

(19) **KG** (11) **227** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(51)⁶ **C07D 487/04;**
A61K 31/505

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

к патенту Кыргызской Республики

(21) 940206.1

(22) 01.08.1994

(31) 9108486

(32) 05.07.1991

(33) FR

(46) 30.06.1998, Бюл. №2, 1998

(56) Патент GB №951652, кл. C 2C, 1964

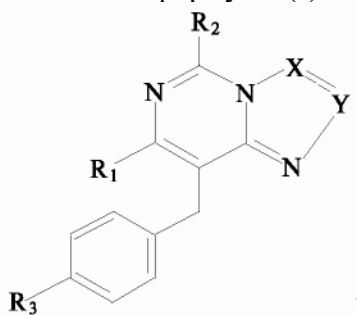
Патент GB №859287, кл. 2(3) CIF 4d 3, 1961

(71) (73) Лаборатуар Юпса (FR)

(72) Николь Брю-Маньез, Эрик Николэ, Жан-Мари Телон (FR)

(54) **Производные триазолопиримидина и фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью к рецепторам ангиотензина II**

(57) Изобретение относится к фармацевтической промышленности, а именно к производным триазолопиримидина общей формулы (I)



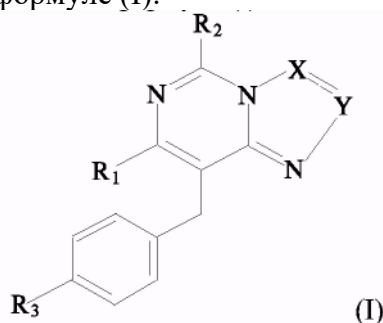
применяемым для лечения сердечнососудистых заболеваний, в особенности гипертонии, для лечения сердечной недостаточности и артериальных стенок. 2 с.п. и 6 з.п. ф-лы, 1 табл., 196 пр.

Изобретение относится к новым производным триазолопиримидина общей формулы (1) и к фармацевтическим композициям на их основе.

Рассматриваемое соединение обладает очень ценной фармакологической активностью в качестве антагониста по отношению к рецепторам ангиотензина II. В частности, они полезны для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности для

лечения гипертонии, для лечения сердечной недостаточности и для лечения артериальных стенок.

Производные триазолопиримидина и их таутомерные формы согласно изобретению отвечают общей формуле (I):

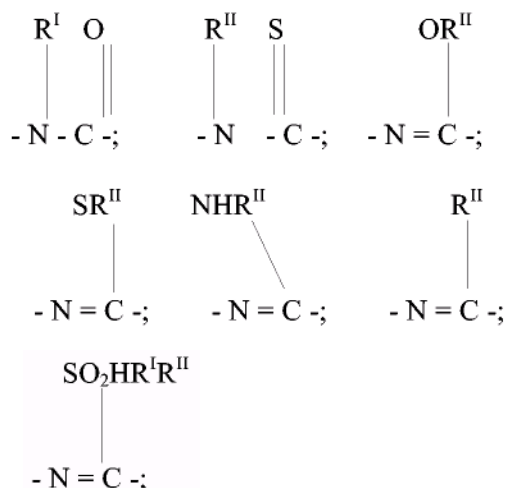


где

R_1 означает низший алкильный радикал с 1-6 атомами углерода или циклоалкильный радикал C_3-C_7 ,

R_2 означает атом водорода, низший алкильный радикал с 1-6 атомами, низший галогеноалкильный радикал с 1-6- C-атомами, группу $NR_4R_4^1$, группу $NH-NH_2$, группу $(CH_2)_m-OR_4$, $-(CH_2)_m-SR_4$, причем R_4 и R_4^1 одинаковые или разные, означают атом водорода, низший алкильный радикал с 1-6 C-атомами и «т» означает целое число 0-2.

Группа $-X \equiv Y-$ или $-Y \equiv X-$ означает один из следующих двухвалентных радикалов:



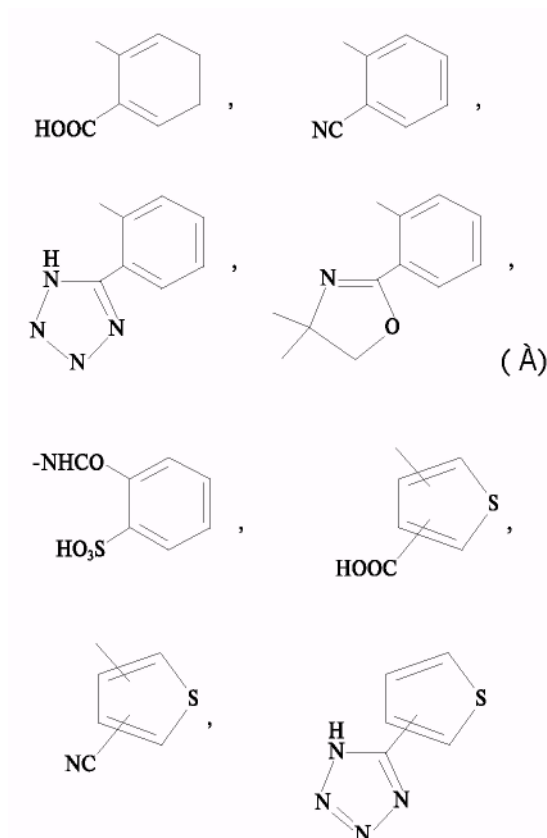
в которых R^I и R^{II} , одинаковые или разные, означают:

- атом водорода, низший алкильный радикал с 1-6 C-атомами, низший галогеналкильный радикал с 1-6 C-атомами,

- группу $(CH_2)_nCOOR_5$; $(CH_2)_n-O-R_5$; $(CH_2)_n-O-CO-R_5$; $(CH_2)_n-S-R_5$, причем «n» означает целое число 1-5, и R_5 представляет собой атом водорода или низший алкильный радикал с 1-6 C-атомами;

- фенильный, пиридинный, тиенильный или фурильный радикал;

R_3 означает группу NO_2 , NH_2 или один из следующих радикалов:



Вышеуказанные производные могут находиться во всех таутомерных формах и в виде солей присоединения, в особенности фармацевтически приемлемых солей присоединения.

В описании и формуле изобретения под низшим алкилом понимают углеводородную цепь, содержащую 1-6 атомов углерода, линейную или разветвленную. Низшим алкильным радикалом является, например, метильный, этильный, пропильный, изопропильный, бутильный, изобутильный, третбутильный, пентильный, изопентильный, гексильный, изогексильный радикал.

Под низшим галогеналкильным радикалом понимают алкильный радикал с 1-6 C-атомами, в котором 1-7 атомов водорода могут быть замещены 1-7 атомами галогена. Низшим галогеналкильным радикалом является, например, трифторметильный радикал, 2,2,2-трифторэтильный радикал, пентафторэтильный радикал, 2,2-дифтор-, 3,3,3-трифторпропильный радикал, гептафторпропильный радикал, хлорметильный или бромметильный радикал.

Под циклоалкильным радикалом с C_3 - C_7 понимают циклический насыщенный углеводородный радикал, предпочтительно циклопропильный, циклобутильный, циклогексильный или циклогептильный радикал.

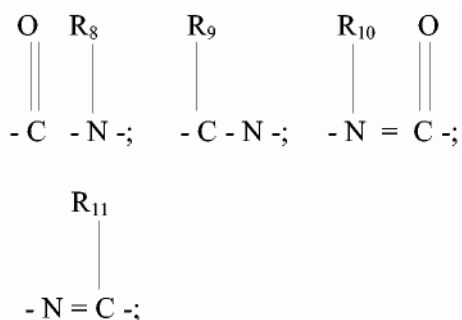
Под галогеном понимают атом хлора, брома, йода или фтора.

Изобретение относится в особенности к производным общей формулы (I), в которой:

R_1 означает низший алкильный радикал с 1-6 C-атомами или циклоалкильный радикал с C_3 - C_7 ,

R_2 означает атом водорода, низший алкильный радикал с 1-6 атомами, низший галогеноалкильный радикал с 1-6 C-атомами, группу $NH-NH_2$, группу $(CH_2)_m-OR_4$, $-(CH_2)_m-SR_4$, где означает атом водорода, низший алкильный радикал с 1-6 C-атомами и «m» означает целое число 0-2.

Совокупность $-X \equiv Y-$ означает радикал, выбранный из следующих двухвалентных радикалов:



в которых:

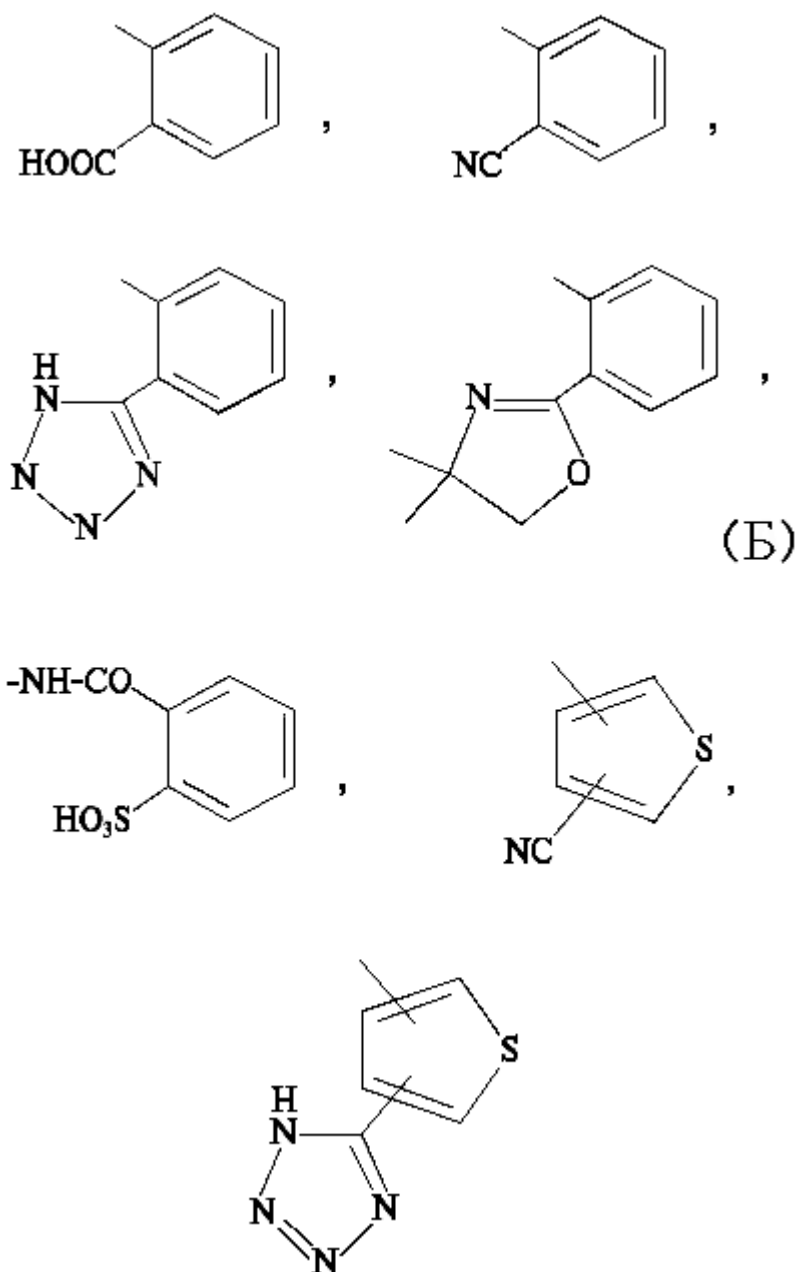
R_8 означает радикал, выбираемый из группы, включающей атом водорода, $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$; R_{12} ; $-(\text{CH}_2)_n\text{COO R}_{12}$, где R_{12} означает низший алкильный радикал с 1-6 С-атомами и «n» означает целое число, равное 1 или 2.

R_9 означает атом водорода или радикал – SH,

R_{10} означает атом водорода или низший алкильный радикал с 1-6 С-атомами.

R_{11} означает радикал, выбираемый из группы, включающей атом водорода, низший алкильный радикал с 1-6 С-атомами, низший галогеноалкильный радикал с 1-6 С-атомами, фенильный радикал, пиридинильный радикал, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$; $-\text{OR}_{12}$; $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}_{12}$; $-\text{SH}$; $-\text{SR}_{12}$; $-\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_{12}$; $-\text{S}(\text{CH}_2)_n\text{OCOR}_{12}$; $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_{12}$; $-\text{NR}_{13}\text{R}_{14}$; $\text{SO}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{14}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$; $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}_{12}$; COOH ; COOR_{12} ; $(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$; $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_{12}$; где «n» и R_{12} имеют вышеуказанные значения, а R_{13} и R_{14} , одинаковые или разные, означают атом водорода или низший алкильный радикал с 1-6 С-атомами;

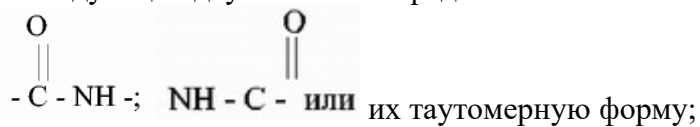
R_3 означает один из следующих радикалов:



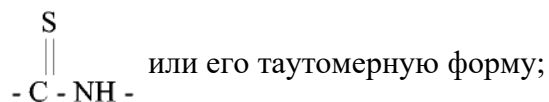
Согласно одному варианту осуществления, R_1 означает n-пропильную группу; согласно другому варианту осуществления R_1 означает n-бутильную группу; согласно следующему варианту осуществления R_1 означает этильную группу;

согласно одному варианту осуществления, R_2 означает метальную группу; согласно другому варианту осуществления R_2 означает этильную группу; согласно следующему варианту осуществления R_2 означает метоксиметильную группу;

согласно одному варианту осуществления совокупность $-X \equiv Y-$ означает один из следующих двухвалентных радикалов:



согласно другому варианту осуществления совокупность $-X \equiv Y-$ означает радикал



согласно следующему варианту осуществления совокупность $-X \equiv Y-$ означает

радикал $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}=\text{C} \end{array}$ или $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{N}=\text{C}- \end{array}$; согласно следующему варианту осуществления

совокупность $-X \equiv Y-$ означает радикал

$-\text{N}=\text{C}-$ или $-\text{N}=\text{C}-$

NH_2

NHCH_3

или его таутомерную форму;

согласно следующему варианту осуществления совокупность $-X \equiv Y-$ означает радикал

COOC_2H_5

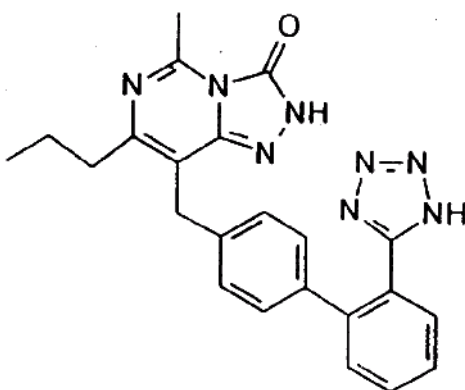
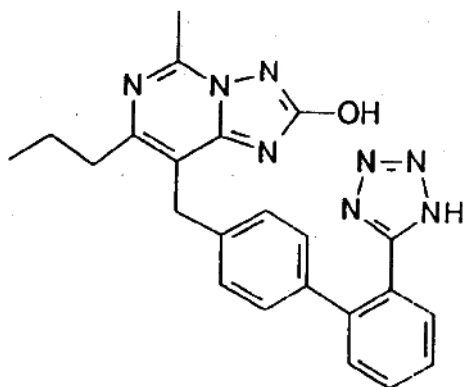
$\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$

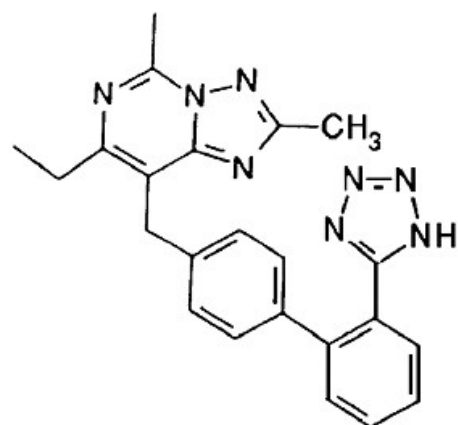
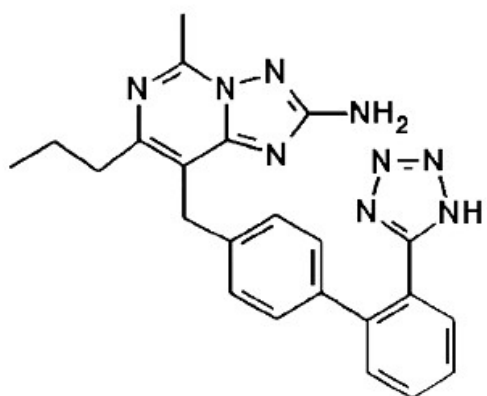
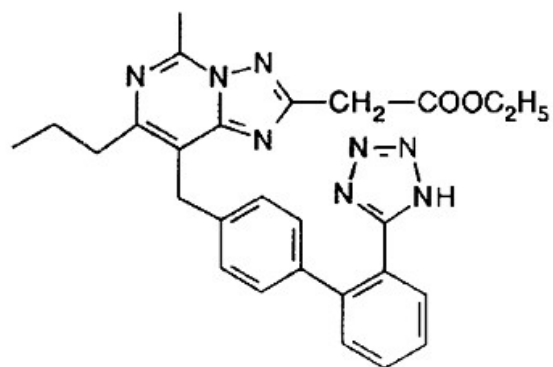
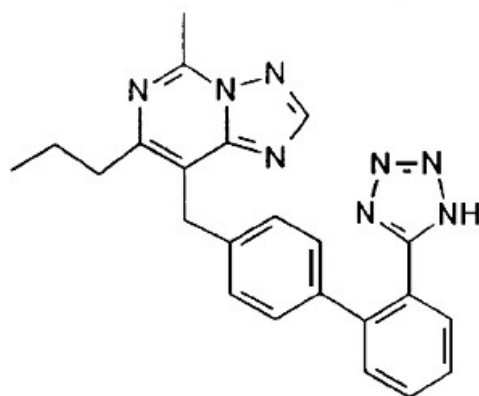
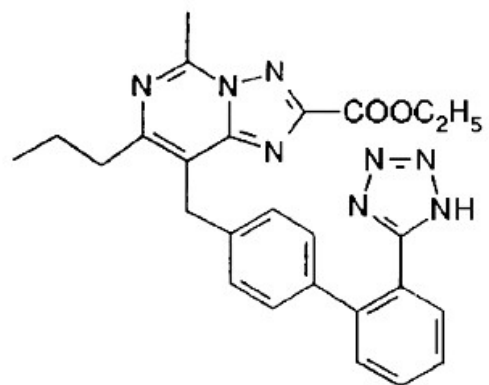
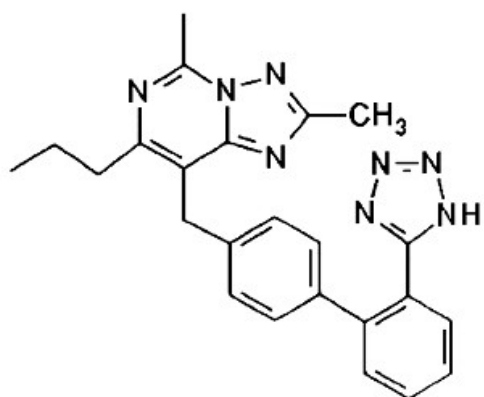
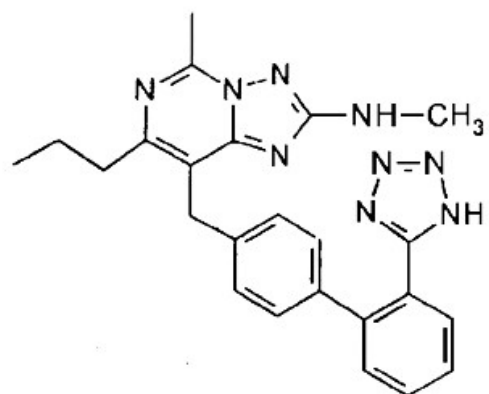
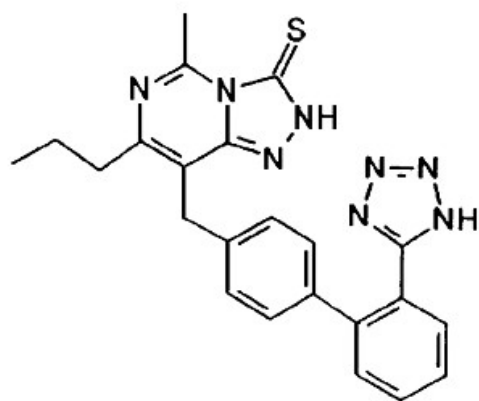
$\text{N}=\text{C}-$

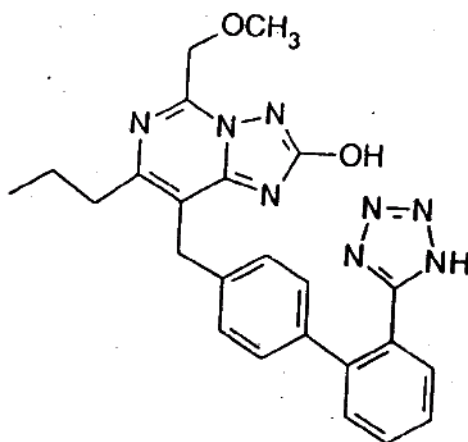
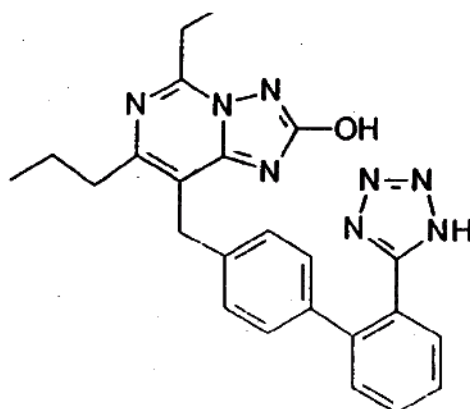
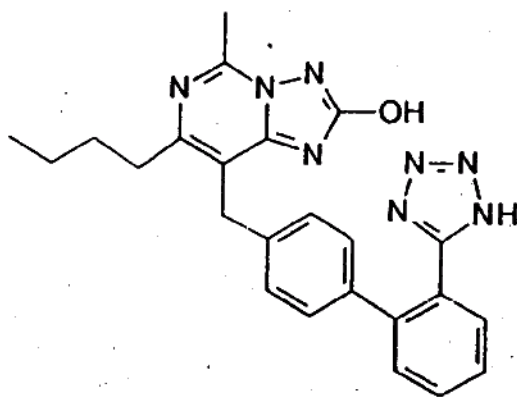
или $-\text{N}=\text{C}-$;

согласно одному варианту осуществления R_3 означает 2-(5-тетразолил)-фенильную группу.

Особенно предпочтительными соединения являются такие, которые выбираются среди продуктов формулы;

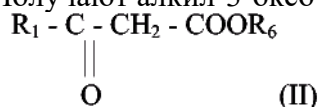






Согласно изобретению соединения формулы (I) могут быть получены согласно следующей последовательности реакций:

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

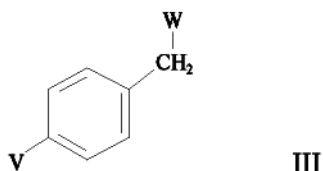


в которой R_1 имеет вышеуказанное значение и R_6 означает низший алкильный радикал, предпочтительно метил или этил, известным методом, например, таким, как реакция Клайзена, или кислотный метод Meldrum (эти методы можно найти в литературе по ссылкам:

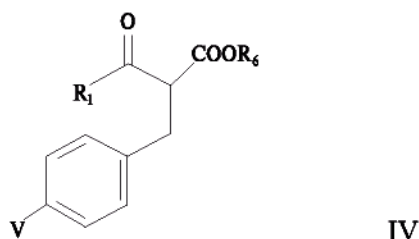
- Oikawa Y., Sugano K., Yonemitsu O., Journal Organic Chemistry, 1978, 43(10), 2087-88.
- Wierenga., Skulnick H. I., Journal Organic Chemistry . 1949, 44(2) 310-11,
- Houghton R.P., I Apham D.J. Synthesis 1982, 6,451-52.
- Bram G., Villkas M. Bull. Soc. Chim. France, 1964(5), 945-51).

Затем бензилируют полученное соединение формулы (II) соединением формулы

(III):

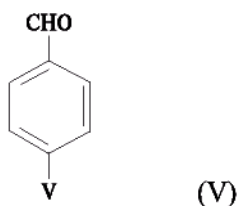


в присутствии основания, такого, как карбонат натрия или калия в ацетоне, алкоголяты натрия или калия в спирте, гидрид натрия или лития в растворителях, например, тетрагидрофуране, диоксане или диметилформамиде, при температуре 50-100°C, или в присутствии эквивалента хлорида или бромида лития и двух эквивалентов диизопропилатамина, при температуре 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 такое же значение, что и в формуле (III).

Соединения формулы (IV) также могут быть получены конденсацией альдегида формулы (V):



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

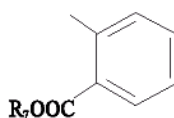
В более общем виде, методы получения соединений формулы (IV) можно найти в следующих источниках:

- Durgeshwari P, Chaudhury N. D.J. Ind. Chem. Soc. 1962, 39, 735-6;
- Zaugg H.E., Dunnegan D.A., Michaels K.J., Swett L.R. J. Org. Chem., 1961, 26, 644-51;
- Borries Kubel, Liebigs, Ann. Chem., 1980, 1392-1401;
- Ioffe T., Popov E.M., Vatsukov K.V., Tulikova E.K., Kabachnik M.I., Tetrahedron, 1962, 18, 923-940;
- Shepherd T.M., Chem. Ind. (London), 1970, 17, 567.

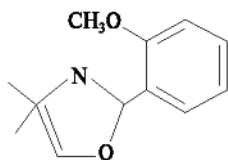
В формуле (III) W означает атом галогена, предпочтительно хлор или бром,

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

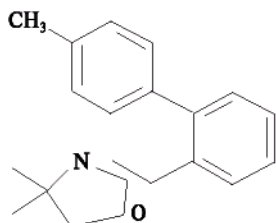
- V может означать группу



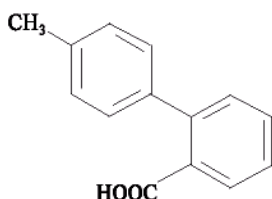
где R_7 означает низший алкильный или бензильный радикал, соединения с этой группой получают путем реакции n-бром-толуол-магния с соединением формулы:



с получением соединения формулы:



которое гидролизуют до получения соединения формулы:

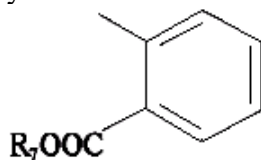


Описание работы трех вышеописанных стадий можно найти в источнике:

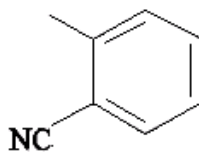
- Meyers A.I., Mihelich E.D. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, 7383.

Кислоту затем этерифицируют спиртом формулы R_7CH , где R_7 имеет вышеуказанное значение.

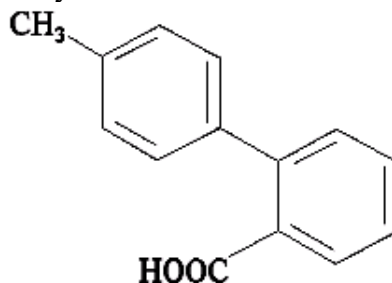
Затем эти производные бромруют или хлорируют, например N-бром-сукцинимидом, N-хлор-сукцинимидом и бромом в таком растворителе, как четыреххлористый углерод или дибромэтин или дихлорэтан, для получения соединений формулы (III), где V означает группу:



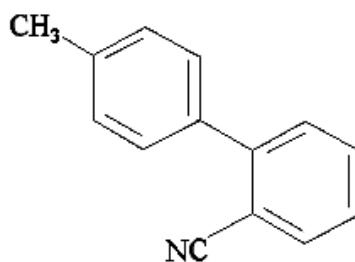
или V может быть группой:



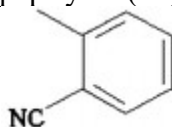
В этом случае предварительно полученное соединение:



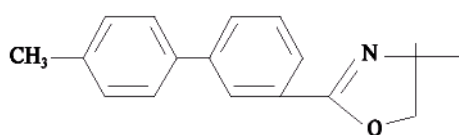
превращают в первичный амид за счет воздействия хлорангидрида кислоты, получаемого с тионилхлоридом или оксихлоридом фосфора, на аммиак и этот амид превращается в нитрил за счет воздействия оксихлорида фосфора в диметилформамиде или тионилхлориде. Полученный нитрил:



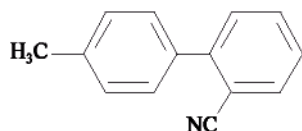
затем бромруют или хлорируют в тех же условиях, что и предыдущий сложный эфир, для того, чтобы получить соединения формулы (III), где V означает группу:



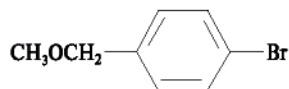
Другой вариант получения заключается в обработке производного:



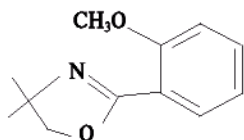
полученного выше, оксихлоридом фосфора в присутствии пиридина для получения соединения:



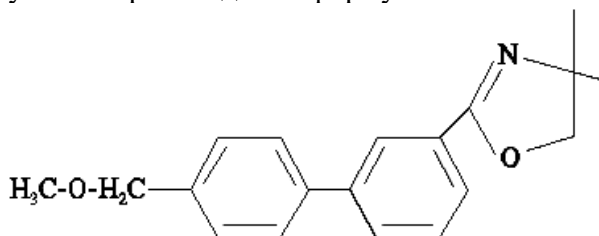
Следующий вариант заключается в получении п-метоксиметил-бромбензол-магния:



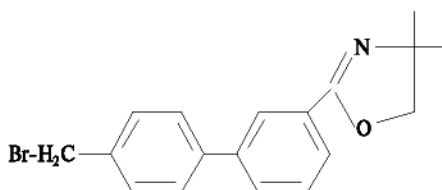
который затем реагирует с производным формулы:



для получения производного формулы:

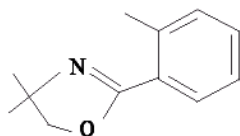


которое путем деметилирования, например, за счет обработки с помощью BBr_3 , приводят к соединению формулы:

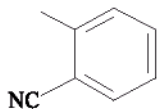


которое путем конденсации согласно вышеописанным условиям с производными

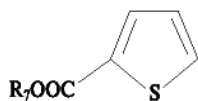
формулы (II) приводят к соединениям формулы (IV), где V означает группу:



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

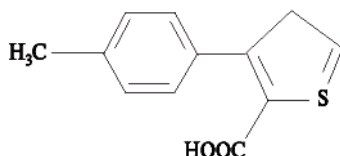


- V может быть группой:



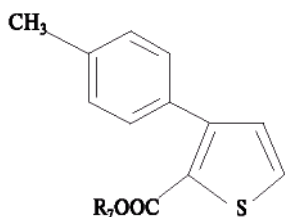
где R₇ представляет собой низший алкильный или бензильный радикал. Соответствующие соединения формулы (III) получают следующим образом:

Из 3-(n-метил-фенил)-2-тиофен-карбоновой кислоты:



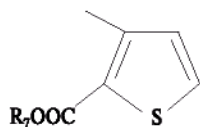
получение которой можно найти в источнике: Fissermann H., Nabitch H. (патент Германии) 1002929 С. А. 57, 5894.

получают соединение формулы:



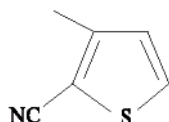
путем этерификации с помощью спирта формулы R₇ОН, причем R₇ имеет вышеуказанное значение, классическими, известными специалисту методами.

Эти соединения затем обрабатывают N-хлорсукцинимидом или N-бромсукцинимидом в растворителе, например, в четыреххлористом углероде или в дибомэтаноле, для получения соединений формулы (III), в которых V означает группу:



где R₇ имеет вышеуказанное значение.

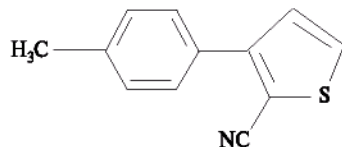
V может быть группой:



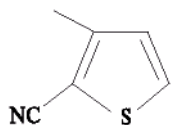
в этом случае соответствующие соединения формулы (III) могут быть получены

следующим образом:

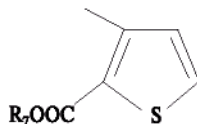
из соединения 3-(п-метилфенил)-2-тиофен-карбоновой кислоты, получение которой указано выше, путем обработки тионилхлоридом, затем аммиаком, получают амидное соединение, которое затем дегидрируют тионилхлоридом или оксихлоридом фосфора, без растворителя или в диметилформамиде, для получения нитрильного соединения:



Это нитрильное соединение затем галогенируют N-хлорсукцинимидом или N-бромсукцинимидом в растворителе, например, четыреххлористом углероде или в дибромэтано, для получения соединений формулы (III), в которых V означает группу:

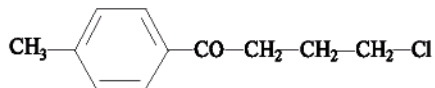


V может быть группой:

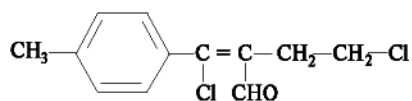


в этом случае соответствующие соединения формулы (III) синтезируются следующим образом:

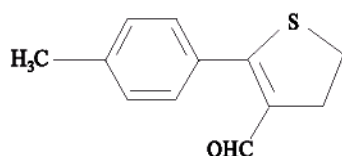
из 4-хлор-4'-метил-бутирофенона формулы:



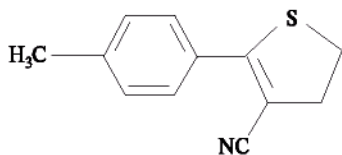
получение которого можно найти в патенте Бельгии №577977 от 15.05.1959, С.А. 54, 4629 с., обработкой оксихлоридом фосфора и диметилформамидом в условиях, описанных в источнике: Володина М.А., Терентьев А.П., Кудрищева В.А., Кабошкина Л.Н. Химия гетероциклических соединений, 1967, 5-8, получают соединение формулы:



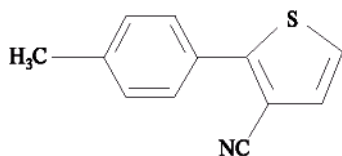
Затем это соединение обрабатывают сульфидом натрия в растворителе, например, тетрагидрофуране, при температуре кипения с обратным холодильником, для получения производного



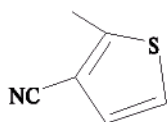
которое затем в две стадии превращают в нитрильное производное путем дегидратации образовавшегося из альдегида и гидроксиламина оксима. Эту дегидратацию можно осуществить, например, с помощью уксусного ангидрида для получения нитрильного соединения:



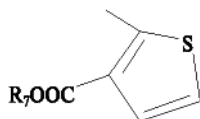
которое затем можно ароматизировать путем обработки бромом в четыреххлористом углероде, затем трет-бутиланом калия в тетрагидрофуране для получения соединения:



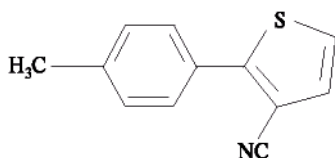
Это соединение затем можно хлорировать или бромировать галогенизирующими агентами, такими, как N-хлорсукцинимид или N-бромсукцинимид, в растворителе, как четыреххлористый углерод или дибромэтан, для получения соединений формулы (III), в которых V означает группу:



- V может быть группой



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

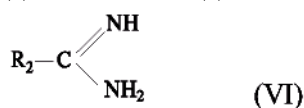


путем классического гидролиза нитрильной функции, затем этерификации полученной кислоты или путем перевода нитрильной функции в сложноэфирную функцию известными специалисту методами с последующим хлорированием или бромированием сложного эфира с помощью N-хлорсукцинимидом или N-бромсукцинимидом, например, в четыреххлористом углероде или дибромэтано.

В формуле (V), V имеет то же значение, что и в формуле (III), но метод конденсации с использованием альдегидов формулы (V) и кетозэфиров формулы (II) используется только тогда, когда V имеет функцию, которая не затрагивается гидрированием.

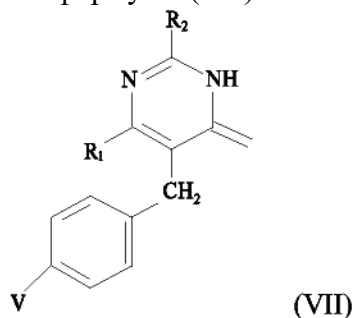
Эти соединения формулы (V) могут быть получены из производных формулы (III) известными способами, таким, как реакция Sommelet, которую можно найти, например, в Organic Synthesis Collec. Том IV, с. 918, или методом с нитропропаном, описанным в Organic Synthesis Collec. Том IV, с. 932.

Воздействием соединения формулы (VI)



в которой R₂ имеет вышеуказанное значение, на соединение формулы (IV), путем конденсации в спирте в присутствии алкоголята натрия или калия, при температуре, которая может доходить от комнатной до температуры кипения растворителя, получают

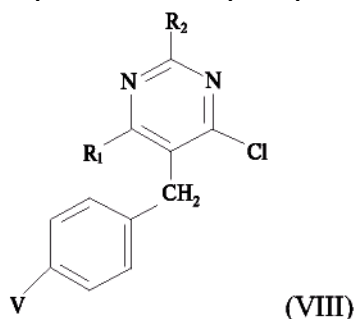
соединения формулы (VII) или их таутомерную форму:



в которой R_1 , R_2 и V имеют вышеуказанные значения.

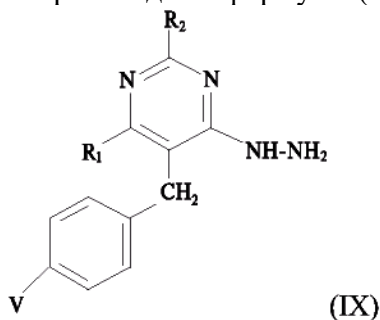
Соединения формулы (VI) имеются в продаже или могут быть получены известными специалисту методами путем воздействия аммиака в спиртовой среде на простые имино-эфиры или их хлоргидрат формулы $R_2C(OR)=NH$, которые сами получают из соответствующего нитрила формулы R_2CN , путем обработки газообразным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

Нагреванием, например, в $POCl_3$ производных формулы (VIII):



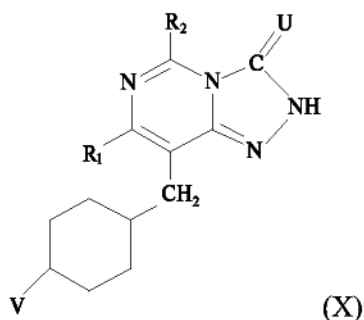
в которой R_1 , R_2 и V имеют вышеуказанные значения.

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



в которой R_1 , R_2 и V имеют вышеуказанные значения.

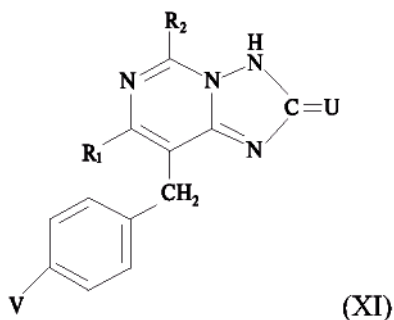
Эти производные формулы (IX) циклируют за счет воздействия имидазолкарбонила при температуре кипения с обратным холодильником в тетрагидрофуране или путем воздействия мочевины при нагревании без растворителя или в растворителе, как N-метилпирролидом, или путем воздействия метил- или этилхлороформиата или путем воздействия фосгена или предшественника фосгена в растворителе, таком, как толуол, или воздействием ксентогената калия при температуре кипения с обратным холодильником в спирте, например, в этаноле, в присутствии или отсутствии амина, такого, как триэтиламин, для получения соединения формулы (X):



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

Производные формулы (X), где U означает 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 смеси воды со спиртом, при температуре 20-100°C, оптимально близкой к 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 отсутствии ацетата натрия или калия, для получения триазол-(1,5-с)-пиримидиновых соединений формулы (XI):

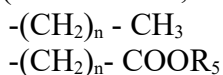


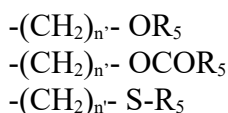
в которой R_1 , R_2 , V и U имеют вышеуказанные значения.

Соединения формулы (XI), в которых U означает 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 (XI) могут быть металлизированы. Согласно условиям металлизации и природе соединения, ориентируют замещение на атоме азота или гетероатоме U . В особенности, когда U означает атом серы, это главным образом будет замещение на сере; когда U означает атом кислорода, соединение формулы (X) приводит в основном к N-замещенным производным, а соединение формулы (XI) приводит в основном к соединениям O-замещенным. Для того, чтобы, благоприятствовать N-замещению, в качестве агента металлизации используют предпочтительно гидрид натрия, гидрид лития, алкоголяты натрия или калия, в растворителе, например, диметилформамиде, тетрагидрофуране или спирте, для того, чтобы благоприятствовать O-замещению, в качестве агента металлизации предпочитают гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия или калия, в растворителе, таком, как ацетон или метилэтилкетон.

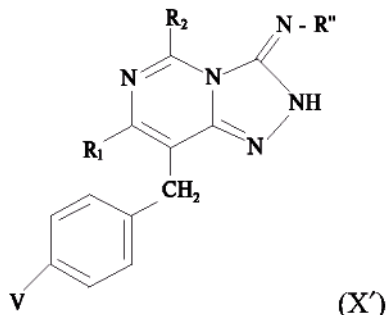
Путем реакции этих металлизированных производных с галоген-производными формулы $A-(CH_2)_n-CH_3$, $A-(CH_2)_n-COOR_5$, $A-(CH_2)_n-O-R_5$, $A-(CH_2)_n-OCOR_5$, и $A-(CH_2)_n-S-R_5$, в которых A означает атом галогена, преимущественно хлор или бром, «n», «n'» и R_5 имеют вышеуказанные значения, получают производные, замещенные на триазольном цикле (или на азоте, или посредством атома кислорода или серы) группами:





(однако, для реализации этих реакций, в некоторых случаях можно выбирать предпочтительные производные, где R_5 означает низший алкил с 1-6 С-атомами; производные, где R_5 означает атом водорода, получаются путем гидролиза).

Производные формулы (X') или их таутомерная форма:



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

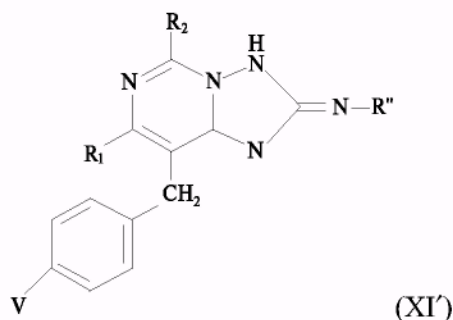
в случае, где R'' означает атом водорода, взаимодействием цианбромида с производными формулы (IX),

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

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

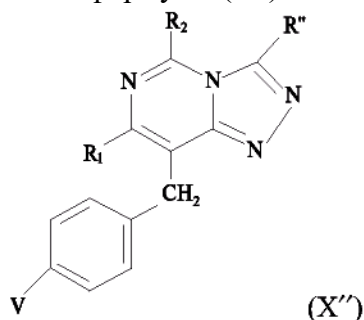
- либо путем воздействия на производные формулы (IX) изотиоцианата формулы $\text{S}=\text{C}=\text{N}=\text{R}''$, где R'' имеет вышеуказанное значение, но отличное от атома водорода, с последующим метилированием в $\text{S}-\text{CH}_3$ с помощью метилдиоксида полученной мочевины, затем путем термической циклизации этого последнего соединения за счет нагревания в соответствующем растворителе, которым может быть, например, спирт.

Производные формулы (XI') или их таутомерная форма



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

Производные формулы (X'')

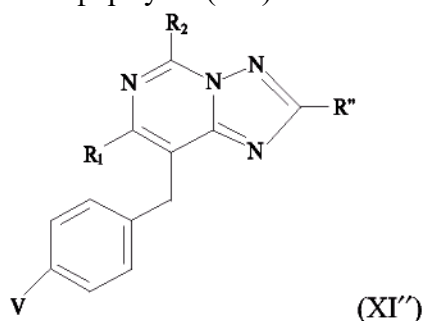


в которой R_1 , R_2 , R'' и V имеют вышеуказанные значения, могут быть получены

следующими двумя путями:

либо циклизацией путем нагревания с орто-эфиром формулы $R''-C(OCH_3)_3$ или $R''-C(O-et)_3$, причем R'' имеет вышеуказанное значение, гидразинопиримидина формулы (IX), либо циклизацией с помощью $POCl_3$ гидразина, 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 формулы (X'), осуществляемая за счет нагревания в муравьиной или уксусной кислоте. Позволяет получить триазоло(1,5-с)-пиримидиновые соединения формулы (XI''):

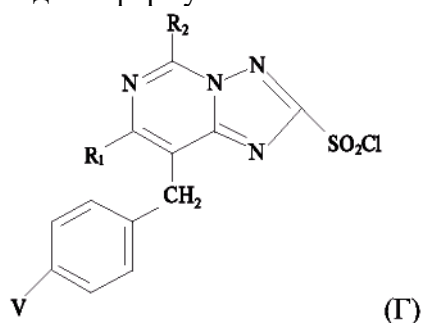


в которой R_1 , R_2 , R'' и V имеют вышеуказанные значения.

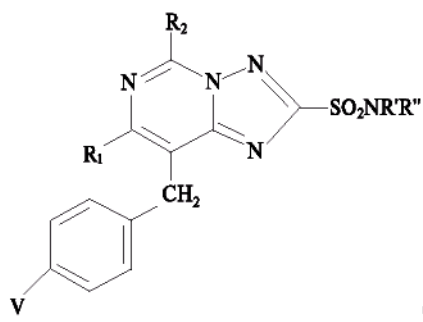
Вообще можно использовать некоторые методы получения триазолопиримидинов, описанных в следующих источниках:

- Miller G.W.; Rose F.L.; J. Chem. Soc. 1963, 5642-5659,
- Miller G.W.; Rose F.L.; J. Chem. Soc. 1965, 3357-3368,
- Miller G. W.; Rose F.L.; J. Chem. Soc. 1965, 3369-3372,
- Brown D.J.; Nagamatsu T., Aust. J. Chem. 1978(31), 2505-2515,
- Brown D.J.; Grigg G. W.; Iwaiy.; Mac Andrew K.N., Nagamatsu T.; Van Heeswyck R.; Aust. J. Chem. 1979(32), 2713-2726,
- Miller G. W.; Rose F. L.; патент Великобритании 951,652 от 11 марта 1964,
- Miller G. W.; Rose F. L.; патент Великобритании 859,287 от 18 января 1961.

Обработка хлоратом натрия производных формулы (XI), в которых U означает атом серы, в концентрированной соляной кислоте на холоде позволяет получить производные формулы:

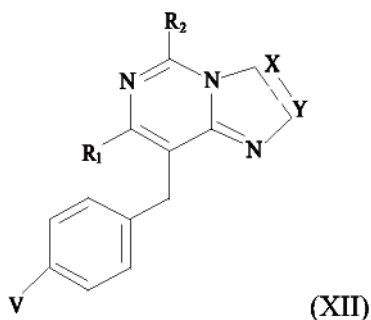


в которой R_1 , R_2 и V имеют вышеуказанные значения, которые затем вводят во взаимодействие с аминами формулы $HNR'R''$, где R' и R'' имеют вышеуказанное значение, для получения производных формулы (XI'''):



в которой R_1 , R_2 , R' , R'' и V имеют вышеуказанные значения.

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

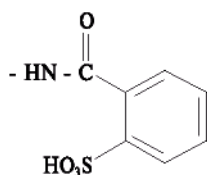


в которой R_1 , R_2 , X , Y и V имеют вышеуказанные значения.

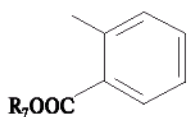
Другой вариант осуществления, в случае, когда R_2 означает $NH-NH_2$ или NR_4R_4' , заключается в обработке гидразингидратом или амином HNR_4R_4' соединения формулы (XII), где R_2 означает группу SCH_3 , причем это соединение само получается как указано выше, при использовании в качестве соединения формулы (VI) S-метил-мочевину или тиомочевину, а полученное производное, где R_2 означает SH , затем метилируют с помощью метилодида в известных специалисту условиях.

Соединения формулы (XII), в которых V означает нитрогруппу, можно подвергать каталитическому гидрированию, например, в присутствии никеля Ренея, в спирте, при атмосферном давлении или под давлением, для получения соединений формулы (XII), где V означает аминогруппу.

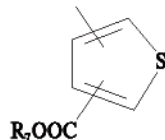
Путем воздействия ангидрида бензолсульфоновой кислоты на эти соединения получают соединения общей формулы (I), где R_2 означает группу:



Соединения формулы (XII) в которых V означает группу



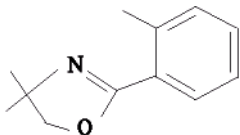
или



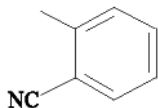
гидролизуют или гидрируют в присутствии катализатора, такого, как палладий, в случае, когда R_7 означает бензил, для получения соединений формулы (I), где R_2 означает группу:



Соединения формулы (XII), в которых V означает группу

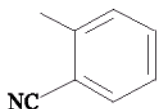


могут быть превращены в соединения формулы (XII), где V означает группу:

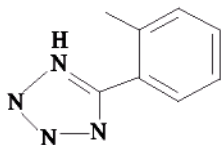


путем воздействия POCl_3 в присутствии, например, пиридина.

Соединения формулы (XII), в которых V означает группу

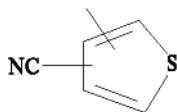


можно вводить во взаимодействие с эквивалентом азида натрия, в растворителе, таком, как диметилформамид, в присутствии соли, аммония, таком, как хлорид аммония, или путем нагревания в толуоле с триметилоловоазидом, с последующей обработкой с помощью газообразного хлороводорода в тетрагидрофуране, для получения соединения общей формулы (I), где R_3 означает группу:

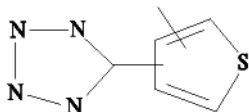


Для осуществления этой реакции, в случае, где R_2 , X или Y обладают функцией алифатического спирта, может быть желательным защитить ее известными специалисту методами ацетатом, тетрагидропираном, затем высвободить ее, если необходимо, после образования тетразола.

Соединения формулы (XII) в которых V означает группу

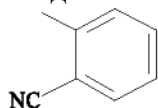


могут быть обработаны с помощью триалкилоловоазида в толуоле при температуре кипения с обратным холодильником, затем с помощью газообразного хлороводорода в тетрагидрофуране, для получения производных формулы (I), в которых R_3 означает группу:



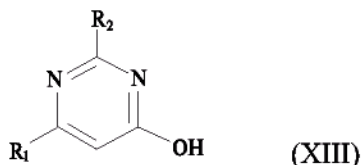
Для осуществления этой реакции, в случае, когда R_2 , X или Y обладают функцией алифатического спирта, может быть желательным защитить ее известными специалисту методами ацетатом, тетрагидропираном, затем высвободить ее, если необходимо, после образования тетразола.

Соединения формулы (XII), в которых V означает группу



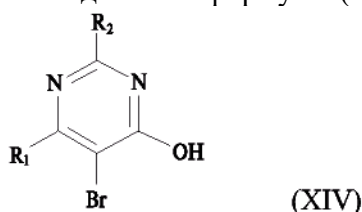
Также могут быть использованы другие альтернативы получения соединений формулы (I).

В частности, путем воздействия сложного кетоэфира формулы (II) на производные формулы (VI) вышеописанным методом можно получить оксипиримидины формулы (XIII):



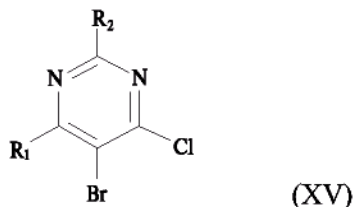
в которой R₁ и R₂ имеют вышеуказанное значение.

Эти пиримидины бромруют путем воздействия брома в уксусной кислоте для получения соединений формулы (XIV):



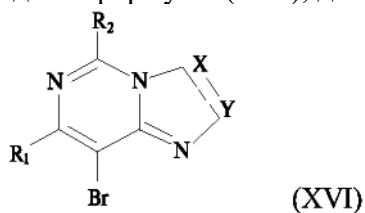
в которой R₁ и R₂ имеют вышеуказанное значение.

Соединения формулы (XIV) затем превращают, как указано выше, в хлорированные соединения формулы (XV), путем воздействия POCl₃:



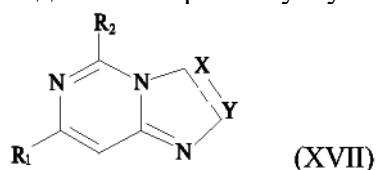
в которой R₁ и R₂ имеют вышеуказанное значение.

Производные формулы (XV) подвергают таким же превращениям, как и производные формулы (VIII), для получения производных формулы (XVI):



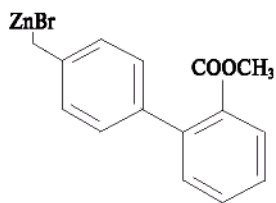
в которой R₁ и R₂, X и Y имеют вышеуказанное значение.

Другой путь синтеза производных формулы (XVI) заключается в бромировании, путем воздействия брома в уксусной кислоте, производных формулы (XVII):



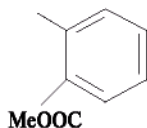
в которой R₁ и R₂, X и Y имеют вышеуказанное значение, причем производные формулы (XVII) получают согласно той же схеме синтеза, но из производных формулы (XIII).

Воздействием, например, производного:

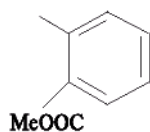


(XVIII)

полученного из производного формулы (III), где V означает группу:

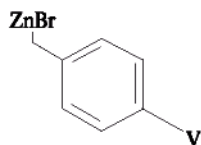


а W означает атом брома, с порошком активированного цинка в тетрагидрофуране, на производное формулы (XVI) в присутствии $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$ при температуре кипения с обратным холодильником, можно получить производное формулы (I), где R_3 означает группу:



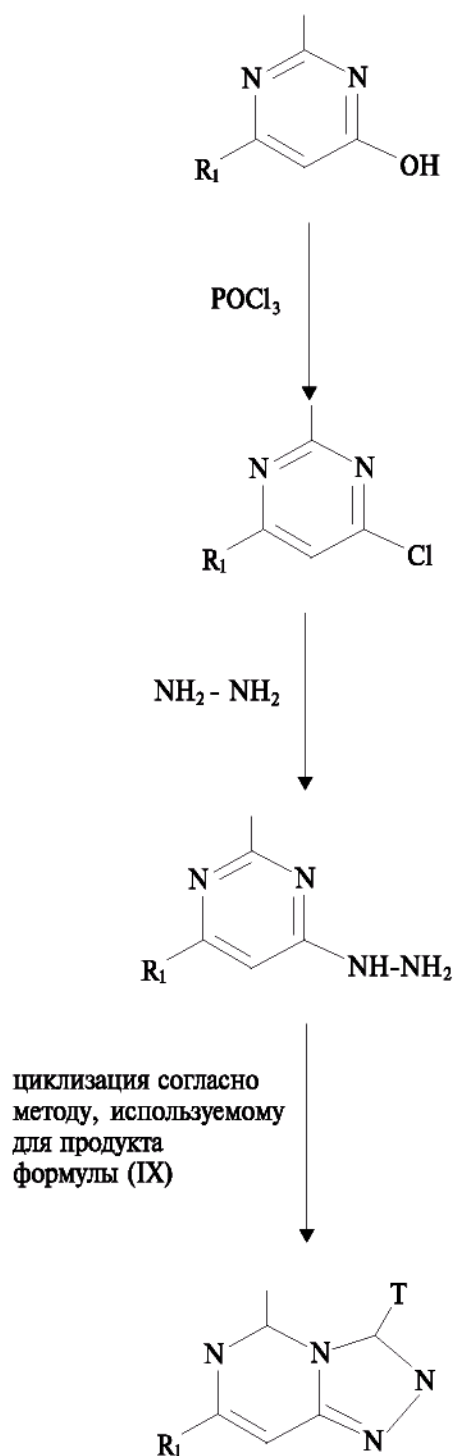
Сложноэфирная функция COOCH_3 может быть превращена в кислотную, амидную, нитрильную и тетразольную, согласно вышеописанным реакционным последовательностям.

В общем, использование производного:

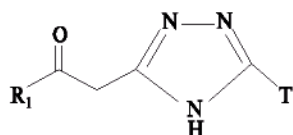


где V имеет вышеуказанное значение и полученного таким же образом, позволяет получать производные формулы (I).

Другой путь получения производных формулы (I) состоит в обработке производного формулы (XIII), в которой, например R_2 равно CH_3 , согласно последовательности вышеописанных реакций:

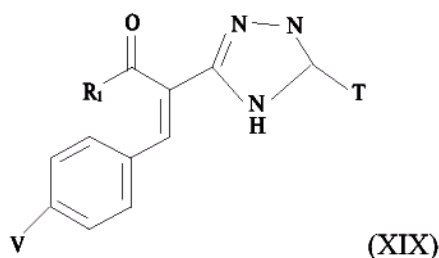


путем гидролиза в кислой среде 1,2,4-триазол(4,3-с)-пиримидина, в которой R_1 имеет вышеуказанное значение и где T равно R'' , имеющий вышеуказанное значение, но также означающий группу CH или SH , с получением соединений формулы (XVIII):



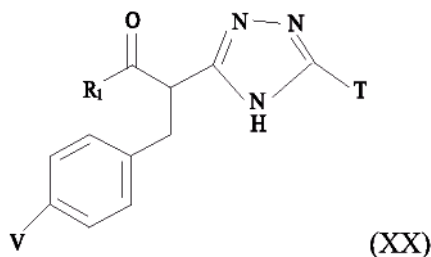
в которой R_1 и T имеют вышеуказанное значение.

Эти производные формулы (XVIII) могут быть конденсированы с альдегидом формулы (V) для получения соединений формулы (XIX):



в которой R_1 , T и V имеют вышеуказанное значение.

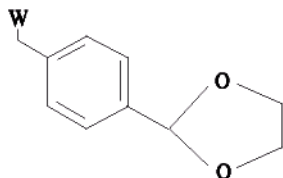
Эти производные формулы (XIX) циклируют путем воздействия альдегида формулы $R_2\text{CHO}$, где R_2 имеет вышеуказанное значение, в присутствии аммиака для получения соединений формулы (I), или подвергают восстановлению с помощью цианоборгидрида натрия, например, для получения соединений формулы (XX):



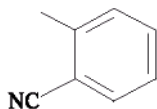
причем в формуле (XX) R_1 , T и V имеют вышеуказанное значение.

Эти производные формулы (XX) затем циклируют путем воздействия производного формулы (VI) или путем воздействия простого аминоэфира формулы $R_2\text{C/OR/-NH}$ для получения соединений формулы (I).

Следующий путь получения производных формулы (I) заключается в получении, согласно вышеприведенной схеме, соединений формулы (XII), но где V означает альдегид или предшественник альдегида. В этом случае сложный кетоэфир формулы (II) замещают, согласно вышеуказанным способам, производным формулы:



которые сами подвергаются конденсации в толуоле, например, с 1,3-бутадиен-4-ил-морфолином, получаемым конденсацией кротонового альдегида согласно источнику: Bir Sain Joger S., Sandhu J. Org. Chem 1990, 55, 2545, для получения соединений формулы (XII), где V означает группу:



Перевод нитрила в кислотную функцию может быть реализован путем кислотного или основного гидролиза, перевод нитрильной функции в тетразольную функцию осуществляется вышеописанными методами.

Можно получать соли присоединения некоторых соединений формулы (I), в особенности фармацевтически приемлемые соли присоединения. Можно назвать, в особенности, когда R_2 , R_3 или R' или R'' имеют кислотную функцию, соли натрия, калия, кальция, амина, такой, как дециклогексил амина, или аминокислоты, такую, как лизин, и когда R_2 , R_3 или R' или R'' имеют аминную функцию, то соли неорганической или органической кислоты, такие, как хлоргидрат, метаносульфат, ацетат, малоат, суицинат, фунарат, сульфат, лактат, цитрат.

Названные соединения согласно изобретению обладают значительными фармакологическими свойствами в качестве антагонистов рецепторов ангиотензина II и

могут быть использованы в терапии для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности для лечения гипертонии, сердечной недостаточности и заболеваний артериальных стенок.

Изобретение распространяется также на фармацевтические композиции, включающие в качестве действующего начала фармацевтически эффективное количество, по крайней мере, одного соединения формулы (I), как указанное выше, также как в известных случаях его фармацевтически приемлемых солей.

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

Эти композиции могут быть твердыми или жидкими и находиться в обычно используемых в медицине человека фармацевтических формах, как, например, обычные или дражированные таблетки, желатиновые капсулы с лекарствами, грануляты, свечи, инъеклируемые препараты, системы для введения через кожу и глазные капли. Их готовят обычными способами. Действующее начало, образованное фармацевтически эффективным количеством, по крайней мере, одного соединения формулы (I), охарактеризованного выше, или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения, может быть включено в обычно используемые в этих фармацевтических композициях компоненты, такие, как тальк, гуммиарабик, лактоза, крахмал, стеарат магния, производные целлюлозы, масло какао, полусинтетические глицерины, водные или безводные носители, жирные соединения животного или растительного происхождения, гликоли, различные смачиватели, диспергаторы или эмульгаторы, некоторые полимеры или сополимеры, консерванты, ароматизирующие вещества и красители.

Изобретение включает еще фармацевтическую композицию с антагонистической активностью к рецепторам ангиотензина II, которая особенно благоприятно позволяет лечить сердечно-сосудистые заболевания, в особенности гипертонию, сердечную недостаточность и заболевание артериальной стенки, отличающуюся тем, что она содержит фармацевтически эффективное количество, по крайней мере, одного соединения формулы (I), указанного выше, или одну из его фармацевтически приемлемых солей присоединения, которое может быть включено в эксципиент, носитель или фармацевтически приемлемую основу.

Дозировка изменяется особенно в зависимости от пути введения, излечиваемого 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 дозировок в день перорально, или в пределах 0.01-50 мг в виде одной или 38 нескольких дозировок в день парентерально.

Изобретение охватывает способ приготовления фармацевтической композиции, отличающийся тем, что фармацевтически эффективное количество, по крайней мере, одного соединения формулы (I), такого, как указано выше, или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения, включает в эксципиент, носитель или фармацевтически приемлемую основу, причем эта фармацевтическая композиция предпочтительно может быть приготовлена в виде желатиновых капсул с лекарством, таблеток с дозой 1-400 мг или в форме препаратов для инъекций с дозами 0.01-50 мг.

Изобретение включает еще способ терапевтического лечения млекопитающих, отличающийся тем, что этому млекопитающему вводят терапевтически эффективное количество, по крайней мере, одного вышеприведенного соединения формулы (I) или одной из его фармацевтически приемлемых солей присоединения.

В терапии животных суточная доза, которая используется, обычно должна составлять 1-100 мг/кг.

Другие характеристики и преимущества изобретения будут лучше поняты при о3Накоплении со следующими, данными в качестве иллюстрации, примерами получения,

не ограничивающими объема охраны изобретения.

ПРИМЕР 1: Этил-3-оксо-гексаноат

Формула (II): $R_1 = n$ -пропил, $R_6 =$ этил.

176 г 2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3 дискана (кислота Meldrum) растворяют в 550 мл дихлорэтана 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 этил-3-оксо-гексаноата в виде жидкости с точкой кипения 98-100°C (29 мм рт.ст.).

ПРИМЕР 2: Этил-3-оксо-гексаноат

Формула (II): $R_1 = n$ -пропил, $R_6 =$ этил.

Получение осуществляют по способу примера 1. Жидкость с точкой кипения 115-120°C (20ммрт. ст.).

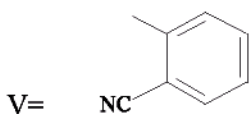
ПРИМЕР 3: Этил-2-(4-нитро-бензил)-3 -оксо-гексаноат.

Формула (IN): $R_1 = n$ -пропил, $V = \text{NO}_2$, $R_6 =$ этил.

127.7 г этил-3-оксо-гексаноата 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 диизопропилэтоламина, который вызывает слегка экзотермический эффект. Смесь затем перемешивают 3 ч при комнатной температуре, затем 10 ч 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 этил-2-(4-нитро-бензил)-3-оксо-гексаноата в виде масла, используемого так, как есть, в последующем.

ПРИМЕР 4: Этил-2-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] -3 -оксо-гексаноат

Формула (IV): $R_1 = n$ -пропил, $R_6 =$ этил,



Получают согласно способу работы примера 3 или 4'-бромметил-2-циано-бифенила. Масло в последующем используют таким, как есть.

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

А) 4'-метил-2-бифенил

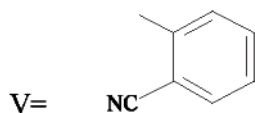
18.5 г (4'-метил-бифенил-2-ил)-карбоновой кислоты, полученной согласно Meyers A.I., Mihelich B D. J. Am. Chem. Soc. 1975, 97 (25), 7383, кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов в 60 мл тионилхлорида. Тионилхлорид концентрируют под вакуумом и остаток выливают в 28 %-ный раствор гидроксида аммония, смесь перемешивают в течение 30 мин и полученные кристаллы отсасывают и промывают эфиром, затем высушивают с получением 14.5 г (4'-метил-бифенил-2-ил)-карбоноамида в виде кристаллов с температурой плавления 128°C. Эти кристаллы растворяют в 50 мл тионилхлорида и смесь 3 ч кипятят с обратным холодильником, затем концентрируют под вакуумом с получением 9 г 4'-метил-2-циано-бифенила в виде кристаллов с температурой плавления 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-сукцинимиды 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 температурой плавления 115-118°C.

ПРИМЕР 5: Этил-2-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] -3 -оксо-гептансат

Формула (IV): $R_1 = n$ -бутил, $R_6 =$ этил,



Получают по примеру 3. Масло используется таким, как есть, для последующего.

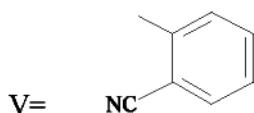
ПРИМЕР 6: 6-n-пропил-2-метил-4-окси-5-(4-нитробензил)-пиримидин.

$R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил, $V = NO_2$

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 этил-2-(4-нитробензил)-3-оксо-гексаноата, полученного в примере 3, и смесь перемешивают в течение 4 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 ацетон с эфиром. Отжатые и высушенные кристаллы дают 10.9 г 6-n-пропил-2-метил-4-окси-5-(4-нитробензил)-пиримидина в виде кристаллов с температурой плавления 200°C.

ПРИМЕР 7: 6-n-пропил-2-метил-4-окси-5 - [(2-циано-бифенил-4-ил)-метил] - пиримидин.

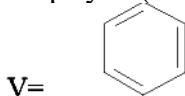
Формула (VII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,



Получают по примеру 6. Кристаллы с температурой плавления 206°C.

ПРИМЕР 8: 6-n-бутил-2-метил-4-окси-5-(2'-цианобифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

Формула (VII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,



Получают по примеру 6. Кристаллы с температурой плавления 173°C.

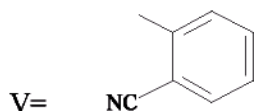
ПРИМЕР 9: 6-n-пропил-2-метил-5-(4-нитробензил)-4-хлорпиримидин.

Формула (VIII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил, $V = NO_2$.

32 6-n-пропил-2-метил-4-окси-5-(4-нитробензил)-пиримидин, полученный 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-n-пропил-2-метил-5-(4-нитробензил)-4-хлорпиримидина в виде кристаллов с температурой кипения 65°C

ПРИМЕР 10: 6-n-пропил-2-метил-4-хлор-5- [(2'-бифенил-4-ил)-метил] -пиримидин.

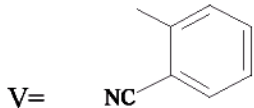
Формула (VIII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,



Получают по примеру 9. Кристаллы с температурой плавления 95°C.

ПРИМЕР 11: 6-n-бутил-2-метил-4-хлор-(2'-бифенил-4-ил)-5-метил-пиримидин.

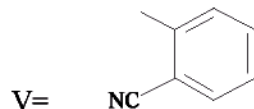
Формула (VIII): R₁= n-бутил, R₂= метил,



Получают по примеру 9. Кристаллы с температурой плавления 75°C.

ПРИМЕР 12: 6-n-пропил-2-метил-4-гидразино-5 - [(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] -пиримидин.

Формула (IX): R₁= n-пропил, R₂= метил,



51.7 г 6-n-пропил-2-метил-4-хлор-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-5-метил]-пиримидин, 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 45 г 6-n-пропил-2-метил-4-гидразино-5 - [(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] -пиримидина в виде кристаллов с температурой плавления 156°C.

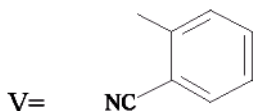
ПРИМЕР 13: 6-n-пропил-2-метил-4-гидразино-5-(4-нитробензил)-пиримидин.

Формула (IX): R₁= n-пропил, R₂= метил, V=NO₂.

Получают по примеру 12. Кристаллы с температурой плавления 126°C.

ПРИМЕР 14: 6-n-бутил-2-метил-4-гидразино-5 - [(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] -пиримидин.

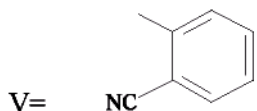
Формула (IX): R₁= n-пропил, R₂= метил,



Получают по примеру 12. Кристаллы с температурой плавления 154°C.

ПРИМЕР 15: 7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3-(2H)-он.

Формула (XII): R₁= n-пропил, R₂= метил, X=CO,



Y=NH, X= =Y - простая связь.

33.4 г 6-n-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин, полученный в примере 12, растворяют в 600 мл тетрагидрофурана. Добавляют 15.2 г карбонилдидиимдазола и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1.5 ч. Растворитель выпаривают под вакуумом и остаток обрабатывают водой, затем экстрагируют хлороформом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом; полученный остаток кристаллизуется на смеси эфира с этилацетатом, давая 26.4 г 7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3-(2H)-он в виде кристаллов с температурой плавления 196°C.

ПРИМЕР 16: 7-n-пропил-5-метил-8-(4-нитробензил)-1,2,4-триазол-(4,3-с)-

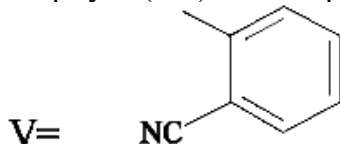
пиримидин-3-(2H)-он.

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

Получают по примеру 15. Кристаллы с температурой плавления 225°C.

ПРИМЕР 17: 7-n-бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3-(2H)-он.

Формула (XII): R_1 = n-пропил, R_2 = метил, $X=CO$,

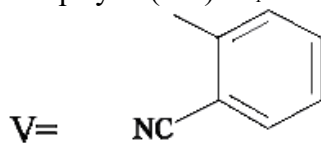


$Y=NH$, $X=Y$ - простая связь.

Получают по примеру 15. Кристаллы с температурой плавления 173°C.

ПРИМЕР 18: 7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-(3H)-он.

Формула (XII): R_1 = n-пропил, R_2 = метил,

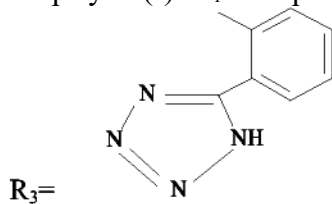


$X=NH$, $Y=CO$, $X=Y$ - простая связь.

13.8 г 7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3-(2H)-она, полученные в примере 15, растворяют в 40 мл этанола и 150 мл раствора карбоната калия концентрации 3 моля на литр. Смесь нагревают при 60°C в течение 4 ч, затем добавляют 100 мл воды. Раствор подкисляют концентрированной соляной кислотой, и полученные кристаллы отсасывают, промывают водой и растворяют в хлороформе. Хлороформный раствор сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом. Полученный остаток кристаллизуется на смеси этилацетата с эфиром, давая 10.6 г кристаллов, который хроматографируют на силикагеле с помощью смеси хлороформа с метанолом (9:1) в качестве элюирующего средства, получая 8.4 г 7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-(3H)-он в виде кристаллов с температурой плавления 226°C.

ПРИМЕР 19: 7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3-(2H)-он.

Формула (I): R_1 = n-пропил, R_2 = метил,



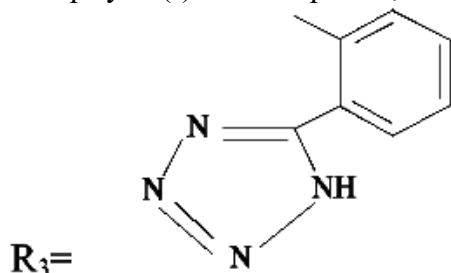
$X=CO$, $Y=NH$, $X=Y$ - простая связь.

4 г 7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3-(2H)-она, полученные в примере 15, растворяют в 100 мл толуола. Добавляют 2.8 г триметилоловоксида и смесь кипятят с обратным холодильником 24 ч. Образовавшиеся кристаллы отсасывают при нагревании и промывают эфиром, затем суспендируют в 100 мл тетрагидрофурана. В смесь барботированием пропускают газообразный хлороводород и после завершения пропускания в растворе появляется осадок. Смесь отстаивают 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 диоксидом 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 температурой плавления 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): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,

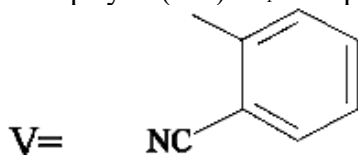


$X = NH$, $Y = CO$, $X = Y$ - простая связь.

Получают способом, описанным в примере 19 из соединения примера 18. Может быть получен по примеру 18 из соединения примера 19. Перекристаллизируют из уксусной кислоты, затем промывают этилацетатом. Кристаллы с температурой плавления 239°C.

ПРИМЕР 21: (Этил)-{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}-ацетат.

Формула (XII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,

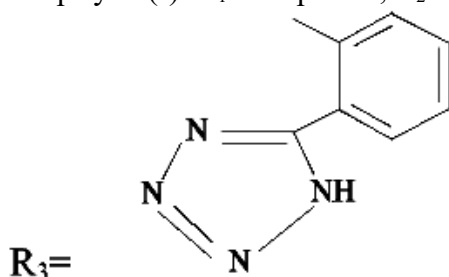


$X = CO$, $Y = NCH_2CO_2C_2H_5$, $X = Y$ - простая связь.

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, полученного 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 ч. Раствор 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 (этил)-{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}-ацетата в виде масла, используемого, как есть, для дальнейшего.

ПРИМЕР 22: Этил-{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)-ил-2}-ацетат.

Формула (I): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,

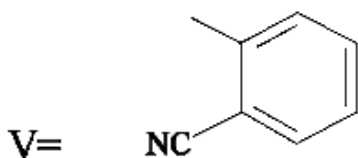


$X = CO$, $Y = NCH_2CO_2C_2H_5$, $X = Y$ - простая связь.

Получают по примеру 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): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,

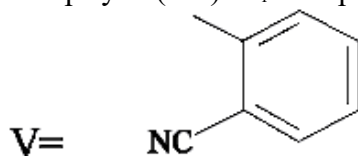


$X=CO$, $Y=NCH_2CH_2OH$, $X=Y$ - простая связь.

Получают по примеру 21 из 2-бром-этанола. Кристаллы с температурой плавления $112^\circ C$.

ПРИМЕР 24: 7-*n*-пропил-2,5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-он.

Формула (XII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,

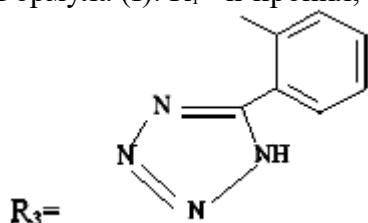


$X=CO$, $Y=NCH_3$, $X=Y$ - простая связь.

Получают по примеру 21 из метилиодида. Кристаллы с температурой плавления $145^\circ C$.

ПРИМЕР 25: 2-{7-*n*-пропил-5-метил-3-оксо-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-(2H)-2-ил}-этанол.

Формула (I): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,

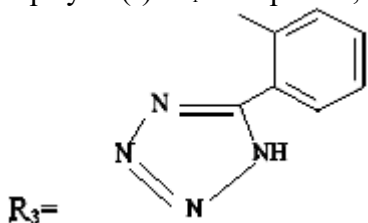


$X=CO$, $Y=NCH_2CH_2OH$, $X=Y$ - простая связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления $149-150^\circ C$.

ПРИМЕР 26: 7-*n*-пропил-2,5-диметил-8-[[2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-он.

Формула (I): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,

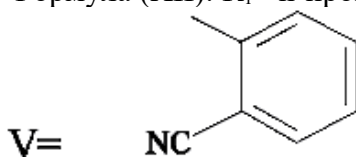


$X=CO$, $Y=NCH_3$, $X=Y$ - простая связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления $205-206^\circ C$.

ПРИМЕР 27: 7-*n*-пропил-5-метил-2-метокси-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,



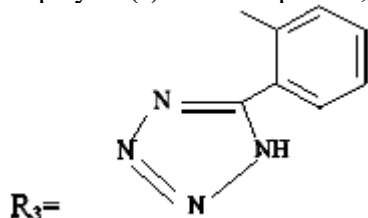
$X=N$, $Y=COCH_3$, $X=Y$ - простая связь.

4.4 г 7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-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 ч, 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 температурой плавления 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): $R_1 = \text{n-пропил}$, $R_2 = \text{метил}$,

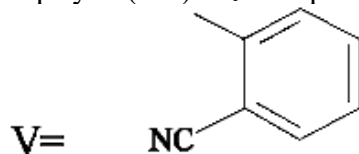


$X = N$, $Y = \text{COCH}_3$, $X = Y$ - простая связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 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(3H)-он.

Формула (XII): $R_1 = \text{n-пропил}$, $R_2 = \text{метил}$,



$X = N\text{-CH}_3$, $Y = \text{CO}$, $X = Y$ - простая связь.

Получают по примеру 27, очищают хроматографией на силикагеле с помощью смеси хлороформ/метанол 90/10 в качестве элюирующего средства (второй элюируемый продукт). Кристаллы с температурой плавления 194°C.

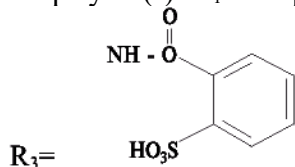
ПРИМЕР 30: 7-н-пропил-5-метил-8-(4-амино-бензил)-1,2,4- триазол- (4,3-с)-пиримидин-3 (2H)-он.

Формула (XII): $R_1 = \text{n-пропил}$, $R_2 = \text{метил}$, $V = \text{NH}_2$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NH}$, $X = Y$ - простая связь.

5.4 г 7-н-пропил-5-метил-8-(4-нитробензил)-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-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-аминобензил)-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-она в виде кристаллов с температурой плавления 180°C.

ПРИМЕР 31: {[7-н-пропил-5-метил-3-оксо-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-(2H)8-ил]-4-метил-фенил} -2-аминокарбонилбензолсульфовая кислота.

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



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

4.6 г 7-н-пропил-5-метил-8-(4-аминобензил)-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-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 мин, и образовавшиеся кристаллы отсасывают и промывают эфиром, затем растворяют в водном растворе бикарбоната натрия. Водную фазу затем

подкисляют пропусканием диоксида серы, получая 4 г {[7-*n*-пропил-5-метил-3-оксо-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-(2Н)8-ил]-4-метил-фенил}-2-аминокарбонил-бензолсульфоновой кислоты в виде кристаллов с температурой плавления 283-286°C.

ПРИМЕР 32: Этил [7-*n*-пропил-5-метил-3-оксо-8-(4-амино-бензил)-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-(2Н)-2-ил]-ацетат.

Формула (XII): $R_1 = n\text{-пропил}$, $R_2 = \text{метил}$, $V = \text{NO}_2$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, $X = Y$ - простая связь.

Получают по примеру 21. Кристаллы с температурой плавления 144°C.

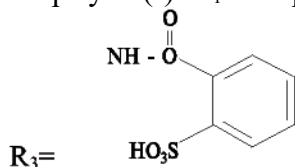
ПРИМЕР 33: Этил [7-*n*-пропил-5-метил-3-оксо-8-(4-амино-бензил)-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-(2Н)-3-ил]-ацетат.

Формула (XII): $R_1 = n\text{-пропил}$, $R_2 = \text{метил}$, $V = \text{NH}_2$, $X = \text{CO}$, $Y = \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $X = Y$ - простая связь.

Получают по примеру 30. Кристаллы с температурой плавления 130°C.

ПРИМЕР 34: {[7-*n*-пропил-5-метил-3-оксо-2-(этоксикарбонилметил)-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-(2Н)-8-ил]-4-метил-фенил}-2-аминокарбонил-бензолсульфоновая кислота.

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

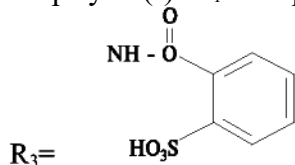


$X = \text{CO}$, $Y = \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, $X = Y$ - простая связь.

Получают по примеру 31. Кристаллы с температурой плавления 282-284°C.

ПРИМЕР 35: {[7-*n*-пропил-5-метил-3-оксо-2-(карбоксиметил)-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-(2Н)-8-ил]-4-метил-фенил}-2-аминокарбонил-бензол-сульфоновая кислота.

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

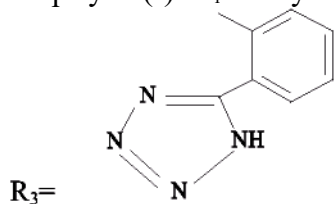


$X = \text{CO}$, $Y = \text{NCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $X = Y$ - простая связь.

2.5 г {[7-*n*-пропил-5-метил-3-оксо-2-(этоксикарбонилметил)-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-(2Н)-8-ил]-4-метилфенил}-2-аминокарбонил-бензолсульфоновой кислоты, полученной в примере 34, растворяют в 30 мл воды, содержащей 1 г гидроксида натрия. Смесь нагревают при 60°C в течение 2 ч, охлаждают и подкисляют соляной кислотой, получая 2 г {[7-*n*-пропил-5-метил-3-оксо-2-(карбоксиметил)-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-(2Н)-8-ил]-4-метил-фенил}-2-аминокарбонил-бензолсульфоновой кислоты в виде кристаллов с температурой плавления 296-300°C.

ПРИМЕР 36: 7-*n*-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): $R_1 = n\text{-бутил}$, $R_2 = \text{метил}$,



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

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 233-235°C.

ПРИМЕР 37: 7-*n*-пропил-5-метил-2-меркапто-8-(4-нитробензил)-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1 = n\text{-пропил}$, $R_2 = \text{метил}$, $V = \text{NO}_2$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C-H}$, $X = Y$ -двойная

связь.

3.7 г 6-*n*-пропил-2-метил-4-гидразино-5-(4-нитробензил)-пиримидина, полученные в примере 13, растворяют в 50 мл *n*-бутанола в присутствии 1.5 мл сероуглерода. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждают и полученные кристаллы отсасывают и промывают эфиром, затем высушивают, получая 3.5 г 7-*n*-пропил-5-метил-2-меркапто-8-(4-нитробензил)-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин в виде кристаллов с температурой плавления 210°C.

ПРИМЕР 38: 7-*n*-пропил-5-метил-2-метилмеркапто-8-(4-нитробензил)-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил, $V = \text{NO}_2$, $X = \text{N}$, $Y = \text{C-SCH}_3$, $X = Y$ -двойная связь.

5 г 7-*n*-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 ч при комнатной температуре, затем отстаивают 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-*n*-пропил-5-метил-2-метилмеркапто-8-(4-нитробензил)-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин в виде кристаллов с температурой плавления 130°C.

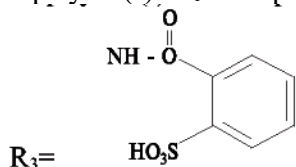
ПРИМЕР 39: 7-*n*-пропил-5-метил-2-метилмеркапто-8-(4-аминобензил)-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил, $V = \text{NH}_2$, $X = \text{N}$, $Y = \text{CSCH}_3$, $X = Y$ -двойная связь.

Получают по примеру 30 в виде масла, используемого так, как есть, для дальнейших синтезов.

ПРИМЕР 40: {[7-*n*-пропил-5-метил-2-метилмеркапто-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-8-ил]-4-метилфенил}-2-аминокарбонил-бензолсульфоновая кислота.

Формула (I): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,

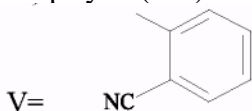


$X = \text{N}$, $Y = \text{CSCH}_3$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 31. Кристаллы с температурой плавления 250-252°C.

ПРИМЕР 41: 7-*n*-пропил-5-метил-2-меркапто-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,

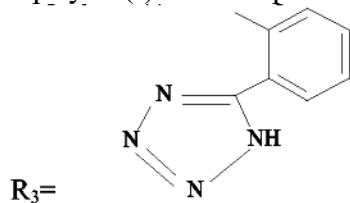


$X = \text{N}$, $Y = \text{CSH}$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 37. Кристаллы с температурой плавления 202°C.

ПРИМЕР 42: 7-*n*-пропил-5-метил-2-меркапто-8- {[2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил]-метил} -1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (I): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,

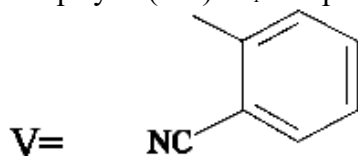


$X=N$, $Y=C-SH$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 223-225°C.

ПРИМЕР 43: Этил-{7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-меркаптоацетат.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, R_2 =метил,

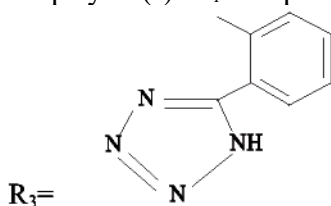


$X=N$, $Y=CSCH_2CO_2C_2H_5$, $X=Y$ - двойная связь.

4 г 7-*n*-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 в 40 мл этанола и добавляют раствор этилата натрия, полученный добавлением 0.3 г натрия в 5 мл этанола. Смесь перемешивают 10 мин при комнатной температуре и добавляют 1.5 мл этилбромацетата. Затем смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 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 пентан, получая 2.9 г этил-{7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-меркаптоацетата в виде кристаллов с температурой плавления 103°C.

ПРИМЕР 44: Этил-{7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-меркаптоацетат.

Формула (I): $R_1=n$ -пропил, R_2 =метил,

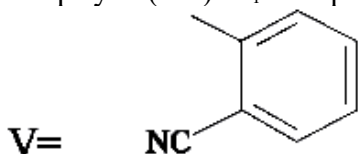


$X=N$, $Y=CSCH_2CO_2C_2H_5$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 127-128°C.

ПРИМЕР 45: Хлорангидрид {7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-сульфоокислоты.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, R_2 =метил,

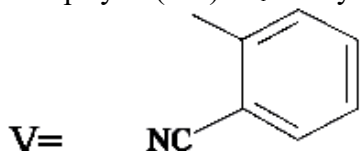


$X=N$, $Y=CSO_2Cl$, $X=Y$ - двойная связь.

35 г 7-*n*-пропил-5-метил-2-меркапто-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидина, полученных 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 мин, причем температуру поддерживают в интервале -5 - 0°C. Смесь затем перемешивают 20 мин 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-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-сульфоокислоты в виде кристаллов с температурой плавления 141°C.

ПРИМЕР 46: Хлорангидрид {7-*n*-бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-сульфоокислоты.

Формула (XII): $R_1 = n\text{-бутил}$, $R_2 = \text{метил}$,

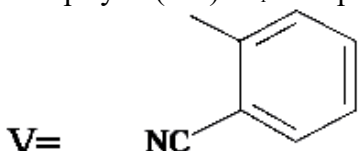


$X=N$, $Y = \text{CSO}_2\text{Cl}$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 45. Кристаллы с температурой плавления 112°C .

ПРИМЕР 47: N,N-диметил {7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-сульфонамид.

Формула (XII): $R_1 = n\text{-пропил}$, $R_2 = \text{метил}$,



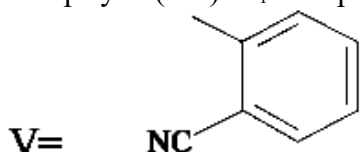
$X=N$, $Y = \text{CSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $X=Y$ - двойная связь.

8 г хлорангидрида {7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-сульфонокислоты, полученные в примере 45, перемешивают вместе с 40 мл водного 40 %-ного раствора диметиламина в течение часа при температуре 50°C . Затем смесь экстрагируют хлороформом и органическую фазу сушат над сульфатом магния, затем концентрируя под вакуумом, получают 5.5 г N,N-диметил {7-n-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 температурой плавления 158°C .

Согласно этому же способу в следующих примерах получают:

ПРИМЕР 48: N-метил-{7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-сульфонамид.

Формула (XII): $R_1 = n\text{-пропил}$, $R_2 = \text{метил}$,

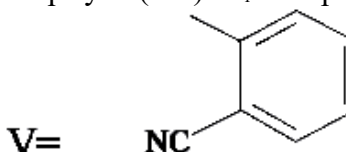


$X=N$, $Y = \text{CSO}_2\text{NHCH}_3$, $X=Y$ - двойная связь.

Кристаллы с температурой плавления 172°C .

ПРИМЕР 49: N,N-диметил-{7-n-бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-сульфонамид.

Формула (XII): $R_1 = n\text{-пропил}$, $R_2 = \text{метил}$,

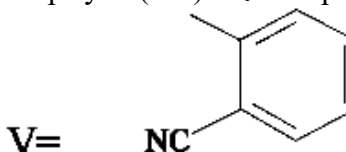


$X=N$, $Y = \text{C-SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $X=Y$ - двойная связь.

Кристаллы с температурой плавления 126°C .

ПРИМЕР 50: {7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-сульфонамид.

Формула (XII): $R_1 = n\text{-пропил}$, $R_2 = \text{метил}$,



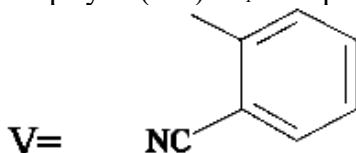
$X=N$, $Y = \text{C-SO}_2\text{NH}_2$, $X=Y$ - двойная связь.

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

ПРИМЕР 51: N-метил-{7-n-бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-

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

Формула (XII): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,

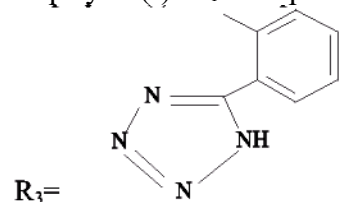


$X = N$, $Y = C-SO_2NHCH_3$, $X = Y$ - двойная связь.

Кристаллы с температурой плавления $149^\circ C$.

ПРИМЕР 52: N,N-диметил- {7-n-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): $R_1 = n$ -пропил, $R_2 =$ метил,

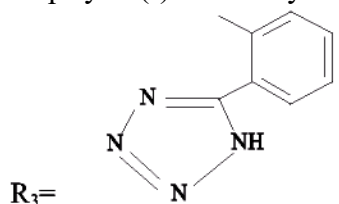


$X = N$, $Y = C-SO_2N(CH_3)_2$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают согласно примеру 19. Кристаллы с температурой плавления $176-178^\circ C$.

ПРИМЕР 53: N-метил- {7-n-пропил-4-метил-8-[(2'-циано-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-сульфонамид.

Формула (I): $R_1 = n$ -бутил, $R_2 =$ метил,

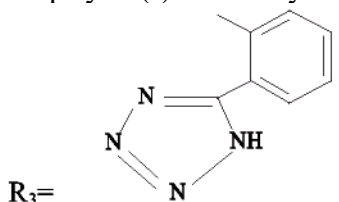


$X = N$, $Y = C-O_2NHCH_3$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают согласно примера 19. Кристаллы с температурой плавления $163-164^\circ C$.

ПРИМЕР 54: {7-n-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): $R_1 = n$ -бутил, $R_2 =$ метил,

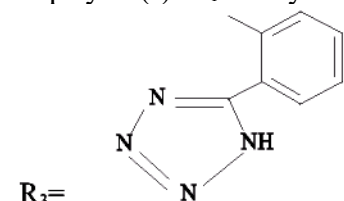


$X = N$, $Y = C-SO_2NH_2$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают, согласно примера 19. Кристаллы с температурой плавления $200-201^\circ C$.

ПРИМЕР 55: N,N-диметил {7-n-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): $R_1 = n$ -бутил, $R_2 =$ метил,



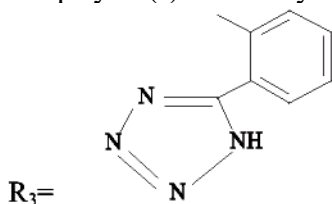
$X = N$, $Y = C-SO_2N(CH_3)_2$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления $147-149^\circ C$.

ПРИМЕР 56: N-метил {7-n-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): $R_1 = n$ -бутил, $R_2 =$ метил,

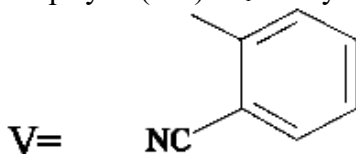


$X = N$, $Y = C-SO_2NHCH_3$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают, согласно примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 179-180°C.

ПРИМЕР 57: 7- n -пропил-5-метил-2-метилмеркапто-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1 = n$ -бутил, $R_2 =$ метил,

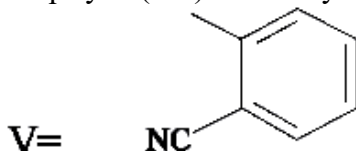


$X = N$, $Y = C-SCH_3$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают согласно примеру 38. Кристаллы с температурой плавления 107°C.

ПРИМЕР 58: 7- n -бутил-5-метил-2-метилмеркапто-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1 = n$ -бутил, $R_2 =$ метил,

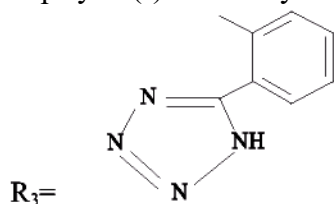


$X = N$, $Y = C-SCH_3$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают согласно примеру 38. Масло, используемое таким, как есть, для последующего.

ПРИМЕР 59: 7- n -пропил-5-метил-2-метилмеркапто-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (I): $R_1 = n$ -бутил, $R_2 =$ метил,

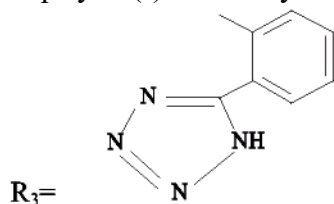


$X = N$, $Y = C-SCH_3$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 169-170°C.

ПРИМЕР 60: 7- n -бутил-5-метил-2-метилмеркапто-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (I): $R_1 = n$ -бутил, $R_2 =$ метил,

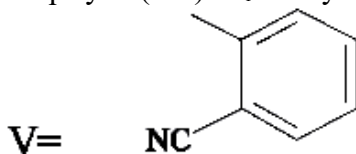


$X = N$, $Y = C-SCH_3$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают согласно примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 194-195°C.

ПРИМЕР 61: 7- n -бутил-5-метил-2-метокси-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1 = n\text{-бутил}$, $R_2 = \text{метан}$,

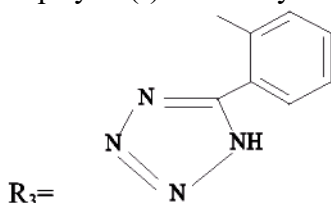


$X=N$, $Y=C-OCH_3$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают согласно примеру 27. Кристаллы с температурой плавления 88°C .

ПРИМЕР 62: 7- n -бутил-5-метил-2-метокси-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (I): $R_1 = n\text{-бутил}$, $R_2 = \text{метил}$,

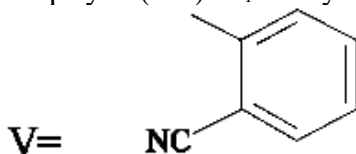


$X=N$, $Y=C-OCH_3$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают согласно примеру 19. Кристаллы с температурой плавления $195\text{-}196^\circ\text{C}$.

ПРИМЕР 63: Этил-{7- n -бутил-5-метил-3-оксо-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-(2H)2-ил}ацетат.

Формула (XII): $R_1 = n\text{-бутил}$, $R_2 = \text{метил}$,

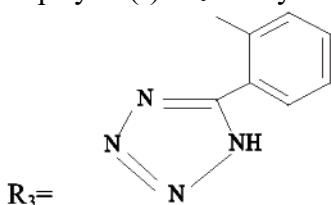


$X=CO$, $Y=N-CH_2-CO_2C_2H_5$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают согласно примеру 21. Масло, которое используют, таким, как есть, для последующего.

ПРИМЕР 64: Этил-{7- n -бутил-5-метил-3-оксо-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-(2H)2-ил}ацетат.

Формула (I): $R_1 = n\text{-бутил}$, $R_2 = \text{метил}$,

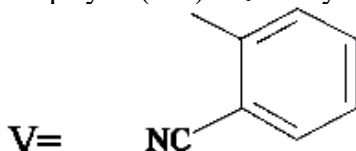


$X=CO$, $Y=N-CH_2CO_2C_2H_5$, $X=Y$ - простая связь.

Получают согласно примеру 19. Кристаллы с температурой плавления $174\text{-}175^\circ\text{C}$.

ПРИМЕР 65: 7- n -бутил-2,5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-он.

Формула (XII): $R_1 = n\text{-бутил}$, $R_2 = \text{метил}$,

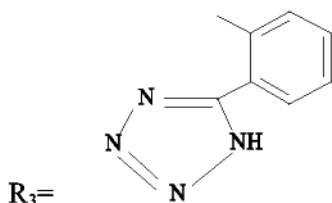


$X=CO$, $Y=N-CH_3$, $X=Y$ - простая связь.

Получают согласно примеру 24. Масло, используемое таким, как есть, в дальнейшем.

ПРИМЕР 66: 7- n -бутил-2,5-диметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-он.

Формула (I): $R_1 = n\text{-бутил}$, $R_2 = \text{метил}$,

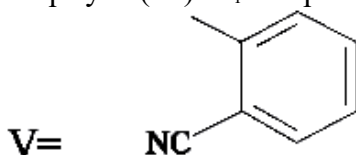


$X=CO$, $Y=N-CH_3$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают согласно примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 192-193°C.

ПРИМЕР 67: 6-*n*-пропил-2-метил-4-гидразино-5 - [(2'-(тетразол-5 -ил)-бифенил)-4-ил)-метил]-пиримидин.

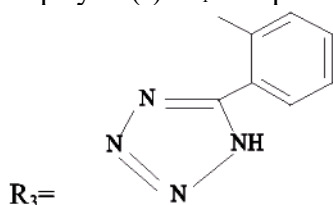
Формула (IX): $R_1=n$ -пропил, $R_2=$ метан,



Получают согласно примеру 19 из 6-*n*-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] -пиримидина, полученного в примере 12. Кристаллы с температурой плавления 183-185°C.

ПРИМЕР 68: 7-*n*-пропил-5-метил-3-меркапто-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил)-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин.

Формула (I): $R_1=n$ -пропил, $R_2=$ метил,

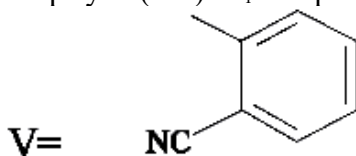


$X=C-SH$, $Y=N$, $X=Y$ - двойная связь.

8 г 6-*n*-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. Добавлением уксусной кислоты доводят pH-значение до 5 и образовавшиеся кристаллы отсасывают, затем хроматографируют на силикагеле с помощью этилацетата в качестве элюирующего средства, получая 1.4 г 7-*n*-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 температурой плавления 247-248°C.

ПРИМЕР 69: 7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=$ метил,

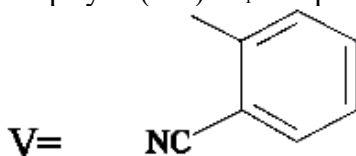


$X=CH$, $Y=N$, $X=Y$ - двойная связь.

20 г 7-*n*-пропил-2-метил-4-гидразино-5 - [(2'-циано-бифенил-4-ил) -метил] - пиримидина, полученного в примере 12, кипятят в течение 6 ч с обратным холодильником в 200 мл триэтилортоформиата. Затем смесь концентрируют под вакуумом и остаток обрабатывают эфиром; полученные кристаллы отсасывают и промывают эфиром, получая 18.8 г 7-*n*-пропил-5-метил-8- [(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] -1,2,4-триазол- (4,3-с)- пиримидина в виде кристаллов с температурой плавления 153°C.

ПРИМЕР 70: 7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, R_2 =метил,

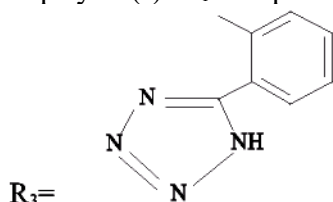


$X=N$, $Y=CH$, $X=Y$ - двойная связь.

10 г 7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидина, полученного в примере 69, кипятят в течение 4 часов 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-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидина в виде кристаллов с температурой плавления 112°C.

ПРИМЕР 71: 7-*n*-пропил-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 =метил,

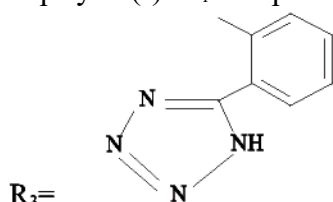


$X=N$, $Y=CH$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 183-184°C.

ПРИМЕР 72: 7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин.

Формула (I): $R_1=n$ -пропил, R_2 =метил,

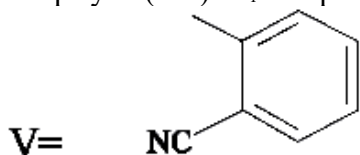


$X=CH$, $Y=N$, $X=Y$ - двойная связь.

4.8 г 6-*n*-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 ч в 40 мл триэтилортоформиата. Смесь выпаривают под вакуумом и кристаллизуют остаток из смеси этилацетата с диизопропиловым эфиром, получая 1 г 7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидина в виде кристаллов с температурой плавления 182-184°C.

ПРИМЕР 73: 7-*n*-пропил-2,5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, R_2 =метан,



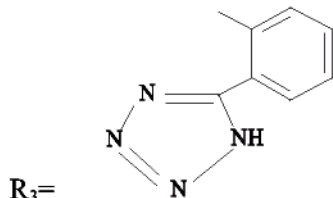
$X=N$, $Y=C-CH_3$, $X=Y$ - двойная связь.

6 г 6-*n*-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученного в примере 12, нагревают 5 ч 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 ч, затем муравьиную кислоту выпаривают под вакуумом и остаток кристаллизуют из смеси эфира с пентаном, получая 5 г 7-*n*-пропил-2,5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидина в виде кристаллов с температурой плавления 132°C.

ПРИМЕР 74: 7-*n*-пропил-2,5-диметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (I): $R_1=n$ -пропил, R_2 =метан,

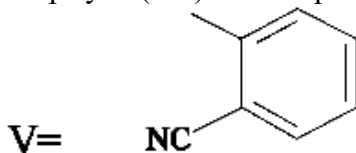


$X=N$, $Y=C-CH_3$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 188-190°C.

ПРИМЕР 75: 7-*n*-пропил-5-метил-2-трифторметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, R_2 =метил,

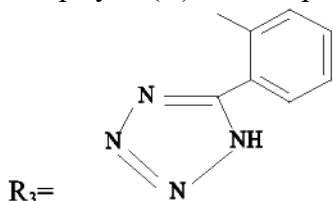


$X=N$, $Y=C-CF_3$, $X=Y$ - двойная связь.

10 г 6-*n*-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 ч 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 часов. Оксихлорид фосфора выпаривают под вакуумом, и остаток затем обрабатывают 40 мл муравьиной кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов. После выпаривания под вакуумом муравьиной кислоты, маслянистый остаток хроматографируют на силикагеле диизопропиловым эфиром для получения 4.8 г 7-*n*-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, как есть для последующего.

ПРИМЕР 76: 7-*n*-пропил-5-метил-2-трифторметил-5-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (II): $R_1=n$ -пропил, R_2 =метил,

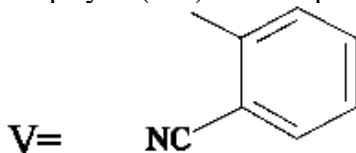


$X=N$, $Y=C-CF_3$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 161-162°C.

ПРИМЕР 77: 7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, R_2 =метил,

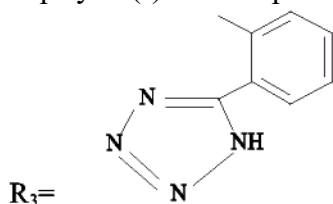


$X=N$, $Y=C-C_2H_5$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 73. Кристаллы с температурой плавления $96^\circ C$.

ПРИМЕР 78: 7-н-пропил-5-метил-8- [(2'-циано-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (I): $R_1=n$ -пропил, R_2 =метан,

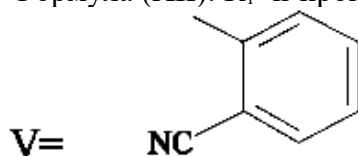


$X=N$, $Y=C-C_2H_5$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления $190-191^\circ C$.

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

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, R_2 =метан,



$X=N$, $Y=C-NH-CH_3$, $X=Y$ - двойная связь.

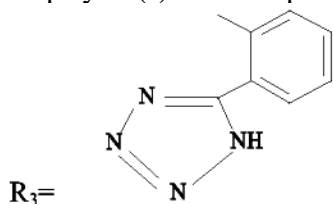
5 г иодгидрата 6-н-пропил-2-метил-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-4-(4'-метил-8-метил-изотиосемикарбозидо)-пиримидина кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч в 50 мл 2-этокси-этанола в присутствии 1.5 г карбоната калия. Затем растворитель выпаривают под вакуумом и остаток обрабатывают водой, 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 температурой плавления $159^\circ C$.

Получение иодгидрата 6-н-пропил-2-метил-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-4-(4'-метил-8-метил-изотиосемикарбозидо)-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 ч кипятят с обратным холодильником, затем отстаивают в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют 2 мл метилиодида и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. 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-8-метил-изотиосемикарбозидо) -пиримидина в виде кристаллов с температурой плавления $220^\circ C$ (разложение).

ПРИМЕР 80: 7-н-пропил-5-метил-2-метиламино-8-[(2'-циано-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (I): $R_1=n$ -пропил, R_2 =метил,



$X=N$, $Y=C-NH-CH_3$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления $229-230^\circ C$.

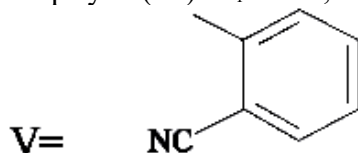
ПРИМЕР 81: Этил-3-оксо-пентаноат.

Формула (II): R_1 = метил, R_6 =этил.

Получают по примеру 1. Масло с температурой кипения $86-90^\circ C$ (15 мм рт. ст.).

ПРИМЕР 82: Этил-2-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] -3 -оксопентаноат.

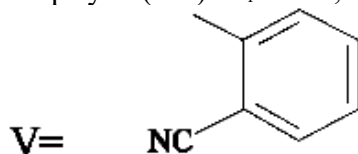
Формула (IV): R_1 =этил, R_6 =этил,



Получают по примеру 3. Масло используют таким, как есть, впоследствии.

ПРИМЕР 83: 6-этил-2-метил-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-4-оксипиримидин.

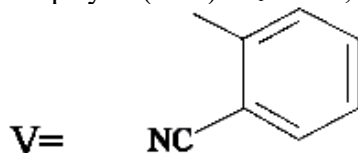
Формула (VII): R_1 =этил, R_2 =метил,



Получают по примеру 6. Кристаллы с температурой плавления 188°C.

ПРИМЕР 84: 6-этил-2-метил-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] -4-хлор-пиримидин.

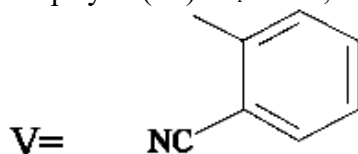
Формула (VIII): R_1 =этил, R_2 =метил,



Получают по примеру 9. Кристаллы с температурой плавления 80°C.

ПРИМЕР 85: 6-этил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] -пиримидин.

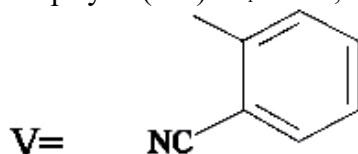
Формула (IX): R_1 =этил, R_2 =метил,



Получают по примеру 12. Кристаллы с температурой плавления 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,

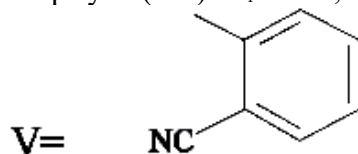


$X=CH$, $Y=N$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 69. Кристаллы с температурой плавления 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,

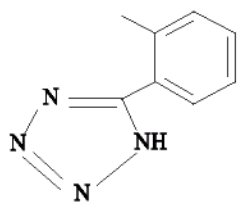


$X=N$, $Y=CH$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 70. Кристаллы с температурой плавления 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,



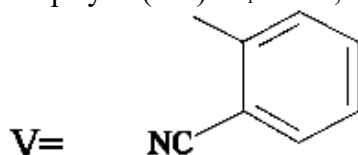
$R_3=$

$X=N$, $Y=CH$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 146-148°C.

ПРИМЕР 89: 7-этил-2,5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1=$ этил, $R_2=$ метил,



$V=$

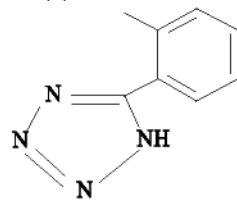
NC

$X=N$, $Y=C-CH_3$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 73. Кристаллы с температурой плавления 126°C.

ПРИМЕР 90: 7-этил-2,5-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,



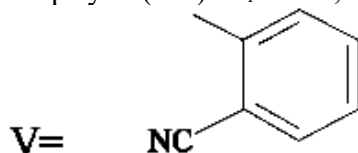
$R_3=$

$X=N$, $Y=C-CH_3$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 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,



$V=$

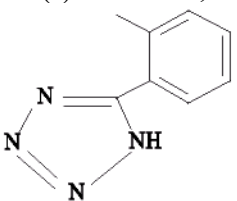
NC

$X=N$, $Y=C-C_2H_5$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 73 из триэтилортопропиената. Кристаллы с температурой плавления 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,



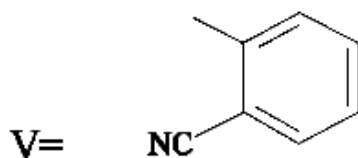
$R_3=$

$X=N$, $Y=C-C_2H_5$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 220-222°C.

ПРИМЕР 93: 7-n-пропил-5-метил-2-фенил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=$ метил,

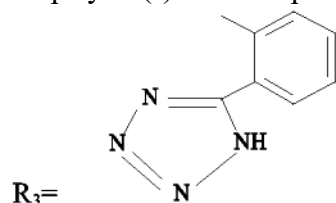


X=N, Y=C-фенил, X= =Y - двойная связь.

Получают по примеру 73 из триэтилортобензоата. Масло, которое используется впоследствии таким, как есть.

ПРИМЕР 94: 7-n-пропил-5-метил-2-фенил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4,-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (I): R₁=n-пропил, R₂=метил,

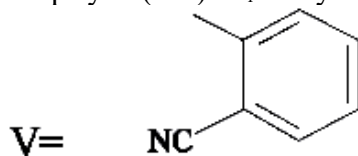


X=N, Y=C-фенил, X= =Y - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 196°C.

ПРИМЕР 95: 7-этил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4,-триазол-(3,4-с)-пиримидин-3 (2H)-он.

Формула (XII): R₁=n-бутил, R₂=метил,

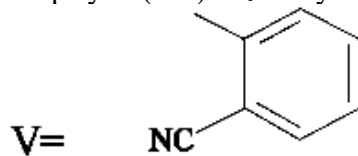


X=CO, Y=NH, X= =Y - простая связь.

Получают по примеру 15. Кристаллы с температурой плавления 174°C.

ПРИМЕР 96: 7-этил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4,-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2 (3H)-он.

Формула (XII): R₁=n-бутил, R₂=метил,

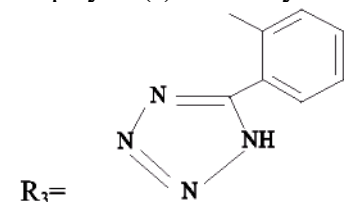


X=NH, Y=C=O, X= =Y - простая связь.

Получают по примеру 18. Кристаллы с температурой плавления 246°C.

ПРИМЕР 97: 7-этил-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4,-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-он.

Формула (I): R₁=n-бутил, R₂=метил,

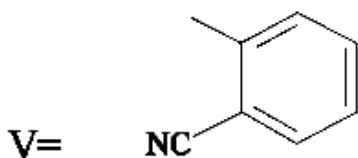


X= NH, Y= CO, X= =Y - простая связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 254°C.

ПРИМЕР 98: 7-n-бутил-5-метил-2-трифторметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4,-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-он.

Формула (XII): R₁=n-бутил, R₂=метил,

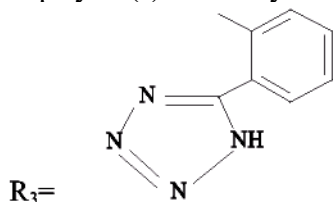


X = N, Y = C-CF₃, X = Y - двойная связь.

Получают по способу 75. Кристаллы с температурой плавления 110°C.

ПРИМЕР 99: 7-n-бутил-5-метил-2-трифторметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (I): R₁=n-бутил, R₂=метил,

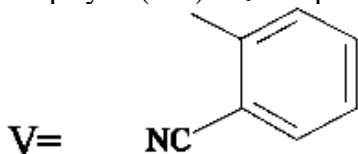


X = N, Y = C-CF₃, X = Y - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 179-180°C.

ПРИМЕР 100: 6-n-пропил-2-меркапто-4-оксо-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

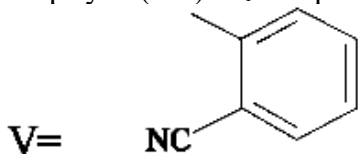
Формула (VII): R₁=n-пропил, R₂=SH,



5.7 г натрия растворяют в 150 мл метанола и добавляют 19 г тиомочевины. Смесь перемешивают 5 минут и добавляют 58 г этил-3-оксо-2-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-гексаноата, полученного в примере 4. Затем смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 часов и метанол выпаривают под вакуумом. Остаток обрабатывают водой и промывают эфиром, водную фазу нейтрализуют добавлением разбавленной соляной кислоты и полученные кристаллы отфильтровывают, промывают водой и эфиром, получая 26 г 6-n-пропил-2-меркапто-4-оксо-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина в виде кристаллов с температурой плавления 191°C.

ПРИМЕР 101: 6-n-пропил-2-метилтио-4-оксо-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

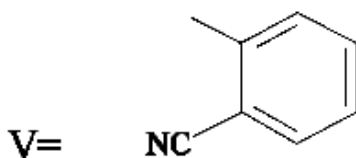
Формула (VII): R₁=n-пропил, R₂=SCH₃,



26 г 6-n-пропил-2-меркапто-4-оксо-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 перемешивают 4 ч при комнатной температуре. Образовавшиеся кристаллы отсасывают, промывают водой, затем эфиром и высушивают, получая 23 г 6-n-пропил-2-метилтио-4-оксо-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина в виде кристаллов с температурой плавления 218°C.

ПРИМЕР 102: 6-n-пропил-2-метилтио-4-хлор-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

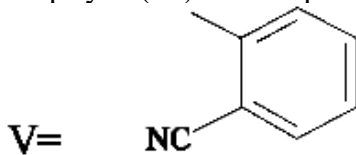
Формула (VIII): R₁=n-пропил, R₂=SCH₃,



Получают по примеру 9. Кристаллы с температурой плавления 88°C.

ПРИМЕР 103: 6-n-пропил-2-метилтио-4-гидразино-5 - [(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

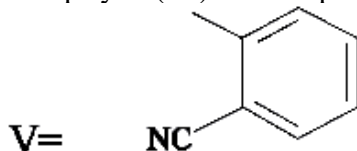
Формула (IX): $R_1=n$ -пропил, $R_2=SCH_3$,



Получают по примеру 12. Кристаллы с температурой плавления 106°C.

ПРИМЕР 104: 6-n-пропил-2-метилтио-4-гидразино-5-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

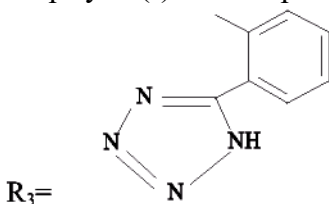
Формула (IX): $R_1=n$ -пропил, $R_2=SCH_3$,



Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 224°C.

ПРИМЕР 105: 7-n-пропил-5-метилтио-8- [(2'-(тетразол-5 -ил)-бифенил-4-ил)-метил] -1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-он.

Формула (I): $R_1=n$ -пропил, $R_2=SCH_3$,

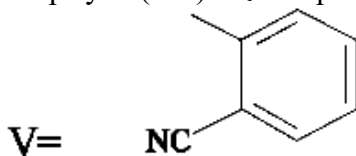


$X=CO$, $Y=NH$, $X=Y$ - простая связь.

Получают по примеру 15, хроматографируют на силикагеле ($CHCl_3/CH_3OH$ в отношении 9/1). Кристаллы с температурой плавления 259-261°C.

ПРИМЕР 106: 7-n-пропил-5-метил-2-амино-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XI): $R_1=n$ -пропил, $R_2=метил$,

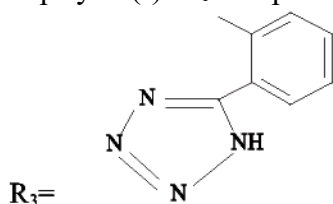


$X=N$, $Y= C=NH_2$, $X=Y$ - двойная связь.

10 г 6-n-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученного в примере 12, и 5 г сульфата 2-метил-2-тиопсевдо-мочевины кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. После добавления воды образовавшиеся кристаллы отсасывают и промывают эфиром, затем этилацетатом, до обработки разбавленным раствором гидроксида натрия и экстракции хлороформом. 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-n-пропил-5-метил-2-амино-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] -1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидина в виде кристаллов с температурой плавления 150°C.

ПРИМЕР 107: 7-n-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 =n-пропил, R_2 =метил,

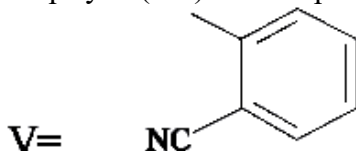


$X=N$, $Y=C-NH_2$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 170-174°C.

ПРИМЕР 108: Этил-{7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-карбоксилат.

Формула (XII): R_1 =n-пропил, R_2 =метил,

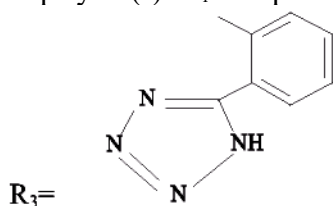


$X=N$, $Y=C-CO_2C_2H_5$, $X=Y$ - двойная связь.

34.6 г 6-n-пропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина, полученного в примере 12, растворяют в 500 мл стабилизированного амиленом хлороформа в присутствии 13.9 г триэтиламина. Прокапывают 13.2 мл этоксилилхлорида и смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, затем кипятят с обратным холодильником 2 ч. После промывки водой хлороформную фазу сушат и выпаривают под вакуумом и остаток, который кристаллизуется из смеси ацетона эфиром, дает 25 г гидразида с т. пл. 176°C. Этот гидразид затем кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов 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 этил-{7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)- пиримидин-2-ил}- карбоксилата в виде кристаллов с температурой плавления 108°C.

ПРИМЕР 109: Этил-{7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-карбоксилат.

Формула (I): R_1 =n-пропил, R_2 =метил,

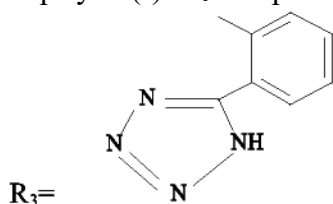


$X=N$, $Y=C-CO_2C_2H_5$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 168-170°C.

ПРИМЕР 110: {7-n-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 =n-пропил, R_2 =метил,



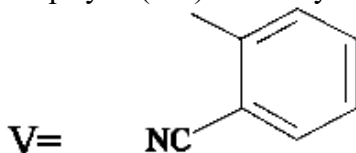
$X=N$, $Y=C-CO_2H$, $X=Y$ - двойная связь.

2.8 г этил-{7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-

триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-карбоксилата, полученные в примере 109, растворяют в растворе 1.8 г карбоната натрия в 30 мл воды. Раствор перемешивают в течение 30 ч при комнатной температуре, затем подкисляют пропусканием 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-п-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 температурой плавления 193-194°C.

ПРИМЕР 111: 7-п-бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-(3H)-он.

Формула (XII): R_1 =п-бутил, R_2 =метил,

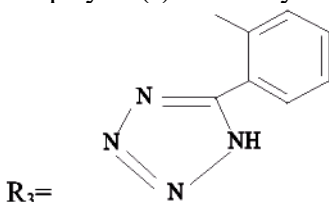


$X=NH$; $Y=CO$, $X=Y$ - простая связь.

Получают по примеру 18. Кристаллы с температурой плавления 235°C.

ПРИМЕР 112: 7-п-бутил-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 =п-бутил, R_2 =метил,

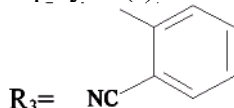


$X=NH$; $Y=CO$, $X=Y$ - простая связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 236-238°C.

ПРИМЕР 113: {4'-[(7-п-бутил-5-метил-2-оксо-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-(3H)-8-ил)-метил]-бифенил-2-ил} -карбоновая кислота.

Формула (I): R_1 =п-бутил, R_2 =метил,

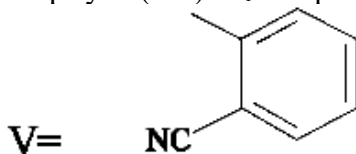


$X=NH$; $Y=CO$, $X=Y$ - простая связь.

8 г 7-п-бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-(3H)-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-п-бутил-5-метил-2-оксо-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-(3H)-8-ил)-метил]-бифенил-2-ил}-карбоновой кислоты в виде кристаллов с температурой плавления 210-211°C.

ПРИМЕР 114: 6-п-пропил-4-оксо-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

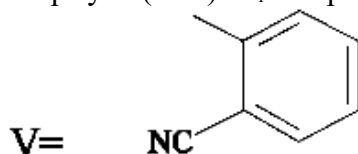
Формула (VII): R_1 =п-пропил, $R_2=H$,



29 г 6-п-пропил-2-метилтио-4-оксо-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 ч. 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-*n*-пропил-4-оксо-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидина в виде кристаллов с температурой плавления 158°C.

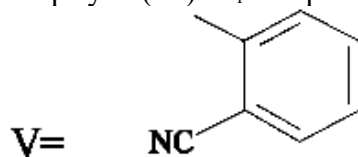
ПРИМЕР 115: 6-*n*-пропил-4-хлор-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.
Формула (VIII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=H$,



Получают по примеру 9. Кристаллы с температурой плавления 95°C.

ПРИМЕР 116: 6-*n*-пропил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

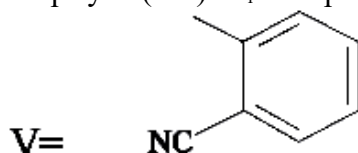
Формула (IX): $R_1=n$ -пропил, $R_2=H$,



Получают по примеру 12. Кристаллы с температурой плавления 120°C.

ПРИМЕР 117: 7-*n*-пропил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-он.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=H$,

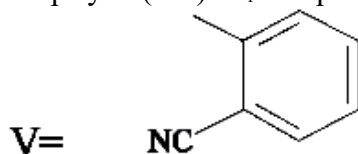


$X=CO$, $Y=NH$, $X=Y$ - простая связь.

Получают по примеру 15. Кристаллы с температурой плавления 124°C.

ПРИМЕР 118: 7-*n*-пропил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-он.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=H$,

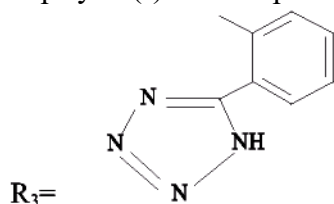


$X=NH$, $Y=CO$, $Y=X$ - простая связь.

Получают по примеру 18. Кристаллы с температурой плавления 199°C.

ПРИМЕР 119: 7-*n*-пропил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-он.

Формула (I): $R_1=n$ -пропил, $R_2=H$,

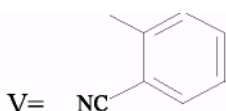


$X=NH$, $Y=CO$, $Y=X$ - простая связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 190-192°C.

ПРИМЕР 120: 7-*n*-пропил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=H$,

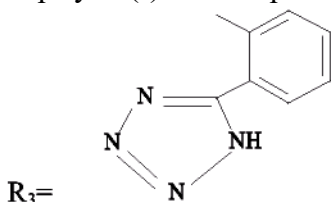


X=N, Y=CH, Y=X- двойная связь.

Получают по примерам 69 и 70. Кристаллы с температурой плавления 104°C.

ПРИМЕР 121: 7-n-пропил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)- пиримидин.

Формула (I): R₁=n-пропил, R₂=H,

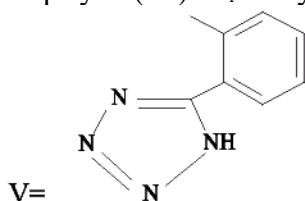


X=N, Y=CH, Y=X- двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 131-133°C.

ПРИМЕР 122: 6-n-бутил-2-метил-4-гидразино-5 - [(2'-(тетразол-5 -ил)-бифенил-4-ил)-метил]- пиримидин.

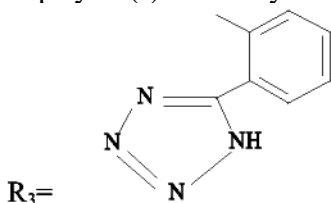
Формула (IX): R₁=n-бутил, R₂=метил,



Получают по примеру 67. Кристаллы с температурой плавления 166°C.

ПРИМЕР 123: 7-n-бутил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5 -ил)-бифенил-4-ил)-метил] - 1,2,4-триазол-(4,3-с)- пиримидин.

Формула (I): R₁=n-бутил, R₂=метил,

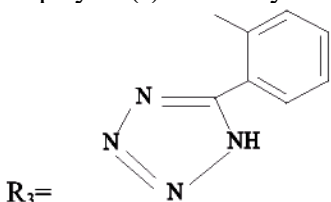


X=CH, Y=N, Y=X- двойная связь.

Получают по примеру 72, очищают хроматографией на силикагеле с помощью дихлорметана с метанолом (95/5) (2-й элюируемый продукт).

ПРИМЕР 124: 7-n-бутил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил] - 1,2,4-триазол-(1,5-с) пиримидин.

Формула (I): R₁=n-бутил, R₂=метил,

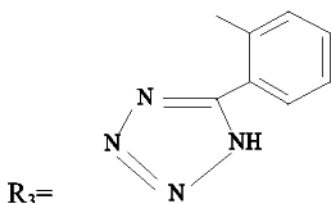


X=N, Y=CH, Y=X- двойная связь.

Получают по примеру 123, очищают хроматографией на силикагеле с помощью дихлорметана с метанолом (95/5) в качестве элюирующего средства (1-й элюируемый продукт). Кристаллы с температурой плавления 172-173°C.

ПРИМЕР 125: 7-n-бутил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил] -3 - меркапто-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин.

Формула (I): R₁=n-бутил, R₂=метил,

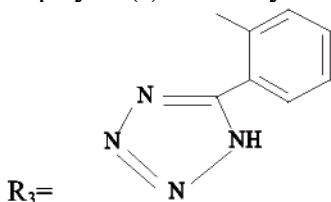


$X=C-H$, $Y=N$, $Y= =X$ - двойная связь.

5.9 г 6-н-бутил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил] - пириимидина, 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)-пириимидина в виде кристаллов с температурой плавления 172-173°C.

ПРИМЕР 126: 7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-2-меркапто-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пириимидин.

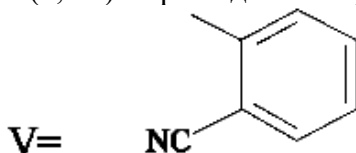
Формула (I): $R_1=n$ -бутил, R_2 =метил,



$X=N$, $Y=C-SH$, $Y= =X$ - 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-(1,5-с)-пириимидина, полученного в примере 125, растворяют в 100 мл воды и 0.6 г гидроксида натрия. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 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 с помощью смеси 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)-пириимидина в виде кристаллов с температурой плавления 135-137°C.

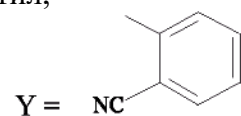
ПРИМЕР 127: {7-н-бутил-5-метил-8- [(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] -1,2,4-триазол-(1,5-с)-пириимидин-2-ил} -2-оксиэтанол. Формула (XII): $R_1=n$ -бутил, R_2 =метил,



$X=N$, $Y=C-OCH_2-CH_2-CH_3$, $X= =Y$ - двойная связь.

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

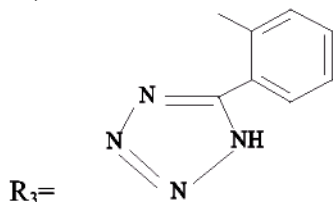
ПРИМЕР 128: {7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пириимидин-2-ил} -2-оксиэтанол-ацетат. Формула (XII): $R_1=n$ -бутил, R_2 =метил,



$X=N$, $X= =Y$ - двойная связь.

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-оксиэтанола, полученного в примере 127, в 45 мл уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем смесь 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 в последующем таким, как есть.

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-оксиэтанол-ацетат. Формула (I): R_1 =н-бутил, R_2 =метил,

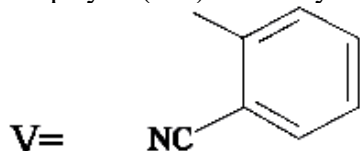


$X=N$, $Y=C-OCH_2-CH_2-O-CO-CH_3$, $X=Y$ -двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 141-143°C.

ПРИМЕР 130: Этил-{7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-меркапто-ацетат.

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

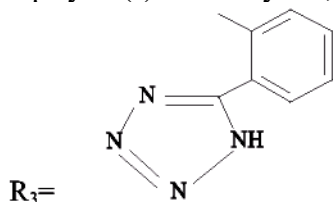


$X=N$, $Y=C-SCH_2-CO_2C_2H_5$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 27 из этил-бромацетата 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 температурой плавления 93°C.

ПРИМЕР 131: Этил-{7-н-бутил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-меркапто-ацетат

Формула (I): R_1 =н-бутил, R_2 =метил,

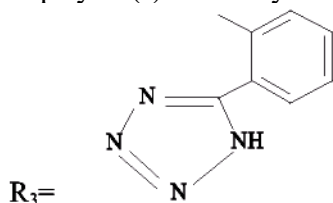


$X=N$, $Y=C-SCH_2-CO_2C_2H_5$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 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}-меркапто-этанол.

Формула (I): R_1 =н-бутил, R_2 =метил,

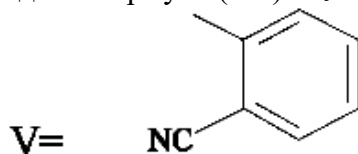


$X=N$, $Y=C-SCH_2CH_2-O-CO-CH_3$, $X=Y$ -двойная связь.

Получают по примеру 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 температурой плавления 173-175°C.

ПРИМЕР 133: 6-н-пропил-2-этил-4-окси-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-

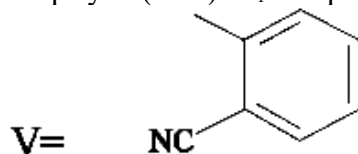
пиримидин. Формула (VII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=$ этил,



Получают по примеру 6. Кристаллы с температурой плавления 216°C.

ПРИМЕР 134: 6- n -пропил-2-этил-4-хлор-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] - пиримидин.

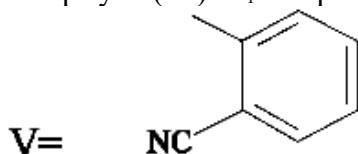
Формула (VIII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=$ этил,



Получают по примеру 9. Масло, используется таким, как есть, для последующего синтеза.

ПРИМЕР 135: 6- n -пропил-2-этил-4-гидразино-5 - [(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] - пиримидин.

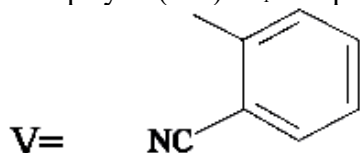
Формула (IX): $R_1=n$ -пропил, $R_2=$ этил,



Получают по примеру 12. Кристаллы с температурой плавления 80°C.

ПРИМЕР 136: 7- n -пропил-5-этил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-3 (2H)-он.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=$ этил,

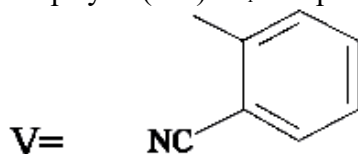


$X=CO$, $Y=NH$, $X=Y$ - простая связь

Получают по примеру 15. Кристаллы с температурой плавления 170°C.

ПРИМЕР 137: 7- n -пропил-5-этил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-он.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=$ этил,

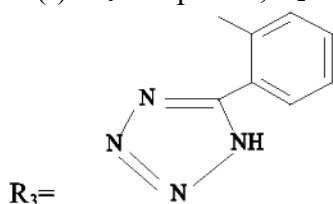


$X=NH$, $Y=CO$, $X=Y$ - простая связь

Получают по примеру 18. Кристаллы с температурой плавления 208°C.

ПРИМЕР 138: 7- n -пропил-5-этил-8- [(2'-(тетразол-5 -ил)-бифенил-4-ил)-метил] - 1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-он.

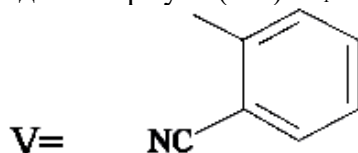
Формула (I): $R_1=n$ -пропил, $R_2=$ этил,



$X=NH$, $Y=CO$, $X=Y$ - простая связь

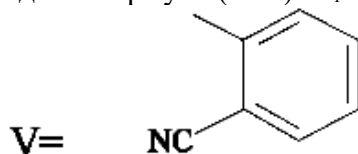
Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 255-256°C.

ПРИМЕР 139: 2,6-ди-*n*-пропил-4-окси-5 - [(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] - пириимидин. Формула (VII): $R_1 = R_2 = n$ -пропил,



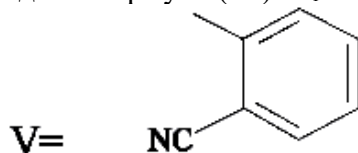
Получают по примеру 6. Кристаллы с температурой плавления 150°C.

ПРИМЕР 140: 2,6-ди-*n*-пропил-4-хлор-5 - [(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] - пириимидин. Формула (VIII): $R_1 = R_2 = n$ -пропил,



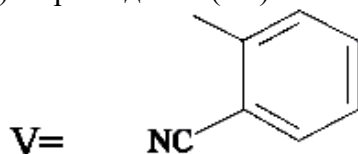
Получают по примеру 9. Масло, используется таким, как есть, для последующего синтеза.

ПРИМЕР 141: 2,6-ди-*n*-пропил-4-гидразино-5 - [(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил] - пириимидин. Формула (IX): $R_1 = R_2 = n$ -пропил,



Получают по примеру 12. Масло, используется таким, как есть, для последующего синтеза.

ПРИМЕР 142: 5,7-ди-*n*-пропил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пириимидин-3 (2H)-он. Формула (XII): $R_1 = R_2 = n$ -пропил,

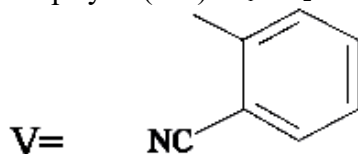


$X = CO$, $Y = NH$, $X = Y$ - простая связь,

Получают по примеру 15. Кристаллы с температурой плавления 149°C.

ПРИМЕР 143: 5,7-ди-*n*-пропил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пириимидин-2(3H)-он.

Формула (XII): $R_1 = R_2 = n$ -пропил,

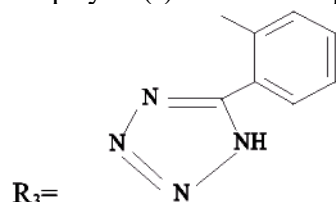


$X = NH$, $Y = CO$, $X = Y$ - простая связь,

Получают по примеру 18. Кристаллы с температурой плавления 184°C.

ПРИМЕР 144: 5,7-ди-*n*-пропил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пириимидин-2(3H)-он.

Формула (I): $R_1 = R_2 = n$ -пропил,



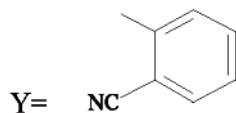
$X = NH$, $Y = CO$, $X = Y$ - простая связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 258-259°C.

ПРИМЕР 145: Этил-{7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-

триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил} -ацетат. Формула (XII):

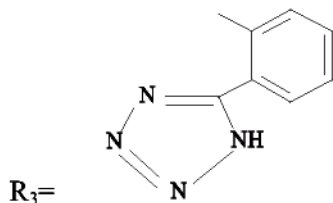
R_1 =n-пропил, R_2 = метил, $X = N$



$X = Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 108 из хлорангидрида сложного этилового эфира малоновой кислоты. Кристаллы с температурой плавления 100°C.

ПРИМЕР 146: Этил-{7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-ацетат. Формула (I): R_1 =n-пропил, R_2 = метил

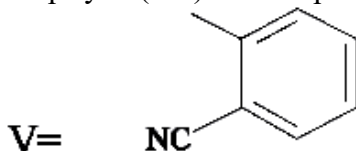


$X = N$, $Y = C-CH_2CO_2C_2H_5$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 150°C.

ПРИМЕР 147: Этил-{7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил} -амино-ацетат.

Формула (XII): R_1 =n-пропил, R_2 = метил

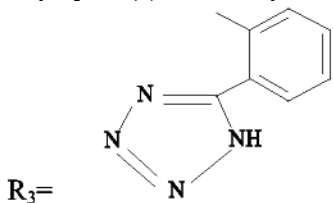


$X = N$, $Y = C-NHCH_2CO_2C_2H_5$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 79 из этил-изотиоцианатоацетата. Кристаллы с температурой плавления 132°C.

ПРИМЕР 148: Этил-{7-n-пропил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил} -аминоацетат.

Формула (I): R_1 =n-пропил, R_2 = метил

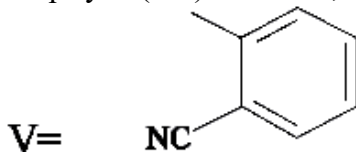


$X = N$, $Y = C-NHCH_2CO_2C_2H_5$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 180-181°C.

ПРИМЕР 149: Этил-{7-этил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил} -карбоксилат.

Формула (XII): R_1 =этил, R_2 = метил

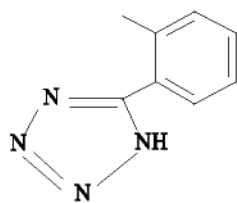


$X = N$, $Y = C-CO_2C_2H_5$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 108. Кристаллы с температурой плавления 160°C.

ПРИМЕР 150: Этил-{7-этил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил)-карбоксилат.

Формула (I): R_1 =n-пропил, R_2 = метил

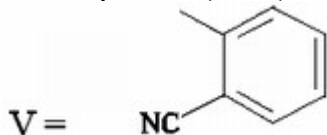


$R_3=$

$X = N$, $Y = C-CH_2C_2H_5$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 207-208°C.

ПРИМЕР 151: 7-n-пропил-5-метил-2-метоксиметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин. Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=$ метил

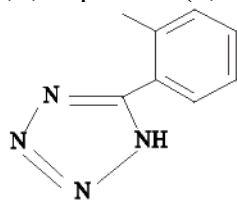


$V=$

$X = N$, $Y = C-CH_2OCH_3$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 108 из хлорангидрида 2-метоксиуксусной кислоты. Масло, используется в дальнейшем таким, как есть.

ПРИМЕР 152: 7-n-пропил-5-метил-2-метоксиметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин. Формула (I): $R_1=n$ -пропил, $R_2=$ метил



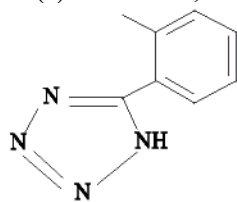
$R_3=$

$X = N$, $Y = C-CH_2-OCH_3$, $X = Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 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



$R_3=$

$X = N$, $Y = C-CO_2H$, $X = Y$ - двойная связь.

2.2 г этил-{7-этил-5-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2-ил}-карбоксилата, полученного в примере 150, растворяют в 50 мл воды, содержащей 0.56 г гидроксида натрия. Смесь нагревают при 80°C в течение 3 часов, затем охлаждают и подкисляют барботированием диоксида серы. Образовавшиеся кристаллы отсасывают, промывают эфиром 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 температурой плавления 194-198°C.

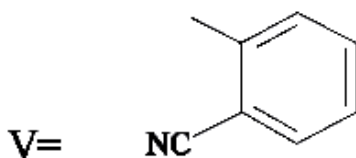
ПРИМЕР 154: Этил-3-циклопропил-3-оксо-пропионат.

Формула (II): $R_1=$ циклопропил, $R_6=$ этил.

Получают по примеру 1. Масло с температурой кипения 115-118°C (20 мм рт.ст.).

ПРИМЕР 155: Этил-2-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-3-циклопропил-3-оксо-пропионат.

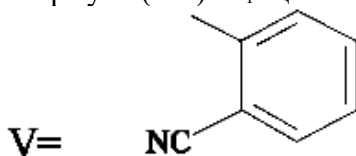
Формула (IV): $R_1=$ циклопропил, $R_6=$ этил.



Получают по примеру 3. Масло, используется в дальнейшем таким, как есть.

ПРИМЕР 156: 6-циклопропил-2-метил-4-оксо-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

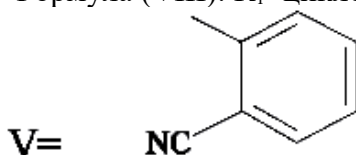
Формула (VII): R₁=циклопропил, R₂= метил.



Получают по примеру 6. Кристаллы с температурой плавления 230°C.

ПРИМЕР 157: 6-циклопропил-2-метил-4-хлор-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

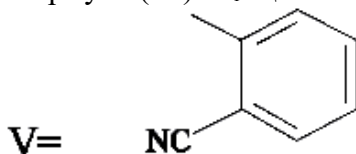
Формула (VIII): R₁=циклопропил, R₂= метил.



Получают по примеру 9. Масло, используется в дальнейшем, как есть.

ПРИМЕР 158: 6-циклопропил-2-метил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

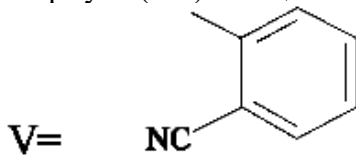
Формула (IX): R₁=циклопропил, R₂= метил.



Получают по примеру 12. Кристаллы с температурой плавления 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): R₁=циклопропил, R₂= метил.

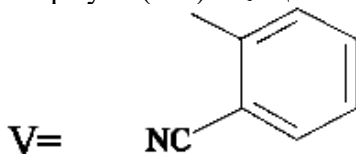


X=CO, Y=NH, X=Y- простая связь.

Получают по примеру 15. Кристаллы с температурой плавления 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): R₁=циклопропил, R₂= метил.

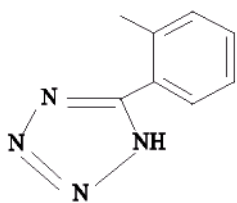


X=NH, Y=CO, X=Y- простая связь.

Получают по примеру 18. Кристаллы с т. плавления 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): R₁=циклопропил, R₂= метил.



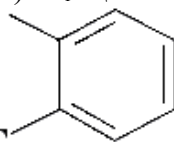
$R_3=$

$X=NH$, $Y=CO$, $X=Y$ - простая связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 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.

Формула (XII): R_1 =циклопропил, R_2 = метил.



$V=$

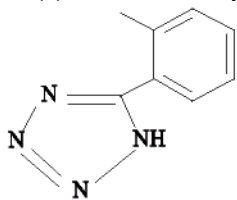
NC

$X=N$, $Y=C-CH_3$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 73. Кристаллы с температурой плавления 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.



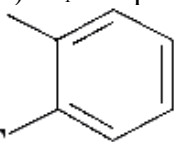
$R_3=$

$X=N$, $Y=C-CH_3$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 186-188°C.

ПРИМЕР 164: 6-n-пропил-2-метоксиметил-4-окси, 5 - [(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

Формула (VII): R_1 =n-пропил, $R_2=CH_2OCH_3$



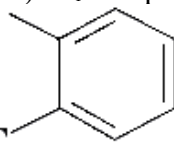
$V=$

NC

Получают по примеру 6 из метокси-ацетамидин-хлоргидрата, который можно получить в ссылке: С. А. 63, Р. 9963е. Кристаллы с температурой плавления 134°C.

ПРИМЕР 165: 6-n-пропил-2-метоксиметил-4-хлор-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

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



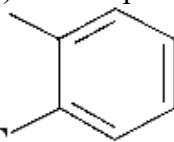
$V=$

NC

Получают по примеру 19. Масло, используется в дальнейшем таким, как есть.

ПРИМЕР 166: 6-n-пропил-2-метоксиметил-4-гидразино-5-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-пиримидин.

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



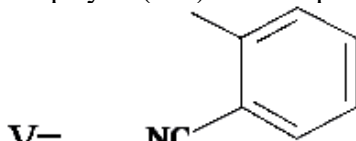
$V=$

NC

Получают по примеру 12. Масло, используется для последующего таким, как есть.

ПРИМЕР 167: 7-*n*-пропил-5-метоксиметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-он.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=CH_2OCH_3$,

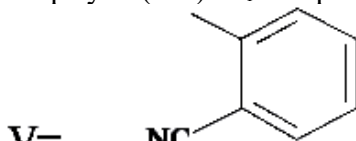


$X=CO$, $Y=NH$, $X=Y$ - простая связь.

Получают по примеру 15. Кристаллы с температурой плавления 108°C.

ПРИМЕР 168: 7-*n*-пропил-5-метоксиметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-он.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=CH_2OCH_3$,

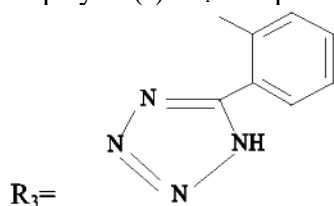


$X=NH$, $Y=CO$, $X=Y$ - простая связь.

Получают по примеру 18. Масло, используемое впоследствии таким, как есть.

ПРИМЕР 169: 7-*n*-пропил-5-метоксиметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-он.

Формула (I): $R_1=n$ -пропил, $R_2=CH_2OCH_3$,

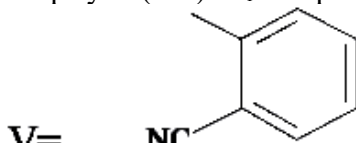


$X=NH$, $Y=CO$, $X=Y$ - простая связь.

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 166-168°C.

ПРИМЕР 170: 7-*n*-пропил-5-метоксиметил-2-метил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): $R_1=n$ -пропил, $R_2=CH_2OCH_3$

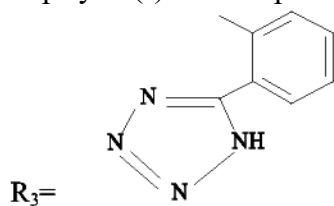


$X=N$, $Y=CH-CH_3$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 73. Масло, используется для последующего таким, как есть.

ПРИМЕР 171: 7-*n*-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, $R_2=CH_2OCH_3$,



Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 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 дихлорметана и раствор при 10°C добавляют к суспензии 74 г хлорида алюминия в 200 мл дихлорметана. Дают температуре повышаться в течение 4 часов, затем смесь обрабатывают ледяной водой. Органическую фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом, получая 96.9 г 4'-метил-4-хлор-бутирофенона в виде масла, используемого для последующего таким, как есть.

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

130 оксихлорида фосфора медленно, при 0°C, добавляют к 130 мл диметилформамида, затем прикапывают 117.5 г 4'-метил-4-хлор-бутирофенона, полученного в п. А, в виде раствора в 50 мл диметилформамида. Затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем при 50°C в течение 2 часов и при 70°C в течение 1 ч. Затем смесь выливают на лед и экстрагируют эфиром, эфирную фазу промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом, получая 133.8 г α -хлор- β -(2-хлор-этил)-4-метил-циннамальдегида в виде масла, используемого в последующем таким, как есть.

В) 2-(4-метил-фенил)-4,5-дигидро-3-тиофен-карбоксальдегид.

15.9 г α -хлор- β -(2-хлор-этил)-4-метил-циннамальдегида, полученного в п. Б, и 22 г сульфида натрия ($9\text{H}_2\text{O}$) добавляют к 200 мл тетрагидрофурана. Добавляют достаточное количество воды, чтобы сульфид натрия полностью растворился, после этого смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждают, затем обрабатывают эфиром. $\text{X} = \text{N}$, $\text{Y} = \text{C}-\text{CH}_3$, $\text{X} = \text{Y}$ - двойная связь.

Органическую фазу декантируют, промывают и затем высушивают над сульфатом магния и выпаривают под вакуумом, получая 13.5 г 2-(4-метил-фенил)-4,5-дигидро-3-тиофенкарбоксальдегида в виде масла, используемого в последующем таким, как 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 с 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 получаса, после чего экстрагируют эфиром. Эфирную фазу промывают водой, затем сушат над сульфатом магния 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 чего она темнеет и становится жидкой. Смесь затем кипятят с обратным холодильником в течении 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 в дальнейшем таким, как есть.

Д) 2-(4-метил-фенил)-3-циано-тиофен

49.9 г 2-(4-метил-фенил)-3-циано-4,5-дигидро-тиофена, полученного в п. Г, растворяют в 200 мл четыреххлористого углерода, и смесь кипятят с обратным холодильником и по истечении 2 часов, прикапывают 11 г брома в виде раствора в 200 мл четыреххлористого углерода. Кипячение 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 тет.-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-метил-фенил)-3-циано-тиофена в виде масла, используемого далее таким, как есть.

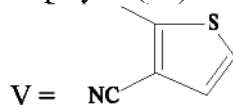
Е) 4-(3-циано-тиенил-2-ил)-бензилбромид.

24.5 г 2-(4-метил-фенил)-3-циано-тиофена, полученные в п. Д, растворяют в 200 мл четыреххлористого углерода. Добавляют 21.9 г N-бромсукцинимиды, а также 0.1 г пероксида бензоила. Смесь кипятят с обратным холодильником 24 ч. 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)-бензилбромид в виде кристаллов с температурой плавления 80°C.

ПРИМЕР 173: Этил-2-[(4-(3-циано-тиенил-2-ил)-бензил]-3-оксо-гексаноат.

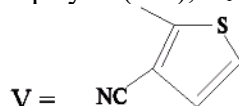
Формула (IV): $R_1=n$ -пропил, R_6 =этил,



11 г этил-3-оксо-гексаноата растворяют в 150 мл тетрагидрофурана. Добавляют 12.9 г 4-(3-циано-тиенил-2-ил)-бензил-бромид и 6.1 г бромида лития и смесь перемешивают при комнатной температуре. Затем прокапывают 24.2 мл диизопропилэтиламина. По окончании добавления реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. 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 этил-2-[(4-(3-циано-тиенил-2-ил)-бензил]-3-оксо-гексаноата в виде бледно-желтого масла, используемого далее таким, как есть.

ПРИМЕР 174: 6- n -пропил-2-метил-4-окси-5 - [4-(3 -циано-тиенил-2-ил)-бензил] - пиримидин.

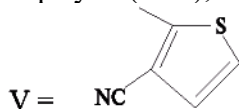
Формула (VII), $R_1=n$ -пропил, R_2 = метил,



0.23 г натрия растворяют в 10 мл этанола. К этому раствору добавляют 1 г ацетамидинхлоргидрата и смесь перемешивают 5 мин при комнатной температуре. Затем добавляют 2.4 г этил-2-[4-(3-цианотиенил-2-ил)-бензил]-3-оксо-гексаноата и смесь перемешивают 48 ч при комнатной температуре, затем 3 ч при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения добавляют подкисленную соляной кислотой воду и оставляют осаждаться. Осадок отсасывают, промывают водой, затем небольшим количеством эфира и сушат. Таким образом получают 1.4 г 6- n -пропил-2-метил-4-окси-5-[4-(3-цианотиенил-2-ил)-бензил]-пиримидина в виде кристаллов белого цвета с температурой плавления 180°C.

ПРИМЕР 175: 6- n -пропил-2-метил-4-хлор-5 - [4-(3 -циано-тиенил-2-ил)-бензил] - пиримидин.

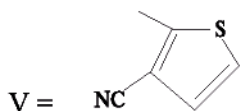
Формула (VIII), $R_1=n$ -пропил, R_2 = метил,



1.6 г 6- n -пропил-2-метил-4-окси-5-[4-(3-циано-тиенил-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. Затем органическую фазу сушат, потом выпаривают. Получают таким образом 1.8 г 6- n -пропил-2-метил-4-хлор-5-[4-(3-циано-тиенил-2-ил)-бензил]-пиримидина в виде масла, используемого далее таким, как есть.

ПРИМЕР 176: 6- n -пропил-2-метил-4-гидразино-5-[4-(3-циано-тиенил-2-ил)-бензил] -пиримидин.

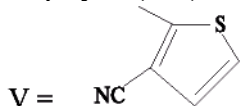
Формула (IX), $R_1=n$ -пропил, R_2 = метил,



Получают по примеру 12. Масло, используемое далее таким, как есть.

ПРИМЕР 177: 7-n-пропил-5-метил-8-[4-(3-циано-тиенил-2-ил)-бензил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-он.

Формула (XII), R₁=n-пропил, R₂= метил,

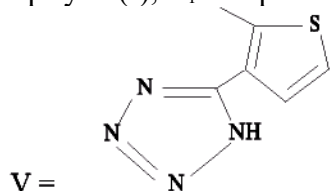


X=CO, Y=NH, X= =Y- простая связь

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 170°C.

ПРИМЕР 178: 7-n-пропил-5-метил-8-[(3-(тетразол-5-ил)-тиенил-2-ил)-бензил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-он.

Формула (I), R₁=n-пропил, R₂= метил,

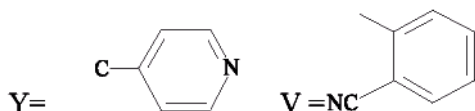


X=CO, Y=NH, X= =Y- простая связь

Получают по примеру 19. Кристаллы с температурой плавления 240-242°C.

ПРИМЕР 179: 7-n-пропил-5-метил-2-(4-пиридил)-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII), R₁=n-пропил, R₂= метил,

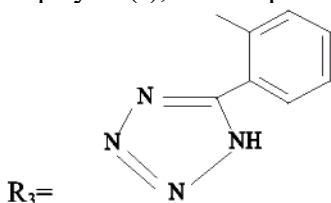


X = N, X= =Y - двойная связь

Получают по примеру 108 их хлорангидрида 4-пиридин-карбоновой кислоты. Кристаллы с температурой плавления 166°C.

ПРИМЕР 180: 7-n-пропил-5-оксиметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-он.

Формула (I), R₁=n-пропил, R₂= CH₂OH,

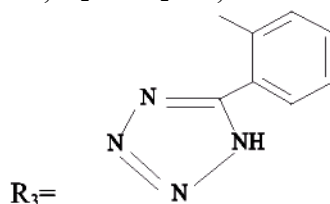


X = NH, Y=CO, X= =Y- простая связь.

1 г 7-n-пропил-5-метоксиметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-она, полученного в примере 169, растворяют в 50 мл стабилизированного амиленом хлороформа. Добавляют 0.7 мл трибромида бора и смесь перемешивают 8 ч при комнатной температуре, таким образом полученное производное 7-n-пропил-5-бромметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-она обрабатывают разбавленным раствором гидроксида натрия и перемешивают снова 6 часов. Водную фазу затем декантируют и подкисляют барботированием диоксида серы, образовавшиеся кристаллы отсасывают и промывают ацетоном, затем высушивают, получая 0.6 г 7-n-пропил-5-оксиметил-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-она в виде кристаллов с температурой плавления 182-183°C.

ПРИМЕР 181: 7-*n*-пропил-5-оксиметил-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, $R_2=CH_2OH$,

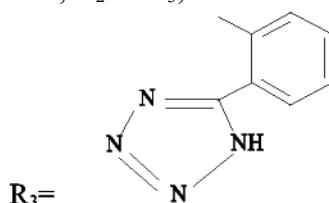


$X=N$, $Y=C-CH_3$, $X=Y$ - двойная связь.

Получают по примеру 180 из 7-*n*-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 температурой плавления 190-191°C.

ПРИМЕР 182: 7-*n*-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, $R_2=CH_3$,

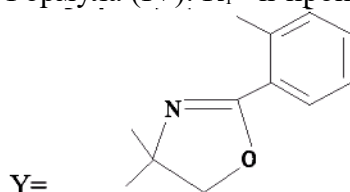


$X=N$, $Y=C-CH_2OH$, $X=Y$ -двойная связь.

Получают по примеру 180 из 7-*n*-пропил-2-метокси-метил-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 температурой плавления 226-227°C.

ПРИМЕР 183: Этил-[(2'-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил)-бифенил-4-ил]-2-метил-3-оксо-гексаноат.

Формула (IV): $R_1=n$ -пропил, $R_2=$ этил,



Получают по примеру 3 из 4'-бромметил-2-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил)-бифенил-хлоргидрата, используя дополнительный 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, как есть.

Получение 4'-бромметил-2-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил)-бифенил-хлор-гидрата.

А) 4-метоксиметил-бромбензол:

100 г бензил-4-бром-бромида растворяют в 250 мл метанола. Добавляют раствор метилата натрия, полученный растворением 10 г натрия в 500 мл метанола, и смесь перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Метанол выпаривают, и остаток обрабатывают эфиром и промывают водой, эфирную фазу сушат над сульфатом магния и выпаривают досуха, остаток перегоняют под вакуумом, получая 74.3 г 4-метокси-бромбензола в виде масла с температурой кипения 112-114°C (200 мм рт.ст.).

Б) 4'-метоксиметил-2-(4,4-диметил-оксазолин-2-ил)-бифенил-хлоргидрат.

7.5 г магния в стружках суспендируют в 15 мл безводного тетрагидрофурана. Прикапывают раствор 49 г 4-метокси-бромбензола, полученного в А, в 50 мл безводного тетрагидрофурана, поддерживая температуру ниже 40°C. Когда весь магний исчезает, прикапывают раствор 28 г (4,4-диметил-оксазолин-2-ил)-метокси-бензола, полученного

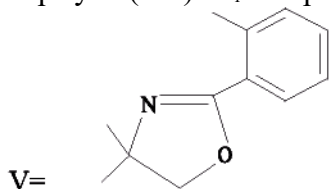
согласно Meyers A.L., Michelin E.D. J. Am. Chem. Soc. 1975 97, (25), 7383, в 100 мл безводного тетрагидрофурана, поддерживая температуру ниже 50°C. Затем смесь перемешивают 2 часа при комнатной температуре и отстаивают 48 часов. Затем растворитель конденсируют наполовину под вакуумом, и остаток выливают в 1.5 л насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагируют эфиром, промывают водой, затем органическую форму сушат над сульфатом магния, после чего подкисляют добавлением солянокислого эфира. Образовавшийся смолообразный остаток оранжевого цвета декантируют, 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 температурой плавления 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 триборида бора, охлаждая до 0°C. Смесь перемешивают в течении 1 часа 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 температурой плавления 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.

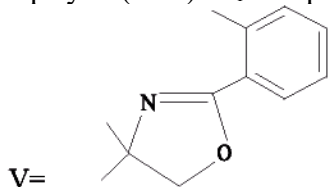
Формула (VII): R₁=н-пропил, R₂=метил,



Получают по примеру 6. Кристаллы с температурой плавления 126°C.

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

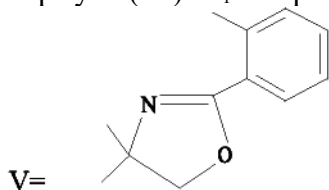
Формула (VIII): R₁=н-пропил, R₂=метил,



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 перемешивают 1 ч 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, как есть.

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

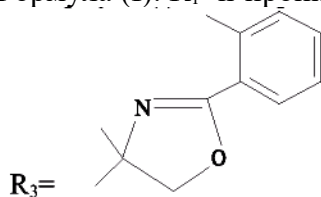
Формула (IX): R₁=н-пропил, R₂=метил,



Получают по примеру 12. Масло, используемое далее таким, как есть.

ПРИМЕР 187: 7-n-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 =n-пропил, R_2 =метил,

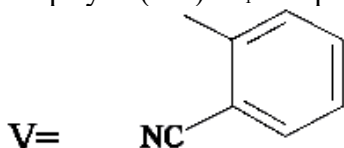


R_3 =
 $X=N$, $Y=C-CH_3$, $X=$ $=Y$ -двойная связь.

Получают по примеру 73. Кристаллы с температурой плавления 135-136°C.

ПРИМЕР 188: 7-n-пропил-2,5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол(1,5-с)-пиримидин.

Формула (XII): R_1 =n-пропил, R_2 =метил,



V =
 $X=N$, $Y=C-CH_3$, $X=$ $=Y$ -двойная связь.

10 г 7-n-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 прокапывают 10 мл оксихлорида фосфора, поддерживая температуру ниже 15°C. Затем смесь нагревают 3 ч 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-n-пропил-2,5-диметил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол(1,5-с)-пиримидина в виде кристаллов с температурой плавления 132°C. Это соединение идентично таковому примеру 73.

ПРИМЕР 189: 6-n-пропил-2-метил-4-окси-пиримидин.

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

Получают по примеру 6, используя этил-бутирилацетат и ацетамидинхлоргидрат в этаноле в присутствии этилата натрия. Кристаллы с температурой плавления 95°C.

ПРИМЕР 190: 6-n-пропил-2-метил-4-хлор-пиримидин.

Получают по примеру 9. Кристаллы с температурой пл. 55°C.

ПРИМЕР 191: 6-n-пропил-2-метил-4-гидразино-пиримидин.

Получают по примеру 12. Кристаллы с температурой плавления 101°C.

ПРИМЕР 192: 7-n-пропил-5-метил-1,2,4-триазол(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-он.

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

Получают по примеру 15. Кристаллы с температурой плавления 145°C.

ПРИМЕР 193: 7-n-пропил-5-метил-1,2,4-триазол(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-он.

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

15.5 г 7-n-пропил-5-метил-1,2,4-триазол(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-она, полученного в примере 192, в течение 20 ч кипятят с обратным холодильником в 100 мл уксусной кислоты. Затем реакционную смесь выпаривают под вакуумом, и полученный остаток кристаллизуют из диэтилового эфира. Отжатые кристаллы промывают диэтиловым эфиром и высушивают. Получают 12 г 7-n-пропил-5-метил-1,2,4-триазол(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-она в виде кристаллов с температурой плавления 173°C.

ПРИМЕР 194: 7-n-пропил-5-метил-8-бром-1,2,4-триазол(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-он.

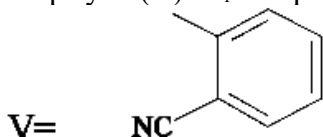
Формула (XVI): R_1 =n-пропил, R_2 =метил, $X=NH$, $Y=CO$, $X=$ $=Y$ - простая связь.

Раствор 10 г 7-n-пропил-5-метил-1,2,4-триазол(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-она, полученного в примере 193, в 120 мл уксусной кислоты, содержащей 12 г ацетата натрия, перемешивают при комнатной температуре в течение 10 ч, и к которому прикапывают

раствор 2.6 мл брома в 50 мл уксусной кислоты. Затем реакционную смесь концентрируют под вакуумом, потом добавляют воду. Образовавшиеся кристаллы отсасывают, промывают водой и высушивают. Таким образом получают 7 г 7-*n*-пропил-5-метил-8-бром-1,2,4-триазол(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-она в виде кристаллов с температурой плавления 221°C.

ПРИМЕР 195: 7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-он.

Формула (X): $R_1=n$ -пропил. R_2 = метил,

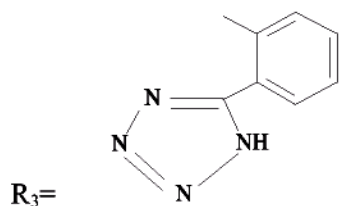


$X=NH$, $Y=CO$, $X=Y$ -простая связь.

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 часов. Затем к реакционной смеси добавляют раствор 7 г 7-*n*-пропил-5-метил-8-бром-1,2,4-триазол(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-она, полученного в примере 194, в 40 мл безводного тетрагидрофурана, после чего добавляют раствор 527 мл трис-(дибензилиденацетон)-дипалладия (с) и 1032 г три-*o*-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 ч при комнатной температуре. После этого в реакционную смесь добавляют воду и экстрагируют хлороформом, промывают водой, высушивают и выпаривают. Полученный остаток хроматографируют с помощью смеси хлороформ/метанол (9/1) в качестве элюирующего средства с получением 3.95 г 7-*n*-пропил-5-метил-8-[(2'-циано-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-она в виде кристаллов с температурой плавления 215-216°C. Это соединение идентично таковому примеру 18.

ПРИМЕР 196: 7-*n*-пропил-5-гидразино-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-он.

Формула (I): $R_1=n$ -пропил, $R_2=NH-NH_{2n}$,



$X=NH$, $Y=CO$, $X=Y$ - простая связь.

Раствор 14.1 г 7-*n*-пропил-5-метилтио-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(4,3-с)-пиримидин-3(2H)-она, полученного в примере 105, и 30 мл гидразингидрата в 100 мл 2-метокси-этанола кипятят с обратным холодильником в течение 3.5 ч. Реакционную смесь затем концентрируют под вакуумом, добавляют воду и нейтрализуют барботированием диоксида серы, образовавшиеся кристаллы отсасывают, промывают водой и высушивают. Получают 9 г 7-*n*-пропил-5-гидразино-8-[(2'-(тетразол-5-ил)-бифенил-4-ил)-метил]-1,2,4-триазол-(1,5-с)-пиримидин-2(3H)-она в виде кристаллов с температурой плавления 288-298°C.

ФАРМАКОЛОГИЯ

I. Принцип:

Сродство продуктов примеров к рецепторам ангиотензина оценивают по способу сдвига радиолиганды, специфически связанного с надпочечными рецепторами ангиотензина II у крысы.

II. Способ работы:

Аликвотную часть гомогенизата надпочечников крысы инкубируют в присутствии одной концентрации (1.5×10^{-4} моль/литр) (Tyr^4 , Me^8 - ангиотензина II), антагониста рецепторов ангиотензина II и двух концентраций конкурирующих агентов (10^{-5} моль/литр, 10^{-7} моль/литр) в течение 80 мин при 25°C .

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

III. Результаты:

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

Продукт примера №	% сдвига маркированного лиганда при концентрации	
	10^{-5} моль/литр	10^{-7} моль/литр
19	66	48
20	60	45
25	68	54
30	65	43
42	75	46
68	67	33
71	73	60
74	89	34
78	67	52
80	74	59
90	63	48
97	60	38
107	71	58
109	67	48
112	60	41
138	61	17
146	74	56
152	69	57

ТОКСИКОЛОГИЯ

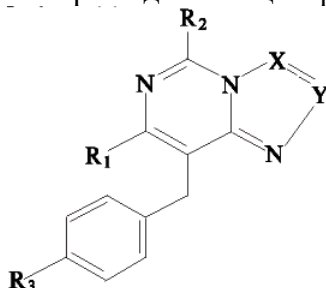
Продукты описанных примеров после введения орально обладают отличной толерантностью. Их летальная доза 50 (LD_{50}) у крысы составляет выше 300 мг/кг.

Закключение.

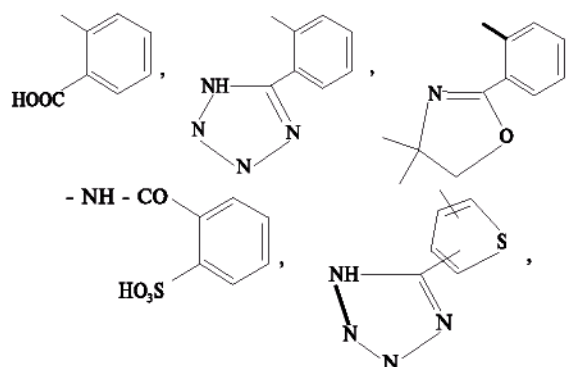
Продукты описанных примеров обладают хорошим сродством к рецепторам ангиотензина II. На этом основании их можно с успехом использовать в различных патологиях, где имеется ангиотензин II, в особенности для лечения артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, заболеваний артериальной стенки, в дозах 1-400 мг орально и 0.01-50 мг внутривенно, в один или несколько приемов в день.

Формула изобретения

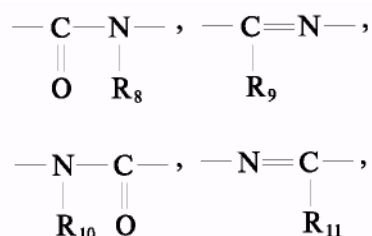
1. Производные триазолопиримидина общей формулы (1):



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 $(CH_2)_mOR_4$, $(CH_2)_mSR_4$, R_3 является одним из следующих радикалов:



а также их таутомерные формы и фармацевтически приемлемые соли присоединения, 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:

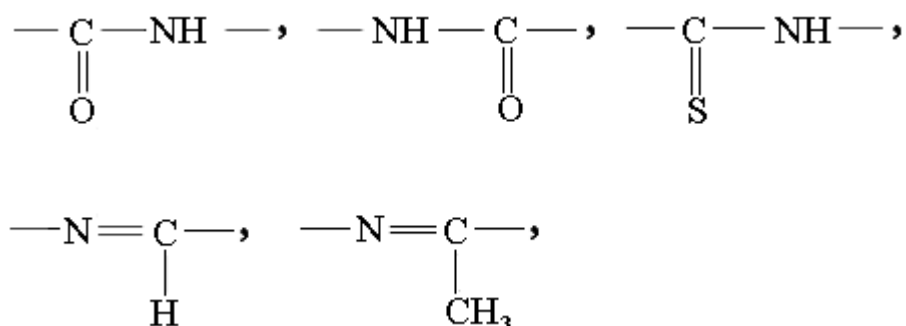


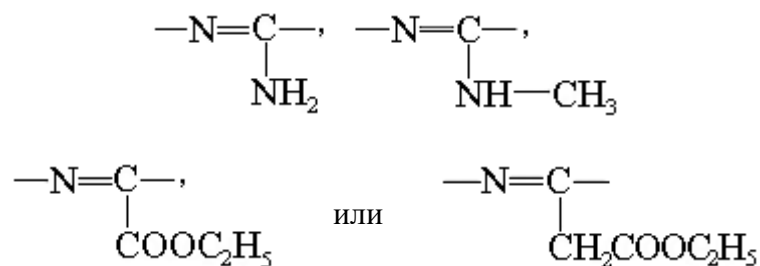
в которых R_8 является радикалом, выбранным в группе, состоящей из атома водорода, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nCOOH$, $-R_{12}-$, $-(CH_2)_nCOOR_{12}$; R_{12} является низшим алкилом с 1 - 6 атомами углерода и n равно целому числу 1 или 2, R_9 является атомом водорода или радикалом $-SH$, R_{10} является 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 галоидалкила с 1 - 6 атомами углерода, фенила, пиридинила, $-O(CH_2)_nOH-$, $-OR_{12}$, $-O(CH_2)_nOCOR_{12}$, $-SH$, $-SR_{12}$, $-S(CH_2)_nCOOR_{12}$, $-S(CH_2)_nOCOR_{12}$, $-NR_{13}R_{14}$, $-NH(CH_2)_nCOOR_{12}$, $SO_2NR_{13}R_{14}$, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOR_{12}$, $-COOH$, $-COOR_{12}$, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOR_{12}$, n и 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.

2. Производные по п. 1 формулы 1, в которой R_1 является группой, выбранной среди этила, н-пропила и н-бутила.

3. Производные по п. 1 формулы 1, в которой R_2 является группой, выбранной среди метила, этила или метоксиметила.

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





или их таутомерная форма.

5. Производное по п. 1 формулы 1, в которой R_3 является 2-(тетразолил-5)-фенилом.

6. Производные по п. 1, представляющие собой соединения:

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

7. Производные по п. 1 или 2, отличающиеся тем, что они выбраны среди следующих производных:

- 7-п-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил] -1,2,4-триазоло(4,3-с) пиримидин-3 (2Н)-он;
- 7-п-пропил-5-метил-3-меркапто-8- [[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил] -метил]-1,2,4-триазоло (1,5-с)пиримидин; -7-п-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло(1,5-с) пиримидин;
- 7-п-пропил-5-метил-2-амино-8- [[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил] -1,2,4-триазоло(1,5 -с)пиримидин;
- 7-п-пропил-5-метил-2-метиламино-8- [[2'-(тетразолил-5 -)бифенил-4-ил]метил] -1,2,4-триазоло(1,5-с)пиримидин;
- этил-7-п-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло(1,5-с) пиримидин-2-ил-карбоксилат;
- этил-[7-п-пропил-5-метил-8-[[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил]-1,2,4-триазоло(1,5-с) пиримидин-2-ил]-ацетат;
- 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(3Н)-он;
- 7-п-пропил-5-этил-8- [[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил] -1,2,4-триазоло(1,5-с) пиримидин-2(3Н)-он;
- 7-п-пропил-5-метоксиметил-8- [[2'-(тетразолил-5)-бифенил-4-ил]метил] -1,2,4-триазоло(1,5-с)пиримидин-2(3Н)-он.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью к рецепторам ангиотензина II, содержащая активное вещество и фармацевтические приемлемые добавки, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит соединение формулы 1 в эффективном количестве.

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Солобаева Э.А.
Арипов С.К.