

(19)



(10) **LT IP800 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP800**

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

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 07 20**

A61K 31/38

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 02 27**

A61K 31/55

C07D 401/00

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

C07D 409/00

C07D 471/00

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: —

C07D 487/00

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

4613119, 1988 12 16, 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]benzodiazepinų ir tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinų gavimo būdas, farmacinės kompozicijos gavimo būdas

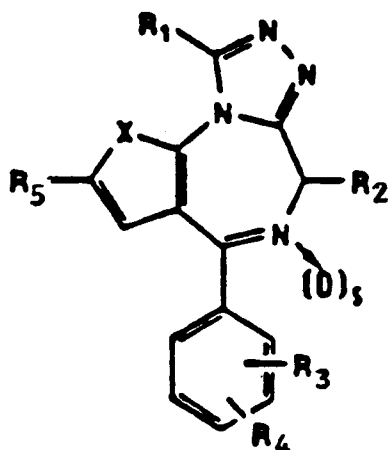
(57) Referatas:

—

TIK

TRIAZOLO [4,3-a][1;4]BENZODIAZEPINŲ IR TIENO[3,2-f]
[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-a][1,4]DIAZEPINŲ GAVIMO BŪDAS,
FARMACINĖS KOMPOZICIJOS GAVIMO BŪDAS.

Sis išradimas skirtas junginiams, kurių bendra formulė:



I

kur

X yra -CH=CH- arba S;

R₁ yra žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi arba trifluormetilas;

R₂ yra vandenilis, žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi,oksi- arba žemesnysis alkanoiloksi;

R₃ ir R₄ nepriklausomai yra vandenilis, chloras, fluoras, žemesnysis alkilas arba žemesnysis alkoksi;

VALSTYBINIS PATENTŲ BIŪRO

R_5 yra radikalas, kurio formulė $R_6-(CH_2)_n-C\equiv C-$ arba $R_7-O-(CH_2)_m-C\equiv C-$,

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 okso, žemesnysis alkoksi arba žemesnysis alkanoiloksi; kad kai n yra 0, R_6 turi būti prijungtas per anglį prie anglies jungties, ir kad R_7 visada prisijungia per anglį prie deguoninės jungties, ir kai yra nors vienas asimetrinis centras;

jų enantiomerams ir racematams bei jų farmakologiškai priimtinioms druskoms.

Junginiai, kurių formulė 1, turi aktyvumą kaip trombocitų aktyvacijos faktoriaus (TAF) antagonistai ir todėl yra naudingi patologijos atvejais, esant trombocitų aktyvacijos faktoriaus pertekliui, arba profilaktikai ir gydymui širdies-kraujagyslių ligų, plaučių susirgimų, imunologinių sutrikimų, uždegiminių susirgimų, dermatologinių pakenkimų, šokų arba transplantantų atmetimo.

Naudojamas šiame aprašyme terminas "žemesnysis alkilas" reiškia linijinę arba šakotą sočią angliavandenilinę grupę, turinčią nuo 1 iki 7 anglies atomų, geriau nuo 1 iki 4 anglies atomų, pavyzdžiui, metilą, etilą, propilą, izopropilą, butilą, tretbutilą, neopentilą, pentilą, heptilą ir kitas. Terminas "žemesnysis alkoksi" reiškia alkil-eterinę grupę, kur alkilo grupė yra tokia, kaip paminėta

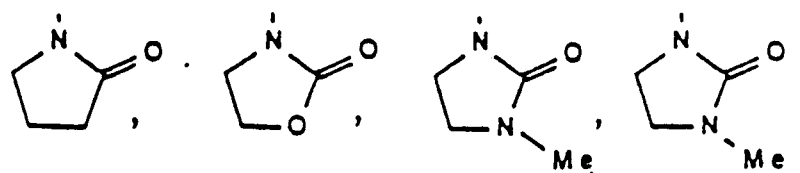
anksčiau, pavyzdžiui, metoksi, etoksi, propoksi, pentoksi ir kitos.

Terminas "arilas" pirmiausiai reiškia fenilą arba naftilą, arba fenilą ar naftilą, mono-, di- arba tripakeistą chloru, fluoru, žemesniuojų alkilu arba žemesniuojų alkoksi.

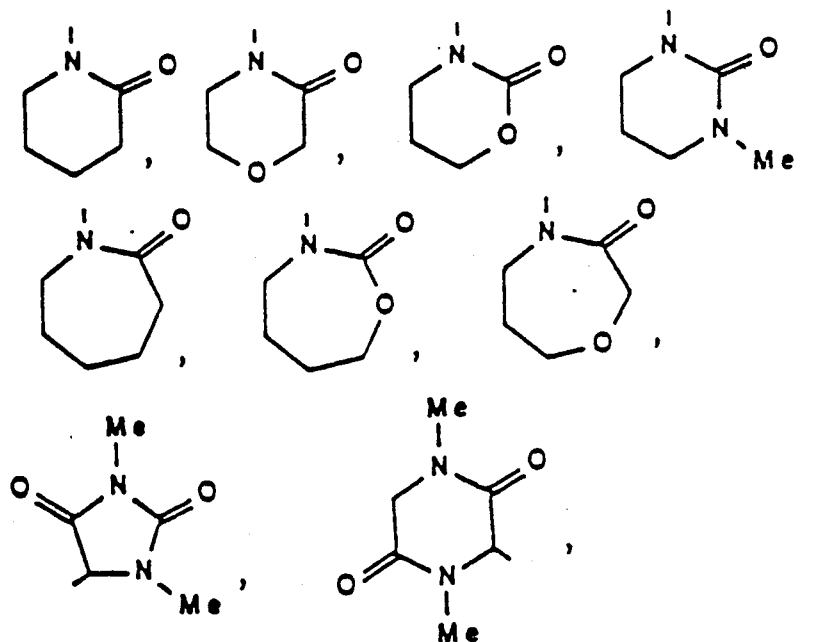
Terminas "heterociklinis radikalas" reiškia monociklinį 5-, 6- arba 7- narių heterociklinį arba bi- ar triciklinį heterociklinį radikalą, turintį vieną arba daugiau heteroatomų, parinktų iš azoto, deguonies ir sieros, kuris (radikalas) gali būti pakeistas, geriau mono- arba dipakeistas žemesniuojų alkilu, žemesniuojų alkoksi, okso, oksi grupe, chloru arba fluoru. Suprantama, kad terminas heterociklinis taikomas karbociklinei liekanai, kurioje vienas ar daugiau anglies atomų pakeisti nepriklausomai deguonimi, azotu arba siera.

Tipiniai monocikliniai 5- arba 6-nariai aromatiniai heterocikliniai radikalai yra piridinilas, imidazolilas, tienilas, 2-chlortienilas, furilas, pirimidinilas, oksazolinilas ir kiti.

Tipiniai monocikliniai 5-, 6- arba 7-nariai nearomatiniai heterocikliniai radikalai yra:



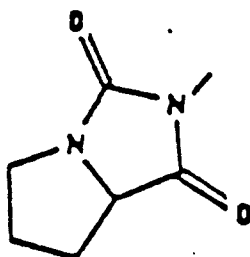
VALSTYBINS PATENTAS



ir kiti.

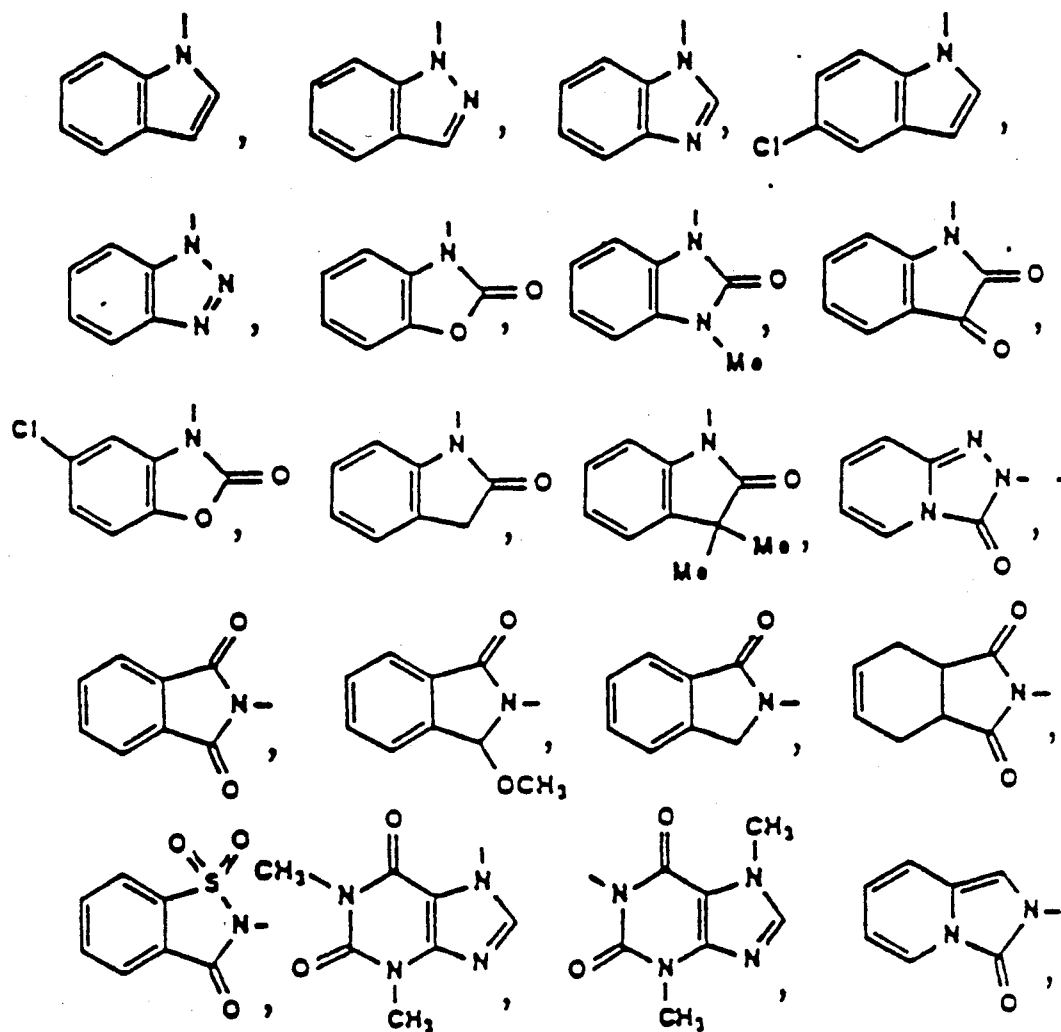
Tipiniai bicikliniai heterocikliniai radikalai yra:

(a) 5,5-ciklinės sistemos:



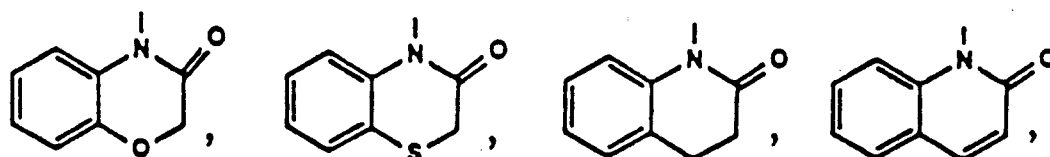
ir kitos:

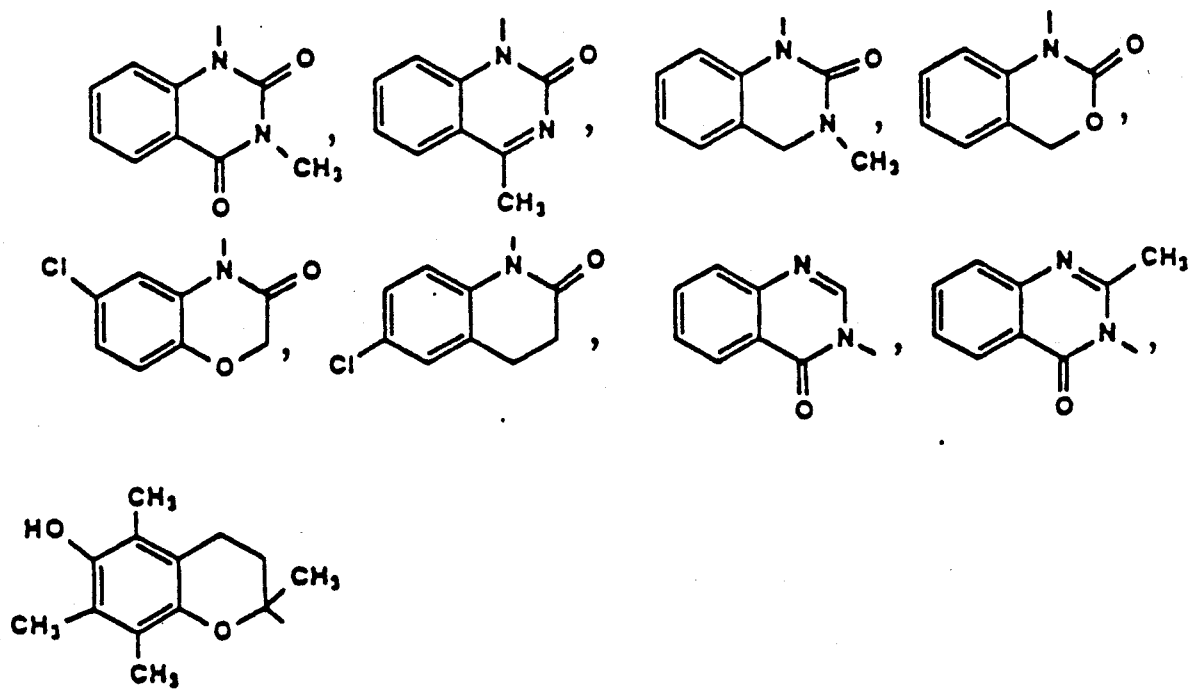
(b) 6,5-ciklinės sistemos:



ir kitos;

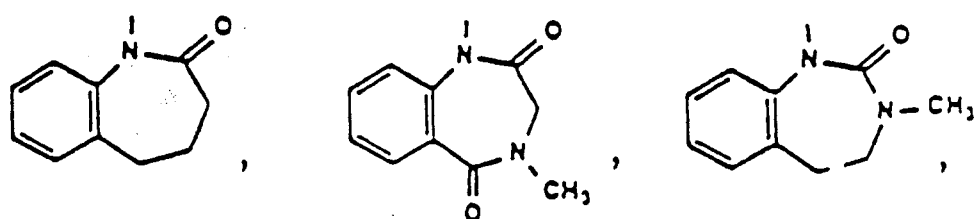
(c) 6,6-ciklinės sistemos:





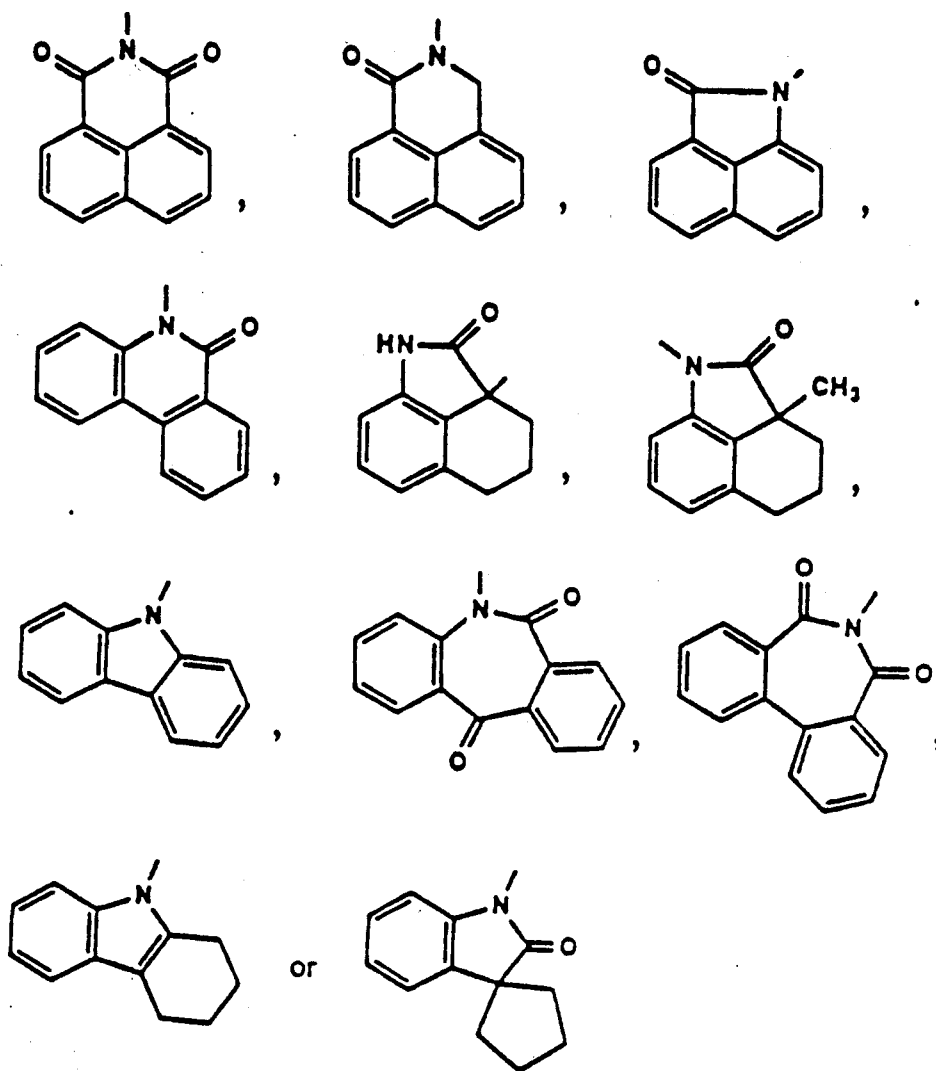
ir kitos; ir

(d) 6,7-ciklinės sistemos:



ir kitos.

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



ir kitos.

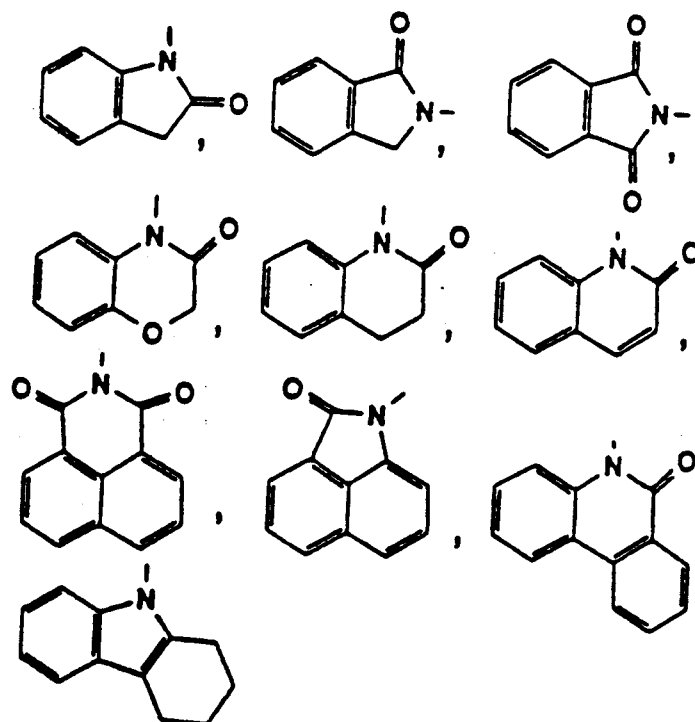
Naudojamas šiame išradime ir akivaizdus iš nomenklatūros ir struktūrų, naudojamą išradimų aprašymuose, struktūrinis pažymėjimas $\equiv$ reiškia $-C\equiv CH$, o $\equiv$ reiškia $-C\equiv C-$.

Pirmenybę tarp I formulės junginių turi junginiai, kur R_1 yra metilas arba etilas; R_2 yra vandenilis; R_3 yra fluoras arba chloras, R_4 yra vandenilis, s yra 0, o X ir R_5

yra analogiškai anksčiau aprašytiems, išskyrus tai, kad n yra 1 arba 2.

Didesnę pirmenybę tarp I formulės junginių turi junginiai, kur R_1 yra metilas; R_2 yra vandenilis; R_3 yra fluoras arba chloras fenilinės liekanos 2-oje padėtyje, R_4 yra vandenilis, S yra O, R_5 yra $R_6-(CH_2)_n-C\equiv C-$ arba $R_7-O-(CH_2)_m-C\equiv C-$ ir n yra 1, R_6 yra bi- arba triciklinis heterociklinis radikalas, o R_7 yra arilas.

Didžiausią pirmenybę tarp I formulės junginių turi junginiai, kur X yra S, R_1 yra metilas; R_2 yra vandenilis; R_3 yra chloras fenilinės liekanos 2-oje padėtyje, R_4 yra vandenilis, s yra O, R_5 yra $R_6-(CH_2)_n-C\equiv C-$, n yra 1, o R_6 yra:



Didžiausią pirmenybę turintys šio išradimo junginiai yra:

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;

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;

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[cd]-
indol-2(1H)-onas; ir

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.

Kiti pirmenybę turintys šio išradimo 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;

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-
benzizotiazol-3(2H)-ono 1,1-dioksidai;

4-(chlorfenil)-2-[3-(1H-indazol-1-il)-1-propinil]-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-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.

Tipiniai šio išradimo I formulės junginiai yra:

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

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)-onas.

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

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

2-[3-[6-(2-chlorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil]-1H-benz[de]-izochinolin-1,3(2H)-dionas;

2-[3-[6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil]-1H-benz[de]-izochinolin-1,3(2H)-dionas;

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

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

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-onas;

rac-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-3-metoksi-1H-izoindol-1-onas;

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;

VALSTYBĖS PATENTŲ BIŪRO

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 1,1-dioksidas;

2-[3-[6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo-
[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil]-tetrahidro-1H-
pirolo-[1,2-c]imidazol-1,3(2H)-dionas;

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-onas;

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;

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-dionas;

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-1H-purin-2,6-dionas;

2-[3-[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;

8-[3-(1H-benzimidazol-1-il)-1-propinil]-6-(2-
chlorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-
benzodiazepinas;

8-[3-(1H-benzimidazol-1-il)-1-propinil]-6-(2-
fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-
benzodiazepinas;

6-(2-fluorfenil)-8-[3-(1H-indol-1-il)-1-propinil]-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepinas;

6-(2-chlorfenil)-8-[3-(1H-indol-1-il)-1-propinil]-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas;

6-(2-fluorfenil)-8-[3-(1H-indazol-1-il)-1-propinil]-1-metil-4H-[1,2,4][triazolo][4,3-a][1,4]benzodiazepinas;

3-[3-[6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil]-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-2-onas;

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-onas;

1-[3-[6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-1,3-dihidro-3-metil-benzimidazol-2(2H)-onas;

3-[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-1,3-benzoksazol-2-onas;

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-benzimidazol-2(2H)-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-benzotiazin-3(4H)-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]-1H-izoindol-1,3(2H)-dionas;

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

3-[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-
1-metilchinazolin-2,4-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-
3-metilchinazolin-2,4(2H,4H)-dionas;

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-izoindol-1-onas;

2-[3-[4-(2-clorfenil)-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-
triazolo[4,3-a][1,4]-diazepin-2-il]-2-propinil]-tetrahidro-
1H-pirollo[1,2-c]imidazol-1,3(2H)-dionas;

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]-3a,4,7,7a-
tetrahidro-1H-izoindol-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]-3,4-dihidro-
4-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionas;

2-[4-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-
triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-3-butinil]-1H-izoindol-
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]-2(1H)-
chinolinonas;

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;

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]-4-metil-
2(1H)-chinazolinonas;

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]-1,4-dihidro-
2H-3,1-benzoksazin-2-onas;

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-
3-metil-2(1H)-chinazolinonas;

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;

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]-1,3-dihidro-
1,3-dimetil-1H-purin-2,6-dionas;

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]-dibenz[b,e]-
azepin-6,11(5H)-dionas;

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

6-(2-chlorfenil)-1-metil-8-(3-fenoksi-1-propinil)-4H-
[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepinas;

6-(2-chlorfenil)-1-metil-8-(3-(1-naftiloksi)-1-propinil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas;

6-(2-chlorfenil)-1-metil-8-(3-(3-piridiniloksi)-1-propinil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas;

6-(2-fluorfenil)-1-metil-8-(3-(2-pirimidiloksi)-1-propinil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas;

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

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

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

6-(2-fluorfenil)-1-metil-8-[3-(8-chinoliniloksi)-1-propinil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas;

6-(2-chlorfenil)-1-metil-8-(2-tieniletinil)-4H-triazolo--[4,3-a][1,4]benzodiazepinas;

6-(2-fluorfenil)-1-metil-8-(5-pirimidinil)-etinil-4H-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas;

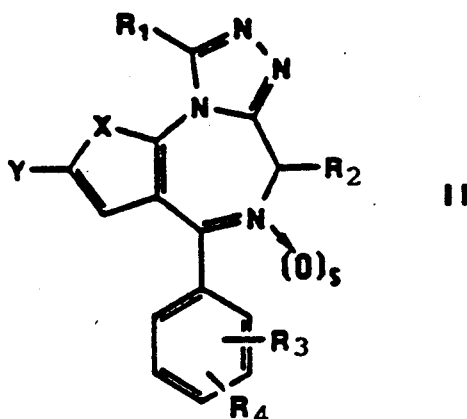
6-(2-fluorfenil)-1-metil-8-(5-piridiletinil)-4H-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas;

4-(2-chlorfenil)-9-metil-2-(2-tieniletinil)-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas; ir

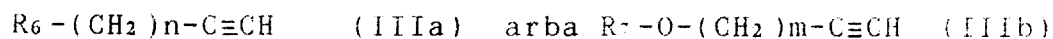
4-(2-chlorfenil)-9-metil-2-(1-naftiletinil)-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas.

Šiame išradime junginiai, kurių formulė I, ir jų farmakologiškai priimtinos druskos, gali būti gauti:

a) reaguojant junginiui, kurio bendra formulė:

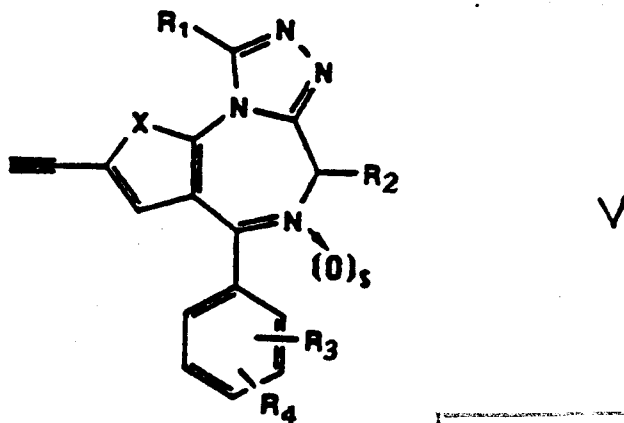


kur X, R₁, R₂, R₃, R₄ ir s turi anksčiau apibrėžtas reikšmes, o Y yra bromas arba jodas, su junginiu, kurio bendra formulė



kur R₆, R₇, n ir m turi anksčiau apibrėžtas reikšmes, arba

b) reaguojant junginiui, kurio bendra formulė



kur X , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ir s turi anksčiau apibrėžtas reikšmes,

su junginiu, kurio bendra formulė R_6-Y

kur R_6 ir R_7 turi anksčiau apibrėžtas reikšmes, o Y turi anksčiau apibrėžtą reikšmę

arba

c) junginys, kurio formulė I, kur s yra 1, o R_5 nėra liekana, turinti bazinį azoto atomą, gaunamas reaguojant junginiui, kurio formulė I, kur s yra 0, o R_5 nėra liekana, turinti bazinį azoto atomą, su perrūgštimi, arba

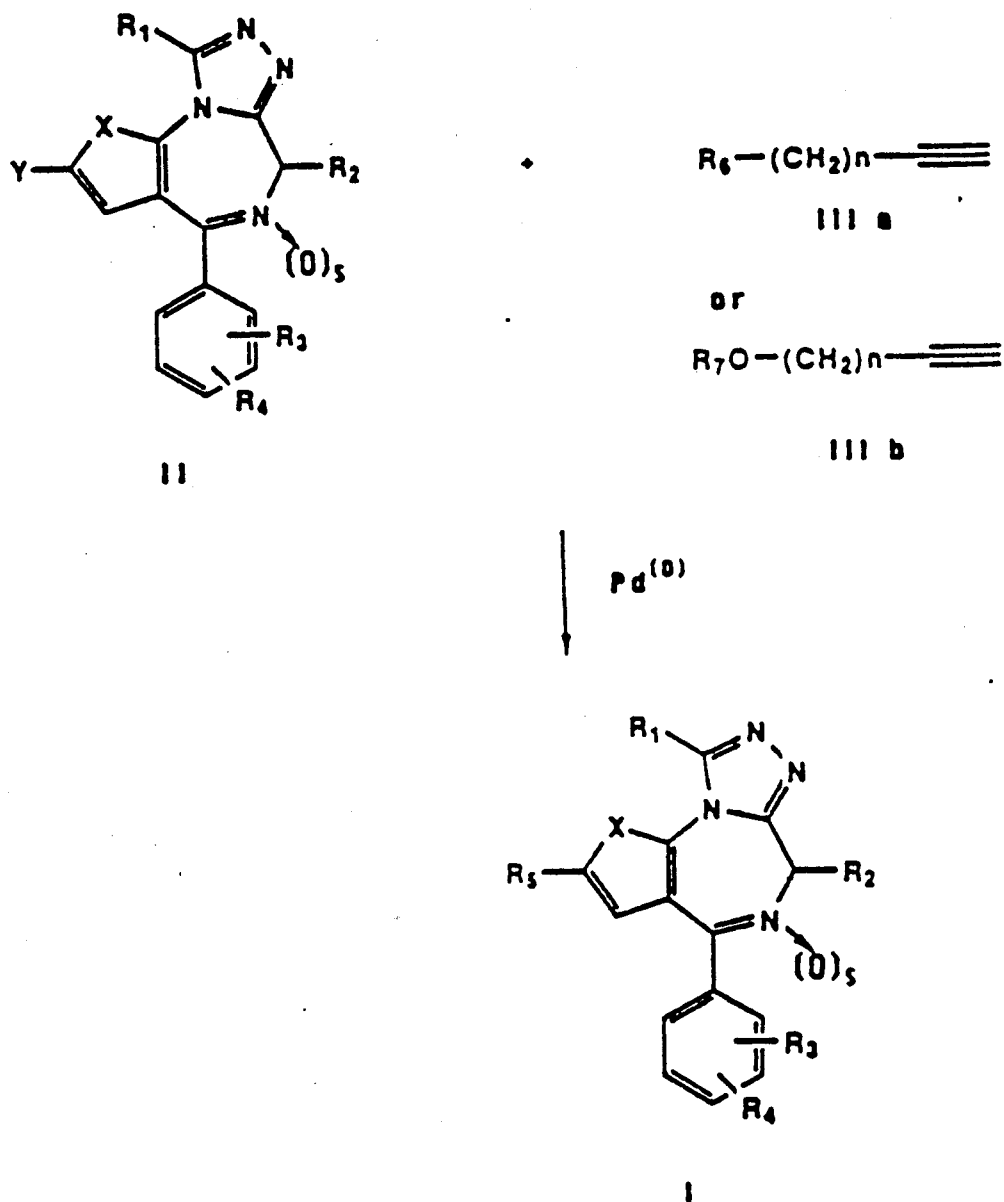
d) junginys, kurio formulė I, kur s yra 0, o R_2 yra žemesnysis alkanoiloksi, gaunamas reaguojant junginiui, kurio formulė I, kur s yra 1, o R_2 yra vandenilis, su žemesniosios alkaninės rūgšties anhidridu, arba

e) junginys, kurio formulė I, kur R_2 yra oksid grupė, gaunamas hidrolizuojant junginį, kurio formulė I, kur R_2 yra žemesnysis alkanoiloksi, ir

f) jeigu reikalinga, junginys, kurio formulė I, pervedamas į farmakologiškai priimtina druska.

Apžvelgiant konkrečiau, junginių, kurių formulė I, gavimas gali būti aprašytas reakcijų schemomis I ir II.

I REAKCIJOS SCHEMA



kur R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , X ir s turi anksčiau minėtas reikšmes, o Y yra bromas arba jodas.

I reakcijos shcemoje triazolotieno- arba triazolobenzodiazepinas, kurio formulė II, kur Y yra bromas arba jodas, veikiamas terminaliniu acetilenu, kurio formulė IIIa arba IIIb, naudojant katalizę "pereinamu" metalu, remiantis šioje srityje žinomais būdais, norint gauti atitinkamą I formulės junginį pagal šio išradimo a) variantą.

Brominto, o dar geriau jodinto II struktūros junginio reakcija su IIIa arba IIIb formulės acetilenu vyksta inertiniame tirpiklyje, tinkamesni tirpikliai yra acetonitrilas, tetrahidrofuranas ir dimetilformamidas, esant temperatūrai nuo kambario iki apytikriai 100°C, priklausomai nuo prigimtės Y ir X II formulėje, esant paladžio katalizatoriui, pavyzdžiui, bis-(trifenilfosfin)paladžio dichloridui ar diacetatui, nebūtinai esant katalitiniam vario jodido kiekiui ir protonų akceptoriaus, tokio kaip trietilaminas, pertekliui.

Iš kitos pusės, I formulės junginys, kur s yra O, o R₂ nėra liekana, turinti bazinį azoto atomą, gali būti pervesas pagal šio būdo c) variantą, jeigu reikalinga, i atitinkamą N-oksida veikiant perrūgštimi, tokia kaip metachlorperbenzoinė rūgštis, peracto rūgštis ir kitos, inertiniame tirpiklyje, tokiame kaip metileno chloridas, chloroformas, acto rūgštis ir kiti, esant temperatūrai nuo 0°C iki 80°C.

Be to, I formulės junginys, kur R₂ yra žemesnioji alkanoiloksi grupė, gali būti gautas naudojantis būdo d)

variantu, veikiant atitinkamą N-oksida žinomais būdais, pavyzdžiui, žemesniosios alkano rūgšties anhidridu, tokiu kaip acto rūgšties anhidridas, kai temperatūra apytikriai nuo 50°C iki 100°C, nebūtinai esant piridinui.

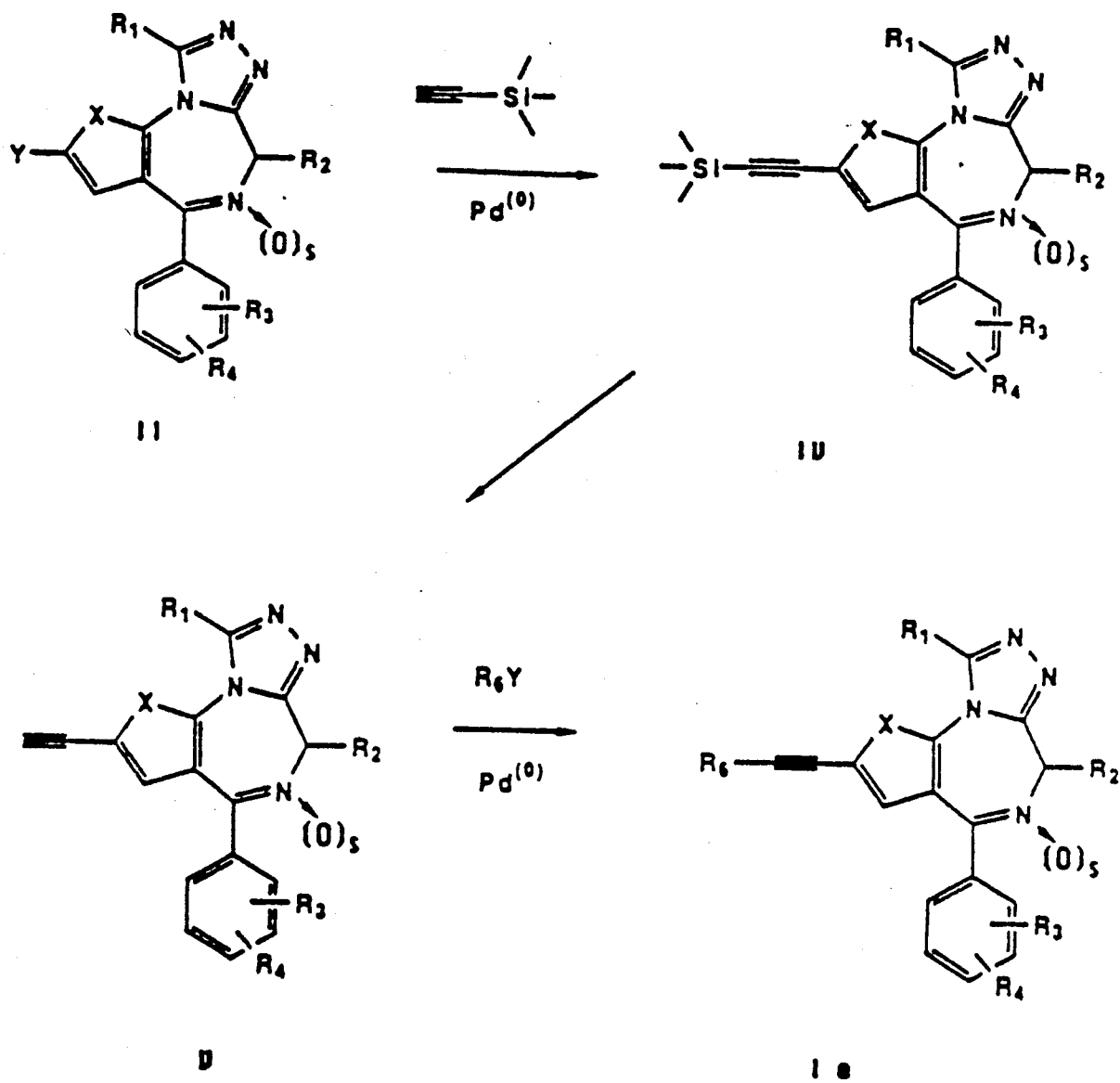
I formulės junginys, kur R₂ yra okسي grupė, taip pat gali būti gautas pagal šio būdo e) variantą hidrolizuojant I formulės junginį, kur R₂ yra žemesnioji alkanoiloksi grupė.

Gaunamas reakcijos produktas, kurio formulė I, gali būti išskirtas įprastiniais būdais, pavyzdžiui, chromatografija arba kristalizacija.

Pradinės II formulės medžiagos yra žinomi junginiai ir gali būti gauti žinomais būdais. Tai tinka ir acetileniniams junginiams, kurių formulės IIIa ir IIIb. IIIa formulės acetilenai, kur n yra 1, lengvai gaunami žinomais būdais, alkilinant atitinkamą heterociklinę sistemą su propargilo bromidu. IIIa formulės junginiai, kur n yra 2, gali būti gauti panašiu būdu alkilinant atitinkamą heterociklinę žiedinę sistemą, pavyzdžiui, su 4-toziloksi-1-butinu.

Pastebėta, kai junginys, kurio formulė I ir/arba formulė II, turi asimetrinį anglies atomą, gali būti patogų pradinėmis medžiagomis naudoti enantiomerą vietoje raceminio mišinio.

II REAKCIJOS SCHEMA



kur R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_6 , Y ir s turi anksčiau apibrėžtas reikšmes.

II reakcijos schemeje junginys, kurio formulė I, kur n yra 0, gali būti gautas kitokiu būdu, negu aprašyta. II formulės junginys, kur Y yra bromas arba jodas, dalyvauja kopuliacijos reakcijoje, esant katalizatoriui paladžiui, su trimetilsilililacetilenu, tam, kad būtų gautas atitinkamas reakcijos produktas, kurio formulė IV. Reakcijos parametrai labiausiai analogiškai aprašytiesiems I reakcijos schemeje. Juolab norint gauti atitinkamą etinilinį V formulės junginį, IV formulės junginys desililinamas, veikiant vandeniniu šarmo tirpalu. Junginys, kurio formulė IV, pervedamas į V formulės junginį hidrolizės būdu, geriau veikiant, kai nėra deguonies, vandeniniu šarminio metalo hidroksido tirpalu vandenyje besimaišančiame tirpiklyje, tokiame kaip alkoholis, tetrahidrofuranas, dioksanas ir kiti. Temperatūra, kurioje vykdoma reakcija, nėra kritinė, bet tinkamesnė temperatūra yra apytikriai nuo 0°C iki 100°C . Susidarantis V formulės junginys toliau dalyvauja kitoje paladžiu katalizuojamoje kopuliacijos reakcijoje su arilo ar heteroarilo halogenidu R_6Y , kur Y yra arba bromas, arba jodas, o R_6 yra arilas arba heterociklinis radikalas, atitinkamai pagal būdo b) variantą.

Susidarantis Ia formulės junginys gali būti išskirtas žinomais būdais, pavyzdžiui, kristalizacija arba chromatografija.

Junginiai, kurių formulė I, gali sudaryti druskas su stipriomis neorganinėmis arba organinėmis rūgštimis. Taigi, jos sudaro farmakologiškai priimtinas druskas su

farmakologiškai priimtinomis tiek organinėmis, tiek neorganinėmis rūgštimis, pavyzdžiui, halogenvandenilinėmis rūgštimis, kaip pavyzdžiui, druskos rūgštimi, bromo vandenilio rūgštimi, jodo vandenilio rūgštimi, su kitomis neorganinėmis rūgštimis, būtent sieros, fosforo, chloro, perchloro rūgštimis ir kitomis panašiomis alkil- ir mono-aril-sulfoninėmis rūgštimis, būtent, etansulfonine rūgštimi, toluolsulfonine rūgštimi, benzolsulfonine rūgštimi ir kitomis. Farmakologiškai nepriimtinos druskos junginio, kurio formulė I, gali būti pervestos į farmakologiškai priimtinas druskas panaudojant įprastines mainų reakcijas, kai farmakologiškai nepriimtinas anijonas pakeičiamas farmakologiškai priimtinu; arba kitaip, t.y. neutralizuojant farmakologiškai nepriimtina druską, kai prijungiama rūgštis, o po to tokiu būdu gautą laisvą bazę veikiant reagentu, kuris sudaro farmakologiškai priimtina druską.

Junginiai, kurių formulė I, turi aktyvumą kaip antagonistai trombocitų aktyvacijos faktoriaus (TAF) ir todėl yra naudingi patologijos atvejais, esant trombocitų aktyvacijos faktoriaus pertekliui, arba profilaktikai ir gydymui širdies-kraujagyslių ligų, plaučių susirgimų, imunologinių sutrikimų, uždegiminių susirgimų, dermatologinių pakenkimų, šokų arba transplantantų atmetimų.

Teigiamą I formulės junginių poveikį galima parodyti tokiais būdais:

Surišimo analizė

a) Analizė

Surišimo analizė atlikta polietileniniuose mikrocentrifuginiuose 400 l (Beckman) mėgintuvėliuose, kuriuose buvo 50 μ l aliejinio mišinio, turinčio 2 dalis silikonolio AR200 (Serva) ir 1 dalį silikoninio skysčio (Artur H. Thoma). Į mėgintuvėlius buvo supilti buferiai, standartai arba analogai (bendras tūris 150 l). Po to į mėgintuvėlius sudėtas žymėtas radioaktyviu izotopu ^3H -TAF (50 μ l). Reakcija prasideda pridedant 50 l šunies trombocitų (2×10^7 trombocitų). Mėgintuvėliai uždengti dangteliais, apverčiant kelis kartus sumaišomi ir inkubuojami 10 minučių kambario temperatūroje. Trombocitai išskirti iš inkubacinio mišinio, 1 minutę centrifuguojant Beckman Mikrofuge B tipo centrifugoje. Atidengus viršutinį mikrocentrifuginių mėgintuvėlių galą, trombocitai nuplaunami nuo viršutinio galo su 200 l 50%-inio metanolio (Burdick and Jackson). Pridedamas akvazolis (NEN, 10 ml) ir pavyzdžiuose nustatomas radioaktyvumas, naudojant skystinį Beckman LS 8100 tipo scintiliatorinį skaitiklį, sujungtą su Techtran tipo savirašiu. Duomenys apdoroti kompiuterine sistema. Kitaip radioaktyvumas nustatomas naudojant skystinį scintiliatorinį Searle Mark III tipo skaitiklį, sujungtą su Iso-Data tipo mikroprocesoriumi. Rezultatai pateikti I ir II lentelėse.

b) Trombocitų gavimas

Surenkamas kraujas iš anestezuotų ir neanestezuotų šunų į 50 ml talpos centrifuginius plastmasinius mėgintuvėlius, kuriuose buvo 3,8% natrio citrato kaip antikoagulianto (1 tūris citrato/9 tūriai kraujo). Eritrocitai atskirti centrifuguojant 15 minučių 600 aps./min (100-125 g) kambario temperatūroje. Atitinkama likusios plazmos dalis, praturtinta trombocitais (TPP) atidedama kraujo forminių elementų nustatymui, o likusi dalis parūgštinta iki pH 6,5 su 0,15 M citrinos rūgštimi. Trombocitų nuosėdos gautos nucentrifugavus 2000 aps./min. (1000g) kambario temperatūroje. Praplautus trombocitus gauna pakartotinai suspendavę trombocitų nuosėdas mėgintuvėlyje vieną kartą su fosfatų druskų tirpalu (FDT), turinčiu 1mM etilendiamintetraacto rūgšties (EDTA); centrifuguojama anksčiau aprašytu būdu, o po to pakartotinai suspenduojant trombocitus 0,1%-iame jaučio kraujo serumo albumine fosfatų druskų buferiniame tirpale (BSA-FDT). Atskaičiuojama atitinkama praplautų trombocitų dalis. Trombocitai, naudojami surišimo nustatymui, praskiedžiami iki 2×10^7 trombocitu/bandymo mėgintuvėlyje (4×10^8 trombocitu/ml). Trombocitus skaičiuoja su Royco Cell - Crit 921).

TAF indukuotos bronchų konstrikcijos įvertinimas

Vyriškos lyties jūros kiaulytėms (Hartlev linijos, 400-500g svorio) buvo atlikta anestezija su uretanu (2g/kg, į pilvaplėvės ertmę). Į kiekvieno gyvūnėlio trachėją įvesta

kaniulė ir jūros kiaulytėms buvo atliekama ventiliacija, vartojant Harvard respiratorių, skirtą mažiems gyvūnėliams graužikams ($3,0 \text{ cm}^3$ apimtis, 40 įkvėpimų per minutę). Trachėjos slėgis buvo registruojamas kaniulėje, įvestoje į trachėją bei sujungtoje su Statham slėgio davikliu.

Į kaklo veną buvo įvesta kaniulė, kad būtų galima vartoti junginius. Spontaninis kvėpavimas sustabdytas su sukcinilcholinu ($1,2 \text{ mg/kg}$, į veną), po 2 minučių į veną sušvirkštas trombocitus aktyvuojantis faktorius (TAF). Kadangi nustatyta, kad propranololis padidina bronchokonstrikciją, visiems gyvūnėliams buvo atlikta premedikacija su propranololiu ($0,1 \text{ mg/kg}$, į veną), likus penkioms minutėms iki tyrimo.

Atliekant intraveninį tyrimą, jūros kiaulytei daroma prieš 1 minutę premedikacija su propranololiu, dozė $0,1 \text{ mg/kg}$, į veną. Tiriamasis junginys vartojamas kaip premedikacija, po 1 minutės į veną sušvirkščiama TAF. Tada gyvūnėliui į veną sušvirkščiama TAF dozė 1 g/kg bei matuojamas trachėjos slėgio pokytis.

Peroralinio tyrimo metu prieš 1 valandą atliekama premedikacija su tiriamuoju junginiu, supilant per maitinimo zondą. Propranololis ar sukcinilcholinai bei TAF vartojami į veną, paskui matuojamas slėgis trachėjoje.

Trachėjos slėgio pokytį yra nustatomas, atimant pusiausvyros bazinę reikšmę, gautą pavartojus sukcinilcholiną, iš didžiausios bronchokonstrikcijos reikšmės, gautos paveikus su TAF. Vidurkis apskaičiuojamas

kiekvienam tiriamam junginiui ir palyginamas su kontrolinių gyvūnėlių vidurkiu, kad gautume procentinę bronchokonstrikcijos slopinimo išraišką. Standartinė paklaida yra apskaičiuojama kaip standartinė vidurkio paklaida.

Gauti rezultatai pateikiami 1 ir 2 lentelėse, esančiose 113-118 psl.

Turėtų būti suprantama, kad čia vartojama I formulė aprėpia racematus bei enantiomeras, kai vienas ar daugiau asimetrinių anglies atomų yra junginyje, kurio formulė I.

I formulės junginiai bei jų farmakologiškai priimtinos druskos gali būti vartojamos žinomais būdais. Tačiau I formulės junginys ar jo druska gali būti vartojama atskirai ar derinant su kitais farmakologiniais preparatais, pavyzdžiui, antihistamininiais preparatais, mediatorių išlaisvinimo inhibitoriais, metilksantinais, beta agonistais arba antiastminiais steroidais, būtent prednisonu ar prednisolonu per os, parenteraliai, rektaliai ar inhaliuojant, pavyzdžiui, aerozolio pavidalu, mikropulverizuojant miltelius ar išpurškiant tirpalą. Per os gali būti vartojami tablečių ar kapsulių pavidalu, pavyzdžiui, sumaišius su talku, krakmolu, pieno cukrumi arba kitais inertiniais ingredientais, tai yra farmakologiškai priimtinais nešėjais, arba vandeninių tirpalų, suspensijų, eliksyrų pavidalu ar vandeninių alkoholinių tirpalų

pavidalu, pavyzdžiui, sumaišius su cukrumi ar pasaldinančiomis medžiagomis, skonį gerinančiomis medžiagomis, nudažančiomis medžiagomis, tirštintojais bei kitais įprastiniais inertiniais farmakologiniais užpildais. Parenteraliai gali būti vartojami tirpalai ar suspensijos, pavyzdžiui, vandeninis ar žemės riešutų aliejaus tirpalas arba suspensija, vartojant inertinius užpildus bei nešėjus, įprastinius tokiam vartojimo būdui. Vartojant aerozolius, gali būti ištirpinama tinkamame farmakologiškai priimtiname tirpiklyje, pavyzdžiui, etilo alkoholyje ar besimaišančių tirpiklių derinyje, ir sumaišoma su farmakologiškai priimtinu propeliantu (propellant). Tokios aerosolinės kompozicijos yra supakuojamos į padidinto slėgio talpas, turinčias aerosolinį vožtuvą, galintį išlaisvinti suslėgtą kompoziciją. Pirmenybė teikiama matuojančiam aerosoliniam vožtuvui, kuris paveikus išlaisvina tam tikrą veiklią aerosolinės kompozicijos dozę.

Pritaikant išradimą junginio, kurio formulė I, ar jo druskos vartotina dozė ir vartojimo dažnumas priklausys nuo vartojamo konkretaus I formulės junginio ar druskos stiprumo bei veiklumo trukmės ir vartojimo būdo, taip pat nuo būklės ūmumo, nuo gydomo žinduolio amžiaus ir panašiai. Junginio, kurio formulė I, ar jo druskos oralinė dozė, kurią ruošiamasi vartoti pritaikant aprašomą išradimą, svyruoja nuo maždaug 0,5 iki maždaug 1000/mg per parą, geriau nuo maždaug 0,5 iki maždaug 100mg per parą, pirmenybė teikiama

maždaug 0,5 iki maždaug 10mg vienkartiniai dozei arba padalintoms dozėms.

Be to, kadangi tie aprašomo išradimo junginiai, kurių formulė I, kai R_2 nėra vandenilis, turintys asimetrinį centrą, yra gaunami kaip raceminiai mišiniai. Turėtų būti suprantama, kai R_6 ir R_7 yra heterociklinė grupė, ši grupė taip pat gali turėti vieną ar daugiau asimetrinių centrų ir kad gaunami racematai, enantiomerai ir diastereomerai taip pat sudaro šio išradimo dalį. Tokių racematų atskyrimas ir optiškai aktyvius izomerus gali būti atliekamas žinomais būdais. Kai kurie raceminiai mišiniai gali būti nusodinti kaip eutektiniai ir po to atskirti. Žinoma, geriau yra cheminis atskyrimas. Naudojant šį būdą, iš raceminio mišinio junginio, kurio formulė I, sudaromi diastereomerai su optiškai aktyviu atskyrimo agentu. Susidare diastereomerai atskiriami selektyvios kristalizacijos būdu arba chromatografiškai ir pervedami į atitinkamą optinį izomerą. Taigi, išradimas apima tiek racematus junginių, kurių formulė I, tiek ir jų optiškai aktyvius izomerus (enantiomerus).

Toliau pateikti pavyzdžiai iliustruoja šį išradimą. Visos temperatūros yra pateiktos Celsijaus skalėje, jeigu nenurodyta kitaip.

1 PAVYZDYS

a) Mišinys 31 g (0,08 molio) 1,3-dihidro-5-(2-fluorfenil)-7-jodo-1,4-benzodiazepin-2(2H)-ono (lit. G.F. Field and L.H. Sternbach, Šveicarijos patentai Nr. 561.706; 1975 m. gegužės mėn.; ir Nr. 562.222; 1975 m. balandžio mėn.), 20 g (0,09 molio) fosforo pentasulfido, 20 g natrio bikarbonato ir 300 ml diglimo maišomas ir kaitinamas iki 80-85°C 3 valandas. Po to reakcijos mišinys išpilamas ant ledo ir praskiedžiamas vandeniu. Pamašius 30 minučių kietą geltoną reakcijos produktas nufiltruojamas, praplaunamas vandeniu, 2-propanoliu ir mažu kiekiu eterio. Sausai nusiurbiamas ant piltuvo ir papildomai išdžiovinamas vakuumė. Gauta 26 g (80%) 1,3-dihidro-5-(2-fluorfenil)-7-jodo-1,4-benzodiazepin-2(2H)-tiono, kurio panaudojimas aprašomas vėliau. Švari medžiaga gaunama perkristalinus iš tetrahidrofurano ir etanolio mišinio, l.t. 242-244°C.

b) I suspensija 8 g aukščiau paminėto tiono 40 ml 2-propanolio ir 100 ml tetrahidrofurano sudedama 3 ml hidrazino. Maišoma kambario temperatūroje 15 minučių, po to reakcijos mišinys filtruojamas per 20 g silikagelio, naudojant eliuentu tetrahidrofuraną. Filtratas išgarinamas ir liekana kristalinama iš eterio, gauta 6.7 g (83%) 5-(2-fluorfenil)-2-hidrazino-7-jod-3H-1,4-benzodiazepino, kurio l.t. 179-181°C.

c) Mišinys 4 g aukščiau minėto hidrazino junginio, 20 ml orto acto rūgšties trietilo esterio, 30 ml toluolo ir 4 g silikagelio virinamas su grįžtamuoju šaldytuvu maišant 3 valandas. Silikagelis nufiltruojamas ir praplaunamas etanolio. Filtratas išgarinamas ir liekana kristalinama iš metileno chlorido ir etilacetato mišinio. Gauta 3,9 g (92%) 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepino, l.t. 235-238°C.

d) Mišinys 1,68 g (4 moliai) 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]-benzodiazepino, 0,88 g (4,8 mmolio) N-propargilftalimido, ml trietilamino, 0,36 g trifenilfosfino, 0,08 g vario jodido ir 40 ml dimetilformamido maišomas ir degazuojamas argono srove 15 minučių. Po to pridedama 0,12 g paladžio acetato ir maišoma argono atmosferoje 16 valandų kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys frakcionuojamas su 200 ml metileno chlorido ir 100 ml sotaus vandeninio natrio bikarbonato tirpalo. Organinis sluoksnis atskiriamas, džiovinamas su natrio sulfatu ir išgarinamas esant sumažintam slėgiui, pabaigoje aceotropiškai su ksilolu. Gautas reakcijos produktas chromatografuojamas per 120 g silikagelio (Merck, 70-230 mesh), naudojant 5% etanolį (pagal tūrį) metileno chloride. Išvalytos reakcijos produkto frakcijos sujungiamos ir išgarinamos, liekana kristalinama iš etilo acetato. Gauta 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-
izoindol-1,3(2H)-diono, l.t. 253-255°C

2 PAVYZDYS

a) 15 ml jodo monochlorido (21 g) dedama į tirpalą 23 g (0,1 molio) (2-aminofenil)(2-chlorfenil)-metanono (E. Peeder and L.H. Šternbach, JAV pat. Nr. 3 371 085; 1968 m. vasario mėn.) 500 ml metileno chlorido, atšaldyto iki -60°C. Šaldant maišoma 5 valandas, po to pašalinama šaldymo vonia ir leidžiama reakcijos mišiniui sušilti iki 0°C. Po to supilama 300 ml vandeninio natrio bisulfito tirpalo, dvifazinė sistema maišoma 10 minučių. Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas su natrio sulfatu ir išgarinamas. Liekana kristalinama iš eterio ir heksano mišinio, gauta 20 g (56%) (2-amino-5-jodfenil)-(2-chlorfenil)-metanono, l.t. 120-122°C.

b) Į 52 g (0,145 molio) (2-amino-5-jodfenil)(2-chlorfenil)-metanono tirpalą 300 ml metileno chlorido, atšaldyto iki 0°C, sudedama 15 ml bromacetilo bromido. Maišant lėtai supiltas 10%-inis vandeninis natrio karbonato tirpalas (150 ml) ir dvifazinė sistema maišoma 30 minučių. Organinis sluoksnis atskirtas, praplautas vandeniu ir išdžiovinamas natrio sulfatu. Tirpalas nufiltruotas ir išgarintas. Liekana perkristalinta iš metileno chlorido ir eterio mišinio, gauta 61 g (90%) 2-brom-N-[2-(2-chlorbenzoil)-4-jodfenil] acetamido, l.t. 150-152°C. Šios

medžiagos 50 g tirpalas 1 litre metileno chlorido supiltas į 800 ml skysto amoniako, šaldant su sausu ledu. Po virinimo su grįžtamuoju šaldytuvu 16 valandų, nutrauktas šaldymas ir leista amoniakui išgaruoti. Likęs tirpalas praplautas vandeniu, išdžiovintas su natrio sulfatu ir išgarintas, esant sumažintam slėgiui. Liekana ištirpinta 1 litre etanolio ir tirpalas kaitintas iki virimo temperatūros su grįžtamuoju šaldytuvu 30 minučių, pridėjus 15 ml acto rūgšties. Surinkti kristalai, išsiskiriantys iš atšaldyto reakcijos mišinio, gauta 38 g (89%) 5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono, kuris lydosi 260-262°C po perkristalinimo iš tetrahidrofurano ir etanolio mišinio.

c) Tirpalas 15,7 g (0,04 molio) 5-(2-chlorfenil)-7-jod-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono 350 ml tetrahidrofurano atšaldytas iki -30°C. Pridėta 4,9 g (0,044 molio) kalio tret-butoksido ir maišyta azoto atmosferoje 30 minučių nuo -10 iki -5°C temperatūroje. Po to pridėta 6,6 ml dietilchlorfosfato ir mišinys maišytas toje temperatūroje dar 30 minučių. Pridėjus 3,4 g acetilhidrazino, be šaldymo maišyta 1 valanda ir supilta 150 ml n-butanolio. Tetrahidrofuranas iš reakcijos mišinio nudistiliuotas per 45 minutes. Liekana frakcionuota su vandeniu ir toluolu. Organinis sluoksnis praplautas rasalu, išdžiovintas su natrio sulfatu ir nugarintas iki mažo tūrio. Surinkti iškritę kristalai, gauta 14 g nešvaraus reakcijos produkto,

kuris valytas chromatografiškai per 250 g silikagelio, eliuuojant 5% (tūrio) etanolio metileno chloride. Išvalytos frakcijos surinktos ir išgarintos. Iškristalinę iš tetrahydrofurano ir etanolio mišinio gauna 8,5 g (49%) 6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]-benzodiazepino, l.t. 290-292°C.

d) Reaguojant 6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a]-[1,4]benzodiazepino su N-propargil-ftalimidu, kaip aprašyta 1d pavyzdyje, susidarė 2-[3-[6-(2-chlorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo-4,3-a][1,4]-benzodiazepin-8-il]-2-propinil]-1H-izoindol-1,3(2H)-diono semihidratas, kuris valytas chromatografiškai ir kristalintas iš metanolio/etilo acetato, gauti nevisai balti milteliai, l.t. 248-250°C.

3 PAVYZDYS

a) Mišinys 1 g 5-(2-fluorfenil)-2-hidrazino-7-jod-3H-1,4-benzodiazepino (žiūr. pvz. 1b), 5 ml ortopropiono rūgšties trietilo esterio ir 10 ml ksilolo kaitintas iki virimo su grįžtamuoju šaldytuvu 1 valandą. Tirpikliai dalinai nugarinti ir likutis praskiestas heksanu. Išskrite kristalai surinkti ir perkristalinti iš metanolio ir etilo acetato mišinio, gauta 1,05 g (97%) 1-etil-6-(2-fluorfenil)-8-jod-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino, l.t. 209-211°C.

b) Mišinys 435 mg (1 mmolio) 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, 0,5ml trietilamino ir 10 ml dimetilformamido maišytas ir degazuotas argono srove 10 minučių. Po to pridėta 30 mg paladžio acetato ir maišyta argono atmosferoje 48 valandas. Reakcijos mišinys frakcionuotas su metileno chloridu ir sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis išdžiovintas ir išgarintas, esant sumažintam slėgiui, pabaigoje acetotropiškai su ksilolu. Liekana chromatografuota su 30 g silikagelio (Merck 70-230mesh), naudotas 5% (pagal tūrį) etanolis metileno chloride. Valytos frakcijos perkristalintos iš etilo acetato ir gauta 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-izoindol-1,3-(2H)-diono semihidrato, l.t. 216-219°C.

4 PAVYZDYS

6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepinas veiktas su 1-(2-propinil)-1H-indol-2,3-dionu [A. Lindquist, P. Lagerstrom and R. Dahlbom, Acta Pharm. Suecica, 9, 99 (1972)] pavyzdyje 3b aprašytu būdu. Reakcijos produktas valytas chromatografiškai su 40-kartiniu silikagelio kiekiu, naudojant 5% (pagal tūrį) etanolį metileno chloride. Perkristalinus iš etilo acetato gauti geltoni kristalai 1-[3-[6-(2-chlorfenil)-1-metil-4H-

[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil]-1H-indol-2,3-diono kristalai, l.t. 210-212°C. Tie kristalai mikroanalizės ir PMR duomenimis turėjo 0,25 moliarinį etilo acetato kiekį.

5 PAVYZDYS

6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepinas veiktas su 2-(2-propinil)-1H-benz[de]-izochinolin-1,3(2H)-dionu taip kaip aprašyta pavyzdyje 3b. Produktas valytas chromatografiškai su 40-kartiniu silikagelio kiekiu, naudojant eliuentu 4% (pagal tūrį) etanolį metileno chloride. Kristalinta iš metileno chlorido ir eterio mišinio bei perkristalinta iš tetrahidrofurano ir etanolio mišinio, gauti bespalviai 2-[3-[6-(2-chlorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il-(2-propinil)-1H-benz[de]-izochinolin-1,3(2H)-diono kristalai, l.t. 213-215°C, PMR spektro ir analizės duomenimis turintys 0,66 moliarinį vandens kiekį.

Acetileninis reakcijos komponentas gautas šiuo būdu:

6,2 g (0,055 molio) kalio tret-butoksido sudėta į tirpalą 9,9 g (0,05 molio) naftilimido tirpalą 50-yje ml dimetilformamido, atšaldyto iki -20°C. Pamaišius šaltyje 1 valandą, supilta 5 ml (0,055 molio) propargilo bromido 20-yje ml dimetilformamido ir mišinys paliktas sušilti iki kambario temperatūros. Po to mišinys šildytas iki 45°C per

VAIP... I...

45 minutes. Atšaldžius pridėta 15 ml ledinės acto rūgšties. Pridėjus vandens, reakcijos produktas iškrito nuosėdų pavidalu. Kieta medžiaga surinkta ir perkristalinta iš etilo acetato, gauta 10 g (84%) bespalvių 2-(2-propinil)-1H-benz[de]izochinolin-1,3(2H)-diono kristalų, l.t. 235-237°C.

6 PAVYZDYS

6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]-benzodiazepinas reagavo su 1-(2-propinil)-1H-benzimidazolu [lit. И.И. Попов, П.В. Ткаченко и А.М. Симонов, Химия гетероциклич. соединений 551, (1973)] analogiškai pavyzdyje 3b aprašytam būdai. Produktas išskirtas chromatografijos būdu su 40-kartiniu silikagelio kiekiu, eliuentu naudotas 5% (pagal tūrį) etanolis metileno chloride. Perkristalinus iš etanolio, gautas bespalvių kristalų pavidalo 8-[3-(1H-benzimidazol-1-il)-1-propinil]-6-(2-chlorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]-benzodiazepino semihidratas, l.t. 165-168°C. Analitiniai ir spektroskopiniai duomenys rodė semihidrato buvimą.

7 PAVYZDYS

6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]-benzodiazepino reakcijoje su 3-(2-propinil)-2,3-dihidro-1,3-benzoksazol-2-onu [lit. A. Lindquist ir kiti, Acta Pharm. Suecica, 9, 99 (1972)] susidarė produktas, kuris chromatografuotas su 40-kartiniu silikagelio kiekiu,

eliuentu naudojant 3% (pagal tūrį) etanolį metileno chloride. Po to kristalinta iš etanolio ir gauti balti 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 kristalai, l.t. 158-160°C.

8 PAVYZDYS

6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepinas reagavo su 1,3-dihidro-1-(2-propinil)-2H-indol-2-onu [lit. A. Lindquist ir kiti, Acta Pharm. Suecica, 9, 99 (1972)] analogišku būdu, kaip aprašyta 3b pavyzdyje. Susidarė produktas, kuris išskirtas ir valytas chromatografuojant su 40-kartiniu silikagelio kiekiu, eliuentu naudojant 5% (pagal tūrį) etanolį metileno chloride. Po to kristalinta iš etanolio ir gautas 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, l.t. 141-143°C, kuris turėjo 0,33 molio etanolio ir 0,66 molio vandens.

9 PAVYZDYS

Mišinys 0,84 g (2 mmolio) 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepino, 0,5 g (2,4 mmolio) 1-(2-propinil)-benz[cd]-indol-2(1H)-ono, 90 mg trifenilfosfino, 20 mg vario (I) jodido, 1 ml trietilamino ir 20 ml dimetilformamido lėtai degazuotas argono srove 15 minučių. Po to pridėta 30 mg paladžio acetato ir mišinys

VALSIT

maišytas argono atmosferoje kambario temperatūroje penkias valandas. Reakcijos mišinys frakcionuotas su metileno chloridu ir sočiu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis išdžiovintas ir išgarintas, o liekana chromatografuota su 40 g silikagelio, eliuentu naudojant 5% (pagal tūrį) etanolį metileno chloride. Išvalytos frakcijos kristalintos iš metanolio ir etilo acetato mišinio, gauti šviesiai geltoni 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)-ono kristalai, l.t. 224-226°C.

Pradinis acetileninis junginys gautas tokiu būdu:

I 8,46 g (5 mmolio) benz-[cd]-indol-2(1H)-ono tirpalą 100 ml dimetilformamido sudėta 6,17 g (0,055 molio) kalio tret-butoksido. Pamašius 10 minučių kambario temperatūroje. pridėta 4,9 ml (0,055 molio) propargilo bromido ir gautas mišinys maišytas kambario temperatūroje 1 valandą. Reakcijos mišinys parūgštintas acto rūgštimi ir frakcionuotas su metileno chloridu ir sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu. Organinis sluoksnis išdžiovintas ir liekana kristalinta iš tetrahidrofurano ir etanolio mišinio. Gauta 8 g (77%) 1-(2-propinil)-benz-/cd/-indol-2(1H)-ono, l.t. 183-186°C. Analizei junginys du kartus perkristalintas iš metileno chlorido ir etilo acetato mišinio, tada l.t. 185-187°C.

DOCUMENTU BUL

10 PAVYZDYS

0,84 g 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino reagavo su 0,53 g (2,6 mmolio) 4-(2-propinil)-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ono [R.N. Prasad ir K. Tietje, Can. J. Chem., 44, 1247 (1966)] analogišku būdu, kaip aprašyta 9 pavyzdyje. Produktas valytas chromatografiškai su silikageliu, eliuuojant 5% etanolio metileno chloride, po to kristalinta iš etilo acetato. Gauta 0,5 g (51%) gelsvų 4-[3-[6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]-benzodiazepino-8-il]-2-propinil]-2H-1,4-benzotiazin-3(4H)-ono kristalų, l.t. 203-206°C. PMR spektro ir analizės duomenimis šiuose kristaluose yra 0,166 moliarinis etilo acetato kiekis.

11 PAVYZDYS

4-[3-[6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]-benzodiazepino-8-il]-2-propinil]-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-onas gautas panašiai kopuliuojant 0,84 g 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]-benzodiazepino-3(4H)-ono [Lindquist ir kiti., Acta Pharm. Suecica, 9, 99 (1972)] kaip aprašyta 9 pavyzdyje. Reakcijos produktas išskirtas ir valytas chromatografiškai, kristalinta iš etilo acetato. Gauta 0,55 g (56%) šviesiai geltonų kristalų, l.t. 238-240°C. Spektru ir analizės duomenimis šiuose kristaluose yra 0,166 moliarinis etilo acetato kiekis.

12 PAVYZDYS

Reaguojant 0,84 g (2 mmol) 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino su 0,48 g (2,6 mmol) 3-(2-propinil)-4(3H)-chinazolinono [J. Maillard ir kiti., Chimie There 3, 202 (1967)], kaip aprašyta 9 pavyzdyje, gaunama 0,6 g (59%) balkšvo reakcijos produkto, kuris perkristalinatas iš etilo acetato. 3-[3-[6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin-8-il]-2-propinil]-4(3H)-chinazolinono, kurio l.t. 199-201°C, kristaluose buvo 1 molis vandens ir 0,166 moliarinis kiekis etilo acetato.

13 PAVYZDYS

3-[3-[6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil]-2-metil-4(3H)-chinazolinonas gautas vykstant 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepino kopuliacijos reakcijai su 2-metil-3-(2-propinil)-4(3H)-chinazolinonu [B. Danielsson, L. Kronberg ir B. Akerman, Acta Pharm. Suecica, 6, 379 (1969)], kaip aprašyta 9 pavyzdyje. Išėiga 57%, perkristalinta iš etilo acetato. l.t. 241-244°C (skylant). Kristaluose yra 0,66 moliarinis vandens kiekis.

14 PAVYZDYS

Reaguojant 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinui su 2,3-dihidro-2-(2-

propinil)-1H-izoindol-1-onu [J.I. Neumeyer, U.N. Mayer, J.A. Richman, F.J. Rosenberg ir D.G. Teiger, J. Med. Chem. 10, 615 (1967)] gautas produktas valytas chromatografiškai, kaip aprašyta 9 pavyzdyje, ir kristalintas iš etilo acetato. Gauti 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, l.t. 165-168°C. Spektrų ir analizės duomenimis šiuose kristaluose yra 0,5 moliarinis vandens kiekis ir pėdsakai etilo acetato.

15 PAVYZDYS

Raceminis 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 gautas 1d pavyzdyje aprašytu būdu, reaguojant 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinui su raceminiu 2,3-dihidro-3-metoksi-2-(2-propinil)-1H-izoindol-1-onu.

Reakcijos produktas negautas kristalų pavidalo, charakterizuotas spektroskopiškai. Analizei junginys nusodintas iš tetrahidrofurano, pridėdant heksano. Gautos amorfinės nuosėdos džiovintos vakuume. BMR (CDCl₃): 2,64 (s, 3, CH₃), 2,96 (s, 3, OMe), 4,1 (d,1) ir 5,54 (d,1) (AB sistema J 7Hz, CH₂), 4,2 (d,1) ir 4,88 (d,1) (AB sistema, J 9Hz, CH₂ propinilo), 6,07 (s, 1, C3-H), 6,9-8,) (m, 11, aromatinis H) m.d.

Reakcijos acetileninis komponentas gautas šiuo būdu:

2 g 2,3-dihidro-3-oksi-2-(2-propinil)-1H-izoindol-1-ono tirpalą 20 ml tionilo chlorido paliktas kambario temperatūroje per naktį. Reagentas išgarintas acetotropiškai su toluolu, esant sumažintam slėgiui. Liekana ištirpinta 20 ml metanolio ir tirpalas apdorotas 5 ml trietilamino. Pakaitinus vandens vonioje 5 minutes, mišinys nugarintas, o liekaną frakcionuota su metileno chloridu ir sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu. Organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas ir išgarintas. Liekana kristalinta iš eterio ir heksano mišinio, gauta 0.8 g raceminio 2,3-dihidro-3-metoksi-2-(2-propinil)-1H-izoindol-1-ono bespalvių kristalų, i.t. 85-87°C.

Pradinė medžiaga gauta šiuo būdu:

Mišinys 10 g N-propargilftalimido ir 2 g natrio borhidrido 100 ml etanolio 15 minučių kaitintas maišant vandens vonioje. Gautas tirpalas sukonzentruotas sumažintame slėgyje iki vieno trečdalis tūrio ir reakcijos produktas kristalintas, pridedant ledo ir sotaus natrio bikarbonato tirpalo. Iškritę raceminiais 2,3-dihidro-3-oksi-2-(2-propinil)-1H-izoindol-1-ono kristalai nufiltruoti, praplauti vandeniu ir sausai nusiurbti. Išdžiovinus vakuume, šių kristalų i.t. 157-159°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 pagamintas analogiškai kaip aprašyta 9 pavyzdyje, vykstant 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino ir 2-(2-propinil)-1,2,4-triazolo-[4,3-a]piridin-3(2H)-ono kopuliacijos reakcijai. Reakcijos produktas valytas įprastiniu būdu chromatografiškai ir kristalintas iš etilo acetato bei etanolio mišinio. Po kristalizacijos iš etanolio gaunti šviesiai geltoni kristalai, l.t. 170-173°C. Kristaluose yra 0,66 moliarinis vandens kiekis.

Reikalingas acetilenas gautas šiuo būdu:

I 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-ono (3,25 g, 2,4 mmolio) tirpalą 75 ml dimetilformamido sudėta kalio tret-butoksidas (3 g, 2,6 mmolio). Maišyta azoto atmosferoje 15 minučių, po to sudėtas propargilo bromidas (2,35 ml, 2,6 mmolio) ir dar maišyta kambario temperatūroje 1 valandą. Tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui, pabaigoje aceotropiškai su ksilolu. Liekana ekstrahuota metileno chloridu ir tirpalas nugarintas. Valyta chromatografiškai ant silikagelio (5%-inis metanolis metileno chloride) ir išvalyta frakcija kristalinta iš metanolio. Gauta 1,7 g bespalviu kristalų pavidalo 2-(2-propinil)[1,2,4]triazolo-[4,3-a]piridin-3(2H)-ono, l.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

VALCONO PATENT

gautas analogiškai kaip aprašyta 9 pavyzdyje, reaguojant 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepinui su 1-(2-propinil)-1H-indazolu [П.В. Ткаченко, И.И. Попов, А.М. Симонов и Ю.М. Медведев Химия гетероциклич. соедин., 11, 1542 (1975)]. Reakcijos produktas išskirtas chromatografiškai ir perkristalintas iš etilo acetato. Gauti gelsvi kristalai, l.t. 148-151°C.

18 PAVYZDYS

Vykstant kopuliacijos reakcijai 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-2-ono [A. Lindquist et al. Acta Pharm. Suecica, 9, 99 (1972)] analogiškai kaip aprašyta 9 pavyzdyje, susidarė 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 hidrato bespalviai kristalai iš etilo acetato, l.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 semihidratas gautas naudojantis 9 pavyzdyje aprašytu būdu, veikiant 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepina su 2-(2-propinil)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ono 1,1-dioksidu [R. Granger ir J. Giroux, Prancūzijos pat. 1273867, 1962 vasaris; C.A. 57, 7285i (1963)]. Produktas išskirtas bei

1962.02.12 PAT.

valytas chromatografiškai ir kristalintas iš metileno chlorido ir etilo acetato mišinio. Gauti bespalviai kristalai, l.t. 238-240°C.

20 PAVYZDYS

Vykiant kopuliaciją 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino su 2-(2-propinil)-tetrahydro-1H-pirolu-1,2-c/-imidazol-1,3(2H)dionu 9 pavyzdyje aprašytomis sąlygomis po chromatografinio valymo ir kristalinimo iš etanolio gauti baltai 2-[3-[6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepin-8-il]-2-propinil]-tetrahydro-1H-pirolu-[1,2-c]-imidazol-1,3(2H)-diono semihidrato kristalai, l.t. 158-161°C.

Acetileninis reakcijos komponentas pagamintas šiuo būdu:

Kalio-t-butoksidas 1,23 g (11 mmol) sudėtas į tirpalą 1,4 g (10 mmol) tetrahydro-1H-pirolu-[1,2-c]-imidazol-1,3(2H)-diono (L-prolino hidantoino) [lit. T. Suzuki, K. Igarachi, K. Hase and K. Tuzimura, Agr. Biol. Chem., 37, 411 (1973)] 20 ml dimetilformamido. Maišyta 10 minučių kambario temperatūroje, sudėta 1 ml (11 mmol) propargilo bromido ir toliau maišyta azoto atmosferoje 2 valandas. Reakcijos mišinys parūgštintas su acto rūgštimi ir išgarintas, esant sumažintam slėgiui. Liekana išmaišyta su metileno chloridu ir nufiltruota. Filtratas išgarintas, liekana

[Vidutinis reikšmės]

chromatografuota su 45 g silikagelio, naudojant 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Gautos išvalytos frakcijos sujungtos ir išgarintos, gautas bespalvės klampios alyvos pavidalo 2-(2-propinil)-tetrahidro-1H-pirollo-[1,2-c]-imidazol-1,3(2H)-dionas. BMR (CDCl_3) : 1,72 (m, 1, C6-H), 1,9-2,4 (m, 3, C6-H, C7-H), 2,22 (t, 1, $J=1,5\text{Hz}$, acetileninis H), 3,24 (m, 1, C5-H), 3,70 (m, 1, C5-H), 4,11 (dd, 1, $J=4\text{Hz}$ ir $3,5\text{Hz}$, C7a-H), 4,23 (d, 2, $J=1,5\text{Hz}$, CH_2) 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-izoindolo-1,3(2H)-dionas gautas reaguojant 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepinui su N-propargiltetrahidro-ftalimidu [lit. W.E. Hahn and A. Sokolowska, Soc. Sci. Lodz. Acta Chim. 18, 187 (1974)] analogiškai kaip aprašyta 1 pavyzdyje. Produktas išskirtas chromatografiškai ir perkristalintas iš etanolio, gauti bespalviai kristalai, t.t. 259-261°C. Analizės duomenimis šiuose kristaluose yra 0,33 moliarinis vandens kiekis.

22 PAVYZDYS

Vykdamt kopuliacija 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino su 3,4-dihidro-4-metil-1-(2-propinil)-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dionu 9



pavyzdyje aprašytomis sąlygomis po chromatografinio valymo ir kristalinimo iš etilo acetato gauti 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, l.t. 179-182°C. Analizės ir BMR duomenimis kristaluose yra 0,16 molio etilo acetato ir 0,66 molio vandens.

Reikalingas acetilenas gautas šiuo būdu:

Propargilo bromidas 2,6 g (22 mmol) sudėtas į mišinį 3,8 g (20 mmol) 3,4-dihidro-4-metil-1H-1,4-benzodiazepin-2,5(2H)-diono [lit. M. Uskokovic and W. Wenner, JAV patentas 3,261.828, 1966m liepos mėn.], 3,4 g bario oksido ir 100 ml dimetilformamido. Maišyta kambario temperatūroje 2 valandas, po to frakcionuotas su vandeniu ir metileno chloridu. Oraganinis sluoksnis atskirtas, praplautas vandeniu, išdžiovintas ir išgarintas. Liekana ištirpinta etilo acetate ir produktas dar perkristalintas iš heksano. Gauti 3,4-dihidro-4-metil-1-(2-propinil-1H-1,4-benzodiazepin-2,5(2H)-diono bespalviai kristalai, l.t. 148-150°C.

23 PAVYZDYS

Vykiant kopuliaciją 6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino su 1-(3-piridiniloksi)-2-propinu [lit. J. Bruhn, J. Zsindely, H. Schmid ir G. Frater, Helv. Chim. Acta 61, 2542 (1978)] 1 pavyzdyje aprašytomis sąlygomis po chromatografinio valymo



ir kristalinimo iš etanolio/eterio gauti bespalviai 6-(2-chlorfenil)-1-metil-8-[3-(3-piridiniloksi)-1-propinil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino kristalai, l.t. 128-130°C. Analizės duomenimis kristaluose yra 0,66 molio vandens.

24 PAVYZDYS

6-(2-Chlorfenil)-1-metil-8-(3-fenoksi-1-propinil)-4H-[1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]-benzodiazepinas gautas vykdant kopuliaciją 6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino su 1-fenoksi-2-propinu kaip aprašyta 1 pavyzdyje. Po chromatografinio išskyrimo ir kristalinimo iš etilo acetato gauti bespalviai kristalai, l.t. 160-162°C.

25 PAVYZDYS

a) Tirpalas 54,8 g 5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ono [NL patentas 7,204,730, 1972 m. lapkritis, Hoffmann-La Roche and Co., AG, Basle] 350 ml acto rūgšties ir 350 ml metanolio paveikta su 64,4 g jodo monochlorido ir 16,2 g natrio acetato. Mišinys maišytas 15 minučių kambario temperatūroje. Po to supiltas tirpalas 65 g natrio bisulfito 350 ml vandens ir maišyta dar 10 minučių. Mišinys neutralizuotas pridedant 500 ml konc. amoniako ir 1 kg ledo. Iškritęs produktas nufiltruotas ir praplautas vandeniu ir etanoliu. Perkristalinus iš tetrahidrofurano/etanolio gauti baltai 5-(2-chlorfenil)-



1,3-dihidro-7-jod-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ono kristalai, l.t. 229-231°C.

b) Mišinys 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 maišytas ir šildytas iki 70-80°C dvi valandas. Atšaldžius iki kambario temperatūros, sudėtas vandens ir sutrupinto ledo mišinys ir maišyta dar 15 minučių. Iškritęs 5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-tionas nufiltruotas, praplautas vandeniu ir nusiurbtas iki sausumo.

c) Mišinys 64,4 g 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 maišytas kambario temperatūroje 30 minučių. Tirpiklis išgarintas sumažintame slėgyje, o liekana maišyta su 275 ml metileno chlorido ir 275 ml vandens 15 minučių. Iškritusi kristalinė medžiaga nufiltruota ir praplauta eteriu ir vandeniu. Šis nevalytas 5-(2-chlorfenil)-2-hidrazino-7-jod-2H-tieno[2,3-e][1,4]-diazepinas sumaišytas su 375 ml etilo acetato, 170 ml trietilortoacetato bei trupučiu para-toluolsulfoninės rūgšties kristalų ir mišinys kaitintas ant garų vonios 30 minučių. Šio proceso metu produktas išsikristalino ir buvo atskirtas atšaldžius. Perkristalinus iš metileno chlorido/etanolio gauti bespalviai 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-

metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepino kristalai, l.t. 254-256°C.

d) Mišinys 0,88 g (2 mmol) 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 mmol) 2-(2-propinil)-1H-benz[de]-izochinolin-1,3(2H)-diono, 1 ml trietilamino, 20 mg vario jodido, 90 mg trifenilfosfino ir 20 ml dimetilformamido buvo degazuotas lėta argono srove 15 minučių. Tada sudėta 30 mg paladžio acetato ir mišinys maišytas kambario temperatūroje argono atmosferoje 20 valandų. Plonasluoksnės chromatografijos duomenimis reakcija praktiškai pasibaigia po 5 valandų. Reakcijos mišinys frakcionuotas su metileno chloridu ir sočiu vandeniniu natrio bikarbonatu. Organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas natrio sulfatu ir išgarintas esant sumažintam slėgiui, pabaigoje acetropiškai su ksilolu, kad būtų pašalinti dimetilformamido likučiai. Liekana chromatografuota su 40 g silikagelio, eluentu naudojant 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Išvalytos frakcijos sujungtos ir išgarintos. Iškristalinus iš metanolio/etilo acetato gauta 0,58 g (53%) 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)-diono, l.t. 188-192°C. Taip pat rasta kita kristalų modifikacija, l.t. 252-254°C.

156

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-indolo-2,3-dionas buvo pagamintas vykdant kopuliaciją 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepino su 1-(2-propinil)-1H-indolo-2,3-dionu [lit. A. Lindquist et al., Acta Pharm. Suecica 9, 99 (1972)]. Išskirta chromatografiškai ir kristalinta iš metanolio/etilo acetato, gauti oranžiniai kristalai, t.t. 185-190°C. prie 130-140°C putoja. Šiuose kristaluose analizės ir spektrų duomenimis buvo moliarinis etilo acetato kiekis.

27 PAVYZDYS

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-(2-propinil)-benz[cd]indol-2(1H)-onu, analogiškai kaip aprašyta 25d pavyzdyje, po chromatografinio valymo ir lėtos kristalizacijos iš etilo acetato gauti geltoni kristalai, t.t. 202-205°C. Šiuose kristaluose analizės duomenimis buvo 0,75 molio vandens. Veikiant šį produkta etanoliniu vandenilio chloridu ir pridėjus etilo acetato gautas kristalinis 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[cd]indol-2(1H)-ono hidrochloridas, t.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-2-il]-2-propinil]-1,3-dihidro-2H-indol-2-onas pagamintas 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 [lit. A. Lindquist et al., Acta Pharm. Suecica, 9, 99 (1972)] kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Medžiaga buvo išskirta chromatografiškai ir iškristalinta iš etilo acetato, gauti gelsvi kristalai, l.t. 203-206°C. Šiuose kristaluose BMR-spektro ir analizės duomenimis buvo 0,66 moliarinis vandens kiekis ir pėdsakai etilo acetato.

29 PAVYZDYS

Vykiant kopuliacija 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepino su 1-(2-propinil)-1H-benzimidazolu [lit. И.И. Попов и др. Химия гетероцикл. соединений, 551 (1973)] susidarė po chromatografinio išskyrimo ir kristalizacijos iš etanolio/heksano baltai kristalai, l.t. 215-217°C. 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 kristaluose remiantis analizės duomenimis buvo 0,66 moliarinis vandens kiekis.

VALSTYBINIS PATENTŲ BIŪRO

30 PAVYZDYS

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 pagamintas, vykdam kopuliaciją 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepino su 2-(2-propinil)-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3(2H)-onu kaip aprašyta 25 pavyzdyje. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant eliuentu 7,5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Iškristalinus iš etanolio gauta 0,55 g (55%) geltonų kristalų, kurių t.t. 220-223°C. Analizės ir BMR spektro duomenimis tuose kristaluose buvo 0,25 moliarinis etanolio kiekis.

31 PAVYZDYS

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-benzizotiazol-3(2H)-ono 1,1-dioksidas pagamintas reaguojant 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinui su 2-(2-propinil)-1,2-benzizotiazol-3(2H)-ono 1,1-dioksidu [lit. R. Granger and J. Giroux. Prancūzijos patentas 1,273,867 1962 vasaris] 25d pavyzdyje aprašytu būdu. Medžiaga išskirta chromatografiškai ir iškristalinta iš etilo acetato, gauti bespalviai kristalai, t.t. 232-234°C.

32 PAVYZDYS

Vykiant kopuliacijai 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepino su 1-(3-piridiniloksi)-2-propinu [lit. J. Bruhn J. Zsindely, H. Schmidt and G. Frater, Helv. Chim. Acta 61, 2542 (1978)] 25d pavyzdyje aprašytomis sąlygomis gauta po įprastinio chromatografinio išskyrimo dervos pavidalo medžiaga, kurioje buvo 4-(2-chlorfenil)-9-metil-1-(3-piridiniloksi)-1-propinil]-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas, kuris nesikristalino ir buvo charakterizuotas tik spektroskopiškai. BMR (CDCl₃): 2,72 (s, 3, Me) 4,95 (s, 4, CH₂; C₆-H), 6,8 (s, 1, C₃-H), 7,2-7,6 (m, 6, aromatinis H), 8,26 (m, 1) ir 8,36 (platus s, 1) piridino C₂ ir C₆-H) m.d.

33 PAVYZDYS

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 buvo pagamintas 25d pavyzdyje aprašytu būdu, 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-(2-propinil)-1H-indazolu [lit. П.В. Ткаченко и др. Химия гетероцикл. соедин., 1542 (1975)]. Produktas išskirtas ir išvalytas chromatografiškai, perkristalintas iš etilo acetato/eterio. Gauti balsvi kristalai, t.t. 170-173°C.

34 PAVYZDYS

Vykiant kopuliacijos reakciją 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino su 1-(2-propinil)-1H-indolu [lit. Hubert and H. Reimlinger, J. Chem. Soc. C. 606 (1968)] analogiškai kaip aprašyta 9 pavyzdyje, po chromatografijos ir kristalinimo iš etilo acetato/eterio gauti balsvi 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, l.t. 167-169°C.

35 PAVYZDYS

Reaguojant 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinui su 3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(2-propinil)-1H-purino-2,6-dionu [lit. J.W. Daly, W.L. Padgett and M.T. Shamim, J. Med. Chem. 29, 1305, (1986)] po chromatografinio valymo ir kristalinimo iš metileno chlorido/etanolio gauti balsvi 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-1H-purino-2,6-diono kristalai, l.t. 290-292°C. Analizės duomenimis kristaluose buvo 0,75 moliarinis vandens kiekis.

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 pagamintas vykiant 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino ir 2-(3-butin-1-

il)-1H-izoindol-1,3-(2H)-diono kopuliacijos reakcija [lit. K.J. Hoffmann, P. Stenberg, C. Ljunggren, U. Svensson, J.L.G. Nilsson, O.Erikson, A. Hartkoorn and R. Lunden, J. Med. Chem. 18, 278 (1975)] 1 pavyzdyje aprašytu būdu. Produktas išskirtas chromatografiškai ir iškristalintas iš etanolio, gauti bespalviai kristalai, t.t. 128-130°C (putoja). Analizės ir spektrų duomenimis šiuose kristaluose buvo moliarinis etanolio kiekis.

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 pagamintas 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 [lit. A. Lindquist et al., Acta Pharm. Suecica, 9, 99 (1972)] 25d pavyzdyje aprašytu būdu. Po chromatografinio išskyrimo produktas perkristalintas iš etilo acetato, gauti gelsvi kristalai, t.t. 190-192°C. Paveikus etanoliniu vandenilio chloridu, susidarė kristalinis hidrochloridas, t.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-purino-2,6-dionas pagamintas kopuliuojant 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-

triazolo[4,3-a][1,4]diazepiną su 3,7-dihidro-3,7-dimetil-1-(2-propinil)-1H-purino-2,6-dionu [lit. J.W. Daly, W.L. Padgett and M.T. Shamim, J. Med. Chem. 29, 1305 (1986)] 25d pavyzdyje aprašytu būdu. Produktas išskirtas chromatografiškai ir perkristalintas iš etilo acetato, gauti geltoni kristalai, t.t. 277-280°C.

39 PAVYZDYS

Reaguojant 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinui su 3,7-dihidro-1,3-dimetil-7-(2-propinil)-1H-purino-2,6-dionu [lit. J.W. Daly, W.L. Padgett and M.T. Shamim, J. Med. Chem. 29, 1305 (1986)], po to chromatografiškai išskyrus ir iškristalinus iš etilo acetato/etanolio gauti geltoni 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-purino-2,6-diono kristalai, t.t. 229-232°C. Analizės ir spektru duomenimis šiuose kristaluose buvo 0,125 moliarinis etilo acetato kiekis.

40 PAVYZDYS

Vykiant 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 kopuliacija, kaip aprašyta 25d pavyzdyje, po to chromatografuojant ir kristalinant iš etilo acetato susidarė šviesiai geltoni 2-[4-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-

triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-3-butinil]-1H-benz[de]-izochinolin-1,3(2H)-diono kristalai, l.t. 175-179°C. Taip pat stebėta aukščiau besilydanti kristalų modifikacija, kurios l.t. 227-229°C.

Acetileninis reakcijos komponentas pagamintas taip:

Mišinys 6 g (0,03 mol) 1H-benz[de]izochinolin-1,3(2H)-diono, 4 g (0,0355 mol) kalio t-butoksido, 9g (0,04 mol 4-toziloksi-1-butino [lit. G. Eglinton and M.C. Whiting, J. Chem. Soc. 3650 (1950)] ir 150 ml dimetilformamido kaitintas maišant ant vandens vonios 1,5 valandos. Po to buvo pašalinta didžioji tirpiklio dalis, esant sumažintam slėgiui, o likusi suspensija nufiltruota. Filtratas praskiestas vandeniu, produkto nuosėdos nufiltruotos ir ištirpintos metileno chloride. Tirpalas išdžiovintas, praleistas per silikagelį, naudojant eliuentą metileno chloridą. Frakcijos, turinčios svarų produktą, surinktos ir išgarintos. Perkristalinus iš metileno chlorido/etanolio gautos bespalvių adatų pavidalo 2-(3-butin-1-il)-1H-benz[de]izochinolin-1,3(2H)-dionas, l.t. 191-193°C.

41 PAVYZDYS

a) Mišinys 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 jodido, 1,5 ml trietilamino ir 60 ml dimetilformamido maišytas ir degazuotas su lėta argono srove 10 minučių. Tada sudėtas trimetilsililacetilenas, 1,2 ml, ir

VAN DER WOUDE, F. J., *et al.*: 1987, 'The prevalence of rheumatoid arthritis in the Netherlands', *Lancet* **i**, 60-62.

b) 1 2,3 g 6-(2-fluorfenil)-1-metil-8-
[[(trimetilsilil)-etinil]-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-
benzodiazepino tirpalą 50 ml etanolio supiltas natrio
hidroksidas, 1 ml 10 N. Mišinys maišytas argono atmosferoje
ir kambario temperatūroje 1 valandą, po to frakcionuotas su
metileno chloridu ir sočiu natrio bikarbonato tirpalu.
Organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovinas ir išgarintas.
Liekana nufiltruota per silikagelio sluoksnį, naudojant
eluentu 5% etanolį metileno chloride. Filtratas išgarintas
ir liekana perkristalinta iš etilo acetato/heksano, susidarė
bespalviai 8-etinil-6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-
triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino kristalai, t.t. 258-
260°C.

c) Mišinys 316 mg (1 mmol) 8-etinil-6-(2-fluorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino, 200 mg (1,25 mmol) 5-brompirimidino, 45 mg trifenilfosfino, 10 mg vario jodido, 0,5 ml trietilamino ir 10 ml dimetilformamido maišytas ir degazuotas 10 minučių lėta argono srove. Tada sudėta 15 mg paladžio acetato ir maišyta argono atmosferoje 24 valandas. Reakcijos mišinys frakcionuotas su vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir metileno chloridu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu, išdžiovinatas ir išgarintas, pabaigoje acetotropiškai su ksilolu. Liekana chromatografuota per 20 g silikagelio (Merck, 70-230 mesh), naudojant 5% etanolį metileno chloride. Išvalytos organinės frakcijos sujungtos ir išgarintos, o liekana kristalinta iš etilo acetato. Gauti baltai 6-(2-fluorfenil)-1-metil-8-(5-pirimidinil)etinil-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino kristalai, t.t. 143-146°C.

42 PAVYZDYS

a) Panašiu būdu pagamintas 6-(2-chlorfenil)-1-metil-8-(trimetilsilil)etinil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas, vykdant kopuliacijos reakciją 6-(2-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino su trimetilsililacetilenu 41a aprašytu būdu. Produktas išskirtas chromatografiškai ir iškristalintas iš etilo acetato/heksano, gauti bespalviai kristalai, t.t. 243-245°C.

b) 6-(2-Chlorfenil)-8-etinil-1-metil-4H-[1,2,4]-
 triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas gautas kaip aprašyta 41b
 pavyzdyje, veikiant 6-(2-chlorfenil)-1-metil-8-[(trimetil-
 silil)etinil]-4H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepiną
 natrio hidroksidu etanolyje. Produktas iškristalintas iš
 etanolio, susidarė bespalviai kristalai, t.t. 304-306°C.

c) 6-(2-Chlorfenil)-1-metil-8-(2-tieniletinil)-4H-
 [1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas pagamintas
 kopuliuojant 6-(2-chlorfenil)-8-etinil-1-metil-4H-[1,2,4]-
 triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepiną su 2-jodtiofenu kaip
 aprašyta 41c pavyzdyje. Produktas išskirtas ir išvalytas
 chromatografiškai, perkristalintas iš etilo acetato ir gauti
 kristalai, kurių t.t. 160-163°C. Analizės ir spektru
 duomenimis šiuose kristaluose buvo 0,25 moliarinis etilo
 acetato kiekis ir moliarinis vandens kiekis.

43 PAVYZDYS

a) Reaguojant 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-
 tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinui su
 trimetilsililacetilenu kaip aprašyta 41a pavyzdyje, po
 chromatografinio išskyrimo ir kristalinimo iš etilo acetato
 heksano susidarė baltai 4-(2-chlorfenil)-9-metil-2-
 [(trimetilsilil)etinil]-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo
 [4,3-a][1,4]diazepino kristalai, kurių t.t. 135-138°C.

PALESTINIAN
 1977

b) Veikiant 4-(2-chlorfenil)-9-metil-2-[(trimetil-sili)etinil]-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-diazepiną su natrio hidroksidu etanolyje ir išvalius chromatografiškai bei perkristalinus iš metanolio/etilo acetato gauti bespalviai 4-(2-chlorfenil)-2-etinil-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepino kristalai, t.t. 232-233°C.

c) Misinys 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 jodido, 1 ml trietilamino, 0,38 g 1-jodnaftalino ir 10 ml dimetilformamido buvo degazuotas 10 minučių lėta argono srove. Sudėjus 15 mg paladžio acetato, misinys maišytas argono atmosferoje 2 valandas kambario temperatūroje. Po to reakcijos misinys ispiltas į sotų natrio bikarbonato tirpalą ir leda. Nuosėdos nufiltruotos, praplautos vandeniu ir ištirpintos metileno chloride. Tirpalas išdžiovintas ir išgarintas, o liekana chromatografuota per 15 g silikagelio, naudojant 25% (tūris/tūris) heksano tetrahidrofurane. Turinčios produktą išvalytos frakcijos sujungtos, išgarintos, o liekana iškristalinta iš etilo acetato/heksano, gauti baltai 4-(2-chlorfenil)-2-[(1-naftil)etinil]-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepino kristalai, t.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]diazepinas reagavo su 1-(2-propinil)-2(1H)chinolinonu [lit. A.Lindquist et al., Acta Pharm. Suecica, 9, 99 (1972)] kaip aprašyta pavyzdyje 25d. Produktas išskirtas chromatografuojant per 50 g silikagelio, naudojant 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride ir išvalytas dar kartą chromatografuojant per 50 g silikagelio, eliuuojant tetrahidrofuranu. Perkristalinus iš etilo acetato/metanolio gauti baltai 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}-2-(1H)-chinolinono kristalai. t.t. 162-165°C. Analizės duomenimis šiuose kristaluose buvo 0,5 moliarinis vandens kiekis.

45 PAVYZDYS

Mišinys 33 g (0,075 mol) 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepino, 21 g (0,113 mol) 3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinono [lit. A.Lindquist et al., Acta Pharm. Suecica, 9, 99 (1972)], 0,75 g trifenilfosfino, 0,2 g vario iodido, 60 ml trietilamino ir 600 ml dimetilformamido buvo maišomas ir degazuojamas argono srove 30 minučių. Tada sudėta 0,225 g paladžio acetato ir mišinys maišytas kambario temperatūroje azoto atmosferoje 3 dienas. Mišinys išpiltas į 2,5 l šaltaus natrio bikarbonato tirpalą ir ledą. Pamaišius 15 minučių, nuosėdos nufiltruotos, praplautos vandeniu ir nusiurbtos. Ši

medžiaga ištirpinta metileno chloride ir tirpalas plautas su bikarbonato tirpalu ir išdžiovintas su natrio sulfatu. Tirpiklis pašalintas, esant sumažintam slėgiui, o liekana ištirpinta šildant etilo acetate. Įdėjus kristalizacijos "centrą" ir atšaldžius, išsikristalinęs produktas surinktas ir perkristalintas iš metanolio/etilo acetato. Gauti baltai 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)-chinolinono kristalai, l.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 sureagavo su 2,3-dihidro-2-(2-propinil)-1H-benz[de]izochinolin-1-onu 25d pavyzdyje aprašytomis sąlygomis. Produktas išskirtas chromatografijai naudojant 40 kartinį kiekį silikagelio ir eliuuojant su tetrahidrofuranu. Frakcijos, kuriose buvo tikslinis junginys, sujungtos ir rechromatografuotos per 30 kartinį silikagelio sluoksnį, naudojant 5% (tūris/tūris) etanoli metileno chloride. Išvalytos frakcijos sujungtos ir iškristalintos iš metanolio/etilo acetato, gauti gelsvi 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 kristalai, l.t. 205-210°C skylant. Analizės ir spektru duomenimis šiuose kristaluose buvo 0,66 moliarinis vandens kiekis.

Reikalingas propargilo darinys pagamintas šiuo būdu:

Mišinys 2 g 2-(2-propinil)-1H-benz[de]izochinolin-1,3(2H)-diono, 0,75 g natrio borhidrido, 50 ml etanolio ir 50 ml tetrahidrofurano buvo kaitintas ant verdančio vandens vonios, kol galutinai ištirpo. Tada sudėta papildomai 0,25g natrio borhidrido ir tetrahidrofuranas buvo nugarintas ant verdančio vandens vonios per 30 minučių. Likęs mišinys atšaldytas, praskiestas su vandens ir ledo mišiniu, buferintas su acto rūgštimi ir praskiestas su vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Po maišymo su ledu iškritęs i nuosėdas produktas nufiltruotas, nusiurbtas iki sausumo ir ištirpintas apytikriai 250 ml metileno chlorido. Tirpalas išdžiovintas ir išgarintas, o liekana išmaišyta su metileno chloridu/heksanu. Kristalai surinkti ir praplauti eteriu, gauta 0,67 g 2,3-dihidro-3-hidroksi-2-(2-propinil)-1H-benz[de]izochinolin-1-ono, kuris buvo redukuotas toliau aprašytu būdu.

0,3 g natrio borhidrido mažomis porcijomis sudėta i maišomą 0,6 g aukščiau minėto tarpinio junginio tirpalą 6 ml trifluoracto rūgšties. Praėjus 15 minučių reakcijos laiko, mišinys frakcionuotas su ledu, amonio hidroksidu ir metileno chloridu. Organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas ir išgarintas. Likusi kristalinė liekana chromatografuota per 30 g silikagelio, naudojant 10% (tūris/tūris) etilo acetatą metileno chloride. Išvalytos frakcijos sujungtos ir perkristalintos iš etilo acetato/heksano, gauti bespalviai

2,3-dihidro-2-(2-propinil)-1H-benz[de]izochinolin-1-ono kristalai, l.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 reagavo su 1,3-dihidro-1-metil-3-(2-propinil)-2H-benzimidazol-2-onu 25d pavyzdyje aprašytomis sąlygomis. Produktas išskirtas chromatografuojant per 50 kartinį kiekį silikagelio, eliuentu naudojant tetrahidrofuraną. Sujungtos homogeninės frakcijos iškristalintos iš etanolio, gauti šviesiai geltoni 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, l.t. 188-191°C.

Reikalingas acetilenas pagamintas toliau aprašytu būdu.

2,1 g (18,5 mmol) kalio tret-butoksido sudėta į 2,5 g (16,9 mmol) 1,3-dihidro-1-metil-2H-benzimidazol-2-ono tirpala 25 ml dimetilformamido. Pamašius azoto atmosferoje 15 minuciu, sudėta 2,21 g (18,5 mmol) propargilo bromido ir mišinys maišytas kambario temperatūroje 30 minučių. Po to praskiestas ledo ir vandens mišiniu, nuosėdos nufiltruotos, praplautos vandeniu ir sausai nusiurbtos. Nevalytas produktas praleistas per silikagelį, naudojant eliuacijai 10% (tūris/tūris) etilo acetatą metileno chloride. Gauti bespalviai 1,3-dihidro-1-metil-3-(2-propinil)-2H-benzimidazol-2-ono kristalai, l.t. 110-112°C.

48 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su rac-2a,3,4,5-tetrahidro-2a-(2-propinil)benz[cd]indol-2(1H)-onu 9 pavyzdyje aprašytomis sąlygomis. Produktas išskirtas chromatografuojant per 50-kartinį silikagelio kiekį, eliucijai naudojant 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Išvalytos frakcijos buvo sujungtos ir išgarintos, o liekana iškristalinta iš etilo acetato/eterio. Gauti bespalviai rac-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, t.t. 215-217°C.

Reikalingas propargilo junginys gautas taip:

4.94 g (0,044 mol) kalio tret-butoksido sudėta į 6,92 (0,04 mol) rac-2a,3,4,5-tetrahidrobenz[cd]indol-2(1H)-ono tirpalą 50 ml dimetilformamido. Pamašius 15 minučių azoto atmosferoje, sudėta 5.23 g arba 3.9 ml propargilo bromido ir dar maišyta 30 minučių. Mišinys praskiestas su vandeniu ir iedu, mosėdos nufiltruotos, praplautos su vandeniu ir sausai nusiarbtos. Po to ištirpinta metileno chloride, tirpalas išdžiovinas ir išgarintas. Liekana iškristalinta iš etilo acetato, gautas nesvarus produktas rac-2a,3,4,5-tetrahidro-2a-(2-propinil)benz[cd]indol-2(1H)-onas, t.t. 174-177°C, po perkristalinimo iš etilo acetato t.t. 177-180°C.

49 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 5-(2-propinil)-5H-karbazolu [lit. J.L. Dumont et al., Bull. Soc. Chim. Fr. 1197, (1967)] 25d pavyzdyje aprašytomis sąlygomis. Produktas valytas chromatografiškai, naudojant 60-kartini silikagelio kiekį ir 5% (tūris/tūris) etanoli metileno chloride. Sujungtos išvalytos frakcijos nesikristalino ir klampi derva buvo pervesta į kristalini dihidrochloridą, veikiant pertekliumi etanolinio vandenilio chlorido etanolio/etilo acetate. Gauti geltoni 2-[3-(9H-karbazol-9-il)-1-propinil]-4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepino dihidrochlorido kristalai, t.t. 180-184°C.

50 PAVYZDYS

Mišinys 44 g (0,1 mol) 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 mol) 5-(2-propinil)-6(5H)-fenantridinono [lit. R.F. Cookson et al., J. Heterocyclic Chem., 9, 475 (1972)], 1 g trifenilfosfino, 0,25 g vario jodido, 80 ml trietilamino ir 800 ml dimetilformamido 30 minučių buvo degazuotas lėta argono srove. Po to sudėta 0,3 g paladžio acetato ir mišinys maišytas argono atmosferoje kambario temperatūroje 4 dienas. Netirpi dalis pašalinta filtruojant per celitą, o filtraras sukonzentruotas, esant sumažintam slėgiui, iki apytikriai 400 ml. Šis tirpalas išpiltas į 2 l maišomo sotaus

vandeninio natrio bikarbonato. Po 10 minučių nuosėdos nufiltruotos, praplautos vandeniu ir sausai nusiurbtos. Kieta medžiaga frakcionuota su 2 l metileno chlorido, turinčio 5% (tūris /tūris) etanolio ir natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis išdžiovintas su natrio sulfatu, nufiltruotas ir dalinai nugarintas. Po praskiedimo su 500 ml etilo acetato, tirpalas sukonzentruotas ant verdančio vandens vonios, po to iškrito produkto kristalai. Atšaldžius kristalai surinkti, praplauti etilo acetatu ir eteriu. Gauta 56,5 g produkto. Analitinis pavyzdys perkristalintas iš etanolio, po to iš tetrahidrofurano/etilo acetato ir gauti baltai 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)-ono kristalai, t.t. 247-249°C.

51 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 6-(2-propinil)-5H-dibenz[c,e]azepin-5,7(6H)-dionu [lit. J.R. Grunder et al., J. Pharm. Sci., 62, 1204 (1973)], esant 25d pavyzdyje aprašytoms sąlygoms. Produktas valytas chromatografiškai, naudojant 50-kartini silikagelio pertekliu ir 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Išvalytos frakcijos sujungtos, išgarintos ir liekana iškristalinta iš etanolio/etilo acetato. Gauti baltai 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-

VAF

5,7(6H)-diono kristalai, l.t. 220-223°C. Analizės ir spektrų duomenimis kristaluose buvo 0,166 moliarinis etilo acetato kiekis.

52 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su rac-2a,3,4,5-tetrahidro-2a-metil-1-(2-propinil)-benz[c,d]-indol-2(1H)-onu 25d pavyzdyje aprašytomis salygomis. Produktas valytas chromatografiškai, naudojant 50-kartini silikagelio pertekliu ir eliuenta 5% (tūris/tūris) etanolio metileno chloride. Sujungtos frakcijos išgarintos, liko derva, kuri nesikristalino, tačiau, paveikus pertekliumi etanolinio vandenilio chlorido ir etilo acetatu, susidarė kristalinis dihidrochloridas. Analizės ir spektrų duomenimis kristaluose buvo 0,33 moliarinis etanolio kiekis. Blankiai geltonu 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}-2a,3,4,5-tetrahidro-2a-metilbenz[c,d]-indol-2(1H)-ono dihidrochlorido kristalai l.t. 175-178°C.

Propargilo pradinė medžiaga susintetinta taip:

4,94 g (0,044 mol) kalio tret-butoksido sudėta į 6,92 (0,04 mol) rac-2a,3,4,5-tetrahidrobenz[cd]indol-2(1H)-ono tirpala 150 ml dimetilformamido. Pamašius 15 minučių azoto atmosferoje, sudėta 6,24 g arba 2,75 ml (0,044 mol) metilo jodido ir dar maišyta 30 minučių. Po praskiedimo vandeniu ir

ledu ekstrahuota metileno chloridu. Ekstraktai išdžiovinti su natrio sulfatu ir išgarinti. Liekana chromatografuota per silikagelį, naudojant 10 % (tūris/tūris) etilo acetatą metileno chloride. Išvalytos frakcijos sujungtos, išgarintos ir liekana iškristalinta iš eterio. Gauta 3,2 g bespalvių rac-2a,3,4,5-tetrahidro-2a-metilbenz[c,d]indol-2(1H)-ono kristalų, l.t. 148-150°C.

2,5 g (13,3 mmol) šios medžiagos ištirpinta 20 ml dimetilformamido. Tirpalas paveiktas 1,65 g (14,7 mmol) kalio tret-butoksido ir maišytas azoto atmosferoje 15 minučių. Po to sudėta 1,75 g arba 1,31 ml (14 mmol) propargilo bromido ir dar maišyta kambario temperatūroje 30 minučių. Reakcijos mišinys praskiestas su ledu ir sočiu natrio bikarbonato tirpalu. Nuosėdos nufiltruotos, praplautos vandeniu ir sausai nusiurbtos. Ištirpintos metileno chloride ir išdžiovintas tirpalas nufiltruotas per silikagelio sluoksnį. Filtratas išgarintas, liekana iškristalinta iš etilo acetato/heksano. Gauti bespalviai rac-2a,3,4,5-tetrahidro-2a-metil-1-(2-propinil)benz[c,d]-indol-2(1H)-ono kristalai, l.t. 127-130°C.

53 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-iod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 3-fenoksi-1-propinu 25d pavyzdyje aprašytomis sąlygomis. Produktas valytas chromatografiškai, naudojant 50-kartinį silikagelio

perteklių ir eliuentą 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Sujungtos frakcijos išgarintos, liko derva, kuri nesikristalino, tačiau paveikus pertekliumi etanolinio vandenilio chlorido ir etilo acetatu, susidarė kristalinis dihidrochloridas. Blankiai geltonų 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 kristalų t.t. 148-151°C, putojant. Atlikta analizė dėl hidrato.

54 PAVYZDYS

Mišinys 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)-chinazolindiono [lit. B. Danielsson et al., Acta Pharm. Suecica, 2, 167 (1965)], 90 mg trifenilfosfino, 20 mg vario jodido, 2 ml trietilamino ir 50 ml dimetilformamido buvo degazuota argonu 10 minučių. Po to sudėta 30 mg paladžio acetato ir mišinys pakaitintas iki 90-95°C per 30 minučių, maišant argono atmosferoje. Temperatūra 90-95°C laikyta 15 minučių ir didžioji dalis dimetilformamido nugarinta, esant sumažintam slėgiui. Liekana frakcionuota su metileno chloridu ir sočiu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis išdžiovintas ir išgarintas, pabaigoje acetotropiškai su ksilolu. Liekana chromatografuota per 30 g silikagelio, eliuuojant tetrahidrofuranu/heksanu 4:1. Išvalytos frakcijos sujungtos, išgarintos ir gauta derva iškristalinta iš etanolio. Gauti 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, l.t. 167-170°C. Analizės ir spektrų duomenimis šiuose kristaluose buvo 0,5 moliarinis vandens kiekis.

55 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 5-(2-propinil)-5H-dibenz[b,e]azepin-6,11-dionu 25d pavyzdyje aprašytomis sąlygomis. Produktas valytas chromatografiškai, naudojant 50-kartini silikagelio perteklių ir eliuenta tetrahidrofurana/heksana 4:1. Derva, likusi išgarinus sujungtas išvalytas frakcijas, iškristalinta iš etilo acetato. Gauti 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, l.t. 245-247°C. Analizės ir spektrų duomenimis šiuose kristaluose buvo 0,33 moliarinis etilo acetato kiekis.

Pradinė acetileninė medžiaga gauta taip:

2,5 g kalio tret-butoksido sudėta į 4,5 g 5H-dibenz[b,e]azepin-6,11-diono suspensija 50 ml dimetilformamido. Pamaišius azoto atmosferoje 30 minučių, supilta 20 ml propargilo bromido ir dar maišyta kambario temperatūroje 1 valanda. Reakcijos mišinys parugštintas acto rūgštimi ir praskiestas vandeniu. Nuosėdos nufiltruotos ir sausai nusiurbtos. Kieta medžiaga ištirpinta metileno

chloride. Tirpalas išdžiovintas ir išgarintas, o liekana chromatografuota per 120 g silikagelio, naudojant eliuentu metileno chloridą. Išvalytos frakcijos sujungtos, išgarintos ir iškristalinta iš eterio/heksano. Gauti bespalviai 5-(2-propinil)-5H-dibenz[b,e]azepin-6,11-diono kristalai, l.t. 117-118°C.

56 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 6-chloro-4-(2-propinil)-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-onu [lit. P. Rao et al. Indian J. Chem. 24 B. 1120 (1985)] kaip aprašyta 25d pavyzdyje, tik reakcijos laikas padidintas iki 72 valandų. Produktas valytas chromatografiškai, naudojant 100-kartini silikagelio (Merck 230-400 mesh) perteklių ir eliuenta 10% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Išvalytos frakcijos sujungtos, išgarintos ir iškristalintos iš etilo acetato. Gauti 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-1,4-benzoksazin-3(4H)-ono kristalai, l.t. 202-205°C.

57 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 1,4-dihidro-1-(2-propinil)-3,1-benzoksazin-2-onu kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Produktas valytas chromatografiškai, naudojant 50-kartini

silikagelio perteklių ir eliuentą 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride ir dar chromatografuotas su 30-kartiniu silikagelio pertekliumi, eliucijai naudojant tetrahidrofuraną/heksaną 4:1. Išvalytos frakcijos išgarintos ir liekana iškristalinta iš metanolio/etilo acetato. Gauti balsvi 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, t.t. 173-176°C. Analizės duomenimis šiuose kristaluose buvo 0,33 moliarinis vandens kiekis.

Reikalingas acetilenas susintetintas tokiu būdu.

3,9 g (34,6 mmol) kalio tret-butoksido sudėta į 4,7 g (31 mmol) 1,4-dihidro-3,1-benzoksazin-2-ono tirpalą 30 ml dimetilformamido. Pamašius 15 minučių azoto atmosferoje, sudėta 4,1 g arba 3,1 ml propargilo bromido ir dar maišyta kambario temperatūroje 30 minučių. Reakcijos mišinys praskiestas su sočiu natrio bikarbonato tirpalu ir susidares produktas nufiltruotas, praplautas vandeniu ir sausai nusiurbtas. Liekana ištirpinta metileno chloride ir tirpalas praleistas per silikagelio sluoksnį.

Filtratas išgarintas ir liekana iškristalinta iš metanolio, gauti bespalviai 1,4-dihidro-1-(2-propinil)-3,1-benzoksazin-2-ono kristalai, t.t. 123-125°C.

58 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazol[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 2-etinilpiridinu kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Produktas valytas chromatografiškai, naudojant 50-kartinį silikagelio perteklių ir eliuentą 5 % (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Frakcijos, homogeniškos pagal plonasluoksne chromatografiją, buvo sujungtos ir išgarintos. Liekana iškristalinta iš etilo acetato ir perkristalinta iš tetrahidrofurano/metanolio, gautas baltų kristalų pavidalo 4-(2-chlorfenil)-9-metil-2-[2-(2-piridinil)etinil]-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas, t.t. 153-155°C.

59 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 2-(2-propinil)-1(2H)-izochinolinonu kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 50-kartinį silikagelio perteklių ir eliuentą tetrahidrofurana/heksana 4:1. Plonasluoksnės chromatografijos atžvilgiu svarios frakcijos buvo sujungtos ir išgarintos. Liekana iškristalinta iš etanolio/etilo acetato, gauti 2-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]-2-propinil]-1(2H)-izochinolinono bespalviai kristalai, t.t. 148-150°C. Remiantis analizės duomenimis kristalai turėjo 0.66 moliarinį vandens kiekį.

Reikalingas acetilenas buvo paruoštas kaip aprašyta:

Izokarbostirilo 1g (7 mmol) tirpalas 40 ml dimetilformamide reagavo su 0,86 g (7,7 mmol) kalio tret-butoksido. Pamašius azoto atmosferoje 30 minučių, buvo sudėtas 0,7 ml propargilo bromido, po to maišyta kambario temperatūroje 1 valandą. Reakcijos mišinys buvo parūgtintas su acto rūgštimi ir praskiestas vandeniu. Nusėdęs produktas nufiltruotas, praplautas su vandeniu ir sausai nusiurbtas. Liekana išvalyta chromatografiškai, naudojant 30 g silikagelio ir eliuentą 5 % (tūris/tūris) etanolį metileno chloride bei perkristalinant iš eterio, gauti 2-(2-propinil)-1(2H)-izochinolino bespalviai kristalai, t.t. 104-105°C.

60 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 1,3-dihidro-1-fenil-3-(2-propinil)-2H-benzimidazol-2-onu kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 50-kartinį silikagelio perteklių ir eliuentą 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Svarios frakcijos sujungtos ir išgarintos, o liekana iškristalinta iš metanolio/etilo acetato bei perkristalinta iš metanolio, gauti 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

balti kristalai, l.t. 176-179°C. Analizės duomenimis šiuose kristaluose buvo 0,66 moliarinis vandens kiekis.

Reikalingas propargilo darinys susintetintas taip:

Kalio tret-butoksidas 1,76 g (15,7 mmol) sudėtas į 1,3-dihidro-1-fenil-2H-benzimidazol-2-oną, 3 g (14,2 mmol), tirpalą 30 ml dimetilformamido ir mišinys maišytas azoto atmosferoje 15 minučių. Po to sudėtas propargilo bromidas, 1,4 ml (15 mmol), ir dar maišyta 30 minučių kambario temperatūroje bei 15 minučių ant verdančio vandens vonios. Produktas nusodintas praskiedžiant su šaltu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, nufiltruotas, praplautas su vandeniu ir sausai nusiurbtas. Ištirpintas metileno chloride, tirpalas praleistas per silikagelio sluoksnį, vartojant metileno chloridą. Filtratas išgarintas, o liekana iškristalinta iš metileno chlorido/etilo acetato, gauti bespalviai 1,3-dihidro-1-fenil-3-(2-propinil)-2H-benzimidazol-2-on kristalai, l.t. 145-147°C.

61 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 6,8-dichlor-3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinonu kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Produktas valytas chromatografiškai, naudojant 50-kartini silikagelio perteklių ir elientą tetrahidrofuraną/heksaną 4:1. Plonasluoksnės chromatografijos atžvilgiu homogeninės frakcijos buvo

sujungtos ir išgarintos. Liekana iškristalinta iš etilo acetato, gauti 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, t.t. 163-165°C.

Reikalingas propargilo darinys gautas kaip aprašyta:

Mišinys 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 buvo kaitinamas ant verdančio vandens vonios 45 minutes, po to maišytas papildomai valanda nekaitinant. Produktas nusodintas pridėjus ledo bei vandens ir surinktas filtruojant. Kieta medžiaga ištirpinta metileno chloride, tirpalas išdžiovintas bei išgarintas. Liekana iškristalinta iš eterio/heksano, gauti bespalviai 6,8-dichlor-3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinono kristalai, t.t. 92-95°C.

Pradinė medžiaga gauta toliau aprašytu būdu:

Tirpalas 6 g 3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono 50 ml skruzdžių rūgšties ir 50 ml koncentruotos druskos rūgšties buvo sudėta į 75 ml 1,2-dichloretano, prisotinto su chloru. Mišinys maišytas lede 30 minučių. Chloras leistas 5 minutes, toliau maišyta šaltyje 2 valandas. Tada supilta į ledą, pašarinta su amonio hidroksidu bei ekstrahuota su metileno chloridu. Ekstraktai išdžiovinti bei išgarinti, o liekana valyta chromatografiškai, naudojant 300 g

silikagelio ir eliuentą 8 % (tūris/tūris) etilo acetatą metileno chloride. Sujungtos švarios frakcijos iškristalintos iš eterio, gauti bespalviai 6,8-dichlor-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, l.t. 145-146°C.

62 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 3,4-dihidro-2-(2-propinil)-1(2H)-izochinolinonu [lit. W.Schneider et al. Arch. Pharm., 291, 560 (1958)] kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 50-kartini silikagelio perteklių ir eliuentą tetrahidrofuraną/heksaną 4:1. Išvalytos frakcijos sujungtos ir išgarintos, o liekana iškristalinta iš etilo acetato, gauti bespalvai 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}-3,4-dihidro-1(2H)-izochinolinono kristalai, l.t. 164-166°C.

63 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 7-fluor-4-(2-propinil)-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-onu kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 50-kartinį silikagelio perteklių ir eliuentą 4% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Geros frakcijos buvo sujungtos ir išgarintos, o liekana iškristalinta iš etilo acetato, gauti bespalviai 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}-7-fluor-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-ono kristalai, l.t. 215-217°C.

Reikalingas propargilo junginys gautas kaip aprašyta:

Mišinys 1,7 g 7-fluor-2,4-dihidro-1,4-benzoksazin-3-ono, 2 g bario oksido, 1,3 ml propargilo bromido bei 40 ml dimetilformamido kaitinti ant verdančio vandens vonios 45 minutes. Atšaldytas reakcijos mišinys praskiestas su vandeniu ir nusodintas produktas surinktas filtruojant. Produktas ištirpintas metileno chloride, o tirpalas praplautas su vandeniu, išdžiovintas bei išgarintas. Liekana iškristalinta iš eterio/heksano, gauti bespalviai 7-fluor-4-(2-propinil)-2H-1,4-benzoksazin-3(4H)-ono kristalai, l.t. 98-100°C.

64 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 1,2,3,4-tetrahidro-9-(2-propinil)-9H-karbazolu 25d pavyzdyje aprašytomis sąlygomis. Produktas išskirtas chromatografiškai naudojant 50-kartinį silikagelio perteklių ir eliuojant 8% (tūris/tūris) etanolio metileno chloride. Išvalytą produktą turinčios frakcijos sujungtos ir išgarintos, produktas iškristalintas iš etanolio. Gauti 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, l.t. 164-166°C. Analizės ir spektrų duomenimis šiuose kristaluose buvo 0,66 moliarinis etanolio kiekis.

Reikalingas propargilo junginys susintetintas toliau aprašytu būdu.

3,6 g (33 mmol) kalio tret-butoksido sudėta į 5 g (30 mmol) 1,2,3,4-tetrahidro-9H-karbazolo tirpalą 50 ml dimetilformamido. Pamašius 45 minutes azoto atmosferoje, sudėta 3,9 g arba 2,9 ml (33 mmol) propargilo bromido ir maišyta 30 minučių kambario temperatūroje, po to 45 minutes ant verdančio vandens vonios. Atšaldytas reakcijos mišinys praskiestas vandeniu ir produktas ekstrahuotas eteriu. Ekstraktai praplauti vandeniu, išdžiovinėti su natrio sulfatu ir išgarinti. Liekana praleista per silikagelio sluoksnį, naudojant metileno chloridą/heksaną 1:1. Frakcijos, kuriose buvo mažiau poliarinis produktas, sujungtos ir išgarintos. Liekana iškristalinta iš heksano, gauti bespalviai 1,2,3,4-tetrahidro-9-(2-propinil)-9H-karbazolo kristalai, l.t. 74-76°C.

65 PAVYZDYS

Mišinys 0,88 g (2 mmol) 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 mmol) 10-(2-propinil)-9(10H)-akridinono [lit. A.R. Katritzky et al. J. Org. Chem. 50, 852 (1985)], 80 mg trifenilfosfino, 20 mg vario jodido, 5,6 ml trietilamino ir

50 ml dimetilformamido buvo degazuotas argonu 10 minučių. Tada sudėta 25 mg paladžio acetato ir mišinys kaitintas 80-90°C 30 minučių. Produktas nusodintas pridedant sotaus natrio bikarbonato tirpalo ir nufiltruotas. Kieta masė ištirpinta metileno chloride, tirpalas išdžiovintas ir išgarintas. Liekana chromatografuota per 50 g silikagelio, naudojant eliuacijai 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Išvalytos frakcijos sujungtos ir išgarintos, o liekana iškristalinta iš etanolio. Gauti geltoni 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, t.t. 175-180°C, putojant. Šie kristalai turėjo moliarinius vandens ekvivalentus.

66 PAVYZDYS

4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 3,8-dichlor-5-(2-propinil)-6(5H)-fenantridinonu 25d pavyzdyje aprašytomis sąlygomis, tačiau pabaigoje reakcijos mišinys buvo kaitintas 5 minutes 90-95°C. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 50-kartinį silikagelio perteklių ir eliuentą tetrahidrofurano/heksano 4:1. Išvalytos frakcijos sujungtos, išgarintos ir iškristalintos iš tetrahidrofurano/etilo acetato. Gauti bespalviai 3,8-dichloro-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 kristalai, t.t. 218-220°C.

WAL. 11.11.77

Šiam eksperimentui propargilo darinys buvo pagamintas toliau aprašytu būdu:

Mišinys 5 g (19 mmol) 3,8-dichlor-6-(5H)-fenantridinono, 3,2 g (21 mmol) bario oksido ir 1,9 ml (21 mmol) propargilo bromido 40 ml dimetilformamido buvo kaitinamas ant verdančio vandens vonios 1 valandą. Atvėsinus produktas nusodintas pridedant vandens, nufiltruotas bei praplautas su vandeniu. Po to ištirpintas metileno chloride, tirpalas išdžiovintas bei išgarintas. Liekana valyta chromatografiškai, naudojant 150 g silikagelio ir eliuenta 10 % (tūris/tūris) heksaną metileno chloride. Frakcijos, turinčios produktą, buvo sujungtos bei išgarintos. Kietos medžiagos pavidalo liekana perkristalinta iš etanolio, gauti bespalviai 3,8-dichlor-5-(2-propinil)-6(5H)-fenantridinono kristalai, t.t. 248-250°C.

67 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su fenilacetilenu 25d pavyzdyje aprašytomis sąlygomis. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 50-kartini silikagelio pertekliu ir eliuentą 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Sujungtos išvalytos frakcijos išgarintos, o liekana iškristalinta iš etilo acetato, gauti bespalviai 4-(2-chlorfenil)-9-metil-2-feniletinil)-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepino kristalai, t.t. 215-217°C.

68 PAVYZDYS

Mišinys 0,84 g (2 mmol) 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino, 0,48 g (2,6 mmol) 3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinono, 80 mg trifenilfosfino, 20 mg vario jodido, 1,5 ml trietilamino ir 50 ml dimetilformamido buvo degazuota su argonu 10 minučių. Tada buvo sudėtas paladžio acetatas, 25 mg, ir toliau maišoma 18 valandų. Tirpiklis buvo išgarintas, esant sumažintam slėgiui, o liekana frakcionuota su metileno chloridu ir sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas, išgarintas, liekana valyta chromatografiškai, naudojant 50 g silikagelio ir eliuenta 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Sujungtos išvalytos frakcijos iškristalintos iš etilo acetato, gauti 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-2(1H)-chinolinono kristalai, t.t. 236-237°C.

69 PAVYZDYS

6-(2-Fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas reagavo su 4-tenil-1-butinu 3b pavyzdyje aprašytais sąlygomis. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 40-kartini silikagelio perteklių ir eliuenta 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Sujungtos išvalytos frakcijos išgarintos, o liekana iškristalinta iš etilo acetato, šaldant sausu ledu

ir perkristalinta iš etilo acetato/eterio/heksano, gauti bespalviai 6-(2-fluorfenil)-1-metil-8-(4-fenil-1-butinil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino kristalai, t.t. 125-128°C.

70 PAVYZDYS

a) Mišinys 5g 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 buvo kaitinamas ant verdančio vandens vonios, esant azoto srovei, kad būtų nudistiliuotas metileno chloridas. Tada buvo sudėta 100 ml toluolo ir kaitinama ant verdančio vandens vonios dar 30 minučių. Mišinys frakcionuotas su metileno chloridu bei šviesu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinė fazė atskirta, išdžiovinta ir išgarinta. Liekana iškristalinta iš eterio bei perkristalinta iš etanolio, gauti bespalviai 6-(2-fluorfenil)-1-(trifluorfenil)-8-jod-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepino kristalai, t.t. 202-204°C.

b) Mišinys 0,94g (2 mmol) 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-(trifluormetil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino, 0,55g (3 mmol) N-propargilftalimido, 80 mg trifenilfosfino, 20 mg vario jodido, 0,6 ml trietilamino ir 50 ml dimetilformamido buvo degazuotas su argonu 10 minučių. Tada sudėta 25 mg paladžio acetato ir mišinys maišytas 3 dienas kambario temperatūroje. Produktas nusodintas.

praskiedžiant su natrio bikarbonatu ir nufiltruotas. Ištirpintas metileno chloride ir tirpalas praplautas su bikarbonato tirpalu, išdžiovintas ir išgarintas. Liekana valyta chromatografiškai, naudojant 40 g silikagelio ir eliuentą 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Sujungtos geros frakcijos išgarintos ir liekana iškristalinta iš etilo acetato, gauti bespalviai 2-{3-[6-(2-fluorfenil)-1-(trifluormetil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil}-1H-izoindol-1,3(2H)-diono kristalai, t.t. 204-206°C.

71 PAVYZDYS

a) Tirpalas 2.9 g (13 mmol) N-benziloksikarbonil-L-alanino 15-oje ml tetrahidrofurano buvo atšaldytas iki -40°C. Sudėta 2,7 g (13 mmol) fosforo pentachlorido ir mišinys maišytas 30 minučių -30°C. Tada sudėtas tirpalas 3,41 g (10 mmol) 2-(2-fluorbenzoil)-4-jodanilino 50-yje ml metileno chlorido ir dar maišyta 15 minučių 0-10°C. Sudėjus 10% vandenini natrio karbonato tirpalą dviejų fazių mišinys maišytas šioje temperatūroje dar 30 minučių. Ekstrahuota su eteriu. Ekstraktai praplauti su natrio karbonato tirpalu ir vandeniu, išdžiovinti bei išgarinti. Liekana praleista per silikagelio sluoksnį su metileno chloridu. Filtratas išgarintas, o liekana iškristalinta iš etanolio, gauti bespalviai (S)-{2-[2-(2-fluorbenzoil-4-jodfenil)amino]-1-metil-2-oksoetilkarbamininės rūgšties fenilmetilo esteris, t.t. 159-161°C; $[\alpha]_D^{25} = -10.35^\circ$ ($c = 0,985$ CH₂Cl₂).

b) (S)-{2-[2-(2-fluorbenzoil)-4-jodfenil]-amino}-1-metil-2-oksoetil-karbamininės rūgšties fenilmetilio esterio. 11 g. ir 30 ml acto rūgšties mišinys, turintis 30% vandenilio bromido, buvo maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Reakcijos mišinys frakcionuotas su vandeniu ir eteriu. Vandeninė fazė praplauta su eteriu ir pašarinta pridėdant ledo ir amoniako. Nusodinta medžiaga ekstrahuota su metileno chloridu, o ekstraktai išdžiovinti ir išgarinti. Liekana kaitinta 50 ml etanolio, turinčiame 5 ml acto rūgšties, verdančio vandens vonioje 15 minučių. Tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui, o liekana frakcionuota su metileno chloridu ir 10% vandeniniu natrio karbonato tirpalu. Organinė fazė išdžiovinta ir išgarinta, o liekana iškristalinta iš etilo acetato bei perkristalinta iš metileno chlorido/etilo acetato, gauti bespalviai (S)-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-3-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono kristalai. t.t. 223-225°C; $d_4^{20} = +100.79^\circ$ ($c = 0.9891$ CH₂Cl₂).

c) Tirpalas 2 g (5.07 mmol) (S)-5-(2-fluorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-3-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono 60-vie ml tetrahidrofurano buvo atšaldytas iki -30°C, tada sudėta 0,57 g (5.7 mmol) kalio terc-butoksido. Mišinys maišytas azoto atmosferoje 30 minučių, kol temperatūra pakilo iki 5°C. Sudėtas dietilchlorfosfatas 1,03 g (6,5 mmol) ir dar maišyta 30 minučių nešaldant. Sudėjus 0,54 g (7.2 mmol) acetilhidrazido mišinys dar maišytas 30 minučių kambario

temperatūroje. Tada sudėta 75 ml butanolio, o tetrahidrofuranas nudistiliuotas. Įdėti keli acto rūgšties lašai, o dalis butanolio taip pat nudistiliuota. Reakcijos mišinys išgarintas, esant sumažintam slėgiui, o liekana frakcionuota su metileno chloridu ir sočiu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas ir išgarintas, o liekana valyta chromatografiškai, naudojant silikagelį ir eliuenta 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Iškristalinius medžiaga, gauta iš sujungtų išvalytų frakcijų, iš etilo acetato/heksano gauti bespalviai (S)-6-(2-fluorfenil)-8-iod-1,4-dimetil-4H-[1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]benzodiazepino kristalai, t.t. 142-145°C: $[\alpha]_D^{20} = +50.38^\circ$ ($c = 0.9964$ CH₂Cl₂).

a) (S)-6-(2-Fluorfenil)-8-iod-1,4-dimetil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas reagavo su 3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinonu kaip aprašyta 68 pavyzdyje. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 50-kartini silikagelio perteklių ir eliuenta 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Sujungtos išvalytos frakcijos išgarintos, o liekana labai lėtai iskristalinta iš etanolio/eterio, gauti bespalviai (S)-1-(3-[6-(2-fluorfenil)-1,4-dimetil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil)-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, t.t. 155-160°C, putojant. Remiantis analitiniais ir spektru duomenimis

šiuose kristaluose buvo tiek vandens, tiek etanolio. $[\alpha]_D^{25} = +87,5^\circ$ ($c = 1,0091$ CH_2Cl_2).

72 PAVYZDYS

a) N-benziloksikarbonil-L-alanino 29 g tirpalas 100-e ml tetrahidrofurano buvo atšaldytas iki -40°C . Sudėta 27 g fosforo pentachlorido ir maišyta dar 30 minučių -30°C . Sudėtas 23,7 g (0,1 mol) 2-amino-3-(2-chlorbenzoil)tiofeno tirpalas 400 ml metileno chloride ir mišinys maišytas dar 15 minučių $0-10^\circ\text{C}$. Užpilta 300 ml 10% vandeninio natrio karbonato tirpalo ir dvifazis mišinys maišytas 30 minučių $0-10^\circ\text{C}$. Praskiedus eteriu atskirtas organinis sluoksnis, praplauta su natrio karbonato tirpalu, išdžiovinta ir išgarinta. Liekana iškristalinta iš etanolio,idedant kristalizacijos centra. Kristalizacijos centrai (seeds) gauti chromatografuojant 2 g pavyzdžio su 60 g silikagelio ir naudojant eliuenta 10 % (tūris/tūris) etilo acetata metileno chloride. Svarios frakcijos iškristalintos iš eterio/heksano, perkristalinta iš etanolio, gauti bespalviai (S)-{2-[3-(2-chlor-benzoil)-2-tienil]amino}-1-metil-2-oksoetilkarbamininės rūgšties fenilmetilo esterio kristalai, l.t. $133-135^\circ\text{C}$: $[\alpha]_D^{25} = -26,92^\circ$ ($c = 0,9546$ CH_2Cl_2).

b) Tirpalas 22 g (S)-{2-[3-(2-chlorbenzoil)-2-tienil]amino}-1-metil-2-oksoetilkarbamininės rūgšties fenilmetilo esterio 75-se ml acto rūgšties, esant 30% vandenilio bromido, buvo paliktas kambario temperatūroje 3

valandas. Reakcijos mišinys buvo frakcionuotas su vandeniu ir eteriu. Vandeninė fazė praplauta su eteriu ir pašarinta, pridedant ledo ir amonio hidroksido. Nusodinta medžiaga ekstrahuota su metileno chloridu. Ekstraktai išdžiovinti ir išgarinti, o liekana ištirpinta 500 ml toluolo. Pridėjus 66 g silikagelio mišinys maišytas ir virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 3 valandas, atskiriant susidariusi vandenį. Nufiltruotas silikagelis ir gerai praplauta su metanoliu. Filtratas išgarintas, o liekana praleista per 200 g silikagelio, vartojant eliuentą etilo acetatą/metileno chloridą 1:1. Produktas iškristalintas iš metileno chlorido/heksano bei perkristalintas analizei iš eterio, gautas (S)-5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-3-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-onas, t.t. 200-203°C: $n_D^{20} = -0.40$ ($c = 1.0185 \text{ CH}_2\text{Cl}_2$).

c) Mišinys 7,7 g (26,5 mmol) (S)-5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-3-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-onas, 50 ml metanolio, 60 ml acto rūgšties, 8,61 g (53 mmol) jodo monochlorido bei 2,17 g (26,5 mmol) natrio acetato maišytas aplinkos temperatūroje 15 minučių. Pridėtas 9 g natrio bisulfito tirpalas vandenyje, norint sumažinti reagento perteklių. Reakcijos mišinys pašarintas, pridedant ledo ir amonio hidroksido. Nusodinta medžiaga surinkta, praplauta vandeniu ir šunsai nusiurbta. Perkristalinta iš metanolio/etilo acetato, gauti bespalviai (S)-5-(2-

chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-3-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ono kristalai, l.t. 235-237°C.

d) Mišinys 2,08 g (5 mmol) (S)-5-(2-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-3-metil-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ono. 1,25 g fosforo pentasulfido. 1,3 g natrio bikarbonato ir 40ml diglimo maišytas azoto atmosferoje 80-90°C 6 valandas. Sudėtas vanduo ir ledas, po to mišinys maišytas 15 minučių. Kietos medžiagos nufiltruotos. praplautos su vandeniu ir sausai nusiurbtos. Susidares tionas toliau išdžiovinas vakuumė 50°C, gauta 2,6 g nešvarios medžiagos, kuri toliau reagavo kaip aprašyta:

Nešvarus tionas maišytas su 1,3 ml bevandenio hidrazino 30-yle ml tetrahidrofurano 30 minučių kambario temperatūroje. Tirpiklis išgarintas, esant sumažintam slėgiui, o liekana maišyta su 15 ml vandens bei 15 ml metileno chlorido. Kristalinis hidrazino darinys nufiltruotas, praplautas su vandeniu bei eteriu, sudėta 13 ml etilo acetato ir 6,5 ml trietilortoacetato. Šis mišinys kaitintas verdančio vandens vonioje 30 minučių, o susidare kristalai atšaldžius nufiltruoti. Produktas perkristalintas iš metileno chlorido/metanolio, gauti bespalviai rac-4-(2-chlorfenil)-2-jod-6,9-dimetil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepino kristalai, l.t. 262-264°C. Kristalai buvo optiskai neaktyvūs, tai rodė įvykusio pilno racemizacija.

e) rac-4-(2-Chlorfenil)-2-jod-6,9-dimetil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 5-(2-propinil)-6(5H)-fenantridinonu 25d pavyzdyje aprašytomis sąlygomis. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 50-kartinį silikagelio perteklių ir eliuentą 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Produktas iškristalintas iš etanolio, gauti gelsvi rac-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, i.t. 182-186°C. putojant. Analizės duomenimis šie kristalai turėjo moliarinį vandens kiekį.

73 PAVYZDYS

Mišinys 1.1 g (2 mmol) 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-chlorperoksi-benzoinės rūgšties 100-e ml metileno chlorido paliktas kambario temperatūroje 20 valandų. Tirpalas praplautas su 10% vandeniniu natrio karbonato tirpalu, išdžiovintas bei išgarintas. Liekana iškristalinta iš metanolio/etilo acetato, gauti balsvi 5-{3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin-5-oksido-2-il]-2-propinil}-6(5H)-fenantridinono kristalai, i.t. 260-270°C skylant.

74 PAVYZDYS

Mišinys 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-oksido-2-il]-2-

propinil}-6(5H)-fenantridinono. 25 ml acto rūgšties anhidrido ir 30 ml piridino buvo kaitinami verdančio vandens vonioje 3 valandas argono atmosferoje. Reagentai pašalinti, esant sumažintam slėgiui, o liekana valyta chromatografiškai, naudojant 30 g silikagelio ir eliuentą 3% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Išvalytos frakcijos, turinčios 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 buvo sujungtos ir išgarintos. Liekana nesikristalino, bet buvo charakterizuota tiksliai spektroskopiškai. BMR (CDCl₃): 2.36 (s, 3, OAc), 2.68 (s, 3, 9-Me), 5.43 (s, 2, -CH₂-), 6.78 (s, 2, C₆-H ir tienil-H), 7,2-8,6 (m, 12, aromatinis H) m.d.

75 PAVYZDYS

Tirpalas 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-yje ml šilto metanolio reagavo su 2 ml 3 N natrio hidroksido tirpalu. Po 15 minučių reakcijos mišinys buvo parūgštintas acto rūgštimi bei frakcionuotas su metileno chloridu ir vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinė fazė atskirta, išdžiovinta bei išgarinta. Liekana valyta chromatografiškai, naudojant 25 g silikagelio (Merck 230-400 mesh) ir eliuentą 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Po eliuacijos nedidelio kiekio perdirbto rac-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, l.t. 225-230°C, (iš metanolio/etilo
acetato) frakcijos, turinčios rac-5-{3-[4-(2-chlorfenil)-
6-hidroksi-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]-
[1,4]diazepin-2-il]-2-propinil}-6(5H)-fenantridinoną, buvo
sujungtos ir išgarintos. Liekana iškristalinta iš
metanolio/etilo acetato, gauti bespalviai kristalai, l.t.
255-258°C.

76 PAVYZDYS

6-(2-Fluorfenil)-8-iod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-
a][1,4]benzodiazepinas reagavo su rac-2-etinil-3,4-dihidro-
2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-6-oliu [lit. H. Maver et
al., Helv. Chim. Acta, 67, 650 (1963)] kaip aprasyta 25d
pavyzdyje. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant
50-kartini silikagelio pertekliu ir eliuenta 5%
(tūris/tūris) etanolio metileno chloride. Turinčios produkto
išvalytos frakcijos buvo sujungtos ir išgarintos. Liekana
iškristalinta iš etanolio/etilo acetato, gauti bespalviai
rac-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-olio kristalai, l.t. 265-267°C.

77 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-iod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f]-
[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su rac-2-
etinil-3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopiran-6-oliu

Handwritten signature and date

kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Produktas valytas chromatografiškai, naudojant 50-kartinį silikagelio perteklių ir 5% eliuentą (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Sujungtos išvalytos frakcijos išgarintos, o liekana iškristalinta iš etilo acetato, gauti bespalviai rac-2-[[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-2-il]etinil]-3,4-dihidro-2,5,7,8-tetrametil-2H-1-benzopirano-6-olio kristalai, t.t. 155-160°C, putojant. Analizės bei spektriniais duomenimis šiuose kristaluose buvo 1.5 moliarinis vandens kiekis.

78 PAVYZDYS

a) Kario tret-butoksido 0,8 g tirpalas 20-vje ml tetrahidrofurano ir 15 ml tret-butanolio bei 0,6 ml trietilfosfito buvo atšaldyta iki -30°C maišant argono atmosferoje. Sudėtas 0,8 g 6-(2-fluorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]benzodiazepino tirpalas 5 ml dimetilformamido ir maišyta dar 1 valanda -20°C iki -10°C. Paleidus deguonies srovę, mišinys maišytas dar valanda šioje temperatūroje. Reakcijos mišinys buvo parugstintas, pridėdant acto rūgšties, bei frakcionuotas su natrio karbonato tirpalu ir metileno chloridu, turinčiu 10% (tūris/tūris) etanolio. Organinis sluoksnis išdžiovintas bei išgarintas, o liekana iškristalinta iš metileno chlorido/etilo acetato bei perkristalinta iš etanolio, gauti bespalviai rac-6-(2-fluorfenil)-4-hidroksi-8-jod-1-metil-4H-

[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino kristalai, l.t. 258-260°C.

b) Mišinys 0,435 g (1 mmol) rac-6-fluorfenil)-4-hidroksi-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]benzodiazepino, 3 ml tionilo chlorido ir 20 ml metileno chlorido maišytas kambario temperatūroje 2 valandas. Išgarinus, esant sumažintam slėgiui, liekana ištirpinta 20 ml metanolio, o tirpalas paveiktas su 3 ml trietilamino. Pakaitinus verdančio vandens vonioje 5 minutes, mišinys išgarintas iki sausumo, o liekana frakcionuota su metileno chloridu bei vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Organinis sluoksnis išdžiovinamas ir išgarintas, o liekana iškristalinta iš etilo acetato, gauti bespalviai rac-6-(2-fluorfenil)-8-jod-4-metoksi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino kristalai, l.t. 240-242°C. Analitinis pavyzdys buvo perkristalintas iš metanolio/etilo acetato, l.t. 243-244°C.

c) rac-6-(2-Fluorfenil)-8-jod-4-metoksi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas reagavo su 3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinonu kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 50-kartinį silikagelio perteklių ir eluentą 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Sujungtos išvalytos frakcijos išgarintos, o liekana iškristalinta iš etilo acetato/eterio, gauti bespalviai rac-1-{3-[6-(2-fluorfenil)-4-metoksi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]-

[1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil}-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, i.t. 155-160°C. Šie kristalai turėjo 0.33 moliarinius ekvivalentus vandens.

79 PAVYZDYS

6-(2-Fluorfenil)-1-(trifluormetil)-8-jod-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas reagavo su 3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinonu kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Produktas valytas chromatografiškai, naudojant 50-kartini silikagelio perteklių ir eliuentą 5% (tūris/tūris) etanoli metileno chloride. Išvalytos frakcijos buvo sujungtos ir išgarintos, o liekana iškristalinta iš etilo acetato, gauti bespalviai 1-(3-[6-(2-fluorfenil)-1-(trifluormetil)-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil}-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, i.t. 193-196°C.

80 PAVYZDYS

rac-6-(2-Fluorfenil)-4-hidroksi-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas reagavo su 3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinonu kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 50-kartini silikagelio perteklių ir eliuentą 5% (tūris/tūris) etanoli metileno chloride. Sujungtos svarios frakcijos buvo išgarintos, o liekana iškristalinta iš metanolio/etilo acetato, gauti bespalviai rac-1-(3-[6-(2-fluorfenil)-4-hidroksi-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil}-3,4-dihidro-2(1H)-

chinolinono kristalai, l.t. 253-255°C, skylant. Sie kristalai turėjo moliarinius ekvivalentus vandens.

81 PAVYZDYS

4-(2-Chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]-triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas reagavo su 1'-(2-propinil)spiro[ciklopentan-1,3'-[3H]indol]-2'-(1'H)-onu kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 50-kartinį silikagelio perteklių ir eliuentą 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Sujungtos švarios frakcijos buvo išgarintos, o liekana pervesta į kristalini dihidrochlorida, veikiant etanolinio vandenilio chlorido pertekliumi etanolyje/etilo acetate. Susidarė šviesiai gelšvi 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)spiro[ciklopentan-1,3'-[3H]indol]-2(1'H)-ono dihidrochlorido kristalai, l.t. 173-176°C, putojant, ir remiantis analizės bei spektru duomenimis turėjo du moliarinius ekvivalentus vandens bei 0,66 moliarinius ekvivalentus etanolio.

Pradinis propargilo darinys, naudotas šiame eksperimente, buvo gautas tokiu būdu:

Kalio tret-butoksidas, 0.37 g (3.3 mmol), buvo sudėtas į 0.56 g (3 mmol) spiro[ciklopentan-1,3'-[3H]indol-2'-(1'H)-ono [lit. R. J. Owellen, J. Org. Chem. 39, 69 (1974)] tirpala 10-yje ml dimetilformamido. Mišinys maišytas 15

minučių, sudėtas propargilo bromidas 0,3 ml, tada dar maišytas 30 minučių. Tada reakcijos mišinys frakcionuotas su ksilolu ir sočiu natrio bikarbonato tirpalu. Organinė fazė išdžiovinta bei išgarinta, o liekana valyta chromatografiškai, naudojant 20 g silikagelio ir eliuenta metileno chlorida. Sujungtos išvalytos frakcijos išgarintos, o liekana iškristalinta iš eterio/heksano, gauti bespalviai 1'-(2-propinil)spiro[ciklopentan-1,3'-[3H]indol-2'-(1'H)-ono kristalai, t.t. 109-111°C.

82 PAVYZDYS

Mišinys 0,5 g (1 mmol) 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)-chinolinono ir 0,34 g (2 mmol) m-chlorperoksibenzoinės rūgšties 30-vyje ml metileno chlorido buvo paliktas kambario temperatūroje per naktį. Po to praplautas su 10% vandeniniu natrio karbonato tirpalu, išdžiovintas ir išgarintas. Liekana valyta chromatografiškai, naudojant 20 g silikagelio (200-400 mesh) ir eliuenta 5% (tūris/tūris) etanoli metileno chloride. Sujungtos išvalytos frakcijos išgarintos, o liekana iškristalinta iš etilo acetato ir perkristalinta iš metanolio/etilo acetato, gauti bespalviai 1-(3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a]-[1,4]diazepin-2-oksido-2-il]-2-propinil)-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, t.t. 225-230°C. skviant. Remiantis

VALSTYBINIS PATENTAS

spektriniaus bei analizės duomenimis šiuose kristaluose buvo 0,166 moliarinis etilo acetato kiekis.

83 PAVYZDYS

a) 3,4 g meta-chlorperoksibenzoinės rūgšties buvo sudėta į 4,4 g 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepino tirpalą 200 ml metileno chlorido. Palaikius kambario temperatūroje tamsoje 18 valandų praplauta su 10% vandeniniu natrio karbonato tirpalu. Organinė fazė buvo išdžiovinta su natrio sulfatu, nufiltruota ir išgarinta. Liekana buvo iškristalinta iš tetrahidrofurano/metanolio/etilo acetato, gauta 3,3 g nešvaraus produkto. Pastarasis valytas per silikagelio sluoksnį, naudojant 10% (tūris/tūris) metanolį metileno chloride. Eliuatas išgarintas, o liekana iškristalinta iš tetrahidrofurano/metanolio, gauti baltai 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo-[4,3-a][1,4]diazepin-5-oksido kristalai, t.t. 280-283°C, skylant.

b) 73 pavyzdyje aprašytas produktas gautas vykdomant kopuliaciją 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5-oksido su 5-(2-propinil)-6(5H)-fenantridinonu kaip aprašyta 25d pavyzdyje.

84 PAVYZDYS

Mišinys 1 g 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-5-oksido, 25 ml piridino ir 15 ml acto rūgšties anhidrido buvo kaitinamas verdančio vandens vonioje 4 valandas. Mišinys išgarintas, esant sumažintam slėgiui, pabaigoje aceotropiškai su ksilolu. Liekana valyta chromatografiškai, naudojant 25 g silikagelio ir eliuentą 5% (tūris/tūris) etanolį metileno chloride. Sujungtos išvalytos frakcijos išgarintos, o liekana iškristalinta iš etilo acetato bei perkristalinta iš tetrahidrofurano/metanolio/etilo acetato, gauti bespalviai rac-6-acetiloksi-4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepino kristalai, t.t. 248-250°C.

b) 1 ml 3N Natrio hidroksido ir 10 ml vandens buvo sudėta į 0.3 g rac-6-acetiloksi-4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepino tirpalą 30 ml metanolio. Palikus kambario temperatūroje 30 minučių, tirpalas buvo parūgštintas su acto rūgštimi bei frakcionuotas su metileno chloridu ir natrio bikarbonato tirpalu. Organinė fazė atskirta, išdžiovinta bei išgarinta. Liekana iškristalinta iš metanolio/etilo acetato, gauti bespalviai rac-4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-olio kristalai, t.t. 240-243°C, skylant.

VALSTYBINIS

c) 75 pavyzdyje aprašytas produktas gautas reaguojant 4-(2-chlorfenil)-2-jod-9-metil-6H-tieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-6-oliui su 5-(2-propinil)-6(5H)-fenantridinonu kaip aprašyta 25d pavyzdyje.

85 PAVYZDYS

a) Tirpalas 23 g (2-Aminofenil)(4-chlorfenil)metanono 500 ml metileno chlorido buvo atšaldytas iki -50°C . Sudėtas jodo monochloridas, 21 g arba 15 ml, mišinys maišytas šaltyje 4 valandas. Po to leista sušilti iki 0°C bei "užgesintas" (quenched) su natrio bisulfito tirpalu vandenyje. Pamaišius 10 minučių organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bei išgarintas. Produktas iskrystalintas iš toluolo/heksano, gauti geltoni (2-amino-5-jodfenil)(4-chlorfenil)metanono kristalai, t.t. $137-139^{\circ}\text{C}$.

b) Bromacetilbromidas. 5 ml, sudėtas į 18 g (2-amino-5-jodfenil)(4-chlorfenil)metanono tirpalą 250 ml metileno chloride bei maišyta su susmulkintu ledu 15 minučių. Organinis sluoksnis atskirtas, praplautas su natrio bikarbonato tirpalu, išdžiovintas bei išgarintas. Liekana iskrystalinta iš metileno chlorido/eterio, gauta 18 g bromacetilo darinio. Ši medžiaga ištirpinta 200 ml metileno chlorido bei pridėta iki 300 ml skysto amoniako. Amoniakui leista palaipsniui per naktį išgaruoti, o likęs metileno chloridas praplautas su vandeniu, išdžiovintas bei išgarintas. Liekana ištirpinta 300 ml etanolio bei virinta

su grįžtamuoju šaldytuvu 30 minučių, sudėjus 10 ml acto rūgšties. Tirpiklis dalinai išgarintas, o produktas iškristalintas šaldant. Perkristalintas iš metileno chlorido/etanolio, gauti bespalviai 5-(4-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono kristalai, t.t. 246-248°C.

c) Mišinys 12 g 5-(4-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-1,4-benzodiazepin-2-ono, 8 g fosforo pentasulfido, 8 g natrio bikarbonato ir 100 ml diglimo maišytas bei kaitintas iki 80-85°C 3 valandas. Atvėsinus sudėtas vanduo ir susmulkintas ledas bei dar maišyta 10 minučių. Nusodintas produktas nufiltruotas ir praplautas su vandeniu, 2-propanoliu ir eteriu. Analizei perkristalinta iš tetrahidrofurano/etanolio, gauta 5-(4-chlorfenil)-1,3-dihidro-7-jod-2H-1,4-benzodiazepin-2-tiono, kuris lydėsi 260-262°C.

d) Mišinys 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 maišytas kambario temperatūroje 30 minučių. Šis mišinys nufiltruotas per 10 g silikagelio sluoksni, eliuuojant su tetrahidrofuranu. Filtratas išgarintas, o liekana iškristalinta iš eterio. Perkristalinus šia medžiaga iš tetrahidrofurano/etanolio gauti bespalviai 5-(4-chlorfenil)-2-hidrazin-7-jod-3H-1,4-benzodiazepino kristalai, t.t. 250-252°C.

e) Mišinys 2,8 g 5-(4-chlorfenil)-2-hidrazin-7-jod-3H-1,4-benzodiazepino, 40 ml ksilolo ir 10 ml trietilortoacetato virintas su grįžtamuoju šaldytuvu 1,5 valandos. Kristalai, kurie išsiskyrė iš atšaldyto reakcijos mišinio, buvo nufiltruoti ir perkristalinti iš tetrahidrofurano/etanolio. gauti bespalviai 6-(4-chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]-benzodiazepino kristalai, t.t. 358-360°C.

f) 6-(4-Chlorfenil)-8-jod-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas reagavo su 3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinonu kaip aprašyta 25d pavyzdyje. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 50-kartinį silikagelio perteklių ir eliuenta 20% (tūris/tūris) heksano tetrahidrofurane. Sujungtos išvalytos frakcijos iškristalintos iš etilo acetato ir perkristalintos iš to paties tirpiklio, gauti bespalviai 1-(3-[6-(4-chlorfenil)-1-metil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil)-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai. t.t. 215-217°C. Remiantis analizės duomenimis šie kristalai turėjo 0,33 moliarinį vandens kiekį.

86 PAVYZDYS

a) Misinys 3.4 g 5-(4-chlorfenil)-2-hidrazin-7-jod-3H-1,4-benzodiazepino. 75 ml metileno chlorido. 5 ml trifluoracto rūgštis anhidrido ir 15 ml trifluoracto rūgštis buvo kaitinamas azoto atmosferoje verdančio vandens

vonioje apie 30 minučių, norint pašalinti metileno chloridą. Tada buvo sudėtas toluolas 100 ml ir kaitinta dar 30 minučių verdančio vandens vonioje. Atšaldytas mišinys praplautas su sočiu natrio bikarbonato tirpalu, išdžiovintas ir išgarintas. Liekana valyta chromatografiškai, naudojant 200 g silikagelio ir eliuentą 10% (tūris/tūris) etilo acetatą metileno chloride. Frakcijos, turinčios produktą, buvo sujungtos ir išgarintos. Iškristalinta iš etilo acetato, gauti bespalviai 6-(4-chlorfenil)-1-trifluormetil-8-jod-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepino kristalai, t.t. 243-245°C.

b) 6-(4-Chlorfenil)-1-trifluormetil-8-jod-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepinas reagavo su 3,4-dihidro-1-(2-propinil)-2(1H)-chinolinonu kaip aprašyta 25d pavyzdvyje, bet pratęsiant reakcijos laiką iki 48 valandų. Produktas išskirtas chromatografiškai, naudojant 50-kartinį silikagelio perteklių ir eliuentą metileno chloridą:etilo acetatą 1:1. Išvalytos frakcijos, turinčios produktą, buvo sujungtos ir išgarintos, o liekana iškristalinta iš etilo acetato/heksano, gauti ne visai balti 1-(3-[6-(4-chlorfenil)-1-trifluormetil-4H-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]benzodiazepin-8-il]-2-propinil)-3,4-dihidro-2(1H)-chinolinono kristalai, t.t. 220-222°C. Analizės duomenimis šiuose kristaluose buvo 0,5 moliarinis vandens kiekis.

A PAVYZDYS

Suspensija (oralinė)

2-[3-[4-(2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno	5,0 g
[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 (smulkus) (Junginys A)	
Hidroksipropilmetilceliuliozė	8,0 g
Polisorbatas 80	0,5 g
Distiliuotas vanduo q.s. ir	100,0 ml

Paruošimo būdas

1. Sudeda junginį A į polisorbato 80 tirpalą ir disperguoja.
2. Distiliuotame vandenyje paruošia hidroksi-propilmetilceliuliozės tirpalą.
3. Sumaišo 1 ir 2 stadijose paruoštas medžiagas ir prideda distiliuoto vandens iki 100 ml.

B PAVYZDYS

Kapsulės paruošimas

	mg/kapsulėje
2-[3-(4-2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno	50.00
[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-	
2-il]-2-propinil]-1H-benzide]izochinolin-	
1,3(2H)-dionas (smulkus) (Junginys A)	
Polivinilpirolidonas K-90	0.50
Polisorbatas 80	0.25
Mikrokristalinė celuliozė	99.00
Distiliuotas vanduo	q. s.
Magnio stearatas	0.25

Sumaras storis 150.00mg

Paruošimo būdas

1. Į junginį A deda pavaškama kiekį polivinilpirolidono K-90 ir polisorbato 80 vandeningu tirpalu.
2. Gauta homogeniška granuliacija, įdėjama į siūsią per 40 mesh sietą.
3. Prideda mikrokristalinės celuliozės ir magnio stearato, jo išsumaišo ir uždėjo kapsules.

C PAVYZDYS

Tablečių pagaminimas

	mg/tabletėje
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 (smulkus) (Junginys A)	50,00
Polivinilpirolidonas (švarus)	14,25
Polivinilpirolidonas K-90	0,50
Mikrokristalinė celiuliozė	35,00
Natrio krakmolo glikolatas	10,00
Distiliuotas vanduo	q. s.
Magnio stearatas	0,25

Bendras svoris 110,00

Paruošimo būdas

1. Paruošia mišinį : junginio A, natrio krakmolo glikolato ir polivinilpirolidono, po to prideda pakankama kiekį polivinilpirolidono K-90 vandeninio tirpalo.
2. Konsistensiją granuliuoja, išdžiovina ir sijoja per 40 mesh.sietą.
3. Sudeda mikrokristalinę celiuliozė ir magnio stearata, po to sumaišo ir supresuoja.

D PAVYZDYS

Aerolio suspensija, 0,5 mg/porcijos

2-[3-(4-2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno	120,00mg
[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 (smulkus) (Junginys A)	
Sorbitano trioleatas	40,0mg
Trichlormonofluormetanas	1,80ml
Dichlordifluormetanas	10,20ml

Paruošimo būdas

1. Į junginį A supila tirpalą sorbitano trioleato ir trichlormonofluormetano.
2. Homogenizuoja ir gautą suspensiją sudeda į aliuminio indą.
3. Užsuka ant indo 50 mikrolitru matuojanti vožtuvą ir, esant slėgiui, užpildo dichlordifluormetanu.

E PAVYZDYS

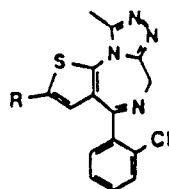
1% Tirpalas vietiniam vartojimui

2-[3-(4-2-chlorfenil)-9-metil-6H-tieno	1.0 g
[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 (smulkus) (Junginys A)	
Polietilenglikolis 400	99,0 g

Paruošimo būdas

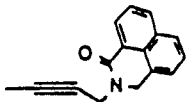
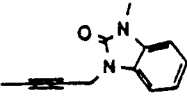
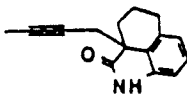
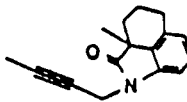
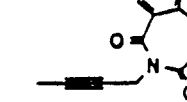
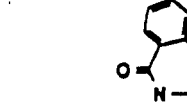
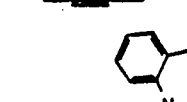
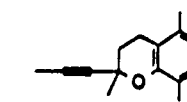
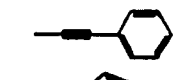
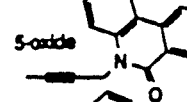
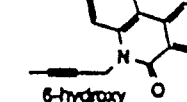
1. Į polietilenglikolį 400 deda junginį A ir maišant ištirpina.

1 LENTELE
TRIAZOLOTIENODIAZEPIN



R	IC-50 (nM)	ID-50, mg/kg i.v. p.o. 2 hr	Strenu-konsztitúció
	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

LENTELE (1981)

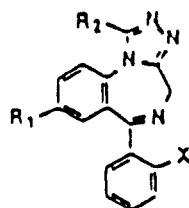
R	AF sarisinas IC-50 (nM)	Aranykényszerítő ID-50, mg/kg i.v. p.o. 2 hr	
	3.5	0.01	0.009
	0.3	0.004	0.043
	0.7	0.008	(24 %)*
	12	0.013	0.03
	120	0.018	0.016
	3.0	0.006	(67 %)*
	51	0.01	0.015
	13	0.016	0.012
	0.6	0.007	0.017
	45	0.027	
	100	>0.1	
	15	0.017	
	25	0.022	

1. LENTELĖ (tesinys)

R	TAB. sąrašas IC-50 (nM)	Bronchokonstrikcija	
		ID-50, mg/kg i.v.	p.o. 2 hr
	< 1	0.004	0.049
	4.0	0.007	0.076
	< 1	0.008	0.015
	10		(66%)*
	6	0.008	0.026
	250	0.058	(5%)*
	1.0	0.007	0.029
	4	0.005	0.018
	< 1	0.008	0.021
	5	0.008	0.016
	7	0.005	0.008
		0.008	
		0.01	

* Skaitiniai procentine išraiška rodo bronchokonstrikcijos inhibicijos procentą, esant dozei 0.3 mg/kg p.o.

2. LENTELĖ
TRIAZOLOBENZODIAZEPINAI



R1	R2	X	IAF surisimas IC-50 (nM)	Bronchokonstrikcija ID-50, mg/kg Lv. p.o. 2 hr	
	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%) ^b
	Me	F	20	(99%) ^a	(57%) ^b
	Me	Cl	15		(99%) ^a
	Me	Cl	20		(91%) ^a
	Me	Cl	15		
	Me	F	7	(99%) ^a	(95%) ^b
	Me	F	5	(100%) ^a	(98%) ^b
	Me	F	70		

* Skaiciai procentine israiška rodo
bronchokonstrikcijos / inhibicijos procenta, esant 0.1 mg/kg
i.v. ir 3 mg/kg p.o.

2. LENTELE (tesinys)

R1	R2	X	IAF surisimas IC-50 (nM)	Bronchokonstrikcija ID-50, mg/kg i.v. p.o. 2 hr
	Me	F	50	
	Me	Cl	350	(100%)*
	Me	Cl	< 10	
	Me	F	160	
	Me	Cl	130	0.005 -5
	Me	F	200	(99 %)*
	Me	F	150	
	Me	F	225	(100 %)*
	Me	F	350	(43 %)*
	Me	F	< 10	
	Me	F	50	(99 %)*

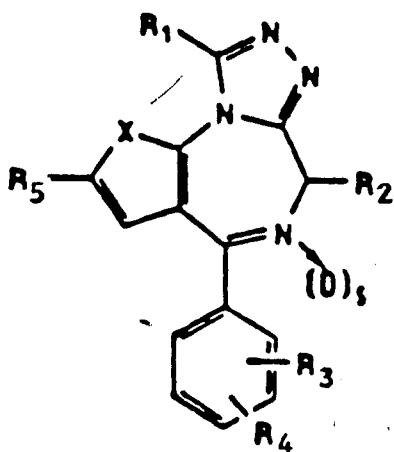
2 LENTELĖ (tesinys)

R1	R2	X	TAF surisimas IC-50 (nM)	Bronchokonstrikcija ID-50, mg/kg i.v. p.o. 2 hr	
	Me	Cl	< 10	(37 %)**	
	Me	F	< 10	(32 %)**	
	Me	F		>> 0.3	
	Me	F		>> 0.3	
	Me	F		(54 %)**	
	Me	F		>> 0.3	
	Me	F	< 1	0.006	>> 0.3
	Me	F	20	0.015	0.44
	CF ₃	F	50	0.44	0.30
	Me	F	60	0.006	
	Me	F	70	0.03	

** skaidriai procentine išraiška rodo
bronchokonstrikcijos inhibicijos procentą, esant oralinei
dozei 0.3 mg/kg.

ISRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Būdas gauti triazolo[4,3-a][1,4]-diazepinus ir tieno-[3,2-f][1,2,4]-triazolo-[4,3-a][1,4]-diazepinus, kurių bendra formulė



I

kur

X yra -CH=CH- arba S;

R₁ yra žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi arba trifluormetilas;

R₂ yra vandenilis, žemesnysis alkilas, žemesnysis alkoksi, oksi arba žemesnysis alkanoiloksi;

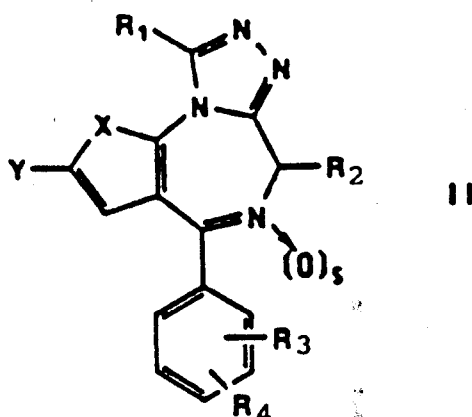
R₃ ir R₄, nepriklausomai, yra vandenilis, chloras, fluoras, žemesnysis alkilas arba žemesnysis alkoksi;

R₅ yra radikalas, kurio formulė R₆-(CH₂)_n-C≡C- arba R₇-O-(CH₂)_m-C≡C-;

R₆ ir R₇ 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, R₂ negali būti oksis, žemesnysis alkoksio arba žemesnysis alkanoiloksio; kad kai n yra 0, R₆ turi būti prijungtas per anglį prie anglies jungties, ir kad R₇ visada prisijungia per anglį prie deguoninės jungties, ir kai yra nors vienas asimetrinis centras, jų enantiomerus ir racematus, ir jų farmakologiškai priimtinas druskas, pasižymintis tuo, kad būdas apima:

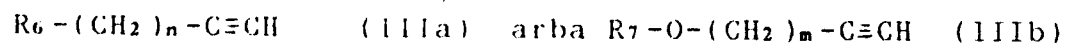
a) sąveiką junginių, kurių bendra formulė



kur

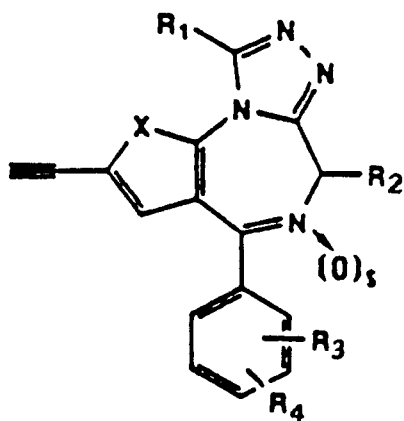
X, R₁, R₂, R₃, R₄ ir s turi anksčiau apibrėžtas, o Y yra bromas arba jodas.

su junginiu, kurio bendra formulė



kur R_6 , R_7 , n ir m turi anksčiau apibrėžtas reikšmes,
arba

b) sąveiką junginio, kurio bendra formulė



kur X , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ir s turi anksčiau apibrėžtas reikšmes,

su junginiu, kurio bendra formulė



kur R_6 ir Y turi anksčiau apibrėžtas reikšmes,
arba

c) pagaminimą junginio, kurio formulė I, kur s yra 1, o R_s skiriasi nuo liekanos, turinčios bazinį azoto atomą, reaguojant junginiui, kurio formulė I, kur s yra 0, o R_s skiriasi nuo liekanos, turinčios bazinį azoto atomą, su perrūgštimi, arba

d) pagaminimą junginio, kurio formulė I, kur s yra 0, o R_2 yra žemesnysis alkanoiloksi, reaguojant junginiui, kurio

formulė I, kur s yra 1, o R₂ yra vandenilis, su žemesniosios alkaninės rūgšties anhidridu, arba

e) pagaminimą junginio, kurio formulė I, kur R₂ yra oksis, hidrolizuojant junginį, kurio formulė I, kur R₂ yra žemesnysis alkanoiloksi, ir

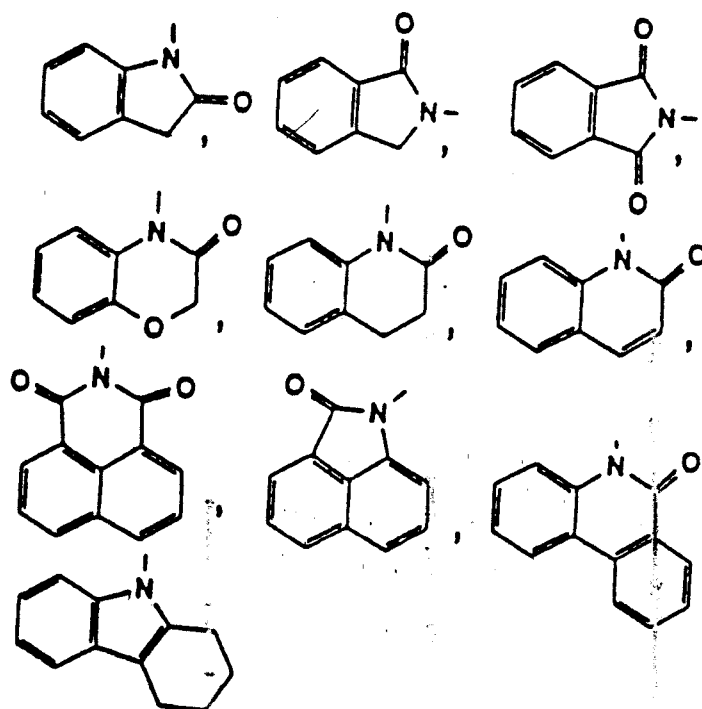
f) jeigu reikalinga, pervedimą junginio, kurio bendra formulė I, į farmakologiškai priimtina druską.

2. Būdas pagal p. 1, *pasižymintis* tuo, kad įeina pagaminimas junginio, kurio formulė I pagal p. 1, kur X yra -CH-CH- arba s; R₁ yra žemesnysis alkilas arba žemesnysis alkoksi; R₂ yra vandenilis, žemesnysis alkilas arba žemesnysis alkoksi; R₃ ir R₄, nepriklausomai, yra vandenilis, chloras, fluoras, žemesnysis alkilas arba žemesnysis alkoksi, R₅ yra radikalas, kurio formulė R₆-(CH₂)_n-C≡C- arba R₇-O-(CH₂)_m-C≡C-, R₆ ir R₇ 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 0; su sąlyga, kad kai n yra 0, R₆ turi būti prijungtas per anglį prie anglies jungties, ir kad R₇ visada prisijungia per anglį prie deguoninės jungties, ir kai yra nors vienas asimetrinis centras, jų enantiomerų bei racematų ir jų farmakologiškai priimtinių druskų pagamintų kaip stadijose a), b) arba f).

3. Būdas pagal p. 1 arba 2, *pasižymintis* tuo, kad R₁ yra metilas arba etilas, R₂ yra vandenilis, R₃ yra fluoras arba chloras, R₄ yra vandenilis, s yra 0, o n yra 1 arba 2.

4. Būdas pagal p. 1 arba 2, *pasižymintis* tuo, kad R_1 yra metilas arba etilas, R_2 yra vandenilis, R_3 yra fluoras arba chloras fenilo liekanos 2 padėtyje, R_4 yra vandenilis, s yra 0, o m ir n yra 1, R_6 yra bi- arba triciklinis radikalas, o R_7 yra arilas.

5. Būdas pagal p. 1 arba 2, *pasižymintis* tuo, kad X yra S, R_1 yra metilas, R_2 yra vandenilis, R_3 yra fluoras arba chloras fenilo liekanos 2 padėtyje, R_4 yra vandenilis, s lygus 0, R_5 yra $R_6-(CH_2)_n-C\equiv C-$, n yra 1 ir R_6 yra



6. Būdas pagal p. 1, *pasižymintis* tuo, kad
gaunamas 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. Būdas pagal p. 1, *pasižymintis* tuo, kad
gaunamas 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. Būdas pagal p. 1, *pasižymintis* tuo, kad
gaunamas 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. Būdas pagal p. 1, *pasižymintis* tuo, kad
gaunamas 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-[o,e]-izochinolin-1,3-(2H)-dionas.

10. Būdas pagal p. 1, *pasižymintis* tuo, kad
gaunamas 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-[o,e]-indol-2(H)-onas.

11. Būdas pagal p. 1, *pasižymintis* tuo, kad
gaunamas 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. Farmakologinės kompozicijos paruošimo būdas,
suteikiant galeninę formą, *pasižymintis* tuo, kad siekiant
padidinti efektyvumą, ypač kompozicijos skirtos kontrolei ir

profilaktikai ligos būsenų, būdingų esant trombocitų aktyvacijos faktoriaus pertekliui, arba širdies-kraujagyslių ligų, plaučių susirgimų, imunologinių sutrikimų, uždegiminių susirgimų, dermatologinių pakenkimų, šokų (smūgių) arba transplantantų atmetimui, galeninė forma yra suteikiama junginiui, kurio formulė I pagal p.1, arba jo farmakologiškai priimtina druska ir, jeigu reikalinga, įvedant vieną ar daugiau kitų terapiškai aktyvių medžiagų kartu su terapiškai inertiniu nešėju.

LQ

VAISTŲ