенилом или алкилтиорадикалом, R² является алкоксирадикалом или атомом галогена, R³ является атомом галогена, или R² и R³ могут вместе образовывать полиметильный радикал, и их кислотно-аддитивные соли. Указанные производные пиримидина могут использоваться для лечения астмы и других респираторных заболеваний.

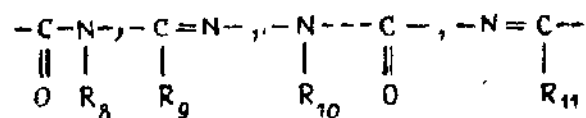
40 Производные триазолопиримидина представляют собой соединения, отвечающие общей формуле (I)



где R^1 является низшим алкилом с 1-6 атомами углерода или C_3 - C_7 -циклоалкилом,

R_2 является атомом водорода, низшим алкилом с 1-6 атомами углерода, группой $NH-NH_2$, группой $(CH_2)_mOR_4$, $(CH_2)_mSR_4$, где R_4 является атомом водорода, низшим алкилом с 1-6 атомами углерода и m равно целому числу от 0 до 2,

группа $-----X-----Y-----$ является радикалом, выбранным среди следующих двухвалентных радикалов



в которых R_8 является радикалом, выбранным в группе, состоящей из атома водорода, $-CH_2/{}_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, $-R_{12}$, $-CH_2/{}_nCOOR_{12}$,

R_{12} является низшим алкилом с 1-6 атомами углерода и n равно целому числу 1 или 2,

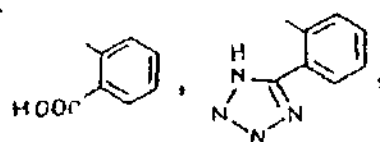
R_9 является атомом водорода или радикалом $-SH$,

R_{10} является атомом водорода или низшим алкилом с 1-6 атомами углерода,

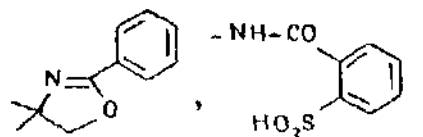
R_{11} является радикалом, выбранным в группе, состоящей из атома водорода, низшего алкила с 1-6 атомами углерода, низшего галоалкила с 1-6 атомами углерода, фенила, пиридина, $-O/CH_2/{}_nOH$, $-OR_{12}$, $-O/CH_2/{}_nOCOR_{12}$, $-SH$, $-SR_{12}$, $-S/CH_2/{}_nCOOR_{12}$, $-S/CH_2/{}_nOCOR_{12}$, $-NR_{13}R_{14}$, $-NH/CH_2/{}_nCOOR_{12}$, $SO_2NR_{13}R_{14}$, $-CH_2/{}_nOH$, $-CH_2/{}_nOR_{12}$, $-COOH$, $COOR_{12}$, $-CH_2/{}_nCOOH$, $-CH_2/{}_nCOOR_{12}$, в которых R_{12} имеют указанные ранее значения, R_{13} и R_{14} одинаковые или различные, являются атомом водорода или низшим алкилом с 1-6 атомами углерода,

R_3 является одним из следующих радикалов

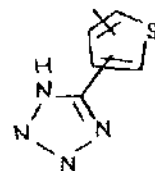
5



10



15



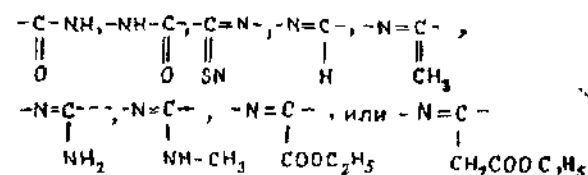
20

а также их таутомерные формы и фармацевтически приемлемые соли присоединения.

Изобретение относится в частности к производным формулы I, в которой R_1 является группой, выбранной среди этила, н-пропила, и н-бутила.

Изобретение относится также к производным формулы I, в которой R_2 является группой, выбранной среди метила, этила или метоксиметила.

Изобретение относится к производным формулы I, в которой группа $-----X-----Y-----$ является одним из следующих двухвалентных радикалов:



30

45

или их таутомерная форма.

Изобретение относится, в частности, к производным формулы I, в котором R_3 является 2-(тетразолил)-5-фенилом.

Предпочтительными соединениями формулы I являются соединения:

7-н-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5) бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло/1,5-с/пиримидин-2(3H)-он;

7-н-пропил-5-метил-3-меркапто-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло/4,3-с/пиримидин;

7-н-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло/1,5-с/пиримидин;

50

55

-7-н-пропил-5-метил-2-амино-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло/1,5-с/пиримидин;

-7-н-пропил-5-метил-2-метиламино-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло/1,5-с/пиримидин;

-[7-н-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло/1,5-с/пиримидин-2-ил]этилкарбоксилат;

-[7-н-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло/1,5-с/пиримидин-2-ил]этилацетат;

-7-этил-2,5-диметил-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло/1,5-с/пиримидин;

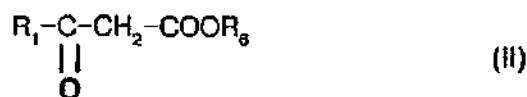
-7-н-бутил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло/1,5-с/пиримидин-2/3H/-он;

-7-н-пропил-5-этил-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло/1,5-с/пиримидин-2/3H/-он;

-7-н-пропил-5-метоксиметил-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло/1,5-с/пиримидин-2/3H/-он.

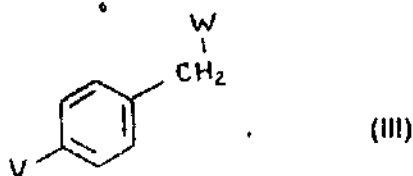
Согласно изобретению, соединения формулы (I) могут быть получены согласно следующей последовательности реакций:

Получают алкил-3-оксо-алканоат формулы (II)



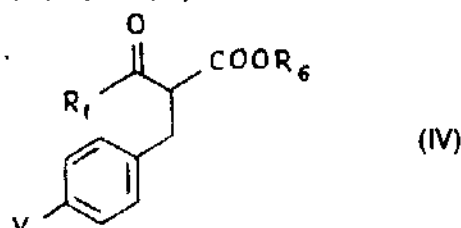
в которой R_1 имеет вышеуказанное значение и R_6 обозначает низший алкильный радикал, предпочтительно метил или этил. Известным методом, таким, как например, реакция Клайзена или кислотным методом Мелдрума.

Затем бензилируют полученное соединение формулы (II) соединением формулы (III)



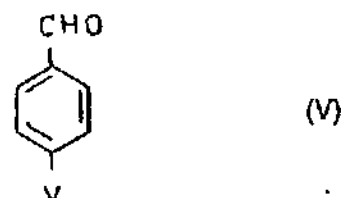
в присутствии основания, такого, как карбонат натрия или калия в ацетоне, алколят натрия или калия в спирте, гидрид натрия или лития в растворителях, например, в тетрагидрофуране, диоксане или диметилформамиде, при температуре 50–100°C, или в присутствии эквивалента хлорида или бромид лития и двух эквивалентов диизопропилэтиламина, при тем-

пературе кипения с обратным холодильником тетрагидрофурана, согласно SUNG-EUN YOO, KYU YANG YI: Bull. Korean Chem. Soc. 1989, 10 /1/, 112, до получения соединения формулы (IV)



В формуле (IV) R_1 , R_6 имеют вышеуказанные значения, а V имеет то же самое значение, что и в формуле (III).

Соединения формулы (IV) также могут быть получены путем конденсации альдегида формулы

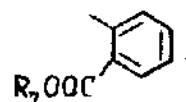


с соединениями формулы (II) с последующим гидрированием в присутствии катализатора, такого как никель Ренея, палладий-на-угле или оксид платины, в растворителе, например, в спирте или тетрагидрофуране, в некоторых случаях под давлением.

В формуле (III) W обозначает атом галогена, предпочтительно, хлор или бром;

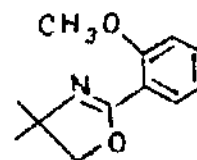
V может обозначать нитро-группу (производное с этой группой находится в продаже),

V может обозначать группу

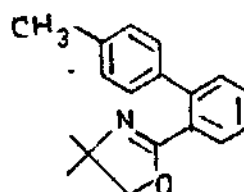


где R_7 обозначает низший алкильный или бензильный радикал;

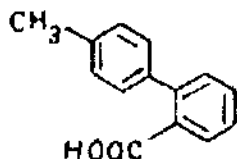
соединения с этой группой получают путем реакции п-бром-толуол-магния с соединением формулы



с получением соединения формулы

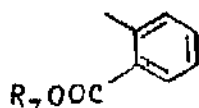


которое гидролизуют до соединения формулы

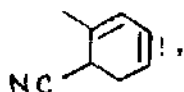


Осуществление трех вышеописанных стадий можно найти в литературе: Meyers A.J., Mihelich, E.D., J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 7383.

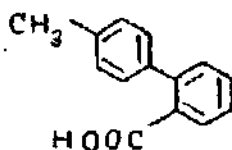
Полученную кислоту затем этерифицируют спиртом формулы R_7OH , где R_7 имеет вышеуказанное значение, и полученный сложный эфир бромруют или хлорируют, например, N-бром-сукцинимидом, N-хлор-сукцинимидом или бромом в таком растворителе, как четыреххлористый углерод или дибромэтан или дихлорэтан, для получения соединений формулы (III), где V обозначает группу



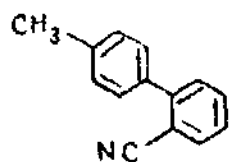
V может быть группой



в этом случае предварительно полученное соединение формулы



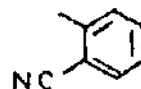
превращают в первичный амид воздействием хлорангидрида кислоты, получаемого с тионилхлоридом или оксихлоридом фосфора, на аммиак и этот амид превращают в нитрил обработкой оксихлорида фосфора в диметилформамиде или тионилхлориде. Полученный нитрил



затем бромруют или хлорируют в тех же условиях, что и вышеуказанный сложный эфир, для того, чтобы получить соединения формулы (III), где V обозначает группу

5

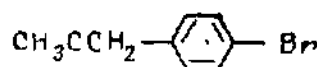
10



15

Другой вариант получения соединения III с указанным выше радикалом заключается в получении п-метоксиметил-бромбензол-магния

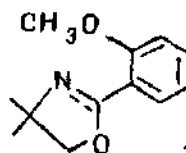
20



25

который затем реагирует с производным формулы

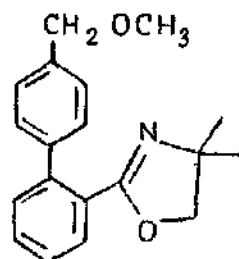
30



для получения производного формулы

35

40

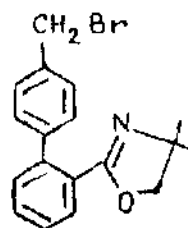


45

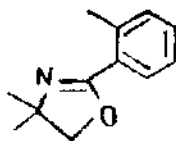
которое подвергают деметилированию с помощью, например, в Br_3 с получением соединения формулы

50

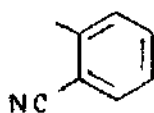
55



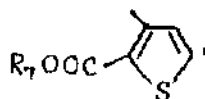
которые конденсируют в условиях, описанных для производного формулы (II), с получением соединений формулы (IV), в которой V означает группу



Это соединение в известных случаях может быть обработано оксихлоридом фосфора в присутствии пиридина для получения соединений формулы (IV), где V обозначает

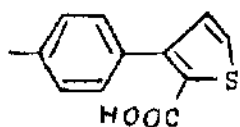


V может быть группой

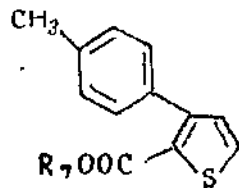


где R⁷ представляет собой низший алкильный или бензильный радикал; соответствующие соединения формулы (III) получают следующим образом.

Из 3-/п-метил-фенил/-2-тиофен-карбоновой кислоты



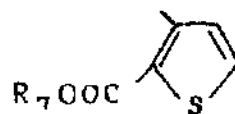
получение которой можно найти в ссылке: - Fisselmann H., Habitch H., Ger. Offen /патент Германии/ 1092929 C.A. 57, 5894 g, получают соединения формулы



путем этерификации с помощью спирта формулы R₇OH, причем R₇ имеет вышеуказанное значение, классическими, известными специалисту методами.

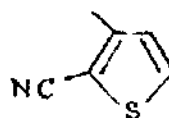
Эти соединения затем обрабатывают N-хлорсукцинимидом или N-бром-сукцинимидом в растворителе, например, в четыреххлористом углероде или в дибромэтано, для получения соединений формулы (III), в которых V обозначает группу

10



где R₇ имеет вышеуказанное значение. V может быть группой

15



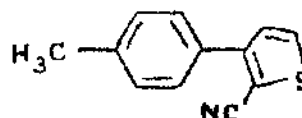
20

в этом случае соответствующие соединения формулы (III) могут быть получены из соединения 3-/п-метилфенил/-2-тиофен-карбоновой кислоты, получение которой

25

указано выше, путем обработки с помощью тионилхлорида, затем аммиака, получают амидное соединение, которое затем дегидратируют тионилхлоридом или оксихлоридом фосфора, без растворителя или в диметилформамиде, для получения нитрильного соединения

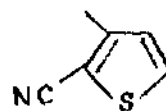
30



35

Это нитрильное соединение затем галогенируют N-хлор-сукцинимидом или N-бром-сукцинимидом в растворителе, например, в четыреххлористом углероде или в дибромэтано, для получения соединений формулы (III), в которых V обозначает группу

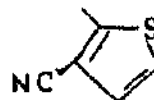
40



50

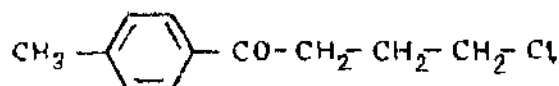
V может быть группой

55

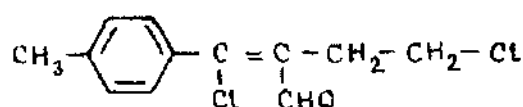


в этом случае соответствующие соединения формулы (III) синтезируются из

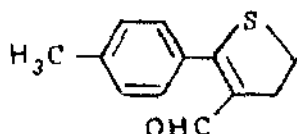
4-хлор-4-метил-бутирофенона формулы



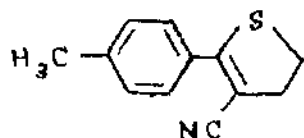
получение которого можно найти в патенте Бельгии 577977 от 15 мая 1959 г., С.А. 54, 4629 с., путем обработки оксихлоридом фосфора и диметилформамидом в условиях, описанных в ссылке: Володина М.А., Терентьева А.П., Кудряшова В.А., Кабошина Л.Н. Химия гетероциклических соединений, 1967, 5-8; получают соединение формулы



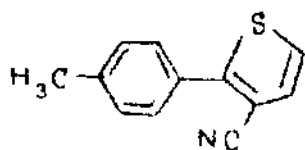
Это соединение затем обрабатывают сульфидом натрия в растворителе, например, тетрагидрофурана, при температуре кипения с обратным холодильником, для получения производного



которое затем в две стадии превращают в нитрильное производное путем дегидратации образовавшегося из альдегида и гидроксиламина оксима. Эту дегидратацию можно осуществлять, например, с помощью уксусного ангидрида для получения нитрильного соединения



которое затем можно ароматизировать путем обработки бромом в четыреххлористом углеороде, затем трет.-бутилатом калия в тетрагидрофуране для получения соединения



5

10

15

20

25

30

35

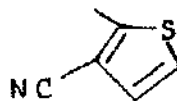
40

45

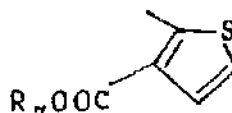
50

55

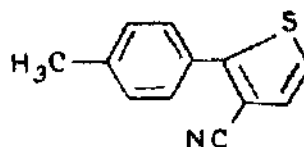
Это соединение затем можно хлорировать или бромировать галогенирующими агентами, такими, как N-хлор-сукцинимид или N-бром-сукцинимид, в растворителе, как четыреххлористый углерод или дибромэтан, для получения соединений формулы (III), в которых V обозначает группу



V может быть группой

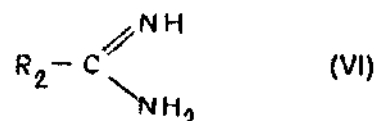


где R₇ имеет вышеуказанное значение, в этом случае соответствующие соединения формулы (III) могут быть получены из вышеполученного нитрила формулы

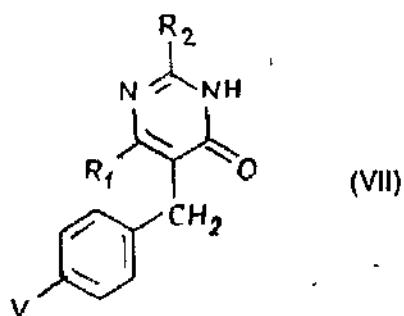


путем классического гидролиза нитрильной функции, затем этерификации полученной кислоты или путем перевода нитрильной функции в сложноэфирную функцию известными специалистами методами, с последующим хлорированием или бромированием сложного эфира с помощью N-хлор-сукцинимидом или N-бром-сукцинимидом, например, в четыреххлористом углеороде или дибромэтано.

Соединение вышеуказанной формулы (IV) подвергают взаимодействию с соединением формулы (VI)



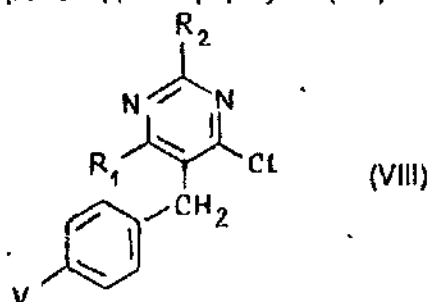
в которой R₂ имеет вышеуказанное значение, путем конденсации в спирте в присутствии алкоголята натрия или калия, при температуре от комнатной до температуры кипения растворителя, с получением соединения формулы (VII) или их таутомерной формы



в которой R_1 , R_2 и V имеют вышеуказанные значения.

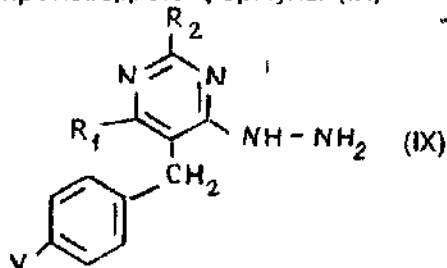
Соединения формулы (VI) имеются в продаже или могут быть получены известными специалисту методами путем воздействия аммиака в спиртовой среде на простые иминоэфиры или их хлоргидрат формулы $R_2C(OR)=NH$, которые сами получают из соответствующего нитрила, формулы R_2CN , путем обработки газообразным хлороводородом в соответствующем спирте

Производные формулы (VII) нагревают, например, в присутствии $POCl_3$ и получают производные формулы (VIII)



в которой R_1 , R_2 и V имеют вышеуказанные значения.

Нагревание производных формулы (VIII) в присутствии гидразина или гидразингидрата в спирте при температуре кипения с обратным холодильником позволяет получить производные формулы (IX)



в которой R_1 , R_2 и V имеют вышеуказанные значения

Производные формулы (IX) циклизуют с помощью диимидазолкарбонила при температуре рефлюкса тетрагидрофурана, или обработкой мочевиной при нагревании без растворителя или в таком растворителе, как N-метилпирролидон, или об-

5

10

15

20

25

30

35

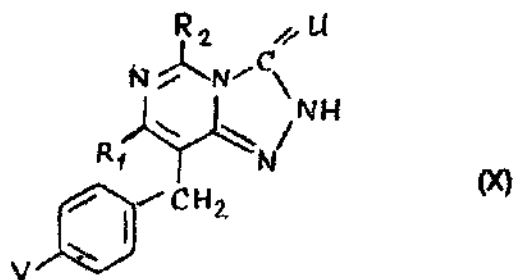
40

45

50

55

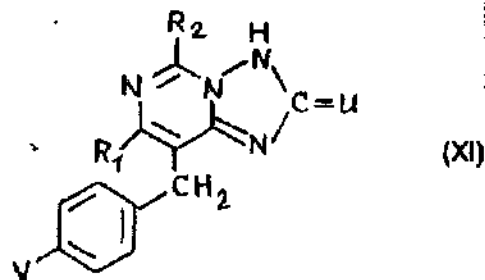
работкой метил- или этил-хлорформиа-
том, или фосгеном или предшественни-
ком фосгена в растворителе, например, в
толуоле или воздействием ксантогената
калия при температуре рефлюкса спирта,
например, метоксиэтанола, или обработ-
кой сероуглеродом в спирте, например, в
этаноле, в отсутствии или в присутствии
амина, например, триэтиламина, для по-
лучения соединений формулы (X)



в которой R_1 , R_2 и V имеют вышеуказанные значения и U обозначает атом кислорода или серы.

Производные формулы (X), где U обозначает атом кислорода, могут быть также непосредственно получены путем нагревания производных формулы (VIII) с этил- или метил-карбазатом.

Эти триазол-/4,3-с/-пиримидиновые производные формулы (X) можно подвергать изомеризации в основной среде, в воде или в смеси воды со спиртом, при температуре 20–100°C, оптимально близкой 60°C, причем эта изомеризация также может быть реализована в кислой среде за счет нагревания в дихлорбензоле в присутствии муравьиной кислоты или в уксусной кислоте в присутствии или в отсутствии ацетата натрия или калия, для получения триазол-/1,5-с/- пиримидиновых соединений формулы (XI)



в которой R_1 , R_2 , V и U имеют вышеуказанные значения.

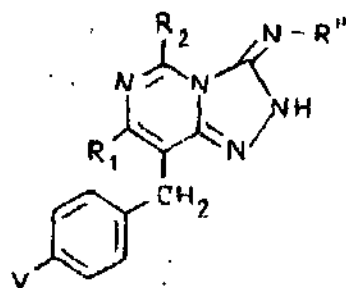
Соединения формулы (XI), в которых U обозначает атом серы, также могут быть

получены непосредственно нагреванием производных формулы (IX) и сероуглерода в пиридине или бутаноле при температуре кипения с обратным холодильником.

Производные формулы (X) или формулы (XI) могут быть металлизированы. В зависимости от условий металлизирования и природы соединения, ориентируют замещение на атоме азота или на гетероатоме U. В частности, когда U обозначает атом серы, главным образом замещение идет на сере; когда U обозначает атом кислорода, соединения формулы (X) приводят в основном к N-замещенным производным, а соединения формулы (XI) приводят в основном к соединениям O-замещенным. Для того, чтобы благоприятствовать N-замещению, в качестве агента металлизирования используют предпочтительно гидрид натрия, гидрид лития, алкоголь натрия или калия, в растворителе, например, диметилформамиде, тетрагидрофуране или спирте; для того, чтобы благоприятствовать O-замещению, в качестве агента металлизирования предпочитают гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия или калия, в растворителе, например, в ацетоне или метилэтилкетоне.

Путем реакции этих металлизированных производных с галоген-производными формулы: $A-CH_2/n-CH_3$; $A-CH_2/n-COOR_5$; $A-CH_2/n-O-R_5$; $A-CH_2/n-OCOR_5$ и $A-CH_2/n-S-R_5$, в которых A обозначает атом галогена, преимущественно хлор или бром, и "n", "n'" и R_5 имеют вышеуказанное значение, получают производные, замещенные на триазольном цикле (либо на азоте, либо на атоме кислорода или серы) группами: $-CH_2/n-CH_3$; $-CH_2/n-COOR_5$; $-CH_2/n-O-R_5$; $-CH_2/n-OCOR_5$; $-CH_2/n-S-R_5$ (однако, для реализации этих реакций, в некоторых случаях можно выбирать предпочтительно производные, где R_5 обозначает низший алкил с 1-6 C-атомами; производные, где R_5 обозначает атом водорода, получают путем гидролиза).

Производные формулы (X') или их таутомерная форма



(X')

в которой R_1 , R_2 , R'' и V имеют вышеуказанное значение, могут быть получены следующим образом:

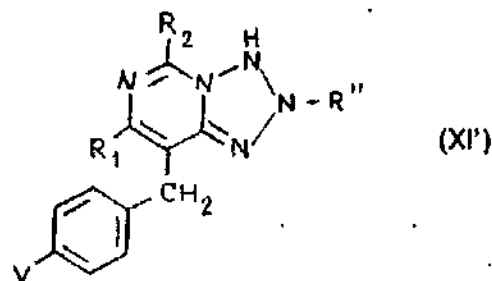
5 в случае, где R'' обозначает атом водорода, взаимодействием цианобромидов с производными формулы (IX);

в случае, где R'' отличается от атома водорода, в несколько стадий:

10 либо путем воздействия на производные формулы (IX), изоцианата формулы $O=C=N-R''$, где R'' имеет вышеуказанное значение, но отличное от атома водорода, с последующей циклизацией полученной мочевины путем нагревания, например, с $POCl_3$;

20 либо путем воздействия на производные формулы (IX), изотиоцианата формулы $S=C=N-R''$, где R'' имеет вышеуказанное значение, но отличное от атома водорода, с последующим метилированием до $S-CH_3$, с помощью метилиодида, полученной мочевины, затем путем термической циклизации этого последнего соединения за счет нагревания в соответствующем растворителе, которым может быть, например, спирт.

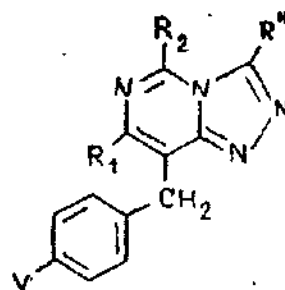
Производные формулы (X') или их таутомерная форма



(XI')

45 в которой R_1 , R_2 , R'' и V имеют вышеуказанное значение, могут быть получены путем изомеризации соединений формулы (X') в вышеописанных условиях изомеризации.

Производные формулы (X'')



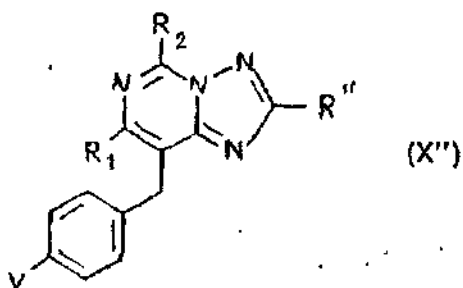
(X'')

в которой R_1 , R_2 , R'' и V имеют вышеуказанное значение, могут быть получены следующими двумя путями:

либо циклизацией путем нагревания с орто-эфиром формулы $R''-C/OCH_3/3$ или $R''-C/O-этил/3$, причем R'' имеет вышеуказанное значение, гидразинопиримидина формулы (IX);

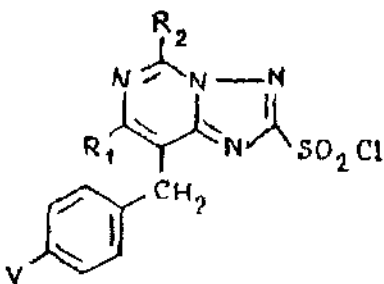
либо циклизацией с помощью $POCl_3$ гидразида, полученного путем воздействия хлорангидрида кислоты формулы $R''COCl$ или соответствующего сложного метилового или этилового эфира, где R'' имеет вышеуказанное значение, на гидразинопиримидин формулы (IX).

Изомеризация производных формул (X''), осуществляемая за счет нагревания в муравьиной кислоте или уксусной кислоте, позволяет получать триазоло/1,5-с/-пиримидиновые соединения формулы (XI''')

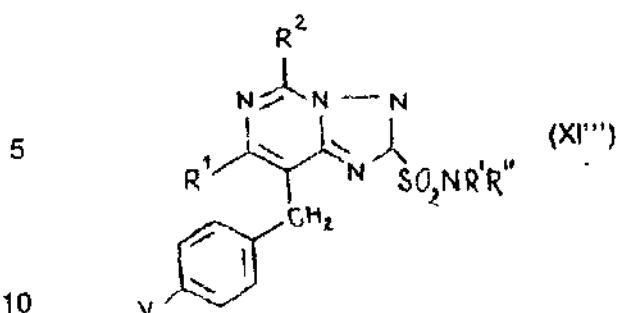


в которой R_1 , R_2 , R'' и V имеют вышеуказанное значение.

Обработка хлоратом натрия производных формулы (XI), в которых U обозначает атом серы, в концентрированной соляной кислоте на холоду позволяет получать производные формулы

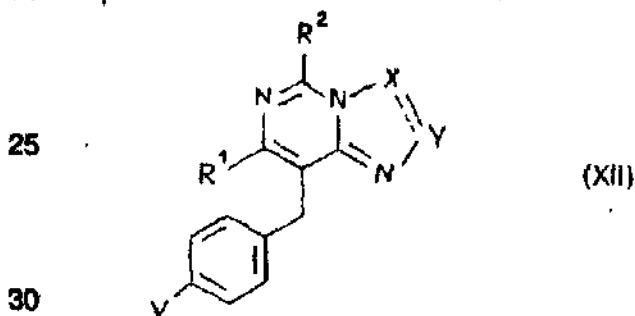


в которой R_1 , R_2 и V имеют вышеуказанное значение, которое затем вводят во взаимодействие с аминами формулы $HNR'R''$, где R' и R'' имеют вышеуказанное значение, для получения производных формулы (XI''')



в которой R_1 , R_2 , R' , R'' и V имеют вышеуказанное значение.

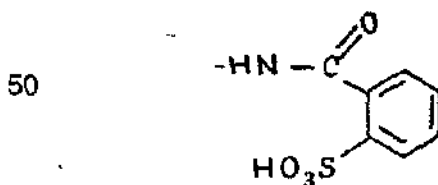
Соединения формул (X), (XI), (X'), (XI'), (X''), (XI'') и (XI''') могут быть перегруппированы с помощью производных, замещенных на азоте триазола или замещенных на триазоле через атом кислорода или серы, в соединение формулы (XII)



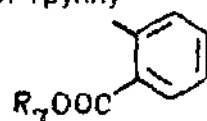
в которой R_1 , R_2 , X , Y и V имеют вышеуказанное значение.

Соединения формулы (XII), в которых V обозначает нитро-группу, можно подвергать каталитическому гидрированию, например, в присутствии никеля Ренея, в спирте, под атмосферным давлением или под давлением, для получения соединений формулы (XII), где V обозначает амино-группу.

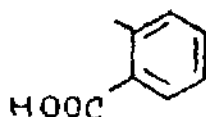
Путем воздействия ангидрида бензосульфоновой кислоты на эти аминсоединения получают соединения общей формулы (I), где R_3 обозначает группу



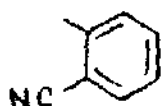
Соединения формулы (XII), в которых V обозначает группу



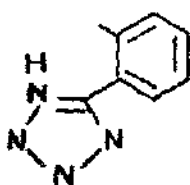
гидролизуют или гидрируют в присутствии катализатора, такого как палладий, в случае, где R_1 обозначает бензил, для получения соединений формулы (I), где R_2 обозначает группу



Соединения формулы (XII), в которых V обозначает группу



можно вводить во взаимодействие с эквивалентом азиды натрия, в растворителе, таком, как диметилформамид, в присутствии соли аммония, как хлорид аммония, или путем нагревания в толуоле с триметилолово-азидом, с последующей обработкой с помощью газообразного хлороводорода в тетрагидрофуране, для получения соединений общей формулы (I), где R_2 обозначает группу

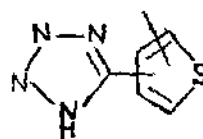


Для осуществления этой реакции, в случае, если R_2 , X или Y имеет функцию алифатического спирта, то можно ее защитить известными специалистами методами, ацетатом, тетрагидропираном, затем высвободить ее, если необходимо, после образования тетразола

Соединения формулы (XII), в которых V обозначает группу



могут быть обработаны с помощью триалкил-олово-азиды в толуоле при температуре кипения с обратным холодильником, затем с помощью газообразного хлороводорода в тетрагидрофуране, для получения производных формулы (I), в которых R_2 обозначает группу



5

Для осуществления этой реакции, в случае, где R_2 , X и Y обладают функцией алифатического спирта, может быть желательным защищать ее известными специалистами методами, ацетатом, тетрагидропираном, затем, если желательно, высвободить ее после образования тетразола.

Можно получать аддитивные фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I). Можно назвать, если R_2 имеет кислотную функцию, соли натрия, калия, кальция, аммония, например дициклогексиламиновую соль или соль с аминокислотой, такой как лизин; если R_2 и R_3 имеют аминную функцию, то соли с неорганической или органической кислотой, такие как хлоридрат, метансульфонат, ацетат, малеат, сукцинат, фумарат, сульфат, лактат, цитрат.

Изобретение относится также к фармацевтическим композициям, включающим в качестве действующего начала фармацевтически эффективное количество, по крайней мере, одного соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемые соли.

Эти композиции могут вводиться орально, ректально, парентерально, чресочно или через глаза.

Эти композиции могут быть твердыми или жидкими и находиться в традиционных фармацевтических формах, например, обычные или дражированные таблетки, желатиновые капсулы, гранулы, свечи, инъекционные препараты, препараты для введения через кожу или глазные капли. Их готовят обычными способами. Действующее начало, соответствующее соединению формулы (I), находится с обычно используемыми фармацевтическими добавками, такими, как тальк, гуммиарабик, лактоза, крахмал, стеарат магния, перитон, производные целлюлозы, масло какао, полусинтетические глицериды, водные или неводные носители, жирные вещества животного или растительного происхождения, гликоли, различные смачиватели, диспергаторы или эмульгаторы, силикагели, некоторые полимеры или сополимеры, консерванты, ароматизирующие вещества и красители.

Дозировка активного начала в композиции зависит от пути введения, излечи-

ваемого заболевания и состояния пациента.

Например, для взрослых со средним весом 60–70 кг, доза может изменяться в пределах 1–400 мг действующего начала в виде одной или нескольких доз в день перорально, или в пределах 0,01–50 мг в виде одной или нескольких доз в день парентерально.

Фармацевтическую композицию получают путем смешивания фармацевтически эффективного количества, по крайней мере, одного соединения формулы (I) или одной из его фармацевтически приемлемых солей с эксципиентом, носителем или основой, жидкой или твердой. Предпочтительно композицию выпускают в виде желатиновых капсул, таблеток с дозой 1–400 мг или в форме препаратов для инъекции с дозами 0,01–50 мг.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами

Пример 1. 3-Оксо-этилгексаноат. Формула (II); R_1 = н-пропил, R_6 = этил.

176 г 2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксана (кислота Мельдрума) растворяют в 550 мл дихлорметана и 188 мл пиридина. Смесь охлаждают до 0°C с помощью бани с водой и льдом и прикапывают 133 мл бутирилхлорида. По окончании добавления смесь перемешивают три часа при комнатной температуре. Раствор промывают разбавленным раствором соляной кислоты, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом для получения масла. Это масло растворяют в 700 мл этанола и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов. Этанол выпаривают под вакуумом и полученный остаток перегоняют с получением 145,4 г 3-оксо-этилгексаноата в виде жидкости с т. кип. 98–100°C (20 мм рт. ст.).

Пример 2. 3-Оксо-этилгептаноат. Формула (II); R_1 = н-бутил; R_6 = этил.

Получение осуществляют по способу примера 1. Получают жидкость с т. кип. 115–120°C (20 мм рт. ст.).

Пример 3. 2-/4-Нитро-бензил-/3-оксо-этилгексаноат.

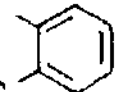
Формула (IV); R_1 = н-пропил; V = NO₂; R_6 = этил.

127,7 г 3-оксо-этилгексаноата растворяют в 700 мл тетрагидрофурана. Добавляют 174,5 г 4-нитро-бензилбромид и 35 г хлорида лития и смесь перемешивают при комнатной температуре. Затем прикапывают 286 мл диизопропилэтиламина, который вызывает слегка экзотермический эффект. Смесь затем перемешивают три часа при комнатной темпера-

туре, затем 10 часов при кипении с обратным холодильником. Растворители выпаривают под вакуумом и остаток обрабатывают водой, затем экстрагируют хлороформом. Органическую фазу декантируют, затем промывают разбавленным раствором соляной кислоты, сушат над сульфатом магния и выпаривают досуха. Маслянистый остаток, который получается, обрабатывают диизопропиловым эфиром и образовавшиеся кристаллы отфильтровывают. Маточные растворы концентрируют под вакуумом и остаток нагревают под давлением 20 мм рт. ст. при 130°C, чтобы удалить остаточные исходные продукты. Таким образом получают 174 г 2-/4-нитро-бензил-/3-оксо-этилгексаноата в виде масла, используемого таким, какое есть, в последующем синтезе.

Пример 4. 2-[(2'-Циано-бифенил-4-ил)-метил]-3-оксо-этилгексаноат.

Формула (IV); R_1 = н-пропил; R_6 =

этил; V = 

Получают согласно способу работы примера 3 из 4'-бромметил-2-цианобифенила. Полученное масло используют таким, какое есть, в последующем синтезе.

Получение 4'-бромметил-2-циано-бифенила.

А) 4'-Метил-2-цианобифенил.

18,5 г /4'-метил-бифенил-2-ил-/карбоновой кислоты, полученной согласно Meyers A.G., Mihelich E.D., J. Am. Chem. Soc. 1975, 97 /25/, 7383, кипятят с обратным холодильником в течение 2-х часов в 60 мл тионилхлорида. Тионилхлорид концентрируют под вакуумом и остаток выливают в 28%-ный раствор гидроксида аммония, смесь перемешивают в течение 30 минут и полученные кристаллы отсасывают и промывают эфиром, затем высушивают с получением 14,5 г /4'-метил-бифенил-2-ил-/карбоксамида в виде кристаллов с т. пл. 128°C. Эти кристаллы поглощают в 50 мл тионилхлорида и смесь 3 часа кипятят с обратным холодильником, затем концентрируют под вакуумом с получением 9 г 4'-метил-2-циано-бифенила в виде кристаллов с т. пл. 45–46°C.

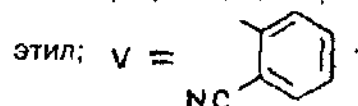
Б) 4'-Бромметил-2-циано-бифенил.

7,9 г полученного в п. А 4'-метил-2-циано-бифенила растворяют в 100 мл четыреххлористого углерода в присутствии 7,3 г N-бром-сукцинимид и 0,3 г пероксида бензоила. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов

и кристаллы отфильтровывают, оставшийся раствор концентрируют под вакуумом и остаток кристаллизуют из эфира с получением 6,6 г 4'-бромметил-2-циано-бифенила в виде кристаллов с т. пл. 115–118°C.

Пример 5. 2-[(2'-Циано-бифенил-4-ил)-метил]-3-оксо-этилгептаноат.

Формула (IV): $R_1 = \text{n-бутил}$; $R_2 =$



Получают по способу работы примера 3. Масло используется таким, какое есть, для последующего синтеза.

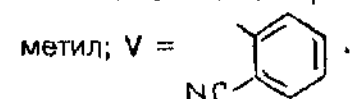
Пример 6. 6-н-Пропил-2-метил-4-окси-5-/4-нитробензил/-пиримидин.

Формула (VII): $R_1 = \text{n-пропил}$; $R_2 =$ метил; $V = \text{NO}_2$.

3,5 г натрия растворяют в 175 мл этанола. К этому раствору добавляют 9,5 г ацетамидинхлоргидрата и смесь перемешивают 5 минут при комнатной температуре. Затем добавляют 20 г 2-/4-нитробензил/-3-оксо-этилгексаноата, полученного в примере 3, и смесь перемешивают в течение 4-х дней при комнатной температуре. Растворители затем выпаривают под вакуумом и остаток обрабатывают раствором соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, затем выпаривают под вакуумом с получением маслянистого остатка, который кристаллизуется из смеси ацетона с эфиром. Отжатые и высушенные кристаллы дают 10,9 г 6-н-пропил-2-метил-4-окси-5-/4-нитробензил/-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 200°C.

Пример 7. 6-н-Пропил-2-метил-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

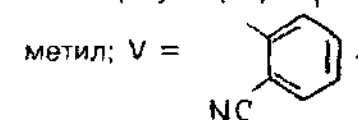
Формула (VII): $R_1 = \text{n-пропил}$; $R_2 =$



Получают по способу работы примера 6. Кристаллы с т. пл. 206°C.

Пример 8. 6-н-Бутил-2-метил-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

Формула (VII): $R_1 = \text{n-бутил}$; $R_2 =$



Получают по способу работы примера 6. Кристаллы с т. пл. 173°C.

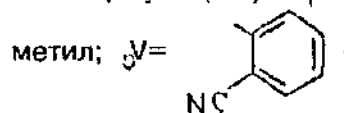
Пример 9. 6-н-Пропил-2-метил-5-/4-нитро-бензил/-4-хлор-пиримидин.

Формула (VIII): $R_1 = \text{n-пропил}$; $R_2 =$ метил; $V = \text{NO}_2$.

32 г 6-н-пропил-2-метил-5-/4-нитро-бензил/-4-оксипиримидина, полученные в примере 6, суспендируют в 45 мл оксихлорида фосфора. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов, затем концентрируют под вакуумом. Остаток обрабатывают водой и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу промывают раствором карбоната калия, затем высушивают над сульфатом магния и выпаривают досуха с получением 24 г 6-н-пропил-2-метил-5-/4-нитробензил/-4-хлорпиримидина в виде кристаллов с т. пл. 65°C.

Пример 10. 6-н-Пропил-2-метил-4-хлор-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

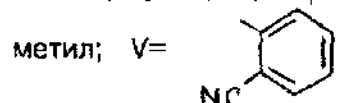
Формула (VIII): $R_1 = \text{n-пропил}$; $R_2 =$



Получают по способу работы примера 9. Кристаллы с т. пл. 95°C.

Пример 11. 6-н-Бутил-2-метил-4-хлор-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

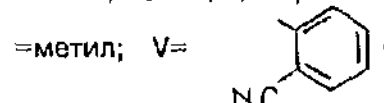
Формула (VIII): $R_1 = \text{n-бутил}$; $R_2 =$



Получают по способу работы примера 9. Кристаллы с т. пл. 75°C.

Пример 12. 6-н-Пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

Формула (IX): $R_1 = \text{n-пропил}$; $R_2 =$



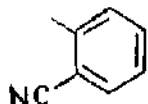
51,7 г 6-н-пропил-2-метил-4-хлор-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученные в примере 10, растворяют в 150 мл этанола и 90 мл гидразингидрата. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов и растворитель концентрируют наполовину под вакуумом, затем добавляют воду. Образовавшиеся кристаллы отсасывают, промывают водой, затем эфиром и высушивают, получая 46 г 6-н-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин в виде кристаллов с т. пл. 156°C.

Пример 13. 6-н-Пропил-2-метил-4-гидразино-5-(4-нитробензил)-пиримидин.
Формула (IX): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; V = NO_2 .

Получают по способу работы примера 12. Кристаллы с т. пл. 126°C.

Пример 14. 6-н-Бутил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

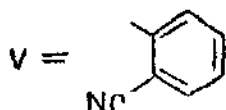
Формула (IX): R_1 = н-бутил; R_2 = метил; V =



Получают по способу работы примера 12. Кристаллы с т. пл. 154°C.

Пример 15. 7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-4,3-с/пиримидин-3/2Н/-он.

Формула (XII): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; X = CO.



Y = NH; X --- Y = простая связь.

33,4 г 6-н-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученные в примере 12, растворяют в 600 мл тетрагидрофурана. Добавляют 15,2 г карбонилдиимидазола и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Растворитель выпаривают под вакуумом и остаток обрабатывают водой, затем экстрагируют хлороформом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом; полученный остаток кристаллизуется из смеси эфира с этилацетатом и получают 26,4 г 7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-4,3-с/пиримидин-3(2Н)-она в виде кристаллов с т. пл. 196°C.

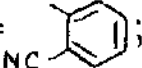
Пример 16. 7-н-Пропил-5-метил-8-/4-нитро-бензил/-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-он.

Формула (XII): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; X = CO; Y = NH; X --- Y = простая связь; V = NO_2 .

Получают по способу работы примера 15. Кристаллы с т. пл. 225°C.

Пример 17. 7-н-Бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-он.

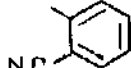
Формула (XII): R_1 = н-бутил; R_2 = метил;

X = CO; Y = NH; V = ; X --- Y = простая связь.

Получают по способу работы примера 15. Кристаллы с т. пл. 173°C.

Пример 18. 7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2-/3Н/-он.

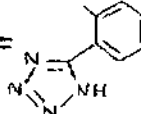
Формула (XII): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; Y = CO; X = NH; X --- Y = простая

связь; V = 

13,8 г 7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-3-/2Н/-она, полученного в примере 15, растворяют в 40 мл этанола и 150 мл 3 н раствора щелочи калия. Смесь нагревают при 60°C в течение 4-х часов, затем добавляют 100 мл воды. Раствор подкисляют концентрированной соляной кислотой и полученные кристаллы отсасывают, промывают водой и поглощают хлороформом. Хлороформный раствор сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом. Полученный остаток кристаллизуется из смеси этилацетата с эфиром с получением 10,6 г кристаллов, которые хроматографируют на силикагеле с помощью смеси хлороформа с метанолом /9:1/ в качестве элюирующего средства, получая 8,4 г 7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2-/3Н/-она в виде кристаллов с т. пл. 226°C.

Пример 19. 7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-3-/2Н/-он.

Формула (I): R_1 = н-пропил; R_2 = метил;

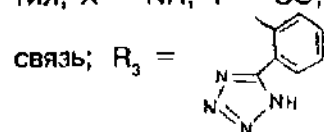
X = CO; Y = NH; R_3 = ; X --- Y = простая связь.

4 г 7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-3-/2Н/-она, полученные в примере 15, растворяют в 100 мл толуола. Добавляют 2,8 г триметилоловоксида и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24-х часов. Образовавшиеся кристаллы отсасывают в горячем состоянии и промывают эфиром, затем суспендируют в 100 мл тетрагидрофурана. В смесь путем барботажа пропускают газообразный хлороводород и после завершения пропускания в растворе появляется осадок. Смесь оставляют стоять в течение ночи при комнатной температуре и образовавшиеся кристаллы отсасывают,

промывают эфиром и растворяют в разбавленном растворе гидроксида натрия. Этот раствор промывают эфиром, затем подкисляют барботированием диоксида серы и экстрагируют хлороформом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом и остаток кристаллизуют из смеси эфира с ацетоном, получая 1,5 г 7-н-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-она в виде кристаллов с т. пл. 248–249°C.

Пример 20. 7-н-Пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-он.

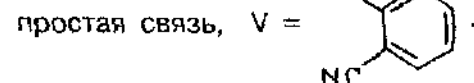
Формула (I): $R_1 = \text{н-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{NH}$; $Y = \text{CO}$; $X\text{---}Y = \text{простая}$



Получают описанным в примере 19 способом из соединения примера 18. Может быть получен по способу работы примера 18 из соединения примера 19. Перекристаллизовывают из уксусной кислоты, затем промывают этилацетатом. Кристаллы с т. пл. 239°C.

Пример 21. 7-н-Пропил-5-метил-3-оксо-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-/2Н/-ил-2)-этилацетат.

Формула (XII): $R_1 = \text{н-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{CO}$; $Y = \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$; $X\text{---}Y =$

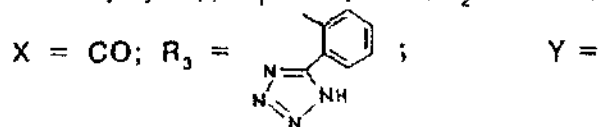


3,8 г 7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-она, полученные в примере 15, растворяют в 50 мл этанола. Добавляют раствор этилата натрия, полученный из 0,25 г натрия в 10 мл этанола, и смесь перемешивают 10 минут при комнатной температуре. Добавляют 1,3 мл этилбромацетата и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 7 часов. Растворитель концентрируют под вакуумом и остаток обрабатывают водой и экстрагируют эфиром. Органическую фазу промывают холодным разбавленным раствором гидроксида натрия и затем высушивают и выпаривают под вакуумом, получая 4,3 г 7-н-пропил-5-метил-3-оксо-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-/2Н/-ил-2)-этилацетата в форме масла, ис-

пользуемого таким, какое есть, для дальнейшего.

Пример 22. 7-н-Пропил-5-метил-3-оксо-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-/2Н/-2-ил)-этилацетат.

Формула (I): $R_1 = \text{н-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$;

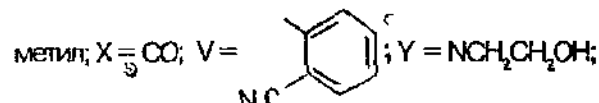


$\text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$; $X\text{---}Y = \text{простая связь}$.

Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 173–174°C.

Пример 23. 2-{7-н-Пропил-5-метил-3-оксо-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-/2Н/-2-ил)-этанол.

Формула (XII): $R_1 = \text{н-пропил}$; $R_2 =$

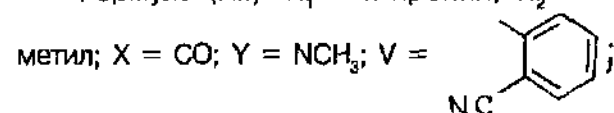


$X\text{---}Y = \text{простая связь}$.

Получают по способу работы примера 21 из 2-бром-этанола. Кристаллы с т. пл. 112°C.

Пример 24. 7-н-Пропил-2,5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-он.

Формула (XII): $R_1 = \text{н-пропил}$; $R_2 =$

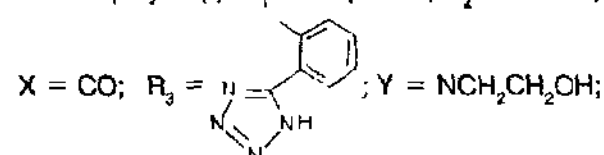


$X\text{---}Y = \text{простая связь}$.

Получают по способу работы примера 21 из метилиодида. Кристаллы с т. пл. 145°C.

Пример 25. 2-{7-н-Пропил-5-метил-3-оксо-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-/2Н/-2-ил)-этанол.

Формула (I): $R_1 = \text{н-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$;



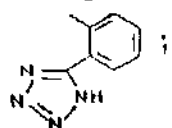
$X\text{---}Y = \text{простая связь}$.

Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 149–150°C.

Пример 26. 7-н-Пропил-2,5-диметил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-он.

Формула (I): R_1 = н-пропил; R_2 = метил;

$X = CO$; $Y = NCH_3$; $R_3 =$



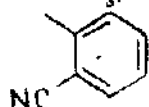
$X---Y$ = простая связь.

Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 205–206°C.

Пример 27. 7-н-Пропил-5-метил-2-метокси-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/пиримидин.

Формула (XII): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; $X = N$; $Y = COCH_3$; $X---Y$ =

двойная связь; $V =$

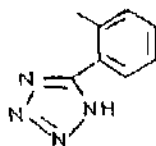


4,4 г 7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/пиримидин-2/3Н/-она, полученные в примере 18, растворяют в 50 мл ацетона и добавляют 2 г карбоната калия. После добавления 2 мл метилиодида, смесь кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов, охлаждают и концентрируют под вакуумом, затем добавляют воду и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом, остаток хроматографируют на силикагеле смесью хлороформ/ацетон в соотношении 80/20, получая 3 г 7-н-пропил-5-метил-2-метокси-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/пиримидина (первый элюируемый продукт) в виде кристаллов с т. пл. 89°C.

Пример 28. 7-н-Пропил-5-метил-2-метокси-8-[(2'- (тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/пиримидин.

Формула (I): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; $X = N$; $Y = COCH_3$; $X---Y$ =

двойная связь; $R_3 =$

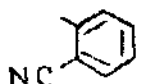


Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 189–190°C.

Пример 29. 7-н-Пропил-3,5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/пиримидин-2/3Н/-он.

Формула (XII): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; $X = N-CH_3$; $Y = CO$; $X---Y$ =

простая связь; $V =$



Получают по способу работы примера 27, очищают хроматографией на силикагеле с помощью смеси хлороформ/метанол 90/10 в качестве элюирующего средства (второй элюируемый продукт). Кристаллы с т. пл. 194°C

Пример 30. 7-н-Пропил-5-метил-(4-амино-бензил)-1,2,4-триазол-[4,3-с]-пиримидин-3/2Н/-он.

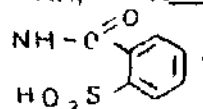
Формула (XII): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; $X = CO$; $Y = NH$; $X---Y$ = простая связь; $V = NH_2$.

5,4 г 7-н-пропил-5-метил-8-/4-нитробензил-/1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-она, полученные в примере 16, растворяют в 100 мл метанола и подвергают гидрированию при атмосферном давлении и комнатной температуре в присутствии 0,8 г никеля Ренея. Когда весь водород поглотится, катализатор отфильтровывают и растворитель выпаривают под вакуумом, получая 4,6 г 7-н-пропил-5-метил-8-(4-нитробензил)-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-она в виде кристаллов с т. пл. 180°C.

Пример 31. {[7-н-Пропил-5-метил-3-оксо-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-/2Н/-8-ил-/4-метил-фенил]-2-аминокарбонилбензолсульфокислота

Формула (I): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; $X = CO$; $Y = NH$; $X---Y$ =

простая связь; $R_3 =$



4,6 г 7-н-пропил-5-метил-8-(4-аминобензил)-1,2,4-триазол-[4,3-с]-пиримидин-3/2Н/-она, полученные в примере 30, растворяют в 300 мл ацетонитрила и добавляют раствор 2,9 г ангидрида сульфобензойной кислоты в 30 мл ацетонитрила. Смесь перемешивают в течение 15 минут и образовавшиеся кристаллы отсасывают и промывают эфиром, затем растворяют в водном растворе бикарбоната натрия. Водную фазу затем подкисляют путем пропускания диоксида серы, получая 4 г {[7-н-пропил-5-метил-3-оксо-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-/2Н/-8-ил]-4-метил-фенил}-2-аминокарбонил-бензолсульфокислоты в виде кристаллов с т. пл. 283–286°C.

Пример 32. [7-н-Пропил-5-метил-3-оксо-8-(4-нитробензил) 1,2,4-триазол-/4,3-с/пиримидин-/2Н/-2-ил]-этилацетат.

Формула (XII): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; $X = CO$; $Y = NCH_2CO_2C_2H_5$; $X---Y$ = простая связь; $V = NO_2$.

Получают по способу работы примера 21. Кристаллы с т. пл. 144°C.

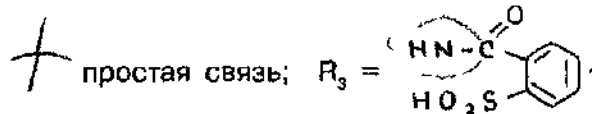
Пример 33. [7-н-Пропил-5-метил-3-оксо-8-(4-амино-бензил)-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин-/2Н/-2-ил]-этилацетат.

Формула (XII): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; X = CO; Y = $NCH_2CO_2C_2H_5$; $X \text{---} Y$ = простая связь; V = NH_2 .

Получают по способу работы примера 30. Кристаллы с т. пл. 130°C.

Пример 34. {[7-н-Пропил-5-метил-3-оксо-2-(этоксикарбонилметил)-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-/2Н/-8-ил]-4-метил-фенил}-2-аминокарбонил-бензолсульфокислота.

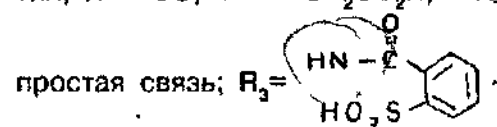
Формула (I): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; X = CO; Y = $NCH_2CO_2C_2H_5$; $X \text{---} Y$ =



Получают по способу примера 31. Кристаллы с т. пл. 282-284°C.

Пример 35. {[7-н-Пропил-5-метил-3-оксо-2-(карбоксиметил)-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-/2Н/-8-ил]-4-метил-фенил}-2-аминокарбонил-бензолсульфокислота.

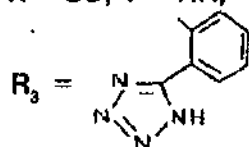
Формула (I): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; X = CO; Y = NCH_2CO_2H ; $X \text{---} Y$ =



2,5 г {[7-н-пропил-5-метил-3-оксо-2-(этоксикарбонилметил)-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-/2Н/-8-ил]-4-метилфенил}-2-аминокарбонил-бензолсульфокислоты, полученной в примере 34, растворяют в 30 мл воды, содержащей 1 г гидроксида натрия. Смесь нагревают при 60°C в течение 2-х часов, охлаждают и подкисляют соляной кислотой, получая 2 г {[7-н-пропил-5-метил-3-оксо-2-(карбоксиметил)-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-/2Н/-8-ил]-4-метилфенил}-2-аминокарбонил-бензолсульфокислоты в виде кристаллов с т. пл. 296-300°C.

Пример 36. 7-н-Бутил-5-метил-8-([2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил)-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-он.

Формула (I): R_1 = н-бутил; R_2 = метил; X = CO; Y = NH; $X \text{---} Y$ = простая связь;



Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 233-235°C.

Пример 37. 7-н-Пропил-5-метил-2-меркапто-8-(4-нитробензил)-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; X = N; Y = C-SH; $X \text{---} Y$ = двойная связь; V = NO_2 .

3,7 г 6-н-пропил-2-метил-4-гидразино-5-/4-нитробензил/-пиримидина, полученные в примере 13, растворяют в 50 мл н-бутанола в присутствии 1,5 мл сероуглерода. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3-х часов, затем охлаждают и полученные кристаллы отсасывают и промывают эфиром, затем высушивают, получая 3,5 г 7-н-пропил-5-метил-2-меркапто-8-/4-нитробензил/-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 210°C.

Пример 38. 7-н-Пропил-5-метил-2-метилмеркапто-8-/4-нитробензил/-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; X = N; Y = C-SCH₃; $X \text{---} Y$ = двойная связь; V = NO_2 .

5 г 7-н-пропил-5-метил-2-меркапто-8-(4-нитробензил)-1,2,4-триазол//1,5-с/-пиримидина, полученные в примере 37, растворяют в 50 мл хлороформа и 2,2 мл триэтиламина. Добавляют 1,5 мл метилиодида и смесь перемешивают в течение 2-х часов при комнатной температуре, затем оставляют стоять в течение ночи. Смесь затем промывают разбавленным раствором гидроксида натрия и органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом, получая остаток, который кристаллизуется из смеси эфира с пентаном, давая 4 г 7-н-пропил-5-метил-2-метилмеркапто-8-(4-нитробензил)-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 130°C.

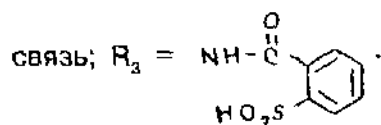
Пример 39. 7-н-Пропил-5-метил-2-метилмеркапто-8-/4-аминобензил/-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; X = N; Y = CSCH₃; $X \text{---} Y$ = двойная связь; V = NH_2 .

Получают по способу примера 30. Масло, используемое таким, какое есть, для дальнейшего синтеза.

Пример 40. {[7-н-Пропил-5-метил-2-метилмеркапто-8-/4-аминобензил/-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-8-ил]-4-метилфенил}-2-аминокарбонил-бензолсульфокислота.

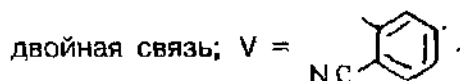
Формула (I): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; X = N; Y = CSCH₃; $X \text{---} Y$ = двойная



Получают по способу примера 31. 5
Кристаллы с т. пл. 250–252°C

Пример 41. 7-н-Пропил-5-метил-2-меркапто-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

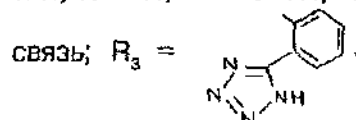
Формула (XII): $R_1 = \text{n-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{CSH}$; $X \text{---} Y =$ 10



Получают по способу работы примера 37. Кристаллы с т. пл. 202°C.

Пример 42. 7-н-Пропил-5-метил-2-меркапто-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

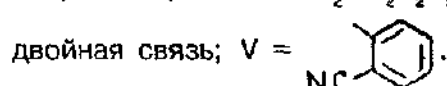
Формула (I): $R_1 = \text{n-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{C-SH}$; $X \text{---} Y =$ двойная 20



Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 223–225°C.

Пример 43. {7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-меркаптоэтилацетат.

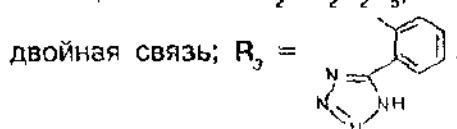
Формула (XII): $R_1 = \text{n-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{CSCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$; $X \text{---} Y =$ 35



4 г 7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-2-меркапто-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидина, полученные в примере 41, растворяют в 40 мл этанола и добавляют раствор этилата натрия, полученный путем добавления 0,3 г натрия в 50 мл этанола. Смесь перемешивают 10 минут при комнатной температуре, и добавляют 1,5 мл этилбромацетата. Смесь затем кипятят с обратным холодильником в течение 2-х часов, затем растворитель выпаривают под вакуумом и остаток обрабатывают водой и экстрагируют этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом и полученный остаток кристаллизуют из смеси эфира с пентаном, получая 2,9 г {7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-меркаптоэтилацетата в виде кристаллов с т. пл. 103°C.

Пример 44. {7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил}-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-меркаптоэтилацетат.

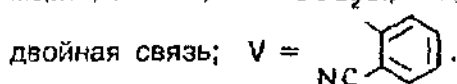
Формула (I): $R_1 = \text{n-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{CSCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$; $X \text{---} Y =$



Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 127–128°C.

Пример 45. Хлорангидрид {7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-сульфокислоты.

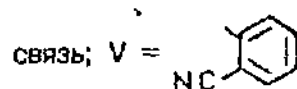
Формула (XII): $R_1 = \text{n-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{CSO}_2\text{Cl}$; $X \text{---} Y =$ 15



35 г 7-н-пропил-5-метил-2-меркапто-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидина, полученные в примере 41, растворяют при -5°C в 300 мл концентрированной соляной кислоты. Добавляют по каплям 13 г хлората натрия в виде раствора в 50 мл воды, в течение 15 минут, причем температуру поддерживают в интервале от -5°C до 0°C. Смесь затем перемешивают 20 минут при 0°C, затем выливают в смесь воды со льдом; образовавшиеся кристаллы отсасывают и промывают водой, затем обрабатывают 200 мл эфира и перемешивают 5 минут, после чего отсасывают и высушивают на воздухе, получая 30 г хлорангидрида {7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-сульфокислоты в виде кристаллов с т. пл. 141°C.

Пример 46. Хлорангидрид {7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-сульфокислоты.

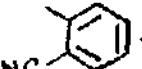
Формула (XII): $R_1 = \text{n-бутил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{CSO}_2\text{Cl}$; $X \text{---} Y =$ двойная 45



Получают по способу примера 45. Кристаллы с т. пл. 112°C.

Пример 47. N,N-Диметил-{7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-сульфонамид.

Формула (XII): $R_1 = \text{н-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{CSO}_2\text{N/CH}_3/2$; $X \text{---} Y =$

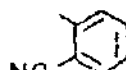
двойная связь; $V =$ 

8 г хлорангидрида (7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил)-сульфокислоты, полученные в примере 45, перемешивают вместе с 40 мл водного 40%-ного раствора диметиламина в течение часа при температуре 50°C. Смесь затем экстрагируют хлороформом и органическую фазу сушат над сульфатом магния, затем концентрируют под вакуумом, получая 5,5 г N,N-диметил-(7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил)-сульфонамида в виде кристаллов с т. пл. 158°C.

Согласно этому же самому способу работы в следующих примерах получают:

Пример 48. N-Метил-(7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил)-сульфонамид.


Формула (XII): $R_1 = \text{н-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{CSO}_2\text{NHCH}_3$; $X \text{---} Y =$

двойная связь; $V =$ 

Кристаллы с т. пл. 172°C.

Пример 49. N,N-Диметил-(7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил)-сульфонамид.

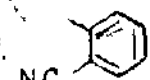
Формула (XII): $R_1 = \text{н-бутил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{C-SO}_2\text{N/CH}_3/2$; $X \text{---} Y =$

двойная связь; $V =$ 

Кристаллы с т. пл. 126°C.

Пример 50. (7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил)-сульфонамид.

Формула (XII): $R_1 = \text{н-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{C-SO}_2\text{NH}_2$; $X \text{---} Y =$

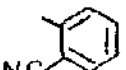
двойная связь; $V =$ 

Масло, используемое таким, какое есть, для последующих синтезов.

Пример 51. N-Метил-(7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-1,2,4-

триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил)-сульфонамид.

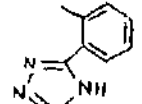
Формула (XII): $R_1 = \text{н-бутил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{C-SO}_2\text{NHCH}_3$; $X \text{---} Y =$

двойная связь; $V =$ 

Кристаллы с т. пл. 149°C.

Пример 52. N,N-Диметил-(7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил)-сульфонамид.

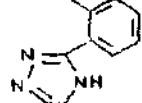
Формула (I): $R_1 = \text{н-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{C-SO}_2\text{N/CH}_3/2$; $X \text{---} Y =$

двойная связь; $R_3 =$ 

Получают согласно способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 176-178°C.

Пример 53. N-Метил-(7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил)-сульфонамид.

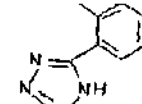
Формула (I): $R_1 = \text{н-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{C-SO}_2\text{NHCH}_3$; $X \text{---} Y =$

двойная связь; $R_3 =$ 

Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 163-164°C.

Пример 54. (7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил)-сульфонамид.

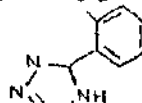
Формула (I): $R_1 = \text{н-пропил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{C-SO}_2\text{NH}_2$; $X \text{---} Y =$

двойная связь; $R_3 =$ 

Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 200-201°C.

Пример 55. N,N-Диметил-(7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил)-сульфонамид.

Формула (I): $R_1 = \text{н-бутил}$; $R_2 = \text{метил}$; $X = \text{N}$; $Y = \text{C-SO}_2\text{N/CH}_3/2$; $X \text{---} Y =$ двой-

ная связь; $R_3 =$ 

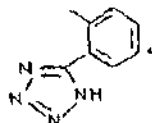
Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 147-149°C.

Пример 56. N-Метил-(7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-

ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил)-сульфонамид.

Формула (I): R_1 = н-бутил; R_2 = метил; $X = N$; $Y = C-SO_2NHCH_3$; $X \text{---} Y$ = двой-

ная связь; $R_3 =$

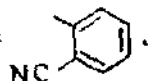


Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 179–180°C.

Пример 57. 7-н-Пропил-5-метил-2-метилмеркапто-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; $X = N$; $Y = C-SCH_3$; $X \text{---} Y$ = двой-

ная связь; $V =$

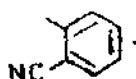


Получают по способу примера 38. Кристаллы с т. пл. 107°C.

Пример 58. 7-н-Бутил-5-метил-2-метилмеркапто-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 = н-бутил; R_2 = метил; $X = N$; $Y = C-SCH_3$; $X \text{---} Y$ = двойная

связь; $V =$

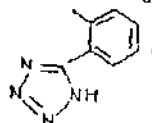


Получают по способу примера 38. Масло, используемое таким, какое есть, для последующего синтеза.

Пример 59. 7-н-Пропил-5-метил-2-метилмеркапто-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

Формула (I): R_1 = н-пропил; R_2 = метил; $X = N$; $Y = C-SCH_3$; $X \text{---} Y$ = двойная

связь; $R_3 =$

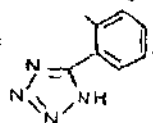


Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 169–170°C.

Пример 60. 7-н-Бутил-5-метил-2-метилмеркапто-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

Формула (I): R_1 = н-бутил; R_2 = метил; $X = N$; $Y = C-SCH_3$; $X \text{---} Y$ = двойная

связь; $R_3 =$

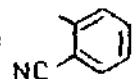


Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 194–195°C.

Пример 61. 7-н-Бутил-5-метил-2-метокси-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 = н-бутил; R_2 = метил; $X = N$; $Y = C-OCH_3$; $X \text{---} Y$ = двойная

связь; $V =$

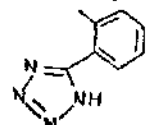


Получают по способу примера 27. Кристаллы с т. пл. 88°C.

Пример 62. 7-н-Бутил-5-метил-2-метокси-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

Формула (I): R_1 = н-бутил; R_2 = метил; $X = N$; $Y = C-OCH_3$; $X \text{---} Y$ = двойная

связь; $R_3 =$

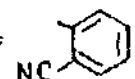


Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 195–196°C.

Пример 63. {7-н-Бутил-5-метил-3-оксо-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/4,3-с/пиримидин-2-ил}этилацетат.

Формула (XII): R_1 = н-бутил; R_2 = метил; $X = CO$; $Y = N-CH_2-CO_2C_2H_5$; $X \text{---} Y$ =

простая связь; $V =$

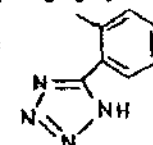


Получают по способу примера 21. Масло, которое используют таким, какое есть, для последующего синтеза.

Пример 64. {7-н-Бутил-5-метил-3-оксо-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/4,3-с/пиримидин-2-ил}-этилацетат.

Формула (I): R_1 = н-бутил; R_2 = метил; $X = CO$; $Y = N-CH_2-CO_2C_2H_5$; $X \text{---} Y$ =

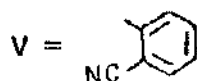
простая связь; $R_3 =$



Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 174–175°C.

Пример 65. 7-н-Бутил-2,5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-он.

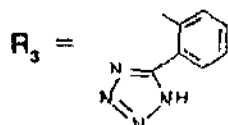
Формула (XII): R_1 = н-бутил; R_2 = метил; $X = CO$; $Y = N-CH_3$; $X \text{---} Y$ = простая связь;



Получают по способу примера 24. Масло, используемое таким, какое есть, в дальнейшем синтезе.

Пример 66. 7-н-Бутил-2,5-диметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/он.

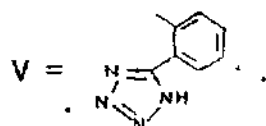
Формула (I): R_1 =н-бутил; R_2 =метил; $X=\text{CO}$; $Y=\text{N}-\text{CH}_3$; $X\text{---}Y$ = простая связь;



Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 192–193°C.

Пример 67. 6-н-Пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

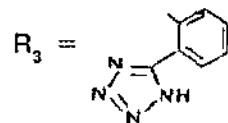
Формула (IX): R_1 =н-пропил; R_2 =метил;



Получают по способу примера 19, из полученного в примере 12 6-н-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина. Кристаллы с т. пл. 183–185°C.

Пример 68. 7-н-Пропил-5-метил-3-меркапто-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин.

Формула (I). R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=\text{C}-\text{SH}$; $Y=\text{N}$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;

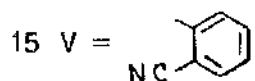


8 г 6-н-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученные в примере 67, растворяют в смеси из 75 мл метанола, 7 мл воды и 2,4 г гидроксида натрия. Прикапывают 2,5 мл сероуглерода, затем смесь кипятят с обратным холодильником в течение часа и после этого выпаривают под вакуумом досуха. Остаток обрабатывают 100 мл этанола и смесь кипятят в течение часа с обратным холодильником, концентрируют под вакуумом, затем остаток обрабатывают водой. Путем добавления уксусной кислоты доводят pH-

значение до 5 и образовавшиеся кристаллы отсасывают, затем хроматографируют на силикагеле с помощью этилацетата в качестве элюирующего средства и получают 1,4 г 7-н-пропил-5-метил-3-меркапто-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 247–248°C.

Пример 69. 7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин.

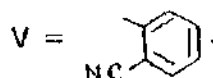
Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=\text{CH}$; $Y=\text{N}$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



20 г 6-н-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученного в примере 12, в течение 6 часов кипятят с обратным холодильником в 200 мл триэтилортоформата. Смесь затем концентрируют под вакуумом и остаток обрабатывают эфиром; полученные кристаллы отсасывают и промывают эфиром, получая 18,8 г 7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 153°C.

Пример 70. 7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

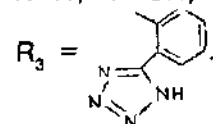
Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=\text{N}$; $Y=\text{CH}$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



10 г 7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидина, полученного в примере 69, в течение 4-х часов кипятят с обратным холодильником в 150 мл муравьиной кислоты. Смесь выпаривают досуха под вакуумом и остаток обрабатывают эфиром и кристаллизуют из пентана, получая 7,5 г 7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 112°C.

Пример 71. 7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

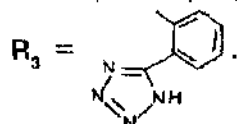
Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=\text{N}$; $Y=\text{CH}$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 183–184°C.

Пример 72. 7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин.

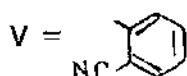
Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=CH$; $Y=N$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



4,8 г 6-н-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученные в примере 67, кипятят с обратным холодильником в течение 4-х часов в 40 мл триэтилортоформиата. Смесь выпаривают под вакуумом и кристаллизуют остаток из смеси этилацетата с диизопропиловым эфиром, получая 1 г 7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 182–184°C.

Пример 73. 7-н-Пропил-2,5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

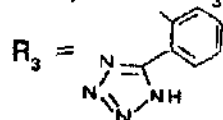
Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CH_3$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



6 г 6-н-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученного в примере 12, нагревают 5 часов при 90°C в 100 мл триэтилортоацетата. Смесь затем выпаривают под вакуумом и остаток обрабатывают в 75 мл муравьиной кислоты. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов, затем муравьиную кислоту выпаривают под вакуумом и остаток кристаллизуют из смеси эфира с пентаном, получая 5 г 7-н-пропил-5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 132°C.

Пример 74. 7-н-Пропил-2,5-диметил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

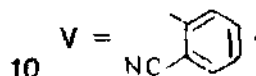
Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CH_3$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 188–190°C.

Пример 75. 7-н-Пропил-5-метил-2-трифторметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

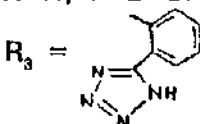
Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CF_3$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



10 г 6-н-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученного в примере 12, растворяют в 100 мл безводного тетрагидрофурана и прикапывают 5 мл трифторуксусного ангидрида. Смесь кипятят 2 часа с обратным холодильником и растворитель выпаривают под вакуумом. Полученный остаток обрабатывают 40 мл оксихлорида фосфора и полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 4-х часов. Оксихлорид фосфора выпаривают под вакуумом и остаток затем обрабатывают 40 мл муравьиной кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 3-х часов. После выпаривания под вакуумом муравьиной кислоты, маслянистый остаток хроматографируют на силикагеле диизопропиловым эфиром для получения 4,8 г 7-н-пропил-5-метил-2-трифторметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидина в виде масла, используемого таким, какое есть, для последующего синтеза.

Пример 76. 7-н-Пропил-5-метил-2-трифторметил-5-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

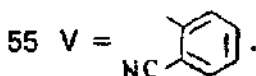
Формула (II): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CF_3$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 161–162°C.

Пример 77. 7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

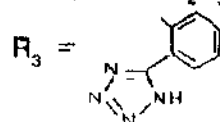
Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $N=X$; $Y=C-C_2H_5$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу примера 73 из триэтилортопропионата. Кристаллы с т. пл. 96°C.

Пример 78. 7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-2-этил-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

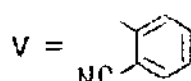
Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-C_2H_5$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 190–191°C.

Пример 79. 7-н-Пропил-5-метиламино-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-NH-CH_3$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



5 г иодгидрата 6-н-пропил-2-метил-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-4-/4'-метил-S-метил-изотиосемикарбазидо/-пиримидина кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов в 50 мл 2-этоксипропанола в присутствии 1,5 г карбоната калия. Растворитель затем выпаривают под вакуумом и остаток обрабатывают водой, образовавшиеся кристаллы отсасывают, промывают водой, затем эфиром, получая 3,3 г 7-н-пропил-5-метил-2-метиламино-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 159°C.

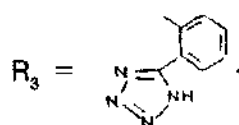
Получение иодгидрата 6-н-пропил-2-метил-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-4-(4'-метил-S-метил-изотиосемикарбазидо)-пиримидина.

10 г 6-н-пропил-2-метил-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-4-гидразино-пиримидина, полученного в примере 12, растворяют в 100 мл толуола. Добавляют 2,1 г метилизотиоцианата и смесь в течение 2-х часов кипятят с обратным холодильником, затем оставляют стоять в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют 2 мл метилиодида и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2-х часов. После охлаждения, образовавшиеся кристаллы отсасывают и промывают эфиром, получая 14 г иодгидрата 6-н-пропил-2-метил-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-4-(4'-метил-S-метил-изотиосемикарбазидо)-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 220°C (разложение).

Пример 80. 7-н-Пропил-5-метил-2-метиламино-8-[(2'-тетразол-5-ил)-би-

фенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-NH-CH_3$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



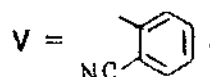
Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 229–230°C.

Пример 81. 3-Оксо-этилпентаноат.

Формула (II): R_1 =этил; R_6 =этил. Получают по способу примера 1. Масло с т. кип. 86–90°C/15 мм рт. ст.

Пример 82. 2-[(2'-Циано-бифенил-4-ил)-метил]-3-оксо-этилпентаноат.

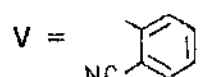
Формула (IV): R_1 =этил; R_6 =этил;



Получают согласно способу работы примера 3. Масло используют таким, какое есть, на дальнейших операциях.

Пример 83. 6-Этил-2-метил-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-4-окси-пиримидин.

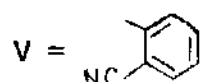
Формула (VII): R_1 =этил; R_2 =метил;



Получают по способу работы примера 6. Кристаллы с т. пл. 188°C.

Пример 84. 6-Этил-2-метил-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-4-хлор-пиримидин.

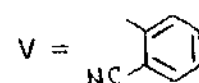
Формула (VIII): R_1 =этил; R_2 =метил;



Получают по способу работы примера 9. Кристаллы с т. пл. 80°C.

Пример 85. 6-Этил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

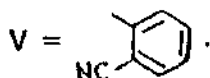
Формула (IX): R_1 =этил; R_2 =метил;



Получают по способу работы примера 12. Кристаллы с т. пл. 190°C.

Пример 86. 7-Этил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин.

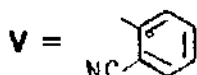
Формула (XII): R_1 =этил; R_2 =метил; $X=CH$; $Y=N$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 69. Кристаллы с т. пл. 166°C.

Пример 87. 7-Этил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

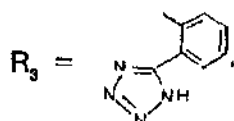
Формула (XII): R_1 =этил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=CH$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 70. Кристаллы с т. пл. 117°C.

Пример 88. 7-Этил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

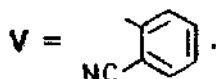
Формула (I): R_1 =этил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=CH$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 146-148°C.

Пример 89. 7-Этил-5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

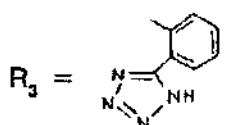
Формула (XII): R_1 =этил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CH_3$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 73. Кристаллы с т. пл. 126°C.

Пример 90. 7-Этил-5-диметил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

Формула (I): R_1 =этил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CH_3$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;

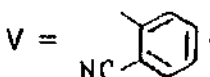


5

Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 230-231°C.

Пример 91. 2,7-Диэтил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 =этил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-C_2H_5$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;

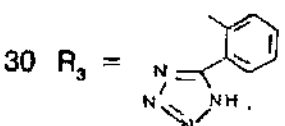


15

Получают по способу работы примера 73 из триэтилортопропионата. Кристаллы с т. пл. 96°C.

Пример 92. 2,7-Диэтил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

Формула (I): R_1 =этил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-C_2H_5$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;

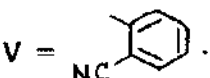


20

Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 220-222°C.

Пример 93. 7-н-Пропил-5-метил-2-фенил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C$ -фенил; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



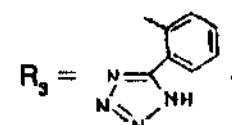
30

35

Получают по способу работы примера 73 из триэтилортобензоата. Масло, которое используется впоследствии таким, какое есть.

Пример 94. 7-н-Пропил-5-метил-2-фенил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

Формула (I) R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C$ -фенил. $X\text{---}Y$ = двойная связь;



40

45

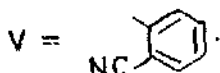
50

55

Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 196°C.

Пример 95. 7-Этил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-он.

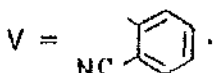
Формула (XII): R_1 =этил; R_2 =метил; $X=CO$; $Y=NH$; $X\text{---}Y$ = простая связь;



Получают по способу работы примера 15. Кристаллы с т. пл. 174°C.

Пример 96. 7-Этил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-1,5-с/-пиримидин-2-/3Н/-он.

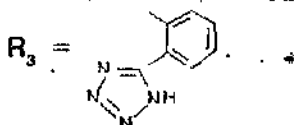
Формула (XII): R_1 =этил; R_2 =метил; $X=NH$; $Y=C=O$; $X\text{---}Y$ = простая связь;



Получают по способу работы примера 18. Кристаллы с т. пл. 246°C.

Пример 97. 7-Этил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-1,5-с/-пиримидин-2-/3Н/-он.

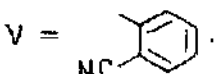
Формула (I): R_1 =этил; R_2 =метил; $X=NH$; $Y=CO$; $X\text{---}Y$ = простая связь;



Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 254°C.

Пример 98. 7-н-Бутил-5-метил-2-трифторметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-1,5-с/-пиримидин.

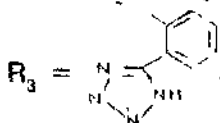
Формула (XII): R_1 =н-бутил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CF_3$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу примера 75. Кристаллы с т. пл. 110°C.

Пример 99. 7-н-Бутил-5-метил-2-трифторметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-1,5-с/-пиримидин.

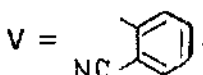
Формула (I): R_1 =н-бутил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CF_3$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 179-180°C.

Пример 100. 6-н-Пропил-2-меркапто-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

Формула (VII): R_1 =н-пропил; $R_2=SH$;



10

5,7 г натрия растворяют в 150 мл метанола и добавляют 19 г тиомочевины к этому раствору. Смесь перемешивают 5 минут и добавляют 58 г 3-оксо-2-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-этилгексаноата, полученного в примере 4. Смесь затем кипятят с обратным холодильником в течение 10 часов и метанол выпаривают под вакуумом. Остаток обрабатывают водой и промывают эфиром, водную фазу нейтрализуют путем добавления разбавленной соляной кислоты и полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой и эфиром, получая 26 г 6-н-пропил-2-меркапто-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 191°C.

20

25

30

Пример 101. 6-н-Пропил-2-метилтио-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-7-пиримидин.

Формула (VII): R_1 =н-пропил; $R_2=SCH_3$;



35

26 г 6-н-пропил-2-меркапто-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученного в примере 100, перемешивают в течение 15 минут в растворе 5 г карбоната калия в 200 мл метанола. К смеси добавляют 6 мл метилиодида, полученную смесь затем перемешивают 4 часа при комнатной температуре. Образовавшиеся кристаллы отсасывают, промывают водой, затем эфиром, и высушивают, получая 23 г 6-н-пропил-2-метилтио-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 218°C.

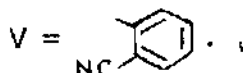
40

45

50

Пример 102. 6-н-Пропил-2-метилтио-4-хлор-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

Формула (VIII): R_1 =н-пропил; $R_2=SCH_3$;

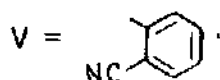


55

Получают по способу примера 9. Кристаллы с т. пл. 88°C.

Пример 103. 6-н-Пропил-2-метилтио-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

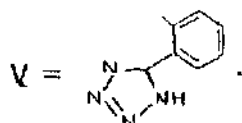
Формула (IX): R_1 =н-пропил; R_2 =SCH₃;



Получают по способу примера 12. Кристаллы с т. пл. 106°C.

Пример 104. 6-н-Пропил-2-метилтио-4-гидразино-5-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

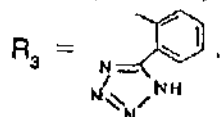
Формула (IX): R_1 =н-пропил; R_2 =SCH₃;



Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 224°C.

Пример 105. 7-н-Пропил-5-метилтио-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-он.

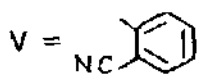
Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =SCH₃; X=CO; Y=NH; X—Y = простая связь;



Получают по способу работы примера 15, хроматографируют на силикагеле [CHCl₃/CH₃OH в соотношении 9/1]. Кристаллы с т. пл. 259-261°C.

Пример 106. 7-н-Пропил-5-метил-2-амино-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1-5-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; X=N; Y=C-NH₂; X—Y = двойная связь;

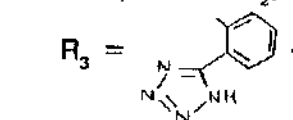


10 г 6-н-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученного в примере 12, и 5 г сульфата 2-метил-2-тиопсевдомочевинки кипятят с обратным холодильником в течение 16 часов. После добавления воды, образовавшиеся кристаллы отсасывают и промывают эфиром, затем этилацетатом, до обработки разбавленным раствором гидроксида натрия и экстракции хлоро-

формом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом, получая остаток, который кристаллизуют из смеси диизопропилового эфира и этилацетата с получением 1,8 г 7-н-пропил-5-метил-2-амино-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1-5-с/-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 150°C.

Пример 107. 7-н-Пропил-5-метил-2-амино-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; X=N; Y=C-NH₂; X—Y = двойная связь;

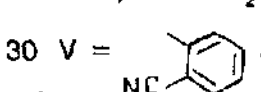


20

Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 170-174°C.

Пример 108. {7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-этилкарбоксилат.

Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; X=N; Y=C-CO₂C₂H₅; X—Y = двойная связь;

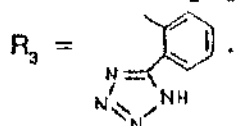


34,6 г 6-н-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученного в примере 12, растворяют в 500 мл стабилизованного амиленом хлороформа в присутствии 13,9 г триэтиламина. Прикапывают 13,2 мл этоксалилхлорида и смесь перемешивают 1 час при комнатной температуре, затем 2 часа кипятят с обратным холодильником. После промывки водой хлороформную фазу сушат и выпаривают под вакуумом и остаток, который кристаллизуется из смеси ацетона с эфиром, дает 25 г гидразид с т. пл. 176°C. Этот гидразит затем в течение 6 часов кипятят с обратным холодильником в 60 мл оксихлорида фосфора. Смесь концентрируют под вакуумом, затем остаток обрабатывают хлороформом и полученный раствор промывают водой и раствором бикарбоната натрия, до высушивания над сульфатом магния и выпаривания под вакуумом. Полученный остаток кристаллизуется из смеси эфира с диизопропиловым эфиром, давая 15,7 г {7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-этилкар-

боксилата в виде кристаллов с т. пл. 108°C

Пример 109. {7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил}-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-этилкарбоксилат.

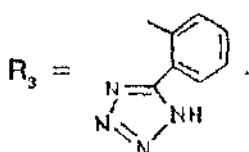
Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CO_2 C_2H_5$; $X-Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 168-170°C.

Пример 110. {7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил}-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-карбоновая кислота.

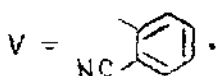
Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CO_2H$; $X-Y$ = двойная связь;



2,8 г {7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил}-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-этилкарбоксилата, полученный в примере 109, растворяют в растворе 1,8 г карбоната натрия в 30 мл воды. Раствор перемешивают в течение 30 часов при комнатной температуре, затем подкисляют путем пропускания диоксида серы и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают досуха под вакуумом. Остаток кристаллизуют из смеси ацетона с эфиром с получением 2,3 г {7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил}-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-карбоновой кислоты в виде кристаллов с т. пл. 193-194°C.

Пример 111. 7-н-Бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2-/3Н/-он.

Формула (XII). R_1 =н-бутил; R_2 =метил; $X=NH$; $Y=CO$; $X-Y$ = простая связь;

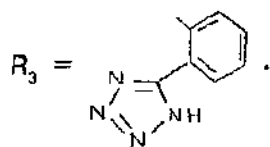


Получают по способу работы примера 18 Кристаллы с т. пл. 235°C.

Пример 112. 7-н-Бутил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-

метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2-/3Н/-он

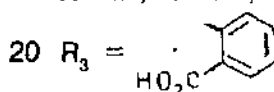
Формула (I): R_1 =н-бутил; R_2 =метил; $X=NH$; $Y=CO$; $X-Y$ = простая связь;



Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 236-238°C.

Пример 113. {4'-[(7-н-Бутил-5-метил-2-оксо-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-/3Н/-8-ил)-метил]-бифенил-2-ил}-карбоновая кислота.

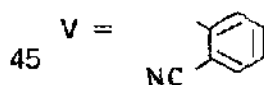
Формула (I): R_1 =н-бутил; R_2 =метил; $X=NH$; $Y=CO$; $X-Y$ = простая связь;



8 г 7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-/3Н/-она, полученные в примере 111, кипятят с обратным холодильником в течение 10 часов в растворе 6 г гидроксида натрия в 30 мл этиленгликоля и 2 мл воды. Этот раствор, после охлаждения, подкисляют соляной кислотой до pH=5 и образовавшиеся кристаллы отсасывают и сушат, затем промывают ацетоном, получая 5 г {4'-[(7-н-бутил-5-метил-2-оксо-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-/3Н/-8-ил)-метил]-бифенил-2-ил}-карбоновой кислоты в виде кристаллов с т. пл. 210-211°C.

Пример 114. 6-н-Пропил-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

Формула (VII): R_1 =н-пропил; $R_2=H$;

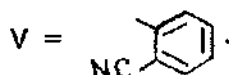


29 г 6-н-пропил-2-метилтио-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученные в примере 101, растворяют в 250 мл диглима и добавляют 60 г никеля Ренея. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3-х часов. Катализатор отфильтровывают и промывают этанолом, фильтрат выпаривают под вакуумом и остаток хроматографируют на силикагеле с помощью смеси хлороформа с ацетоном 8/2 в качестве элюирующего средства, получая 14,2 г 6-н-пропил-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-

метил]-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 158°C.

Пример 115. 6-н-Пропил-4-хлор-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

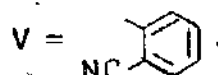
Формула (VIII): R_1 =н-пропил; R_2 =H;



Получают по способу работы примера 9. Кристаллы с т. пл. 95°C.

Пример 116. 6-н-Пропил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

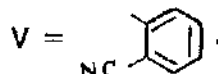
Формула (IX): R_1 =н-пропил; R_2 =H;



Получают по способу примера 12. Кристаллы с т. пл. 120°C.

Пример 117. 7-н-Пропил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-4,3-с/-пиримидин-3/2H/-он.

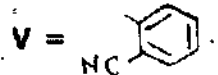
Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =H; $X=CO_2$; $Y=NH$; $X-Y$ = простая связь;



Получают по способу работы примера 15. Кристаллы с т. пл. 124°C.

Пример 118. 7-н-Пропил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-4,3-с/-пиримидин-2/3H/-он.

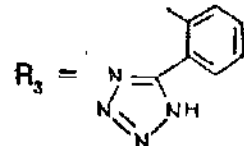
Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =H; $X=NH$; $Y=CO$; $X-Y$ = простая связь;



Получают по способу работы примера 18. Кристаллы с т. пл. 199°C.

Пример 119. 7-н-Пропил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-4,3-с/-пиримидин-2/3H/-он.

Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =H; $X=NH$; $Y=CO$; $X-Y$ = простая связь;

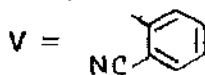


Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 190-192°C.

Пример 120. 7-н-Пропил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-4,3-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =H;

5 $X=N$; $Y=CH$; $X-Y$ = двойная связь;



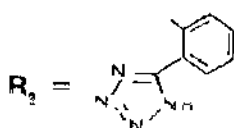
10

Получают по способу примера 69 и примера 70. Кристаллы с т. пл. 104°C.

Пример 121. 7-н-Пропил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-тетразол-4,3-с/-пиримидин.

Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =H; $X=N$; $Y=CH$; $X-Y$ = двойная связь;

20



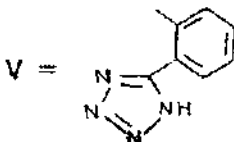
25

Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 131-133°C.

Пример 122. 6-н-Бутил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

Формула (IX): R_1 =н-бутил; R_2 =метил;

30



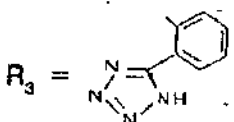
35

Получают по способу примера 67. Кристаллы с т. пл. 166°C.

Пример 123. 7-н-Бутил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-4,3-с/-пиримидин.

Формула (I): R_1 =н-бутил; R_2 =метил; $X=CH$; $Y=N$; $X-Y$ = двойная связь;

45



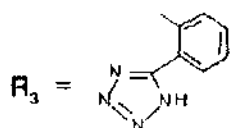
50

Получают по способу примера 72, очищают путем хроматографии на силикагеле путем элюирования с помощью дихлорметана с метанолом 95/5 (2-ой элюируемый продукт). Кристаллы с температурой плавления 185-186°C.

55

Пример 124. 7-н-Бутил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-4,3-с/-пиримидин.

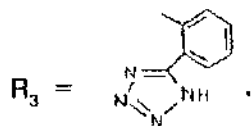
Формула (I): R_1 =н-бутил; R_2 =метил; $Y=CH$; $X=N$; $X-Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 123, очищают путем хроматографии на силикагеле с помощью дихлорметана с метанолом в соотношении 95/5 в качестве элюирующего средства (1-ый элюируемый продукт). Кристаллы с т. пл. 172–173°C.

Пример 125. 7-н-Бутил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-3-меркапто-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин.

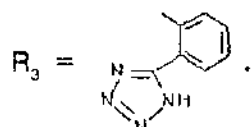
Формула (I): R_1 =н-бутил; R_2 =метил; X =C-SH; Y =N; X — Y = двойная связь;



5,9 г 6-н-бутил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-пиримидина, полученного в примере 122, добавляют к смеси, содержащей 3,1 мл сероуглерода, 1,4 г гидроксида натрия, 36 мл метанола и 2 мл воды. Эту смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, затем выпаривают досуха; добавляют 80 мл этанола и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение часа, после чего концентрируют под вакуумом, обрабатывают водой, подкисляют соляной кислотой и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу выпаривают и остаток хроматографируют на силикагеле с помощью смеси дихлорметана с метанолом 95/5 в качестве элюирующего средства, получая 3,2 г 7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-3-меркапто-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 172–173°C.

Пример 126. 7-н-Бутил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-3-меркапто-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

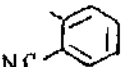
Формула (I): R_1 =н-бутил; R_2 =метил; X =N; Y =C-SH; X — Y = двойная связь;



2,7 г 7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-3-меркапто-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидина, растворяют в 100 мл воды и 0,6 г гидроксида натрия. Смеси кипятят с обратным холодильником в течение 3-х часов, затем охлаждают и подкисляют концентрированной соляной кислотой и экстрагируют дихлорметаном. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле смесью дихлорметана с метанолом 95/5 в качестве элюирующего средства, получая 1 г 7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-2-меркапто-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 135–137°C.

Пример 127. {7-н-Бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-окси-этанол.

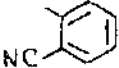
Формула (XII): R_1 =н-бутил; R_2 =метил;

25 X =N; Y =C-OCH₂-CH₂OH; V = 

Получают по способу работы примера 27 из 2-бромэтанола. Масло используют в дальнейшем таким, какое есть.

Пример 128. {7-н-Бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-2-окси-этанола-ацетат.

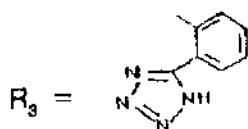
Формула (XII): R_1 =н-бутил; R_2 =метил; X =N; Y =C-OCH₂-CH₂-O-CO-CH₃; X — Y =

двойная связь; V = 

4,4, г {7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-2-окси-этанола, полученного в примере 127, в 45 мл уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником в течение 2-х часов. Смесь затем выпаривают досуха с получением 5 г {7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-2-окси-этанол-ацетата в виде масла, используемого таким, какое есть, для последующего.

Пример 129. {7-н-Бутил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-2-оксизтанол-ацетат.

Формула (I): R_1 =н-бутил; R_2 =ме-
тан; X =N; Y =C-OCH₂-CH₂-O-CO-CH₃;



Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 141–143°C.

Пример 130. {7-н-Бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-меркаптоэтилацетат.

Формула (XII): R_1 =н-бутил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-SCH_2-CO_2C_2H_5$; $X\text{---}Y$ = двой-

ная связь; $V = \text{—} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{NC} \end{array}$

Получают по способу работы примера 27 из этилбромацетата и 7-н-бутил-5-метил-2-меркапто-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидина. Кристаллы с т. пл. 93°C.

Пример 131. {7-н-Бутил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-меркаптоэтилацетат.

Формула (I): R_1 =н-бутил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-SCH_2-CO_2C_2H_5$; $X\text{---}Y$ = двой-

ная связь; $R_3 = \text{—} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{N} \text{---} \text{N} \\ | \quad | \\ \text{N} \quad \text{NH} \end{array}$

Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 155–156°C.

Пример 132. {7-н-Бутил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-2-меркаптоэтилацетат.

Формула (I): R_1 =н-бутил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-SCH_2CH_2-O-CO-CH_3$; $X\text{---}Y$ =

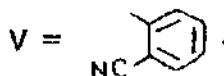
двойная связь; $R_3 = \text{—} \begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{N} \text{---} \text{N} \\ | \quad | \\ \text{N} \quad \text{NH} \end{array}$

Получают по способу работы примера 27 из 2-бром-этанол-ацетата и 7-н-бутил-5-метил-2-меркапто-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидина, полученного в примере 126. Кристаллы с т. пл. 173–175°C.

Пример 133. 6-н-Пропил-2-этил-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

Формула (VII): R_1 =н-пропил; R_2 =этил;

5



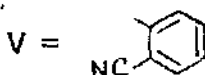
10

Получают по способу работы примера 6. Кристаллы с т. пл. 216.

Пример 134. 6-н-Пропил-2-этил-4-хлор-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

15

Формула (VIII): R_1 =н-пропил; R_2 =этил;



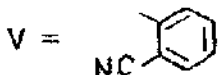
20

Получают по способу работы примера 9. Масло используется таким, какое есть, для последующего синтеза.

Пример 135. 6-н-Пропил-2-этил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

25

Формула (IX): R_1 =н-пропил; R_2 =этил;



30

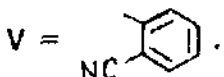
Получают по способу примера 12. Кристаллы с т. пл. 80°C.

Пример 136. 7-н-Пропил-5-этил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-он.

35

Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =этил; $X=CO$; $Y=NH$; $X\text{---}Y$ = простая связь;

40



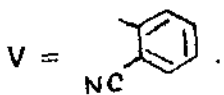
45

Получают по способу примера 15. Кристаллы с т. пл. 170°C.

Пример 137. 7-н-Пропил-5-этил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-он.

50

Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =этил; $X=NH$; $Y=CO$; $X\text{---}Y$ = простая связь;



55

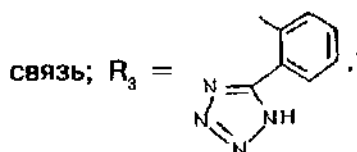
Получают по способу работы примера 18. Кристаллы с т. пл. 208°C.

Пример 138. 7-н-Пропил-5-этил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-

Получают по способу работы примера 79 из этил-изотиоцианатоацетата. Кристаллы с т. пл. 132°C.

Пример 148. {7-н-пропил-5-метил-8-[[2'-тетразол-5-ил]-бифенил-4-ил]-метил}-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-аминоэтилацетат.

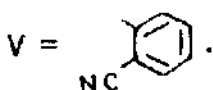
Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-NHCH_2CO_2C_2H_5$; $X\text{---}Y$ = двойная



Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 180-181°C.

Пример 149. {7-этил-5-метил-8-[[2'-циано-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-этилкарбоксилат.

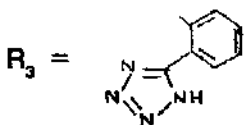
Формула (II): R_1 =этил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CO_2C_2H_5$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 108. Кристаллы с т. пл. 160°C.

Пример 150. {7-этил-5-метил-8-[[2'-тетразол-5-ил]-бифенил-4-ил]-метил}-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-этилкарбоксилат.

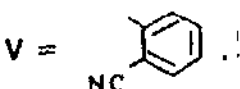
Формула (I): R_1 =этил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CO_2C_2H_5$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 207-208°C.

Пример 151. 7-н-Пропил-5-метил-2-метоксиметил-8-[[2'-циано-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CH_2OCH_3$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;

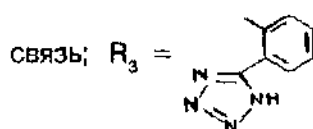


Получают по способу работы примера 108 из хлорангидрида 2-метоксиуксусной

кислоты. Масло используется в дальнейшем таким, какое есть.

Пример 152. 7-н-Пропил-5-метил-2-метоксиметил-8-[[2'-тетразол-5-ил]-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

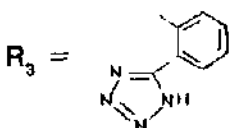
Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CH_2-OCH_3$; $X\text{---}Y$ = двойная



Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 130-131°C.

Пример 153. {7-Этил-5-метил-8-[[2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-карбоновая кислота.

Формула (I): R_1 =этил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CO_2H$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



2,2 г {7-этил-5-метил-8-[[2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2-ил} этилкарбоксилата, полученного в примере 150, растворяют в 50 мл воды, содержащей 0,56 г гидроксида натрия. Смесь нагревают при 80°C в течение 3-х часов, затем охлаждают и подкисляют путем барботирования диоксида серы. Образовавшиеся кристаллы отсасывают, промывают эфиром и этилацетатом, получая 1,4 г {7-этил-5-метил-8-[[2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2-ил}-карбоновой кислоты в виде кристаллов с т. пл. 194-198°C.

Пример 154. 3-Циклопропил-3-оксо-этилпропионат.

Формула (II): R_1 =циклопропил; R_6 =этил.

Получают по способу работы примера 1. Масло с т. кип. 115-118°C /20 мм рт. ст.

Пример 155. 2-[[2'-Циано-бифенил-4-ил]-метил]-3-циклопропил-3-оксо-этилпропионат.

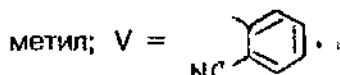
Формула (IV): R_1 =циклопропил; R_6 =

этил; $V =$

Получают по способу работы примера 3. Масло используется в дальнейшем таким, какое есть.

Пример 156. 6-Циклопропил-2-метил-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)метил]-пиримидин.

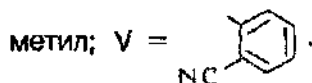
Формула (VII): R_1 = циклопропил; R_2 =



Получают по способу работы примера 6. Кристаллы с т. пл. 230°C.

Пример 157. 6-Циклопропил-2-метил-4-хлор-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)метил]-пиримидин.

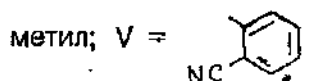
Формула (VIII): R_1 = циклопропил; R_2 =



Получают по способу работы примера 9. Масло используется в дальнейшем таким, какое есть.

Пример 158. 6-Циклопропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

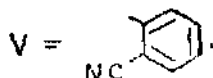
Формула (IX): R_1 = циклопропил; R_2 =



Получают по способу работы примера 12. Кристаллы с т. пл. 170°C.

Пример 159. 7-Циклопропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-4,3-с/-пиримидин-3/2H/-он.

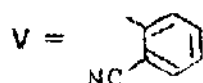
Формула (XII): R_1 = циклопропил; R_2 = метил; $X=CO$; $Y=NH$; $X-Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 15. Кристаллы с т. пл. 204°C.

Пример 160. 7-Циклопропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-1,5-с/-пиримидин-2/3H/-он.

Формула (XII): R_1 = циклопропил; R_2 = метил; $Y=CO$; $X=NH$; $X-Y$ = простая связь;

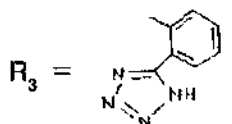


Получают по способу работы примера 18. Кристаллы с т. пл. 270°C.

Пример 161. 7-Циклопропил-5-метил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил-1,2,4-триазол-1,5-с/-пиримидин-2/3H/-он.

Формула (I): R_1 = циклопропил; R_2 = метил; $Y=CO$; $X=NH$; $X-Y$ = двойная связь;

10



15

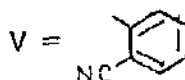
Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 264-265°C.

Пример 162. 7-Циклопропил-2,5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-1,5-с/-пиримидин.

20

Формула (XII): R_1 = циклопропил; R_2 = метил; $Y=C-CH_3$; $X=N$; $X-Y$ = двойная связь;

25



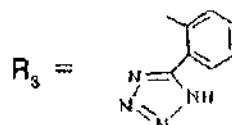
30

Получают по способу работы примера 73. Кристаллы с т. пл. 120°C.

Пример 163. 7-Циклопропил-2,5-диметил-8-[(2'-тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил-1,2,4-триазол-1,5-с/-пиримидин.

Формула (I): R_1 = циклопропил; R_2 = метил; $Y=C-CH_3$; $X=N$; $X-Y$ = двойная связь;

35



40

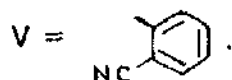
Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 186-188°C.

Пример 164. 6-н-Пропил-2-метоксиметил-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

45

Формула (VII): R_1 = н-пропил; $R_2 = CH_2OCH_3$;

50

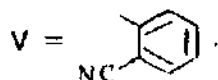


55

Получают по способу работы примера 6 из метоксиацетамидинхлоргидрата, который можно получать согласно ссылке: С. А. 63, Р 9963е. Кристаллы с т. пл. 134°C.

Пример 165. 6-н-Пропил-2-метоксиметил-4-хлор-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

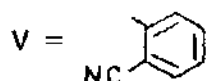
Формула (VIII): $R_1=n$ -пропил; $R_2=CH_2OCH_3$;



Получают по способу примера 9. Масло используется в дальнейшем таким, какое есть.

Пример 166. 6-н-Пропил-2-метоксиметил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

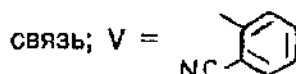
Формула (IX): $R_1=n$ -пропил; $R_2=CH_2OCH_3$;



Получают по способу работы примера 12. Масло, используемое таким, какое есть, для последующего.

Пример 167. 7-н-Пропил-5-метоксиметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-он.

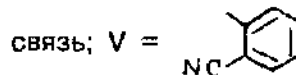
Формула (XII): $R_1=n$ -пропил; $R_2=CH_2OCH_3$; $X=CO$; $Y=NH$; $X\text{---}Y$ = простая



Получают по способу работы примера 15. Кристаллы с т. пл. 108°C.

Пример 168. 7-н-Пропил-5-метоксиметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-он.

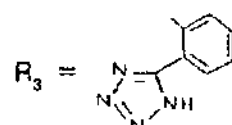
Формула (XII): $R_1=n$ -пропил; $R_2=CH_2OCH_3$; $Y=CO$; $X=NH$; $X\text{---}Y$ = простая



Получают по способу работы примера 18. Масло, используемое впоследствии таким, какое есть.

Пример 169. 7-н-Пропил-5-метоксиметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-он.

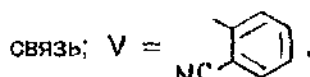
Формула (I): $R_1=n$ -пропил; $R_2=CH_2OCH_3$; $Y=CO$; $X=NH$; $X\text{---}Y$ = простая связь;



Получают по способу примера 19. Кристаллы с т. пл. 166–168°C.

Пример 170. 7-н-Пропил-5-метоксиметил-2-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

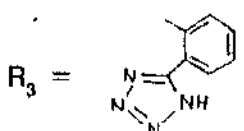
Формула (XII): $R_1=n$ -пропил; $R_2=CH_2OCH_3$; $Y=C-CH_3$; $X=N$; $X\text{---}Y$ = двойная



Получают по способу работы примера 73. Масло, используемое таким, какое есть, для последующего.

Пример 171. 7-н-Пропил-5-метоксиметил-2-метил-8-[[2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

Формула (I): $R_1=n$ -пропил; $R_2=CH_2OCH_3$; $Y=C-CH_3$; $X=N$; $X\text{---}Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 137–138°C.

Пример 172. 4-/3-Циано-2-тиенил-/бензил-бромид.

А. 4'-Метил-4-хлор-бутирофенон.

53 мл толуола и 70,5 г хлорангидрида 4-хлор-масляной кислоты растворяют в 100 мл дихлорэтана и раствор при 10°C добавляют к суспензии 74 г хлорида алюминия в 200 мл дихлорметана. Затем оставляют температуру повышаться в течение 4-х часов, смесь обрабатывают ледяной водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом, получая 96,9 г.

4'-Метил-4-хлор-бутирофенола в виде масла, используемого таким, какое есть, для дальнейшего.

Б. α -Хлор- β -(2-хлор-этил)-4-метил-циннамальдегид.

130 мл оксихлорида фосфора медленно, при 0°C, добавляют к 130 мл диметилформамида, затем прикапывают 117,5 г 4'-метил-4-хлорбутирофенона, полученного в п. А, в виде раствора в 50 мл диметилформамида. Смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, после чего при 50°C в течение 2-х часов, и при 70°C в течение 1 часа. Смесь затем выливают на лед и экстрагируют эфиром, эфирную фазу про-

мывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат над сульфатом натрия и выпаривают под вакуумом, получая 133,8 г α -хлор- β -/2-хлор-этил/-4-метил-циннамальдегида в виде масла, используемого таким, какое есть, для последующего.

В. 2-/4-Метил-фенил/-4,5-дигидро-3-тиофен-карбоксальдегид.

15,9 г α -хлор- β -/2-хлор-этил/-4-метилциннамальдегида, полученного в п. Б и 22 г сульфида натрия /9 H_2O / добавляют к 200 мл ТГФ. Добавляют достаточное количество воды, чтобы сульфид натрия полностью растворился, и смесь после этого кипятят с обратным холодильником в течение 3-х часов, охлаждают, затем обрабатывают эфиром. Органическую фазу декантируют, промывают, затем высушивают над сульфатом магния, и выпаривают под вакуумом, получая 13,5 г 2-/4-метил-фенил/-4,5-дигидро-3-тиофен-карбоксальдегида в виде масла, используемого впоследствии таким, какое есть.

Г. 2-/4-Метил-фенил/-3-циано-4,5-дигидро-тиофен.

15 г 2-/4-метил-фенил/-4,5-дигидро-3-тиофен-карбоксальдегида, полученные в п. В, и 6,5 г гидроксиламинхлоргидрата смешивают в 40 мл этанола и 10 мл воды. Добавляют раствор 4,7 г карбоната натрия в 10 мл воды. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение полутора часа, после чего экстрагируют эфиром. Эфирную фазу промывают водой, потом сушат над сульфатом натрия и выпаривают под вакуумом, получая 15,2 г смолообразного остатка желтого цвета. К этому остатку добавляют 13 мл уксусного ангидрида и смесь слегка нагревают, в результате она темнеет и становится жидкой. Смесь затем кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, затем выливают на лед и экстрагируют дихлорметаном и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом, полученный остаток хроматографируют на силикагеле в дихлорметане, получая 10 г 2-/4-метил-фенил/-3-циано-4,5-дигидро-тиофена в виде масла, используемого для дальнейшего таким, какое есть.

Д 2-/4-Метил-фенил/-3-циано-тиофен.

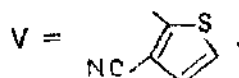
49,9 г 2-/4-метил-фенил/-3-циано-4,5-дигидро-тиофена /получен в п.Г/ растворяют в 200 мл четыреххлористого углерода и смесь кипятят с обратным холодильником и, по истечении двух часов, прикапывают 11 г брома в виде раствора в 200 мл четыреххлористого углерода. Кипяче-

ние с обратным холодильником продолжают вплоть до прекращения выделения бромоводородной кислоты, затем растворитель удаляют под вакуумом. Остаток обрабатывают 200 мл безводного тетрагидрофурана и добавляют 28 г трет.-бутилата калия. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение часа, затем охлаждают и добавляют воду и хлорид натрия и экстрагируют эфиром. Органическую фазу выпаривают под вакуумом, получая 31,8 г 2-/4-метилфенил/-3-циано-тиофена в виде масла, используемого далее таким, какое есть.

Е. 4-/3-Циано-тиенил-2-ил/ бензилбромид.

24,5 г 2-/4-метил-фенил/-3-циано-тиофена, полученные в Д, растворяют в 200 мл четыреххлористого углерода. Добавляют 21,9 г N-бромсукцинимид, а также 0,1 г пероксида бензоила. Смесь кипятят с обратным холодильником 24 часа. Кристаллы сукцинимиды отфильтровывают и растворитель выпаривают под вакуумом. Остаток обрабатывают смесью гексана с этилацетатом и раствор выдерживают 24 часа в холодильнике. Образовавшиеся кристаллы отсасывают и получают 14 г 4-/3-циано-тиенил-2-ил/-бензилбромида в виде кристаллов с т. пл. 80°C.

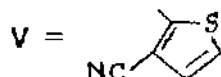
Пример 173. 2-[4-(3-Циано-тиенил-2-ил)-бензил]-3-оксо-гексаноат формула (IV): $R_1=n$ -пропил; $R_6=$ этил;



11 г 3-оксо-этилгексаноата растворяют в 150 мл тетрагидрофурана. Добавляют 12,9 г 4-/3-циано-тиенил-2-ил/-бензил-бромида и 6,1 г бромида лития и смесь перемешивают при комнатной температуре. Затем прикапывают 24,2 мл диизопропилэтиламина. По окончании добавления реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24-х часов. После выпаривания под вакуумом полученный остаток обрабатывают водой, затем экстрагируют хлороформом. Органическую фазу сушат, затем выпаривают под вакуумом. Избыток этил-3-оксо-гексаноата удаляют с помощью лопастного насоса. Таким образом получают 16,4 г 2-[4-/3-циано-тиенил-2-ил/-бензил]-3-оксо-этилгексаноата в виде бледно-желтого масла, которое используют далее таким, какое есть.

Пример 174. 6-н-Пропил-2-метил-4-окси-5-[4-(3-циано-тиенил-2-ил)-бензил]-пиримидин.

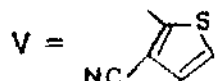
Формула (VII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил;



0,23 г натрия растворяют в 10 мл этанола. К этому раствору добавляют 1 г ацетамидинхлоргидрата и смесь перемешивают 5 минут при комнатной температуре. Затем добавляют 2,4 г 2-[4-(3-цианотиенил-2-ил)-бензил]-3-оксоэтилгексаноата и смесь перемешивают 48 часов при комнатной температуре, затем 3 часа при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения добавляют подкисленную соляной кислотой воду и оставляют осадаться твердое вещество. Этот осадок отсасывают, промывают водой, затем небольшим количеством эфира и сушат. Таким образом получают 1,4 г δ-н-пропил-2-метил-4-окси-5-[4-(3-цианотиенил-2-ил)-бензил]-пиримидина в виде кристаллов белого цвета с т. пл. 180°C.

Пример 175. 6-н-Пропил-2-метил-4-хлор-5-[4-(3-цианотиенил-2-ил)-бензил]-пиримидин.

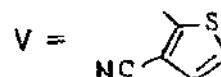
Формула (VIII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил;



1,6 г 6-н-пропил-2-метил-4-окси-5-[4-(3-цианотиенил-2-ил)-бензил]-пиримидина суспендируют в 1,7 мл оксихлорида фосфора. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 7 часов, затем концентрируют под вакуумом. Полученный остаток растворяют в дихлорметане, затем промывают водным раствором карбоната натрия. Органическую фазу затем сушат, потом выпаривают. Получают таким образом 1,8 г 6-н-пропил-2-метил-4-хлор-5-[4-(3-цианотиенил-2-ил)-бензил]-пиримидина в виде масла, используемого далее таким, какое есть.

Пример 176. 6-н-Пропил-2-метил-4-гидразино-5-[4-(3-цианотиенил-2-ил)-бензил]-пиримидин.

Формула (IX): R_1 =н-пропил; R_2 =метил;

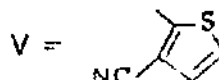


Получают по способу работы примера 12. Масло, используемое далее таким, какое есть.

Пример 177. 7-н-Пропил-5-метил-8-[4-(3-цианотиенил-2-ил)-бензил]-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-он.

Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил;

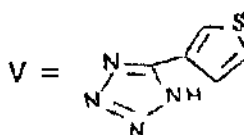
5 X=CO; Y=NH; X—Y = простая связь;



Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 170°C.

Пример 178. 7-н-Пропил-5-метил-8-[3-(тетразол-5-ил)-тиенил-2-ил]-бензил]-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-он.

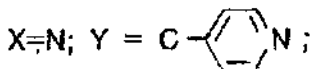
Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; X=CO; Y=NH; X—Y = простая связь;



Получают по способу работы примера 19. Кристаллы с т. пл. 240–242°C.

Пример 179. 7-н-Пропил-5-метил-2-(4-пиридил)-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил;

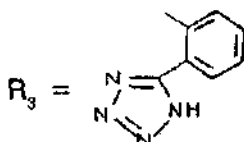


35 X—Y = двойная связь; V =

Получают по способу работы примера 40 108 из хлорангидрида 4-пиридинкарбоновой кислоты. Кристаллы с т. пл. 166°C.

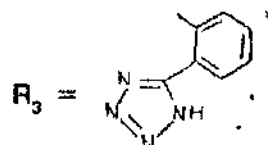
Пример 180. 7-н-Пропил-5-оксиметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-он.

Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =CH₂OH; Y=CO; X=NH; X—Y = простая связь;



1 г 7-н-пропил-5-метоксиметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-она, полученного в примере 169, растворяют в 50 мл стабилизированного амиле-ном хлороформа. Добавляют 0,7 мл триб-ромида бора и смесь перемешивают 8

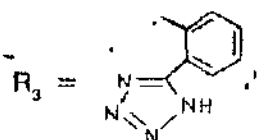
Формула (I): $R_1 = n\text{-пропил}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$,
 $Y = \text{C}-\text{CH}_3$; $X = \text{N}$; $X \text{---} Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 180 из 7-н-пропил-5-метоксиметил-2-метил-8-[[2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидина, полученного в примере 171. Кристаллы с т. пл. 190-191°C.

П р и м е р 182. 7-н-Пропил-2-оксиметил-5-метил-8-[[2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин.

Формула (I): $R_1 = n$ -пропил; $R_2 = CH_3$;
 $Y = C-CH_2OH$; $X = N$; $X \text{---} Y$ = двойная связь;

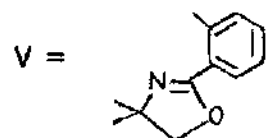


Получают по способу работы примера 180 из 7-н-пропил-2-метоксиметил-5-метил-8-[[2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидина, полученного в примере 152.

Кристаллы с т. пл. 226–227°C.

Пример 183. [2'-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил)-бифенил-4-ил]-2-метил-3-оксо-этилгексаноат.

Формула (IV): R₁=н-пропил; R₂=этил;



Получают по способу работы примера 3 из 4'-бромметил-2-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил) -бифенил-хлоргидрата, используя дополнительно один эквивалент N,N-диизопропилэтиламина, чтобы выделить *in situ* хлоргидрат.

Масло, хроматографируемое на силикагеле с помощью хлороформа с пентаном в качестве элюирующего средства в соотношении 70/30 и используемое далее таким, какое есть.

Получение 4'-бромметил-2-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил) -бифенилхлоргидрата.

А/. 4-Метоксиметил-бромбензол.

100 г 4-бром-бензолбромидра растворяют в 250 мл метанола. Добавляют раствор метилата натрия, полученный путем растворения 10 г натрия в 500 мл метанола, и смесь перемешивают 3 часа при комнатной температуре. Метанол выпаривают и остаток обрабатывают эфиром и промывают водой, эфирную фазу сушат над сульфатом магния, и выпаривают до суха, остаток перегоняют под вакуумом, получая 74,3 г 4-метоксиметил-бромбензола в виде масла с т. кип. 112-114°C / 20 мм рт. ст.

Б/г. 4'-Метоксиметил-2-/4,4-диметил-оксазолин-2 -ил/бифенилхлоргидрат.

7,5 г-магния в стружках суспендируют в 15 мл безводного тетрагидрофурана. Прикапывают раствор 49 г 4-метоксиметил-бромбензола, полученного в А/. в 50 мл безводного тетрагидрофурана, чтобы поддерживалась температура ниже 40°C. Когда весь магниий исчезнет, прикапывают раствор 28 г 2-/4,4-диметил-оксазолин-2-ил-/метоксибензола, полученного соглас-

ную метоксисоединения, полученного согласно ссылке: Meyers A.Z., Mihelich E.D., J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, /25/, 7383, в 100 мл безводного тетрагидрофурана, поддерживая температуру ниже 50°C. Смесь затем перемешивают 2 часа при комнатной температуре и оставляют стоять 48 часов.

Растворитель затем концентрируют, наполняют, под вакуумом и остаток выливают в 1,5 л насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагируют эфиром, промы-

вают водой, затем органическую фазу сушат над сульфатом магния, после чего подкисляют добавлением соляно-кислого эфира. Смолообразный остаток оранжевого цвета, который образуется, деканти-

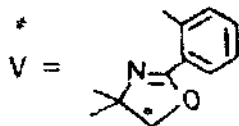
руют, затем обрабатывают водой и кристаллизуют, кристаллы промывают водой, затем эфиром, получая 26 г 4'-метоксиметил-2-/4,4-диметил-оксазолин-2-ил/-бифенил -хлоргидрата в виде кристаллов с т. пл. 108–110°C.

В/. 4'-Бромметил-2-/4,4-диметил-оксазолин-2-ил/-бифенил-хлоргидрат.

5 г 4'-метоксиметил-2-/4,4-диметил-оксазолин-2-ил/-бифенил-хлоргидрата, полученного в Б/, растворяют в 75 мл стабилизированного амиленом хлороформа и добавляют 3,2 мл трибромида бора, охлаждая до 0°C. Смесь перемешивают час при 0°C и промывают холодной водой. Органическую фазу декантируют, затем сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом, получая 5,2 г 4'-бромметил-2-/4,4-диметил-оксазолин-2-ил/-бифенил-хлоргидрата в виде кристаллов с т. пл. 126–127°C.

Пример 184. 6-н-Пропил-2-метил-4-окси-5-[[2'-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-пиримидин.

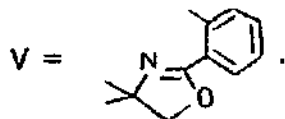
Формула (VII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил;



Получают по способу работы примера 6. Кристаллы с т. пл. 126°C.

Пример 185. 6-н-Пропил-2-метил-4-хлор-5-[[2'-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-пиримидин.

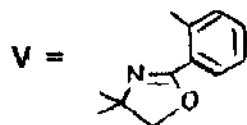
Формула (VIII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил,



1,5 г 6-н-пропил-2-метил-4-окси-5-[[2'-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-пиримидина, полученного в примере 184, растворяют в 3 мл тионилхлорида. Добавляют 0,1 мл диметилформамида и смесь перемешивают 1 час при комнатной температуре. Тионилхлорид выпаривают под вакуумом без нагревания, остаток промывают эфиром, затем подщелачивают раствором гидроксида аммония и промывают водой. Эфирную фазу выпаривают под вакуумом, получая 0,6 г 6-н-пропил-2-метил-4-хлор-5-[[2'-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-пиримидина в виде масла, используемого далее таким, какое есть.

Пример 186. 6-н-Пропил-2-метил-4-гидразино-5-[[2'-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-пиримидин.

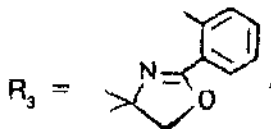
Формула (IX): R_1 =н-пропил; R_2 =метил;



Получают по способу работы примера 12. Масло, используемое далее таким, какое есть.

Пример 187. 7-н-Пропил-2,5-диметил-8-[[2'-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

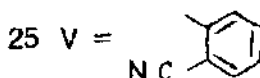
Формула (I): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CH_3$; $X-Y$ = двойная связь;



Получают по способу работы примера 73. Кристаллы с т. пл. 135–136°C.

Пример 188. 7-н-Пропил-2,5-диметил-8-[[2'-циано-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин.

Формула (XII): R_1 =н-пропил; R_2 =метил; $X=N$; $Y=C-CH_3$; $X-Y$ = двойная связь;



10 г 7-н-пропил-2,5-диметил-8-[[2'-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил)-бифенил-4-ил/метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидина, полученного в примере 187, растворяют в 50 мл пиридина и прикапывают 10 мл оксихлорида фосфора, поддерживая температуру ниже 15°C. Смесь затем нагревают 3 часа при 100°C, затем выпаривают под вакуумом и остаток вносят в смесь воды со льдом и экстрагируют хлороформом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом, получая 6 г 7-н-пропил-2,5-диметил-8-[[2'-циано-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидина в виде кристаллов с т. пл. 132°C. Это соединение идентично таковому примера 73.

Пример 189. 6-н-Пропил-2-метил-4-окси-пиримидин.

Формула (XIII): R_1 =н-пропил, $R_2=CH_3$.

Получают по способу работы примера 6, используя этилбутирилат и ацетамидинхлоргидрат в этаноле в присутствии этилата натрия. Кристаллы с т. пл. 95°C.

Пример 190. 6-н-Пропил-2-метил-4-хлор-пиримидин.

Получают по способу работы примера 9. Кристаллы с т. пл. 55°C.

Пример 191. 6-н-Пропил-2-метил-4-гидразино-пиримидин.

Получают по способу работы примера 12. Кристаллы с т. пл. 101°C.

Пример 192. 7-н-Пропил-5-метил-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-он.

Формула (XVII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 = CH_3$, $Y = NH$, $X = CO$, $X \text{---} Y$ = простая связь.

Получают по способу работы примера 15. Кристаллы с т. пл. 145°C.

Пример 193. 7-н-Пропил-5-метил-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-он.

Формула (XVII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 = CH_3$, $Y = C=O$, $X = NH$, $X \text{---} Y$ = простая связь.

В течение 20 часов кипятят с обратным холодильником 15,5 г 7-н-пропил-5-метил-1,2,4-триазол-/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-она, полученного в примере 192, в 100 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь затем выпаривают под вакуумом и полученный остаток кристаллизуют из диэтилового эфира. Отжатые кристаллы промывают диэтиловым эфиром и высушивают. Получают 12 г 7-н-пропил-5-метил-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-она в виде кристаллов с т. пл. 173°C.

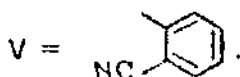
Пример 194. 7-н-Пропил-5-метил-8-бром-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-он.

Формула (XVI): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 = \text{метил}$, $Y = C=O$, $X = NH$, $X \text{---} Y$ = простая связь.

Перемешивают при комнатной температуре в течение 3-х часов раствор 10 г 7-н-пропил-5-метил-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-она, полученного в примере 193, в 120 мл уксусной кислоты, содержащей 12 г ацетата натрия, и к которому прикапан раствор 2,6 мл брома в 50 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь затем концентрируют под вакуумом, затем добавляют воду. Образовавшиеся кристаллы отсасывают, промывают водой и высушивают. Таким образом получают 7 г 7-н-пропил-5-метил-8-бром-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-она в виде кристаллов с т. пл. 221°C.

Пример 195. 7-н-Пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-он.

Формула (XII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 = \text{метил}$; $Y = C=O$; $X = NH$; $X \text{---} Y$ = простая связь;



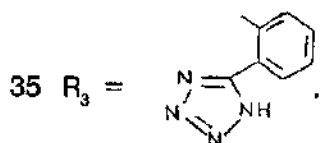
К раствору 14 г 4'-бромметил-2-циано-бифенила в 60 мл безводного тетрагидрофурана при комнатной температуре добавляют 7,5 г активированного порошка цинка. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4-х часов. За-

тем к реакционной смеси добавляют раствор 7 г 7-н-пропил-5-метил-8-бром-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-она, полученного в примере 194, в 40 мл безводного тетрагидрофурана, после чего добавляют раствор 527 мг трис-/дибензилиденацетон/-дипалладия /о/ и 1032 г три-о-толуолфосфина в 30 мл безводного тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают 1 час при комнатной температуре, затем кипятят с обратным холодильником 3 часа и перемешивают еще 20 часов при комнатной температуре. В реакционную смесь после этого добавляют воду и экстрагируют хлороформом, промывают водой, высушивают и выпаривают.

Полученный остаток хроматографируют на силикагеле с помощью смеси хлороформ/метанол 9/1 в качестве элюирующего средства с получением 3,95 г 7-н-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-она в виде кристаллов с т. пл. 215–216°C. Это соединение идентично таковому примеру 18.

Пример 196. 7-н-Пропил-5-гидразино-8-[[2-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол-/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-он.

Формула (I): $R_1 = n$ -пропил; $R_2 = NH-NH_2$; $X = NH$; $Y = CO$; $X \text{---} Y$ = простая связь;



В течение 3,5 часов кипятят с обратным холодильником раствор 14,1 г 7-н-пропил-5-метилтио-8-[[2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол/4,3-с/-пиримидин-3/2Н/-она, полученного в примере 105, и 30 мл гидразингидрата в 100 мл 2-метокси-этанола. Реакционную смесь затем концентрируют под вакуумом, добавляют воду и нейтрализуют путем барботирования диоксида серы, образовавшиеся кристаллы отсасывают, промывают водой и высушивают. Получают 9 г 7-н-пропил-5-гидразино-8-[[2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол/1,5-с/-пиримидин-2/3Н/-она в виде кристаллов с т. пл. 287–288°C.

55 Фармакологические исследования
I. Принцип

Сродство соединений, полученных в примерах, к рецепторам ангиотензина оценивают по способу сдвига радиолиганда, специфически связанного с надпочечными рецепторами ангиотензина II, у крысы.

II. Способ работы

Аликвотную часть гомогенизата надпочечников крысы инкубируют в присутствии единственной концентрации [125 I]-SIAH [Sar¹, Tyr⁴, Ile⁸ -ангиотензин II]

антагониста рецепторов ангиотензина II и двух концентраций исследуемых соединений / 10^{-5} M, 10^{-7} M/, в течение 60 минут при 25°C.

Реакцию завершают добавлением буфера, затем быстрым фильтрованием через фильтры из стеклобумаги. Неспецифическую связь определяют в присутствии ангиотензина II.

III. Результаты

Результаты выражены, для каждой из концентраций, в процентах сдвига радиоллиганды, специфически связанной с надпочечными рецепторами ангиотензина II, и сведены в таблицу.

Токсикология

Продукты описанных примеров, после введения орально, обладают отличной толерантностью. Их летальная доза 50 (ЛД₅₀) у крысы составляет выше 300 мг/кг.

Исследуемые соединения обладают хорошим сродством к рецепторам ангиотензина II. На этом основании их можно использовать с успехом в различных патологиях, где задействован ангиотензин II, в особенности для лечения артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, заболеваний артериальной стенки.

Ниже приводятся возможные формы фармкомпозиций.

А) Сухие желатиновые капсулы, содержащие 50 мг активного вещества: желатиновая капсула размера № 1.

Ингредиенты:

-5-метил-7-пропил-8[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил] 1,2,4-триазол [1,5-с]-пиримидин-2(3H)-он: 50 мг

- стеарат магния: 10 мг

- лактоза: 140 мг.

Б) Таблетки, содержащие 50 мг активного вещества.

Ингредиенты:

-5-метил-7-пропил-8[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил] 1,2,4-триазол[1,5-с]-пиримидин-2(3H)-он: 50 мг

- микрокристаллическая целлюлоза: 400 мг

- преджелатинированный крахмал: 47,5 мг

- стеарат магния: 2,5 мг

В) Инъецируемые препараты, содержащие 10 мг активного вещества.

Ингредиенты:

-5-метил-7-пропил-8[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]1,2,4-триазол [1,5-с]-пиримидин-2(3H)-он: 10 мг

- инозитол: 100 мг

- бензиловый спирт: 20 мг.

Г) Свечи, содержащие 100 мг активного вещества.

Ингредиенты:

-5-метил-7-пропил-8[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]1,2,4-триазол [1,5-с]-пиримидин-2(3H)-он: 100 мг

- Воск AML 1900 мг.

Д) Глазные растворы, содержащие 1 мг/мл активного вещества.

Ингредиенты:

-5-метил-7-пропил-8[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]1,2,4-триазол[1,5-с]-пиримидин-2(3H)-он: 1 мг/мл

- двухосновный фосфат натрия: 10,4 мг/мл

- одноосновный фосфат натрия: 2,4 мг/мл

- дистиллированная вода: до 1 мл

- гидроксипропанолметилцеллюлоза:

30 5 мг/мл

- едкий натр: до pH 7,4.

Фармацевтические композиции, содержащие другие соединения по изобретению:

35 А) Сухие желатиновые капсулы, содержащие 50 мг активного вещества.

Ингредиенты:

-5-метил-7-пропил-8[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]1,2,4-триазол [1,5-с]-пиримидин-2(3H)-он: 50 мг

- стеарат магния: 10 мг

- лактоза: 140 мг

- желатиновая капсула размер № 1.

Б) Другие сухие желатиновые капсулы, содержащие 50 мг активного вещества.

Ингредиенты:

-2-амино-5-метил-7-пропил-8[[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазол[1,5-с]-пиримидин: 50 мг

- стеарат магния: 10 мг

- лактоза: 140 мг

- желатиновая капсула размер № 1.

Продукт примера	% сдвига маркированного лиганда	
	IE-5M	IE-7M
19	66	48
20	60	45
25	68	54
36	65	43
42	75	46
68	67	33
71	73	60
74	69	54
78	67	52
80	74	59
90	63	48
97	60	38
107	71	58
109	67	46
112	60	41
138	61	17
146	74	56
152	69	57

Упорядник

Техред М Келемеш

Коректор О Обручар

Замовлення 519

Тираж

Підписне

Державне патентне відомство України,
254655, ГСП, Київ-53, Львівська пл , 8

Відкрите акціонерне товариство "Патент", м. Ужгород, вул Гагаріна, 101