

(19)



(10) **LT IP613 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP613**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 9/00**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 06 04**

A61K 31/38

A61K 31/55

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

C07D 401/00

C07D 409/00

(62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —

C07D 471/00

C07D 487/00

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

C07D 495/00

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —

(85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —

(30) Prioritetas: **134726, 1987 12 18, US**

227948, 1988 08 03, US

5010684, 1992 01 31, SU

(71) Pareiškėjas:

F. Hoffmann-La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, CH-4002 Basle, CH

(72) Išradėjas:

Armin WALSER, US

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:

**Liudmila GERASIMOVICH, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“,
Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT**

(54) Pavadinimas:

**Triazolo - (4,3-a) (1,4) - benzodiazepinai ir tieno - (3,2-f) -(1,2,4) -triazolo - (4,3-a)
(1,4) - diazepinai**

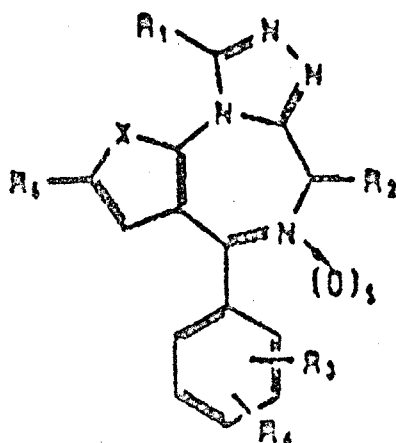
(57) Referatas:

—

49

TRIAZOLO[4,3-a][1,4]-BENZODIAZEPINAI IR TIENO-[3,2-f]-
[1,2,4]-TRIAZOLO-[4,3-a][1,4]DIAZEPINAI

Fateiktas išradimas nagrinėja junginius, kurių bendra formulė



I

kur X yra $-CH=CH-$ arba s;

R_1 yra žemesnysis alkilas, žemesniojo alkoksi-grupė arba trifluormetilas,

R_2 yra vandenilis, žemesnysis alkilas, žemesniojo alkoksi-grupė,oksi- arba žemesniojo alkanoiloksi-grupė,

R_3 ir R_4 , nepriklausomai, yra vandenilis, chloras, fluoras, žemesnysis alkilas ir žemesniojo alkoksi-grupė,

R_5 yra radikalas, kurio formulė $R_6-(CH_2)_n-C=C-$ arba $R_7-(CH_2)_n-C=C-$,

R_6 ir R_7 yra arilas arba heterociklinis radikalas, n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 2, m yra sveikas skaičius nuo 1 iki 2, o s yra sveikas skaičius nuo 0 iki 1; su sąlyga, kad kai s yra 1, R_2 negali būti oksigrupė, žemesniojo alkoksi- arba žemesniojo alkanoiloksi-grupė; kad, kai n yra 0, R_6 turi būti per angli prijungtas prie anglies jungties, ir, kad R_7 visada jungiasi per angli prie deguonies, ir,

kada egzistuoja mažiausiai vienas asimetrinis centras, jų enantiomerai ir racematai ir jų farmaciniai tinkamos druskos, susidarancios prijungiant rūgštis.

Junginiai, pažymėti formulė 1, pasižymi antagonistu trombocitų aktyvacijos faktoriui aktyvumu (PAF) ir todėl yra naudojami esant susirgimams, kuriems yra būdingas trombocitų aktyvacijos faktoriaus perteklius, arba profilaktiniais tikslais bei gydant širdies-kraujagyslių sistemos susirgimus, plaučių susirgimus, imunologinius sutrikimus, uždegiminius susirgimus,

dermatologinius pakitimus, sokus arba transplantantų atmetimo atvejų.

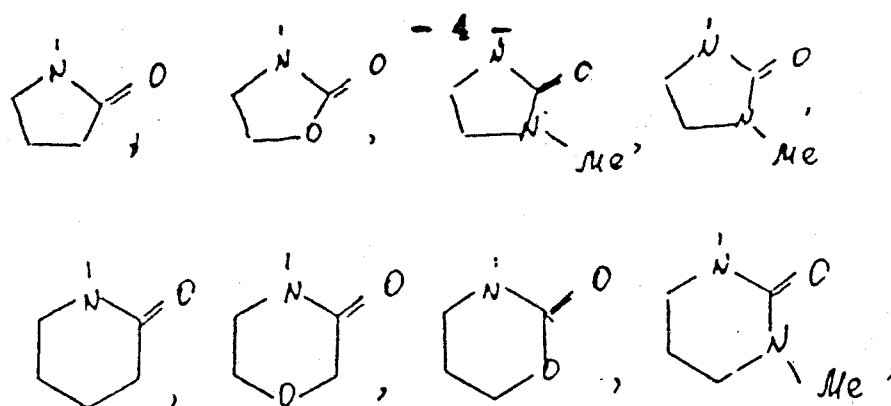
Pateikiamame aprašyme naudojamas terminas "žemesnysis alkilas" aprašo linijinės arba sakotos grandinės prisotinta angliavandenilinė grupė, turinčia nuo 1 iki 7 anglies atomų, tinkamiausiai, nuo 1 iki anglies atomų, pavyzdžiui, metil, etil, propil, izopropil, butil, tretbutil, neopentil, pentil, heptil ir panašiai. Terminas "žemesnioji alkoksi-grupė", aprašo alkil-esterinę grupę, kurioje alkilinė grupė yra tokia, kaip nurodyta aukščiau, pavyzdžiui, metoksi, etoksi, propoksi, pentoksi ir panašiai.

Terminas "aril", tinkamiausiu atveju, reiškia fenil arba naftil, arba fenil, arba naftil, mono-, di- arba tri- pakeistus chloru, fluoru, žemesniuojų alkilu arba žemesniają alkoksi-grupę.

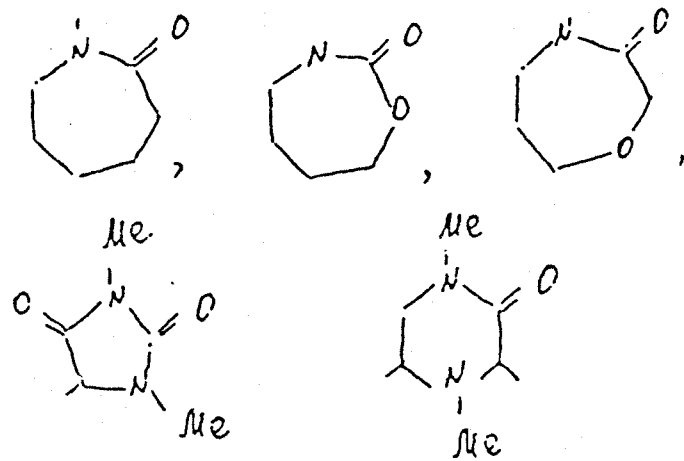
Terminas "heterociklinis radikalas" reiškia monociklinį 5-, 6-, arba 7-nari heterociklinį arba bi-, arba triciklinį heterociklinį radikalą, turintį vieną arba kelis heteroatomus, pasirenkamus iš azoto, deguonies ir sieros. Radikalas gali turėti pakaitalus, tinkamiausiai, mono- arba dipakeista žemesnįjį alkilą, žemesniąją alkoksi-grupę, okso- grupę, oksi- grupę, chlorą arba fluorą. Suprantama, kad terminas "heterociklinis" reiškia karbociklinę liekaną, kurioje vienas arba daugiau anglies atomų, nepriklausomai, pakeičiami deguonimi, azotu arba siera.

Būdingi monocikliniai 5- arba 6-nariai aromatiniai heterocikliniai radikalai yra piridinil, imidazolinil, tienil, 2-chlortienil, furil, pirimidinil, oksazolinil ir panašūs.

Būdingi monocikliniai 5-, 6- arba 7-nariai nearomatiniai radikalais yra



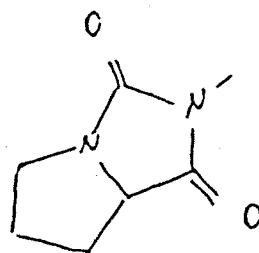
85



ir panasas.

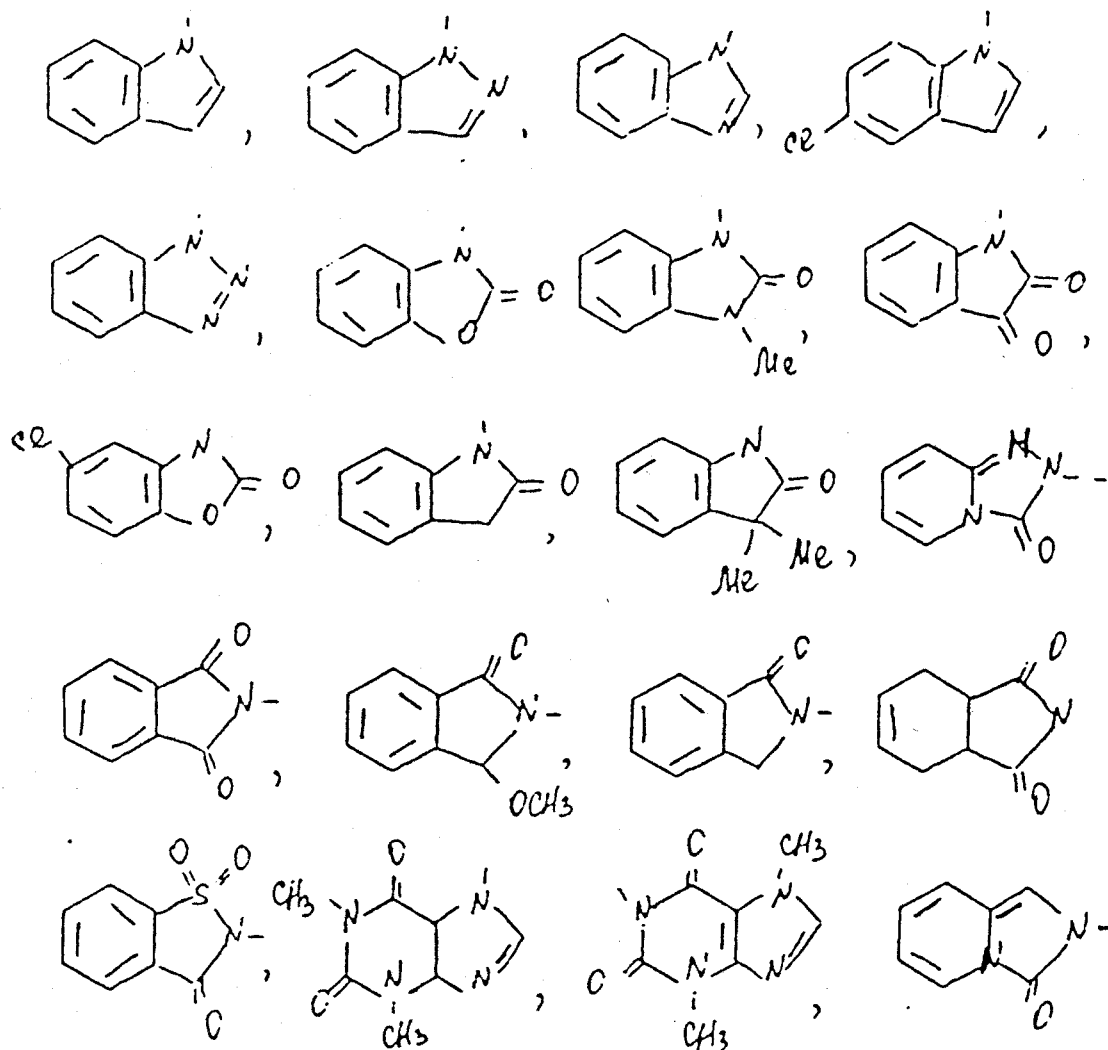
Budingi bicikliniai heterocikliniai radikalai yra:

(a) 5,5-ciklinės sistemos:



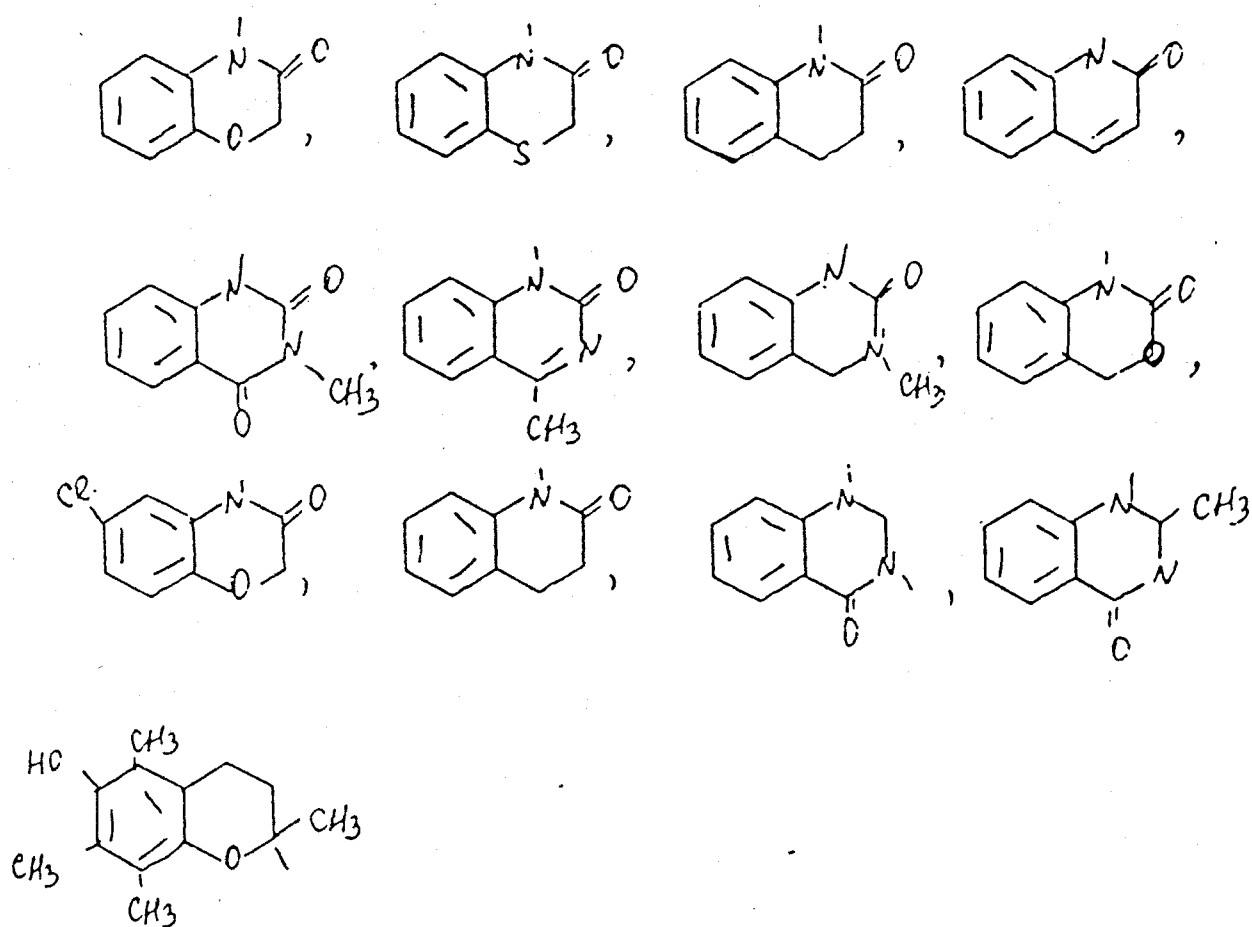
ir panasios;

(b) 6,5-ciklinės sistemos:



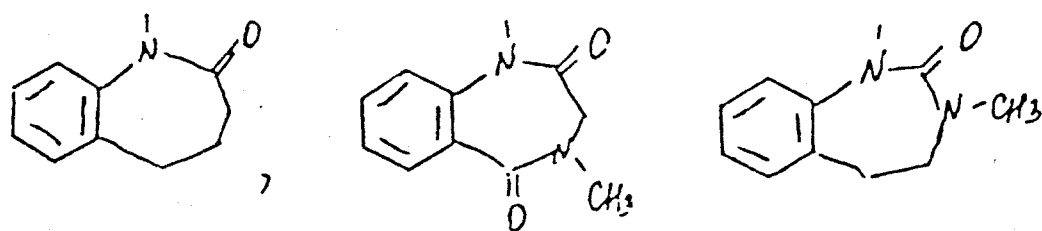
ir panasios;

c) 6,6-ciklinės sistemos:



ir panašios; ir

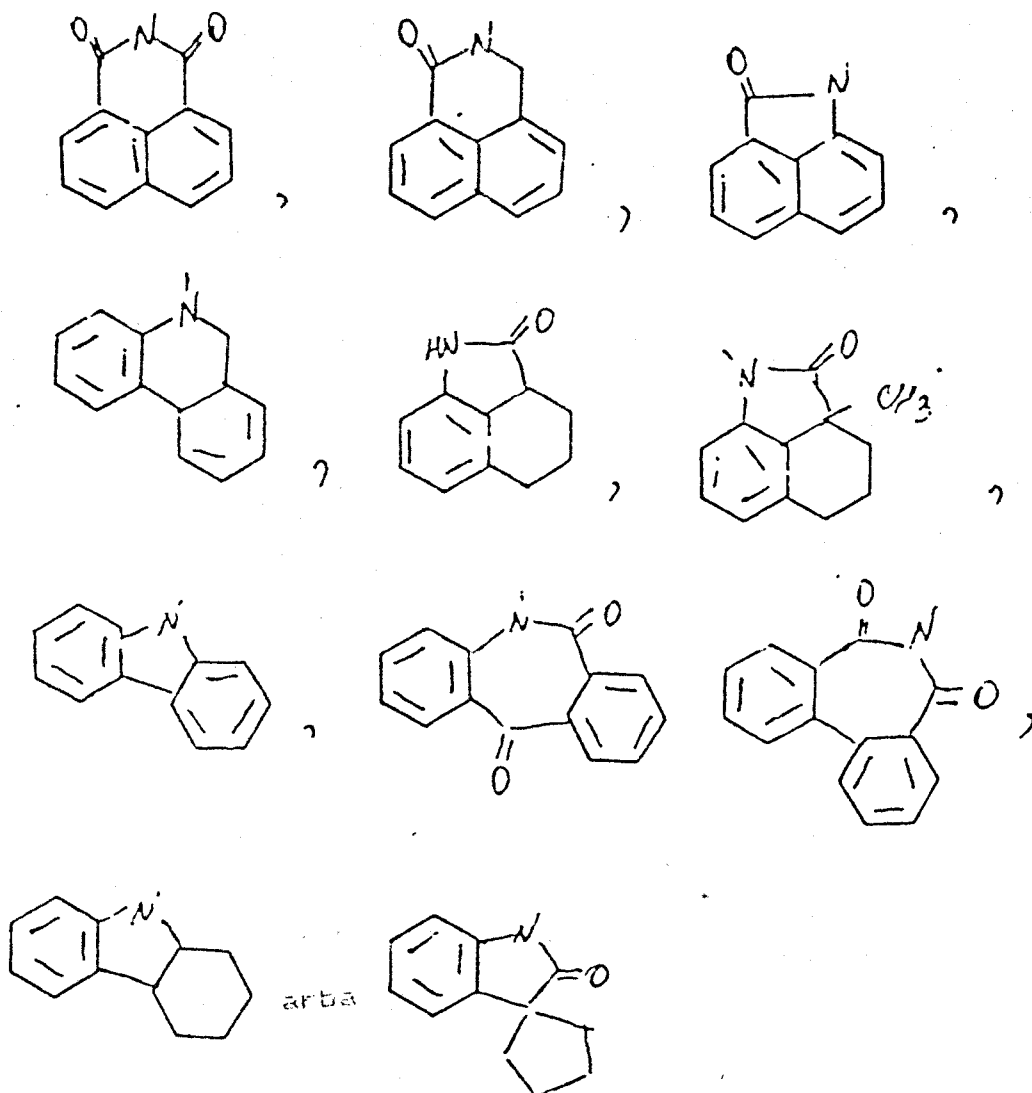
(d) 5,7-ciklinės sistemos:



ir panašios,

2

Būdingi tricikliniai heterocikliniai radikalai yra 5,5,6-, 5,6,6-, 6,6,6- ir 6,6,7-ciklinės sistemos:



ir panašius.

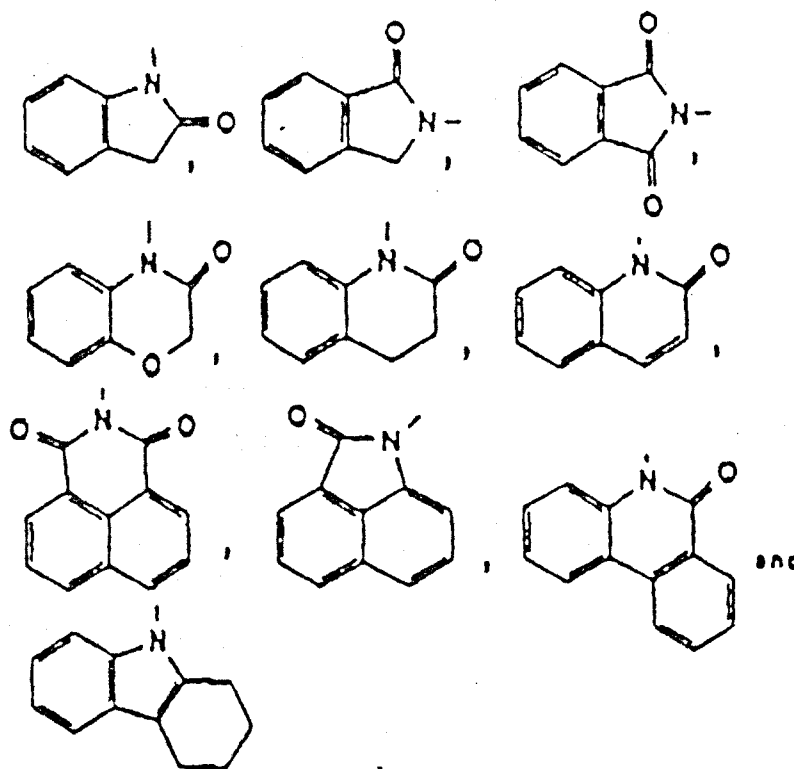
Pateikiamame aprašyme naudojami ir esantys akivaizdus pagal nomenklaturą ir struktūrą, plačiai naudojami visu išradimų aprašymuose, struktūriniai pažymėjimai = , atitinka $-C=CH$, o = atitinka $-C=C-$.

Tinkama junginių, pažymėtų formule 1, grupė yra junginiai, kuriuose X yra $-CH=CH-$ arba s, R_1 yra žemesnysis alkilas arba žemesniojo alkoksi-grupė, R_2 yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba žemesniojo alkoksi-grupė, R_3 ir R_4 , nepriklausomai, yra vandenilis, chloras, fluoras, žemesnysis alkilas arba žemesniojo alkoksi-grupė; R_5 yra radikalai, kurių formulės $R_6-(CH_2)_n-C=C-$ arba $R_7-(CH_2)_n-C=C-$, R_6 ir R_7 yra arilas arba heterociklinis radikalas, n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 2, m yra sveikas skaičius nuo 1 iki 2, ir s yra sveikas skaičius 0; su sąlyga, kad kai n yra 0, R_6 turi būti prijungtas per anglį prie deguonies jungties ir kad R_7 visada jungiasi per anglį prie deguonies.

Kita tinkama junginių, pažymėtų formulė 1, grupė yra junginiai, kuriuose R_1 yra metilas arba etilas, R_2 yra vandenilis, R_3 yra fluoras arba chloras, R_4 yra vandenilis, s yra 0 ir n yra 1 arba 2.

Tinkamesnė junginių, pažymėtų formulė 1, grupė yra junginiai, kuriuose R_1 yra metilas, R_2 yra vandenilis, R_3 yra fluoras arba chloras fenilinės liekanos 2 padėtyje, R_4 yra vandenilis, s yra 0, m ir n yra 1, R_6 yra bi- arba triciklinis heterociklinis radikalas ir R_7 yra arilas.

Tinkamiausia junginių, pažymėtų formulė 1, grupė yra junginiai, kuriuose X yra s , R_1 metilas, R_2 yra vandenilis, R_3 yra chloras fenilinės liekanos 2 padėtyje, R_4 yra vandenilis, s yra 0, R_5 yra $R_6-(CH_2)_n-C\equiv C-$, n yra 1 ir R_7 yra



Patys tinkamiausi išradimo junginiai yra:

5-(3-(4-(2-chlorofenil)-9-metil-6H-tienot[3,2-f]-

[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il)-2-propinil)-fenantridin-6(OH)-onas.

4-(2-chlorofenil)-2-[3-(1,2,3,4-tetrahydro-9H-karbazol-9-il)-1-propinil]-9-metil-6H-tienot[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas.

1-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-3,4-dihidro-2(1H)-
chinolinonas.

2-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-1H-
benz[de]izochinolin-1,3-(2H)-dionas.

1-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-benz[de]-indol-
2(1H)-onas.

4-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-2H-1,4-
benzoksazin-3(4H)-onas.

Sekantys tinkamiausi isradimo junginiai yra:

1-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-1H-indol-2,3-
dionas; 1-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-1,3-dihidro-2H-
indol-2-onas;

2-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-1,2,4-
triazolo[4,3-a]-piridin-3(2H)-onas;

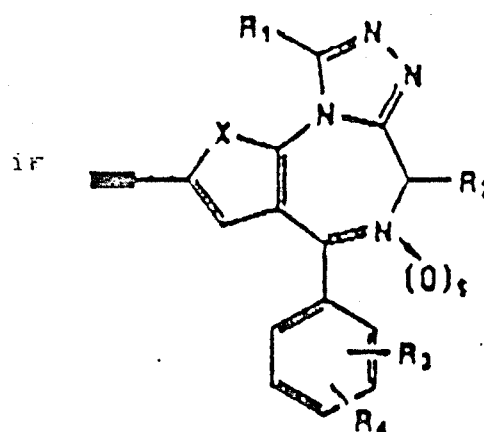
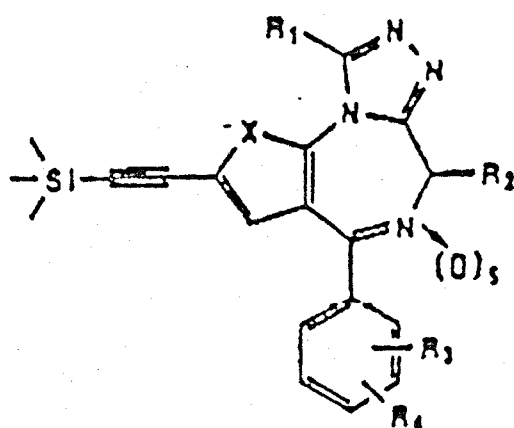
1,1-diokso 2-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-
[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-1,2-
benzotiazol-3-(2H)-onas,

4-(2-chlorfenil)-2-[3-(1H-indazol-1-il)-1-propil]-9-metil-6H-
tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas,

2-[3-(1H-benzimidazol-1-il)-1-propinil]-4-(2-chlorfenil)-9-metil-
6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas,

2-[3-[6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-
a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil]-1H-izoindol-1,3(2H)-dionas
ir 4-[3-[6-(2-chlorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-
a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil]-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-
onas.

ir junginiai, kurių bendros formulės

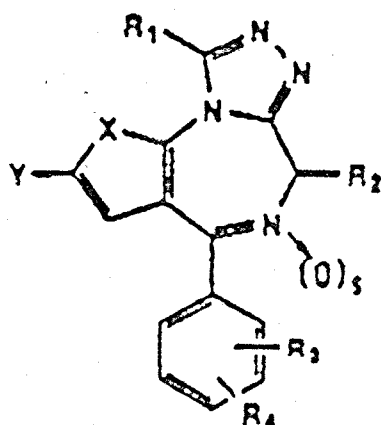


kur X, R₁, R₂, R₃, R₄ ir s turi reikšmes, nurodytas aukščiau.

Be to, pateiktas išradimas nagrinėja junginius, aprašytus aukščiau, kurie gali būti naudojami kaip terapeutškai aktyvios medžiagos arba kaip trombocitų aktyvacijos faktorių antagonistai (PAF).

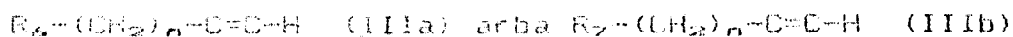
Junginiai, patymėti formule I, ir jų farmacijoje tinkamos druskos, gautos prijungiant ragstis, pagal pateiktą išradimą gali būti gaunami sekanciais būdais:

a) reaguojant junginiui, kurio bendra formulė



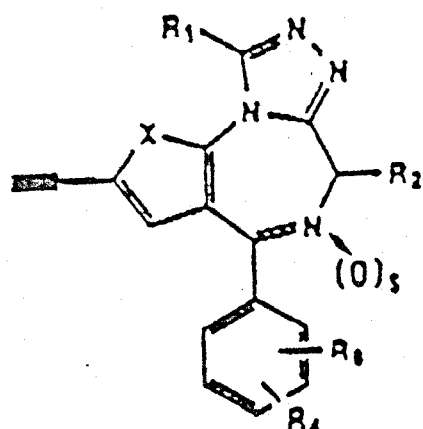
II

kurioje X, R₁, R₂, R₃, R₄ ir s turi reikšmes, nurodytas aukščiau, Y yra bromas arba jodas, su junginiais, kurių formulės



kuriose R₆, R₇, n ir m turi reikšmes, nurodytas aukščiau arba

b) reaguojant junginiui, kurio bendra formulė



kurioje X, R₁, R₂, R₃, R₄ ir s turi reikšmes, nurodytas aukščiau su junginiu, kurio formulė



kurioje R₂ ir Y turi reikšmes, nurodytas aukščiau, arba

c) norint gauti junginį, pažymėtą formulė 1, kurioje s yra 1 ir R₂ skiriasi nuo liekanos, turincios bazinį azoto atomą, junginys, pažymėtas formulė 1, kurioje s yra 0 ir R₂ skiriasi nuo liekanos, turincios bazinį azoto atomą, veikiamas perrūgštimi, arba

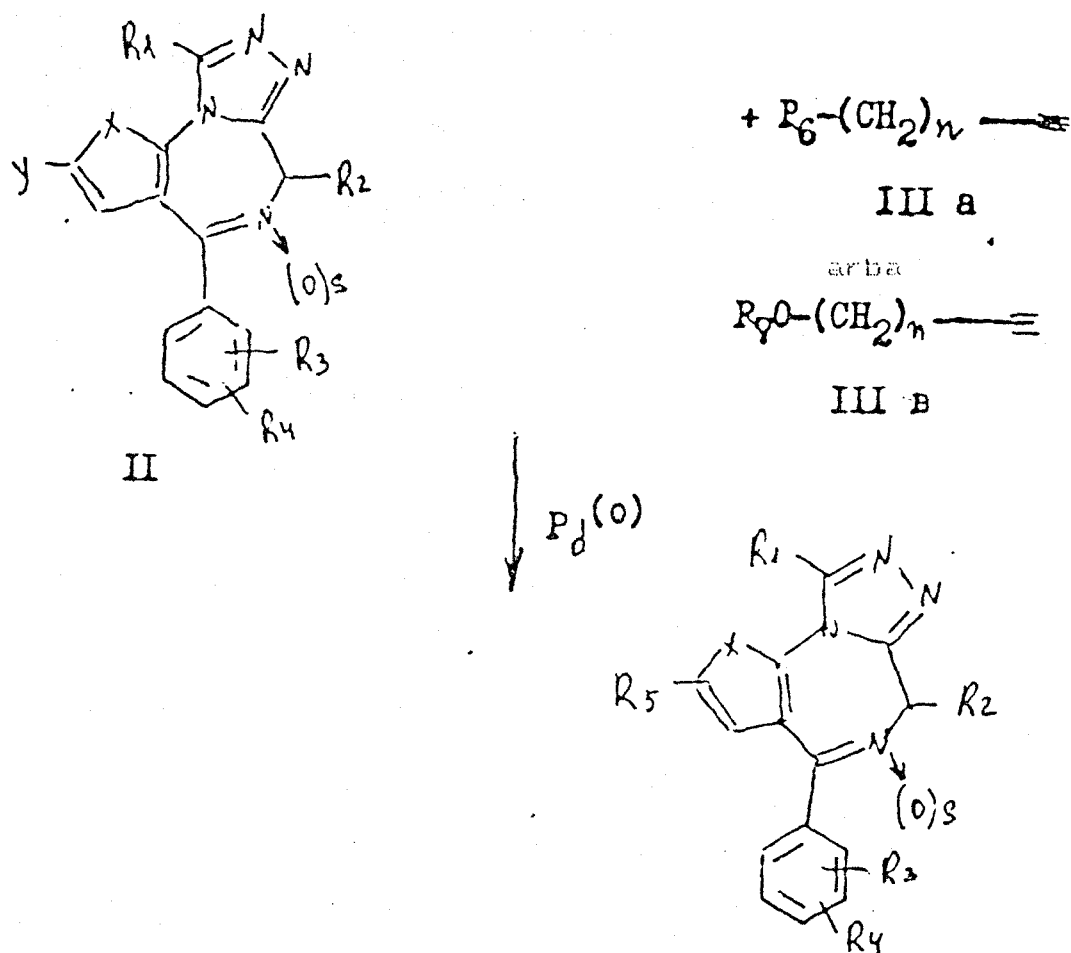
d) norint gauti junginį, pažymėtą formulė 1, kurioje s yra 0 ir R₂ yra žemesniojo alkanoiloksi-grupė, junginys, pažymėtas formulė 1, kurioje s yra 1 ir R₂ yra vandenilis, veikiamas žemesniojo alkanorūgšties anhidridu, arba

e) norint gauti junginį, pažymėtą formulė 1, kurioje R₂ yra hidroksi-grupė, atliekama junginio, pažymėto formulė 1, kurioje R₂ yra žemesniojo alkanoiloksi-grupė, hidrolizė, ir

f) Jeigu norima, iš gauto junginio, pažymėto formulė 1, gaunamos farmacologijoje tinkamos druskos, prijungiant rūgštis.

Konkrečiau, junginiai, pažymėti formulė 1 gali būti gaunami taip, kaip aprašyta žemiau pagal reakcijos schemas I ir II.

I REAKCIJOS SCHEMA



kurioje R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X ir Y yra tokie, kaip aprašyta anksčiau, o Y yra bromas arba jodas.

I Reakcijos scheme triazolotieno- arba triazolo-benzodiazepinas, pažymėti formulė II, kur Y yra bromas arba jodas, pagal žinomas šioje srityje metodikas, veikiamas acetilenu, pažymėtu formulė IIIa arba IIIb, panaudojant kaip katalizatorius pereinamuosius metalus, siekiant gauti pagal pateikiamo būdo a) variantą, atitinkamus junginius, pažymėtus formulė I.

Junginio, turinio struktūra II, bromido arba, tinkamiausiai, jodido reakcija su acetilenu, pažymėtu formulėmis IIIa arba IIIb, vykdoma inertiniame tirpiklyje, tinkamiausi tirpikliai yra acetonitrilas, tetrahidrofuranas ir dimetilformamidas. Priklausomai nuo Y ir X , esencio formulėje II, prigimties, temperatūra gali keistis nuo kambario temperatūros iki,

I Reakcijos echemoje triazoloetieno- arba triazolio-benzodiazepinas, pažymėti formulė II, kur Y yra bromas arba jodas, pagal žinomas šioje srityje metodikas, veikiamas acetilenu, pažymėtu formulė IIIa arba IIIb, panaudojant kaip katalizatorius pereinamuosius metodus, siekiant gauti pagal pateikiamo būdo a) variantą, atitinkamus junginius, pažymėtus formulė I.

Junginio, turinio struktūra II, bromido arba, tinkamiausiai, jodido reakcija su acetilenu, pažymėtu formulėmis IIIa arba IIIb, vykdoma inertiniame tirpiklyje, tinkamiausi tirpikliai yra acetonitrilas, tetrahidrofuranas ir dimetilformamidas. Priklausomai nuo Y ir X, esančio formulėje II, priglūties, temperatūra gali keistis nuo kambario temperatūros iki, apytikriai, 100°C. Reakcija vykdoma, dalyvaujant paladžio katalizatoriui, pavyzdžiui, bis-(trifenilfosfin)-paladžio dichloridui arba diacetatui, nebūtinai, dalyvaujant katalitiniam vario (II) jodido kiekiui, ir, nebūtinai, esant protonų pertekliui akceptorui, tokiam kaip trietilaminas.

Kito atveju, iš junginio, pažymėto formulė I, kuriame R₁ lygus H, o R₂ skiriasi nuo liekanos, turinčios bent vieną azoto atomą, pagal pateikiamo išradimo c) variantą, jeigu būtina, paveiktus perūgštinti, tokia kaip meta-perchlorbenzoinė rūgštis, peracto rūgštis ir pan., galima gauti atitinkama N-oksida. Reakcija vykdoma inertiniame tirpiklyje, tokiam kaip metileno chloridas, chloroformas, acto rūgštis ir pan., esant temperatūrai nuo 0° iki 80°.

Be to, junginiai, pažymėti formulė I, kuriuose R₂ yra žemesnioji alkanoiloksi-grupė, gali būti gaunami pagal d) variantą, paveikiant atitinkama N-oksida pagal žinomas metodikas, pavyzdžiui, žemesniojo alkano rūgšties anhidridu, tokiu kaip acto rūgšties anhidridas, esant temperatūrai nuo 50° iki 100°, nebūtinai dalyvaujant piridinui.

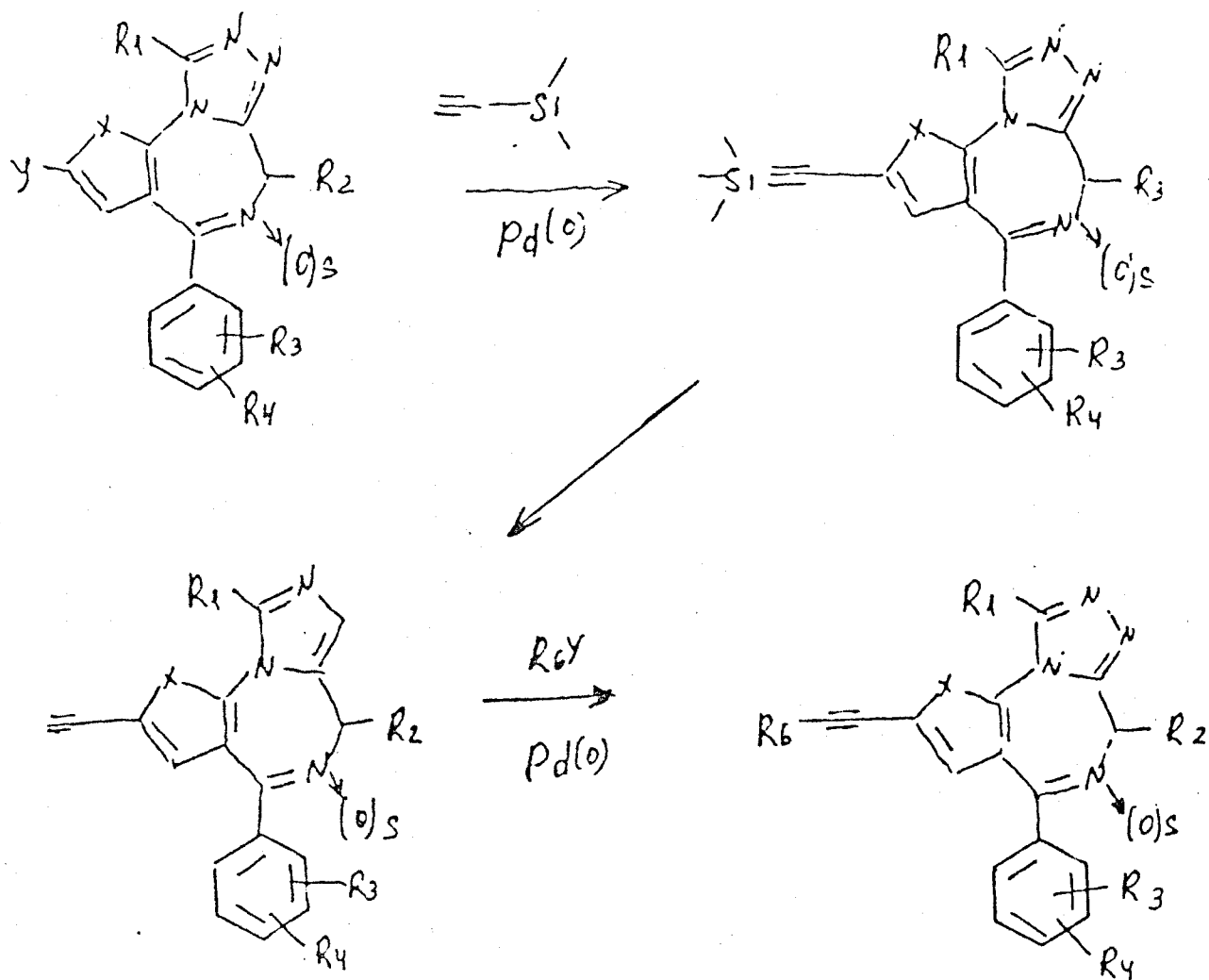
Junginiai, pažymėti formulė I, kuriuose R₂ yra oksigrupė taip pat gali būti gaunami pagal e) variantą, hidrolizuojant atitinkama junginį, pažymėtą formulė I, kuriame R₂ yra žemesnioji alkanoiloksi-grupė.

Gaunamas reakcijos produktas, pažymėtas formulė I, gali būti išskirtas įprastais būdais, pavyzdžiui, chromatografiškai arba kristalinant.

Pradiniai junginiai, pažymėti formulė II, yra žinomi junginiai ir gali būti gaunami pagal paskelbtas metodikas. Tai galima pasakyti ir apie acetileno junginius, pažymėtus formulėmis IIIa ir IIIb. Acetilenai, pažymėti formulė IIIa, kurioje n yra 1, lengvai gaunami, alkilinant atitinkamas heterociklines sistemas propargilio bromidu, panaudojant žinomus būdus. Junginius, pažymėtus formulė IIIb, kurioje n yra 2, galima gauti panašiu būdu, alkilinant atitinkamas heterociklines sistemas, pavyzdžiui, 4-tociloksi-1,3-butinu.

Pažymėtina, kad tuo atveju, kai junginiai, pažymėti I ir/arba II formulėmis, turi asimetrinį anglies atomą, kaip pradinį junginį vietoje racemato mišinio gali būti patogiau panaudoti enantiomera.

II REAKCIJOS SCHEMA



kurioje R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X ir s yra tokie, kaip aprašyta anksčiau.

8

temperatūra yra intervale, apytikriai, nuo 0° iki 100°C. Ganti junginiai, pažymėti formule V, dalyvauja, pagal būdo variantą b), sekancioje reakcijoje, katalizuojamoje paladiu, su aril halogenidu arba heteroarilu R_6Y , kur Y yra arba bromas, arba jodas, o R_6 yra arilas arba heterociklinis radikalas. Gaunami junginiai, pažymėti formule Ia gali būti išskirti, pasinaudojant žinomais metodikomis, pavyzdžiui, kristalinant arba chromatografiškai.

Junginiai, pažymėti formule I, reaguodami su stipriomis neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis, sudaro druskas. Tokiu būdu, siems junginiams reaguojant su farmacijoje tinkamomis tiek organinėmis, tiek neorganinėmis rūgštimis, pavyzdžiui, halogenų rūgštimis, tokomis, kaip druskos rūgštis, bromo rūgštis, jodo rūgštis, kitomis neorganinėmis rūgštimis, tokomis, kaip sieros rūgštis, fosforo rūgštis, chloro rūgštis, ir panašiomis, alkil- ir mono-aril-sulfoninėmis rūgštimis, tokomis, kaip etansulfoninė rūgštis, toluolsulfoninė rūgštis, benzolsulfoninė rūgštis arba panašiomis, gaunamos farmacijoje tinkamos druskos. Junginio, pažymėto formule I, farmacijoje netinkancios druskos gali būti paverčiamos į farmacijoje tinkancias druskas paprasta maino reakcija, kurios metu farmacijoje netinkamas anijonas pakeičiamas į farmacijoje tinkama anijoną; arba kitu būdu, neutralizuojant farmacijoje netinkancia druska, o po to, reaguojant tokio būdu gautai laisvai basei su reagentu, leidžiančiu gauti farmacijoje tinkancia druska.

Junginiai, pažymėti formule I, pasižymi antagonistu trombocitų aktyvacijos faktoriui aktyvumu (PAF) ir todėl yra naudojami esant susirgimams, kuriems yra būdingas trombocitų aktyvacijos faktoriaus perteklius, arba profilaktiniais tikslais bei gydant širdies-kraujagyslių sistemos susirgimus, plaučių susirgimus, imunologinius sutrikimus, uždegiminius susirgimus, dermatologinius pokitimus, šokus arba transplantantų atmetimo atvejus.

Naudingas, junginio, pažymėto formule I, aktyvumas gali būti pademonstruotas sekanciais metodais:

Kiekvbinė surisimo analizė

a) Analizė

Kiekvbinė surisimo analizė buvo atliekama mikrocentrifuginiuose 400 mikl terio mėgintuvėliuose (Beckman), į kuriuos yra įpilta 50 mikl alvyos, susidedančios iš 2 dalių Silikonolio AR200 (Serva), ir 1 dalies Silikoninio skysčio (Artur

Y. Thoma). Į mėgintuvėlius pripilama buferio, ir pridedami standartai arba analogai (bendras tūris 150 ml). Po to, į mėgintuvėlius įdedamas, pažymėtas radioaktyviu izotopu ^{32}P -PAF (50 ml). Reakcija prasideda, pridėjus 50 ml suns trombocitų (2×10^7 trombocitų). Mėgintuvėliai uždengiami dangteliais, sumaisoma pavartant ir 10 minučių inkubuojama kambario temperatūroje. Trombocitai iš inkubacinio mišinio išskiriami centrifuguojant 1 minutę Beckman Microfuge 8 tipo centrifugoje. Skystis iš centrifuginio mėgintuvėlio atsargiai nupilamas ir trombocitai nuplaunami 200 ml 50%-niu metanolio (Burdik ir Biekson). Pridedama akvazolio (NEN, 10 ml) ir nustatomas mėginių radioaktyvumas, panaudojant skystinį scintiliatorių Beckman LS 5000 tipo skaitliuką, sujungtą su Techtran tipo savirasciu. Duomenys apdorojami personaliniu kompiuteriu. Radioaktyvumas taip pat gali būti išmatuotas, panaudojant skystinį scintiliatorių Sirio Harck III tipo skaitliuką, sujungtą su mikrokompresoriu Iso-Data. Rezultatai pateikti Lentelėse I ir II.

b) Trombocitų gavimas

Kraujas iš anestetizuotų ir neanestetizuotų sunų supilamas į 50 ml turio centrifuginius mėgintuvėlius, kuriuose kaip antikoaguliantas yra 3,8 % natrio citratas (1 tūris citrato/9 tūris kraujo). Eritrocitai pašalinami centrifuguojant kambario temperatūroje 15 minučių 600 aps/min (100-125g). Dalis nusistovėjusios plazmos, prisotintos trombocitais (PPT), paliekama kiekybiniam forminių kraujo elementų nustatymui, o likusi dalis 0,15 M citrinos rūgštimi parūgstinama iki pH 6,5. Nucentrifugavus 10 minučių kambario temperatūroje prie 1000 aps/min (1000g), gaunamos trombocitų nuosėdos. Trombocitai praplaunami resuspenduojant viena karta fosfato druskų buferiniu tirpalu (FDB), kuriame yra 1 mM etilendiamintetraacto rūgšties (EDTA) ir nucentrifuguojami, taip kaip aprašyta aukščiau, o po to, resuspenduojami 0,1 % jaucio serumo albumino tirpale fosfato druskų buferioje (FDB-BSA). Nustatomas trombocitų skaičius. Trombocitai, naudojami kiekybiniam surišimo nustatymui, praskiedžiami iki 2×10^7 trombocitų/bandomajame mėgintuvėlyje (4×10^6 trombocitų/ml). Trombocitai skaituojami, panaudojant Boyce Cell-Count 921.

Bronchu susiaurėjimo (bronchostenozės), indukuojamo trombocitų aktyvacijos faktoriaus (PAF), nustatymas.

Jūros kaulycių patinai (Hartli linija, 400-500 g) anestezuojami uretanu (2 g/kg, i raumenis). Kiekvieno gyvono

trachėja kaniuluojama ir į jos kiaulytės prijungiama dirbtinio kvėpavimo aparatas, panaudojant Harvardo respiratorių mažiems gyvūnams-gauzikiams (3,0 cm³ smūginio (cistologinio) kraujo torio, 40 ikvėpimo per minutę). Trachėjinis spaudimas registruojamas iš kaniulės, įvestos į trachėją ir sujungtos su Statemo spaudimo davikliu.

Junginių įvedimui kaniuluojama Jungo vena. Savieigis kvėpavimas paduodamas sukcinilcholino (1,2 mg/kg, i vena) pagalba, įvedamo prieš 2 minutes iki trombocitų aktyvacijos faktoriaus (PAF) injekcijos i vena. Kadangi, kaip buvo nustatyta, propranololis padidina atsakomąją reakciją bronchostenozėi, visi gyvūnai buvo paveikti propranololiu (0,1 mg/kg, i vena) prieš penkias minutes iki užkrėtimo. Intraveniniam išbandymams į jos kiaulytės iš anksto, prieš 1 minutę, i vena suleidžiamas propranololis, dozė - 0,1 mg/kg. Randomizis junginys suleidžiamas prieš minutę iki intraveninio užkrėtimo PAF. Po to, gyvūnas užkrečiamas intraveniškai įvedant PAF (dozė - 1 mkg/kg) ir matuojami trachėjinio spaudimo pakitimai.

Peroraliniams bandymams bandomasis junginys įvedamas prieš valandą, pasinaudojant peroraliniu vamzdeliu, įvestu zondiniam maitinimui. Propranololas arba sukcinilcholinės ir PAF įvirkštiniai i vena ir matuojami trachėjinio spaudimo pakitimai.

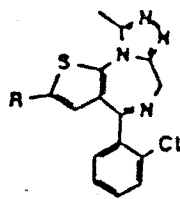
Trachėjinio spaudimo pakitimai nustatomi išskaičiuojant pusistovėjusios bazinės linijos padėti, gautos įvedus sukcinilcholinę, iš bronchostenozės piko, atsirandancio užkrėtus PAF. Norint nustatyti bronchostenozės inhibavimo procentą, kiekvienam bandomajam junginiui išskaičiuojama vidutinė reikšmė ir lyginama su kontrolinio gyvūno duomenimis. Standartinė paklaida išskaičiuojama kaip vidutinės reikšmės standartinė paklaida.

Gauti rezultatai pateikti lentelėse 1 ir 2.

Suprantama, kad formulė I pažymėti junginiai apima racematus ir enantiomerus, turintius vieną arba kelis asimetrinius anglies atomus, kada jie yra formulė I pažymėtuose junginiuose.

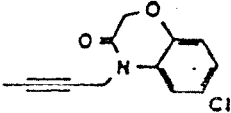
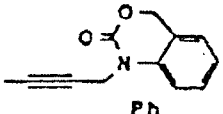
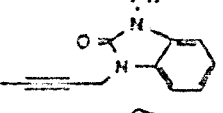
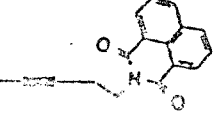
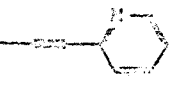
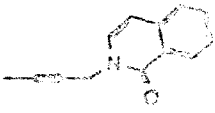
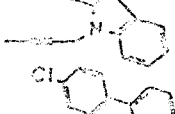
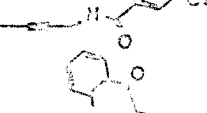
Junginiai, pažymėti formulė I, ir jų farmacinškai tinkamos druskos gali būti įvesti įvairiais būdais, zinomais šioje srityje, tokiu būdu, junginiai, pažymėti formulė I, arba jų druskos gali būti įvestos arba atskirai, arba kartu su kitomis farmacinėmis priemonėmis, pavyzdžiui, antihistaminais, mediatorinio atpalaidavimo inhibitoriais, metil-tyntaminu, beta-agonistais (adrenalinas, turintysis panašumą su receptoriais) arba

Lentelė I Tiazoltienodiazepinai



R	PAF surisimas		Bronchostenozė IC-50, mg/kg	
	IC-50 (nM)	intraveninis	peroralinis 2 val	
	12	<0.1	0.025	
	7	<0.1	0.060	
	5	<0.1	0.042	
	20	0.28		
	10	0.02	(17%)*	
	4.5		0.12	
	3.0		0.05	
	4		(27%)*	
	11		(79%)*	
	1.0	0.002	0.015	
	0.7	0.007	0.019	
	20	0.043	(27%)*	
	7.0	0.018	(38%)*	
	2.0	0.006	0.016	
	0.2	0.004	0.015	

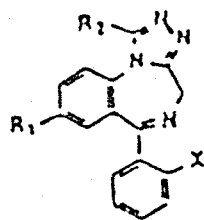
R	PAF surisimas IC-50 (nM)	Bronchostenozė IC-50, mg/kg	
		intra- veninis	perora- linis, 2 val
	3.5	0.01	0.009
	0.3	0.004	0.043
	0.7	0.008	(24 %)*
	12	0.013	0.03
	120	0.018	0.016
	3.0	0.006	(67 %)*
	51	0.01	0.015
	13	0.016	0.012
	0.6	0.007	0.017
	45	0.027	
	100	>0.1	
	15	0.017	
	N	0.022	

R	PAF surisimas IC-50 (nM)	Bronchostenozė IC-50, mg/kg intra-veninis	perora- linis, 2 val
	<1	0.004	0.049
	4.0	0.007	0.076
	<1	0.003	0.015
	10		(55%)*
	3	0.003	0.026
	250	0.053	(5%)*
	1.0	0.037	0.023
	4	0.005	0.016
	<1	0.003	0.021
	3	0.002	0.013
	7	0.005	0.003
		0.000	
		0.01	

*Skaičiai, išreikšti procentais atitinka inhibavimo procentą

Lentelė II Tiazolobenzodiazepinai

10



R1	R2	X	PAF surisimas		
			IC-50 (nM)	Bronchostenozė intraveninis	ID-50, mg/kg, peroralinis 2 val
	Me	Cl	20	0.019	1.4
	Me	F	10	0.013	0.52
	E	F	100	0.054	1.5
	Me	F	100	(99%) ^a	(100%) ^a
	Me	F	20	(99%) ^a	(57%) ^a
	Me	Cl	15		(99%) ^a
	Me	Cl	20		(91%) ^a
	Me	Cl	15		
	Me	F	7	(99%) ^a	(95%) ^a
	Me	F	5	(100%) ^a	(98%) ^a
	Me	F	70		

R1	R2	X	PAF surisimas IC-50 (mM)	Bronchostenozė IC-50, mg/kg intra- perora- veninis linis, 2 val
	Me	F	50	
	Me	Cl	350	(100%)*
	Me	Cl	< 10	
	Me	F	160	
	Me	Cl	120	0.005 -3
	Me	F	200	(59 %)*
	Me	F	150	
	Me	F	235	(100 %)*
	Me	F	350	(<3 %)*
	Me	F	< 10	
	Me	F	50	(59 %)*

103

priešastminiais steroidais, tokiais kaip prednizonas ir prednizolonas, peroraliniu parenteraliniu, rektaliniu būdu arba inhaliacijų pagalba, pavyzdžiui, mikrosmulkių miltelių arba išpurškiamo tirpalo aerozolio pavidalu. Peroraliniam įvedimo atveju, medžiaga, gali būti sumaisyta su talku, krakmolu, pieno cukrumi arba kitais inertiniais ingredientais, tai yra, su farmaciškai tinkamais nesėjais, ir gali būti naudojama tablečių arba kapsulių pavidalu, arba kaip vandeninis tirpalas, suspensijų, eleksyrų arba vandeninių spiritinių tirpalų formoje, pavyzdžiui, misinyje su cukrumi arba kitomis saldžiomis medžiagomis, aromatizuojančiomis medžiagomis, dažais, tirštintojais ir kitais žinomais farmacijoje inertiniais užpildais. Parenteralinio įvedimo atveju, gali būti naudojami medžiagos tirpalas arba suspensijos, pavyzdžiui, kaip vandeniniai arba arachiso alyvos tirpalai, arba suspensijos, gaunamos panaudojant inertinius užpildus ir nesėjus, paprastai taikomus šiai įvedimo formai. Naudojant aerozolinę formą, medžiagos gali būti ištirpinamos atitinkamame farmaciškai tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, etilo alkoholyje arba besimaisančių tirpiklių derinyje, arba gali būti sumaisomos su farmacijoje tinkančiu propelantu. Naudojimui tokios aerozolinės kompozicijos pateikiamos hermetikuose induose su aerozoliniu purkštuvu, pritaikytu suskystintos kompozicijos išskyrimui. Tinkamiausia, kai aerozolinis purkštuvas yra dozuojančias, tai yra, toks purkštuvas, kuri panaudojus išskiriamas iš anksto nustatytas efektyvus aerozolinės kompozicijos kiekis.

Praktiskai, junginio, pažymėto formule I, arba jo druskų įvedimo dozės ir įvedimo dažnumas turi būti nustatyti, atsižvelgiant į efektyvumą ir atitinkamo junginio, pažymėto formule I, arba jo druskos, kurie turi būti įvesti, aktyvumo trukmę, įvedimo formą, o, taip pat, žinduolių būklę bei amžių. Peroralinės junginio, pažymėto formule I, arba jo druskų, numatomų praktiniam išradimo panaudojimui, įvedimo dozės yra intervale, apytikriai, nuo 0,5 iki, apytikriai, 1000 mg per dieną, tinkamos, apytikriai, nuo 0,5 iki, apytikriai, 100 mg per dieną, tinkamiausios, apytikriai, nuo 0,5 iki, apytikriai, 10 mg per dieną, kaip vienetinė dozė arba atskiromis dozėmis.

Kadangi tie nagrinėjamo išradimo junginiai, pažymėti formule I, kuriuose R_2 skiriasi nuo vandenilio, turi asimetrinį centrą, jie paprastai gaunami kaip racematų misinys. Aišku, kad, kai R_2 ir R_3 yra heterociklinės grupės, kurios (grupės) taip pat gali

turėti vieną arba daugiau asimetrinių centrų, gaunami racematai, enantiomerai ir diastereomerai, sudarantys dalį nagrinėjamo išradimo. Tokių racematų atskyrimas į atskirus optiskai aktyvius izomerus gali būti atliekamas pagal žinomas metodikas. Kai kurie racematų mišiniai gali būti išsodinami kaip eutektikai ir po to atskirti. Vienok, tinkamiausias yra cheminis atskyrimas. Pagal šį metodą, racematų mišinį paveikus optiskai aktyviu atskiriančiu reagentu, gaunami diastereomerai. Gauti diastereomerai atskiriami, pasinaudojant selektyvia kristalizacija arba chromatografijos pagalba, ir gaunami atitinkami optiniai izomerai. Tokiu būdu, nagrinėjamas išradimas apima junginių, pažymėtų formule I, racematų mišinius, o taip pat jų optiskai aktyvius izomerus (enantiomerus). Pavyzdžiai, pateikiami žemiau, iliustruoja išradimą. Visos temperatūros, jeigu nenurodyta atskirai, pateiktos Celsijaus skalėje.

Pavyzdys 1

a) Mišinys, susidedantis iš 31 g (0.08 moliai) 1,3-dihidro-5-(2-fluorfenil)-7-jod-1,4 benzodiazepin-2(2H)-ono (nuoroda G.F. Field ir L.H. Sternbach., Šveicarijos patentas Nr. 561.706; 1975 m. gegužė; ir Nr. 562.222; 1975 m. balandis), 20 g (0.09 moliai) fosforo pentasulfido, 20 g natrio bikarbonato ir 300 ml diglimo, maišomas 80-85°C temperatūroje 3 valandas. Po to, reakcijos mišinys išpilamas ant ledo ir praskiedžiamas vandeniu. Pamašius 30 minuciu, kietas geltonos spalvos reakcijos produktas nufiltruojamas, praplaunamas vandeniu, 2-propanoliu ir nedideliu kiekiu eterio. Produktas piltuvėlyje nufiltruojamas iki sausumo ir išdžiovinamas vakuume, gaunant 26 g (80%) 1,3-dihidro-5-(2-fluorfenil)-7-jod-1,4-benzodiazepin-2(2H)-iono, kuris toliau gryninamas kristalinant iš tetrahidrofurano ir etanolio mišinio, lyd.t. 242-244°C.

b) Į suspensiją, gautą suspendavus 8 g aukščiau nurodyto tiono į 40 ml 2-propanolio ir 100 ml tetrahidrofurano mišinio, pridedama 3 ml hidrazino. Pamašius kambario temperatūroje 15 minuciu, reakcijos mišinys perfiltruojamas per 20 g silikagėlio, eliuavimui panaudojant tetrahidrofuraną. Filtratas išgarinamas ir iškristalinus iš eterio, gaunama 6,7 g (83%) 5-(2-fluorfenil)-2-hidrazin-7-jod-3H-1,4-benzodiazepino, lyd.t. 179-181°C.

c) Mišinys, susidedantis iš 4 g aukščiau nurodyto hidrazininio junginio, 20 ml trietil-orto-acto rūgšties esterio, 30 ml toluolo ir 4 g silikagėlio kaitinamas virimo temperatūroje su grįžtamu saldytuvu 3 valandas. Silikagėlis nufiltruojamas ir

praplaunamas etanoliu. Filtratas išgarinamas ir liekana perkristalinus iš metileno chlorido ir etilacetato misinio, gaunama 3,9 g (92%) 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino, lyd.t. 235-238°C.

d) Misinys, susidedantis iš 1,68 g (4 mmoliai) 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino, 0,88 g (4,8 mmoliai) p-propargilftalimido, 2 ml trietilamino, 0,36 g trifenilfosfino, 0,08 g vario (I) jodido ir 40 ml dimetilformamido, 15 minučių maisomas ir degazuojamas, lėta srove leidžiant argoną. Po to pridedama 0,12 g paladžio acetato ir misinys argono atmosferoje kambario temperatūroje maisomas 16 valandų. Reakcijos misinys ekstrahuojamas 200 ml metileno chlorido ir 100 ml šotaus vandeninio natrio bikarbonato tirpalo misiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas vakuumė, pabaigoje acetotropiskai su ksilolu. Nevalytas reakcijos produktas chromatografuojamas per 120 g silikagėlio (Merck, 70-230 mesh), panaudojant 5 turio % etanolio tirpalą metileno chloride. Išvalyto reakcijos produkto frakcijos apjungiamos ir išgarinamos, ir liekana perkristalinus iš etilacetato, gaunama 1,6 g (84%) 2-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-1H-izoidol-1,3(2H)-diono, lyd.t. 253-255°C.

2 Pavyzdys

a) 15 ml monochlorjodo (21 g) pridedama į 23 g (0,1 moliai) (2-aminofenil)(2-chlorfenil)-metanono (nuoroda E. Peeder ir L.H. Sterubach, JAV patentas Nr 3 371 085; 1968 m., vasaris) tirpala 500 ml metileno chlorido, atšaldyto iki -60°C. Po 5 valandų maisymo saldant, saldymo vonia nuimama ir leidžiama reakcijos temperatūrai pakilti iki 0°C. Pridėjus 300 ml vandeninio natrio bikarbonato tirpalo, dvifazinė sistema maisoma 10 minučių. Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas. Liekana perkristalinama iš eterio ir heksano misinio ir gaunama 20 g (56%) (2-amino-5-jodfenil)(2-chlorfenil)-metanono, lyd.t. 120-122°C.

b) I tirpala, gauta istirpinus 52 g (0,145 moliai) (2-amino-5-jodfenil)(2-chlorfenil)-metanono 300 ml metileno chloride, atšaldytą iki 0°C, pridedama 15 ml bromacetilo bromido. Atsargiai maisant pripilama 10%-nio vandeninio natrio karbonato tirpalo (150 ml) ir dvifazinė sistema saldant maisoma 30 minučių. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu ir išdžiovinamas natrio sulfatu. Tirpalas nufiltruojamas ir

isgarinamas. Perkristalinus liekana iš eterio, gaunama 61 g (90%) 2-brom-II-/2-(2-chlorbenzoil)-4-jodfenil/-acetamido, lyd.t. 150-152°C. 50 g šios medžiagos ištirpinama 1 litre metileno chlorido ir ir supilama į 800 ml skysto amoniako, saldant sausu ledu. Pavirinus su grįžtamu saldytuvu 16 valandų, saldymas nutraukiamas ir leidžiama amoniakui išgaruoti. Likęs tirpalas praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas vakuumu. Liekana ištirpinama 1 litre etanolio ir, pridėjus 15 ml acto rūgšties, tirpalas kaitinamas su grįžtamu saldytuvu 30 minučių. Iš atšaldyto reakcijos mišinio iškritę kristalai surenkami, gaunama 38 g (89%) 5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono, kuris, perkristalinus iš tetrahidrofurano ir etanolio mišinio, lydosi 260-262°C.

c) 15,7 g (0,04 moliai) 5-(2-chlorfenil)-7-jod-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono ištirpinama 350 ml tetrahidrofurano ir tirpalas atšaldomas iki -30°C. Pridedama 4,9 g (0,044 moliai) kalio tret-butoksidas ir azoto atmosferoje maisymas pratesiamas 30 minučių nuo -10 iki -5°C temperatūroje. Po to, supilamas 6,6 ml dietilchlorfosfato ir mišinys šioje temperatūroje maisomas dar 30 minučių. Sudėjus 3,4 g acetil-hidrazino, 1 valandą maisoma be šaldymo ir pridedama 150 ml n-butanolio. Tetrahidrofuranas iš reakcijos mišinio nudistiliuojamas 45 minučių bėgyje. Liekana ekstrahuojama vandens ir toluolo mišiniu. Organinis sluoksnis praplaunamas druskos tirpalu, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas iki nedidelio torio medžiaga išsikristalina, susidarant 14 g nevalyto reakcijos produkto, kuris valomas chromatografiškai per 250 g silikagėlio, panaudojant 5 torio % etanolio tirpalo metileno chloride. Išvalyto produkto frakcijos surenkamos ir išgarinamos. Perkristalinus iš tetrahidrofurano ir etanolio mišinio, gaunama 8,5 g (49%) 6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/tetrazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino, lyd.t. 290-292°C.

d) 6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/tetrazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinui reaguojant su N-propargilftalatu taip, kaip aprašyta 1 d), gaunamas reikiamas 2-/3-/6-(2-chlorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-tetrazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/-2-propinil/-1H-izoindol-1,3(2H)dionas, kuris išvalius chromatografiškai ir perkristalinus iš metanolio ir etilacetato mišinio, gaunami nevisai baltos spalvos kristalus, kurių lyd.t. 248-250°C.

3 Pavyzdys

a) Misinys, susidedantis iš 1 g 5-(2-fluorfenil)-7-jod-2-hidrazino-7-jod-3H-1,4-benzodiazepino (2r. pavyzdį 1b), 5 ml trietil ortopropioninės rūgšties esterio ir 10 ml ksilolo kaitinamas su grįžtamu šaldytuvu virimo temperatūroje 1 valandą. Dalis tirpiklių nugarinama ir liekana praskiedžiama heksanu. Iškrite kristalai atskiriami ir perkristalinami iš metanolio ir etilacetato misinio, gaunama 1,05 g (97%) 1-etil-6-(2-fluorfenil)-8-jod-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino, lyd.t. 209-211°C.

b) Misinys, susidedantis iš 435 g (1 mmolis) 1-etil-6-(2-fluorfenil)-8-jod-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino, 220 mg N-propargilftalimido, 80 mg trifenilfosfino, 20 mg vario (I) jodido, 0,5 ml trietilamino ir 10 ml dimetilformamido 10 minuciu maišomas ir degazuojamas, lėta srove leidžiant argoną. Po to pridedama 30 mg paladžio acetato ir misinys argono atmosferoje maišomas 48 valandas. Reakcijos misinys ekstrahuojamas metileno chlorido ir šilto vandens natrio bikarbonato tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas ir išgarinamas vakuume, pabaigoje acetotropiškai su ksilolu. Liekana chromatografuojama per 30 g silikagelio (Merck, 70-230 mesh), panaudojant 5 tūrio % etanolio tirpalą metileno chloride. Perkristalinus iš etilacetato apjungtas išvalyto reakcijos produkto frakcijas, gaunama 0,41 g 2-/3-/1-etil-6-(2-fluorfenil)-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-1H-izoidol-1,3(2H)-diono pusiau hidrato, lyd.t. 216-219°C.

4 Pavyzdys

6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas paveikiamas 1-(2-propinil)-1H-indol-2,3-dionu (nuoroda A.Lindquist, P.Lagerstrom ir R.Dahlbom, Acta Pharm.Suecica, 9, 99 (1972)/ taip, kaip aprasyta Pavyzdyje 3b. Nevalytas produktas valomas chromatografiškai, panaudojant 40-kartini silikagelio kiekį, panaudojant 5 tūrio % etanolio tirpalą metileno chloride. Perkristalinus iš etilacetato, gaunami geltonos spalvos 1-/3-/6-(2-chlorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-1H-izoidol-2,3-diono kristalai, lyd.t. 210-212°C. Šių kristalų sudėtyje pagal mikroanalizės duomenys ir BMR spektrus yra 0,25 moliai etilacetato.

5 Pavyzdys

6-(2-Chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas veikiamas 2-(2-propinil)-1H-benz/oe/-izochinolin-1,3(2H)-dionu taip, kaip aprasyta 3b pavyzdyje. Nevalytas produktas chromatografuojamas, panaudojant 40-kartini silikagėlio kiekį, eliuentu naudojant 4 turio % etanolio tirpala metileno chloride. Iškristalinama iš metileno chlorido ir eterio misinio ir dar kartą perkristalinus iš tetrahidrofurano ir etanolio misinio, gaunamas 2-/3-/6-(2-chlorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il-2-propinil/-1H-benz/oe/-izochinolin-1,3(2H)-dionas bespalvių kristalų pavidalu, lyd.t. 213-215°C, turinčių, pagal BMR spektra ir analizę, 0,66 molius vandens.

Acetileninis reakcijos komponentas gaunamas sekanciu būdu: 6,22 g (0,055 moliai) kalio tret-butoksido sudedami į 9,9 g (0,05 moliai) naftalimido tirpalą 50 ml dimetilformamido, atšaldyto iki -20°C. Pamašius saldant 1 valanda, supilami 5 ml (0,055 moliai) propargilo bromido tirpalo 20 ml dimetilformamido, ir misinys paliekamas stovėti, kol susyla iki kambario temperatūros. Po to, misinys 45 minutes kaitinamas 45°C temperatūroje. Atsaldžius pridedama 15 ml ledinės acto rūgšties ir, pridėjus vandens, iškrenta reakcijos produkto nuosėdos. Kietos dalelės surenkamos ir perkristalinamos iš etilacetato, gaunama 10 g (84%) bespalvių 2-(2-propinil)-1H-benz/de/-izochinolin-1,3(2H)-diono kristalų, lyd.t. 235-237°C.

6 Pavyzdys

6-(2-Chlorfenil)-8-jodo-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas paveikiamas 1-(2-propinil)-1H-benzimidazolu /nuoroda I.I.Popov, P.B.Tkacenko ir A.M.Simonov, Химия гетероциклич. Соединения 551, (1973)/, taip, kaip aprasyta 3b pavyzdyje. Reakcijos produktas iškiriamas chromatografiskai, naudojant 40-kartini silikagėlio kiekį, panaudojant 5 turio % etanolio tirpala metileno chloride. Perkristalinus iš etanolio bespalvių kristalų pavidale gaunamas 8-/3/-(1H-benzimidazol-1-il)-1-propinil/-6-/2-chlorfenil/-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino pusiau hidratas, lyd.t. 165-168°C. Pusiau hidrato susidarymas patvirtintas analitiniais ir spektroskopiniais duomenimis.

7 Pavyzdys

Sureagavus 6-(2-chlorfenil)-8-jodo-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinui su 3-(2-propinil)-2,3-

105

dihidro-1,3-benzoksazol-2-onu /nuoroda A.Lindkvist ir kt. Acta Pharm.Suecica, 9, 99 (1972)/, po chromatografijos ant 40-kartinio silikagėlio kiekio, panaudojant 3 torio % etanolio tirpalo metileno chloride, ir iškristalinus iš etanolio, gaunami bespalviai 3-/3-/6-(2-chlorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a-/1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-2-ono hidrato kristalai, lyd.t. 158-160°C. Pusiau hidrato susidarymas patvirtintas analitiniais ir spektroskopiniais duomenimis.

8 Pavyzdys

6-(2-Chlorfenil)-8-jodo-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas paveikiamas 1,3-dihidro-1-(2-propinil)-2H-indol-2-onu /nuoroda A.Lindkvist ir kt. Acta Pharm.Suecica, 9, 99 (1972)/ taip, kaip aprasyta 3b pavyzdyje. Reakcijos produktas išskiriamas ir gryninamas chromatografiškai, naudojant 40-kartini silikagėlio kiekį, panaudojant 5 torio % etanolio tirpala metileno chloride. Kristalinant iš etanolio gaunamas 1-/3-/6-(2-chlorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a-/1,4/-benzodiazepin-8-il/-2-propinil/-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas, lyd.t. 141-143°C, turintis 0.33 molius etanolio ir 0.66 molius vandens.

9 Pavyzdys

Mišinys, susidedantis iš 0,84 g (2 mmoliai) 6-(2-fluorfenil)-8-jod-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino, 0.5 g (2,4 mmoliai) 1-(2-propinil)-benz/cd/-indol-2(1H)-ono, 90 mg trifenilfosfino, 20 mg vario (I) jodido, 1 ml trietilamino ir 20 ml dimetilformamido 15 minučių degazuojamas, lėta srove leidžiant argoną. Po to, pridedama 30 mg paladžio acetato ir mišinys argono atmosferoje kambario temperatūroje maišomas penkias valandas. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas metileno chlorido ir sotaus vandeninio natrio bikarbonato tirpalo misiniu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas ir išgarinamas, liekana chromatografuojama ant 40 g silikagėlio, panaudojant 5 torio % etanolio tirpalą metileno chloride. Kristalinant apjungtas išvalyto reakcijos produkto frakcijas iš metanolio ir etilacetato misinio, gaunamas 1-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-benz-/cd/-indol-2(1H)-onas sviesiai geltonų kristalų pavidalu, lyd.t. 224-226°C.

Pradinis acetileninis junginys gaunamas sekanciu būdu:

I tirpala, gauta ištirpinus 8,46 g (5 mmoliai) benz-/cd/-indol-2(1H)-ono 100 ml dimetilformamido, pridedama 6,17 g (0,055 moliai) kalio tret-butoksido. Pamašius kambario temperatūroje 10 minučių, supilama 4,9 ml (0,055 moliai) propargilo bromido ir mišinys kambario temperatūroje maišomas 1 valanda. Reakcijos mišinys paragsttinamas acto rūgštimi ir ekstrahuojamas metileno chlorido ir šotaus vandeninio natrio bikarbonato tirpalo mišiniu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas ir išgarinamas, liekana iškristalinus iš tetrahidrofurano ir etanolio mišinio, gaunami 8 g (77%) 1-(2-propinil)-benz-/cd/-indol-2(1H)-ono, lyd.t. 183-186°C. Analizei junginys perkristalinamas du kartus iš metileno chlorido, lyd.t. 185-187°C.

10 Pavyzdys

Sureagavus 0,84 g 6-(2-chlorfenil)-8-jodo-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinui su 0,53 g (2,6 mmoliai) 4-(2-propinil)-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)onu /nuoroda R.N.Prusad, K.Tietje, Can,J.Chem, 44, 1247 (1966)/ taip, kaip aprasyta 9 Pavyzdyje, po chromatografinio išvalymo (5 % etanolio tirpalas metileno chloride, silikagelis), ir iškristalinus iš etilacetato, gaunami geltonos spalvos 4-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a/-/1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-2-onu kristalai, lyd.t. 203-206°C. Šių kristalų sudėtyje pagal BMR spektra ir analizę yra 0,166 moliai etilacetato.

11 Pavyzdys

4-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a/-/1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-onas gaunamas panašiu būdu, panaudojant prisijungimo reakciją, 0,84 g 6-(2-fluorfenil)-8-jodo-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino reaguojant su 4-(2-propinil)-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)onu /nuoroda A.Lindkvist ir kt. Acta Pharm.Suecica, 9, 99 (1972)/ taip, kaip aprasyta 9 Pavyzdyje. Reakcijos produktas išskiriamas ir išvalomas chromatografiškai, ir perkristalinus iš etilacetato, gaunama 0,55 g (56%) sviesiai geltonos spalvos kristalų, lyd.t. 203-206°C. Šiuose kristaluose pagal spektrinius ir analitinius duomenys yra 0,166 moliai etilacetato.

12 Pavyzdys

Reaguojant 0,84 g (2 mmoliai) 6-(2-fluorfenil)-8-jodo-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinui su 0,48 g (2,6 mmoliai) 3-(2-propinil)-5(3H)-chinazolinu /nuoroda

J.Maillard ir kt. Chimie There 3, 202 (1967)/ taip, kaip aprasyta 9 pavyzdyje, gaunamas 0,6 g (59%) nevisai baltos spalvos reakcijos produktas, kuris perkristalinamas is etilacetato. 3-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-4(3H)-chinazolino kristalai, lyd.t. 199-201°C turi 1 moli vandens ir 0,166 molius etilacetato.

13 Pavyzdys

3-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-2metil-4(3H)-chinacholinonas gaunamas prisijungimo reakcijos metu, 6-(2-fluorfenil)-8-jodo-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinui reaguojant su 2-metil-3-(2-propinil)-4(3H)chinazolinonu /nuoroda B.Danielson, L.Kronberg ir B.Acerman, Acta Pharm.Suecica, 6, 379 (1969)/ taip, kaip aprasyta 9 pavyzdyje. Jis buvo isskirtas su 57 % iseiga ir iskristalintas is etilacetato, lyd.t. 241-244°C skylant. Kristaluose yra 0,66 moliai vandens.

14 Pavyzdys

Reaguojant 6-(2-fluorfenil)-8-jodo-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinui su 2,3 dihidro-2-(2-propinil)-1H-izoindol-1-onu /nuoroda J.I.Neumeyer, U.V.Majer, J.A.Richman, F.J.Raseuberg ir D.G.Teiger, J.Med.Chem. 10, 615 (1967)/, po chromatografinio isvalymo, taip kaip aprasyta 9 pavyzdyje, ir iskristalinus is etilacetato, gaunami bespalviai 2-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-2,3-dihidro-1H-izoindol-1-ono kristalai, lyd.t. 165-168°C. Siu kristalu sudetyje pagal BMR spektra ir analize yra 0,5 moliai vandens ir etilacetato pedsakai.

15 Pavyzdys

Racematinis 2,3-dihidro-2-/3/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-3-metoksi-1H-izoindol-1-onas gaunamas taip, kaip aprasyta 1e pavyzdyje, reaguojant 6-(2-fluorfenil)-8-jodo-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinui su racematinio 2,3-dihidro-3-metoksi-2-(2-propinil)-1H-izoindol-1-onu. Kristalinis reakcijos produktas nebuvo gautas ir buvo charakterizuotas spektrofotometriškai. Analizei junginys buvo issodintas is tetrahidrofurano, pridėjus heksano, ir gauti amorfiniai milteliai isdziovinti vakuume. BMR (CDCl₃): 2,64 (singletas, 3, CH₃), 2,96 (singletas, 3 OMe), 4,1 (d, 1) ir 5:54 (d, 1) (AB-sistema J= 7

Hz, CH₂), 4,2 (d, 1) ir 4,88 (d, 1) (AB-sistema J= 9 Hz, propinilo), 6,07 (singletas, 1, C3-H), 6,9-8,0 (multipletas, II, aromatinis H) m.d.

Acetileninis reakcijos komponentas gaunamas sekanciu būdu:

Tirpalas, gautas ištirpinus 2 g 2,3-dihidro-3-oksi-2-(2-propinil)-1-H-izoindol-1-ono 20 ml tionilo chlorido paliekamas stovėti kambario temperatūroje per naktį. Reagentas išgarinamas aceotropiskai kartu su toluolu vakuume. Liekama ištirpinama 20 ml metanolio ir tirpalas paveikiamas 5 ml trietilamino. Pakaitinus 5 minutes garų vonioje, misinys išgarinamas ir liekana ekstrahuojama metileno chlorido ir šotaus vandeninio natrio bikarbonato tirpalo misiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas ir išgarinamas. Liekana iškristalinus iš eterio ir heksano misinio, gaunama 0,8 g racematinio 2,3-dihidro-3-metoksi-2-(2-propinil)-1H-izoindol-1-ono bespalvių kristalų pavidalu, lyd.t. 85-87°C.

16 Pavyzdys

2-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a/-/1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil-/1,2,4-triazolo-/4,3-a/piridin-3(2H)-onas gaunamas taip, kaip aprasyta 9 pavyzdyje, prisijungimo reakcijos metu, 6-(2-fluorfenil)-8-jodo-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino reaguojant su 2-(2-propinil)-1,2,4-triazolo-/4,3-a/-piridin-3(2H)-onu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiskai įprastu būdu, ir kristalinamas iš etilacetato ir etanolio misinio. Perkristalinus iš etanolio gaunami šviesiai geltonos spalvos kristalai, lyd.t. 170-173°C. Šiuose kristaluose yra 0,66 moliai vandens.

Reikiamas acetilenas gaunamas sekanciu būdu:

I tirpala, gauta ištirpinus 3,25 g (2,4 mmoliai) 1,2,4-triazolo-/4,3-a/-piridin-3(2H)-ono 75 ml dimetilformamide pridedama 3 g (2,6 mmoliai) kalio tret-butoksido. Pamašius azoto atmosferoje 15 minučių, pridedama 2,35 ml (2,6 mmoliai) propargilo bromido ir maišymas kambario temperatūroje pratęsiamas 1 valandą. Tirpiklis išgarinamas vakuume, pabaigoje aceotropiskai su keilolu. Liekana ekstrahuojama metileno chloridu ir tirpalas išgarinamas. Liekana išvalius chromatografiskai ant silikagelio (5 %-nis metanolis metileno chloride), ir, iškristalinus išvalytas frakcijas iš metanolio, gaunama 1,7 g bespalvių 2-(2-propinil)-1,2,4-triazolo-/4,3-a/-piridin-3(2H)-ono kristalų, lyd.t. 126-128°C.

17 Pavyzdys

6-(2-Fluorfenil)-1-metil-8-/3(1H-indazol-1-il)-1-propinil/-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas gaunamas taip, kaip aprasyta 9 -pavyzdyje, saveikaujant 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinui su 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-indazolu (nuoroda P.V.Tkacenko, I.I.Porov, A.M.Simonov ir J.V.Medvedev, Химия гетероциклич. Соединений 11, 1542 (1975)/. Chromatografiskai isskirta reakcijos produkta iskrystalinus is etilacetato, gaunami gelsvi kristalai, lyd.t. 148-151°C.

18 Pavyzdys

Po 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino ir 1,3-dihidro-1-(2-propinil)-2H-indol-1-ono prisijungimo reakcijos /nuoroda A.Lindkvist ir kt. Acta Pharm.Suecica, 9, 99 (1972)/ taip, kaip aprasyta 9 pavyzdyje, iskrystalinus is etilacetato, gaunami 1-1-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-1,3-dihidro-2H-indol-2-ono kristalai, lyd.t. 233-235°C.

19 Pavyzdys

1,1-dioksi-2-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ono pusiau hidratas gaunamas pagal metodika, aprasyta 9 pavyzdyje, reaguojant 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinui su 1,1-dioksid-(2-propinil)-1,2-benzotiazol-3(2H)onu /nuoroda R.Granger ir J.Biroux, Francuzijos patentas Nr. 1 273 867, 1962m. vasaris ; C.A. 57, 7285 (1963)/. Reakcijos produktas isskiriamas ir isvalomas chromatografiskai, gaunami bespalviai kristalai, lyd.t. 238-240°C.

20 Pavyzdys

Po 6-(2-fluorfenil)-8-jodo-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinui ir 2-(2-propinil)-tetrahidro-1H-pirolol-/1,2-c/-imidazol-1,3(2H)-diono prisijungimo reakcijos, salygoje, aprasytose 9 pavyzdyje, ir tolesnio chromatografinio valymo ir perkristalinimo is etanolio, gaunami nevisai baltos spalvos 2-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-tetrahidro-1H-pirolol-/1,2-c/-imidazol-1,3(2H)-diono pusiau hidrato kristalai, lyd.t. 158-161°C.

Acetileninis reakcijos komponentas gaunamas sekanciu budu:

1,23 g (11 mmolių) kalio tret-butoksido sudedama į 1,4 g (10 mmolių) tetrahidro-1H-pirol-1,2-c/-imidazol-1,3(2H)-diono/1-prolin-hidantoino tirpalą /nuoroda T.Suzuki, K.Igarashi, R.Hase, ir T.K.Tuzimura Agr.Biol.Chem 37, 411 (1973)/ 20 ml dimetilformamido. Pamašius kambario temperatūroje 10 minuciu, pridėdama 1 ml (11 mmolių) propargilo bromido ir maisymas azoto atmosferoje pratęsiamas 2 valandas. Reakcijos mišinys parūgštinamas acto rūgštimi ir išgarinamas vakuume. Liekana išsodinama metileno chloridu ir filtruojama. Filtratas išgarinamas ir liekana chromatografuojama per 45 g silikagelio, panaudojant 5 torio % etanolio metileno chloride. Išvalytos frakcijos apjungiamos ir išgarinamos, gaunant 2-(2-propinil)-tetrahidro-1H-pirol-1,2-c/-imidazol-1,3(2H)-dioną bespalvės klampios alyvos pavidalu. BMR (CDCl₃): 1,72 (multipletas, 1, C6-H), 1,9-2,4 (multipletas, 3, C6-H, C7-H), 2,22/tripletas, 1, J= 1,5 Hz, acetileninis H), 3,24 (multipletas, 1, C5-H), C 3,70 (multipletas, 1, C5-H), 4,11 (dvigubas dupletas, 1, J= 4 Hz ir 3,5, C7a-H), 4,23 (dupletas, 2, J= 1,5 Hz, CH₂) m.d.

21 Pavyzdys

2-/3-/6-(2-Fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-izoindol-1,3(2H)-dionas gaunamas reaguojant 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo/4,3-a//1,4/-benzodiazepinui su II-propargil-tetrahidroftalimidu /nuoroda W.E.Hahn ir A.Sokolowska Soc Sci Lodz.Acta Chim, 18, 187 (1974)/ pagal metodiką, aprašytą 1 pavyzdyje. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiskai ir perkristalinus iš etanolio, gaunami bespalviai kristalai, lyd.t. 259-261°C. Pagal analizės duomenis, siuose kristaluose yra 0,33 moliai vandens.

22 Pavyzdys

Po 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino ir 3,4-dihidro-4-metil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-diono prisijungimo reakcijos, sąlygose, kaip aprašyta 9 pavyzdyje, po to sekancios chromatografijos ir kristalizacijos iš etilacetato, susidaro bespalviai 1-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a/-/1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-3,4,-dihidro-4-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-diono kristalai, lyd.t. 179-182°C. Šie kristalai pagal analizės ir BMR duomenys turi 0,16 molius etilacetato ir 0,66 molius vandens.

11

Butinas acetilenas gaunamas sekanciu budu:

2,6 g (22 mmoliai) Propargilo bromido sudedama i misini, susidedanti is 3,8 g (20 mmoliu) 3,4-dihidro-4-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2,5(2H)-diono /nuoroda M.Uskokovic ir W.Waner, JAV patentas Nr 3 261 828, 1966m. liepa/, bario oksido ir 100 ml dimetilformamido. Pamaisius kambario temperaturoje 2 valandas, reakcijos misinys ekstrahuojamas vandeniu ir metileno chloridu. Organine faze atskiriama, praplaunama vandeniu, isdžiovinama ir isgarinama. Liekana istirpinama etilacetate ir, pridedus heksano, reakcijos produktas iskristalinamas; gaunamas 3,4-dihidro-4-metil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5(2H)-dionas bespalviu kristalu pavidalu, lyd.t. 148-150°C.

23 Pavyzdys

Po 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino ir 1-(3-piridiniloksi)-2-propino /nuoroda J.Bruhn, J.Zsindely, H.Schmid ir G.Frater, Helv.Chim.Acta 61,2542 (1978)/ prisijungimo reakcijos salygoje, kaip aprasyta 1 pavyzdyje, po to sekancios chromatografijos ir kristalizacijos is etanolio ir eterio misinio susidaro bespalviai 6-(2-chlorfenil)-1-metil-8-/3-(3-piridiniloksi)-1-propinil/-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino kristalai, lyd.t. 128-130°C. Sie kristalai pagal analizes duomenys turi 0,66 molius vandens.

24 Pavyzdys

6-(2-Chlorfenil)-1-metil-8-(3-fenoksi-1-propinil)-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas gaunamas 6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino ir 1-fenoksi-2-propino prisijungimo reakcijos metu, taip kaip aprasyta 1 pavyzdyje. Chromatografiskai isskyrus ir iskristalinus is etilacetato susidaro bespalviai kristalai, lyd.t. 160-162°C.

25 Pavyzdys

a) I tirpala, gauta istirpinus 54,8 g 5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-2H-tieno-/2,3-e//1,4/-diazepin-2-ono /Niderlandu patentas Nr 7 205 730, 1972m. lapkritis, Hoffmann-La Roch and Comp. AG, Vasle/ 350 ml acto rugsties ir 350 ml metanolio, pridedama 64,4 g jodo monochlorido ir 16,2 g natrio acetato. Misinys maisomas kambario temperaturoje 15 minuciu. Po to, pridedama 65 g natrio bisulfido, istirpinto 350 ml vandens ir maisoma dar 10 minuciu. Misinys neutralizuojamas pridedant 500 ml konc. amoniako ir 1 kg ledo. Iskrentantis i nuosedas reakcijos produktas nufiltruojamas ir praplaunamas vandeniu ir etanolu. Perkristalinus is

tetrahidrofurano ir etanolio misinio, gaunamas nevisai balti 5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-tieno-/2,3-e//1,4/-diazepin-2-ono kristalai, lyd.t. 229-231°C.

b) Misinys, susidedantis iš 70 g 5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-tieno-/2,3-e//1,4/-diazepin-2-ono, 43,3 g fosforo pentasulfido, 45 g natrio bikarbonato ir 700 ml diglimo maisomas 70-80° temperatūroje 2 valandas. Atsaldžius iki kambario temperatūros, pridedama vandens ir susmulkinto ledo misinio ir maisoma dar 15 minuciu. Iškrentantis i nuosėdas 5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-tieno-/2,3-e//1,4/-diazepin-2-tionas nufiltruojamas, praplaunamas vandeniu ir liekana išdžiovinama iki sausumo.

c) Misinys, susidedantis iš 5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-tieno-/2,3-e//1,4/-diazepin-2-tiono, 650 ml tetrahidrofurano ir 65 ml hidrazino maisomas kambario temperatūroje 30 minuciu. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir liekana, pridėjus 275 ml metileno chlorido ir 275 ml vandens, maisoma 15 minuciu. Iškrentusi i nuosėdas kristalinė medžiaga nufiltruojama, praplaunama vandeniu ir eteriu. Nevalytas reakcijos produktas - 5-(2-chlorfenil)-2-hidrazino-7-jod-2H-tieno-/2,3-e//1,4/-diazepinas kartu su 375 ml etilacetato, 170 ml orto-acto rūgšties trietilo esterio ir keliais lašais para-toluolsulfoninės rūgšties, kaitinamas ant garų vonios 30 minuciu. Šio proceso metu reakcijos produktas išsikristalina ir atsaldžius atskiriamas. Perkristalinus iš metileno chlorido ir etanolio misinio susidaro bespalviai 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino kristalai, lyd.t. 254-256°C.

d) Misinys, susidedantis iš 0,88 g (2 mmoliai) 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino, 565 mg (2,4 mmoliai) 2-(2-propinil)-1H-benz-/oe/-izochinolin-1,3(2H)-diono, 1 ml trietilamino, 20 mg vario (I) jodido, 90 mg trifenilfosfino ir 20 ml dimetilformamido degazuojamas silpna argono srove 15 minuciu. Po to, pridedama 30 mg paladžio acetato ir misinys kambario temperatūroje maisomas argono atmosferoje 20 valandų. Plonasluoksnė chromatografija rodo, kad po 5 valandų reakcija praktiskai pasibaigusi. Reakcijos misinys ekstrahuojamas metileno chlorido ir sotaus vandeninio natrio bikarbonato tirpalo misiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas vakuume, pabaigoje acetotropiskai su ksilolu, kad pasalinti likusi

dimetilformamida. Liekana chromatografuojama per 40 g silikagelio, eliuavimui panaudojant 5 tario % etanolio tirpalą metileno chloride. Išgrynintos frakcijos apjungiamos ir išgarinamos vakuume. Perkristalinus iš metanolio ir etilacetato misinio, gaunama 0.58 g (53%) 2-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-il/2-propinil/-1H-benz-/oe/-izochinolin-1,3(2H)-dionas, lyd.t 188-192°C. Taip pat egzistuoja ir kita kristalinė modifikacija, kurios lyd.t. 252-254°C.

26 Pavyzdys

1-/3-/4-(2-Chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/2-propinil/-1H-indol-2,3-dionas gaunamas taip, kaip aprašyta 25 d pavyzdyje, prisijungimo reakcijos tarp 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino ir 1-(2-propinil)-1H-indol-2,3-dionu metu /nuoroda A.Lindkvist ir kt., Acta Pharm Suecica 9, 99 (1972)/. Isskyrus chromatografiškai ir iskristalinus iš metanolio ir etilacetato misinio gaunami oranžiniai kristalai, lyd.t. 185-190°C. susidarant putoms prie 130-140°C. Pagal analizės ir spektrinius duomenys šie kristalai turi molinius kiekius etilacetato.

27 Pavyzdys

4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinui reaguojant su 1-(2-propinil)-benz-/co/-indol-2-(1H)-dionu taip, kaip aprašyta 25 d pavyzdyje, po chromatografinio išvalymo ir lėtos kristalizacijos iš etilacetato, susidaro geltoni kristalai, lyd.t. 202-205°C. Pagal analizės duomenys šie kristalai turi 0,75 molius vandens. Paveikus šį produktą etanoliniu vandenilio chlorido tirpalu ir pridėjus etilacetato, gaunamas kristalinis 1-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2il/2-propinil/-benz-/co/-indol-2-(1H)-diono chlorhidratas, lyd.t. 219-222°C.

28 Pavyzdys

1-/3-/4-(2-Chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-il/2-propinil/-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas gaunamas reaguojant 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinui su 1,3-dihidro-1-(2-propinil)-2H-indol-2-onu /nuoroda A.Lindkvist ir kt., Acta Pharm Suecica 9, 99 (1972)/, taip kaip aprašyta 25 d pavyzdyje. Šis reakcijos produktas isskiriamas chromatografiškai

ir iškristalinus iš etilacetato susidaro gelsvos spalvos kristalai, lyd.t. 203–206°C. Pagal BMR spektrinius ir analizės duomenys šie kristalai turi 0,66 molius vandens ir etilacetato pėdsakus.

29 Pavyzdys

Po 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino ir 1-(2-propinil)-1H-benzimidazolo prisijungimo reakcijos /nuoroda I.I. Popov ir kt. Химия гетероцикл. соединений, 551 (1973)/, po to sekancio chromatografinio išvalymo ir kristalizacijos iš etanolio ir heksano mišinio, gaunami nevisai baltos spalvos kristalai, lyd.t. 215–217°C. Pagal analizės duomenys 2-/3-(1H-benzimidazol-1-il-1-propinil/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino kristalai turi 0,66 molius vandens.

31 Pavyzdys

1,1-diokso-2-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f/-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-il/2-propinil/-1,2-benzistotiazol-3(2H)-onas gaunamas reaguojant 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinui su 1,1-diokso-2-(2-propinil)-1,2-benzistotiazol-3(2H)-onu /nuoroda R.Granger ir J.Giroux, Prancūzijos patentas Nr 1 273 867, 1962m. vasaris/, taip kaip aprašyta 25 d pavyzdyje. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiškai ir perkristalinus iš etilacetato, gaunami bespalviai kristalai, lyd.t 232–234°C.

32 Pavyzdys

Po 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino ir 1-(2-piridiniloksi)-2-propinu prisijungimo reakcijos /nuoroda J.Bruhn, J.Zsindley, H.Schmid ir G.Frater, Helv. Chim. Acta, 61, 2542 (1978)/salygose, aprašytose 25 d pavyzdyje ir po to sekancio įprasto chromatografinio išskyrimo gaunama dervos pavidalo medžiaga, turinti 4-(2-chlorfenil)-9-metil-2-/3-(3-piridiniloksi)-1-propinil/-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepina, kuris nesikristalina ir todėl buvo apibudintas tik spektroskopiškai. BMR (CDCl₃): 2,72 (singletas, 3 Me), 4,95 (singletas, 4, CH₂; C₆-H), 6,8 (singletas, 1, C₅-H), 7,2–7,6 (multipletas, 6, aromatinis H), 8,26 (multipletas, 1) ir 8,36 (išplatėjęs singletas, 1), piridinas C₂ ir C₆-H) m.d.

33 Pavyzdys

119

4-(2-Chlorfenil)-9-metil-2-/3-(1H-indazol-1-il)-1-propinil/-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas gaunamas taip, kaip aprasyta 25 d pavyzdyje, 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinui reaguojant su 1-(2-propinil)-1H-indazolu /nuoroda F.V. Tkacenko ir kt. Химия гетероцикл. соединений, 1542 (1975)/. Reakcijos produktas išskiriamas ir gryninamas chromatografijos pagalba, iskristalinus is etilacetato ir eterio misinio, gaunami nevisai baltos spalvos kristalai, lyd.t. 170-173°C.

34 Pavyzdys

Po 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino ir 1-(2-propinil)-1H-indolo prisijungimo reakcijos /nuoroda A.J. Hubert ir H.Reimbinger, J.Chem.Soc.C. 606, (1968)/, taip kaip aprasyta 9 pavyzdyje, po to sekancio chromatografinio isvalymo ir kristalizacijos is etilacetato ir eterio misinio, gaunami nevisai baltos spalvos 6-(2-fluorfenil)-8-/3-(1H-indol-1-il)-1-propinil/-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino kristalai, lyd.t. 167-169°C.

35 Pavyzdys

6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinui reaguojant su 3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(2-propinil)-1H-purin-2,6-dionu /nuoroda J.W. Daly, W.L.Padget ir M.T.Shamin, J.Med.Chem 29, 1305 (1986)/ po chromatografinio isvalymo ir kristalizacijos is metileno chlorido ir etanolio misinio, gaunami nevisai baltos spalvos 1-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/-3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(2-propinil)-1H-purin-2,6-diono kristalai, lyd.t. 290-292°C. Pagal analizes duomenys sie kristalai turi 0,75 molius vandens.

36 Pavyzdys

2-/4-/6-(2-Fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/-3-butinil/-1H-izoindol-1,3(2H)-dionas gaunamas prisijungimo reakcijos tarp 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino ir 2-(3-butin-1-il)-1H-izoindol-1,3(2H)-diono metu /nuoroda K.J.Hoffmann, P.Streuberg, C.Ljunggren, U.Svensson, J.L.G.Nilsson, O.Erikson, A.Hartkoorn ir R.Luuden, J.Med.Chem. 18, 278 (1975)/, taip kaip aprasyta 1 pavyzdyje. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografijos pagalba ir kristalinamas is etanolio, gaunant bespalvius kristalus, lyd.t. 128-130°C (putojant). Sie kristalai

pagal analizės ir spektrinius duomenys turi molinius kiekius etanolio.

37 Pavyzdys

4-/3-/4-(2-Chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-propinil/2H-1,4-benzoksazin-3(4H)onas gaunamas reaguojant 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinui su 4-(2-propinil)-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-onu /nuoroda A.Lindkvist ir kt., Acta Pharm Suecica 9, 99 (1972)/, taip kaip aprasyta 25 d pavyzdyje. Po chromatografinio išskyrimo reakcijos produkta perkristalinus iš etilacetato, gaunami gelsvos spalvos kristalai, lyd.t. 190-192°C. Paveikus etanoliniu vandenilio chlorido tirpalu, gaunamas kristalinis chlorhidratas, lyd.t. 215-218°C.

38 Pavyzdys

1-/3-/4-(2-Chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-propinil/-3,7-dihidro-3,7-dimetil-1H-purin-2,6-dionas gaunamas prisijungimo reakcijos tarp 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino ir 3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(2-propinil)-1H-purin-2,6-diono metu /nuoroda J.W. Daly, W.L.Padget ir M.T.Shamin, J.Med.Chem 29, 1305 (1986)/, taip kaip aprasyta 25d pavyzdyje. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiskai ir perkristalinus iš etilacetato, gaunami geltonos spalvos kristalai, lyd.t. 277-280°C.

39 Pavyzdys

4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinui sureagavus su 3,7-dihidro-3,7-dimetil-7-(2-propinil)-1H-purin-2,6-dionu /nuoroda J.W. Daly, W.L.Padget ir M.T.Shamin, J.Med.Chem 29, 1305 (1986)/, po chromatografinio išskyrimo ir kristalizacijos iš etilacetato ir etanolio misinio, gaunami 7-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-propinil/-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purin-2,6-diono kristalai, lyd.t. 229-232°C. Šie kristalai pagal analizės ir spektrinius duomenys turi 0,125 molius etilacetato.

40 Pavyzdys

Po 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino ir 2-(3-butin-1-il)-1H-benz-/de/-izochinolin-1,3-(2H)-diono prisijungimo reakcijos tokiose sąlygose, kaip aprasyta 25d pavyzdyje, ir chromatografijos bei

kristalizacijos iš etilacetato, gaunami sviesiai geltonos spalvos 2-/4-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-(3-butinil/-1H-benz-/de/-izochinolin-1,3-(2H)-diono kristalai, lyd.t. 227-229°C.

Acetileninis reakcijos komponentas gaunamas gaunamas sekanciu būdu:

Misinys, susidedantis iš 6g (0,03 moliai) 1H-benz-/de/-izochinolin-1,3-(2H)-diono, 4 g (0,0355 moliai) kalio tret-butoksido, 9 g (0,04 moliai) 4-toziloksi-1-butino /nuoroda G.Elington ir M.C.Whiting, J.Chem.Soc. 3650 (1950)/ ir 150 ml dimetilformamido maisant kaitinamas ant garų vonios 1,5 valandos. Po to, tirpiklis išgarinamas vakuume ir likusi suspensija nufiltruojama. Filtratas praskiedžiamas vandeniu, iškritęs i nuosėdas reakcijos produktas nufiltruojamas ir ištirpinamas metileno chloride. Filtratas išdžiovinamas ir praleidžiamas per supresuota silikagėli, eliuentu panaudojant metileno chlorida. Perkristalinus iš metileno chlorido ir etanolio misinio, gaunamas 2-(3-butin-1-il)-1H-benz-/de/-izochinolin-1,3(2H)-dionas bespalvių adatų pavidalu, lyd.t. 191-193°C.

41 Pavyzdys

a) Misinys, susidedantis iš 2,52 g 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino, 270 mg trifenilfosfino, 60 mg vario (I) jodido, 1,5 ml trietilamino ir 60 ml dimetilformamido maisomas ir degazuojamas silpna argono srove 10 minuciu. Po to, i misini pridedama 1,2 ml trimetilsililacetileno ir degazacija tęsiama dar 2 minutes. Tuo metu sudedama 90 mg paladžio acetato ir misinys argono atmosferoje kambario temperatūroje maisomas 4 valandas. Reakcijos misinys ekstrahuojamas metileno chlorido ir sotaus vandeninio natrio bikarbonato tirpalo misiniu. Organinis sluoksnis praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas ir išgarinamas, pabaigoje acetotropiskai su ksilolu. Liekana chromatografuojama ant 60 g silikagėlio (Merck, 70-230 mesh), eliuavimui panaudojant 5 torio % etanolio tirpalą metileno chloride. Perkristalinus apjungtas išgrynintas frakcijas iš etilacetato ir heksano misinio, gaunami 2,05 g (86%) bespalviai 6-(2-fluorfenil)-1-metil-8-/(trimetilsilil)-etinil/-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino kristalai, lyd.t 218-220°C.

b) I 2,3 g 6-(2-fluorfenil)-1-metil-8-/(trimetilsilil)-etinil/-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino tirpala 50 ml etanolio pridedama 1 ml 10N natrio hidroksido tirpalo.

Misiny s argono atmosferoje maisomas kambario temperatūroje 1 valandą, o po to, ekstrahuojamas metileno chlorido ir šaltu vandeninio natrio bikarbonato tirpalo misiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas ir išgarinamas. Liekana filtruojama per lengvai suspausta silikagelio sluoksnį, eliuavimui panaudojant 5 %-ni etanolį metileno chloride. Filtratas išgarinamas ir liekana kristalinama iš etilacetato ir heksano misinio, gaunant bespalvius 8-etinil-6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino kristalus, lyd.t 258-260°C.

c) Misiny 316 mg (1 mmolis) 8-etinil-6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino, 200 mg (1,25 mmoliai) 5-brompirimidino, 45 mg trifenilfosfino, 10 mg vario (I) jodido, 0,5 ml trietilamino ir 10 ml dimetilformamido maisomas ir degazuojamas silpna argono srove 10 minučių. Po to, pridama 15 mg paladžio acetato ir maisymas argono atmosferoje pratešiamas 24 valandas. Reakcijos misiny ekstrahuojamas metileno chloridu ir šaltu vandeninio natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, išdžiovinamas ir išgarinamas, baigiant acetotropiskai ksilolo pagalba. Liekana chromatografuojama ant 20 g silikagelio (Merck, 70-230 mas), eliuavimui panaudojant 5 %-ni etanolį metileno chloride. Apjungtos išgrynintos frakcijos išgarinamos ir liekana kristalinama iš etilacetato, gaunant ne visai baltos spalvos 6-(2-fluorfenil)-1-metil-8-(5-pirimidinil)-etinil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino kristalus, lyd.t 143-146°C.

42 Pavyzdys

a) Panasiu būdu gaunamas 6-(2-chlorfenil)-1-metil-8-/(trimetilsilil)-etinil-/4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas, panaudojant 6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino prisijungimo reakciją su trimetilsililacetilenu, taip kaip aprašyta 41a pavyzdyje. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografijos pagalba ir kristalinamas iš etilacetato ir heksano misinio, gaunant bespalvius kristalus, lyd.t 243-245°C.

b) 6-(2-chlorfenil)-8-etinil-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas gaunamas taip, kaip aprašyta 41b pavyzdyje, paveikus 6-(2-chlorfenil)-1-metil-8-/(trimetilsilil)-etinil-/4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepiną etanoliniu natrio hidroksido tirpalu. Reakcijos produkta

perkristalinius iš etanolio gaunami bespalviai kristalai, lyd.t 304-306°C.

c) 6-(2-Chlorfenil)-1-metil-8-(2-tieniletil)-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas gaunamas taip, kaip aprasyta 41c pavyzdyje, 6-(2-chlorfenil)-8-etinil-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino prisijungimo reakcijos su 2-jodtiofenu metu. Reakcijos produktas išskiriamas ir gryninamas chromatografijos pagalba. Perkristalinius iš etilacetato gaunami kristalai, lyd.t 160-163°C. Šie kristalai pagal analizės ir spektrinius duomenys turi 0,25 molius etilacetato ir molius vandens.

43 Pavyzdys

a) Po 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino reakcijos su trimetilsililacetilenu, taip kaip aprasyta 41a pavyzdyje, po to sekancio chromatografinio išskyrimo ir kristalizacijos iš etilacetato ir heksano, gaunami nevisai baltos spalvos 4-(2-chlorfenil)-9-metil-2-(trimetilsilil)-etinil-/6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino kristalai, lyd.t 135-138°C.

b) Paveikus 4-(2-chlorfenil)-9-metil-2-//trimetilsilil/-etinil-/6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepina natrio hidroksido tirpalu etanolyje, po to sekancio chromatografinio valymo ir kristalizacijos iš metanolio ir etilacetato mišinio gaunami bespalviai 4-(2-chlorfenil)-2-etinil-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino kristalai, lyd.t 232-233°C.

c) Misinys, susidedantis iš 0,34 g 4-(2-chlorfenil)-2-etinil-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino, 45 mg trifenilfosfino, 10 mg vario (I) jodido, 1 ml trietilamino, 0,38 g 1-jodnaftalino ir 10 ml dimetilformamido degazuojamas silpna argono srove 10 minuciu. Idėjus 15 mg paladžio acetato, misinys argono atmosferoje kambario temperaturoje maišomas 2 valandas. Po to, reakcijos misinys ispilamas į prisotintą vandenį natrio bikarbonato tirpalo misini su lelais. Iškrentancios nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos vandeniu ir istirpinamos metileno chloride. Tirpalas išdžiovinamas ir išgarinamas, o liekana chromatografuojama ant 15 g silikagelio, panaudojant 25 torio % heksano tirpalą tetrahidrofurane. Apjungtos išgrynintos frakcijos, turinčios reakcijos produktą, išgarinamos ir liekana perkristalinius iš.

etilacetato ir heksano mišinio gaunami nevisai baltos spalvos 4-(2-chlorfenil)-2-f/1-naftil/-etinil/-9-metil-6H-tieno-/3,2-f/1,2,4/-triazolo-/4,3-a/1,4/-benzodiazepino kristalai, lyd.t 197-199°C.

44 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f/1,2,4/-triazolo-/4,3-a/1,4/-benzodiazepinas veikiamas 1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinu /nuoroda A.Lindkvist ir kt., Acta Pharm Suecica 9, 99 (1972)/, taip kaip aprasvta 25d pavyzdyje. Reakcijos produktas isskiriamas chromatografiskai, praleidziant tirpala per 50 g silikagelio, panaudojant 5 torio % etanolio tirpala metileno chloride ir papildomai gryninamas pakartotinos chromatografijos pagalba per 50 g silikagelio, panaudojant tetrahidrofurana. Iskristalinus is etilacetato ir metanolio misinio, gaunami nevisai baltos spalvos 1-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f/1,2,4/-triazolo-/4,3-a/1,4/-benzodiazepin-2-il/-2-propinil/-2(1H)-chinolino kristalai, lyd.t 162-165°C. Sie kristalai pagal analizes duomenys turi 0,5 molius vandens.

45 Pavyzdys

Misinys, susidedantis is 33 g (0.075 molio) 4-(2-chlorfenil)-2-jodo-9-metil-6H-tieno-/3,2-f/1,2,4/-triazolo-/4,3-a/1,4/-diazepino, 2.6 g (0.113 molio) 3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolino (nuoroda A.Lundquist et al., Acta Pharm Suecica, 9, 99, (1972), 0.75 g trifenilfosfino, 0.2 g mg vario (I) jodido ir 600 ml dimetilformamido maisomas ir degazuojamas silpna argono srove 3) minuciu. Per ta laika sudedama 0.225 g paladzio acetato ir misinys argono atmosferoje kambario temperaturoje maisomas 3 dienas. Po to, reakcijos misinys ispilamas i 2.5l prisotinto vandeninio natrio bikarbonato tirpalo misinio su ledu. Iskrentancios nuosedos nufiltruojamos, praplaunamos vandeniu ir istirpinamos metileno chloride. Tirpalas isdziovinamas natrio sulfatu. Tirpiklis isgarinamas ir liekana sildant istirpinama etilacetate. Po kristalizacijos iniciacijos ir atsaldymo, reakcijos produktas issikristalina ir perkristalinus is metanolio ir etilacetato misinio gaunami nevisai baltos spalvos 1-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f/1,2,4/-triazolo-/4,3-a/1,4/-benzodiazepin-2-il/-2-propinil/-3,4-dihidro-2(1H)-chinolino kristalai, lyd.t 180-182°C.

46 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f/1,2,4/-triazolo-/4,3-a/1,4/-diazepinas 25d pavyzdyje aprasytose

salygose paveikiamas 2,3-dihidro-2-(2-propinil)-1H-benz-/de/-izochinolin-1-onu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografijos pagalba per 40-kartini silikagėlio kiekį, eliuavimui panaudojant tetrahidrofuraną. Frakcijos, turincios aukščiau paminėta junginį, apjungiamos ir pakartotinai chromatografuojamos per 30-kartini silikagėlio kiekį, panaudojant 5 tūrio % etanolio tirpalą metileno chloride. Išvalytos frakcijos apjungiamos ir perkristalinus iš metanolio ir etilacetato mišinio, gaunami gelsvos spalvos 2-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-propinil/-2,3-dihidro-1H-benz-/de/-izochinolin-1-onu kristalus, lyd.t. 205-210°, skylant. Šie kristalai pagal analizės ir spektrinius duomenys turi 0,66 molius vandens.

Reikiamas propargilinis darinys gaunamas sekanciu būdu:

Misiny, susidedantis iš 2g 2-(2-propinil)-1H-benz-/de/-izochinolin-1,3(2H)diono, 0,75 g natrio borhidrido, 50 ml etanolio ir 50 ml tetrahidrofurano kaitinamas ant garų vonios kol viskas pilnai ištirpsta. Po to, pridedama papildoma 0,25 g borhidrido porcija, ir nuo garų vonios 30 minučių bėgyje nudistiliuojamas tetrahidrofuranas. Likęs misinys atsaldomas, praskiedžiamas lediniu vandeniu, užbuferinamas acto rūgšties pagalba ir praskiedžiamas vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Pamašius su ledu, iškritęs į nuosėdas reakcijos produktas nufiltruojamas, nusiurbiamas iki sausumo ir ištirpinamas, apytikriai, 250 ml metileno chlorido. Tirpalas išdžiovinamas ir išgarinamas, o liekana metileno chlorido ir heksano mišinio pagalba išsodinama. Kristalai surenkami ir pralovus eteriu, gaunama 0,67 g 2,3-dihidro-3-oksi-2(2-propinil)-1H-benz-/de/-izochinolin-2-onu, kuris redukuojamas sekanciu būdu.

I maisoma 0,6 g aukščiau paminėto tarpinio junginio tirpala trifluoracto rūgštyje nedidelėmis porcijomis sudedama 0,3 g natrio borhidrido. Po 15 minučių misinys ekstahuojamas ledo, amonio hidroksido ir metileno chlorido mišiniu. Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas ir išgarinamas, siekiant gauti kristalinę liekana, kuri chromatografuojama ant 30 g silikagėlio, panaudojant 10 tūrio % etilacetato tirpalą metileno chloride. Perkristalinus apjungtas išgrynintas frakcijas iš etilacetato ir heksano mišinio, gaunami bespalviai 2,3-dihidro-2-(2-propinil)-1H-benz-/de/-izochinolino kristalai, lyd.t 139-140°C.

47 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25d pavyzdyje aprasytose salygoose veikiamas 1,3-dihidro-1-metil-3-(2-propinil)-2H-benzimidazol-2-onu. Reakcijos produktas isskiriamas chromatografijos pagalba per 50-kartini silikagelio kiekį, panaudojant tetrahidrofurana. Kristalinant apjungtas homogenines frakcijas is etanolio, gaunami sviesiai geltonos spalvos 1-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-/2-propinil/-1,3-dihidro-3-metil-2H-benzimidazol-2-ono kristalai, lyd.t. 188-191°C.

Reikiamas acetilenas gaunamas sekanciu budu:

I 25 ml tirpalo, gauto istirpinus 2,5 g (16,9 mmoliai) 1,3-dihidro-1-metil-2H-benzimidazol-2-ono dimetilformamide, pridedama 2,1 g (18,5 mmoliai) kalio tret-butylato. Pamašius azoto atmosferoje 15 minuciu, pridedama 2,21 g (18,5 mmoliai) propargilo bromido ir mišinys maisomas kambario temeraturroje 30 minuciu. Mišinys praskiedžiamas lediniu vandeniu ir nusiurbiamas iki sausumo. Nevalytas reakcijos produktas praleidžiamas per silikageli, eliuavimui panaudojant 10 torio % etilacetato tirpala metileno chloride. Kristalinant is etilacetato ir heksano mišinio, gaunami bespalviai 1,3-dihidro-1-metil-3-(2-propinil)-2H-benzimidazol-2-ono kristalai, lyd.t 110-112°

48 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 9 pavyzdyje aprasytose salygoose veikiamas racematinio 2a,3,4,5-tetrahidro-2a-/-(2-propinil)-benz-/cd/-indol-2(1H)-onu. Reakcijos produktas isskiriamas chromatografiškai per 50-kartini silikagelio kiekį, eliuavimui panaudojant 5 torio % etanolio tirpala metileno chloride. Apjungtos isgrynintos frakcijos isgarinamos ir liekana perkristalinus is etilacetato ir eterio mišinio, gaunami bespalviai racematinio 2a-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-/2-propinil/-2a,3,4,5-tetrahidrobenz-/cd/-indol-2(1H)-ono kristalai, lyd.t. 215-217°C.

Reikiamas propargilinis junginys gaunamas sekanciu budu:

I tirpala, gauta istirpinus 6,92 g (0,04 moliai) racematinio 2a,3,4,5-tetrahidro-benz-/cd/-indol-2(1H)-ono tirpala 50 ml dimetilformamido, pridedama 4,9 g (0,044 moliai) kalio tret-butylato. Pamašius azoto atmosferoje 15 minuciu, pridedama 5,23

g arba 3,9 ml propargilo bromido ir maišoma dar 30 minučių. Mišinys praskiedžiamas vandeniu ir ledo mišiniu, iškritusios nuosėdos nufiltruojamos, praplaunamos vandeniu ir nusiurbiamos iki sausumo. Kietos dalelės istirpinamos metileno chloride, tirpalas išdžiovinamas ir išgarinamas. Iškristalinus liekana iš etilacetato, gaunamas nevalytas reakcijos produktas – racematinis 2a,3,4,5-tetrahidro-2a-(2-propinil)-benz-/cd/-indol-2(1H)-onas, lyd.t 174–177°, kuris, perkristalintas iš etilacetato, lydosi 177–180°.

49 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje aprašytose salygoose veikiamas 5-(2-propinil)-5H-karbazolu /nuoroda J.L.Dumont ir kt., Bull.Soc.Chim.Fr, 1197 (1967)/. Reakcijos produktas valomas chromatografiskai per 60-kartini silikagelio kiekį, panaudojant 5 tūrio % etanolio tirpalą metileno chloride. Apjungtos išvalytos frakcijos nesikristalina ir iš klampios dervos, paveikus ją vandenilio chlorido etanoliniu tirpalu etanolio ir etilacetato mišinyje, gaunamas kristalinis dichlorhidratas. Geltonų 2-/3-(9H-karbazol-9-il/-ipropinil/-4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino dihidrochlorido kristalų lyd.t. 180–184°.

50 Pavyzdys

Mišinys, susidedantis iš 44 g (0,1 molis) 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino, 28 g (0,12 moliai) 5-(2-propinil)-6(5H)-fenantridinono /nuoroda R.F.Cookson ir kt. Heterocyclic Chem., 9, 475 (1972)/, 1 g trifenilfosfino, 0,25 g vario (I) jodido, 80 ml trietilamino ir 800 ml dimetilformamido lėta argono srove degazuojamas 30 minučių. Po to, pridedama 0,3 g paladžio acetato ir mišinys argono atmosferoje maišomas 4 valandas kambario temperatūroje. Netirpi medžiaga pašalinama filtruojant per celitą ir filtratas koncentruojamas vakuume iki, apytikriai, 400 ml. Šis tirpalas maišant supilamas į 2 l šalto vandeninio natrio bikarbonato tirpalą. Iškritę nuosėdos po 10 minučių nufiltruojamos, praplaunamos vandeniu ir nusiurbiamos iki sausumo. Kietos dalelės ekstrahuojamos 2 l metileno chlorido, kurio sudėtyje yra 5 tūrio % etanolio, ir natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas ir dalinai išgarinamas. Praskiedus 500 ml etilacetato, tirpalas koncentruojamas ant garų vonios ir

reakcijos produktas išsikristalina. Atsaldžius kristalai surenkami, praplaunami etilacetatu ir eteriu, ir gaunama 56,5 g reakcijos produkto. Analizei pavyzdys perkristalinamas pradžioje iš etanolio, o po to, iš tetrahidrofurano ir etilacetato mišinio, ir gaunami nevisai baltos spalvos 5-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/propinil/-fenantridin-6-(5H)-ono kristalai, lyd.t. 247-249°.

51 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje panaudotose sąlygose veikiamas 6-(2-propinil)-5H-dibenz-/c,e/-azepin-5,7(6H)-dionu /nuoroda J.R.Grunder ir kt. J.Pharm.Sci., 62, 1204 (1973)/. Reakcijos produktas valomas chromatografiškai per 50-kartini silikagelio kiekį, panaudojant 5 turio % etanolio tirpalą metileno chloride. Apjungtos išvalytos frakcijos išgarinamos ir liekana perkristalinus iš etanolio ir etilacetato mišinio, gaunami nevisai baltos spalvos 6-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/2-propinil/-5H-dibenz-/c,e/-azepin-5,7(6H)-diono kristalai, lyd.t. 220-223°. Šie kristalai pagal spektrinius ir analizės duomenys turi 0,166 molius etilacetato.

52 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25d pavyzdyje panaudotose sąlygose veikiamas racematinio 2a,3,4,5-tetrahidro-2-a-metil-1-(2-propinil)-benz-cd/-indol-2(1H)-onu. Reakcijos produktas gryninamas chromatografiškai per 50-kartini silikagelio kiekį, eliuavimui panaudojant 5 turio % etanolio tirpalą metileno chloride. Apjungtos išgrynintos frakcijos išgarinus, gaunama dervos pavidalo medžiaga, kuri nesikristalina, bet, paveikus etanoliniu vandenilio chlorido ir etilacetato pertekliumi, gaunamas kristalinis dichlorhidratas. Šie kristalai pagal spektrinius ir analizės duomenys turi 0,33 molius etanolio. Šviesiai geltonos spalvos 1-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-ti//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2a,3,4,5-tetrahidro-2a-metilbenz-/c,d/-indol-2(1H)-ono dihidrochlorido kristalų lyd.t. 175-178°.

Pradinis propargilinis junginys gaunamas sekanciu būdu:

I tirpalą, gautą istirpinus 6,92 g (0,04 moliai) racematinio 2a,3,4,5-tetrahidro-benz-/cd/-indol-2(1H)-ono 50 ml dimetilformamido, pridedama 4,94 g (0,044 moliai) kalio tret-

butilato. Pamašius azoto atmosferoje 15 minuciu, pridedama 6,24 g arba 2,75 ml ,44 moliai) metileno chlorido maišoma dar 30 minuciu. Praskiedus vandens ir ledo mišiniu, ekstrahuojama metileno chloridu. Ekstraktas išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas. Liekana chromatografuojama per silikagėli, panaudojant 10 turio % etilacetato tirpalą metileno chloride. Apjungtos išgrynintos frakcijos išgarinamos ir liekana perkristalinus iš eterio gaunama 3,2 g bespalvio racematinio 2a,3,4,5-tetrahidro-2a-metilbenz-/cd/-indol-2(1H)-ono, kurio lyd.t. 148-150°.

2,5 g (13,3 mmolai) šios medžiagos ištirpinama 20 ml dimetilformamido. Į tirpalą pridedama 1,65 g (14,7 mmolai) kalio tret-butilato ir maišoma azoto atmosferoje 15 minuciu. Po to, pridedama 1,75 g propargilo bromido (1,31 ml, 14 mmolai) ir maišoma kambario temperatūroje dar 30 minuciu. Reakcijos mišinys praskiedžiamas ledu ir sodiu natrio bikarbonato tirpalu. Iškritusios nuosėdos nufiltruojamos, kietos dalelės praplaunamos vandeniu ir nusiurbiamos iki sausumo. Nuosėdos ištirpinamos metileno chloride ir išdžiovinatas tirpalas filtruojamas per supresuoto silikagėlio sluoksnį. Filtratas išgarinamas ir liekana perkristalinus iš etilacetato ir heksano (mišinys) gaunami bespalviai racematinio 2a,3,4,5-tetrahidro-2a-metil-1-(2-propinil)-benz-/c,d/-indol-2(1H)-ono kristalai, lyd.t. 127-130°.

53 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25d pavyzdyje aprašytose sąlygose veikiamas 3-fenoksi-1-propinu. Reakcijos produktas išgryninamas chromatografiškai per 50-kartini silikagėlio kiekį, eliuavimui panaudojant 5 turio % etanolio tirpalą metileno chloride. Išgarinus išgrynintas frakcijas, gaunama klampi alyva, kuri nesikristalina, bet, paveikus etanoliniu vandenilio chlorido ir etilacetato pertekliumi, gaunamas kristalinis dichlorhidratas. Šviesiai geltonos spalvos 4-(2-chlorfenil)-9-metil-2-/3-(fenoksi)-1-propinil-/6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino dihidrochlorido kristalai lydosi 148-151° putodami ir pagal analizės duomenys yra hidratas.

54 Pavyzdys

Mišinys, susidedantis iš 0,88 g 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino, 0,65 g 3-metil-1(2-propinil)-2,4 (1H,3H)-chinazolidinono /nuoroda ir kt. Acta Pharm Suecica 2, 167 (1965)/, 90 mg

trifenilfosfino, 20 mg vario (I) jodido, 2 ml trietilamino ir 60 ml dimetilformamido lėta argono srove degazuojamas 10 minuciu. Po to, pridedama 30 mg paladžio acetato ir mišinys, maisant argono atmosferoje, per 30 minuciu ikaitinamas iki 90-95°. 90-95° temperatūra palaikoma 15 minuciu ir dimetilformamido perteklius nugarinamas vakuume. Liekana ekstrahuojama metileno chloridu ir vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas ir išgarinamas, pabaigoje acetropiskai su ksilolu. Liekana chromatografuojama per 30 g silikagėlio, eliuentu panaudojant tetrahidrofurano ir heksano mišinį, santykiu 4:1. Apjungtos išgrynintos frakcijos išgarinamos ir gauta derva perkristalinus iš etanolio gaunami bespalviai 1-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/2-propinil/-3-metil-2,4 (1H,3H)-chinazolindiono kristalai, lyd.t. 167-170°. Šie kristalai pagal analizės ir spektrinius duomenys turi 0,5 molio vandens.

55 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje aprašytose salygoose veikiamas 5-(2-propinil)-5H-dibenz-/b,e/-azepin-6,11-dionu. Reakcijos produktas valomas chromatografiskai per 50-kartinį silikagėlio kiekį, panaudojant eliuavimui tetrahidrofurano ir heksano mišinį, santykiu 4:1. Derva, gauta po apjungtų išvalytų frakcijų išgarinimo perkristalinama iš etilacetato ir gaunami bespalviai 5-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/2-propinil/-5H-dibenz-/b,e/-azepin-6,11-diono kristalai, lyd.t. 245-247°. Šie kristalai pagal spektrinius ir analizės duomenys turi 0,33 molius kiekius etilacetato.

Pradinis acetileninis junginys gaunamas sekanciu būdu:

I suspensija, gauta suspendavus 4,5 g 5H-dibenz-/b,e/-azepin-6,11-diono 50 ml dimetilformamido, pridedama 2,5 g kalio tret-butylato. Pamašius azoto atmosferoje 30 minuciu, pridedama 2 ml propargilo bromido ir maisoma kambario temperaturoje dar 1 valandą. Reakcijos mišinys parūgstinamas acto rūgštimi ir praskiedžiamas vandeniu. Iškritusios nuosėdos nufiltruojamos ir nusiurbiamos iki sausumo. Kietos dalelės istirpinamos metileno chloride. Tirpalas išdžiovinamas ir išgarinamas, liekana chromatografuojama per 120 g silikagėlio, panaudojant metileno chloridą. Apjungtos išvalytos frakcijos, turincios reakcijos produkta, išgarinamos ir liekana perkristalinus iš eterio ir

heksano mišinio gaunami bespalviai 5-(2-propinil)-5H-dibenz-
/b,e/-azepin-6,11-diono kristalai, lyd.t. 117-118°.

56 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-
triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinui veikiamas 6-chlor-4-(2-
propinil)-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-onu /nuoroda P.Roo ir kt
Indian J.Chem., 24B,1120 (1985)/ taip, kaip aprasyta 25 d
pavyzdyje, tik reakcijos laikas pratesiamas iki 72 valandų.
Reakcijos produktas isskiriamas chromatografiskai per 100-kartini
silikagelio kiekį (Merck, 230-400 mesh), panaudojant eliuavimui
10 torio % etanolio tirpala metileno chloride. Perkristalinus is
etilacetato liekana, gauta po apjungtu isvalytu frakciju
isgarinimo, gaunami bespalviai 6-chlor-4-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-
metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-
il/2-propinil/-2H-benzoksazin-3(4H)-ono kristalai, lyd.t. 202-
205°.

57 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-
triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje aprasytose
salygose reaguoja su 1,4-dihidro-1-/2-propinil/-3,1-benzoksazin-
2-onu. Reakcijos produktas isskiriamas chromatografiskai per 50-
kartini silikagelio kiekį, eliuavimui panaudojant 5 torio %
etanolio tirpala metileno chloride ir papildomai gryninamas
pakartotinos chromatografijos per 30-kartini silikagelio kiekį
pagalba, panaudojant eliuavimui tetrahidrofurana ir heksana,
santykiu 4:1. Isvalytos frakcijos isgarinamos ir liekana
perkristalinus is metanolio ir etilacetato misinio gaunami
nevisai baltos spalvos 1-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-
-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/2-propinil/-2H-
3,1-benzoksazin-2-ono kristalai, lyd.t. 173-176°. Šie kristalai
pagal analizės duomenys turi 0,33 molius vandens.

Reikiamas acetilenas gaunamas sekanciu budu:

I tirpala, gauta istirpinus 4,7 g 1,4-dihidro-3,1-
benzoksazin-2-ono 30 ml dimetilformamido, pridedama 3,9 g (34,6
mmoliai) kalio tret-butilato. Pamaisius azoto atmosferoje 15
minuciu, pridedama 4,1 g arba 3,1 ml propargilo bromido ir
maisyma kambario temperaturoje dar 30 minuciu. Reakcijos misinys
praskiedziamas prisotintu natrio bikarbonato tirpalu, iskrites i
nuosedas reakcijos produktas nufiltruojamas, praplaunamas
vandeniu ir nusiurbiamos iki sausumo. Liekana istirpinama

metileno chloride ir tirpalas praleidžiamas per tankų silikagėlio sluoksnį.

Filtratas išgarinamas ir liekana perkristalinus iš metanolio gaunami bespalviai 1,4-dihidro-1-(2-propinil)-3,1-benzoksazin-2-ono kristalai, lyd.t. 123-125°.

58 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje pateiktose salygoose reaguoja su 2-etinil-piridinu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiskai per 50-kartini silikagėlio kiekį, eliuavimui panaudojant 5 torio % etanolio tirpalą metileno chloride. Frakcijos, homogeninės pagal PSC duomenis, apjungiamos ir išgarinamos. Iskristalinus liekana iš etilacetato ir perkristalinus iš tetrahydrofurano ir metanolio mišinio, gaunami nevisai baltos spalvos 4-(2-chlorfenil)-9-metil-2-/2-(2-piridinil)-etinil/-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino kristalai, lyd.t. 153-155°.

59 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje aprašytose salygoose reaguoja su 2-(2-propinil)-1(2H)-izochinolinonu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiskai per 50-kartini silikagėlio kiekį, eliuavimui panaudojant tetrahydrofuraną ir heksaną, santykiu 4:1. Išvalytos (pagal PSC duomenis) frakcijos apjungiamos ir išgarinamos, o liekana perkristalinus iš etanolio ir etilacetato mišinio, gaunami bespalviai 2-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/2-propinil/-1(2H)-izochinolinono kristalai, lyd.t. 148-150°. Šie kristalai pagal analizės duomenys turi 0,66 molius vandens.

Reikiamas acetilenas gaunamas sekanciu būdu:

Tirpalas, gautas istirpinus 1g (7 mmoliai) izokarbostirilo 40 ml dimetilformamido, veikiamas 0,86 g (7,7 mmoliai) kalio tret-butylatu. Pamaisius azoto atmosferoje 30 minuciu, pridedama 0,7 ml propargilo bromido ir maisymas kambario temperaturoje pratesiamas 1 valanda. Reakcijos mišinys parūgstinamas acto rūgštimi ir praskiedžiamas vandeniu. Iskritęs į nuosėdas reakcijos produktas nufiltruojamas, praplaunamas vandeniu ir nusiurbiamas iki sausumo. Liekana valoma chromatografiskai per 30 g silikagėlio, panaudojant 5 torio % etanolio tirpalą metileno

chloride ir kristalinama iš eterio, gaunant bespalvius 2-/2-propinil/-1(2H)-izochinolinono kristalus, lyd.t. 104-105°.

60 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje pateiktose salygoose reaguoja su 1,3-dihidro-1-fenil-3-(2-propinil)-2H-benzimidazolu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiskai per 50-kartinį silikagėlio kiekį, eliuavimui panaudojant 5 tario % etanolio tirpalą metileno chloride. Išvalytos frakcijos apjungiamos ir išgarinamos, o liekana perkristalinus iš metanolio ir etilacetato misinio gaunami nevisai baltos spalvos 1-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/2-propinil/-1,3-dihidro-3-fenil-2H-benzimidazol-2-ono kristalai, lyd.t. 176-179°. Šie kristalai pagal analizės duomenys turi 0,66 molius vandens.

Reikiamas propargilo junginys gaunamas sekanciu būdu:

I tirpala, gauta istirpinuis 3 g (14,2 mmoliai) 1,3-dihidro-1-fenil-2H-benzimidazol-2-ono 30 ml dimetilformamido, pridedama 1,76 g (15,7 mmoliai) kalio tret-butilato ir misinys azoto atmosferoje maisomas 15 minuciu. Po to, pridedama 1,4 ml (15 mmoliai) propargilo bromido ir maisama kambario temperaturoje 30 minuciu ir 15 minuciu ant garų vonios. Praskiedus prisotintu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, reakcijos produktas iskreinta į nuosėdas, nufiltruojamas, praplaunamas vandeniu ir nusiurbiamas iki sausumo. Produktas istirpinamas metileno chloride ir tirpalas, panaudojant metileno chlorida, praleidžiamas per tankų silikagėlio sluoksnį. Filtratas išgarinamas ir liekana perkristalinus iš metileno chlorido ir etilacetato misinio gaunami bespalviai 1,3-dihidro-1-fenil-3-(2-propinil)-2H-benzimidazol-2-ono kristalai, lyd.t. 145-147°.

61 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje pateiktose salygoose reaguoja su 6,8-dichlor-3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinonu. Reakcijos produktas valomas chromatografiskai per 50-kartinį silikagėlio kiekį, eliuavimui panaudojant tetrahidrofuraną ir heksaną, santykiu 4:1. Pagal PSC duomenys homogeninės frakcijos apjungiamos ir išgarinamos. Liekana iskristalinus iš etilacetato, gaunami bespalviai 1-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-

diazepin-2-il/2-propinil/-6,8-dichlor-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, lyd.t. 163-165°.

Reikiamas propargilo junginys gaunamas sekanciu budu:

Misinys, susidedantis is 1,5 g 6,8-dichlor-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono, 1,3 g bario oksido, 40 ml dimetilformamido ir 0,8 ml propargilo bromido kaitinamas ant vandens garu 45 minutes ir po to dar valanda maisomas be kaitinimo. Reakcijos produktas, praskiedus vandens ir ledo misiniu, iskrenta i nuosedas ir nufiltruojamas. Kietos daleles istirpinamos metileno chloride, tirpalas isdžiovinamas ir isgarinamas. Liekana perkristalinus is eterio ir heksano misinio gaunami bespalviai 6,8-dichlor-3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinono kristalai, lyd.t. 92-95°.

Pradinis junginys gaunamas sekanciu budu:

Tirpalas, gautas istirpinus 6g 3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono 50 ml skruzdziu rogsties ir 50 ml konc. druskos rogsties supilamas i 75 ml 1,2-dichloreto, prisotinto chloru. Misinys maisomas ledo vonioje 30 minuciu. 5 minutes leidziamas chloras ir maisoma saldant dar 2 valandas. Po to, misinys ispilamas ant ledo, pasarminamas amonio hidroksidu ir ekstrahuojamas metileno chloridu. Ekstraktas isdžiovinamas ir isgarinamas, o liekana chromatografuojama per 300 g silikagelio, panaudojant 8 torio % etilacetato tirpala metileno chloride. Perkristalinus apjungtas isvalytas frakcijas is eterio, gaunami bespalviai 6,8-dichlor-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, lyd.t. 145-146°.

62 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje aprasytose salybose reaguoja su 3,4-dihidro-2-(2-propinil)-1(2H)-izochinolinonu /nuoroda W.Scheider ir kt. Arch Pharm., 291, 561 (1958)/. Reakcijos produktas isskiriamas chromatografijos pagalba per 50-kartini silikagelio kiekį, eliuavimui panaudojant tetrahidrofurana ir heksana, santykiu 4:1. Isvalytos frakcijos apjungiamos ir isgarinamos, o liekana perkristalinus is etilacetato gaunami bespalviai 2-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/2-propinil/-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, lyd.t. 164-166°.

63 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje panaudotose salybose

reaguoja su 7-fluor-4-(2-propinil)-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-onu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiškai per 50-kartini silikagėlio kiekį, panaudojant 4 tūrio % etanolio tirpalą metileno chloride. Reikiamos frakcijos apjungiamos ir išgarinamos, o liekaną perkristalinus iš etilacetato gaunami bespalviai 4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-3,2-f//1,2,4/-tiazolo-4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/2-propinil/-7-fluor-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-ono kristalai, lyd.t. 215-217°.

Propargilo junginys gaunamas sekanciu būdu:

Misiny, susidedantis iš 1,7 g 7-fluor-2,4-dihidro-1,4-benzoksazin-3-ono, 2 g bario oksido, 1,3 ml propargilo bromido ir 40 ml dimetilformamido kaitinamas ant vandens garų 45 minutes. Atsaldytas reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir iškritęs į nuosėdas reakcijos produktas nufiltruojamas. Gautos nuosėdos ištirpinamos metileno chloride, tirpalas praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas ir išgarinamas. Liekaną perkristalinus iš eterio ir heksano misinio gaunami bespalviai 7-fluor-4-(2-propinil)-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-ono kristalai, lyd.t. 98-100°.

64 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-3,2-f//1,2,4/-tiazolo-4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje pateiktose sąlygose reaguoja su 1,2,3,4-tetrahidro-9-(2-propinil)-9H-karbazolu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiškai per 50-kartini silikagėlio kiekį, eliuavimui panaudojant 8 tūrio % etanolio tirpalą metileno chloride. Liekaną, gautą išgarinus apjungtas išvalytas frakcijas, turincias reakcijos produkta, perkristalinus iš etanolio gaunami bespalviai 4-(2-chlorfenil)-2-(1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-9-il)-1-propinil/-9-metil-6H-tieno-3,2-f//1,2,4/-tiazolo-4,3-a//1,4/-diazepino kristalai, lyd.t. 164-166°. Šie kristalai pagal analizės ir spektrinius duomenys turi 0,66 molius etanolio.

Propargilo junginys sintetinamas sekanciu būdu:

I tirpalą, gautą ištirpinus 5g (30 mmolių) 1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazolo 50 ml dimetilformamido pridedama 3,6g (33 mmoliai) kalio tret-butilato. Pamašius 45 minutes azoto atmosferoje, pridedama 3,9 g arba 2,9 ml (33 mmoliai) propargilo bromido ir maisoma kambario temperatūroje dar 30 minučių ir dar 45 minutes ant garų gonios. Atsaldytas reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir reakcijos produktas ekstrahuojamas eteriu. Ekstraktas praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas. Liekaną, panaudojant metileno chloridą ir

heksana, santykiu 1:1, praleidžiama per stipriai supresuoto silikagėlio sluoksnį. Frakcijos, turincios maziau polini reakcijos produkta, apjungiamos ir isgarinamos. Liekana perkristalinius is heksano chlorido ir etilacetato misinio gaunami bespalviai 1,2,3,4-tetrahidro-9-(2-propinil)-9H-karbazolo kristalai, lyd.t. 74-76°.

65 Pavyzdys

Misiny, susidedantis 0,88 g (2 mmoliai) 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino, 0,6 g (2,6 mmoliai) 11-(2-propinil)-9(10H)-akridinono /nuoroda A.R.Katrit Zky ir kt., J.Org.Chem., 50,852 (1985)/, 80 mg trifenilfosfinò, 10 mg vario (I) jodido, 5,6 ml trietilamino ir 50 ml dimetilformamido argono srove degazuojamas 10 minučių. Po to, pridedama 25 mg paladžio acetato ir misinys pakaitinamas iki 80-90° temperatūros per 30 minučių. Reakcijos produktas, praskiedus sociu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, iskrenta i nuosėdas ir nufiltruojamas. Kietos dalelės istirpinamos metileno chloride. Gautas tirpalas isdžiovinamas ir isgarinamas. Liekana chromatografuojama per 50 g silikagėlio, eliuentu panaudojant 5 torio % etanolio tirpala metileno chloride. Apjungtos isgrynintos frakcijos isgarinamos ir liekana perkristalinius is etanolio gaunami geltonos spalvos 10-/3-(4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/2-propinil/-9(10H)-akridinono kristalai, lyd.t. 175-180°, putojant. Šiuose kristaluose yra moliai vandens.

66 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje pateiktose salybose reaguoja su 1,2,3,4-tetrahidro-9-(2-propinil)-9H-karbazolu. Reakcijos produktas isskiriamas chromatografiskai per 50-kartini silikagėlio kiekį, eliuavimui panaudojant 8 torio % etanolio tirpala metileno chloride. Liekana, gauta isgarinus apjungtas isvalytas frakcijas, turincias reakcijos produkta, perkristaliniuws is etanolio gaunami bespalviai 4-(2-chlorfenil)-2-/3-(1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-9-il)-1-propinil/-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino kristalai, lyd.t. 164-166°. Šie kristalai pagal analizės ir spektrinius duomenys turi 0,66 molius etanolio.

Propargilo jundinys sintetinamas sekanciu budu:

I tirpala, gauta istirpinus 5g (30 mmolių) 1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazolo 50 ml dimetilformamido, pridedama 3,6g (33

5

mmoliai) kalio tret-butilato. Pamašius 45 minutes azoto atmosferoje, pridédama 3,9 g arba 2,9 ml (33 mmoliai) propargilo bromido ir maisoma kambario temperatūroje 30 minuciu ir papildomai 45 minutes ant garų vonios. Atsaldytas reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu ir reakcijos produktas ekstrahuojamas eteriu. Ekstraktas praplaunamas vandeniu, išdžiovinamas natrio sulfatu ir išgarinamas. Liekana, panaudojant metileno chloridą ir heksaną, santykiu 1:1, praleidžiama per stipriai supresuoto silikagėlio sluoksnį. Frakcijos, turincios maziau polini reakcijos produkta, apjungiamos ir išgarinamos. Liekana perkristalinus iš heksano chlorido ir etilacetato mišinio gaunami bespalviai 1,2,3,4-tetrahidro-9-(2-propinil)-9H-karbazolo kristalai, lyd.t. 74-76°.

66 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas reaguoja su 3,8-dichlor-5-(2-propinil)-6(5H)-fenantridinonu 25 d pavyzdyje pateiktose salygoš, tikiai pabaigoje reakcijos mišinys 5 minutes kaitinamas 90-95° temperatūroje. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiskai per 50-kartini silikagėlio kiekį, eliuavimui panaudojant tetrahidrofurano ir heksano mišinį, santykiu 4:1. Perkristalinus apjungtas išvalytas frakcijas iš tetrahidrofyrano ir etilacetato mišinio, gaunami bespalviai 3,8-dichloro-5-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-propinil/-6(5H)-fenantridinono kristalai, lyd.t. 218-220°.

Propargilo junginys, naudojamas siame bandyme, gaunamas sekanciu būdu:

Mišinys, susidedantis iš 5 g (19 mmoliai) 3,8-dichlor-6(5H)-fenantridinono, 3,2 g (21 mmolis) bario oksido ir 1,9 ml (21 mmolis) propargilo bromido 40 ml dimetilformamido kaitinamas ant garų vonios 1 valandą. Atsaldžius, reakcijos produktas išsodinamas, pridėjus vandens, nufiltruojamas ir praplaunamas vandeniu. Produktas istirpinamas metileno chloride, tirpalas išdžiovinamas ir išgarinamas. Liekana chromatografuojama per 150 g silikagėlio, panaudojant 10 torio % heksano tirpalą metileno chloride. Frakcijos, turincios reakcijos produkta, apjungiamos ir išgarinamos. Kieta liekana perkristalinus iš etanolio gaunami bespalviai 3,8-dichlor-5-(2-propinil)-6(5H)-fenantridinono kristalai, lyd.t. 248-250°.

67 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje aprašytose salygoose reaguoja su fenilacetilenu. Reakcijos produktas isskiriamas chromatografiskai per 50-kartini silikagelio kiekį, eliuavimui panaudojant 5 turio % etanolio tirpalą metileno chloride. Apjungtos išvalytos frakcijos išgarinamos ir liekana perkristalinus iš etilacetato gaunami bespalviai 4-(2-chlorfenil)-9-metil-2(feniletinil)-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino kristalai, lyd.t. 215-217°.

68 Pavyzdys

Mišinys, susidedantis iš 0,88 g (2 mmoliai) 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino, 0,48 g (2,6 mmoliai 3,4-dihidro-1(2-propinil)-2(1H)-chinolino, 80 mg trifenilfosfino, 20 mg vario (I) jodido, 1,5 ml trietilamino ir 50 ml dimetilformamido argono srove degazuojamas 10 minuciu. Po to, pridedama 25 mg paladžio acetato ir maišoma 18 valandų. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir liekana ekstrahuojama metileno chlorido ir prisotintu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas ir išgarinamas, liekana chromatografuojama per 50 g silikagelio, eliuavimui panaudojant 5 turio % etanolio tirpalą metileno chloride. Perkristalinus apjungtas išvalytas frakcijas iš etilacetato, gaunami bespalviai 1-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-8-il/-2-propinil/-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, lyd.t. 236-239°.

69 Pavyzdys

6-(2-Fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas 3b pavyzdyje pateiktose salygoose reaguoja su 4-fenil-1-butinu. Reakcijos produktas isskiriamas chromatografiskai per 40-kartini silikagelio kiekį, eliuavimui panaudojant 5 turio % etanolio tirpalą metileno chloride. Apjungtos išvalytos frakcijos išgarinamos ir liekana kristalinama iš etilacetato, saldant sausu ledu. Perkristalinus iš etilacetato, eterio ir heksano mišinio gaunami bespalviai 6-(2-fluorfenil)-1-metil-8-(4-fenil-1-butinil)-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino kristalai, lyd.t. 125-128°.

70 Pavyzdys

Mišinys, susidedantis iš 5 g 5-(2-fluorfenil)-2-hidrazino-7-jod-3H-1,4-benzodiazepino, 20 ml trifluoracto rūgšties, 5 ml trifluoracto rūgšties anhidrido ir 100 ml metileno chlorido

kaitinamas garų vonioje, kad nudistiliuoti metileno chlorida. Po to, pridedama 100 ml toluolo ir kaitinama virš garų vonios dar 30 minuciu. Mšinys ekstrahuojamas metileno chloridu ir vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas ir išgarinamas. Liekana kristalinama iš eterio, perkristalinus iš etanolio gaunami bespalviai 6-(2-fluorfenil)-1-(trifluormetil)-8-jod-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzdiazepino kristalai, lyd.t. 202-204°.

b) Mšinys, susidedantis iš 0,94 g (2 mmoliai) 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-(trifluormetil)-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzdiazepino, 0,55 g (3 mmoliai) N-propargilftalimido, 80 mg trifenilfosfino, 20 mg vario (I) jodido, 0,6 ml trietilamino ir 50 ml dimetilformamido, 10 minuciu degazuojamas argonu. Po to, pridedama 25 mg paladžio acetato ir mšinys maisomas kambario temperatūroje 3 valandas. Reakcijos produktas išsodinamas natrio bikarbonato tirpalu ir nufiltruojamas. Produktas istirpinamas metileno chloride, tirpalas praplaunamas bikarbonatiniu tirpalu, išdžiovinamas ir išgarinamas. Liekana chromatografuojama per 40 g silikagelio, panaudojant 5 turio % etanolio tirpalą metileno chloride. Apjungtos reikalingos frakcijos išgarinamos ir liekana perkristalinus iš etilacetato gaunami bespalviai 2-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-(trifluormetil)-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzdiazepin-8-il/2-propinil/-1H-izoindol-1,3-(2H)diono kristalai, lyd.t. 204-206°.

71 Pavyzdys

Tirpalas, gautas istirpinus 2,9 g (13 mmoliu) N-benziloksikarbonil-L-anilino 15 ml tetrahidrofurano atsaldomas iki -40°. Po to, pridedama 2,7 g (13 mmoliu) fosforo pentachlorido ir mšinys -30° temperatūroje maisomas 30 minuciu. Po to, pridedamas 3,41 g (10 mmoliu) 2-(2-fluorbenzoil)-4-jodanilino, istirpinto 50 ml metileno chlorido ir maisoma 0-10° temperatūroje dar 15 minuciu. Pridėjus 10 %-nio vandeninio natrio bikarbonato tirpalo, dvifazinis mšinys toje temperatūroje maisomas 30 minuciu. Po to, mšinys ekstrahuojamas natrio karbonato tirpalu ir vandeniu, išdžiovinamas ir išgarinamas. Liekana istirpinta metileno chloride praleidžiama per tankiai supresuotą silikagelio sluoksnį. Filtratas išgarinamas ir liekana perkristalinus iš etanolio gaunami bespalviai (S)-/2-/2-(2-fluorbenzoil-4-jodfenil/-amino/-1-metil-2-oksoetilkarbamininės rūgšties fenilmetilinio esterio kristalai, lyd.t. 159-161°;

/a/b = -10,35°

/c = 0,985 CH₂Cl₂ tirpale/.

b) Mišinys, susidedantis iš 11 g (S)-/2-/2-(2-fluorbenzoil-4-jodfenil/-amino/-1-metil-2-oksoetilkarbamininės rūgšties fenilmetilinio esterio ir 30 ml acto rūgšties, turincios 30% vandenilio bromido, 3 valandas maišomas kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas vandeniu su leda ir pašarminamas amoniaku. Iškritusi i nuosėdas medžiaga ekstrahuojama metileno chloridu, ekstraktas išdžiovinamas ir išgarinamas. Liekana su 50 ml etanolio ir 5 ml acto rūgšties 15 minučių kaitinama garų vonioje. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir liekana ekstrahuojama metileno chloridu ir 10 %-niu vandeniniu natrio karbonato tirpalu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas ir išgarinamas, liekana iškristalinama iš etilacetato ir perkristalinus iš metileno chlorido ir etilacetato mišinio, gaunami bespalviai (S)-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-3-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono kristalai, lyd.t. 223-225°;

$\alpha_D^{20} = +100,79^\circ$ ($c = 0,9891$ CH₂Cl₂ tirpale).

c) Tirpalas, gautas ištirpinus 2 g (5,07 mmoliai) (S)-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-3-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono 60 ml tetrahidrofurano atsaldomas iki -30° ir pridedama 0,57 g (5,7 mmoliai) kalio tret-butilato. Mišinys azoto atmosferoje maišomas 30 minučių ir per šį laiką reakcijos temperatūrai leidžiama pakilti iki 5°. Po to, pridedama 1,03 g (6,5 mmoliai) dietilchlorfosfato ir maišoma be šaldymo dar 30 minučių. Pridėjus 0,54 g (7,2 mmoliai) acetilhidrazino, mišinys kambario temperatūroje maišomas papildomai 30 minučių. Po to, pridedama 75 ml butanolio ir tetrahidrofuranas nudistiliuojamas. Pridėjus kelis lašus acto rūgšties, dalis butanolio taip pat nudistiliuojama. Reakcijos mišinys išgarinamas vakuume ir liekana ekstrahuojama metileno chloridu ir sodiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas ir išgarinamas; liekana chromatografuojama per silikagelį, eliuavimui panaudojant 5 turio % etanolio tirpalą metileno chloride. Kristalinant medžiagą, gauta iš apjungtu išvalytų frakcijų, iš etilacetato ir heksano mišinio, gaunami bespalviai (S)-6-(2-fluorfenil)-8-jod-1,4-dimetil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino kristalai, lyd.t. 142-145°; $\alpha_D^{20} = +50,38^\circ$ ($c = 0,9964$ CH₂Cl₂ tirpale).

d) (S)-6-(2-fluorfenil)-8-jod-1,4-dimetil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas 68 pavyzdyje aprašytose sąlygose reaguoja su 3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinonu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiskai

per 50-kartini silikagėlio kiekį, eliuavimui panaudojant 5 tario % etanolio tirpalą metileno chloride. Apjungtos išvalytos frakcijos išgarinamos ir liekana labai lėtai kristalinant iš etanolio ir eterio mišinio gaunami bespalviai (S)-1-/3-/6-(2-fluorfenil)-1,4-dimetil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/2-propinil/- 3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, lyd.t. 155-160° putojant. Pagal analizės ir spektrinius duomenys šie kristalai turi etanolio ir vandens. /a/p = +87,5° (c = 1,0091 CH₂Cl₂ tirpale).

72 Pavyzdys

a) Tirpalas, gautas ištirpinus 29 g N-benziloksikarbonil-L-anilino 100 ml tetrahidrofurano atsaldomas iki -40°. Po to, pridėjama 27 g fosforo pentachlorido ir mišinys -30° temperatūroje maišomas 30 minučių. Po to, pridėjamas 23,7 g (0,1 molio) 2-amino-3-(2-chlorbenzoil)-tiofeno, ištirpinto 400 ml metileno chlorido ir maišoma 0-10° temperatūroje dar 15 minučių. Pridėjus 300 ml 10 %-nio vandeninio natrio bikarbonato tirpalo, reakcijos mišinys išsisluoksniuoja ir dvifazinis mišinys 0-10° temperatūroje maišomas 30 minučių. Praskiedus eteriu organinis sluoksnis atskiriamas, praplaunamas vandeniniu natrio karbonato tirpalu, išdžiovinamas ir išgarinamas.

Liekana perkristalinama iš etanolio, panaudojant kristalizacijos užuomazgai tos pacios medžiagos kristalus. Šie kristalai gaunami chromatografuojant 2 g pavyzdžio per 60 g silikagėlio, elientu panaudojant 10 tario % etilacetato tirpalą metileno chloride. Išvalytos frakcijos kristalinamos iš heksano, perkristalinamos iš etanolio ir gaunami bespalviai (S)-/2-/3-(2-chlorbenzoil)2-tienil/-amino/-1-metil-2-oksoetilkarbamininės rūgšties fenilmetilo esterio kristalai, lyd.t. 133-135; /a/p = -26,92°

(c = 0,9546 CH₂Cl₂ tirpale).

b) tirpalas, gautas ištirpinus 22 g (S)-/2-/3-(2-chlorbenzoil)2-tienil/-amino/-1-metil-2-oksoetilkarbamininės rūgšties fenilmetilo esterio 75 ml acto rūgšties, turinčios 30% vandenilio bromido, paliekamas stovėti kambario temperatūroje 3 valandas. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas vandeniu ir eteriu. Vandeninis sluoksnis praplaunamas eteriu ir, pridėjus ledo, pašarminama amoniaku. Iškritusi i nuosėdas medžiaga ekstrahuojama metileno chloridu. Ekstraktas išdžiovinamas, išgarinamas ir liekana ištirpinama 500 ml toluolo. Pridėjus 66 g silikagėlio, mišinys sumaišomas ir verdamas su grįžtamu saldytuvu 3 valandas, atskiriant susidariusi vandenį. Silikagėlis nufiltruojamas ir

gerai praplaunamas metanolio. Filtratas išgarinamas ir liekana chromatografuojama, eliuavimui panaudojant etilacetato ir metileno chlorido misinį, santykiu 1:1. Reakcijos produktas kristalinamas iš metileno chlorido ir heksano misinio, ir perkristalinus iš eterio analizei, gaunamas (S)-5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-3-metil-2H-tieno-/2,3-e-/1,4/-diazepin-2-onas, lyd.t. 200-203°; $\alpha_D^{20} = -0,4^\circ$ ($c = 1,0185 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$ tirpale).

c) Misinys, susidedantis iš 7,7 g (26,5 mmoliai) (S)-5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-3-metil-2H-tieno-/2,3-e-/1,4/-diazepin-2-ono, 60 ml metanolio, 60 ml acto rūgšties, 8,61 g (53 mmoliai) monochlorjodo ir 2,17 g (26,1 mmoliai) natrio acetato, kambario temperatūroje maišomas 15 minuciu. Kad sumažinti perteklinio reagento kiekį, pridedama 9g natrio bikarbonato tirpalo vandenyje. Reakcijos misinys, pridėjus ledo, pasarminamas amonio hidroksidu. Iškritusi i nuosėdas medžiaga nufiltruojama, praplaunama vandeniu ir nusiurbiamą iki sausumo. Liekana perkristalinus iš metanolio ir etilacetato misinio gaunami bespalviai (S)-5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-3-metil-2H-tieno-/2,3-e-/1,4/-diazepino-2-ono kristalai, lyd.t. 235-237°.

d) Misinys, susidedantis iš 2,08 g (5 mmoliai) (S)-5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-3-metil-2H-tieno-/2,3-e-/1,4/-diazepino-2-ono, 1,25 g fosforo pentoksido, 1,3 g natrio bikarbonato ir 40-50 ml diglimo, maišomas azoto atmosferoje 80-90° temperatūroje 6 valandas. Po to, pridedama vandens ir ledo, ir misinys maišomas 15 minuciu. Kietos dalelės nufiltruojamos, praplaunamos vandeniu ir sausai nusiurbiamos. Gautas tironas papildomai išdžiovinus vakuume 50° temperatūroje, gaunama 2,6 g nevalytos medžiagos, kuri toliau panaudojama sekanciu būdu:

Nevalytas tironas maišomas ir 1,3 ml bevandenio hidrazino maišomas 30 ml tetrahidrofurano kambario temperatūroje 30 minuciu. Tirpiklis išgarinamas vakuume ir liekana sumaišoma su 15 ml vandens ir 15 ml metileno chlorido. Kristalinis hidrazininis darinys nufiltruojamas, praplaunamas vandeniu ir eteriu, ir sudedamas į 13 ml etilacetato ir 6,5 ml orto-acto rūgšties trietilo esterio misinį. Šis misinys kaitinamas garų vonioje 30 minuciu, atsaldomas ir susidare kristalai nufiltruojami. Reakcijos produktas perkristalinus iš metileno chlorido ir metanolio misinio gaunami bespalviai racematinio 4-(2-chlorfenil)-2-jod-6,9-dimetil-6H-tieno-/3,2-f-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a-/1,4/-diazepino kristalai, lyd.t. 262-264°. Šie kristalai

nesuka poliarizuotos sviesos plokštumos, kas rodo pilną racemizaciją.

e) Racematinis 4-(2-chlorfenil)-2-jod-6,9-dimetil-6H-tieno-
/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25d pavyzdyje
aprašytose salygoose reaguoja su 5-(2-propinil)-6(5H)-
fenantridinonu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiškai
per 50-kartini silikagėlio kiekį, eliuavimui panaudojant 5 torio
% etanolio tirpalą metileno chloride. Reakcijos produktas
perkristalinus iš etanolio gaunami geltonos spalvos racematinio
5-/3-/4-(2-chlorfenil)-6,9-dimetil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-
triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-propinil/-6(5H)-
fenantridinono kristalai, lyd.t. 182-186° putojant. Pagal
analizės duomenys šie kristalai turi molinius kiekius vandens.

73 Pavyzdys

Misiny, susidedantis iš 1,1 g (2mmoliai) 5-/3-/4-(2-
chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-
a//1,4/-diazepin-2-il/-2-propinil/-6(5H)-fenantridinono ir 0,68 g
m-perchlorbenzoinės rūgšties tirpalo 100 ml metileno chlorido,
paliekamas stovėti 20 valandų kambario temperatūroje. Po to,
tirpalas praplaunamas 10 %-niu vandeniniu natrio karbonato
tirpalu, iedžiovinamas ir išgarinamas. Liekana perkristalinus iš
metanolio ir etilacetato misinio gaunami nevisai baltos spalvos
5-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-
/4,3-a//1,4/-diazepin-5-okso-2-il/-2-propinil/-6(5H)-
fenantridinono kristalai, lyd. t. 260-270° skylant.

74 Pavyzdys

Misiny, susidedantis iš 0,7 g 5-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-
metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-5-
okso-2-il/-2-propinil/-6(5H)-fenantridinono, 25 ml acto rūgšties
anhidrido ir 30 ml piridino, argono atmosferoje kaitinamas garų
vonioje 3 valandas. Tirpikliai pašalinamai vakuume ir liekana
chromatografuojama per 30 g silikagėlio, eliuentu panaudojant 3
torio % etanolio tirpalą metileno chloride. Išvalytos frakcijos,
turincios 5-/3-/6-acetiloksi-4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-
/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-5-okso-2-il/-2-
propinil/-6(5H)-fenantridinoną apjungiamos ir išgarinamos.
Liekana nesikristalina ir charakterizuojama tik
spektrofotometriškai. BMR (CDCl₃): 2,36 (singletas, 3, OAc), 2,68
(singletas, 3, 9-Me), 5,43 (singletas, 2, -CH₂-), 6,7b
(singletas, 2, C6-H ir tienil-H), 7,2 - 8,6 (multipletas, 12,
aromatiniai H) m.d..

75 Pavyzdys

142

Tirpalas, gautas ištirpinus 0,25 g 5-/3-/6-Acetiloksi-4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-propinil/-6(5H)-fenantridinono 30 ml šilto metanolio veikiamas 2 ml 3N natrio hidroksido tirpalu. Po 15 minučių reakcijos mišinys paragsttinamas acto rūgštimi ir ekstrahuojamas metileno chloridu ir vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas ir išgarinamas. Liekana chromatografuojama per 25 g silikagėlio (Merck, 230-400 mesh, eliuavimui panaudojant 5 turio % etanolio tirpalą metileno chloride. Eliuavus tam tikra pergrupuoto racematinio 4-(2-chlorfenil)-4,5-dihidro-9-metil-2-/3-(5,6-dihidro-6-okso-5-fenantridinil)-1-propinil/-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-6-ono, kurio lyd.t. 225-230° (iš metanolio ir etilacetato mišinio), kieki, frakcijos, turincios racematinį 5-/3-/4-(2-chlorfenil)-6-oksi-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-propinil/-6(5H)-fenantridinoną, apjungiamos ir išgarinamos. Liekana perkristalinus iš metanolio ir etilacetato mišinio gaunami bespalviai kristalai, lyd.t. 255-258°.

76 Pavyzdys

6-(2-Fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/benzdiazepinas 25b d pavyzdyje aprašytose salygoose reaguoja su racematinio 2-etinil-3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2H-2-benzopiran-6-olu /nuoroda H.Meyer ir kt. Helv.Chim.Acta, 67, 650 (1963)/. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiskai per 50-kartinį silikagėlio kiekį, eliuavimui panaudojant 5 turio % etanolio tirpalą metileno chloride. Išvalytos frakcijos, turincios reakcijos produkta, apjungiamos ir išgarinamos. Liekana perkristalinus iš etanolio ir etilacetato mišinio gaunami bespalviai racematinio 2-//6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/-etinil/-3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-6-olo kristalai, lyd.t. 266-267°.

77 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25 d pavyzdyje aprašytose salygoose reaguoja su racematinio 2-etinil-3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-6-olu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiskai per 50-kartinį silikagėlio kiekį, panaudojant 5 turio % etanolio tirpalą metileno chloride. Apjungtos išvalytos

frakcijos išgarinamos ir liekana perkristalinus iš etilacetato gaunami bespalviai 2-//4-(2-chlorfenil)-9-metil-2(feniletinil)-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-etinil-/3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-6-olo kristalai, lyd.t. 155-160° putojant. Šie kristalai pagal analizės ir spektrinius duomenys turi 1,5 molio vandens.

78 Pavyzdys

a) Tirpalas, kuriame yra 0,8 g kalio tret-butylato istirpinto 20 ml tetrahidrofurano ir 15 ml tret-butanolio ir 0,6 ml trietilfosfino, maisant argono atmosferoje, atšaldomas iki -30°. Supilamas tirpalas, gautas istirpinus 0,8 g 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1metil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino 5 ml dimetilformamido ir maisoma 1 valanda nuo -20° iki -10° temperatūroje. Tuo laiku, kai misinys maisomas valanda šioje temperatūroje, pučiamas deguonis. Reakcijos misinys paragstinas acto rūgštimi ir ekstrahuojamas natrio karbonato tirpalu ir metileno chloridu, turinčiu 10 torio % etanolio. Organinis sluoksnis išdžiovinamas ir išgarinamas ir liekana iškristalinama iš metileno chlorido ir etilacetato ir perkristalinus iš etanolio gaunami bespalviai racematinio 6-(2-fluorfenil)-4-oksi-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino kristalai lyd.t. 258-260°.

b) Misinys, susidedantis iš 0,435 g (1 mmolis) racematinio 6-(2-fluorfenil)-4-oksi-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino, 3 ml tionilo chlorido ir 20 ml metileno chlorido, maisomas kambario temperatūroje 2 valandas. Išgarinus vakuume, liekana istirpinama 20 ml metanolio ir į tirpalą pridedami 3 ml trietilamino. Pasiūdzius garų vonioje 5 minutes, misinys sausiai išgarinamas ir liekana ekstrahuojama metileno chloridu ir vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis atskiriamas ir išgarinamas, ir liekana perkristalinus iš etilacetato gaunami bespalviai racematinio 6-(2-fluorfenil)-8-jod-4-metoksi-1-metil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino kristalai, lyd.t. 240-242°. Pavyzdys analizei perkristalinamas iš metanolio ir etilacetato misinio, jo lyd.t. 243-244°.

c) Racematinis 6-(2-fluorfenil)-8-jod-4-metoksi-1-metil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas 25d pavyzdyje pateiktose sąlygose reaguoja su 3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiškai per 50-kartini silikagelio kiekį, eliuavimui panaudojant 5 torio %

etanolio tirpala metileno chloride. Apjungtos išvalytos frakcijos išgarinamos ir liekana perkristalinus iš etilacetato ir eterio mišinio gaunami bespalviai racematinio 1-/3-/6-(2-fluorfenil)-4-metoksi-1-metil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepin-8-il/-2-propinil/-3,4-dihidro-2(1H)-chinolino kristalai, lyd.t. 155-160°. Šie kristalai turi 0,33 molius vandens.

79 Pavyzdys

6-(2-Fluorfenil)-1-(trifluormetil)-8-jod-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas 25d pavyzdyje pateiktose salygoose reaguoja su 3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinonu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiskai, naudojant 50-kartini silikagėlio kiekį, panaudojant 5 torio % etanolio tirpala metileno chloride. Išvalytos frakcijos apjungiamos ir išgarinamos; liekana perkristalinus iš etilacetato gaunami bespalviai 1-/3-/6-(2-fluorfenil)-1-trifluormetil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-8-il/2-propinil/-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, lyd.t. 193-196°.

80 Pavyzdys

Racematinis 6-(2-fluorfenil)-4-oksi-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25d pavyzdyje pateiktose salygoose reaguoja su 3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinonu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiskai, naudojant 50-kartini silikagėlio kiekį, panaudojant 5 torio % etanolio tirpala metileno chloride. Apjungtos tinkamos frakcijos išgarinamos ir liekana perkristalinus iš metanolio ir etilacetato mišinio gaunami bespalviai racematinio 1-/3-/6-(2-fluorfenil)-4-oksi-1-metil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-8-il/2-propinil/-3,4-dihidro-2(1H)-chinolino kristalai, lyd.t. 253-255°. Šie kristalai turi molinius kiekius vandens.

81 Pavyzdys

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas 25d pavyzdyje aprašytose salygoose reaguoja su 1'-(2-propinil)-spiro-/ciklopentan-1,3'-/3H/-indol/-2'-/1'H)-onu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiskai per 50-kartini silikagėlio kiekį, eliuavimui panaudojant 5 torio % etanolio tirpala metileno chloride. Apjungtos tinkamos frakcijos išgarinamos ir liekana etanolio ir etilacetato mišinyje paveikus etanolinio vandenilio chlorido tirpalo pertekliumi gaunamas kristalinis dichlorhidratas. Šviesiai geltonos spalvos 1-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-propinil/-spiro-/ciklopentan-1,3'-

145

3H/-indol/-2(1'H)-ono dichlorhidrato kristalų lyd.t. 173-176° putojant. Šie kristalai pagal analizės ir spektrinius duomenys turi du molinius ekvivalentus vandens ir 0,66 molinius ekvivalentus etanolio.

Fradinis propargilo junginys, naudojamas siame bandyme, gaunamas sekanciu būdu:

I tirpala, gauta istirpinus 0,56 g (3 mmoliai) spiro-/ciklopentan-1,3'-/3H/-indol/-2'-(1'H)-ono /nuoroda R.J.Dwellen, J.Org.Chem., 39, 69 (1974)/ 10 ml dimetilformamide, pridėdama 0,37 g (3,3 mmoliai) kalio tret-butylato. Mišinys maišomas 15 minučių ir supylus 0,3 ml propargilo bromido, maišoma dar 30 minučių. Reakcijos mišinys ekstrahuojamas ksilolu ir sodiu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas ir išgarinamas; liekana chromatografuojama per 20 g silikagelio, eliuentu panaudojant metileno chloridą. Apjungtos išvalytos frakcijos išgarinamos ir liekana perkristalinus iš eterio ir heksano mišinio gaunami bespalviai 1'-(2-propinil)-spiro-/ciklopentan-1,3'-/3H/-indol/-2'(1'H)-ono kristalai, lyd.t. 109-111°.

82 Pavyzdys

Mišinys, susidedantis iš 0,5 (1 mmolis) 1-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-propinil/-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono ir 0,34 g (2 mmoliai) m-chlorbenzoinės rūgšties tirpalo 30 ml metileno chloride, paliekamas stovėti kambario temperatūroje per naktį. Po to, mišinys praplaunamas 10 %-niu natrio karbonato tirpalu, išdžiovinamas ir išgarinamas. Liekana valoma chromatografiskai per 20 g silikagelio (230- 400 mes), panaudojant 5 torio % etanolio tirpalą metileno chloride. Apjungtos išvalytos frakcijos išgarinamos, liekana iškristalinama iš etilacetato ir perkristalinus iš etilacetato ir metanolio mišinio gaunami bespalviai 1-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-5-okso-2-il/2-propinil/-3,4-dihidro-2(1H)-hinolinono kristalai, lyd.t. 215-217° skylant. Šie kristalai pagal spektrinius ir analizės duomenys turi 0.66 molius etilacetato.

83 Pavyzdys

a) I tirpala, gauta istirpinus 4,4 g 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino 200 ml metileno chlorido sudėdama 3,4 g m-perchlorbenzoinės rūgšties. Pamašius kambario temperatūroje 18 valandų, mišinys

praplaunamas 10 %-niu vandeniniu natrio karbonato tirpalu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas natrio sulfatu, nufiltruojamas ir išgarinamas. Liekana perkristalinus iš tetrahidrofurano, metanolio ir etilacetato mišinio gaunama 3,3 g nevalyto reakcijos produkto. Jis valomas, praleidžiant per supresuoto silikagėlio sluoksnį, panaudojant 10 torio % metanolio tirpalo metileno chloride. Eliuatas išgarinamas ir liekana perkristalinus iš tetrahidrofurano ir metanolio mišinio gaunami nevisai baltos spalvos 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino-5-oksi kristalai, lyd.t 280-283° skylant.

b) 73 pavyzdyje pateiktas reakcijos produktas gaunamas prisijungimo reakcijos tarp 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino-5-oksi ir 5-(2-propinil)-6(5H)-fenantridinono metu, 25d pavyzdyje aprasytose salygoose.

84 Pavyzdys

a) Mišinys, susidedantis iš 1 g 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino-5-oksi, 25 ml piridino ir 15 ml acto rūgšties anhidrido, kaitinamas garų vonioje 4 valandas. Mišinys išgarinamas vakuumė, pabaigoje acetotropiškai su ksilolu. Liekana chromatografuojama per 25 g silikagėlio, eliuavimui panaudojant 5 torio % etanolio tirpalą metileno chloride. Apjungtos išvalytos frakcijos išgarinamos, reakcijos produktas iškristalinamas iš etilacetato ir perkristalinus iš tetrahidrofurano, metanolio ir etilacetato mišinio gaunami bespalviai racematinio 6-acetiloksi-4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino kristalai, lyd.t. 248-250°.

b) I 0,3 g racematinio 6-acetiloksi-4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino tirpalą 30 ml metanolio, supilama 1 ml 3N natrio hidroksido tirpalo ir 10 ml vandens. Pastovėjęs kambario temperatūroje 30 minuciu, reakcijos mišinys parūgštinamas acto rūgštimi ir ekstrahuojamas metileno chloridu ir vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas ir išgarinamas. Liekana perkristalinus iš metanolio ir etilacetato mišinio gaunami bespalviai 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino-6-olo kristalai, lyd.t. 240-243° skylant.

147

c) 75 pavyzdyje pateiktas reakcijos produktas gaunamas 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-/3,2-f//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-6-olui reaguojant su 5-(2-propinil)-6(5H)-fenantridinonu 25d pavyzdyje aprasytose salybose.

85 Pavyzdys

Tirpalas, gautas istirpinus 23 g (2-aminofenil)(4-chlorfenil)-metanono 500 ml metileno chlorido atsaldomas iki -50°. Po to, pridedama 21 g arba 15 ml vienvaleancio jodo chlorido ir misinys saldant maisomas 4 valandas. Po to, temeraturai leidziama pakilti iki 0° ir reakcija sustabdoma, pripylus vandeninio natrio bisulfito tirpalo. Pamaisius 10 minuciu, organinis sluoksnis atskiriamas, isdziovinamas ir isgarinamas. Reakcijos produkta perkristalinus is toluolo ir heksano misinio gaunami geltonos spalvos (2-amino-5-jodfenil)(4-chlorfenil)-metanono kristalai, lyd. t. 137-139°.

b) I tirpala, gauta istirpinus 18 g (2-amino-5-jodfenil)(4-chlorfenil)-metanono 250 ml metileno chlorido supilama 5 ml bromacetilo bromido ir misinys kartu su susmulkintu ledu maisomas 15 minuciu. Organinis sluoksnis atskiriamas, praplaunamas natrio bikarbonato tirpalu, isdziovinamas ir isgarinamas. Liekana perkristalinus is metileno chlorido ir eterio misinio gaunama 18 g bromacetilo junginio. Si medziaga istirpinama 200 ml metileno chlorido ir pridedama 300 ml skysto amoniako. Per nakti amoniakui leidziama palaipsniui isgaruoti, o likes metileno chloridas praplaunamas vandeniu, isdziovinamas ir isgarinamas. Liekana istirpinama 300 ml etanolio, pridedama 10 ml acto rugsties ir 30 minuciu virinama su griztamu saldytuvu. Tirpiklis dalinai nugarinamas ir atsaldzius reakcijos produktas issikristalina. Perkristalinus is metileno chlorido ir etanolio misinio, gaunami bespalviai 5-(4-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono kristalai, lyd.t. 246-248°.

c) Misinys, susidedantis is 12g 5-(4-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono, 8 g fosforo pentasulfido, 8g natrio bikarbonato, 100 ml diglimo, kaitinant 80-85° temeraturoje, maisomas 3 valandas. Atsaldzius pridedama smulkiai susmulkinto ledo ir vandens ir maisoma dar 10 minuciu. Iskrites i nuosedas reakcijos produktas nufiltruojamas ir praplaunamas vandeniu, 2-propanoliu ir eteriu. Analizei produkta perkristalinus is etanolio gaunami 5-(4-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-1,4-benzodiazepin-2-tiono kristalai, kuriu lyd.t. 260-262°.

d) Misinys, susidedantis iš 4 g 5-(4-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-1,4-benzodiazepin-2-tiono, 50 ml tetrahidrofurano, 20 ml 2-propanolio ir 1,5 ml hidrazino kambario temperatūroje maisomas 30 minuciu. Šis misinys nufiltruojamas per supresuoto silikagelio (10 g) sluoksnį, eliuentu panaudojant tetrahidrofuraną. Perkristalinus šią medžiagą iš tetrahidrofurano ir etanolio misinio gaunami bespalviai 5-(4-chlorfenil)-2-hidrazino-7-jod-3H-1,4-benzodiazepino kristalai, lyd.t. 250-252°.

e) Misinys, susidedantis iš 2,8 g 5-(4-chlorfenil)-2-hidrazino-7-jod-3H-1,4-benzodiazepino, 40 ml ksilolo ir 10 ml octo rūgšties tiliato esterio, virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1,5 valandos. Kristalai, iskrentantys iš atsaldyto reakcijos misinio, nufiltruojami ir perkristalinus iš tetrahidrofurano ir etanolio misinio gaunami bespalviai 6-(4-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepino kristalai, lyd.t. 358-360.

f) 6-(4-Chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-benzodiazepinas 25d pavyzdyje pateiktose salygoje reaguoja su 3,4-dihidro-2-(2-propinil)-2(1H)-chinolinonu. Reakcijos produktas išskiriamas chromatografiškai, naudojant 50-kartini silikagelio kiekį, panaudojant eliuavimui 20 tario % heksano tirpalą tetrahidrofurane. Iskristalinus apjungtas išvalytas frakcijas iš etilacetato ir perkristalinus iš to paties tirpiklio, gaunami bespalviai 1-/3-/6-(4-chlorfenil)-1-metil-4H-/1,2,4/-triazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-8-il/2-propinil-/3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, lyd.t. 215-217°. Pagal analizės duomenys šie kristalai turi 0,33 molinius kiekius vandens.

86 Pavyzdys

a) Misinys, susidedantis iš 3,4 g 5-(4-chlorfenil)-2-hidrazino-7-jod-3H-1,4-benzodiazepino, 75 ml metileno chlorido, 5 ml trifluoracto rūgšties anhidrido, ir 15 ml trifluoracto rūgšties, kaitinamas, apytikriai, 30 minuciu azoto atmosferoje garų vonioje, kad pasalinėti metileno chloridą. Po to, supilama 100 ml toluolo ir kaitinama garų vonioje dar 30 minuciu. Atsaldytas misinys praplaunamas šaltu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, išdžiovinamas ir išgarinamas. Liekana chromatografuojama per 200 g silikagelio, eliuentu panaudojant 10 tario % etilacetato tirpalą metileno chloride. Frakcijos, turinčios reakcijos produktą apjungiamos ir išgarinamos. Perkristalinus iš etilacetato, gaunami bespalviai 6-(4-

chlorfenil)-1-trifluormetil-8-jod-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepino kristalai, lyd.t. 243-245°.

b) 6-(4-Chlorfenil)-1-trifluormetil-8-jod-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepinas reaguoja su 3,4-dihidro-1-/2-propinil/-2(1H)-chinolinonu 25d pavyzdyje pateiktose salygose, tik reakcijos laikas prailginamas iki 48 valandų. Reakcijos produktas isskiriamas chromatografiskai, naudojant 50-kartini silikagelio kiekį, panaudojant metileno chloridą ir etilacetatą, santykiu 1:1. Išvalytos frakcijos, turincios reakcijos produkta, apjungiamos ir isgarinamos; liekana perkristalinus is heksano gaunami nevisai baltos spalvos 1-/3-/6-(4-chlorfenil)-1-trifluormetil-4H-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-8-il/2-propinil/-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, lyd.t. 220-222°. Pagal analizės duomenys sie kristalai turi 0,5 molius vandens.

Pavyzdys A

Suspensija (peroraliniam naudojimui)

1-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f/ 50 gramų
/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-propinil/-1H-benz-/d,e/-izochinolin-1,3(2H)-dionas
(mikrofain) (Junginys A)

Oksipropilmetil-celiuliozė	8,0 gramų
Polisorbatas 80	0,5 gramai
Distiliuotas vanduo iki	100,0 ml

Metodika

1. Į polisorbato 80 tirpalą pridėti Junginio A ir disperguoti.
2. Distiliuotame vandenyje paruošti oksipropil-celiuliozės tirpalą.
3. Sumaisyti 1 ir 2 stadijoje paruoštus tirpalus ir po to, pridėti distiliuoto vandens iki 100 ml tūrio.

Pavyzdys B

Kapsulės recepto sudėtis

	mg/kapsulėje
2-/3-/4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-/3,2-f-/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-propinil/-1H-benz-/d,e/-izochinolin-1,3(2H)-dionas (mikrofain) (Junginio A)	50,00
Polivinilpirolidonas K-90	0,50
Polisorbatas 80	0,25
Mikrokristalinė celiuliozė	99,00
Distiliuotas vanduo	iki pilnai istirps
Magnio stearatas	0,25

Bendras svoris 150,00 mg

Metodika

1. Ant Junginio A užpilamas pakankamas kiekis vandeninio Polivinilpirolidono K-90 ir Polisorbato 80 tirpalo.
2. Susmulkinama iki vienalytės konsistencijos, išdžiovinama ir persijojama per sieta su 40 dyžio poromis (mesh).
3. Pridedama mikrokristalinės celiuliozės ir magnio stearato, po to, sumaisoma ir užpildoma kapsulė.

Pavyzdys C

Tabletės recepto sudėtis

	mg/tabletėje
2-/3-/4-(2-chlorfenil-9-metil-6H-tieno-/ /3,2-f-//1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin- 2-il/-2-propinil/-1H-benz-/d,e/-izo-chinolin- 1,3(2H)-dionas (mikrofain) (Junginys A)	50,00
Polivinilpirolidonas (išgrynintas)	14,25
Polivinilpirolidonas K-90	0,50
Mikrokristalinė celiuliozė	35,00
Krakmolo natrio glikoliatas	10,00
Distiliuotas vanduo	pakankamai, kad pilnai ištirptu
Magnio stearatas	0,25

Bendras svoris 110,00 mg

Metodika

1. Paruosti Junginio A, krakmolo natrio glikoliato ir polivinilpirolidono mišinį, po to, užpilti pakankama kieki vandeninio polivinilpirolidono K-90 tirpalo.
2. Susmulkinti iki vienalytės konsistencijos, išdžiovinti ir persijoti per sieta su 40 dyžio poromis (mes).
3. Pridėti mikrokristalinę celiuliozė ir magnio stearatą, po to, sumaisyti ir supresuoti į tabletes.

Pavyzdys D

Aerозolinė suspensija, 0,5 mg/paruošimas naudojimui

2-/3-/4-(2-chlorfenil-9-metil-6H-tieno-/3,2-f-/ /1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2- propinil/-1H-benz-/d,e/-izo-chinolin-1,3(2H)-dionas (mikrofain) (Junginys A)	120,00 mg
Sorbito trioleatas	40,00 mg
Trichlormonofluor-metanas	1,80 ml
Dichlordifluormetanas	10,20 ml

Metodika

1. Ant Junginio A užpilti sorbito trioaleato ir trichlorfluormetano tirpalą.
2. Homogenizuoti ir supilti suspensiją į aliuminini indą.
3. Į indą įsukti 50 mikrolitrų matavimo klapaną ir po slėgiu užpildyti dichlordifluormetanu.

Pavyzdys E

1%-nis tirpalas isoriniam naudojimui

2-/3-/4-(2-chlorfenil-9-metil-6H-tieno-/3,2-f-/ 1,0 g
/1,2,4/-tiazolo-/4,3-a//1,4/-diazepin-2-il/-2-
propinil/-1H-benz-/d,e/-izo-chinolin-1,3(2H)-dionas (mikrofain)
(Junginys A)

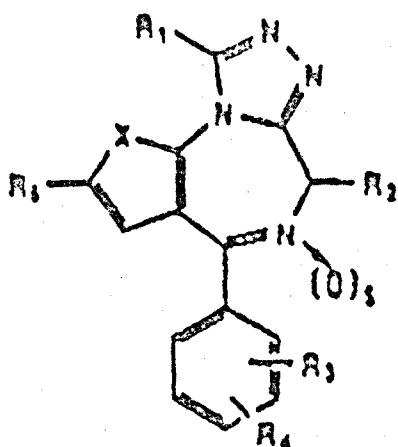
Polietilenglikolis 400 99,0 g

Metodika

1. Junginį A sudėti į polietilenglikolį 400 ir maišyti iki pilnai ištirps.

ISRADINO APIBREŽTIS

1. Junginys, kurio bendra formulė



I

kur X yra $-\text{CH}=\text{CH}-$ arba s;

R_1 yra žemesnysis alkilas, žemesniojo alkoksi-grupė arba trifluormetilas,

R_2 yra vandenilis, žemesnysis alkilas, žemesniojo alkoksi-grupė,oksi- arba žemesniojo alkanoiloksi-grupė,

R_3 ir R_4 , nepriklausomai, yra vandenilis, chloras, fluoras, žemesnysis alkilas ir žemesniojo alkoksi-grupė,

R_5 yra formulės $R_4-(\text{CH}_2)_n-\text{C}=\text{C}-$ arba $R_7-(\text{CH}_2)_n-\text{C}=\text{C}-$ radikalas,

R_6 ir R_7 yra arilas arba heterociklinis radikalas, n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 2, m yra sveikas skaičius nuo 1 iki 2, o s yra sveikas skaičius nuo 0 iki 1; su sąlyga, kad kai s yra 1, R_2 negali būti oksigrupė, žemesniojo alkoksi- arba žemesniojo alkanoiloksi-grupė; kad, kai n yra 0, R_4 turi būti per angli prijungtas prie anglies jungties, ir kad R_7 visada jungiasi prie anglies per deguoninį ryšį, ir

kada egzistuoja mažiausiai vienas asimetrinis centras, jo enantiomerai ir racematai, ir jo farmaciskai tinkamos druskos, gaunamos prijungiant rūgštis.

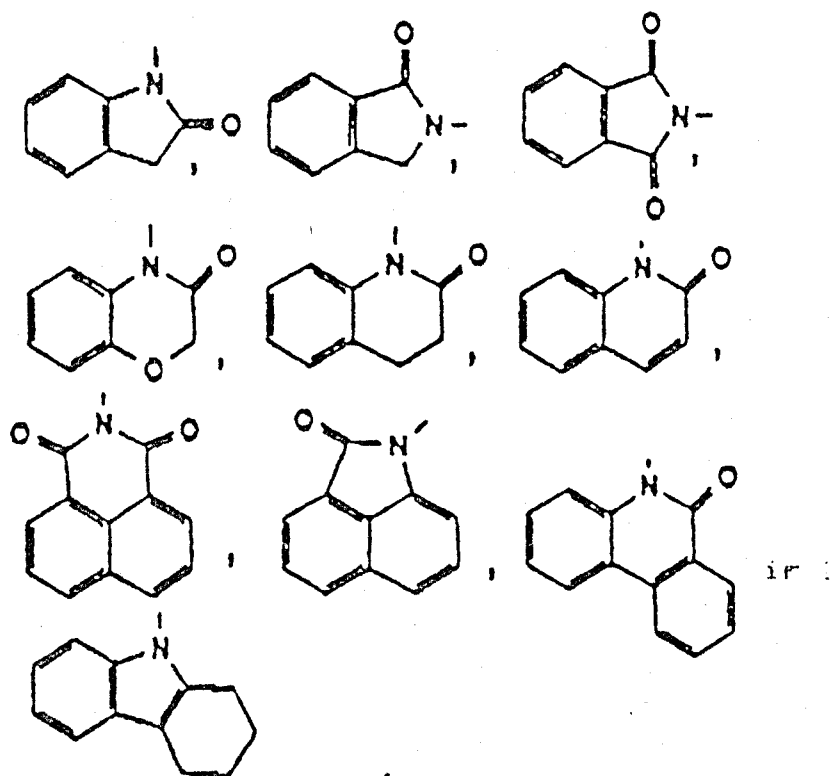
2. Junginys pagal p.1, kur X yra $-\text{CH}=\text{CH}-$ arba s, R_1 yra žemesnysis alkilas arba žemesniojo alkoksi-grupė, R_2 yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba žemesniojo alkoksi-grupė, R_3 ir R_4 , nepriklausomai, yra vandenilis, chloras, fluoras, žemesnysis alkilas arba žemesniojo alkoksi-grupė; R_5 yra formulės $R_4-(\text{CH}_2)_n-\text{C}=\text{C}-$ arba $R_7-(\text{CH}_2)_n-\text{C}=\text{C}-$ radikalas, R_6 ir R_7 yra arilas arba heterociklinis radikalas, n yra sveikas skaičius nuo 0 iki 2, m yra sveikas skaičius nuo 1 iki 2, ir s yra sveikas skaičius

0; su sąlyga, kad kai n yra 0, R_6 turi būti per angli prijungtas prie deguoninės jungties, ir kad R_7 visada jungiasi prie anglies per deguoninį ryšį.

3. Junginys p.p. 1 arba 2, kur R_1 yra metilas arba etilas, R_2 yra vandenilis, R_3 yra fluoras arba chloras, R_4 yra vandenilis, s yra 0 ir n yra 1 arba 2.

4. Junginys p.p. 1 arba 2, kur R_1 yra metilas, R_2 yra vandenilis, R_3 yra fluoras arba chloras fenilinės liekanos 2 padėtyje, R_4 yra vandenilis, s yra 0, m ir n yra 1, R_6 yra bi- arba triciklinis heterociklinis radikalas ir R_7 yra arilas.

5. Junginys pagal p.1 arba 2, kur X yra s, R_1 metilas, R_2 yra vandenilis, R_3 yra chloras fenilinės liekanos 2 padėtyje, R_4 yra vandenilis, s yra 0, R_5 yra $R_6-(CH_2)_n-C=O-$, n yra 1 ir R_6 yra



6. 5-(3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil)-fenantridin-6(5H)-onas.

7. 4-(2-chlorfenil)-2-[3-(1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazol-9-il)-1-propinil]-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas.

8. 1-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinonas.

9. 2-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-1H-benz[de]izochinolin-1,3-(2H)-dionas.

10. 1-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-benz[de]-indol-2(1H)-onas.

11. 4-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-onas.

12. 1-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-1H-indol-2,3-dionas; 1-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas;

2-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-1,2,4-triazolo[4,3-a]-piridin-3(2H)-onas;

1,1-dikso 2-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-1,2-benzotiazol-3-(2H)-onas,

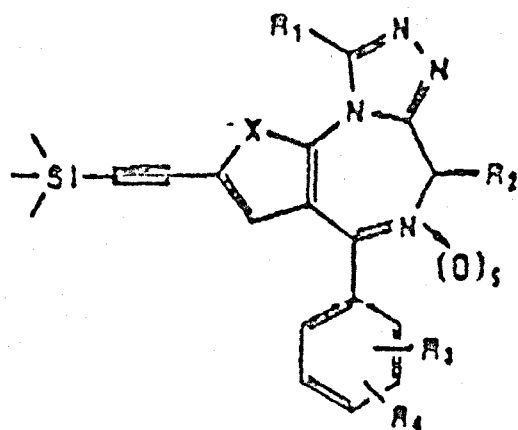
4-(2-chlorfenil)-2-[3-(1H-indazol-1-il)-1-propil]-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas,

2-[3-(1H-benzimidazol-1-il)-1-propinil]-4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas,

2-[3-[6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil]-1H-izoindol-1,3(2H)-dionas ir

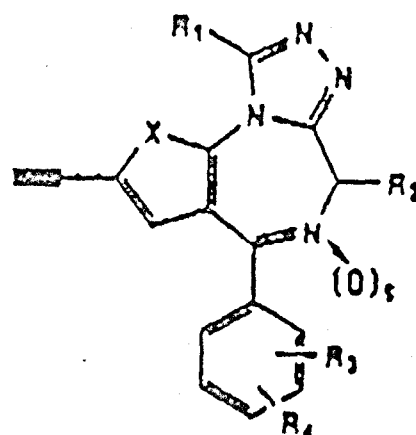
4-[3-[6-(2-chlorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil]-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-onas.

13. Junginiai, kurių bendros formulės



IV

and



V

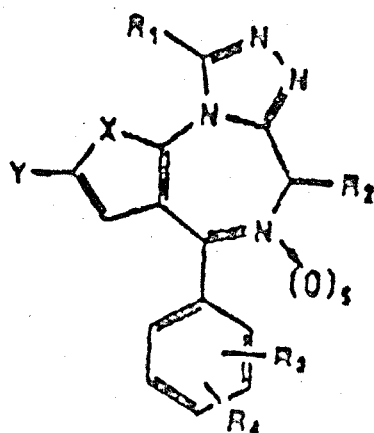
kur X, R₁, R₂, R₃, R₄ ir s turi reikšmes, nurodytas p. 1.

14. Junginių, pagal bet kuri iš aukščiau pateiktų 1-12 punktų, kaip terapeutškai aktyvios medžiagos panaudojimas.

15. Junginių, pagal bet kuri iš aukščiau pateiktų 1-12 punktų, kaip antagonistų trombocitų aktyvacijos faktoriui (PAF) panaudojimas.

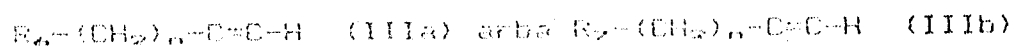
16. Junginių, pagal bet kuri iš aukščiau pateiktų 1-12 punktų, ir jų farmacijoje tinkamų druskų, gaunamų prijungiant ragstis, gavimo būdas, apimantis

a) sąveika junginio, kurio bendra formulė



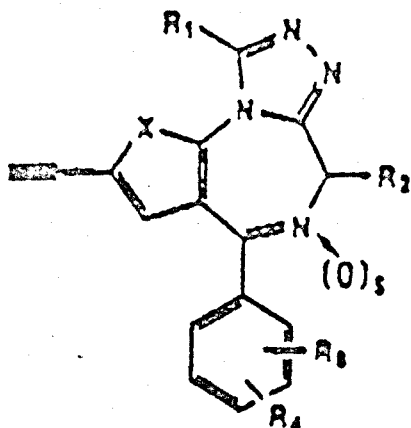
II

kurioje X, R₁, R₂, R₃, R₄ ir s turi reikšmes, nurodytas išradimo apibūrinimo punkte 1 ir Y yra bromas arba jodas, su junginiais, kurių formulės



kuriuose R_6 , R_7 , n ir m turi reikšmes, nurodytas 1 punkte arba

b) saveika junginio, kurio bendra formulė



V

kurioje X , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ir s turi reikšmes, nurodytas punkte 1, su junginiu, kurio formulė



kurioje R_6 turi reikšmes, nurodytas 1 punkte, ir Y turi aukščiau nurodytas reikšmes arba

c) gaunant junginį, pažymėtą formule 1, kurioje s yra 1 ir R_6 skiriasi nuo liekanos, turincios bazinį azoto atomą, saveika junginio, pažymėto formule 1, kurioje s yra 0 ir R_6 skiriasi nuo liekanos, turincios bazinį azoto atomą su perrogstimi, arba

d) gaunant junginį, pažymėtą formule 1, kurioje s yra 0 ir R_6 yra žemesniojo alkanoiloksi-grupė, saveika junginio, pažymėto formule 1, kurioje s yra 1 ir R_6 yra vandenilis su žemesniojo alkano rūgšties anhidridu, arba

e) gaunant junginį, pažymėtą formule 1, kurioje R_2 yra oksid grupė, hidrolizė junginio, pažymėto formule 1, kurioje R_2 yra žemesniojo alkanoiloksi-grupė, ir

f) esant reikalui, iš gauto junginio, pažymėto formule 1, farmacijoje tinkamų druskų gavimas, prijungiant rūgštis.

17. Farmacinė kompozicija, turinti junginius, pagal bet kuri iš aukščiau pateiktų 1-12 punktų ir terapeutiskai inertinis nesėjas.

18. Farmacinė kompozicija, pasižyminti antagonisto trombocitų aktyvacijos faktoriui aktyvumu, apimanti junginius, pagal bet kuri iš aukščiau pateiktų 1-12 punktų ir terapeutiskai inertinis nesėjas.

19. Junginių, pagal bet kuri iš aukščiau pateiktų 1-12 punktų, panaudojimas susirgimų gydymui ir jų profilaktikai.

20. Junginių, pagal bet kuri iš aukščiau pateiktų 1-12 punktų, panaudojimas susirgimų, kuriems būdingas trombocitų aktyvacijos faktoriaus perteklius arba širdies-kraujagyslių susirgimų, plaučių susirgimų, imunologiniais sutrikimų, uždegiminiais susirgimų, dermatologinių pakitimų, sėklų arba transplantantų atmetimo, gydymui arba jų profilaktikai.

21. Junginių, pagal bet kuri iš aukščiau pateiktų 1-12 punktų, panaudojimas farmacinėse kompozicijose, pasižyminčiose antagonistu trombocitų aktyvacijos faktoriui aktyvumu.