

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patento numeris: **3038**

(21) Paraiškos numeris: **IP354**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 02 24**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 04 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1994 09 25**

(31,32,33) Prioritetas: **MI92 A000408, 1992 02 25, IT**
07/888775, 1992 05 26, US

(72) Išradėjas:

Amedeo Leonardi, IT

Gianni Motta, IT

Carlo Riva, IT

Rodolfo Testa, IT

(73) Patento savininkas:

Recordati S.A. Chemical and Pharmaceutical Company, C.so S.Gottardo, 54, 6830
Chiasso, CH

(74) Patentinis patikėtinis:

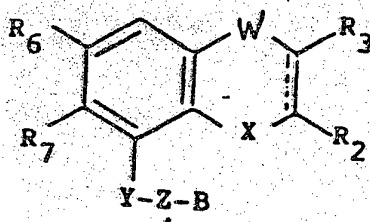
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Heterobicikliniai junginiai

(57) Referatas:

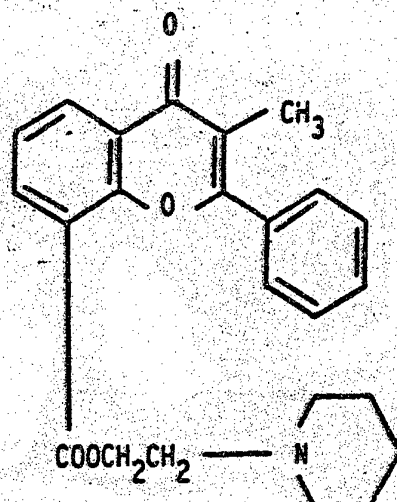
Čia atskleisti junginiai, kurių bendra formulė



Geriau, kai heteroatomu X yra deguonis, bet gali būti ir kitos reikšmės. Geriau, kai grupė W yra karbonilo grupė, bet gali būti ir kitos reikšmės. Iš heterociklinių žiedų pirmenybė teikiama 4-okso-4H-1-benzopirano žiedui. Jis gali turėti daug R₂, R₃, R₆ ir R₇ pakaitų. Y yra jungiamoji grupė, pasirinkta iš didelės eilės, į kurią įeina -COO-, -CONH-, -O-, -SO₂- ir -SO₂NH-. Z yra alkileno grandinė, o B-kompleksinis aminas. Šie junginiai ir jų provaistai, enantiomerai, diastereolizomerai, N-oksidai ir farmaciškai tinkamos druskos tinka padidėjusio kraujospūdžio ir šlapimo trakto sutrikimų, susijusių su lengva prostatine hipertrofija ir kitų ligų gydymui.

Išradimas priklauso heterobicikliniams junginiams ir juos turinčioms farmacinėms kompozicijoms.

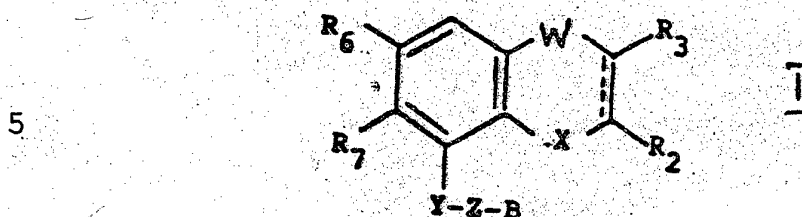
Flavoksatas, 8-(2-piperidinoetoksikarbonil)3-metil-4-
5 okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas, kurio formulė



yra naudojamas farmaciniu šlapimo trakto sutrikimo agentu, pasižyminčiu lygiųjų raumenų atpalaidavimo aktyvumu, priskiriamu jo kalcio antagonistų aktyvumui. Šis aktyvumas valdo pūslės kupolo lygiuosius raumenis arba gali būti susijęs su šlapinimosi centru centrinėje nervų sistemoje.

Esminis žemiau aprašytų išradimo junginių bruožas
25 tas, kad piperidino grupė pakeista kitais amino grupę
turinčiais struktūriniais elementais. Be to ,
etoksikarbonilo grupė, kuri jungia amino bazę su
benzopirano žiedu, gali būti keičiama kitomis
grupėmis. Galimi alternatyvūs pakeitimai 2,-3,-6- ir 7
30 - benzopirano žiedo padėtyse, žiedo heteroatomo
pakeitimas sieros atomu arba sulfinilu, sulfonilu ar
amino grupe, ir/ arba benzopirano žiedo 2,3-
hidrinimas. Su šiais struktūriniais pakitimais nauji
junginiai įgyja sugebėjimą sąveikauti su skirtingomis
35 biologinėmis sistemomis, remiantis naujų junginių
giminingumu $\alpha 1$ -adrenerginiams ir 5HT_{1A}-serotoniner-
giniams receptoriams.

Išradimo junginiai I bendros formulės



kurioje

10

--- atitinka viengubą ar dvigubą jungtį;

x atitinka deguonies ar sieros atomą, ar imino, alkilimino, sulfinilo ar sulfonilo grupę;

15

W atitinka valentingumo jungtį ar karbonilo, tiokarbonilo, metileno ar hidroksimetileno grupę;

20

R₂ atitinka vandenilio atomą ar alkilo, pakeisto alkilo, alkenilo, pakeisto alkenilo, alkinilo, pakeisto alkinilo, karbociklilo, pakeisto karbociklilo, heterociklilo, pakeisto heterociklilo ar aroilo grupę; anksčiau pakeistoms grupėms pakaitalais yra vienas ar daugiau kalogeno atomų ir/arba viena ar daugiau alkilo, ciano, hidroksi, fenilo, fenoksi, trifluor-metilo, nitro, amino, alkilamino, dialkil-amino, acilamino, alkil-sulfonilamino ar ben-zoilo grupių;

25

R₃ atitinka vandenilio atomą ar alkilo, hidroksialkilo, alkoksialkilo, aralkoksialkilo, fenilo, hidroksi, alkoksi ar aralkoksi grupę;

35

R₆ atitinka vandenilio ar halogeno atomą ar

nitro, amino, alkilamino, dialkilamino, acilamino, alkilsulfonilamino, ciano, hidroksi, alkoksi ar alkilo grupę;

5 R_7 atitinka vandenilio atomą ar alkoksi grupę;

Y atitinka vieną iš sekančių grupių, kiekvieną iš jų pavaizduota taip, kad jos kairios pusės galas prijungiamas prie heterobiciklinio žiedo, o jos dešinės pusės galas prijungiamas prie grupės Z:

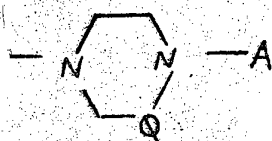
	(Y1)	-CO-,
	(Y2)	-COO-,
15	(Y3)	-CONH-,
	(Y4)	-CON(CH ₃)-,
	(Y5)	-CON(OH)-,
	(Y6)	-CH(OH)-,
	(Y7)	-CH(OAlkyl)-,
20	(Y8)	-CH=CH-,
	(Y9)	-CH=CH-COO-,
	(Y10)	-CH=CH-CONH-,
	(Y11)	-CH=NO-,
	(Y12)	-CH ₂ -,
25	(Y13)	-CH ₂ COO-,
	(Y14)	-CH ₂ CONH-,
	(Y15)	-CH ₂ NH-,
	(Y16)	-CH ₂ N(CH ₃)-,
	(Y17)	-CH ₂ N(COCH ₃)-,
30	(Y18)	-CH ₂ N(CONH ₂)-,
	(Y19)	-CH ₂ NHCO-,
	(Y20)	-CH ₂ N(CH ₃)CO-,
	(Y21)	-CH ₂ NH-CONH-,
	(Y22)	-CH ₂ NHSO ₂ -,
35	(Y23)	-CH ₂ O-,
	(Y24)	-CH ₂ S-,
	(Y25)	-CH ₂ SO-,

	(Y26)	$-\text{CH}_2\text{SO}_2-$
	(Y27)	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$
	(Y28)	$-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$
	(Y29)	$-\text{NH}-$
5	(Y30)	$-\text{N}(\text{CH}_3)-$
	(Y31)	$-\text{N}(\text{COCH}_3)-$
	(Y32)	$-\text{N}(\text{CONH}_2)-$
	(Y33)	$-\text{NHCO}-$
	(Y34)	$-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$
10	(Y35)	$-\text{NH}-\text{CONH}-$
	(Y36)	$-\text{NH}\text{SO}_2-$
	(Y37)	$-\text{O}-$
	(Y38)	$-\text{S}-$
	(Y39)	$-\text{SO}-$
15	(Y40)	$-\text{SO}_2-$
	(Y41)	$-\text{SO}_2\text{NH}-$
	(Y42)	$-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$
	(Y43)	$-\text{CONHO}-$
	(Y44)	$-\text{CON}(\text{COCH}_3)-$
20	(Y45)	$-\text{CSNH}-$
	(Y46)	$-\text{CSN}(\text{CH}_3)-$
	(Y47)	$-\text{CON}(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{10})-$
25	(Y48)	$-\text{NHCOO}-$, ir
	(Y49)	$-\text{COS}-$

30 Z atitinka linijinę ir šakotą alkileno grupės grandinę, turinčią 1-6 anglies atomus arba turinčią pasirinktinai vieną hidroksi pakaitalą.

B atitinka vieną iš sekančių grupių:

(B1)

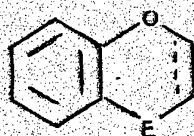


5 kurioje Q atitinka metileno ar etileno grupę, o A atitinka vieną iš sekančių grupių:

(A1) fenilo grupę, pakeistą vienu ar daugiau halogeno atomais ir/arba viena ar daugiau alkilo, alkoksi ar hidroksi grupėmis

10 (A2) 2-pirimidinilo grupę, ir

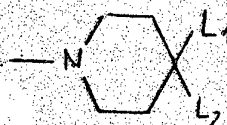
(A3) grupę, kurios bendra formulė



15

kurioje - - - - yra pažymėta aukščiau, o E atitinka deguonies atomą arba valentingumo jungtį,

(B2)

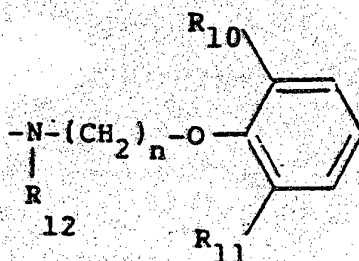


20

kur kiekvienas iš L_1 ir L_2 nepriklausomai atitinka vandenilio atomą, fenilo, 4-fluorobenzoilo ar 2-okso-1-benzimidazolinilo grupę, ar bendros formulės $(CH_2)_n-O-A$ grupę, kur n yra 0, 1 ar 2, o A yra, kaip pažymėta aukščiau, su sąlyga, jei L_1 ir L_2 abu kartu neatitinka vandenilio atomų,

25

(B3)



30

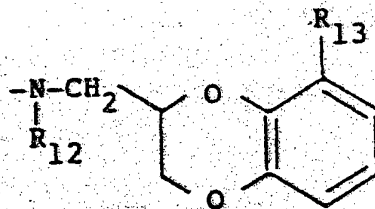
35

kur kiekvienas iš R_{10} ir R_{11} nepriklausomai atitinka vandenilio atomą ar alkoksi, ar alkiltio grupę, R_{12}

atitinka vandenilio atomą ar alkilo grupę, o n yra 2 ar 3,

5

(B4)

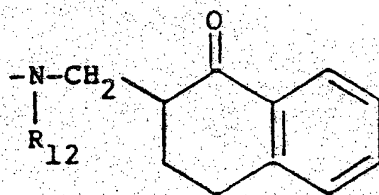


10

kur R_{12} pažymėta aukščiau, o R_{13} atitinka vandenilio atomą ar alkoksi grupę, o

15

(B5)



20

kur R_{12} yra pažymėta aukščiau.

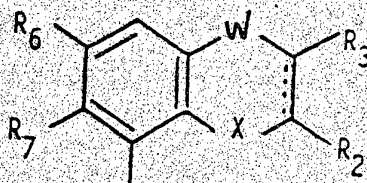
Kai - - - - atitinka dvigubą jungtį, W atitinka
25 karbonilo grupę, o x atitinka imino grupę, žiedą galima tautomerinti, gaunant 4-hidroksi-chinolino stuktūrą; tokie tautomeriniai junginiai yra išradimo ribose.

Išradimą taip pat sudaro provaistai, enantiomerai,
30 diastereoizomerai, N-oksidai ir farmaciškai tinkamos I bendros formulės junginių druskos.

Čia naudojamas terminas "provaistai" reiškia I bendros
formulės junginio darinį, kuriame reaktyvios grupės,
35 kaip amino, imino ar hidroksi grupės (ypatingai, kaip, ar W, R_2 , R_3 , R_6 , Z, B1 ir B2 dalyse), ar rūgštinės amino grupės (pvz. tos, kurios yra Y3, Y10, Y19, Y27,

Y36, ir Y41) užmaskuotos; darini, paliekanti jungini gyvame kūne ir, tuo būdu pasižyminti tuo pačiu farmakologiniu efektyvumu organizmui, kaip ir pats junginys. Provaistai gali būti paruošti taip, kad keistų junginio farmokinetines savybes, pavyzdžiui, gali būti paruošta uždelsta ir nepertraukiama junginio atpalaidavimo forma, arba kitu požiūriu modifikuotų metabolizmą, adsorbciją, paskirstymą ar plazmatinį junginio pusperiodį.

Provaistų pavyzdžiais yra junginiai, gauti 114 ir 120-122 Pavyzdžiuose, žemiau.



Čia sutrumpintai pažymėta F1. Sekantys pageidautini F1 grupės pakaitai:

20	- - - - :	dviguba jungtis,
	X:	deguonies atomas,
	W:	karbonilo grupė,
	R ₂ :	fenilo grupė,
	R ₃ :	metilo grupė,
25	R ₆ :	vandenilio atomas, ir
	T ₇ :	vandenilio atomas

Visus šiuos pirmos eilės pakaitalus turi 3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiran-8-ilo grupė.

Tinkamiausios grupės, galinčios atitikti Z, yra trimetileno ir tetrametileno grupės. Y pirmoje eilėje atitinka vieną iš Y2, Y3, Y37, Y40, Y41 ar Y42 grupių. B pirmoje eilėje atitinka vieną iš B1 ir B3 grupių, ypač 1-(2-metoksifenil) - piperazinil grupę.

Kiti čia panaudoti sutrumpinimai apima Me vietoj metilo, Et vietoj etilo, Ac vietoj acetilo, Alk vietoj alkilo, THF vietoj tetrahidrofurano, DMF vietoj dimetilformamido, o DMSO vietoj dimetilsulfoksido.

5

Išradimo junginių adrenerginis antagonistų aktyvumas tinka, pritaikant juos agentais, veikiančiais kūno audinius, ypač turtingus L_1 -adrenerginiams receptoriams (tokiais, kaip kraujo indai, prostata ir šlaplė).

10

Panašiai, antiadrenerginiai junginiai, nustatyti išradimo ribose dėka rišančios jų receptorių charakteristikos, gali būti naudingais terapiniais agentais, pvz. padidėjusio kraujospūdžio ir šlapinimosi problemų, susijusių su destruktiviais žemutinio

15

šlapinimosi trakto sutrikimais, apimančiais, bet neribojančiais tų, kurių priežastimi buvo nepiktybinė prostatinė hipertrofija, gydymui.

20

Serotoninerginis išradimo junginių aktyvumas tinka, ypač pritaikant juos agentais, veikiančiais audinius, centrinėje nervų sistemoje, kur funkcionuoja $5HT_{1A}$ receptoriai. Yra manoma, kad $5HT_{1A}$ receptoriai reguliuoja serotonino veikimą ir atpalaidavimą, o taip pat kitų neuromediatorių atpalaidavimą, ir randami tiek

25

iki -, tiek po - sinapsiškai.

30

Išradimo junginiai yra biologiškai aktyvūs, blokuojant ryšį tarp šių receptorių ir įvairių jų specifinių ligandų (pvz. serotoninino). Panašiai, išradimo junginiai, kurie sąveikauja su $5HT_{1A}$ receptoriu (nustatytą remiantis rišančia jų receptoriaus charakteristika), gali būti naudingais agentais nerimo ir depresijos gydymui.

35

Išradimo junginiai (ypač tie, kurie pasižymi giminingumu abiem L -adrenerginiams ir $5HT_{1A}$ - serotoninerginiams receptoriams), pasižymi dideliu

selektyvumu žinduolių žemutiniam šlapinimosi traktui, t.y. jie iš esmės yra labiau aktyvūs pasipriešinant šlaplės susitraukimams, negu mažinant kraujospūdį.

5 Priešingai, žinomi L_1 - antagonistai, tokie kaip prazosinas, 1-(4-amino-6,7-dimetoksi-2-chinazolinil)-4-(2-furoil)-priperazinas (GB 1156973), nepasižymi tokiu selektyvumu (o faktiškai mažina kraujospūdį, kas yra dažniausiai pasitaikantis pašalinis efektas), kai tuo
10 tarpu flavono dariniai, struktūriškai panašūs į flavoksata, tokie, kaip terflavoksatas, kuris yra 8-(1,1 -dimetil-2-priperidino-etoksi-karbonil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1benzopirano hidrochloridas (EP 0072620) nėra efektyvus šlaplės susitraukimams.

15 Žinoma, tie išradimo junginiai, kurie nėra selektyvūs žemutiniam šlapimo traktui, tinka antihipertoniniais agentais, tačiau netgi selektyvūs junginiai dažnai gali būti naudojami antihipertoniniais agentais dėl žemo jų
20 toksiškumo.

Išradimo junginiai pasižymi geru antagonisto efektyvumu žiurkių pūslės režio susitraukimams, sukeltiama kalio chlorido. Šis efektas gali būti priskiriamas kalcio
25 antagonistiniam aktyvumui ir tinka pritaikant naujus junginius žemutinio šlapimo trakto spazmolitikais (t.y. tinkamais šlapimo nesulaikymo, poreikio sindromo ir kitų, panašių sutrikimų gydymui).

30 Didesnė išradimo junginių dalis pasižymi žemu toksiškumu. Dėl to privalumo jie gali būti naudojami dideliais kiekiais, kas dažnai kompensuoja daugiau, negu reliatyviai žemą aktyvumo lygį, kuriuo pasižymi kai kurie šie junginiai. Žinoma, pageidautini yra tie
35 junginiai, kurie pasižymi kartu didesniu aktyvumu ir žemesniu toksiškumu.

- Papildomai išradimas siūlo farmacinę kompoziciją, susidedančią iš išradimo junginio, arba provaistų, enantiomero, diastereoizomero, N-oksido ar farmaciškai tinkamos, šių junginių druskos mišinio su farmaciškai tinkamu skiedikliu ir nešėju.

IŠRADIMO JUNGINIŲ SINTEZĖ

- Išradimo junginiai pagal išradimą gali būti gauti (išskyrus, kai grupės R_6 ir pakaitalai prie R_2 yra OH, NH_2 ar aminoalkilas ir $Y = Y15$ at $Y29$) sekančiais:

Kelias a:

- Kondensuojant $F1-Y-Z-L$ junginius, kur L atitinka halogeno atomą arba išnykstančią grupę, kaip toziloxi grupę, su $H-B$ junginiu. Kondensavimas pageidautinas, bet ne būtinas, vykdomas $20-140^{\circ}C$ temperatūrų ribose poliniame tirpiklyje - dimetilformamide ar metanolyje, dažnai dalyvaujant bazei - kalio karbonatui. Šie kondensavimai iliustruoti 1-3, 7-9, 11, 13-16, 21, 23-31, 38-42, 46-49, 54-59, 69, 73, 77, 78 ir 84 pavyzdžiuose žemiau. Taip pat žiūrėkite Gibson's chapter in Patai, The Chemistry of the Amino Group, p.45 et seq., Wiley Interscience, New York, 1968.

- Alternatyvus išradimo junginių gavimo būdas (tomis pačiomis sąlygomis, aprašytomis prieš tai einančioje pastraipoje) yra $F1-Y-H$ junginio kondensavimas su $L-Z-B$ junginiu, kur L yra pažymėta aukščiau. Šis kondensavimas iliustruotas 5, 6, 66, 79 ir 81 pavyzdžiuose. Šiuo keliu taip pat gali būti gauti junginiai, kur $Y = Y15$ ar $Y29$ (žiūrėkite Gibson's chapter in Patai aukščiau).

35

- (I) formulės junginiai, turintys NH_2 grupę, atitinkančia R_6 , arba, kaip R_2 pakaitalą, gali būti

gauti atitinkamų (I) formulės junginių, kur R_6 ar R_2 pakaitalu yra NO_2 grupės, redukavimu. Toks redukavimas gali būti vykdomas:

- 5 -Renejaus Ni katalizatoriumi rūgštiniame tirpiklyje, pasirinktame iš metanolio, etanolio, izopropanolio, vandens ir jų mišinių; arba
- SnCl_2 , H_2O , pasirinktinai, esant druskos rūgščiai, arba rūgštiniame tirpiklyje - metanolyje, etanolyje, izopropanolyje, vandenyje acto rūgštyje ir jų mišiniuose, arba aprotoniniame tirpiklyje, etilo acetate; arba
- 10 -Fe ir vandenine druskos rūgštimi rūgštiniame tirpiklyje metanolyje, etanolyje, izopropanolyje ir jų mišiniuose.

15

Aukščiau aprašytų reakcijų temperatūros pasirenkamos 20°C - 100°C ribose. (J. March, Advanced Organic Chemistry, III Ed., page 1103, Wiley Interscience, 1985).

20

Šis redukavimas parodytas 94 ir 124 Pavyzdžiuose.

- (I) formulės junginiai, turintys NHAlk grupę R_6 pakaitalu, gali būti gauti atitinkamų pradinių (I) formulės junginių, kur $R_6 = \text{NH}_2$, monoalkiliavimu.
- 25 Pavyzdžiui, pradžioje reaguojant (I) amino junginiui su trifluoracto rūgšties anhidrido pertekliumi, po to gautam trifluoracetilo dariniui reaguojant su alkilo-L reagentu ir pagaliau deblokuojant gauto trifluoracetilo - alkilintą darinį, paveikiant kalio karbonatu
- 30 metanolyje arba natrio borohidridu metanolyje ar dimetilsulfoksido. Tai reakcijos, aprašytos 32 ir 33 Pavyzdžiuose, kur jos vykdytos Y grupėmis.

35

Alternatyviai, (I) formulės junginiai, su NHAlk ar N(Alk)_2 grupėmis, kaip R_6 pakaitalu arba, kaip R_2 grupės fenilo pakaitalu, gali būti gauti, alkilinant atitinkamus (I) formulės pradinius junginius, kur $R_6 =$

NH₂, atitinkamais alkanalais, esant redukuojančiam agentui, natrio cianoborohidridui. Šių reakcijų aprašymai duoti žemiau, 96 ir 97 Pavyzdžiuose.

- 5 Junginiai, turintys OH grupę vietoj R₆ ar R₂ pakaitalu, gali būti gauti iš atitinkamų alkoksi - pakeistų (I) pradinių junginių aukščiau nurodytose pozicijose. Pradinius junginius galima paveikti, pavyzdžiui, BBr₃, dichlorometane prie 0-40°C (T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, page 87, Wiley
- 10 Interscience, 1981) arba kitais metodais, aprašytais tuose pačiuose nurodymuose.

- I bendros formulės junginiai, kuriuose - - - - atitinka viengubą jungtį, gali būti gauti arba selektyviu
- 15 atitinkamų junginių, kuriuose - - - - atitinka dvigubą jungtį, hidrinimu, arba atitinkamų pradinių medžiagų, kuriose 2,3-jungtis jau prisotinta, pavertimu tokios pradinės medžiagos gaunamos žemiau aprašytomis 4, 6 iki 9,11,12 ir 14 Reakcijos Schemomis. Pastarasis kelias
- 20 iliustruotas žemiau 87 Pavyzdyje, ir ypatingai tinka, kai kalbama apie junginį, turintį nitro grupę, kadangi hidrinimo metu nitro grupė gali virsti amino grupe. Selektīvūs hidrinimai vykdomi, alternatyviai naudojant:

- 25 - vandenilį, esant metalui ar metalo oksido katalizatoriui (pvz. paladžiui ant medžio anglies, ar platinos oksidui) rūgštiniame tirpiklyje prie 20-120°C (E.H.Rodd, Chemistry of Carbon Compounds, Vol. IVB, page 903, Elsevier,
- 30 1959); arba
- di(izobutil) aliuminio hidridą aprotoniniame tirpiklyje (pvz. tetrahidrofurane ir/arba dichlorometane) prie - 70 - 0°C (H.Sarges et al., J.Med. Chem., 33, 1859, 1990).

35

Junginiai, kuriuose W atitinka 3,3-hidroksimetileno grupę, o 2,3-jungtis yra prisotinta, gali būti gauti

atitinkamų junginių, kuriuose W atitinka karbonilo grupę, o 2,3-jungtis yra prisotinta, redukavimu natrio borohidridu kaip aprašyta žemiau, 123 Pavyzdyje.

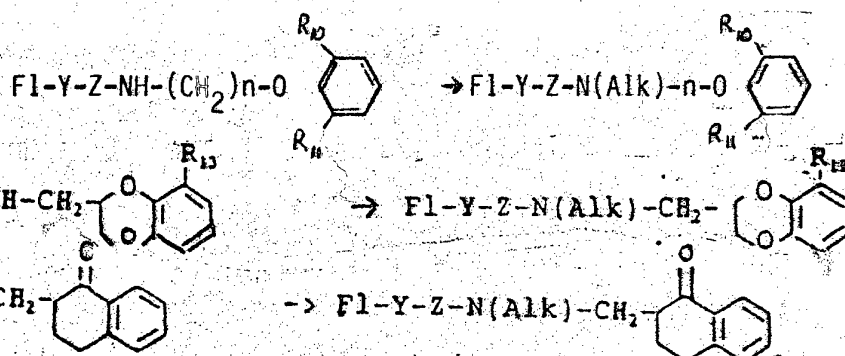
Kai kuriais atvejais, I bendros formulės junginiai gali būti gauti kitų pradinių išradimo junginių pavertimu.

Tokius pavertimus sudaro:

- 10 Kelias b: $\text{Fl-CO-Z-B} \rightarrow \text{Fl-CH(OH)-Z-B}$
redukavimas kaip iliustruota žemiau 17-20 Pavyzdžiuose,
- Kelias c: $\text{Fl-CH(OH)-Z-B} \rightarrow \text{Fl-CH(OAlkil)-Z-B}$
eterifikavimas, kaip iliustruota žemiau, 22 Pavyzdyje,
- 15 Kelias d: $\text{Fl-(CH}_2)_n\text{-NH-Z-B} \rightarrow \text{Fl-(CH}_2)_n\text{-N(CH}_3\text{)-Z-B}$
kur $n=0$ ar 1, N-metilinimas, kaip iliustruota žemiau 35 Pavyzdyje,
- Kelias e: $\text{Fl-(CH}_2)_n\text{-NH-Z-B} \rightarrow \text{Fl-(CH}_2)_n\text{-N(COCH}_3\text{)-Z-B}$
kur $n=0$ ar 1, N-acetilinimas, kaip iliustruota žemiau 36 pavyzdyje,
- 20 Kelias f: $\text{Fl-(CH}_2)_n\text{-NH-Z-B} \rightarrow \text{Fl-(CH}_2)_n\text{-N(CONH}_2\text{)-Z-B}$
kur $n=0$ ar 1, reagavimas su kalio izocianatu, kaip iliustruota žemiau 50 Pavyzdyje,
- 25 Kelias g: $\text{Fl-CH(OH)-Z-B} \rightarrow \text{Fl-CO-Z-B}$ oksidavimas,
kaip iliustruota žemiau 51 Pavyzdyje,
- Kelias h: $\text{Fl-Y-Z-B} \rightarrow \text{Fl-Y-Z-B(N-oksidas)}$
oksidavimas, kaip iliustruota žemiau 43 ir 122 Pavyzdžiuose,
- 30 Kelias i: $\text{H}_2\text{N-Fl-Y-Z-B} \rightarrow \text{CH}_3\text{CONH-Fl-Y-Z-B}$
(kur $\text{H}_2\text{N-Fl}$ atitinka Fl grupę, kurioje R_6 yra amino grupė arba R_2 turi aminogrupę), naudojant N-acilinio 36 ir 95 Pavyzdžiuose aprašytą metodą,
- 35 Kelias j: $\text{Fl(R}_6\text{=NH}_2\text{)-Y-Z-B} \rightarrow \text{Fl(R}_6\text{=CH}_3\text{SO}_2\text{NH)-Y-Z-B}$
amidifinimas, naudojant 112 Pavyzdyje aprašytą metodą.

14

Kelias k:



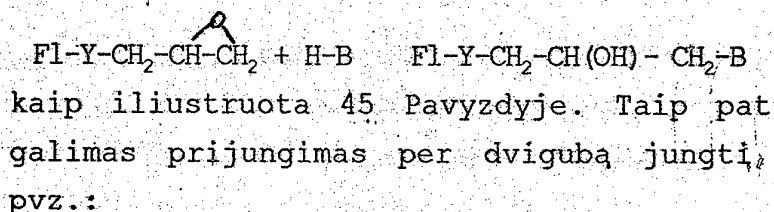
N-alkilimas, naudojant 35 ir 62 Pavyzdžiuose aprašytą metodą.

10

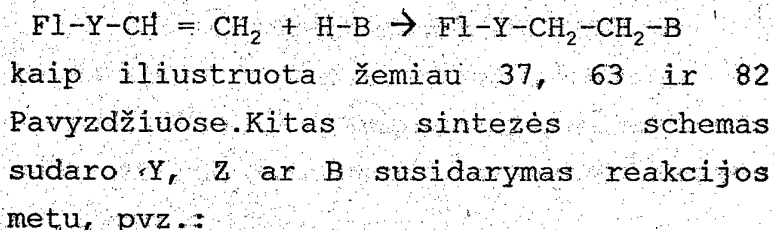
Kai kurie junginiai gali būti gauti prijungimo reakcijomis. Pavyzdžiui, tie kuriuose Z turi hidroksi pakaitalą, gali būti gauti prijungiant epoksi-grupę.

15

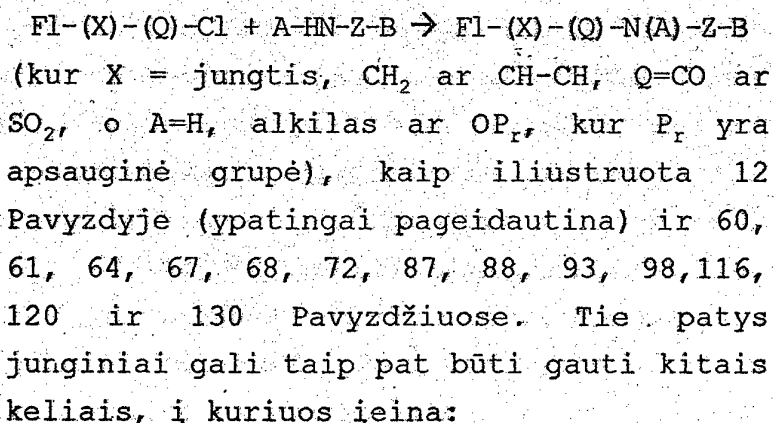
Kelias l:



Kelias m:



Kelias n:



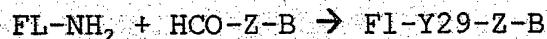
Fl-(X)-COOH + A-NH-Z-B, esant jungiančiam agentui (pvz. dicikloheksilkarbodiimidui, N,N'-karbonildiimidazolui ar dietilo cianofosfonatui), pasirinktinai dalyvaujant pagreitinančiam agentui (pvz.

35

- 5 4-dimetilaminopiridinui ar N-hidroksibenzotriazolui) aprotonininiame ar chlorintame tirpiklyje (pvz. dimetilformamide, chloroforme) prie $-10/140^{\circ}\text{C}$ (Albertson, Org.React., 12, 205-218, 1962; Doherty et al., J.Med.Chem., 35, 9, 1992; Staab et al., Newer Methods Prep. Org. Chem., 5, 61, 1968; Ishihara, Chem. Pharm. Bull., 39, 3236, 1991); iliustruota
- 10 80, 86, 89, 90, 92, 99-111, 113-115, 117-119 ir 128 Pavyzdžiuose. Fl-(X)-COOH + A-NH-Z-B be tirpiklio prie $150-220^{\circ}\text{C}$ (Mitchell et al., J. Am. Chem. Soc., 53, 1879, 1931) arba aukšto virimo temperatūros eteriniuose tirpikliuose (pvz. diglyme);
- 15 Fl-(X)-COO-Alk + A-NH-Z-B pasirinktinai esant jungiamajam agentui (pvz. trimetilaliuminiui) aprotioniniame ir/arba chlorintame tirpiklyje (pvz. heksane, dichlorometane) prie $-10/80^{\circ}\text{C}$, arba be tirpiklių prie $80-180^{\circ}\text{C}$ (S.M.Weinreb et al., Tetrahedron, 4171, 1977); M.F. Lipton et al., Org.Synth. 59, 49, 1979);
- 20 Fl-(X)-COOH + alkilchloroformiatas, esant tretiniam aminui (pvz. trietil-aminui), po to pridėdant A-NH-Z-B prie $0-80^{\circ}\text{C}$; greitinantis agentas, pasirinktinai, (pvz. 1-hidroksipiperidinas) gali būti pridėtas prieš pridėdant aminą (Albertson, Org. React., 12, 157, 1962).
- 25
- 30
- Kelias o: Fl-COCl + HS-Z-B $\rightarrow$ Fl-Y49-Z-B
- Kelias p: Fl-COCl + HS-Z-B $\rightarrow$ Fl-Y2-Z-B
- kaip iliustruota žemiau, 10 Pavyzdyje.
- 35 Kelias q: FlCHO + HNO-Z-B $\rightarrow$ Fl-Y11-Z-B
- kaip iliustruota žemiau, 70 Pavyzdyje.
- Kelias r: Fl-CHO + A-HN-Z-B $\rightarrow$ Fl-CS-N(A)-Z-B

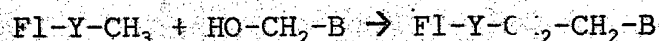
(kur $A=H$ ar CH_3), dalyvaujant sierai aprotoniniame tirpiklyje, pvz. DMF ar piridine, prie $60-120^\circ C$ (M.Carmac et al., Org. Reaction., 83, 1947; R.Benassi et al., Org. Magn. Res., 15, 25, 1981), kaip iliustruota žemiau, 83 Pavyzdyje.

Kelias s:



kaip iliustruota žemiau, 34 Pavyzdyje.

Kelias t:

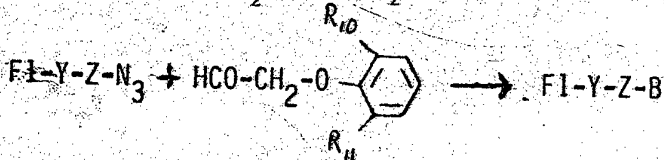


kaip iliustruota žemiau, 4 Pavyzdyje.

Kelias u:

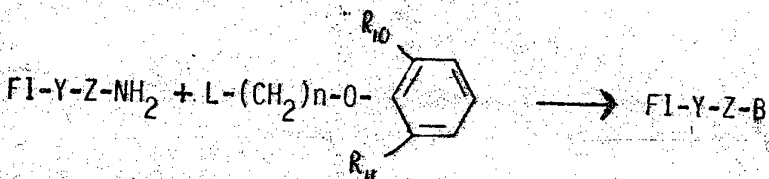


Kelias v:

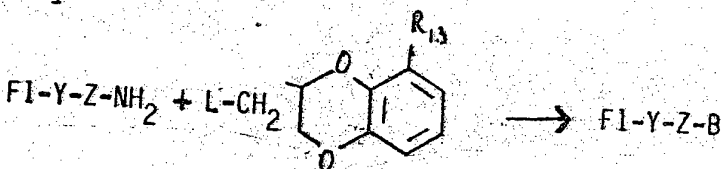


redukcinėmis sąlygomis, kaip iliustruota žemiau 44 Pavyzdyje.

Kelias w:

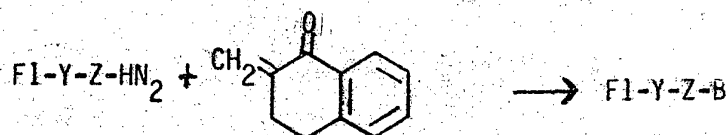


kaip iliustruota žemiau 74, 75 ir 76 Pavyzdžiuose.



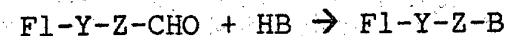
kaip iliustruota žemiau 52 Pavyzdyje.

Kelias x:



kaip iliustruota žemiau 65 Pavyzdyje.

Kelias y:



kaip iliustruota žemiau 53 Pavyzdyje. 127 Pavyzdyje šiuo keliu gautas N,N-dioksidas.

5 Kelias z: $\text{Fl}(\text{X}=\text{S})-\text{Y}-\text{Z}-\text{B} \rightarrow \text{Fl}(\text{X}=\text{SO} \text{ ar } \text{SO}_2)-\text{Y}-\text{Z}-\text{B}$
 oksidavimas vandenilio peroksidu acto rūgštyje ar kitais oksiduojančiais agentais, dalyvaujant rūgštims.

10 Specialistas supras, kad visi aukščiau aprašyti b)-y) keliai gali būti supaprastinti su sąlyga, jei reaguojantis tarpinis produktas neturi papildomų grupių, jautrių tiems patiems reaktantams (pavyzdžiui: CO, NH₂, NHAlk ar OH grupių) I formulės junginiai su tokiomis reaktyviomis grupėmis gali būti gauti b)-y)
 15 keliais su sąlyga, jei reaktyvios grupės, esančios pradinėse medžiagose yra apsaugomos iš anksto, o po reakcijos apsauginės grupės pašalinamos, kaip iliustruota 71 Pavyzdyje. Atskirus apsaugos ir apsaugos nuėmimo įvairioms reaktyvioms grupėms pavyzdžius galima
 20 rasti T.W.Green, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley Interscience, 1981 (Edition 1991).

Alternatyviai, nereaktyvios grupės (pvz. NO₂) gali būti paliktos pirmoje reakcijoje, o galutinėje kelio
 25 pakopoje paverstos reaktyviomis (pvz. NH₂). Pavyzdžiui, žiūrėti kelią a). Sintezės kelio pasirinkimas priklauso nuo norimo susintetinti junginio, bet kelias n) daugiausiai tinka junginiams, kurie gali būti juo gauti. Papildomi sintetinimo būdai bus aiškūs
 30 specialistams.

PRADINĖS MEDŽIAGOS

35 Anksčiau aprašytuose gavimo keliuose naudojamos pradinės medžiagos (Fl-Y-Z-L ir Fl-Y-H ir kitos) gali būti gautos iš paprastų junginių, Fl-COOH, Fl-COCl, Fl-NH₂ ir Fl-OH pavertimais, žinomais specialistams.

Tokie pavertimai smulkiai aprašyti žemiau. Daugelis šių paprastų junginių (Fl-COOH , Fl-CHO , Fl-COCl , Fl-NH_2 ir Fl-OH) yra komerciškai prieinami arba jų sintezė aprašyta literatūroje. Tie, kurie neprieinami, gali būti susintetinti pagal vieną ar daugiau 1-16 Reakcijos schemų.

1 Reakcijos schema duoda junginius, kuriuose W atitinka karbonilo grupę, o X atitinka deguonies atomą.

10

Pakopa 1a

Tarpinio produkto fenilo esterio gavimo būdas be išskyrimo:

15

$\text{R}_3\text{CH}_2\text{COCl}$ ar $\text{R}_3\text{CH}_2\text{CO}_2\text{O}$ ir Lewis rūgštis (pvz. AlCl_3 ar ZnCl_2) be tirpiklio ar aprotoniniame tirpiklyje (pvz. nitrobenzole ar chlorintame tirpiklyje) prie $20-180^\circ\text{C}$.

Tarpinio produkto fenilo esterio gavimo būdas su išskyrimu:

20

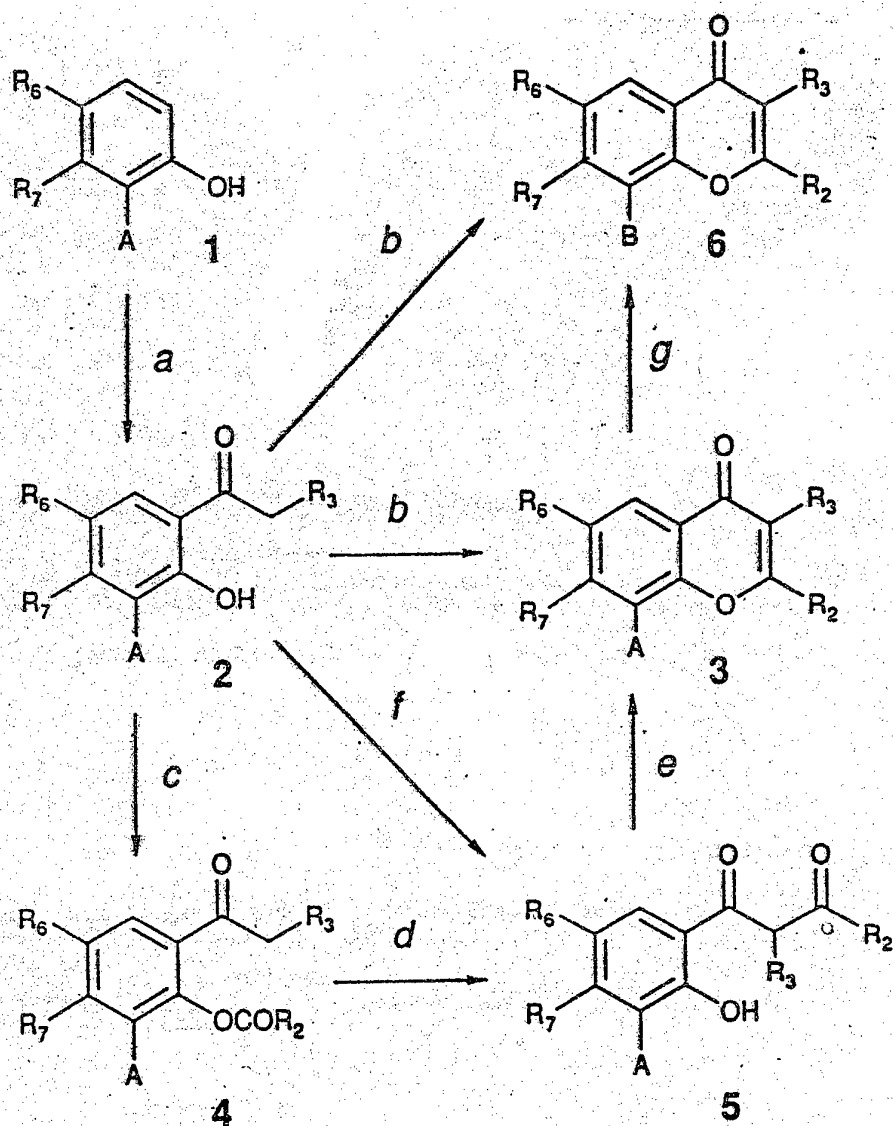
- $\text{R}_3\text{CH}_2\text{CCl}$ ar $(\text{R}_3\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O}$ kaitinamas su pradine medžiaga arba kitais esterifikavimo metodais, pavyzdžiui, Schotten-Bauman būdu. Po to išskirtas esteris kaitinamas nitrobenzole ar kitame nerūgštiniame tirpiklyje (pvz. chlorintame tirpiklyje), arba be jokio tirpiklio, prie $20-180^\circ\text{C}$, esant Lewis rūgščiai, AlCl_3 ar ZnCl_2 (A.M.Blatt, Org. React., 1, 342, 1942).

25

30

35

SCEMA 1



$A = CO_2CH_3, CO_2C_2H_5, NO_2, CH=CHCH_3,$

$B = CO_2H, NH_2$

Pakopa 1b

- 5 - R_2COCl ar $(R_2CO)_2O$ ir R_2COONa ar aukšto virimo nerūgštiniame tirpiklyje (tokiame, kaip o-dichlorobenzolas) prie 150-220°C; ši reakcija leidžia tiesiogiai paversti (2) junginius (6) junginiais, kada (2) junginiuose $A = COOH$;
- $R_2C(OAlk)_3$, dalyvaujant $HClO_4$ 20-40°C ar piridine, dalyvaujant piperidinui prie 60-80°C;
- 10 - R_2COCl ar $(R_2CO)_2O$ chlorintame tirpiklyje 10-120°C, esant bazei 1,8-diazabicikloundecenui (DBU).

Pakopa 1c

- 15 - R_2COCl piridine prie 20-100°C ar nerūgštiniame tirpiklyje prie 0-80°C, pasirinktinai dalyvaujant NEt_3 bazei ar 4-dimetilaminopiridinui.

Pakopa 1d

- 20 - K_2CO_3 acetone ar metilo etilo ketone prie 20-80°C;
- NaH DMSO ar THF-e prie 0-40°C;
- KOH ar kalio t-butoksidas piridine prie 20-100°C;

25 Pakopa 1e

- HCl ar H_2SO_4 $AcOH$ -e virinant su grįžtamu šaldytuvu ar alkoholyje ($MeOH$, $EtOH$, izopropanolyje) 20°C - virimo temperatūroje;
- 30 - CF_3COOH dichlorometane prie 20-40°C;
- p-toluolesulfoninė rūgštis benzole ar toluole virinant su grįžtamu šaldytuvu.

Pakopa 1f

- 5
- R_2COCl ir K_2CO_3 ar KOH vandenyje ar heterogeniniame katalizatoriuje benzole ar toluole virinant su grįžtamu šaldytuvu;
 - $R_2COOAlk$ ir ličio bis (trimetilosilil) amidas ar ličio diizopropilamidas THF-e prie $-78-0^\circ C$.

Pakopa 1g

10

Kai A yra $COOCH_3$ ar $COOC_2H_5$ grupė:

- $NaOH$ vandeniniame $EtOH$ prie $0-75^\circ C$;
- $LiOH$ vandeniniame DMF , $MeOH$ ar THF arba jų mišinyje prie $10-100^\circ C$;
- 15 - HCl aprotoniniame tirpiklyje, kaip dioksanas prie $60-120^\circ C$.

Kai A yra NO_2 :

- Redukavimas Renėjaus Ni katalizatoriumi rūgštiniame tirpiklyje (pvz. izopropanolyje) arba rūgštinių tirpiklių mišinyje prie $20-100^\circ C$;
- 20 - Redukavimas su vandeniliu ir katalizatoriumi (pvz. Renėjaus Ni ar Pd/C rūgštiniame tirpiklyje (pvz. $MeOH$, $EtOH$, izopropanolyje ar jų mišinyje) prie $20-100^\circ C$;
- 25 - Redukavimas su $SnCl_2$, esant vandeninei HCl rūgštiniame tirpiklyje (pvz. $AcOH$) prie $20-100^\circ C$;
- Redukavimas esant Fe ir vandeninei HCl rūgštiniame tirpiklyje prie $20-100^\circ C$.

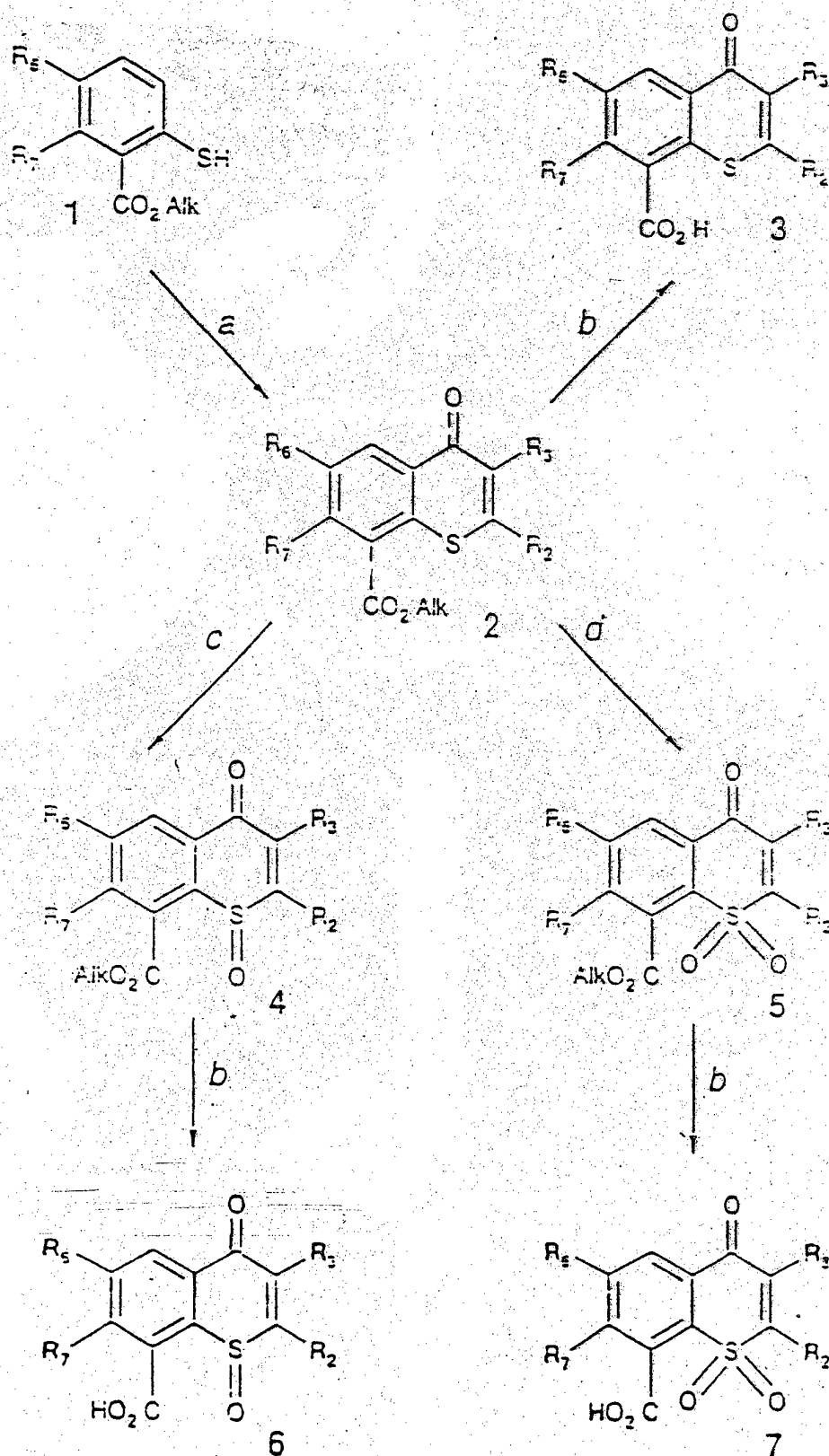
Kai A yra $CH = CHCl_2$ grupė:

- 30 - Oksidavimas $Na_2Cr_2O_7$ ar kitais oksiduojančiais agentais, kaip $KMnO_4$, acetone/ H_2SO_4 prie $0-100^\circ C$.

35 Reakcijos schema 2 duoda junginius, kuriuose x atitinka sieros atomą ar sulfinilo arba sulfonilo grupę, o W atitinka karbonilo grupę. Pradiniai o-merkaptobenzoatai (1) yra komerciškai prieinami arba gali būti gauti žinomais būdais, pavyzdžiui, atitinkamų o-alkoksikarbonilbenzolo-

diazono druskų pavirtimu, paveikiant kalio etilksantātu
(M.S.Cohen et al., J. Org. Chem., 18, 1394, 1953).

SCEMA 2



Pakopa 2a

- $R_2COCH(R_3)CN$ ar $R_2COCH(R_3)COOAlk$ polifosforo rūgštyje prie 50-120°C;
- 5 - $R_2C \equiv C-COOAlk$ ir Al_2O_3 aprotoniniame tirpiklyje (pvz. Et_2O) prie 0-40°C;
- $R_2C \equiv C-COOAlk$ ir bazė aprotoniniame tirpiklyje (pvz. THF ar DMF) prie 20-140°C.
- Dviem paskutiniaisiais atvejais veikama polifosforo
- 10 rūgštimi prie 50-120°C.

Pakopa 2b

- NaOH vandeniniame EtOH prie 40-75°C;
- 15 - LiOH vandeniniame DMF prie 40-100°C.

Pakopa 2c

- Stechiometrinis 30% H_2O_2 AcOH-e prie 25-60°C;
- 20 - m-chloroperbenzoinė rūgštis chloroforme prie 0-30°C.

Pakopa 2d

- 25 - 30% H_2O_2 AcOH-e prie 50-80°C.

3 Reakcijos schema duoda junginius, kuriuose R, atitinka metoksi grupę, W atitinka karbonilo grupę, o X atitinka deguonies ar sieros atomą. (1) junginiai gali

30 būti gauti 1 ir 2 Reakcijos Schemomis iš atitinkamų fenolių ar tiofenolių (nepakeistų 2 ar 6 pozicijoje $COOAlk$ ar NO_2).

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound 1 to compound 2. Compound 1 is a 2,6-disubstituted-4-methoxyphenol derivative with substituents R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , and R_5 . It reacts with a reagent Z to form compound 2, which is a 2,6-disubstituted-4-methoxyphenol derivative with a chlorine atom at the 3-position and the same substituents R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , and R_5 .

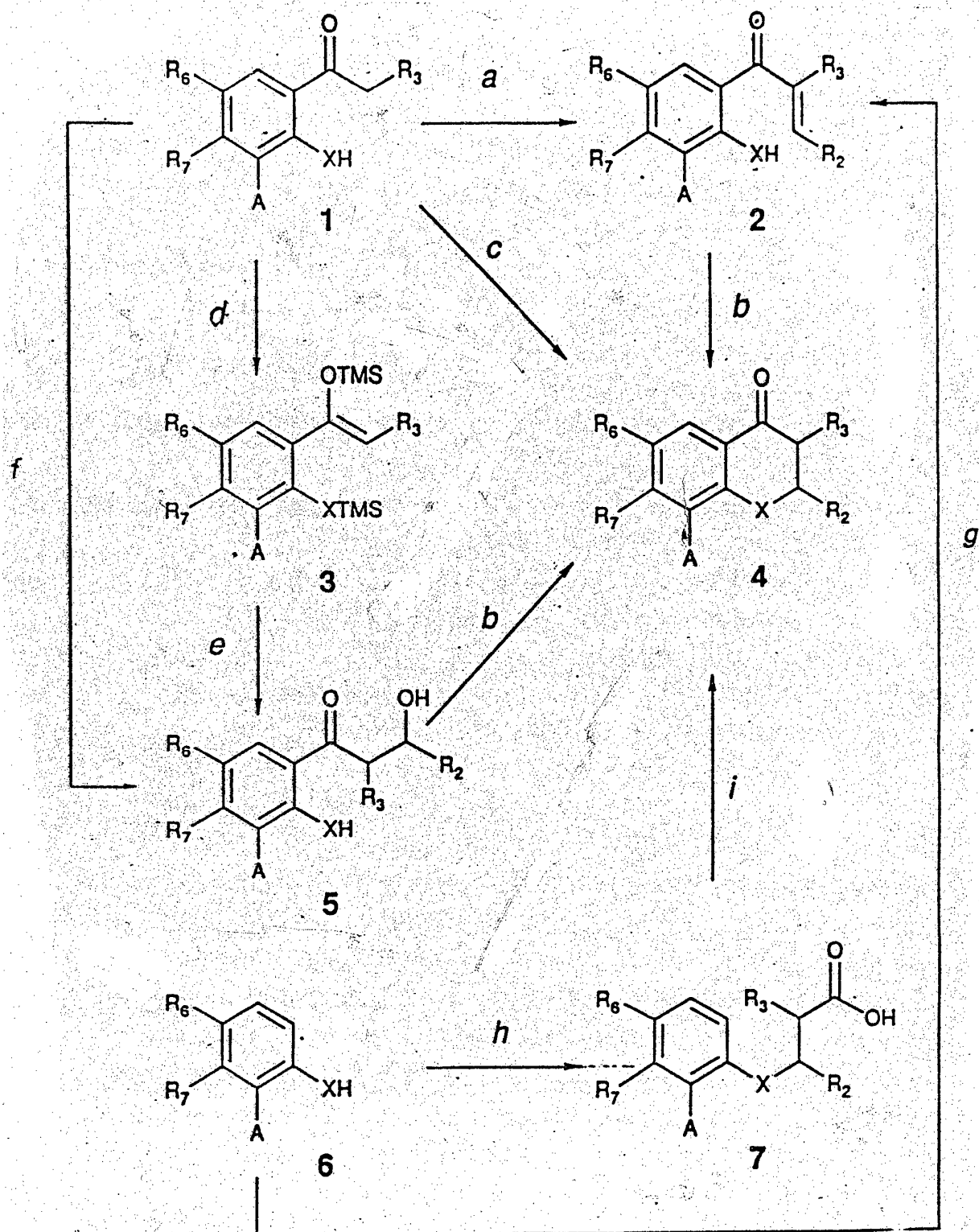
15

20

25

30

35



Pakopa 4a

- R_2 -CHO, vandeninis NaOH EtOH ar kitame rūgštiniame tirpiklyje;
- 5 - R_2 -CHO, NaH ar kalio t-butoksidą THF-e (ar kitame dipoliniame aprotoniniame tirpiklyje) prie 0-150°C.

Pakopa 4b

10

- Mineralinė rūgštis (pvz. HCl ar H_2SO_4) vandenyje ar kitame rūgštiniame tirpiklyje (pvz. EtOH, AcOH) prie 0-100°C.

15 Pakopa 4c

- R_2 -CHO, 0,1N - 1N vandeninė NaOH ar kita tinkama bazė rūgštiniame tirpiklyje;
- R_2 -CHO, pirolidinas rūgštiniame (pvz. MeOH) ar poliniame protoniniame tirpiklyje prie 0-100°C
- 20 (H.J.Kabbe, Synthesis, 1978, p.886).

Pakopa 4d

- 25 - Ličio diizopropilamidas THF prie 0-20°C; po to timetilsililo chloridas ir organinė bazė (pvz. NEt_3) (S.E.Kelly et al., J. Org. Chem., 56, 1325, 1991).

30 Pakopa 4e

- R_2 CHO chlorintame tirpiklyje (pvz. dichlorometane) prie -78°C, po to $TiCl_4$ ar kita Lewis rūgštis (S.E.Kelly et al., J. Org. Chem., 56, 1325,
- 35 1991).

Pakopa 4f

- 5 - Ličio diizopropilamidas THF-e prie -78°C , po to $\text{R}_2\text{-CHO}$ (A.Banerij et al., Tetrahedron Letter, 1979, 3685)..

Pakopa 4g

- 10 - $\text{R}_2\text{-CH=CR}_3\text{COCl}$, Lewis rūgštis (pvz. AlCl_3) tinkamame tirpiklyje (pvz. nitrobenzole) ar be tirpiklio prie $20\text{-}180^{\circ}\text{C}$.

Pakopa 4h

- 15 - $\text{R}_2\text{-CH=CR}_3\text{COOAlk}$, trietilbenzilamonio hidroksidas aprotoniniame tirpiklyje (pvz. benzole) ar be tirpiklio prie $50\text{-}150^{\circ}\text{C}$; po to vandeninis NaOH MeOH prie $20\text{-}50^{\circ}\text{C}$ ar LiOH vandeniniame DMF. (Šiuo atveju junginiai, kur A=COOCH_3 ar COOC_2H_5 taip pat hidrolizuoja į junginius, kuriuose A=COOH).
- 20

Pakopa 4i

- 25 - Koncentruota H_2SO_4 ar P_2O_5 ar polifosforo ar Lewis rūgštis nitrobenzole ar toluole, ar be tirpiklio prie $0\text{-}180^{\circ}\text{C}$. (Šiuo atveju taip pat vyksta A=COOAlk hidrolizavimas į A=COOH).

- 30 Paprastos pradinės medžiagos, kuriuose $\text{R}_3=\text{OH}$ ar OR_8 , kur R_8 yra alkilas ar aralkilas, gali būti gautos 5 Reakcijos Shema, kur A reiškia tą patį, ką ir 1 Reakcijos Schemoje. (1) ir (2) junginiai (tokie patys kaip (2) ir (4) 4 Reakcijos Schemoje, bet $\text{R}_3=\text{H}$) gali būti gauti 4 Reakcijos schema iš atitinkamų fenolų ar tiofenolų, kuriuose $\text{R}_3=\text{H}$. (4) junginiai naudojami 5 Reakcijos Schemoje gali būti gauti žinomais metodais ir atitinkamų salicilatų ar tiosalicilatų (žiūr. J.March,
- 35

Advanced Organic Chemistry, 486, John Wiley and Sons, New York, 1985; L.René et al., Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ter., 4, 385, 1977 ir čia cituoti nurodymai).

Kaip pažymėta 1 Reakcijos schemeje, 5 Reakcijos Schemos (3) ir (6) junginių pakaitalas A gali būti paverstas 1g Pakopos būdais pakaitalu B.

10

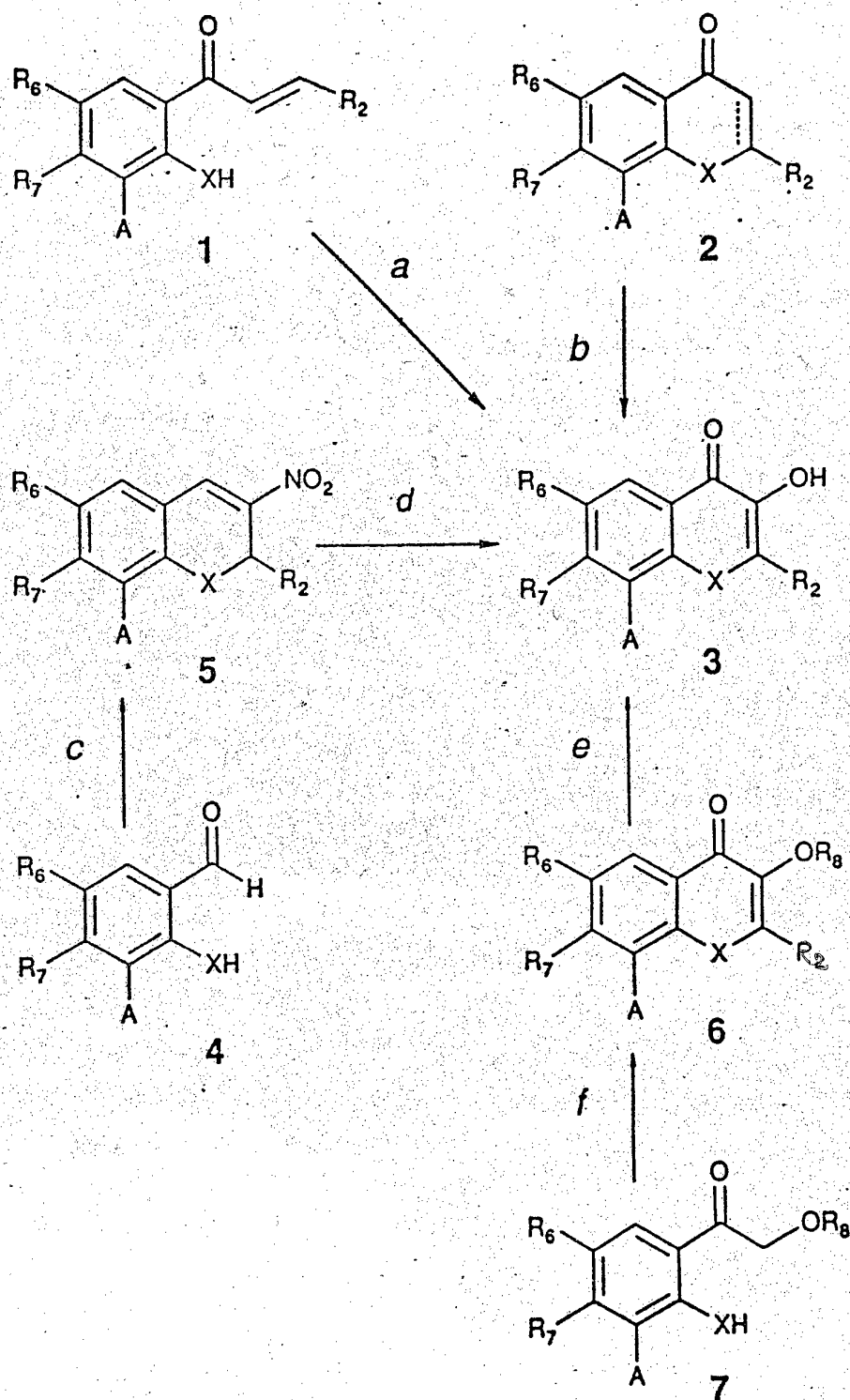
15

20

25

30

35



Pakopa 5a

- 5 - Vandeninis NaOH alkoholiniame tirpiklyje (pvz. MeOH arba EtOH), po to 30% H_2O_2 prie $-10-78^{\circ}C$. (N.D.Meyer et al., J.Med. Chem., 34, 736, 1991 ir čia cituoti nurodymai). (Net tada, kai A yra $CH=CH-CH_3$; kai $A=COOR$, ji betarpiškai paverčiama į $COOH$).

10 Pakopa 5b

Kai - - - - = vienguba jungtis:

- 15 - Amilo nitritas ar kito alkilo nitritas be tirpiklio ar tinkamame tirpiklyje (pvz. EtOH ar benzole), esant katalizatoriui, 37% CHI (Org. React., 7, 327, 1953 ir čia cituoti nurodymai); po to vandeninė H_2SO_4 rūgštiname tirpiklyje (pvz. AcOH) prie $10-100^{\circ}C$ (Acheson R.M., An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds, 347, John Wiley and Sons, New York, 1976).
- 20 Kai - - - - = dviguba jungtis:

- 25 - ličio diizopropilamidas sausame THF prie $-78^{\circ}C$; po to AcOH ir 30% H_2O_2 (B.D.M. Cunningham et al., Anti-Cancer Drug Design, 7, 365, 1992)

25 Pakopa 5c

- 30 - $R_2-CH=CH-NO_2$ (1 iki 1,5 ekvivalento) tinkamame tirpiklyje (pvz. diizobutilo eteryje, DMSO ar DMF), esant bazei (pvz. KOH ar NaOH) katalizatoriuje ar stochiometrinio kiekiu prie $20-150^{\circ}C$ (žiūr. Rene, aukščiau, ir T.Sakakibara et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 51, 3095, 1978).

Pakopa 5d

- 5 - 15% H_2O_2 , NaOH ar kita bazė (pvz, NEt_3) rūgštiniam tirpiklyje, kaip MeOH prie 20-100°C (S.R.Deshpande et al., Synthesis, 835, 1983) ar fotolizavimas ir šarminis hidrolizavimas (Rao T.S. et al., Heterocycles, 22, 1377, 1984), ar KO_2 benzole, turinčiame 18-kraun-16 eterį prie 20-100°C (Rao T.S., Heterocycles, 26, 2117, 1987). (Ne
- 10 tada, kai A yra $CH=CH-CH_3$, kai $A=COOR$, ji betarpiškai paverčiama į COOH).

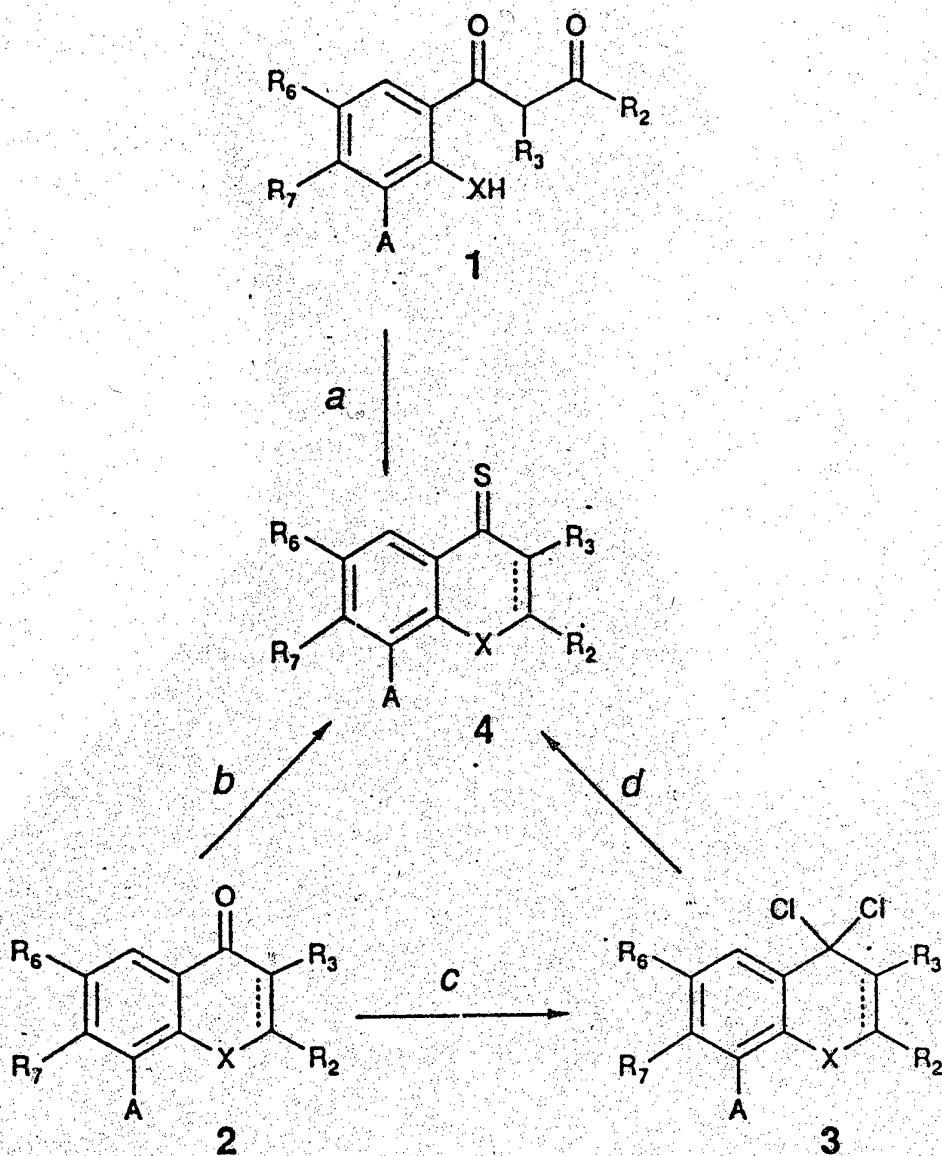
Pakopa 5e

- 15 - R_8L , kur L atitinka nueinančią grupę (pvz. alkilsulfatą, halogeną, tozilą) ir bazę (pvz. K_2CO_3 , NaH, KOH, NaOH ar LiOH) tinkamame tirpiklyje (pvz. THF, DMSO, DMF, benzole), esant ar nesant heterogeniniam katalizatoriui (pvz. benziltriethylamonio bromidui) prie 0-180°C.
- 20

Pakopa 5f

- 1b Pakopos metodais.
- 25 6 Reakcijos Schema, kurioje A reiškia tą patį, kaip ir 1 Reakcijos Schemoje, duoda junginius, kuriuose W atitinka tiokarbonilo grupę. 6 Reakcijos Scemos junginiai (1) ir (2) gali būti gauti 1, 2, 4 ir 5 Reakcijos schemomis. 6
- 30 Reakcijos schemas (4) junginio pakaitas A 1g pakopos būdais gali būti pakeičiamas B pakaitu, kaip apibrėžta 1 Reakcijos schemoje.

SCHEMA 6



Pakopa 6a

- P_2S_5 piridine prie 50-100°C (Stavaux et. al., Bull. Soc. Chim. Fr., 2082, 1967).

5

Pakopa 6b

- P_2S_5 ar B_2S_3 , ar SiS_2 , ar Lawesson's reagentas chlorintame tirpiklyje (pvz. chloroforme) ar aromatiname tirpiklyje (pvz. benzole, toluole, ksilene), virinant su grįžtamu šaldytuvu (Dean et al., J. Chem. Soc. C, 2192, 1963; R.K Razdan et al., J. Med. Chem., 21, 643, 1978; K.Clausen et al., Tetrahedron, 37, 3635, 1991).

15

Pakopa 6c

- $COCl_2$ be tirpiklio ar su inertišku tirpikliu (pvz. benzolu) prie 40-90°C (A.Chonberg et al., Chem. Ber., 101, 701, 1968).

20

Pakopa 6d

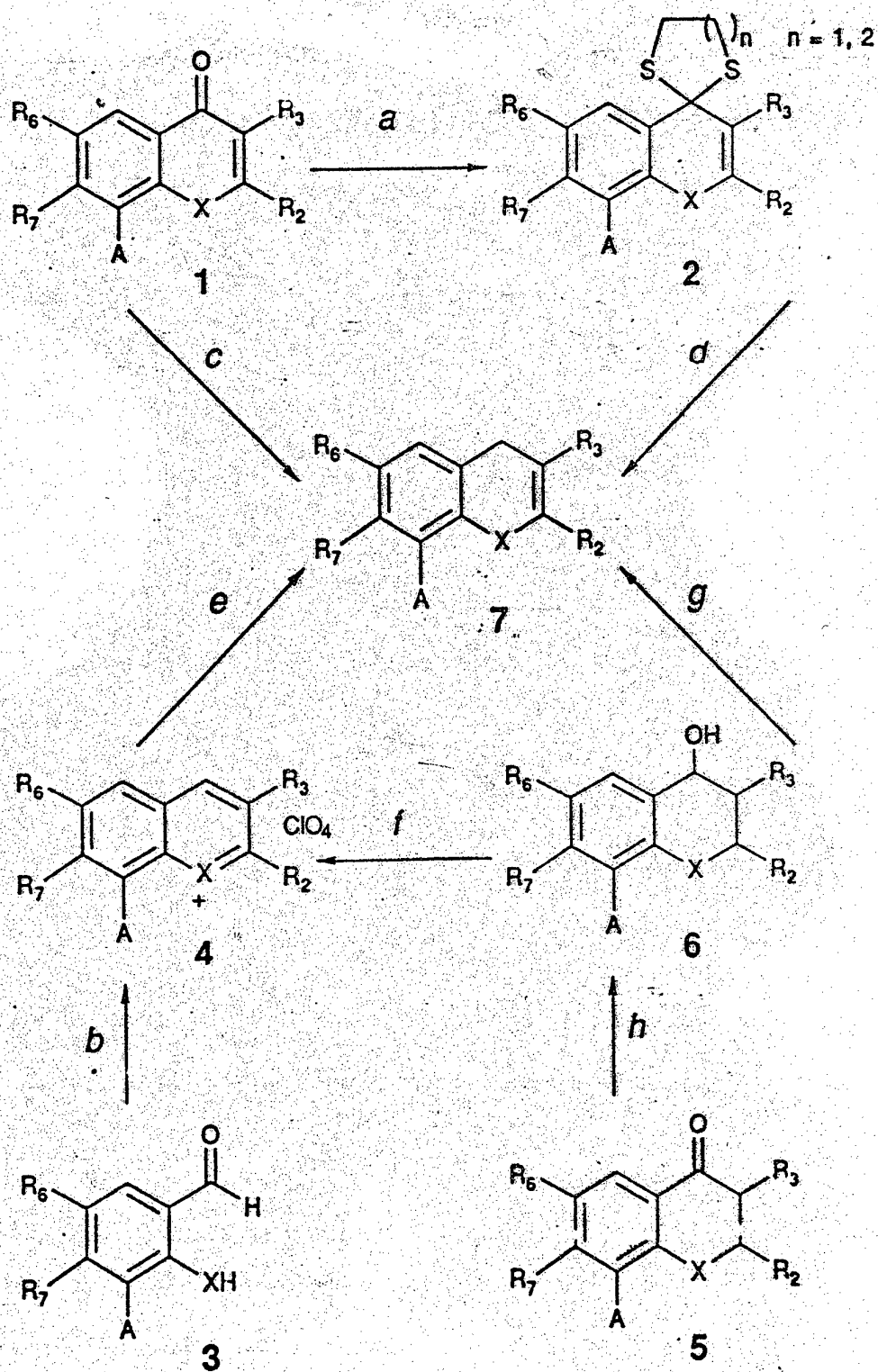
- Tioacto ar tiobenzoinė rūgštis, ar kalio dietilksantogenatas tinkamame tirpiklyje (pvz. benzole), virinant su grįžtamu šaldytuvu (A.Schonberg, aukščiau).

25

- 7 Reakcijos schema, kurioje A reiškia tą patį, kaip 1 Reakcijos scheme; duoda junginius, kuriuose W atitinka metileno ar hidroksimetileno grupę. 7 Reakcijos schemas junginiai (1), (2) ir (4) gali būti gauti 1, 2, 5 ir 6 Reakcijos schemomis. 7 Reakcijos schemas pakaitas A (7) junginiuose 1g pakopos budais gali būti paverstas pakaitu B, kaip apibrėžta 1 Reakcijos scheme.

35

SCHEMA 7



Pakopa 7a

- 5 - 1,2-etanoditonilas ar 1,3-propanoditioilas aprotoniniame tirpiklyje (pvz. dichlometane ar benzole, ar toluole) prie 0-110°C, esant katalizatoriui (pvz. p-toluolsulfoninei rūgščiai ar borotrifluorido eteratui).

Pakopa 7b

- 10 - $R_2COCH_2R_3$ tinkamame tirpiklių mišinyje (pvz. EtOAc ar dichlorometane 1 EtOH ar MeOH), prisotintame dujiniu HCl prie 0-40°C; po to vandeninis $HClO_4$, AcOH-e prie 20-100°C (L.Jurd, Tetrahedron, 28, 493, 1972).
- 15

Pakopa 7c

- 20 - $LiAlH_4$ THF-e, virinant su grįžtamuoju šaldytuvu (jeigu A yra kitoks, negu COOR ir NO_2);
- ZnI_2 ir natrio cianoborohidridas (6 ekvivalentai) chlorintame tirpiklyje (pvz. 1,2-dichloroetane) - kambario virimo temperatūroje (C.K. Lau et al., J.Org. Chem., 51, 3083, 1986).
- 25

Pakopa 7d

- 30 - Reņėjaus Ni alkoholiniame tirpiklyje (pvz. izopropanolyje) k.t.- virimo temperatūroje (Hilton et al., J. Am. Chem. Soc., 90, 6887, 1968).

Pakopa 7e

- 35 - $NaBH_4$ tinkamame tirpiklyje (pvz. MeOH ar EtOH ar DMSO) prie -10-50°C (L.Jurd, aukščiau)
- $LiAlH_4$ THF-e (ar kitame tinkamame tirpiklyje) prie 0-50°C (kai A kitoks, negu COOR ar NO_2)

(Degani et al., Ann. Chim., 61, 793, 1971;
Kurosawa, Bull. Chem. Soc. Jpn., 51, 1175, 1978).

Pakopa 7f

5

- Tritilo perchloratas acetonitrile kambario
temperatūroje (Degani et al., aukščiau.

Pakopa 7g

10

- Lydymas su P_2O_5 prie 80-180°C (Hortman et al., J.
Am. Chem. Soc., 96, 6118, 1974).

Pakopa 7h

15

- $NaBH_4$ EtOH-e ar kitame tinkamame tirpiklyje 0°C-
virimo temperatūroje (K.Anaya, Bull. Chem. Soc.
Jpn., 40, 1884, 1967).

20

- Vandenilis (1-10 atm) EtOH-e (ar kitame
tinkamame tirpiklyje), esant katalizatoriui, 5% ar
10% Pd/C ar Renėjaus Ni ar PtO_2 prie .t. - 80°C
(K.Hanaya, aukščiau) Net tada, kai A yra $CH=CH-$
 CH_3 . Kada $A=NO_2$, ji betarpiškai redukuojama į NH_2 .

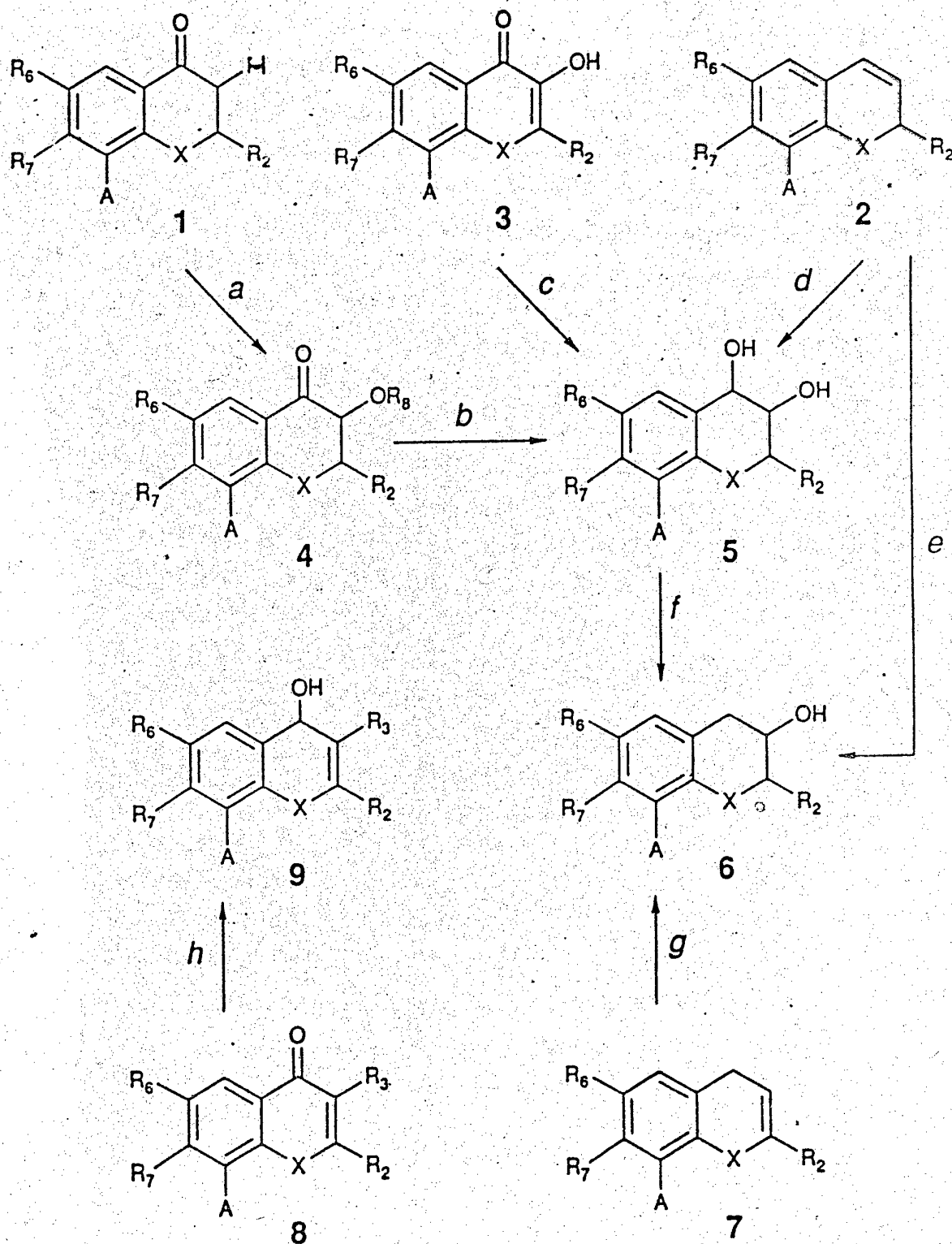
25

- Aliuminio triizopropoksidas izopropanolyje
kambario temperatūroje 92°C.

30

8 Reakcijos schema rodo paprastų pradinių medžiagų,
kaip (4), (5), (6) ir (9), kur A reiškia tą patį, kaip
1 Reakcijos scheme, gavimą. (1), (2), (3), (7), (8)
junginiai gali būti gauti 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11
Reakcijos schemomis. 8 Reakcijos schemas pakaitalas A
(4), (5), (6) ir (9) junginiuose 1g Pakopos būdais gali
būti paverstas pakaitalu B, kaip pažymėta 1 Reakcijos
scheme.

35



Pakopa 8a

- 5 - $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ tinkamame tirpiklyje (pvz. benzole, toluole) virinant su grįžtamu šaldytuvu (G.A. Russel et al., J. Am. Chem. Soc., 1906, 1975).

Pakopa 8b

- 10 - NaBH_4 alkoholiuose (žiūr. 7 Reakcijos schema, 7a pakopa), po to šarminis hidrolizavimas (kai $\text{A}=\text{COOR}$, tai ji betarpiškai paverčiama į COOH);
- 15 - aliuminio izopropoksidas, kaip pažymėta 7 Reakcijos schemas 7f pakopoje;
- 15 - diboranai THF-e -10°C - k.t.; po to vandeninis H_2O_2 , esant NaOH (ne tada, kai A yra $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$; kai $\text{A}=\text{COOR}$, ji betarpiškai paverčiama į COOH). (Kirkiacharian et al., C.R. Herb. Seances Acad. Sci. Ser. C, 289, 227, 1979);
- 20 - LiAlH_4 ir AlCl_3 tinkamame tirpiklyje (pvz. THF) 0°C - virimo temperatūroje (ne tada, kai $\text{A}=\text{COOR}$ ar NO_2) (Blokadia et al., J.Chem. Soc., 4663, 1961).

Pakopa 8c

- 25 - vandenilis (100 atm), vario chromitas EtOH -e prie 140°C , (žiūr. M.A. Vickars, Tetrahedron, 20, 2873, 1964.) Kai $\text{A}=\text{NO}_2$, ji betarpiškai paverčiama į NH_2 grupę.

30 Pakopa 8d

- 35 - KMnO_4 t-butanolyje (ar kitame tinkamame tirpiklyje), esant vandeniniui NaOH prie $-10-0^\circ\text{C}$. (K. Hanaya, Bull. Chem. Soc. Jpn., 40, 1884, 1967). (Ne tada, kai A yra $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$). (Taip pat žiūr. A.H. Haines, Methods for the Oxidation of

Organic Compounds, Academic Press Inc, (London), 1985, chapter 3.2.2).

5. - Osmio tetroksidas (žiūr. A.H. Haines, aukščiau chapter 3.2.1) tinkamame tirpiklyje (pvz. Et_2O) kambario temperatūroje (Baranton et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 4203, 1968) (ne tada, kai A yra $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$);
10. - vandeninis H_2O_2 skruzdžių ar acto rūgštyje prie -20 - 50°C ; po to NaOH , H_2O , 45°C (Baranton et al., aukščiau; A.H. Haines, aukščiau, skyrius 3.2.7) (ne tada, kai A yra $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$; kai $\text{A}=\text{COOR}$, kur betarpiškai paverčiama į COOH);
15. - sidabro acetatas ir jodas drėgnoje AcOH prie 0 - 20°C (K. Hanaya, aukščiau; A.H. Haines, aukščiau, skyriai 3.2.3, 3.2.4, 3.2.9) (Ne tada, kai A yra $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$).

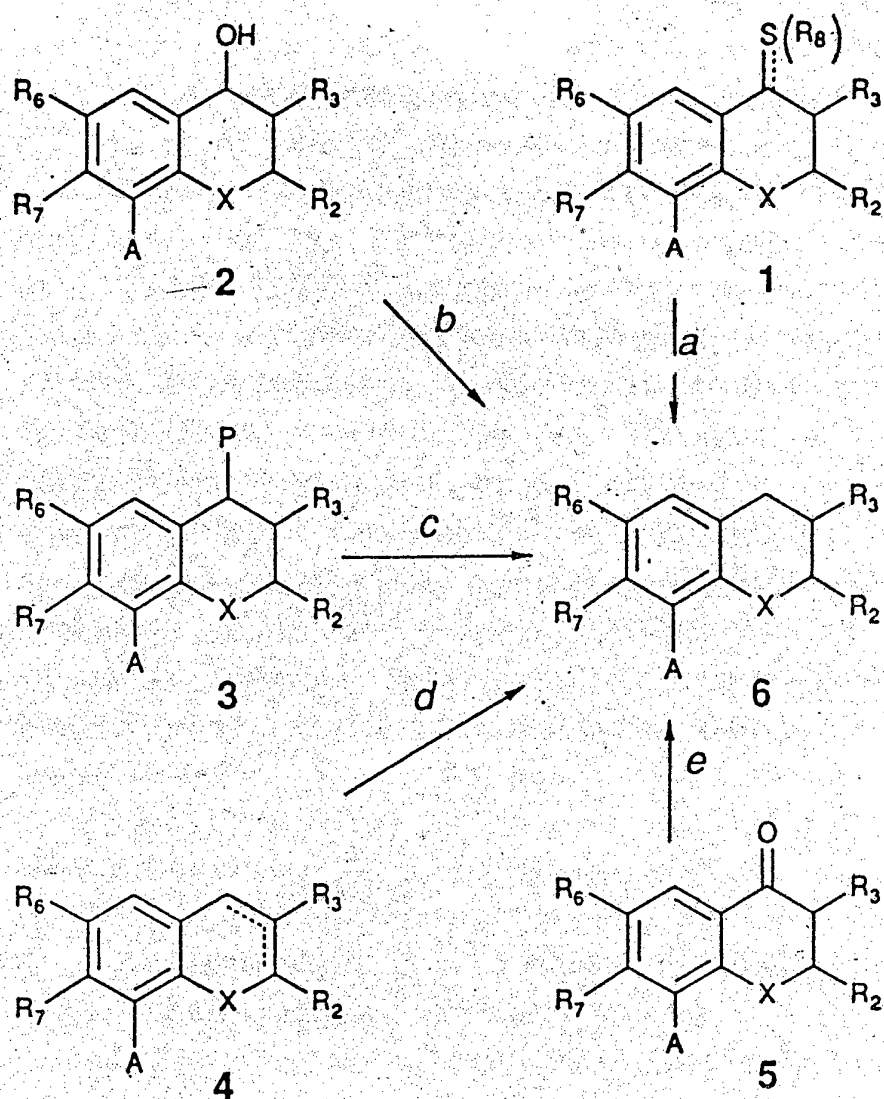
20

25

30

35

SCHEMA 9



R_8 =Alkil, aril, heteroaril, H arba nieko
 P =halogenas, O-tosil, O-mezil, $OC(S)$ aril, $OC(S)$ heteroaril, 1-imidazolil, $OC(S)O$ -aril, $OC(S)O$ -heteroaril

Pakopa 8e

- 5 - 30% H_2O_2 , esant $NaHCO_3$ benzonitrile prie 0-110°C, po to $LiAlH_4$ THF-e prie 0-40°C (ne tada, kai $A=COOR$ ir $CH=CH-CH_3$) (Clark et al., Austr. Journ. of Chem., 27, 865, 1974).

Pakopa 8f

- 10 - vandenilis (1-50 atm) tinkamame tirpiklyje (pvz. EtOH), esant metaliniam katalizatoriui (pvz. $PdCl_2$) prie k.t. -78°C. (kada $A=NO_2$, tai betarpiškai pakeičiama į NH_2) (Bolger et al., Tetrahedron, 23, 341, 1967).

15

Pakopa 8g

- žiūrėti pakopą 8b (Clark et al., aukščiau).

20 Pakopa 8h

- 0,4 M cerio trichlorido heptahidratas MeOH-e, tinkamame tirpiklyje (pvz. MeOH); po to $NaBH_4$ prie 0°-78°C (WO 89/06650);
- 25 - $NaBH_4$ diglyme 0°C - virimo temperatūroje (G.P. Thakar, Indian J. Chem., 3, 74, 1965) (kai $A=NO_2$, ji paverčiama į NH_2);
- $NaBH_4$ ir $AlCl_3$ tinkamame tirpiklyje (pvz. THF ar benzole) 0°C - virimo temperatūroje (ne, iki kai $A=COOR$) (G.P. Thakar, aukščiau);
- 30 - diboranas THF-e kambario temperatūroje (ne tada, kai A yra $CH=CH-CH_3$) (G.P. Thakar, aukščiau).

- 35 Paprastos pradinės medžiagos, kuriose $W=CH_2$ ir su vienguba jungtimi prie 2,3 pozicijų gali būti gautos 9 Reakcijos schema, kur A reiškia tą patį, kaip ir 1 Reakcijos scheme. 9 Reakcijos schemas junginiai (1)

- gali būti gauti 6 Reakcijos schema. 9 Reakcijos schemos junginiai (1) alternatyviai gali būti gauti iš (2) junginių, paverčiant pastaruosius 4-toluolsulfoninės rūgšties esteriu ar metanosulfoninės rūgšties esteriu, ar halogeno dariniu, kuris gali būti paverčiamas tioeterio dariniu (1) nukluofiliniu pakeitimu tiolu. Šie paprasti pavertimai gali būti vykdomi žinomais specialistams būdais. 9 Reakcijos schemos junginiai (2) gali būti gauti 7 Reakcijos schema. 9 Reakcijos schemos junginiai (3), kur $P=OC(S)$ -arilas ar $OC(S)$ -heteroarilas ar $OC(S)O$ -alkilas ar $OC(S)O$ -arilas ar $OC(S)S$ -alkilas gali būti gauti, reaguojant (2) junginiams su tinkamu chlorotioformiatu ar chlorotio karbonatu ar 1,1'-tiokarbonildiimidazolu. (J. Org. Chem., 55, 924, 1990 ir Synthesis, 362, 1991 ir čia cituoti nurodymai). (4) junginiai gali būti gauti iš (1) ar (3) junginių paprastomis išskyrimo reakcijomis su bazėmis. (5) junginiai gali būti gauti 4 Reakcijos schema. 9 Reakcijos schemos pakaitalas A (6) junginiuose 1g Pakopos būdais gali būti paverstas pakaitalu B, kaip pažymėta 1 Reakcijos schemeje.

Pakopa 9a

- 25 - Renėjaus Ni tinkamame tirpiklyje (pvz. izopropanolyje), k.t. -100°C .
Kai A yra NO_2 , ji betarpiškai paverčiama į NH_2 ;
- trietilalavo hidridas benzole ar kitame aromatiniame tirpiklyje prie $30-150^{\circ}\text{C}$. Kitus
30 metodus, pvz. nikelio chloridą ir $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ -e, ar borano-piridino kompleksą trifluoracto rūgštyje ar dichlorometane, esant AlCl_3 , žiūrėti J. March, Advanced Organic Chemistry, page 728, J. Wiley ir Sons, New York, 1992 ir čia pateikiamus nurodymus,
35 (ne tada, kai A yra $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$).

Pakopa 9b

5. - Vandenilis su katalizatoriumi 8 Reakcijos
schemos 8f pakopa. Kai A yra NO_2 , ji betarpiškai
paverčiama į NH_2 .

Pakopa 9c

Kur P yra O-C darinys:

- 10 - tributilalavo hidridas ar tris(trimetilsilil)
silanas, esant azaizobutironitrilui tinkamame
tirpiklyje (pvz. toluole) prie $80-150^\circ\text{C}$; (M.
Drescher, Synthesis, 362, 1991; M. Sekine, J. Org.
Chem., 55, 924, 199
- 15 - silanas (pvz. trietilsilanas ar difenilsilanas)
tinkamame tirpiklyje (pvz. dichlorometane) -20°C -
virimo temperatūroje, esant CF_3COOH ar BF_3 (F.M.
Mauser, J. Org. Chem., 55, 555, 1990);
- 20 - trietilchlorosilanas, natrio jodidas
acetonitrile; po to Zn milteliai ACOH -e ir
acetonitrile prie k.t. -80°C (T. Morita et al.,
Synthesis, 32, 1981).

Kur P yra halogenas ar O-S darinys:

- 25 - reduktorius (pvz. natrio cianoborohidridas
heksametilfosfotriamide ar NaBH_4 DMSO-e) pasi-
rinktas, remiantis J. March, Advanc. Org. Chem., J.
Wiley, New York, 1992, chapter 0-76, 0-77.

Pakopa 9d

- 30 - vandenilis (1-5 atm) tinkamame tirpiklyje (pvz.
 EtOH), esant katalizatoriui (pvz. 10% Pd/C prie
 $50-78^\circ\text{C}$) (Sarcevic, Helv. Chim. Acta, 56, 1457,
1973). (Kai $\text{A}=\text{NO}_2$, ji betarpiškai pakeičiama į
- 35 NH_2);

- Zn ir dujinis HCl Et₂O-e ar AC₂O-e toluole prie 0°-80°C. (Toda, Bull. Chem. Soc. Jpn., 45, 264, 1972) (netinka, kai A=NO₂).

5 Pakopa 9e

-Zn ir vandeninė HCl tinkamame tirpiklyje (pvz. EtOH) prie 0-78°C.

10 - 9d pakopa, aukščiau (kai A=NO₂), ji betarpiškai paverčiama į NH₂);

- hidrazinas, NaOH etano-1,2-diole prie 200°C (Chemical Abstracts, 74, (1971): 22699) (netinka, kai A=COOR, NO₂) ar kiti metodai, remiantis J.March, aukščiau (netinka, kai A=COOR, NO₂);

15 - 7c Pakopa (netinka, kai A=NO₂).

10 Reakcijos schema rodo gavimo kelius junginiams, kuriuose W atitinka valentingumo jungtį, o X atitinka deguonies atomą ar sieros atomą:

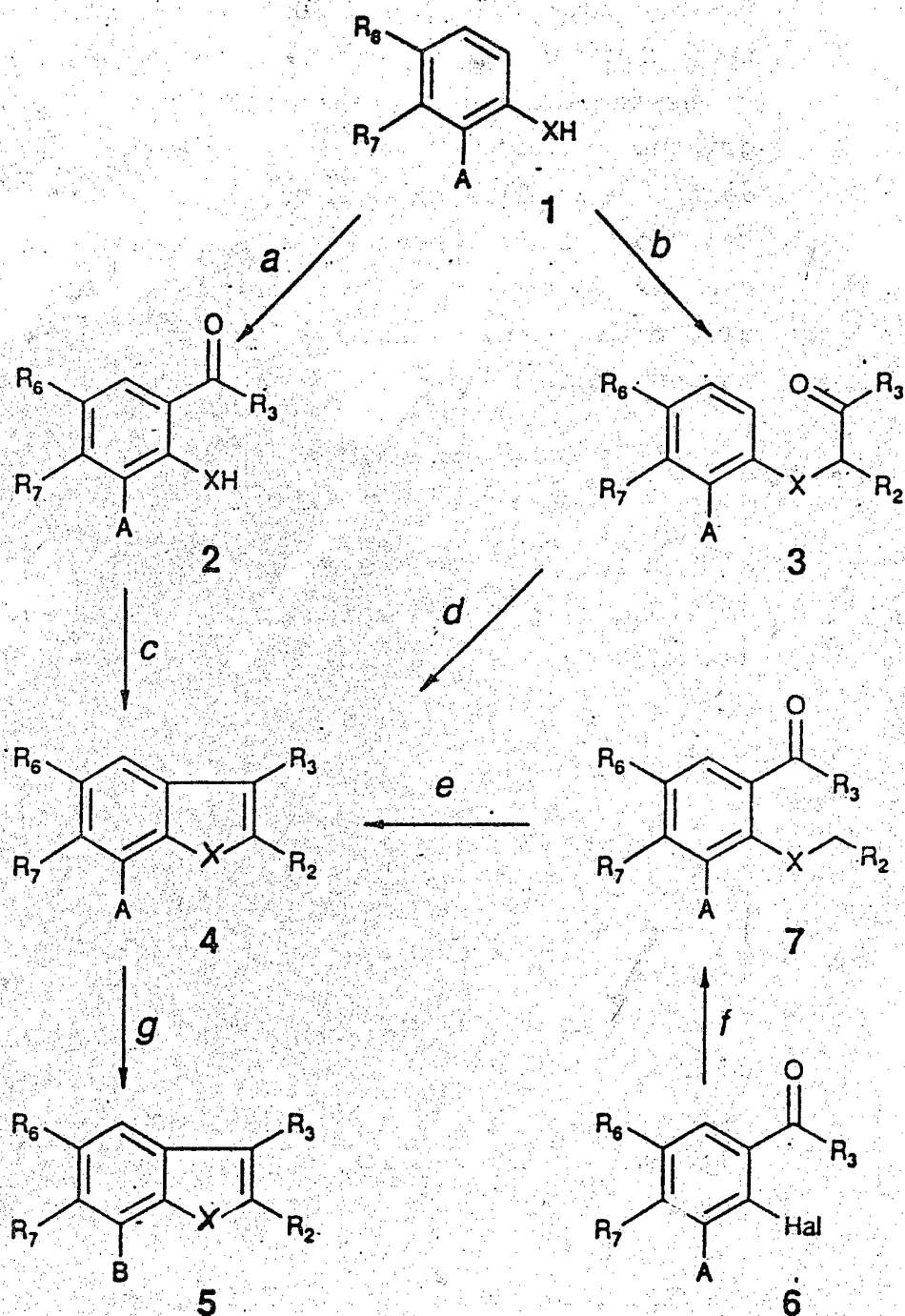
20

25

30

35

SCHEMA 10



A = COOAlk, NO₂, CH₃
 B = COOH, NH₂

Pakopa 10a

- 5 - 1a Pakopa, bet pritaikant R_3COCl ar $(R_3CO)_2O$ vietoj R_3CH_2COCl ar $(R_3CH_2CO)_2O$, išskiriant arba neišskiriant tarpinį produktą fenilo esterį;
- 10 - heksametilenotetraminas CF_3COOH , virinant su grįžtamu šaldytuvu, po to pridėdant vandeninę HCl . Jeigu $A=COOAlk$, ją galima hidrolizuoti į $COOH$ tokiose rūšiose rūgštinėse sąlygose, todėl prieš 10c pakopą reikalingas peresterifikavimas tinkamu alkoholiu (pvz. naudojant tionilo chloridą virimo temperatūroje).

Pakopa 10b

- 15 - $R_3COCH(R_2)Hal$ acetone ar metilo etilo ketone, ar dichlorometane ar chloroforme, esant tinkamai bazei, kaip K_2CO_3 , NEt_3 ar NaH , prie 20-80°C.

20 Pakopa 10c

- 25 - $R_2CH(Hal)COOAlk$ aprotoniniame tirpiklyje, pvz. DMF, dalyvaujant bazei, pvz. K_2CO_3 , prie 70-100°C, po to hidrolizuojant nešvarų tarpinį produktą stipria baze (pvz. KOH) rūgštiniame tirpiklyje $EtOH$, virinant su grįžtamu šaldytuvu, o pabaigoje veikiant dekarboksilinimo-dehidratavimo sąlygomis, naudojant nerūgštinį tirpiklį (pvz. ksileną) ir rūgštinį katalizatorių (pvz. p-toluolsulfoninę rūgštį), virinant su grįžtamu šaldytuvu arba kaitinant prie 240°C chinoline;
- 30 - R_2CH_2Hal ir KOH virinant grįžtamu šaldytuvu $EtOH$ -e, po to išskirto tarpinio produkto fenilo (tio) eterio ciklinimas natrio metoksidu verdančiame DMF/MeOH mišinyje. Kai A yra $COOAlk$, gali būti gauti tarpiniai produktai (4), kuriuose $A=COOH$;
- 35

- Virinant su grįžtamu šaldytuvu ArCOCH_2Br ir K_2CO_3 acetone, gali būti gauti junginiai (4), kuriuose $\text{R}_2=\text{ArCO}$.

5. Pakopa 10d

- Energingas pakaitintos polifosforo rūgšties maišymas prie 90-140°C;
- Lewis rūgštis (pvz. AlCl_3) chlorobenzole prie 70-90°C. (3) junginiams, kuriuose $\text{R}_3=\text{Cl}$, ciklinimai vykdomi Lewis rūgštimi (pvz. AlCl_3) o-dichlorobenzole prie 45°C arba $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -e prie 20-25°C. Gaunami (5) junginiai, kuriuose $\text{R}_3=\text{OH}$ (K. Davies, J.Chem. Soc. P.T., 1v, 2624, 1957
- 15 junginiams, kur $\text{X}=\text{S}$, o $\text{R}_2=\text{H}$).

Pakopa 10e

- natrio alkoholiatas (1 ekvivalentas) tame pačiame alkoholyje prie 0-90°C; kai $\text{A}=\text{COOAlk}$, reakcijos tirpiklio yra atitinkamas AlkOH ;
- kai $\text{R}_2=\text{COOAlk}$, $\text{X}=\text{S}$, (4) junginiai gali būti hidrolizuojami į atitinkamus $\text{R}_2=\text{COOH}$ sieros-acto rūgšties mišiniu, (jeigu $\text{A}=\text{COOAlk}$, tai gali duoti $\text{A}=\text{COOH}$), ir gali būti selektyviai dekarboksilinami variu bevandeniame chinoline prie 210-220°C. Gaunami (4) junginiai, kur $\text{R}_2=\text{H}$ (J.Cooper et al., J. Chem Soc. (C) 1971, 3405).

30 Pakopa 10f.

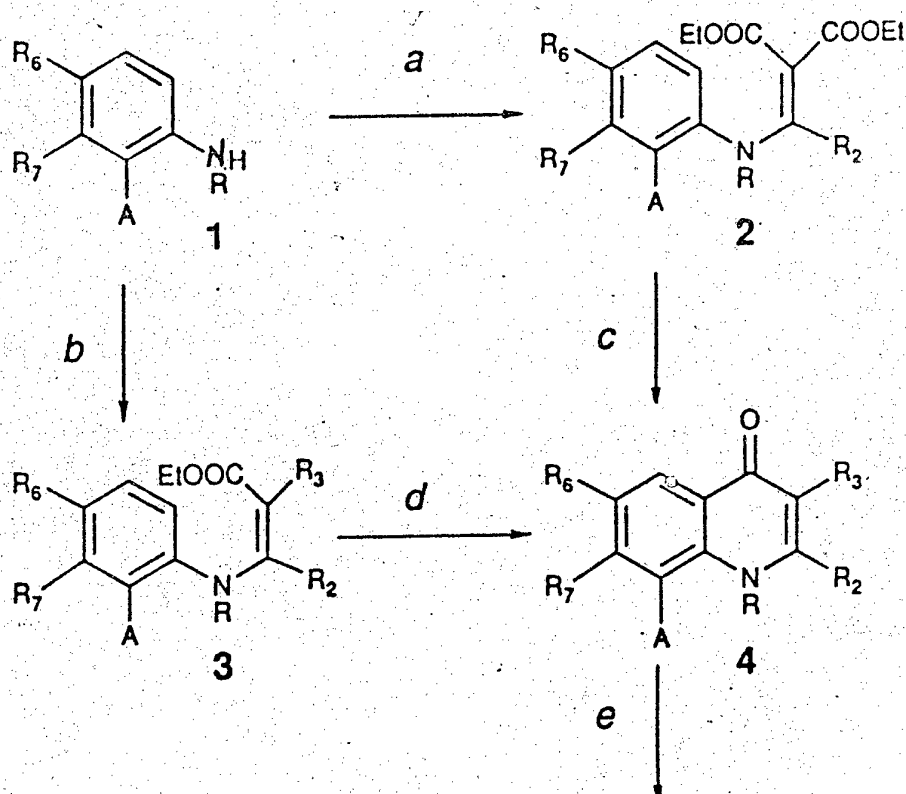
- $\text{R}_2\text{CH}_2\text{XH}$ ir vienas natrio ekvivalentas EtOH -e virinant su grįžtamu šaldytuvu ar NaHCO_3 , EtOH -e: vandens mišinyje prie 60-90°C.

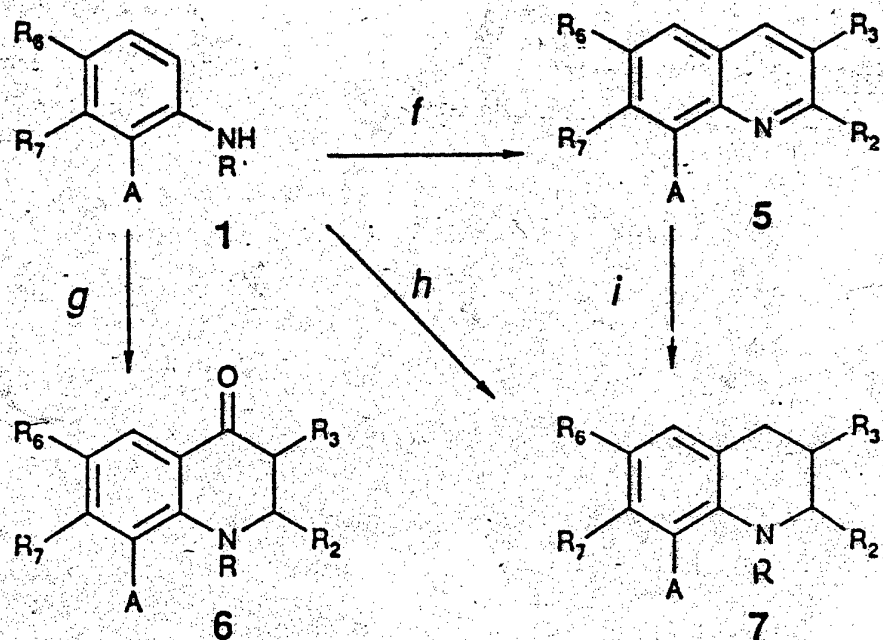
Pakopa 10g

- 5 - Kai $A=\text{COOAlk}$ ar NO_2 , gali būti naudojami 1g Pakopos metodai. Reikia pažymėti, kad NO_2 grupės redukavimas į NH_2 grupę katalitiniu hidrinimu gali betarpiškai sukelti dvigubos jungties prie 2-3 pozicijų hidrinimą (S.L. Meisel et al., Heterocyclic Compounds, Ed. Interscience Publ.: "Compounds with Condensed Thiophene Rings", page 34, (1954) and M.Ahmed, ibidem, Ed. Wiley-Interscience: "Benzofurans", p.56, (1974)). Kai $A=\text{NO}_2$, o $R_2=\text{COAr}$, redukavimas vykdomas vandeniliu, esant Pt ant anglies katalizatoriui, gaunant 2,3-dihidro junginius (5), kur $B=\text{NH}_2$, o $R_2=\text{CH}_2\text{Ar}$ (WO 86/07056);
- 10 kai $A=\text{CH}_3$, o K_2, R_3, R_6 nėra CH_3 , arba R_2 neturi CH_3 grupės, junginiai gali būti paverčiami atitinkamais;
- 15 $A=\text{CH}_2\text{Br}$, reaguojant su N-bromosukcinimidu CCl_4 ir 2,2'-azobisisobutironitrilo ar benzoilo peroksido katalizatoriais, virinant su grįžtamu šaldytuvu;
- 20 $A=\text{CHO}$, reaguojant aukščiau užrašytiems junginiams su heksametilenotetraminu, virinant su grįžtamu šaldytuvu chloroforme, po to hidrolizuojant druska verdančioje AcOH , arba reaguojant junginiams, kuriuose $A=\text{CH}_3$, su tetrabutilamonio dichromatu, virinant su grįžtamu šaldytuvu chloroforme (Valenti et al., Arzneim. Forsch., 40, 122 1990);
- 25 $A=\text{COOH}$, oksiduojant aukščiau užrašytus junginius ($A=\text{CHO}$) sidabro oksidu rūgštinio vandeninio tirpiklio mišinyje (pvz. EtOH-DMF prie $0-70^\circ\text{C}$, (H.R Rodriguez et al. Tetrahedron 24, 6587 (1968)) ar KMnO_4 t-butanolyje, esant NaH_2PO_4 vandeniniam tirpalui prie $70-75^\circ\text{C}$ (S. Maruzama et al., Tetrahedron Letters 27, 4537 (1986)).
- 30
- 35

Aukščiau užrašytos 10 Reakcijos schemas (4) junginiai, kuriuose $R_3 = C_6H_5$ ar t-butilas, $R_2 = H$ ir $X = O$ gali būti paverčiami atitinkamais tarpiniais produktais, kuriuose $R_2 = C_6H_5$ ar t-butilas, o $R_3 = H$, reaguojant jiems su polifosforo rūgštimi prie $132^\circ C$ (Davies et al. J. Chem. Soc., 1958, 822).

Kai X atitinka azoto atomą, o W turi kitas apibrėžtas reikšmes, išskyrus valentingumo jungtį, paprastos pradinės medžiagos gali būti gaunamos sekančia 11 Reakcijos schema:





A = COOAlk, NO₂
R = H, alkil

25

Pakopa 11a

30 - EtOC(R₂)=C(COOEt)₂ prie 80-140°C be tirpiklių ar poliniame tirpiklyje (pvz. izopropanolyje).

Pakopa 11b

35 - R₂COC(R₃)COOAlk ir p-toluolsulfoninė rūgštis ar metanosulfoninė rūgštis chlorintame tirpiklyje (pvz. chloroforme ar dichlorometane) ar

aprotoniniame tirpiklyje (pvz. benzole) virinant su grįžtamu šaldytuvu azeotropinėmis sąlygomis.

Pakopa 11c

5.

- kaitinimas Ph_2O -e, esant p-toluolsulfoninei rūgščiai ar fosforo rūgščiai ar ZnO katalizatoriams prie 245-255°C (Hung. Teljies 6251 (Chemical Abstracts, 79, 92026v, 1973));

10

- kaitinimas aukšto virimo tirpiklyje (pvz. Ph_2O), po to neišskirtų junginių (4) ($\text{R}_3=\text{COOEt}$) hidrolizavimas stipria rūgštimi (pvz. HCl) rūgštiniame tirpiklyje (pvz. acto rūgštyje), virinant su grįžtamu šaldytuvu (4). Gaunami

15

junginiai, (4) kur $\text{R}_3=\text{COOH}$. Aukščiau išskirtos rūgštys gali būti dekarboksilinamos, kaitinant aukšto virimo tirpiklyje (pvz. Ph_2O). Gaunami (4) junginiai, kur $\text{R}_3=\text{H}$, (R.Albrecht et al. Ber. 105, 3118 (1972));

2f

Pakopa 11d

- kaitinimas aukšto virimo tirpiklyje (pvz. Ph_2O) prie 255°C;

25

- kai $\text{R}=\text{Alk}$, (4) junginiai gaunami tiesiai iš (1) junginių, be (3) junginių išskyrimo, kondensuojant su $\text{R}_2\text{COCH}(\text{R}_3)\text{COOAlk}$ polifosforo rūgštyje prie 90-150°C (F. Piozzi et al., Gazz. Chim. It., 100, 678, 1970).

30

Pakopa 11e

- Al/Hg amalgama vandeniniame EtOH tirpale, virinant su grįžtamu šaldytuvu, po to parūgštinant stipria rūgštimi (pvz. HCl) ir veikimas FeCl_3 , virinant su grįžtamu šaldytuvu (W.A. Denny et al., J. Med. Chem., 32, 396, 1989.)

35

- Prieš 11e pakopos vykdymą (4) junginiai, kai $A=\text{COOAlk}$, turėtų būti hidrolizuojami į atitinkamus $A=\text{COOH}$.
- Kai $A=\text{NO}_2$, gaunami tarpiniai produktai (5), kuriuose $A=\text{NH}_2$;

Pakopa 11f

- $\text{R}_2\text{CH}=\text{CHCHO}$ ir arseno rūgštis stiprioje rūgštinėje terpėje (pvz. koncentruotoje H_2SO_4) ir vandenyje prie $105-115^\circ\text{C}$ (EP 0206802).
- Prieš 11f Pakopos vykdymą, (1) junginiai, kai $A=\text{COOAlk}$, turėtų būti hidrolizuojami į atitinkamus $A=\text{COOH}$. Visuose (1) junginiuose $\text{R}=\text{H}$, o gautuose (5) junginiuose $\text{R}_3=\text{H}$.

Pakopa 11g

- $\text{R}_2\text{CH}(\text{Hal})-\text{CH}(\text{R}_3)\text{COOH}$ rūgštiniame tirpiklyje (pvz. vandenyje), esant stipriai bazei NaOH prie $100-125^\circ\text{C}$, po to išskirtų junginių β - anilinopropioninių rūgščių ciklinimas iš anksto pakaitinta polifosforo rūgštimi prie $120-125^\circ\text{C}$ arba fosforo pentoksidu aukšto virimo aprotoniniame tirpiklyje (pvz. ksilene) prie $120-140^\circ\text{C}$.
- Kai kuriais atvejais naudinga pradėti (1) junginiais, kur $\text{R}=\text{tozilas}$ arba kitos tinkamos apsauginės grupės; gaunami (6) junginiai, kur $\text{R}=\text{tozilas}$, lengvai gali būti paverčiami (6) junginiais, kur $\text{R}=\text{H}$, hidrolizuojant stipria rūgštimi (pvz. HCl) rūgštiniame tirpiklyje (pvz. AcOH), virinant su grįžtamu šaldytuvu.
- Kai $A=\text{COOAlk}$, gaunami (6) junginiai, kur $A=\text{COOH}$.

35 Pakopa 11h

- R_2CHO ir etilenas $AcOH$ -e ir HCl prie $25-30^{\circ}C$ (K.D. Hesse, Liebigs Ann. Chem. 741, 117 (1970)). Kai (1) junginiuose $R=H$, gaunamos pradinės (7) medžiagos, kuriose $R=R_3=H$.
- 5 - Epichlorohidrinas, po to išskirtų anilino-
propanolio darinių ciklinimas, virinant su
grižtamu šaldytuvu N,N -dietilaniline ar
o-dichlorobenzole, esant protono akceptoriumi
(pvz. NEt_3), (S.D. Boyd et al., J. Org. Chem. 30,
10 2801 (1965)). Šiuo atveju gaunami (7) junginiai,
kuriuose $R=R_2=H$ ir $R_3=OH$.

Pakopa 11i

- 15 - hidrinimas, esant katalizatoriui (pvz. platinos
oksidui) rūgštiniame tirpiklyje (pvz. $EtOH$) prie
 $20-30^{\circ}C$ ir 2-4 atm, (G.M. Coppola, J. Heter. Chem.
15, 645, 1978).
Kai $A=NO_2$, gaunami (7) junginiai, kuriuose $A=NH_2$.
- 20 Taigi junginiai (4), (6) ir (7) gali būti paversti
atitinkamais dariniais, kuriuose $A=COOH$ ar NH_2 , 1
Reakcijos schemas 1g Pakopos būdais.

- Paprastų 11 Reakcijos schemas (7) junginių sinte-
25 tinimas, kur $R=H$, o $A=COOH$ gali būti tęsiamas,
naudojant 12 Reakcijos schemas metodą.

Pakopa 12a

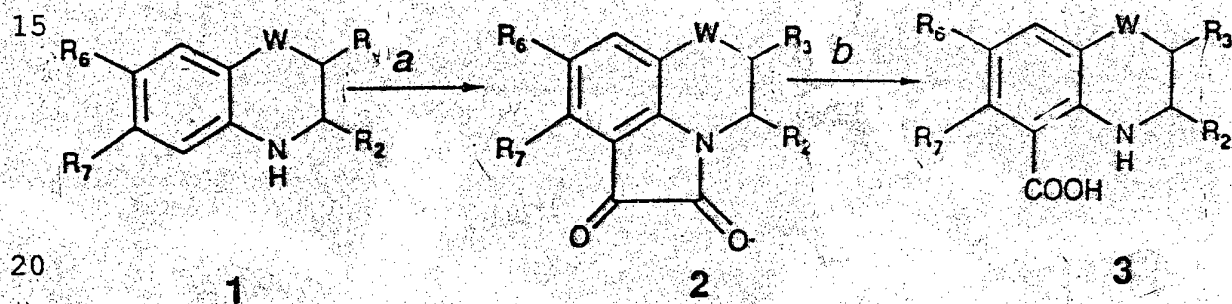
- 30 - oksalilo chloridas poliniame tirpiklyje (pvz.
 THF), virinant su grižtamu šaldytuvu, po to
vidinio Friedel-Crafts chlorooksalilamido
acilininimas Lewis rūgštimi (pvz. $AlCl_3$) nepoliniame
35 tirpiklyje (pvz. CS_2), virinant su grižtamu
šaldytuvu (EP 0402859);

Pakopa 12b

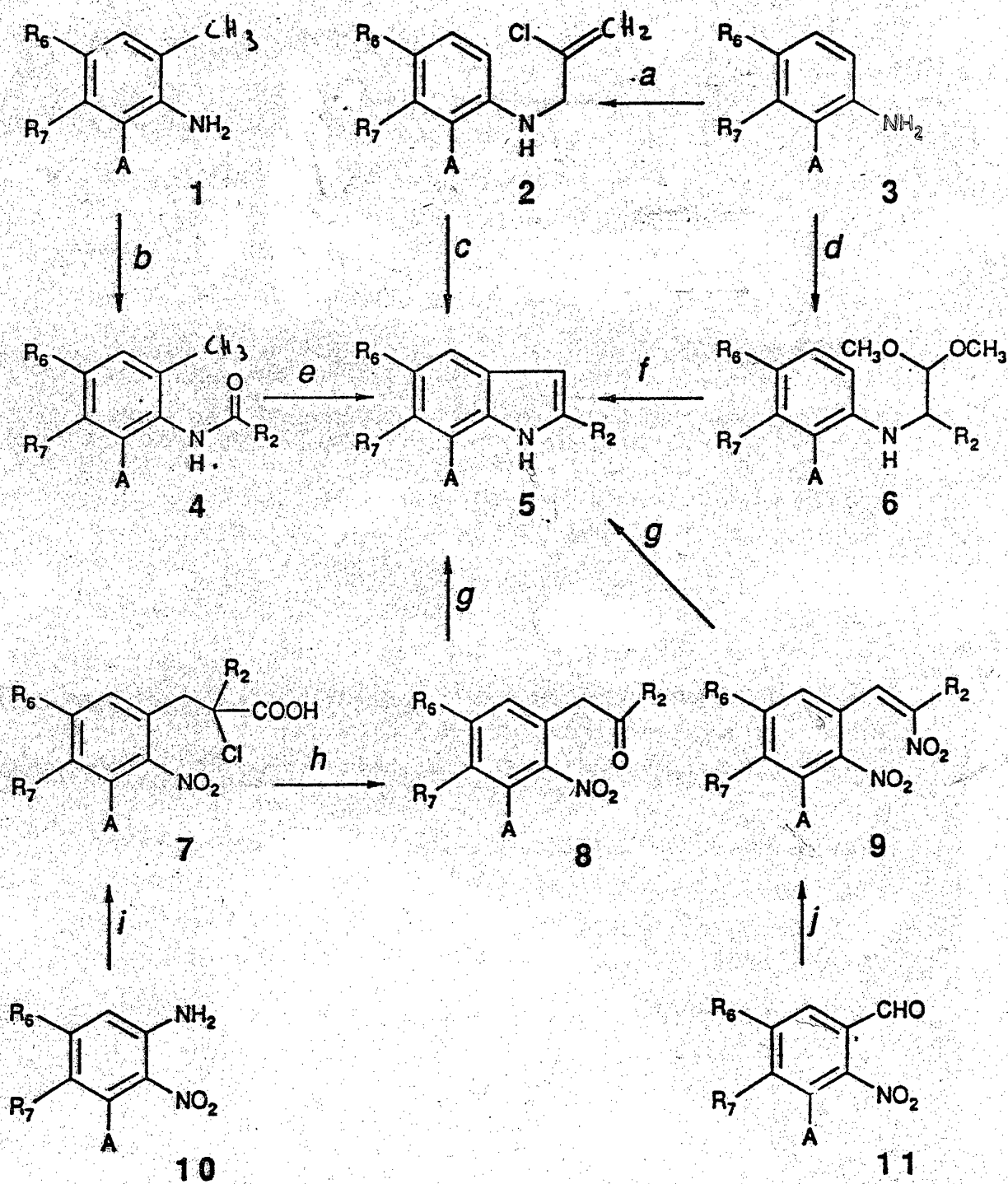
– 30-35% vandeninis H_2O_2 ir stipri bazė (pvz. NaOH) poliniame, tirpiklyje (pvz. vandenyje) prie 20-30°C, po to pridėdant stiprią rūgštį (pvz. HCl) (EP 0402859).

13 ir 14 Reakcijos schemas duoda paprastas pradines medžiagas, kuriose X atitinka imino grupę, o W atitinka valentingumo jungtį. Šiose dviejose Reakcijos schemose, A reiškia tą patį, kaip ir 1 Reakcijos schemoje.

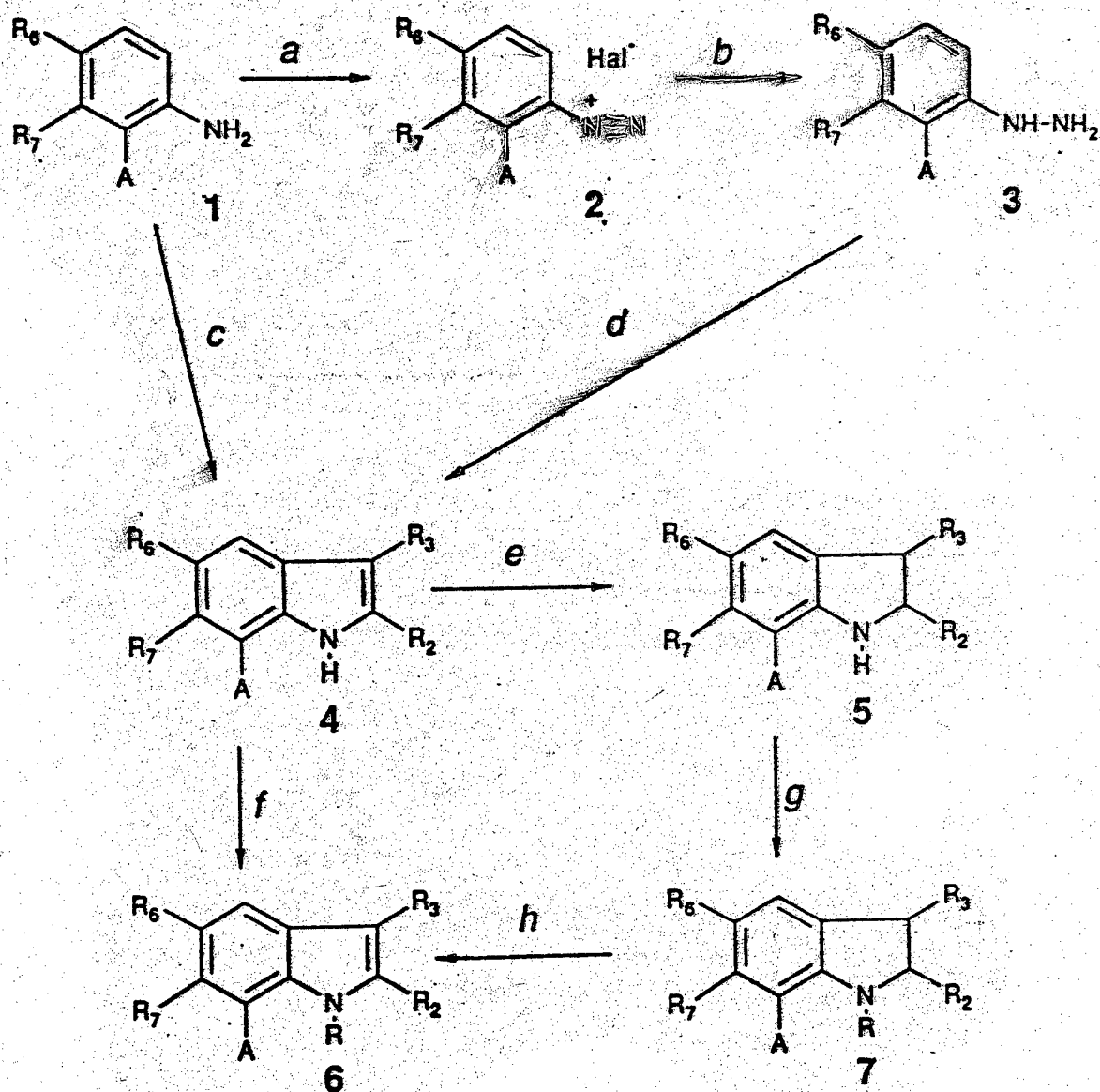
SCEMA 12



W=CH₂ arba jungtis



SCHEMA 14



R=Alkil

Pakopa 13a

- $\text{ClCH}_2\text{C}(\text{Cl})=\text{CH}_2$, esant K_2CO_3 prie $40-80^\circ\text{C}$ (L. Purdie, J. Chem. Soc. (C) 1970, 1126).

5

Pakopa 13b

- R_2COHal piridine ar chlorintame tirpiklyje (pvz. dichlorometane), esant protono akseptoriui (pvz. NEt_3) prie $20-100^\circ\text{C}$ ar poliniame tirpiklyje (pvz. acetone), esant K_2CO_3 prie $20-80^\circ\text{C}$.

10

Pakopa 13c

- BF_3 MeOH-e prie 130 iki 155°C ;
 - kaitinimas prie $100-110^\circ\text{C}$.
- (5) junginiuose, gautuose 13c pakopa, visuomet $\text{R}_2=\text{CH}_3$.

15

20 Pakopa 13d

- $\text{R}_2\text{COCH}(\text{OAlk})_2$ nepoliniame tirpiklyje (pvz. toluene), esant jodui katalizatoriumi, virinant su grįžtamu šaldytuvu azeotropinėse sąlygose, po išskirto (ar neišskirto) imino junginio redukavimas NaBH_4 poliniame tirpiklyje (pvz. MeOH), esant NaOH katalizatoriui, virinant su grįžtamu šaldytuvu. Jeigu $\text{A}=\text{COOAlk}$, ji bus hidrolizuojama į COOH .

25

30 Pakopa 13e

- natrio amidas aukšto virimo tirpiklyje (pvz. N,N-dietilaniline) prie $220-250^\circ\text{C}$, (F. Piozzi et al., Gazz. Chim. It., 93, 1382, 1963);
- kalio t-butoksidas poliniame tirpiklyje (pvz. DMF) prie $20-100^\circ\text{C}$ (EP 0042298).

35

Pakopa 13f

- BF_3 apoliniame tirpiklyje (pvz. benzole) prie 5 iki 10°C .

5

Pakopa 13g

- Zn ar Fe dulkės rūgštinėje terpėje (pvz. AcOH) ir vandenyje prie $70-100^\circ\text{C}$. Jeigu $\text{A}=\text{NO}_2$, ji bus redukuojama į NH_2 .

10

Pakopa 13h

- tionilo chloridas, virinant su grįžtamu šaldytuvu. Išsiskyre chloranhidridai sureaguoja su natrio azidu rūgštinėje terpėje (pvz. AcOH) prie $10-20^\circ\text{C}$, vėliau kaitinant prie $50-70^\circ\text{C}$.

15

Pakopa 13i

- diazotinimas NaNO_2 koncentruotoje H_2SO_4 , vandeninio ZnCl_2 pridėjimas prie $5-10^\circ\text{C}$ ir išskirtų diazonio druskų reagavimas su $\text{CH}_2=\text{C}(\text{R}_2)\text{COOH}$ poliniame tirpiklyje (pvz. acetone), esant vario druskai (pvz. CuCl_2) prie $25-30^\circ\text{C}$. 13g, 13h ir 13i pakopų pavyzdžiai duoti (A.Allais et al., Eur. J. Med. Chem., 10, 187, 1975).

20

25

Pakopa 13j

- $\text{R}_2\text{CH}_2\text{NO}_2$ poliniame tirpiklyje (pvz. EtOH), esant bazei (pvz. n-butilaminui) iš katalitiniams rūgštis (pvz. AcOH) kiekiams, virinant su grįžtamu šaldytuvu.

30

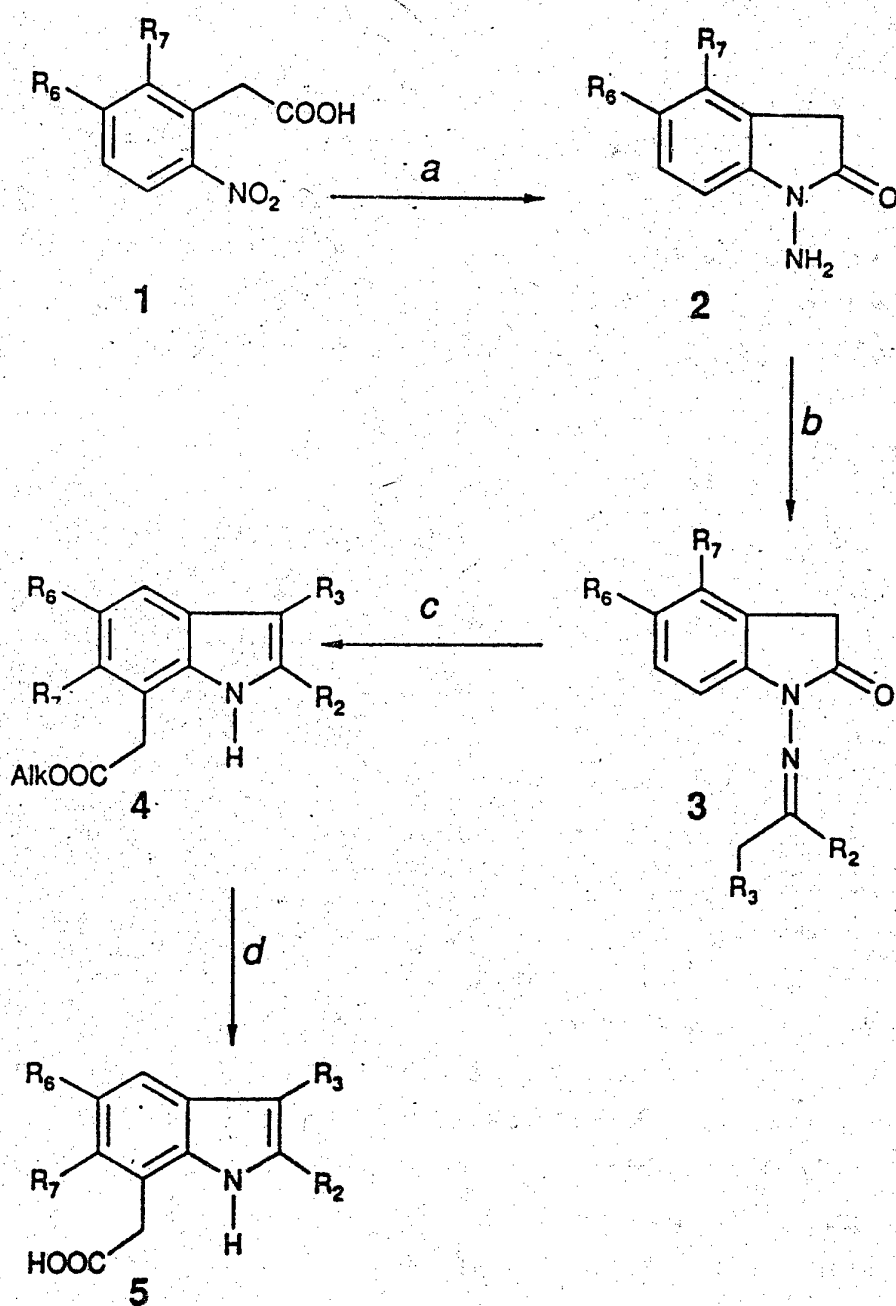
35

Taip gauti junginiai (5) gali būti paversti atitinkamais dariniais, kuriuose $\text{A}=\text{COOH}$ ar NH_2 , 1 Reakcijos schemas 1g pakopos metodais.

Kai dėl 14 Reakcijos schemas, reikia turėti galvoje, kad (4) junginiai, kuriuose $R_3=H$, atitinka 13 Reakcijos schemas (5) junginius..

5

SCEMA 15



Pakopa 14a

- NaNO_2 vandeninėje rūgštinėje terpėje (pvz. HCl)
prie -5 iki $+5^\circ\text{C}$;
- 5 - izoamilo nitritas poliniame tirpiklyje (pvz.
 EtOH) prie $5-10^\circ\text{C}$;

Pakopa 14b

- 10 - vandeninis SO_2 tirpalas prie $0-10^\circ\text{C}$ (Pfannstiel
et al., Ber. 75, 1096, 1942;
- trifenilfosfinas ir išskirtos forfonio druskos
kaitinimas vandeniniame alkoholiniame HCl tirpale
su grįžtamu šaldytuvu (Horner et al., Ber. 85,
15 1073, 1953.

Pakopa 14c

- $\text{R}_2\text{COCH}(\text{R}_3)\text{Hal}$ šarminiam aukšto virimo tirpiklyje
20 (pvz. N,N -dietilaniline) prie $160-180^\circ\text{C}$ ar
paprastai kaitinant be tirpiklių prie 180°C ;
- $\text{R}_3\text{COCH}(\text{R}_2)\text{Hal}$ poliniame tirpiklyje (pvz. aceto-
ne), esant tinkamam protono akceptoriumi (pvz.
 K_2CO_3), virinant su grįžtamu šaldytuvu, po to
25 išskirto B-anilino-ketono tarpinių produktų cikli-
nimas kaip tik išlydytu ZnCl_2 rūgštiniame tirpikly-
je (pvz. EtOH), virinant su grįžtamu šaldytuvu;
- $\text{R}_2\text{CH}(\text{Hal})\text{CN}$, esant BCl_3 ir Lewis rūgščiai (pvz.
 TiCl_4) apoliniame tirpiklyje (pvz. benzole),
30 virinant su grįžtamu šaldytuvu, po to išskirtų 2-
amino- α -haloacetofenono junginių ciklinimas
tinkamu reduktoriumi (pvz. NaBH_4) polinėje terpėje
(pvz. dioksane-vandenyje) virinant su grįžtamu
šaldytuvu (Sagusa et al., J. Org. Chem., 44,
35 578, 1979).
- (4) junginiai, kuriuose $\text{R}_3=\text{H}$, gaunami aukščiau
užrašytu metodu;

- 5 - $R_2COCH(R_3)Hal$ (pusė ekvivalento) poliniame tirpiklyje (pvz. MeOH) virinant su grįžtamu šaldytuvu, po to išskirtos Schiff bazės tarpinių produktų ciklinimas stipria rūgštimi (pvz. CF_3COOH) prie 20-30°C;

Pakopa 14d

- 10 - $R_2COCH_2R_3$, kaitinant prie 100°C be tirpiklių arba su grįžtamu šaldytuvu poliniame tirpiklyje (pvz. MeOH), po to išskirto hidrazono junginių ciklinimas polifosforo rūgštimi prie 100-130°C, arba paprastai kaitinant etilenoglikolyje arba vandeninėje skruzdžių rūgštyje ar etanolinėje skruzdžių rūgštyje.
- 15 - Ciklinimas taip pat gali būti vykdomas, kaitinant etanolinėje HCl su grįžtamu šaldytuvu arba AcOH/HCl mišinyje su grįžtamu šaldytuvu, ar ortofosforo rūgštyje prie 95-105°C arba paprastai kaitinant su bevandeniu $ZnCl_2$ prie 100-220°C. Kai $A=COOAlk$, gali būti gauti (4) junginiai, kuriuose $A=COOH$.
- 20

Pakopa 14e

- 25 - borano-piridino komplekso prie 0-30°C, po to rūgštinančio agento pridėjimas (pvz. HCl);
- alavas ar cinkas vandeninėje HCl prie 50-100°C;
- $NaBH_4$, esant Lewis rūgščiai (pvz. $AlCl_3$) piridine prie 0-50°C ar alternatyviai, esant kobalto ar cinko chlorido druskai;
- 30 - natrio borocianohidridas AcOH prie 20-80°C;
- vandenilis, esant katalizatoriui (pvz. Pt) poliniame tirpiklyje (pvz. EtOH) prie 20-80°C.
- 35 Kiti bendri būdai aprašyti Houlihan in Heterocyclic Compounds, part one, Ed. Wiley-Interscience: "Indoles", page 462 (1972). Kai $A=NO_2$,

(4) junginius galima redukuoti į atitinkamus (5) junginius, kuriuose $A=NH_2$;

Pakopa 14f

5

- NaH ir RHal bevandeniame poliniame tirpiklyje (pvz. DMF) prie 20-80°C;

10

- RHal, esant kalio karbonatui poliniame tirpiklyje (pvz. acetone), virinant su grįžtamu šaldytuvu;

15

- natrio amidas ir RHal poliniame bevandeniame tirpiklyje (pvz. THF) žemoje temperatūroje (70°C).

Junginiai (4), turintys kitas reaktyvias grupes, kaip NH_2 ar OH, turi būti apsaugoti, naudojant tinkamas apsauginės grupes, kurios apsaugos nuėmimo pabaigoje, gali būti selektyviai suskilusios;

Pakopa 14g

20

- RHal, esant šarminio metalo karbonatams (pvz. kalio karbonatui) (Houlihan in Heterocyclic Compounds, part two Ed. Wiley-Interscience: "Indoles", page 90 (1972) ir čia cituotuose nurodymuose).

25

- (5) junginiai, turintys kitokias reaktyvias grupes, kaip NH_2 ar OH, turi būti apsaugoti aukščiau aprašytu būdu;

30 Pakopa 14h

- tetrachloro - [1,4] - benzochinonas poliniame tirpiklyje (pvz. etileno glikolio monometilo eteri), virinant su grįžtamu šaldytuvu;

35

- vario (II) chloridas piridine, virinant su grįžtamu šaldytuvu (Kikugawa et al. J. Heter. Chem., 16,1325, 1979.

(6) junginiai, kuriuose R_2 ir R_3 kitokie, negu H, gali būti redukuojami į atitinkamas pradines medžiagas (7) ličio aluminio hidridu, pagal (H.C. Printy et al., J. Am. Chem. Soc., 71, 3206, 1949.)

5

14 Reakcijos schemas (4) junginiai, kuriuose $R_2=H$, o $R_3=OH$ gali būti gauti iš 11 Reakcijos schemas (7) junginių, kuriuose $R=R_2=H$, o $R_3=OH$, spaudžiant žiedą. Naudojamas oksidatorius (pvz. natrio perjodatas ir bazė (pvz. NaOH) vandeniniame EtOH, virinant su grįžtamu šaldytuvu (S.D. Boyd et al.; J. Org. Chem., 30, 2801, 1965).

10

Pradinės medžiagos (4), (5), (6) ir (7) gali būti paverstos atitinkamomis $A=COOH$ ar NH_2 1 Reakcijos schemas, 1g pakopos metodu, ir iš šių, alternatyviais galutiniais produktais. Kai dalyvauja NH ir gali trukdyti sekančioms reakcijoms, ji gali būti apsaugota (T.W. Green in Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley Interscience, 1981). Alternatyviai, nereaktyvias grupės (pvz. NO_2) galima paversti (pvz. NH_2) galutinėje kelio pakopoje.

15

20

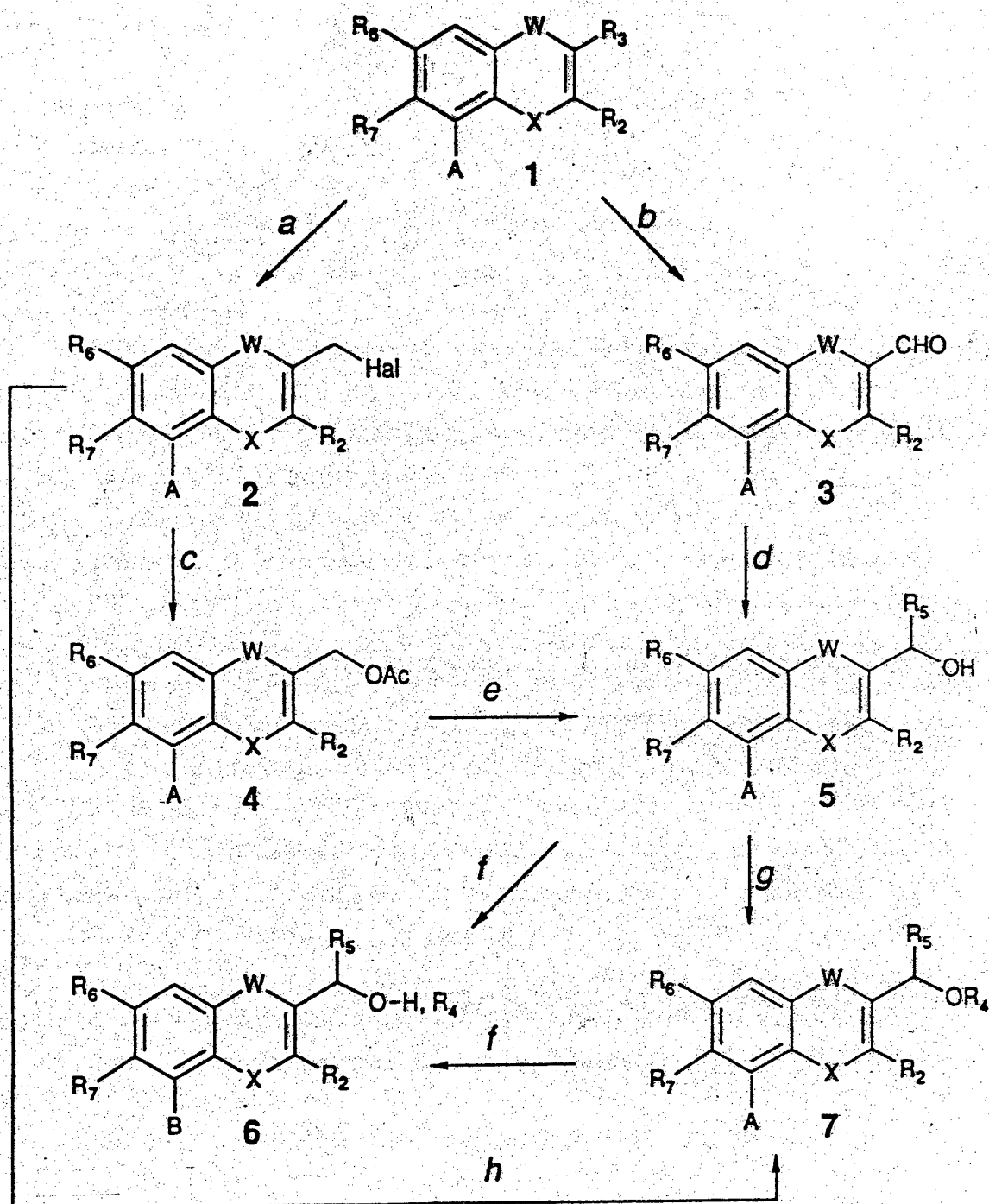
Pradinės medžiagos, kuriose W atitinka valentingumo jungtį, X atitinka imino grupę, o 7-pakaitu yra karboksimetilo grupė, galima gauti 15 Reakcijos schema.

25

30

35

SCHEMA 16



$R_4 = \text{Alk, A-alk}$

$R_5 = \text{H, Alk}$

Pakopa 15a

- 5 - Vandenilis, esant 10% Pd/C katalizatoriui prie 45 lbs vandenyje, turinčiame 1 NaOH ekvivalentą, po to diazotinimas natrio nitritu HCl-e prie 0-50°C ir alavo chloride. Ciklinimas vykdomas parūgštinant alavo druską H_2S ir baigiamas, virinant su grįžtamu šaldytuvu ksilene (H.E. Baumgarter et al., J. Am. Chem. Soc., 82, 3977, 10 1960).

Pakopa 15b

- 15 - $R_3CH_2COR_2$, esant rūgščiai (pvz. acto rūgščiai) poliniame tirpiklyje (pvz. EtOH) virinant su grįžtamu šaldytuvu (W.J. Welstead et al., J. Med. Chem., 22, 1074 (1979), kai $R_2=CH_3$, o $R_3=C_6H_5$, o taip pat išdestytos 15c ir 15d pakopos);

20 Pakopa 15c

- Žemesnis alkanolis (pvz. MeOH, EtOH), virinant su grįžtamu šaldytuvu, esant vandenilio chlorido atmosferai;

25

Pakopa 15d

- stipri bazė (pvz. KOH) poliniame tirpiklyje (pvz. vandenyje), virinant su grįžtamu šaldytuvu.

30

- Paprastų pradinių medžiagų, kuriose R_3 =hidroksilalkilas ir/arba atitinkami eteriai, gavimas galimas, reaguojant arba 1 Reakcijos schemos (3) junginiams, 2 Reakcijos schemos (2), (4) ar (5) junginiams, 6, 10, 11 ir 15 Reakcijos schemų (4) junginiams, 13 Reakcijos schemos (5) junginiams ir 14 Reakcijos schemos (4) ir (6) junginiams, kuriuose $R_3=H$,

35

CH₃, 16 Reakcijos schema, kur A ir B reikšmė ta pati, kaip ir 1 Reakcijos schemoje, R₄ atitinka alkilo ar aralkilo grupę, o R₅ atitinka H ar alkilo grupę;

5 Pakopa 16a:

R₃=H, W=CO, CS (ir nedalyvauja aktyvuoti fenilo žiedai):

10 - Formaldehidas ir HCl vandenyje, EtOH ar AcOH prie 50-100°C;

- Chlorometilo metilo eteris ir rūkstanti sieros rūgštis prie 50-70°C (H. Nakarumo et al., Bull. Chem. Soc. Jap., 57, 2323, 1984);

15 R₃=CH₃, W=CO, CS, jungtis ir molekulėje nėra kitų metilo grupių:

- N-bromosukcinimidas, esant benzolo peroksidui ar 2,2-azobisisobutironitrilui CCl₄ prie 50-80°C;

Pakopa 16b

20

R₃=H, W=jungtis, X=O, S, NH ar N-Alk ir kituose molekulėse žieduose nėra elektronodonorinių grupių:

25 - Fosforo oksichloridas ir DMF prie 50-140°C, ar kiti Vilsmeier - Haack reagentai (žiūr. Jutz, Adv. Org. Chem., 9, 225, 1976);

R₃=CH₃, W=jungtis, X=O, S, NH ar N-Alk ir nedalyvauja kitos CH₃ grupės;

30 - Švitinimas Hg aukšto-slėgimo lempa rūgštiniame tirpiklyje (pvz. AcOH) prie 20-100°C (Frasca et al., Tetrahedron, 23, 603, 1973).

Pakopa 16c

35

- Natrio ar kalio acetatas aprotoniniame tirpiklyje (pvz. acetone, DMF) prie 40-120°C.

Pakopa 16d

- (5) junginiuose $R_5=H$:
- Redukuojantis hidridas (pvz. $NaBH_4$) poliniame tirpiklyje (pvz. MeOH ar EtOH ar dioksane) prie 0-80°C;
 - R_5 (5) junginiuose = alkilas:
 - Alkilo magnio bromidas aprotoniniuose tirpikliuose (pvz. Et_2O , THF) prie 0-60°C;

Pakopa 16e

- NaOH ar LiOH rūgštiniuose tirpikliuose (pvz. alkoholiuose, vandenyje) ar jų mišinyje prie 25-50°C. (Šiuo atveju, kai $A=COOAlk$, ją betarpiškai galima hidrolizuoti į COOH);

Pakopa 16f

- Tie patys metodai aprašyti 1 Reakcijos schemos 1g pakopoje, bet $CH=CHCH_3$ oksiduojama į COOH (5) junginiams;

Pakopa 16g

- Stipri bazė (pvz. NaH) ir $R_4=L$ reagentas (kur L yra halogeno atomas ar tozilo grupė) bevan-
deniuose aprotoniniuose tirpikliuose (pvz. DMF ar THF prie 20-140°C;

Pakopa 16h

- R_4OH ir bazė (pvz. Na, NaH) R_4OH pertekliuje arba aprotoniniuose tirpikliuose (pvz. DMF ar THF) prie 20-140°C.

Šiuo būdu gaunami paprasti (6) junginiai, turintys hidroksialkilo grupę 3 pozicijoje, gali būti reaguojami, arba, alternatyviai, pakeičiami žinomais reagentais ir metodais hidroksimėtilo grupėje taip, kad aukščiau užrašytos grupės netrukdytų tolimesnėms reakcijos pakopom, būtinom šių (I) formulės junginių, kuriuose apsaugotos hidroksialkilo grupės, R_3 , gavimui.

Apsaugoti galutiniai junginiai paverčiami (I) formulės junginiais, kuriuose R_3 = hidroksialkilo grupė, deblokavimo būdais.

Aukščiau aprašytus provaistus galima paruošti ir atitinkamų hidroksi junginių 1 Metodu, arba ir atitinkamų amido junginių 2 Metodu.

Metodas 1

- reaguojant su chloroformatu, izocianatu ar izotiocianatu, karbonilo chloridu ar bromidu ar kitu aktyvuotu rūgšties dariniu (pvz. anhidridu) tinkamame tirpiklyje (pvz. chlorintame tirpiklyje, DMF, THF, dioksane, acetonitrile, piridine esant bazei arba kai jos nėra (pvz. NEt_3 , piridinui, 4-dimetilamino-piridinui, NaOH, kalio karbonatui ar 1,10-diazobiciklo-undecenui ar kitiems, nespecifiniams prie $-20/100^\circ C$;

- reaguojant su karboksiline rūgštimi aukščiau užrašytuose tirpikliuose, dalyvaujant kondensuojančiam agentui, N,N' -karbonildiimidazolui, karbodiimidams ar kitiems, kurie žinomi specialistams;

- reaguojant su dialkilo ar diarilo chlorofosfatu ar dialkilo cianofosfonatu aukščiau aprašytomis sąlygomis (tokių pakeitimo metodų pavyzdžius žiūrėkite žemiau 114 Pavyzdyje ir S.O Thorberg et al., J. Med. Chem., 30, 2008, 1987

Metodas 2

"Rūgštinių" NH grupių, aprašytų "išradimo junginiuose," provaistų darinius galima sintetinti iš I formulės junginių, apžvelgtų skyriuje, gaunant N-hidroksi (pakeistą) metilo darinį ir reaguojant jam tiksliai tose pačiose sąlygose aukščiau deguonies pakeitimui.

Tarpinis N-hidroksi (pakeistas) metilo darinys gali būti išskirtas arba tiesiai vartojamas norimam junginiui gauti.

N-hidroksi (pakeisti) metilo dariniai $Ny-CH(R)OH$, kur $R_1=H$ ar CCl_3 , tipo gali būti gauti, reaguojant atitinkamiems I formulės junginiams su formaldehidu ar CCl_3CHO (H.E. Zaugg, Organic Reactions, 14, Chapter 2, 52 J. Wiley and Sons New York, 1965 ar J.P. Chupp, J. Org. Chem., 28, 2592, 1965).

Tuo atveju, kai $R_1=$ fenilas, aukščiau užrašyti junginiai gali būti sintetinami, reaguojant su benzaldehidu ir cikliniu aminu (pvz. morfolinu) MeOH-e ar dichlorometane: MeOH (1:1) 0°C-virimo temperatūroje ir hidrolizuojant tarpinį produktą 0,1N NCl prie pH 4. (O. Jacobseen, Annalen, 157, 243, 1884; H. Bundgaard et al. Int. J. Pharm., 22, 45, 1984).

Visi aukščiau aprašyti reakcijos keliai ir pakopos laikomi pavyzdžiais ir neribojia išradimo apimtį. Specialistai supras, kad aukščiau aprašyti cheminiai pakeitimai vykdomi polifunkcinėmis terpėmis ir naudojami reagentai gali trukdyti, taip pat reaguodami su kitomis grupėmis, esančiomis molekulėse. Pavyzdžiui, katalitiniu hidrinimu galima nitro grupes paversti amino grupėmis, jei norima, bet taip pat gali būti hidrinamos išskirtos dvigubos jungtys ir pašalinami halogeno atomai; ličio aliuminio hidridas gali redu-

kuoti konjuguotus ketonus į alkanus, jei norima (pvz. 7c pakopa 7 Reakcijos schemoje), bet taip pat COOAlk. grupes į CH₂OH ar NO₂ grupes į -N=N ir t.t. Nenorimų pašalinių reakcijų galima išvengti ar jas sumažinti, pasirenkant tinkamas sąlygas, ar naudojant alternatyvius reagentus ar skirtingus sintetinio kelius. Jeigu šis "alternatyvus" požiūris duoda negatyvius rezultatus, gautus nenorimus tarpinius produktus reikia paversti tinkamais, žinomais specialistams.

SMULKUS TARPINIŲ PRODUKTŲ GAVIMO APRAŠYMAS

8-(3-brompropoksikarbonil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (Tarpinis produktas I)

Į 30g natrio 3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiran-8-karboksilato 150 ml dimetilformamido ir 35 ml vandens suspensiją sulašinta 30g 1,3-dibomopropano. Reakcijos mišinys 5 dienas maišytas aplinkos temperatūroje. Pripilta 100 ml vandens ir papildomai maišyta 15 minučių. Iškritusios nuosėdos nufiltruotos po spaudimu, plautos vandeniu ir išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant chloroformu: etilo acetatu (95:5) Surinktos frakcijos sausai išgarintos vakuumu ir nuosėdos perkristalizuotos iš etanolio, gaunant 27,7g aukščiau užrašyto junginio lyd.t. 114-115°C.

104g atitinkamos rūgšties ištirpinta 560 ml karšto metanolio ir pridėta 280 ml vandeninio 31g natrio hidrokarbonato tirpalo. Į tirpalą pridėta 850 ml acetono, o iškritusi benzopirano karboksilato druska, naudojama tolimesnėje sintezėje, filtruota po spaudimu (62g, lyd.t. 280°C). Gauta atitinkama rūgštis (Da Re, P. et al., J. Med. Pharm. Chem., 2, 263, 1960).

8-hidroksimetil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (Tarpinis produktas II)

I maišoma aplinkos temperatūroje 100g 3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano-8-karbonilo chlorido tirpalą 1 litre bevandenio dimetilformamido per 30 minučių, pridėta 467 ml 1,48N natrio borohidrido tirpalo bevandeniame dimetilformamide. Reakcijos mišinys 2 1/2 valandas maišytas aplinkos temperatūroje. Išlaikant temperatūrą prie 0-5°C, pripilta 88 ml 2N druskos rūgšties, po to 102 ml 12,7N natrio hidroksido. Mišinys išpiltas į 6 litrus vandens, 3 valandas maišytas ir filtruotas per Buchner piltuvą. Nufiltruotos nuosėdos plautos 4N Na hidroksido tirpalu, o po to vandeniui. Baltas kietas produktas kristalizuotas iš metanolio. Gauta 50g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 145-147°C.

15 E-8-(2-karboksivinil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (Tarpinis produktas III)

7,92g 8-formil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano (Uneyama, K. et al., Bull. Chem. Soc. Jap., 58, 2361, 1985), 3,75g maloninės rūgšties ir 0,46 ml piperidino 15-oje ml bevandenio piridino mišinys 3 valandas maišytas prie 100°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki 20-25°C, išpiltas į 90g susmulkinto ledo ir 33 ml druskos rūgšties (d = 1,18) mišinį. Susidariusios nuosėdos surinktos filtruojant po spaudimu, plautos ir du kartus kristalizuotos iš 95% etanolo. Gauta 5,5g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 226-229°C.

30 E-8-(2-chlorkarbonilvinil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (Tarpinis produktas IV)

9,2g III Tarpinio produkto ir 7,8g tionilo chlorido tirpalas 75 ml toluolo 3 valandas virintas su grįžtamu šaldytuvu. Mišinys atšaldytas iki 20-25°C, o susidarę kristalai filtruoti po spaudimu, plauti acetonu ir išdžiovinti vakuume. Aukščiau užrašytas junginys

kristalizuotas iš toluolo, gaunant 6,8g, lyd.t. (190) 196-198°C.

8-acetil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas
(Tarpinis produktas V).

5 1,17g magnio drožlių, 7,4 ml bevandenio etanolio ir 0,2 ml bevandenio anglies tetrachlorido sudėta į apvalią kolbą azoto atmosferoje. Pradėjus temperatūrai kilti, 10 pridėta 7,5 ml bevandenio chlorobenzolo, po to lėtai sulašintas (25 minutės) 5,28 ml bevandenio dietilmalonato ir 3,5 ml bevandenio chlorobenzolo 16-oje ml bevandenio etanolio tirpalas. Reakcijos kolba dvi valandas kaitinta 75°C, atšaldyta iki 25°C ir lėtai, 15 neviršijant 35°C, pridėtas 8,8g 3-metil-4-okso,2-fenil-4H-1-benzopiran-8-karbonilo chlorido tirpalas 88 ml bevandeniame chlorobenzole. Reakcijos mišinys 2 valandas maišytas prie 35°C, o po to atšaldytas iki 0°C. Pridėta 13 ml vandens ir 1,9 ml sieros rūgšties 20 ($d=1,84$). Gautas tirpalas dekantuotas nuo netirpios neorganinės medžiagos ir desorbuotas vakuume.

Gautas nešvarus acilmalonatas 6 valandas virintas su 10,4 ml acto rūgšties, 7 ml vandens ir 1,3 ml sieros 25 rūgšties ($d=1,84$) su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalas atšaldytas, išpiltas į ledinį vandenį, o iškritusios nuosėdos filtruotos po spaudimu ir plaotos vandeniniu natrio karbonatu. Aukščiau užrašytas junginys kristalizuotas iš 90% etanolio, gaunant 6,5g lyd.t. 30 159-161°C..

8-bromacetil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas
(Tarpinis produktas VI)

35 Į 19,5g V tarpinio produkto tirpalą 700 ml choroformo per dvi valandas prie 20-25°C pridėtas 11,2g bromo tirpalas 250 ml chloroformo. 1 valandą maišyta prie 20-

25°C, po to tirpalas plautas 400 ml 2N vandeniniu natrio hidroksido tirpalu, o po to pakartotinai vandeniui, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir pašalintas vakuumu. Nešvarus produktas apdorotas etilo eteriu, surinktas filtruojant po spaudimu ir kristaliziuotas iš acetono, gaunant 16g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 134-135°C.

8-(2-hidroksietilkarbamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (Tarpinis produktas VII)

Aukščiau užrašytas junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip ir tarpinis produktas XXXVI, tačiau, vietoj 3-aminopropanolio, naudojant 2-aminoetanoli. Lyd.t. 206-208°C.

3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiran-8-sulfonilo chloridas (Tarpinis produktas VIII)

I maišomą prie -5°C 15,1g 8-amino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano (Da Re, P. et al., Il. Farmaco (Ed. Sci.), 11, 670, 1956) 150 ml druskos rūgšties (d=1,18) tirpalą sulašintas 4,55g natrio nitrato tirpalas 12 ml vandens. Papildomai maišyta 30 minučių prie 0°C. Per 10 minučių prie -5-0°C, tirpalas išpiltas į 120 ml 30% pagal svorį sieros dioksido acto rūgštyje tirpalą, turinčiame 1,53g vario chlorido dihidrato ir 13 ml vandens. Mišinys, laikytas vieną valandą prie 0°C ir vieną alandą prie 20-25°C, po to pripilta 300 ml ledinio vandens. Iškritusios nuosėdos surinktos filtruojant po spaudimu, plautos vandeniui ir išdžiovintos eksikatoriuje natrio hidroksidu iki pastovaus svorio. Gauta 18g nešvaraus, aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 165-170°C, kuris toliau naudotas be valymo.

35

8-(3-chlorpropoksi)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (Tarpinis produktas IX)

.Šis junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip XI tarpinis produktas, tačiau vietoj 1-bromo-2-chloroetano naudojant 1-bromo-3-chloropropaną. Plauta petrolio eteriu: etilo eteriu, (7:3), lyd.t. 98-102°C.

5

8-akrilamido-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas
(Tarpinis produktas X)

10

I maišomą 5g 8-amino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano ir 3 ml trietilamino 60-yje ml bevandenio tetrahidrofurano tirpalą prie -10°C sulašintas 1,75 ml akroilo chlorido tirpalas 15 ml bevandenio tetrahidrofurano Reakcijos mišinys 1 valandą maišytas prie 0°C ir po 1 valandą aplinkos temperatūroje, po to mišinys išpiltas į vandenį ir filtruotas po spaudimu. Filtratas plautas vandeniu ir išdžiovintas. Gauta 5,5g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 229-230°C.

15

20

8-(2-chloretoksi)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (Tarpinis produktas XI)

25

30

7,52g 8-hidroksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano (Da Re, P. et al., Ann. Chim., 1962, p.506 et seq.), 6,22g bevandenio kalio karbonato ir 25,5 ml 1-bromo-2-chloroetano 70-yje ml dimetilformamido mišinys 25 valandas maišytas prie 60°C. Mišinys atšaldytas iki 20-25°C ir išpiltas į 600 ml vandens. Organinis tirpalas, gautas ekstrahuojant dichlorometanu, plautas vandeniniu natrio chlorido tirpalu ir išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpikliai ir 1-bromo-2-chloroetano perteklius išgarinti vakuume. Gauta 8,8g aukščiau užrašyto junginio, kuris kristalizuotas iš chloroformo: heksano lyd.t. 141-142°C.

35

8-(2-azidetoksi)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XII tarpinis produktas)

15,2g XI tarpinio produkto ir 6,24g natrio azido 150-yje ml bevandenio dimetilformamido mišinys 12 valandų maišytas prie 70-75°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki 20-25°C, po to išpiltas į 1 1/2 litro vandens ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organinis tirpalas plautas vandeniniu natrio chlorido tirpalu ir išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpikliai išgarinti vakuumu. Nuosėdos sudėtos į vandenį, surinktos filtruojant po spaudimu ir išdžiovintos. Gauta 14g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 119-120°C.

8-/N-(2-hidroksietil)-N-metil-karbamoil/-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XIII tarpinis produktas)

I 6g 8-chlorokarbonil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano ir 1,52g kalio karbonato 60 ml acetono suspensiją per 5 minutes sulašintas 1,6 ml 2-metil-amino-etanolio 10-yje ml vandens tirpalas. Mišinys 2 1/2 valandos maišytas prie 20-25°C, po to tirpiklis pašalintas vakuumu, o nuosėdos sudėtos į 150 ml acetono. Mišinys virintas su grįžtamu šaldytuvu 15 minučių, po to filtruotas. Tirpiklis išgarintas, o nuosėdos ištirpintos 20 ml dimetilformamido, paveiktos 14 ml 1,4% natrio karbonato tirpalu, 30 minučių prie 20-25°C ir praskiestos 150 ml vandens. Mišinys maišytas ekstrahuotas chloroformu, o organinis sluoksnis plautas 0,5N druskos rūgštimi, po to vandeniu. Tirpalas išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu, o chloroformas išgarintas. Gauta alyva supilta į 200 ml etilo eterio ir 2 valandas maišyta prie 20-25°C. Kitos dalelės surinktos filtruojant ir kristalizuotos iš etilo acetato. Gauta 4,97g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 128-130°C.

8-(2-chloretilkarbamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XIV tarpinis produktas)

Aukščiau užrašytas junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip XXXVII Tarpinis produktas bet vietoj XXXVI Tarpinio produkto naudojant VII Tarpinį produktą ir reakciją vykdančią aplinkos temperatūroje. Lyd.t. 181-182°C
5 (etilio acetatas)

8-(N-metil-2-chloretilkarbamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XV Tarpinis produktas)

10 Į 3,37 XIII Tarpinio produkto 20 ml dichlorometano tirpalą pripiltas 1,1 ml tonilo chlorido 2 ml dichlorometano tirpalas. Mišinys 4 valandas maišytas aplinkos temperatūroje. Tirpiklis pašalintas, o gauta alyva supilta į etilo eterį. Balta kieta medžiaga gauta
15 filtruojant ir toliau naudota be valymo. Lyd.t. (118) 126-128°C (etilo eteris).

8-(4-brombutoksi)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XVI Tarpinis produktas)

20

5 g 8-hidroksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano, 4,2 g bevandenio kalio karbonato ir 43,6g 1,4-dibromobutano mišinys 45 ml dimetilformamido prie 75°C 2 valandas maišytas. Mišinys atšaldytas iki 20-25°C,
25 išpiltas į 100 ml vandens ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organinis tirpalas plautas vandeniniu natrio chlorido tirpalu ir išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpikliai ir 1,4-dibromobutano perteklius išgarinti vakuumu. Nuosėdos praplautos 55 ml petrolio
30 eteriu: etilo eteriu (7:4) ir surinktos, filtruojant po spaudimu. Išeiga 5,6g, lyd.t. 91-92°C.

8-(5-brompentiloksi)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XVII tarpinis produktas)

35 Šis junginys gautas XVI tarpinio produkto gavimo būdu, vietoj 1,4-dibromobutano, naudojant 1,5-dibromopentaną. Nešvarus produktas valytas chromatografiškai sili-

kagelio kolonėlėje, išplaunant dichlorometanu: etilo acetatu (99:1), Produktas perplautas petrolio eteriu: etilo eteriu (30:4), lyd.t. 75-75°C

- 5 8-(2-chloretoksimetil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XVIII tarpinis produktas)

I maišomą 23g XXII Tarpinio produkto ir 11 ml trietilamino 185-iuose ml chloroformo tirpalą prie 0°C pridėta 6 ml tionilo chlorido 18 ml chloroformo. Reakcijos mišinys pašildytas iki 70°C ir 2 valandas maišytas. Mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros, po to išpiltas į vandenį. Organinis sluoksnis atskirtas, plautas natrio chlorido tirpalu, išdžiovintās bevandeniu natrio sulfatu ir vakuume sausai išgarintas. Išeiga: 24g užrašyto junginio. Pavyzdys kristalizuotas iš etanolio, lyd.t. 102-103°C.

- 20 8-chlormetil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XIX Tarpinis produktas)

53,4g II Tarpinio produkto ir 38,8 ml bevandenio trietilamino ištirpinta 440 ml chloroformo. Į šį tirpalą, išlaikant -10-2°C, sulašintas 19,8 ml tionilo chlorido 80 ml bevandenio chloroformo tirpalas. Reakcijos mišinys 4 valandas maišytas aplinkos temperatūroje, po to praskiestas 400 ml vandens. Vandinė fazė ekstrahuota chloroformu, ir ekstraktai sudėti į chloroformo fazę. Chloroformo tirpalas plautas sūrymu, išdžiovintās bevandeniu natrio sulfatu ir vakuume sausai išgarintas. Išeiga: 56g aukščiau užrašyto junginio, kuris perkristalizuotas iš etanolio, lyd.t. 112-113°C.

- 35 8-metilaminometil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XX Tarpinis produktas)

- I maišomą 58,8g 8-formil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano 60,7g metilamio hidrochlorido ir 125 ml trietilamino 600 ml bevandenio metanolio mišinį prie 0°C sulašintas 15,1g bevandenio cinko chlorido ir 14,5g natrio cianoborohidrido 400-uose ml bevandenio metanolio tirpalas. 5 valandas maišyta prie 20-25°C, po to tirpiklis išgarintas vakuumė, o nuosėdos išpiltos į 200 ml vandens ir surinktos filtruojant po spaudimu. Nešvarus produktas ištirpintas vandeninėje acto rūgštyje, plautas etilo acetatu ir dar kartą nusodintas, pridedant šalto 6N natrio hidroksido tirpalo. Nuosėdos kristalizuotos iš 75% etanolio. Gauta 49g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 97-99°C.
- 15 8-(2-chloretiltiometil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXI Tarpinis produktas)
- 37g XIX tarpinio produkto ir 10,5g tiokarbamido tirpalas 370 ml etanolio virintas su grižtamu šaldytuvu 1 valandą. Reakcijos mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros. Spontaniškai išsikristalizavo 42g 8-amidinotiometil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano. Pavyzdys perkristalizuotas iš etanolio, lyd.t. 233-235°C.
- 25 I energingai maišomą 35g gauto junginio ir 1,05g benzilo trietilamonio chlorido suspensiją 440 ml 1,2-dichloetano pripiltas 48 ml 35% vandeninio natrio hidroksido tirpalas. Mišinys maišytas 2 1/2 valandos ir po to išpiltas į 300 ml vandens. Vandeninis sluoksnis ekstrahuotas 1,2-dichloroetanu ir ekstraktai sudėti į organinį sluoksnį, kuris plautas natrio chlorido tirpalu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuumė. Nuosėdos kristalizuotos iš metanolio, gaunant 22g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 82-83°C.

8-(2-hidroksietoksimetil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXII Tarpinis produktas)

- 5 Paruoštas 2,5g XIX Tarpinio produkto 25-yje ml ksileno ir 3 ml dioksano tirpalas. 0,15g natrio ištirpinta 3,10 ml bevandenio etileno glikolio ir šis tirpalas aplinkos temperatūroje sulašintas į XIX Tarpinio produkto tirpalą. Mišinys 5 1/2 valandos virintas su grįžtamu šaldytuvu, po to atšaldytas iki aplinkos temperatūros
- 10 ir išpiltas į 50 ml vandens. Mišinys ekstrahuotas dichloro metanu, ir ekstraktas plautas natrio chlorido tirpalu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume. Kietos nuosėdos kristalizuotos iš etanolio, gaunant 2,1g aukščiau užrašyto
- 15 junginio, lyd.t. 132-133°C.

8-trifluoracetamido)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXIII tarpinis produktas)

- 20 Į 5g 8-amino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano 50-yje ml bevandenio dichlorometano tirpalą prie -5-0°C sulašintas 9,5 ml trifluoracto anhidrido 20 ml bevandenio dichloro metano tirpalas. Reakcijos mišinys 2h maišytas prie 20-25°C ir po to išpiltas į susmulkintą
- 25 ledą. Organinis sluoksnis, gautas ekstrahuojant dichlorometanu, plautas šaltu 5% vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir vandeniu, ir išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis pašalintas vakuume ir nuosėdos kristalizuotos iš etanolio, gaunant 5,2g
- 30 aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 175-176°C.

8-aminometil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXIV Tarpinis produktas)

- 35 21g XXIX tarpinio produkto ir 19g trifenilfosfino mišinys 160-yje ml tetrahidrofurano 8 valandas maišytas aplinkos temperatūroje. Plonas chromatografinis sluok-

snis rodė XXIX tarpinio produkto išnykimą. Pridėta 3 ml vandens ir papildomai maišyta 24 valandas. Tirpikliai pašalinti rotaciniame garintuve, o ištirpinant vandenyje, nuosėdos paverčiamos acetatu. Vandeninis tirpalas plautas etilo acetatu, pašarminas 37% natrio hidrok-
5 sido tirpalu ir filtruotas per Buchner piltuvą. Nufiltruotos nuosėdos plautos vandeniu ir išdžiovintos. Gauta 18g aukščiau užrašyto junginio. Hidrochloridas perkristalizuotas iš etanolio, lydymosi taškas 256-
10 258°C.

8-(2-chloretilsulfonilmetil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXV Tarpinis produktas)

15 Į 26,2 g XXI Tarpinio produkto 300-uose ml ledinės acto rūgšties prie 40°C, per 20 minučių sulašinta 41,6 ml vandeninio 30% vandenilio peroksido. Mišinys pakaitintas iki 60°C, 4 1/2 valandos maišytas toje temperatūroje, atšaldytas iki aplinkos temperatūros ir išpiltas
20 į 60 ml vandens ir filtruotas per Buchner piltuvėlį. Nufiltruotos nuosėdos plautos vandeniu ir išdžiovintos, gaunant 29,4g aukščiau užrašyto junginio. Pavyzdys kristalizuotas iš etanolio, l.t. (89) 159-161°C.

25 8-(2-chloretilsulfinilmetil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXVI Tarpinis produktas)

Į 12g Tarpinio produkto 84-iuose ml ledinės acto rūgšties tirpalą prie 10°C greitai sulašinta 36 ml vandeninio 30% vandenilio peroksido. Reakcijos mišinys
30 4 valandas maišytas aplinkos temperatūroje, po to išpiltas į 220 ml vandens. Aukščiau užrašytas junginys surinktas filtruojant po spaudimu, plautas vandeniu ir išdžiovintas. Išeiga 12,4g lyd.t. 142-145°C
35 (metanolis).

8-/N-metil-N-(2-chloretil)-aminometil/-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXVII Tarpinis produktas)

- 22g XX tarpinio produkto, 66 ml 1-bromo-2-chloroetano
5 ir 11g bevandenio kalio karbonato 88-iuose ml dimetil-formamido mišinys 12 valandų maišytas prie 20-25°C. Po to mišinys išpiltas į 600 ml vandens ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio ir parūgštintas etanolio HCl. Tirpiklis ir 1-bromo-2-chloroetano perteklius nudistiliuoti vakuume prie 70-80°C. Nuosėdos išpiltos į šaltą 1N vandeninį natrio hidroksido tirpalą ir ekstrahuotos dichlorometanu. Organinis tirpalas plautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir
10 sausai išgarintas prie 25-30°C. Nešvarus aukščiau užrašytas junginys išvalytas chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu (7:3). Gauta 18g aukščiau užrašyto junginio, kuris kristalizuotas iš etanolio, lyd.t. 118-120°C.

- 20 1-(2-hidroksi-2-metilpropil)-4-(2-metoksifenil)-piperazinas (XXVIII Tarpinis produktas)

- 7g 1-(2-metoksifenil)-piperazino, 7,33g bevandenio
25 kalio karbonato, 1,75g kalio jodido ir 5,6 ml 1-chloro-2-metil-2-propanolio mišinys 90 minučių maišytas prie 70°C ir 6 valandas prie 90°C. Reakcijos mišinys išpiltas į ledinį vandenį ir ekstrahuotas etilo tirpalu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu, sausai
30 išgarintas vakuume ir kristalizuotas iš etanolio.

Aukščiau užrašyto junginio hidrochloridas gautas alyvos pavidale, lyd.t. 225-227°C.

- 35 8-azidometil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-benzopiranas (XXIX Tarpinis produktas)

22,8g XIX tarpinio produkto ir 6,8g natrio azido tirpalas 110 ml dimetilformamido 3 valandas maišytas prie 100°C. Tirpalas atšaldytas iki aplinkos temperatūros, po to pridėta 130 ml vandens ir 88 ml etanolio. Po 1 valandos kristalai surinkti filtruojant vakuume, plauti vandeniu, ir išdžiovinti. Išeiga: 22g aukščiau užrašyto junginio. Pavyzdys perkristalizuotas iš etanolio, lydymosi taškas 132-134°C.

10 8-/N-(2-hidroksietil)-aminoetil/-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXX Tarpinis produktas)

I maišomą 9,24g 8-formil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano ir 9,12g etanolamino mišinį 90-yje ml bevandenio metanolio sulašintas 2,38g bevandenio cinko chlorido ir 2,30g natrio cianoborohidrido tirpalas 71-ame ml bevandenio metanolio. Mišinys maišytas 5 valandas prie 20-25°C, po to tirpiklis pašalintas vakumu. Į nuosėdas pridėta 250 ml vandens, netirpi medžiaga surinkta filtravimu po spaudimu ir plauta vandeniu. Nešvarus produktas ištirpintas 1N acto rūgštyje ir tirpalas plautas etilo acetatu. Vandeninis tirpalas pašarmintas 2N natrio hidroksido tirpalu, nuosėdos surinktos filtruojant po spaudimu, plautos vandeniu ir išdžiovintos prie 60°C. Gauta 8,5g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 117-121°C.

30 8-/N-metil-N-chloracetil-aminometil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXXI Tarpinis produktas)

I 20g XX tarpinio produkto ir 10 ml trietilamino 200-uose ml 1,2-dichloroetano tirpalą prie -5-0°C nušalintas 6 ml chloracetilo chlorido 60-yje ml 1,2-dichloroetano tirpalas. Reakcijos mišinys 2 valandas maišytas prie 20-25°C, pridėta 150 ml vandens ir fazės atskirtos. Organinė fazė plauta vandeniu ir išdžiovinta

bevendeniū natrio sulfatu. Gauta 22,5g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 146-148°C.

- 5 8-chloracetamidometil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXXII Tarpinis produktas)

Į maišomą 10g XXIV tarpinio produkto ir 5,5 ml trietilamino 80-yje ml 1,2-dichloroetano mišinį prie -5°C sulašintas 3,2 ml chloraceto chlorido 32-juose ml 10 1,2-dichloroetano tirpalas. Reakcijos mišinys 1 valandą maišytas aplinkos temperatūroje, po to pridėta 150 ml vandens. Fazės atskirtos; vandeninė fazė ekstrahuota 1,2-dichloroetanu ir ekstraktai prijungti prie organinės fazės, kuri plauta šaltu prisotintu natrio 15 bikarbonato tirpalu, plauta vandeniu, išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinta vakuume. Nuosėdos kristalizuotos iš etanolio, gaunant 10,7g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 152-155°C.

- 20 8-/N-acetil-N-(2-chloroetil)-aminometil/-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXXIII tarpinis produktas)

8,65g XXX Tarpinio produkto ir 4,15 ml trietilamino 25 ištirpinta 70-yje ml tetrahidrofurano. Į šį mišinį prie -10°C per 40 minučių sulašintas 2,35 ml acetilo chlorido 23-uose ml tetrahidrofurano tirpalas. Mišinys 3 valandas maišytas prie 0-10°C ir 2 valandas prie 20-25°C, po to tirpiklis nugarintas vakuume. Į nuosėdas 30 pripilta 100 ml vandens, jos ekstrahuotos dichlorometanu, ekstraktai vienas po kito sujungti, o tirpiklis pašalintas vakuume. Nuosėdos ištirpintos 50 ml metanolio ir 3g kalio karbonato, pridėta 10 ml vandens ir mišinys 20 minučių maišytas prie 50°C. 35 Susidaręs N,O-diacetilo darinys hidrolizuotas, pašalinant tirpiklį vakuume ir nuosėdos apdirbant vandeniu ir dichlorometanu aukščiau aprašytu būdu.

Dichlorometano tirpalas vėl sausai išgarintas, gaunant 5,9g 8-/N-acetil-N-(2-hidroksietil)-aminoetil/-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano. lyd.t. 171-172°C. Į 6,1g gauto junginio 70 ml dichlorometano tirpalą prie 0°C gulašinta 3,6 ml tionilo chlorido 30 ml dichlorometano. Reakcijos mišinys 90 minučių maišytas prie 20-25°C, plautas vandeniu ir išdžiovintas. Tirpiklis pašalintas vakuume. Gautas nešvarus aukščiau užrašytas junginys, toliau naudotas be valymo.

10

8-(3-chlorpropiltio)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXXIV Tarpinis produktas)

15

Į 6g VIII tarpinio produkto tirpalą 70 ml acto rūgšties per 5 minutes prie 65°C pridėtas 20,1g alavo chlorido dihidrato tirpalas 18 ml druskos rūgšties (d=1,18). Po 10 minučių reakcijos mišinys atšaldytas iki 30-35°C ir tirpiklis pašalintas vakuume. Nuosėdos išpiltos į vandenį ir netirpi medžiaga surinkta filtruojant po spaudimu, plauta vandeniu, išdžiovinta. Gauta 3,2g 8-merkaptio-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano, kuris kristalizuotas iš etanolio, lyd.t. 115-118°C,.

20

8g paruošto junginio, 27 ml 1-bromo-3-chloro-propano, 0,2g tetrabutilamonio bromido ir 6,2 ml 35% natrio hidroksido 80-yje ml benzolo mišinys 4 valandas energingai maišytas prie 20-25°C. Pridėta 100 ml vandens ir 40 ml dichlorometano. Organinis sluoksnis atskirtas, plautas vandeniu ir išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpikliai ir 1-bromo-3-chloro-propano perteklius pašalintas vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje išplaunant petrolio eteriu: etilo acetatu (9:1) ir gauta 5,7g aukščiau užrašyto junginio. Junginys kristalizuotas iš metanolio, lydymosi taškas 84-86°C.

35

8-(3-chlorpropilsulfonil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXXV Tarpinis produktas)

Į 3,45g XXXIV tarpinio produkto 35-iuose ml acto rūgšties tirpalą prie 20-25°C pripilta 7 ml 30% vandenilio peroksido. Reakcijos mišinys 4 valandas maišytas prie 60°C, atšaldytas iki 20-25°C ir pripilta 30 ml vandens. Susiformavusios nuosėdos surinktos filtruojant po spaudimu, plautos vandeniu ir išdžiovintos, gaunant 3,4g aukščiau užrašyto junginio. Junginys kristalizuotas iš acetonu, lydymosi taškas 160-163°C.

8-(3-hidroksipropilkarbamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXXVI Tarpinis produktas)

Į 30g 3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiran-8-karbonilo chlorido ir 15,2g kalio karbonato 400-niose ml acetono suspensiją per 30 minučių sulašintas 7,6 ml 3-aminopropanolio 50 ml vandens tirpalas. Tiršta suspensija 3 valandas maišyta prie 20-25°C. Tirpikliai pašalinti vakuumu, nuosėdos išpiltos į 300 ml vandens ir 1 valandą maišyta. Susidariusios nuosėdos surinktos filtruojant po spaudimu ir plautos vandeniu. Nešvarus produktas išvalytas kristalizuojant iš 95% etanolio. Gauta 23,8g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 191-193°C. Kristalizavimo filtratas koncentruotas vakuumu, gaunant papildomai 4,7g aukščiau užrašyto junginio.

8-(3-chlorpropilkarbamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXXVII Tarpinis produktas)

Į verdantį 3,37g XXXVI tarpinio produkto tirpalą 20 ml chloroformu pripiltas 1,1 ml tionilo chlorido 2-uose ml chloroformu tirpalas. Tirpalas 90 minučių maišytas, virinant su grižtamu šaldytuvu tirpiklis išgarintas vakuumu, o nuosėdos kristalizuotos iš acetonitrilo.

Gauta 3g švaraus, aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. (188) 193-194°C.

5 8-/1-hidroksi-4-(4-metilfenilsulfoniloksi)-butil/-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XXXVIII Tarpinis produktas)

10 Į maišomą prie 20-25°C 3,96g 8-formyl-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano, 2,61g morfolino ir 4,48g p-toluolosulfoninės rūgšties 20-yje ml tetrahidrofurano ir 30 ml 1,2-dichloroetano mišinį pridėta 1,12g natrio cianido 3-juose ml vandens. Reakcijos mišinys 4 valandas virintas su grįžtamu šaldytuvu, po to pridėta 15 10 ml šalto vandens. Tetrahidrofuranas nudistiliuotas normaliaame slėgyje ir pridėta 10 ml 1,2-dichlorometano ir 10 ml chloroformo. Organinė fazė atskirta, plauta vandeniniu natrio chlorido tirpalu, išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinta vakuume, Nuosėdos suspenduotos etilo eteryje, filtruotos ir 20 kristalizuotos iš chloroformo: etilo acetato. Išeiga: 3,55g 8-(morfolino-cianometil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano, lyd.t. 236-238°C. Į 22,8g maišomą aplinkos temperatūroje gauto junginio 520 ml bevandenio tetrahidrofurano suspensiją pridėta 3,5 ml 30% kalio 25 hidroksido tirpalas bevandeniame metanolyje. Į suspensiją sulašinta 6,3 ml akrilonitrilo 20-yje ml tetrahidrofurano, ir reakcijos mišinys 1 valandą maišytas aplinkos temperatūroje. Tirpikliai išgarinti vakuume, o nuosėdos kristalizuotos iš metanolio. Gauta 30 23,22g 8-(1,3-diciano-1-morfolino-propil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano. 23,2g gauto junginio ištirpinta 250 ml dioksano. Pridėta 250 ml 6M druskos rūgšties ir mišinys 2 1/2 valandos virintas su grįžtamu šaldytuvu. Mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros, išpiltas į 700 ml vandeninio natrio chlorido 35 tirpalą ir ekstrahuotas etilo acetatu. Ekstraktai plauti vandeniniu natrio chlorido tirpalu ir paveikti

700 ml 1M natrio hidroksido tirpalu. Vandeninis sluoksnis plautas etilo acetatu ir parūgštintas 37% druskos rūgštimi. Nuosėdos surinktos filtruojant po spaudimu ir kristalizuotos iš etanolio. Gauta 10,2g 8-
5 (3-karboksi-1-oksopropil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano, lyd.t. 191-192°C.

2,1 ml ka tik nudistiliuoto borono trifluorido dietilo eterato 10-yje ml bevandenio diglyme sulašinta į 19 ml
10 0,66M natrio borohidrido diglyme tirpalą ir gautas diboranas išpiltas į 2,28g gauto junginio 23-iuose ml bevandenio tetrahidrofurano suspensiją ir maišytas azoto atmosferoje prie 0°C. Mišinys 20 minučių papildomai maišytas prie 0°C ir 20 minučių aplinkos
15 temperatūroje. Į mišinį prie 0°C atsargiai įmestas metanolis ir reakcija sustabdyta. Tirpikliai išgarinti vakuume, o nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant petrolio eteriu: etilo acetatu (3:7). Surinktos frakcijos išgarintos vakuume,
20 gaunant 2g 8-(1,4-dihidroksibutil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano, lyd.t. 133-134°C.

Į maišomą 3,17g gauto junginio 32-iuose ml bevandenio piridino tirpalą prie 0°C pridėta 2,8p-toluol sulfonilo
25 chlorido. Mišinys 6 valandas maišytas prie 0°C ir paliktas per naktį prie -4°C be maišymo. Po to jis išpiltas į 200 ml vandeninio natrio chlorido tirpalą, parūgštintas 10 ml 12N druskos rūgštimi ir filtruotas po spaudimu. Nufiltruotos nuosėdos ištirpintos chloro-
30 forme, ir tirpalas plautas vandeniniu natrio chlorido tirpalu ir išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis nudistiliuotas rotaciniame garintuve. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant petrolio eteriu: etilo acetatu (1:1).
35 Surinktos frakcijos sausai išgarintos vakuume, gaunant 3,04g švaraus, aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 123-124°C.

4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butiraldehydas
(XXXIX Tarpinis produktas)

5,4g 2-(3-chloropropil)-dioksolano ir 15,9g 1-(2-metoksifenil)-piperazino 60-yje ml dimetilformamido tirpalas 4 valandas maišytas prie 80°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki 20-25°C, išpiltas į 500 ml ledinio 0,5 N natrio šarmo tirpalą ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organinė fazė plauta vandeniu ir išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis pašalintas vakuume, o nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant dichlorometanu: etanoliu (95:5). Gauta 9,8g 2-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/propil)-dioksolano alyvos.

15

BMR CDCl₃ (δ)

1,5-2,0 (4H, m, CH₂CH₂CH)

2,2-3,2 (10H, m, 5 x CH₂N)

3,7-4,0 (7H, m, OCH₃ ir 2 x OCH₂)

20

4,8 (1H, t, OCHO)

6,7-6,9 (4H, m, aromatiniai protonai)

25

12,8 gauto junginio 200-e ml tetrahidrofurano ir 420 ml 1N druskos rūgšties tirpalas laikytas 24 valandas prie 20-25°C. Po to pašarintas 5N natrio hidroksido tirpalu ir iš karto ekstrahuotas dichlorometanu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu ir išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis išgarintas vakuume, o nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant dichlorometanu: metanoliu (97:3). Gauta 6,4g aukščiau užrašyto junginio alyvos.

30

BMR, CDCl₃ (δ)

1,5-2,0 (2H, m, CH₂CH₂CH)

35

2,2-2,8 (8H, 3 x CH₂N ir CH₂CHO)

2,9-3,2 (4H, m, 2 x CH₂NAr)

3,8 (3H, s, OCH₃)

6,8 (4H, s, aromatiniai protonai)
9,3 (1H, s, CHO)

5 8-(2,3-epoksipropoksi)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XL Tarpinis produktas)

10 Į maišomą 5g 9-hidroksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano ir 9,7 ml 2N natrio hidroksido 10-yje ml etanolio mišinį prie 20-25°C sulašinta 7 ml 2,3-epoksipropilo chlorido. Reakcijos mišinys 6 valandas laikytas prie 20-25°C po to išpiltas į 100 ml vandens ir susidariusios nuosėdos surinktos filtruojant po spaudimu. Nuosėdos išdžiovintos ir išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje (eliuentas petrolio eteris: etilo acetatas (65:35). Gauta 4,45g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 128-129°C.

20 8-/N-metil-2-(4-metilfenilsulfoniloksi)-etilsulfamoil/-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XLI Tarpinis produktas)

25 Į 2,5 ml 2-metilaminoetanolio ir 2,1 ml trietilamino 20-yje ml dichlorometano mišinį prie 0°C sulašintą 5g VIII Tarpinio produkto 60-yje dichlorometano ir 20 ml tetrahidrofurano tirpalas. Reakcijos mišinys 2 valandas maišytas prie 20-25°C, po to pridėta 100 ml vandens ir 100 ml dichlorometano. Fazės atskirtos ir organinis tirpalas išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis pašalintas vakuumu, o nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išpiaunant su petrolio eteriu: etilo acetatu (3:7) ir kristalizuotos iš etanolio. Gauta 4,5g 8-(N-metil-2-hidroksietilsulfamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas, lyd.t. 146-147°C.

35 Taip gautas junginys paverstas aukščiau užrašytu junginiu, paveikus p-toluesulfonilu žemiau aprašyto

XLII Tarpiniam produktui būdo antra pakopa. Aukščiau užrašytas junginys naudotas be valymo.

5 8-(2-/4-metilfenilsulfoniloksi)-etilsulfamoil/-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XLII Tarpinis produktas)

10 Į 2,5 ml etanolamino ir 2,5 ml trietilamino mišinį 25 ml tetrahidrofurano prie 0°C sulašintas 5g VIII Tarpinio produkto 37-uosė ml tetrahidrofurano tirpalas. Reakcijos mišinys maišytas prie 20-25°C, po to išpiltas į 400 ml vandens. Susiformavusios nuosėdos surinktos filtruojant po spaudimu, plautos vandeniu, išdžiovintos ore, gaunant 4,6g 8-(2-hidroksietilsulfamoil)-3-metil-15 4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano. Junginys kristalizuotas iš etilo acetato, lyd.t. 186-187°C.

Į 3,6g gauto junginio tirpalą 25 ml piridino prie 0°C sulašinta 2,1g p-toluolsulfonilo chlorido. Reakcijos 20 mišinys laikytas prie 20-25°C, po to lėtai išpiltas ant susmulkinto ledo su nedideliu druskos rūgšties pertekliumi. Susiformavusios nuosėdos surinktos filtruojant po spaudimu, plautos vandeniu ir kristalizuotos iš etilo acetato. Gauta 4,9g aukščiau užrašyto junginio, 25 lyd.t. (163) 166-169°C.

8-(3-aminopropilkarbamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas (XLIII Tarpinis produktas)

30 Į maišomą prie 0-10°C 17 g 3-(2-metil-2-propoksi-karbamoil)-propilamino (Saari, W.S. et al., J. Med. Chem., 33, 97, 1990) ir 13 ml trietilamino tirpalas įlašintas 21,6g 3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiran-8-karbonilchlorido tirpalas 250 ml bevandenio tetra-35 hidrofurano. Reakcijos mišinys 2 valandas maišytas aplinkos temperatūroje, po to išpiltas į vandenį ir filtruotas, gaunant 12,3g 3-(2-metil-2-propoksi-

- karbamoilo)-propil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopir-
an-8-karboksiamido, kuris perkristalizuotas iš
etanolio. Lyd.t. 178-180°C.
- 5 Į maišomą 3,3g gauto junginio tirpalą 35 ml bevandenio
dichlorometano prie -5°C sulašintas 4,3 ml trifluoracto
rūgšties tirpalas 15 ml bevandenio dichlorometano.
Mišinys pašildytas iki aplinkos temperatūros, po to
maišytas 8 valandas. Dichlorometanas ir trifluoracto
10 rūgšties perteklius nudistiliuotas prie 20-25°C
rotaciniu garintuvu. Riebalinės nuosėdos ištirpintos
dichlorometane ir pridėta 1N natrio hidroksido tirpa-
las. Organinis sluoksnis plautas vandeniu, išdžiovintas
bevandeniu natrio sulfatu ir filtruotas. Į filtratą
15 pridėtas etanolinio HCl perteklius. Nuosėdos kristali-
zuotos iš etanolio, gaunant 1,5g aukščiau užrašyto
junginio, lyd.t. 253-255°C.
- 20 8-(2-chloretilureido)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas (XLIV Tarpinis produktas)
- 25 Į maišomą aplinkos temperatūroje 3,9g 8-amino-3-metil-
4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano tirpalą 52 ml bevan-
denio dimetilformamido pridėta 4 ml 2-chloroetilo
izocianato. Papildomai maišyta 5 valandas prie 70°C. Į
reakcijos mišinį pripilta vandens, kuris po to
ekstrahuotas etilo acetatu. Organinė fazė sausai
išgarinta vakuume. Maišant nuosėdos suspenduotos etilo
eteryje. Po to aukščiau užrašytas produktas nufil-
30 trutas ir perkristalizuotas iš metanolio. Išeiga 3,74g
lyd.t. 213-214°C.
(Z, E)-8-{4-/2-(1,3-dioksanil)/-3-metil}-4-okso-2-fenil-4H-
1-benzopiranas (XLV Tarpinis produktas)
- 35 Į 1,53g 2-/2-(1,3-dioksanil)/-etil trifenilfosfonio
bromido tirpalą 10 ml bevandenio tetrahidrofurano prie
-20°C sulašinta 1,6 ml 2,5 N butilličio heksane.

Mišinys maišytas prie -20°C 20 minučių. 0,8g 8-formil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano tirpalas 11-oje ml bevandenio tetrahidrofurano supiltas į mišinį, kuris po to pašildytas iki 0°C per 90 minučių ir po to per 30 minučių iki aplinkos temperatūros. Tirpikliai išgarinti vakuume ir nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu (3:7). Gautas aukščiau užrašytas junginys, E ir Z diasteroizomerų mišinys, lyd.t.(93) $98-100^{\circ}\text{C}$. Dviejų izomerų santykis nustatytas BMR spektroskopu ir lygus E:Z=65:35.

	BMR, CDCl_3 (δ)
15	8,1-8,2 (m, 1H, CH 5-oje benzopirano žiedo pozicijoje)
	7,2-7,8 (m, 7H, kitos benzopirano ir fenilo žiedų aromatinės grupės)
	6,9 (dt, 1H, Fl' -CH E izomero)
	6,8 (dt 1H, Fl' - CH α izomero)
20	6,4 (dt, 1H, Fl' - CH=CH E izomero)
	5,9 (dt, 1H, Fl' - CH=CH izomero)
	4,6-4,7 (m, 1H, OCH_2O)
	3,6-4,2 (m, 4H, OCH_2O dioksano žiedo)
	2,4-2,7 (m, 2H, CHCH_2CH)
25	1,9-2,3 (m, 5H, CH_3 ir CH_2 5-oje dioksano žiedo pozicijoje)

8-[4-/2-(1,3-dioksanil)/-butil]-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XLVI Tarpinis produktas)

0,2g 10% paladžio-ant-anglies katalizatoriaus ir 1g XLV Tarpinio produkto 24-uose ml metanolio mišinys hidrintas Parr aparate aplinkos temperatūroje 1,5 atmosferos vandenilio slėgyje. Suvartojus vandenilį teoriškai, katalizatorius nufiltruotas, o tirpiklis išgarintas vakuume. Nuosėdos kristalizuotos iš ciklo-

heksano, gaunant aukščiau užrašytą junginį, lyd.t. 118-119,5°C.

- 5 8-karboksimetil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XLVII Tarpinis produktas)

10 Į maišomą prie 0-10°C 2,76g 8-alil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano (P. Da Re, US 3350411), 0,17g Aliquat 336, 1,12 ml acto rūgšties, 56 ml dichlorometano, 3,2 ml sieros rūgšties (d=1,84) ir 60 ml vandens mišinį 1 1/2 valandos bėgyje porcijomis pridėta 4,5g kalio permanganato. Papildomai 5 valandas maišytas aplinkos temperatūroje, po to per 15 minučių porcijomis pridėta 3,4g natrio metabisulfito. Organinis sluoksnis

15 atskirtas, plautas vandeniu ir ekstrahuotas 60 ml 1 N vandeniniu natrio hidroksido tirpalu. Vandeninė fazė parūgštinta, praskiesta druskos rūgštimi ir ekstrahuota etilo acetatu. Organinė fazė plauta vandeniu, išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu, filtruota ir sausai

20 išgarinta vakuume. Nuosėdos apdirbtos anglies tetrachloridu ir kietos dalelės surinktos filtruojant po spaudimu. Gauta 1g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 191-192°C (acetonitrilas).

- 25 8-(4-chlorbutiramido)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XLVIII Tarpinis produktas)

30 Aukščiau užrašytas junginys gautas X tarpinio junginio gavimo būdu, vietoj akriloido chlorido, naudojant 4-chlorobutirilo chloridą. Vanduo nufiltruotas, o kieta medžiaga išdžiovinta, praplauta karštu etilo eteriu ir surinkta, filtruojant po spaudimu. Gautas aukščiau užrašytas junginys. Pavyzdys kristalizuotas iš 50% vandeninio etanolio ir plautas etilo eteriu, lydės

35 prie (153) 162-164°C.

8-metilamino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas
(XLIX Tarpinis produktas)

5 I maišoma 0,045g natrio hidrido (80% mineraliniame aliejuje) suspensija prie -5°C sulašintas 0,5g XXIII tarpinio produkto tirpalas 1,5 ml bevandenio dimetilformamido. 1 valandą maišyta kambario temperatūroje, po to sulašinta 0,092 ml metilo jodido 0,6 ml bevandenio dimetilformamido. Reakcijos mišinys 1 valandą maišytas
10 prie 50°C, atšaldytas iki 20°C, išpiltas į vandenį, filtruotas po spaudimu ir 3 valandas džiovintas prie 60°C. Regeneruota 0,6g 8-(N-metiltrifluoroacetamido)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano.

15 BMR (CDCl₃, (δ))
8,15 (dd, 1H, benzopiranas CH 5-oje)
7,10-7,60 (m, 7H, kiti benzopirano ir fenilo CHs)
3,30 (s, 3H, CH₃-N)
2,10 (s, 3H, benzopiranas CH₃ 3-oje)

20 0,44g aukščiau užrašyto junginio ir 0,05g borohidrido 4 ml etanolio ir 1 ml dimetilsulfoksido mišinys maišytas kambario temperatūroje 1 valandą ir po to sustabdytas
25 4N druskos rūgšties pertekliumi. Etanolis išgarintas vakuume, nuosėdos praplautos vandeniu, po to 3N natrio hidroksidu ir ekstrahuotos etilo acetatu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume. Kietos nuosėdos kristalizuotos iš etanolio. Gauta 0,22g
30 aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 143-146°C.

8-(N-metilakrilamido)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (L Tarpinis produktas)

35 Šis junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip X Tarpinis produktas, vietoj 8-amino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano naudojant XLIX tarpinį produktą ir THF

- išgarintas vakuume, o ne praskiestas vandeniu. Nešvarios nuosėdos ištirpintos etilo acetate ir plautos vandeniu. Organinis tirpalas išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume, gaunant
- 5 aukščiau užrašytą junginį. Pavyzdys išvalytas chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu (4:6) ir kristalizuotas iš ciklo-heksano, lyd.t. 136-137°C.
- 10 1-/-2-(1,3-dihidrido-1,3-diokso-2H-izoindol-2-iloksi)-etil/-4-(2-metoksifenil)-piperazinas (LI Tarpinis produktas)
- 6,73g N-hidroksiftalimido, 3,73g natrio acetato ir 10g
- 15 1-(2-chloroetil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino mišinys 100-e ml bevandenio dimetilsulfoksido 4 valandas maišytas prie 100°C. Po to reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, išpiltas į vandenį ir ekstrahuotas etilo acetatu. Surinkti organiniai sluoksniai
- 20 plauti 1 N natrio hidroksidu, išdžiovinti bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinti vakuume. Gauta 7,58g aukščiau užrašyto junginio. Pavyzdys, kristalizuotas iš cikloheksano, lydėsi prie (76) 80-83°C.
- 25 1-(2-aminooksietil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino hidrochloridas (LII Tarpinis produktas)
- 6,59g LI Tarpinio produkto ir 1,10 ml 85% hidrazino hidrato tirpalas 130 ml 95% etanolio 4 valandas
- 30 virintas su grįžtamu šaldytuvu. Etanolis išgarintas vakuume. Nuosėdos praplautos vandeniu, po to 37% druskos rūgšties pertekliumi ir filtruotos. Rūgštinis vandėninis sluoksnis pašarintas 5% natrio hidroksidu ir ekstrahuotas chloroformu. Organinis sluoksnis
- 35 išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume. Gauta 4,3g aukščiau užrašyto aliejinio junginio, kuris paverstas hidrochloridu,

sudarant druską su etanoliniu HCl dichlorometane. Tirpikliai išgarinti vakuumė, o nešvarios nuosėdos kristalizuotos iš etanolio, išskiriant aukščiau užrašytą junginį, lyd.t. 208-209°C.

5

8-(4-chlorbutiltio)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (LIII Tarpinis produktas)

10 Aukščiau užrašytas junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip XXXIV Tarpinis produktas, vietoj 1-bromo-3-chloropropano, naudojant 1-bromo-4-chlorbutaną. Lyd.t. 81-84°C (etanolis).

15 8-(4-chlorbutilsulfinil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (LIV Tarpinis produktas)

20 Aukščiau užrašytas junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip XXVI Tarpinis produktas, vietoj XXI Tarpinio produkto naudojant LIII Tarpinį produktą. Pavyzdys, kristalizuotas iš cikloheksano: benzolo, (0,5:1), lydėsi prie 124-125°C.

25 8-karboksi-4-okso-3-fenil-4H-1-benzopiranas (LV Tarpinis produktas)

30 Į maišomą prie 20-25°C 22,5g 8-formil-4-okso-3-fenil-4H-1-benzopirano (G.Atassi et al., Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ter., 20, 393 (1985)) tirpalą 150 ml 85% etanolio ir 450 ml dimetilformamido sulašintas 38,22g sidabro nitrato tirpalas 75 ml vandens. Po to, maišant prie 15-20°C, sulašintas 32,67g 85% kalio hidroksido tirpalas 195 ml vandens. Reakcijos mišinys papildomai maišytas kambario temperatūroje, po to filtruotas po spaudimu; pradinis skystis parūgštintas 37% druskos rūgštimi ir
35 praskiestas 1,2 litro vandens. Filtruota po spaudimu ir plauta vandeniu iki neutralaus pH. Gautas nešvarus aukščiau užrašytas junginys suspenduotas 150 ml etilo

5 acetato ir maišytas su 444 ml 0,3 M natrio hidrokarbonatu. Atsiskyrus švariams sluoksniams, vandeninis sluoksnis plautas 75 ml etilo acetato, po to parūgštintas 37% druskos rūgštimi, filtruotas ir išdžiovintas prie 60-65°C. Gauta 19,12g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. (215) 218°C. Pavyzdžio, kristalizuoto iš etanolio lydymosi temperatūra ta pati.

10 8-chlorkarbonil-4-okso-3-fenil-4H-1-benzopiranas (LVI Tarpinis produktas)

15 15,97g LV Tarpinio produkto ir 15,6 ml tionilo chlorido mišinys 75 ml bevandenio toluolo 4 valandas maišytas prie 80-85°C. Tirpiklis pašalintas vakuume, nuosėdos du kartus praplautos 20 ml toluolo, sausai išgarintos vakuume ir išdžiovintos. Gauta 16g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. (126) 138-140°C, kuris toliau naudotas be valymo. Lyd.t. (130) 138-140°C (toluolas).

20 8-(N-acetilkarbamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (LVII Tarpinis produktas)

25 3,5g 8-karbamoil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano (JP 61-238783), 4,8 ml acto rūgšties anhidrido ir 0,25 ml sieros rūgšties ($d=1,098$) tirpalas 3 min. maišytas prie 140°C. Mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros, praskiestas vandeniu ir filtruotas po spaudimu, plautas vandeniu ir išdžiovintas, gaunant 3,88g aukščiau užrašyto junginio.

30

BMR (CDCl_3 , δ)

10,50 (pl.s, 1H, imidinis NH)

8,35-8,70 (m, 2H, CH 5 ir 7 benzopirano žiedo pozicijoje)

35 7,45-8,00 (m, 6H, kitas aromatinis CH^1)

2,60 (s, 3H, CH_3CO)

2,20 (s, 3H, CH₃ benzopirano žiedo pozicijoje)

5 2-(2-metiltiofenoksi)-acetaldehido dietilo acetalis (LVIII Tarpinis produktas)

10 15,2 ml 97% 2-bromoacetaldehido etilo acetalio, 14g 2-(metiltio)-fenolio, 13,7g bevandenio kalio karbonato ir 3,13g trikaprilmetilamonio chlorido mišinys 140 ml bevandenio dimetilformamido 38 valandas maišytas prie 95°C. Po to reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, išpiltas į litrą vandens ir ekstrahuotas etilo eteriu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuumė. Riebalinės nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant petrolio eteriu; etilo acetatu (99:1). Surinktos frakcijos išgarintos vakuumė. Gauta 12,9g aukščiau užrašyto junginio. Pavyzdys kristalizuotas iš n-heksano ir lydėsi prie 50-52°C.

2-(2-metiltiofenoksi)-acetaldehidas (LIX Tarpinis produktas)

25 10,5g LVIII Tarpinio produkto ir 140 ml 2 N druskos rūgšties mišinys 85 ml bevandenio tetrahidrofurno 2 valandas maišytas prie 50°C. Po to organinis tirpilis išgarintas vakuumė, o vandeninės nuosėdos ekstrahuotos etilo acetatu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuumė, gaunant 9,5g kieto, aukščiau užrašyto junginio, kuris naudotas be valymo. Pavyzdys kristalizuotas iš cikloheksano, gaunant švarų aukščiau užrašytą junginį, lyd.t. 102-104°C.

35

8-(4-chlorbutilsulfonil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (LX Tarpinis produktas)

Aukščiau užrašytas junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip XXV Tarpinis produktas, vietoj XXI tarpinio produkto, naudojant LIII Tarpinį produktą. Jis kristalizuotas iš diizopropilo eterio ir lydėsi prie 112-115°C.

5

8-etoksikarbonil-4-okso-4H-1-benzopiranas (LXI Tarpinis produktas)

10

I 9,85g etilo 3-acetil-2-hidroksi benzoato, susintetinto iš 3-acetil-2-hidroksibenzoinės rūgšties (R.E. Ford, J. Med. Chem., 29, 538 (1986)), tirpalą aplinkos temperatūroje dalimis sudėta 4,35g metalinio natrio. Mišinys 1,5 valandos virintas su grįžtamu šaldytuvu 6 N etanoliniam HCl, sausai išgarintas vakuumė, o nešvarus produktas išvalytas chromatografiškai silikagelio kolonėlėje /eliuentas etilo acetatas-petrolinio eterio (8:2)/ - lyd.t. 47°C (heksanas) 98 ml etilo formiato.

15

Reakcijos mišinys 20 minučių virintas su grįžtamu šaldytuvu; po to 4 valandas maišytas aplinkos temperatūroje ir etilo formiatas sausai išgarintas vakuumė. Gautas nešvarus kietas produktas praplautas 120 ml etanolio ir 67 ml 5,6 M etanoliniu HCl. Mišinys 30 minučių maišytas, virinant su grįžtamu šaldytuvu; po to atšaldytas iki aplinkos temperatūros ir sausai išgarintas vakuumė. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant etilo acetatu: petrolinio eterio (3:7-6:4). Gauta 8,31g aukščiau užrašyto junginio. Kristalizuotas iš cikloheksano pavyzdys lydėsi prie 88-89°C.

25

30

8-karboksi-4-okso-4H-1-benzopiranas (LXII Tarpinis produktas)

35

I 4,0g LXI Tarpinio produkto tirpalą 30 ml dioksano pridėta 30 ml 6 N druskos rūgšties ir gautas mišinys 5 valandas maišytas, virinant su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros

ir išpiltas į 200 ml vandens. Po 12 valandų aukščiau užrašytas junginys nufiltruotas po spaudimu prie 5°C, plautas vandeniu, etilo eteriu ir išdžiovintas. Gauta 2,8g aukščiau užrašyto junginio, kuris toliau naudotas be valymo. Pavyzdys plautas verdančiu acetonitrilu (25:1), filtruotas ir kristalizuotas iš acto rūgšties, lyd.t. 253-254°C.

8-karboksi-6-hidroksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (LXIII Tarpinis produktas)

1,5g 8-karboksi-6-metoksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano (JP 61-15880) ir 28 ml 57% hidrojiđido rūgšties mišinys 47 ml acto rūgšties 18 valandų maišytas, virinant su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros ir išpiltas į vandenį; pridėta 1 N natrio hidroksido, pasiekiant 4-5 pH. Pridėta 2g natrio tiosulfato ir papildomai 15 minučių maišyta. Po to, nešvarus produktas nufiltruotas po spaudimu ir ištirpintas 0,5 M natrio hidroksido; bazinis tirpalas plautas etilo acetatu ir parūgštintas iki pH 1 37% druskos rūgštimi. Aukščiau užrašytas junginys surinktas, filtruojant po spaudimu ir išdžiovintas. Išėiga: 1,12g junginio, toliau naudoto be valymo. Junginys, kristalizuotas iš 50% etanolio, lydėsi prie 279-281°C.

2-hidroksi-5-nitro-3-propionil-benzoinė rūgštis (LXIV Tarpinis produktas)

Į maišomą prie -25°C 500 ml sieros rūgštį (d=1,84) per 5 minutes pridėta 97,1g 2-hidroksi-3-propionil-benzoinės rūgšties (Brit 1, 343, 119 (1974)). Išlaikant reakcijos temperatūrą - 20- -13°C, per 40 minučių pridėtas 40 ml 65% nitritinės rūgšties ir 100 ml sieros rūgšties (d=1,84) mišinys. Mišinys 30 minučių papildomai maišytas prie -18°C. Po to jis atsargiai išpiltas

- i 2,0 kg susmulkinto ledo ir 500 ml vandens mišinį, 10 minučių maišytas, filtruotas, plautas vandeniu ir 6 valandas džiovintas prie 50°C, gaunant aukščiau užrašytą junginį. Kieta medžiaga kristalizuota iš 50% etanolio, gaunant 91,5g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 186-189°C, naudoto toliau be valymo. Pavyzdys perkristalizuotas iš 50% etanolio, lyd.t. 189-191°C.
- 5
- Etil-2-hidroksi-5-nitro-3-propionil-benzoatas (LXV Tarpinis produktas)
- 10
- 93,3g LXIV Tarpinio produkto ir 25 ml sieros rūgšties (d=1,84) 490-yje ml etanolio tirpalas virintas 17 valandų su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalas atšaldytas iki aplinkos temperatūros, porcijomis pridėta 47,7g natrio karbonato ir etanolis išgarintas vakuume. Nuosėdos praplautos 1,2 litro vandens, pašarmintos 37% natrio hidroksidu ir 15 minučių maišytos. Į suspensiją pridėta 37% druskos rūgšties gaunant pH 6, ir ji filtruota.
- 15
- Gauta 85,4g aukščiau užrašyto junginio, toliau naudoto be valymo (lyd.t. 75-77°C). Du kartus kristalizuotas iš etanolio pavyzdys lydėsi prie 76-77°C.
- 20
- 8-etoksikarbonil-3-metil-6-nitro-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (LXVI Tarpinis produktas)
- 25
- 48,1g LXV Tarpinio produkto, 63 ml benzoilo chlorido ir 85,6g natrio benzoato 8 valandas maišyta prie 180°C (vonios temperatūra). Pastos pavidalo mišinys atšaldytas iki 60-70°C; pridėta 700 ml 50% etanolio ir gautas mišinys vėl 30 minučių maišytas prie 50°C. Neleidžiant temperatūrai pakilti aukščiau 15°C, prie 50°C pridėta 60 ml 35% natrio hidroksido. Mišinys filtruotas po spaudimu, plautas 50% etanoliumi ir vandeniu ir išskirtas nešvarus produktas, kuris išvalytas 2 kartus chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, pirmą kartą išplaunant dichlorometanu: petrolio eteriu (8:2 - 9:1
- 30
- 35

gradientu), po to dichlorometanu ir pabaigoje dichlorometanu: etilo acetatu (95:5). Surinktos frakcijos išgarintos vakuume, gaunant aukščiau užrašytą junginį, kuris plautas 140 ml etanolio. Išeiga 43g, lyd.t. 132-133°C (etanolis).

8-karboksi-3-metil-6-nitro-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (LXVII Tarpinis produktas)

10 15,9g LXVI Tarpinio produkto ir 48 ml 1N natrio hidroksido 320-yje ml etanolio mišinys 30 minučių maišytas, virinant su grįžtamu šaldytuvu. Organinis tirpiklis išgarintas vakuume, o gauta suspensija praskiesta 200 ml vandens ir parūgštinta 37% druskos rūgštimi, filtruota ir plauta etilo eteriu. Gauta 11,1g aukščiau užrašyto junginio, kuris lydėsi prie (258) 286-292°C ir toliau naudotas be valymo. Aukščiau užrašytas junginys kristalizuotas iš dimetilformamido: vandens (6:4) lydėsi tame pačiame taške.

20 8-chlorokarbonil-3-metil-6-nitro-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (LXVIII Tarpinis produktas)

25 6,2g LXVII Tarpinio produkto, 5,2 ml tionilo chlorido ir 0,1 ml bevandenio dimetilformamido 60-yje ml toluolo mišinys 2 valandas maišytas prie 90°C, sausai išgarintas vakuume ir išdžiovintas. Gauta 6,5g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 161-162°C, naudoto be valymo. Kristalizuotas iš toluolo pavyzdys turėjo tą patį lydymosi tašką.

30 8-karboksi-7-metoksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (LXIX Tarpinis produktas)

35 Į maišomą prie 75°C 7,94g 8-formil-7-metoksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano (Da Re et al., J. Org. Chem., 25, 1097, 1960) ir 54 ml 5% natrio dichidrofosfato 162-uose ml t-butanolio mišinį per 40 minučių

sulašintas 216 ml 0,3 M kalio permanganato vandenyje tirpalas. Reakcijos mišinys 2 1/2 valandos maišytas toje pačioje temperatūroje, po to atšaldytas iki aplinkos temperatūros ir jį lėtai įlašinta 81 ml 1 M natrio ditionilo. Mišinys ekstrahuotas etilo acetatu. Organinis sluoksnis plautas keturis kartus 160 ml 0,5 N natrio hidroksidu; surinkti baziniai vandeniniai sluoksniai plauti etilo eteriu parūgštinti 37% druskos rūgštimi. Nusėdęs aukščiau užrašytas junginys nufiltruotas, plautas vandeniu ir išdžiovintas, gaunant 3,3g junginio, tolesnėse reakcijose naudotas be valymo. Junginys, kristalizuotas iš 95% etanolio, lydėsi prie 180-181°C.

15 Etil-3-propionil-2-(4-trifluormetilbenzoiloksi)-benzoatas (LXX Tarpinis produktas)

I 7,13g etilo 2-hidroksi-3-propionil-benzoato ir 4,9 ml trietilamino 50-yje ml chloroformo tirpalą sulašintas 6,7g 4-trifluorometilbenzoilo chlorido (gauto iš atitinkamos benzoinės rūgšties ir tionilo chlorido benzole, virinant su grįžtamu šaldytuvu ir naudoto be valymo) 50-yje ml chloroformo. Mišinys 2 valandas maišytas aplinkos temperatūroje; po to tirpiklis išgarintas vakuume ir nusėdęs išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant petrolio eteriu: etilo acetatu (85:15). Surinktos frakcijos išgarintos vakuume, gaunant 7,4g aukščiau užrašyto junginio alyvos.

30

BMR spektras prie 60 MHz (CDCl_3 , δ)
7,6-8,5 (m, 6H aromatiniai CH_5)
7,5 (t, 1H, fenolio žiedas, CH 5-oje)
4,2 (q, 2H, COOCH_2)
2,9 (q, 2H, COCH_2)
1-1,3 (2t, 6H, 2 x CH_3)

35

8-etoksikarbonil-3-metil-4-okso-2-(4-trifluormetilfenil)-4H-1-benzopiranas (LXXI Tarpinis produktas)

6,96 LXX Tarpinio produkto ir 2,58g kalio t-butoksido
 5 35-uose ml piridino mišinys 2 valandas maišytas prie
 100°C. Po to reakcijos mišinys atšaldytas iki aplinkos
 temperatūros, išpiltas į 50 ml acto rūgšties ir 600 ml
 vandens ir ekstrahuotas etilo acetatu. Organinis
 sluoksnis plautas 10% druskos rūgštimi ir vandeniu,
 10 išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai
 išgarintas vakuume. Gauta 6,9g (1(2-hidroksi-3-etoksi-
 karbonil)-2-metil-3-(4-trifluorometilfenil)-1,3-propa-
 rolio. Gauta junginio, 2,2 ml 37% druskos rūgšties ir
 35 ml ledinės acto rūgšties tirpalas 1 1/2 valandos
 15 maišytas prie 100°C. Mišinys atšaldytas iki aplinkos
 temperatūros, išpiltas į 630 ml 1 N natrio hidroksido
 ir ekstrahuotas etilo acetatu. Organinis sluoksnis
 plautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio sul-
 fatu ir sausai išgarintas vakuume. Nešvarus produktas
 20 išvalytas chromatografiškai silikagelio kolonėlėje,
 išplaunant petolio eteriu: etilo acetatu (85:15).
 Produktas kristalizuotas iš cikloheksano ir išgarintas
 vakuume. Gauta 2,95g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t.
 111-113°C.

25

8-karboksi-3-metil-4-okso-2-(4-trifluormetilfenil)-4H-
 1-benzopiranas (LXXII Tarpinis produktas)

2,95g LXXI tarpinio produkto ir 0,43g ličio hidroksido
 30 monohidrato 12,5 ml metanolio ir 12,5 ml tetrahidro-
 furano su 8 ml vandens mišinys 1 1/2 valandos maišytas
 aplinkos temperatūroje. Mišinys išpiltas į 30 ml 1N
 druskos rūgšties 300-uose ml vandens tirpalą ir
 filtruotas po spaudimu. Gauta 2,47g aukščiau užrašyto
 35 junginio, toliau naudoto be valymo. Kristalizuotas ir
 60% etanolio pavyzdys, lydėsi prie 253-254°C.

8-etoksikarbonil-2-(4-benzoilfenil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas (LXXIII Tarpinis produktas)

5 Aukščiau užrašytas junginys sintetintas LXX ir LXXI būdams nustatyta tvarka ir 4-benzoilbenzoilo chlorido, vietoj 4-trifluorometilbenzoilo chlorido ir junginiui reaguojant ne su chloroformu, 1,2-dichloroetanu ir dalyvaujant 4-dimetilaminopiridinui, o ne trietilaminui. Atlikti įprasti veiksmi, po to nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplau-

10 nant dichlorometanu: etilo acetatu (9:1) ir sausai išgarinant vakuume. Frakcijės surinktos ir gautas aukščiau užrašytas junginys toliau naudotas be valymo. Kristalizuotas iš cikloheksano pavyzdys lydėsi prie

15 125-136°C (dec.).

8-karboksi-2-(4-benzoilfenil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas (LXXIV Tarpinis produktas)

20 Aukščiau užrašytas junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip tarpinis produktas LXXII, iš LXXIII tarpinio produkto, vietoj LXXI. Jis išvalytas ištirpinant nešvarų produktą 0,5 M natrio hidrokside ir plaunant vandeninį sluoksnį etilo acetatu. Pridėta 37% druskos rūgšties ir nusėdo

25 švarus aukščiau užrašytas junginys. Pavyzdys, kristalizuotas iš acto rūgšties, lydėsi prie 260-262°C.

Etil-2-(4-fenoksibenzoiloksi)-3-propionil-benzoatas (LXXV tarpinis produktas)

30 Aukščiau užrašytas junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip LXX Tarpinis produktas iš 4-fenoksibenzoilo chlorido, vietoj 4-trifluorometilbenzoilo chlorido. Tirpiklis išgarintas ir gautas švarus, aukščiau užrašytas

35 junginys.

BMR spektras prie 200 MHz (CDCl_3 , δ)

- 8.17 (dd, 3H, fenil CHs, orto pozicijoje
prie karboksilato grupių)
- 7.92 (dd, 1H, fenil CH, orto pozicijoje
prie CO grupės)
- 5 7.38-7.48 (m, 3H, fenil CHs meta pozicijoje prie
karboksilato grupių)
- 7.25 (d, 1H, CH 4 fenoksi žiedo pozicijoje)
- 7.05; 7.10 (2d, 4H, kiti CHs fenoksi žiedo)
- 10 4.25 (q, 2H, CH_2O)
- 2.90 (q, 2H, CH_2O)
- 1.05-1.20 (m, 6H, 2 x CH_3)

- 15 8-etoksikarbonil-3-metil-4-okso-2-(4-fenoksifenil)-4H-
1-benzopiranas (LXXVI Tarpinis produktas)

- 20 Aukščiau užrašytas junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip
ir LXXI Tarpinis junginys iš LXXV Tarpinio produkto,
vietoj LXX Tarpinio produkto. Gryninta chromato-
grafiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant petrolio
eteriu: etilo acetatu (6:4) ir išgarinta vakuume.
Gautas švarus, aukščiau užrašytas junginys, lyd.t. 98-
100°C.

- 25 8-karboksi-3-metil-4-okso-2-(4-fenoksifenil)-4H-1-
benzopiranas (LXXVII Tarpinis produktas)

- 30 Šis junginys gautas tuo pačiu būdu, kaip ir LXXII
Tarpinis produktas, iš LXXVI Tarpinio produkto, vietoj
LXXI Tarpinio produkto, lyd.t. 216-218°C.

8-karboksi-2-(t-butyl)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas
(LXXVIII Tarpinis produktas)

- 35 Į maišomą 8,9g etilo 2-hidroksi-3-propionilo-benzoato
20-yje ml bevandenio piridino tirpalą sulašinta 6 ml
pivaloilo chlorido. Reakcijos mišinys 6 valandas

maišytas prie 80°C, atšaldytas iki aplinkos temperatūros ir išpiltas į 200 g susmulkinto ledo ir 30 ml 10 N druskos rūgšties mišinį. Mišinys ekstrahuotas etilo eteriu, o organinė fazė plauta sūrymu, išdžiovinta
5 bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinta vakuumu, gaunant 11,4g nešvaraus etilo 2-pivaloiloksi-3-propionilo-benzoato.

2,4g šio junginio ištirpinta 4 ml bevandenio piridino
10 ir pridėtas 1g bevandenio kalio t-butoksido. Gautas mišinys 15 minučių kaitintas prie 100°C, atšaldytas iki aplinkos temperatūros ir išpiltas į 50g ledinio vandens su 8 ml 10 N druskos rūgšties. Mišinys ekstrahuotas etilo eteriu, organinė fazė plauta sūrymu, išdžiovinta
15 bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinta vakuumu, gaunant 2,1g nešvaraus etilo 2-hidroksi-3-(2-pivaloil-propionil)-benzoato, kuri sekančioje pakopoje naudotas be valymo.

20 2g gauto junginio ištirpinta 15 ml acto rūgšties ir 1,5 ml 37% druskos rūgšties mišinyje, po to 15 minučių kaitinta prie 100°C, Mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros, po to išpiltas į 100 ml vandens ir ekstrahuotas etilo eteriu. Organinė fazė plauta 5%
25 vandeniniu natrio hidrokarbonatu, po to vandeniu, išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu ir išgarinta vakuumu, gaunant 1,6g nešvaraus 8-etoksikarbonil-2-(t-butil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopirano.

30 1,5g aukščiau užrašyto esterio ištirpinta 20 ml metanolio. Išlaikant temperatūrą 25-35°C, lėtai supilta 3 ml 10 N natrio hidroksido. Reakcija vykdyta 1 1/2 h aplinkos temperatūroje, po to praskiestas 100 ml vandens ir ekstrahuotas etilo acetatu. Vandeninis
35 sluoksnis parūgštintas 3 N druskos rūgštimi. Nuosėdos surinktos po spaudimu, plautos vandeniu ir kristali-

zuotos iš etanolio, gaunant 0,8g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 225-228°C.

- 5 8-karboksi-2-cikloheksil-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas (LXXIX Tarpinis produktas)

- 10 Šis junginys gautas iš cikloheksilkarboksilinės rūgšties chlorido, vietoj pivaloilo chlorido, LXXVIII tarpiniam junginiui aprašytu reakcijos būdu ir seka su nedideliais skirtumais. Pavyzdžiui, junginys 8 valandas maišytas piridine aplinkos temperatūroje, gautas etilo 2-cikloheksilkarboniloksi-3-propionil-benzoatas, pergrupuotas į etilo 2-hidroksi-3-(2-cikloheksilkarbonil-propionil)-benzoatą, 2 1/2 kaitinant su kalio t-butoksidu prie 100°C. Junginys ciklintas, 1 1/2 valandos kaitinant acto ir druskos rūgšties mišinyje prie 100°C ir 20 minučių hidrolizuotas aplinkos temperatūroje ir kristalizuotas iš 40% etanolio. Gautas 8-karboksi-2-cikloheksil-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas, lyd.t. 224°C.

8-etoksikarbonil-2-(2-furil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas (LXXX Tarpinis produktas)

- 25 3,2g XC Tarpinio produkto ir 1,3g bevandenio kalio t-butoksido 8 ml bevandenio piridino mišinys 15 minučių maišytas prie 60°C, atšaldytas iki aplinkos temperatūros ir išpiltas į 60 ml ledinio vandens su 15 ml 10 N druskos rūgšties. Mišinys ekstrahuotas etilo acetatu, 30 organinė fazė plauta 5% vandeniniu natrio bikarbonatu ir vandeniu, išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu ir išgarinta vakuumė. Gauta 2,5g nešvaraus etilo 3-(2-furoil-propionil)-2-hidroksi-benzoato.
- 35 2,5g gauto junginio 30 minučių maišyta prie 100°C su 10 ml acto rūgšties ir 0,7 ml 37% druskos rūgšties. Mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros, išpiltas

i 180 ml vandens. Nusėdęs aukščiau užrašytas junginys surinktas filtruojant po spaudimu, plautas vandeniu ir kristalizuotas iš izopropanolio. Išeiga 1,5g, lyd.t. 137-139°C.

5

8-karboksi-2-(2-furil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas (LXXXI Tarpinis produktas)

3,5g LXXX Tarpinio produkto ir 6 ml 10 N natrio hidroksido 40-yje ml metanolio mišinys 1 valandą maišytas aplinkos temperatūroje ir išpiltas į 500 ml vandens. Mišinys ekstrahuotas etilo acetatu, vandeninis sluoksnis parūgštintas 3 N druskos rūgštimi. Nusėdęs aukščiau užrašytas junginys surinktas filtruojant po spaudimu, plautas vandeniu ir kristalizuotas iš metanolio: chloroformo mišinio (7:3). Išeiga 2,55g, lyd.t. 272-277°C.

8-etoksikarbonil-3-metil-4-okso-2-(2-tienil)-4H-1-benzopiranas (LXXXII Tarpinis produktas)

Šis junginys gautas dviem pakopomis, LXXX Tarpiniam produktui aprašytais būdais, vietoj XC Tarpinio produkto, naudojant XCI Tarpinį produktą. Mišinys kristalizuotas iš izopropanolio ir gautas aukščiau užrašytas junginys lyd.t. 116-118°C.

8-karboksi-3-metil-4-okso-2-(2-tienil)-4H-1-benzopiranas (LXXXIII Tarpinis produktas)

30

Šis junginys gautas LXXXI tarpiniam junginiui aprašytu būdu, vietoj LXXX Tarpinio produkto naudojant LXXXII Tarpinį produktą. Mišinys kristalizuotas iš metanolio ir chloroformo mišinio (7:3), lyd.t. 287-294°C.

35

8-karboksi-4-okso-2-fenil-4H-1-benzotiopiranas (LXXXIV Tarpinis produktas)

1g 8-metoksikarbonil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzotiopirano (XCII Tarpinis produktas), 2,2 ml 12,5 N natrio hidroksido, 15 ml metanolio ir 5 ml dioksano mišinys 2 1/2 valandos maišytas aplinkos temperatūroje. Tirpalas išgarintas vakuumė, pripilta vandens ir ekstrahuotas chloroformu. Atskirta vandeninė fazė parūgštinta, praskiesta druskos rūgštimi, o išsiskyrusi nešvari medžiaga filtruota ir išvalyta, kristalizuojant iš acto rūgšties. Išeiga 0,62g, lyd.t. 302°C.

10

(E)-8-etoksikarbonil-3-metil-4-okso-2-(2-stiril)-4H-1-benzopiranas (LXXXV Tarpinis produktas)

15

Šis junginys gautas trimis pakopomis būdu, aprašytu XC Tarpiniam produktui (pirma pakopa) ir LXXX Tarpiniam produktui (antra ir trečia pakopos). Pirmoje pakopoje vietoj 2-furoilo chlorido, naudotas (E)-cin/amoilo chloridas ir gautas (E)-etilo 2-hidroksi-3-(2-stiril-propionil)-benzoatas antroje pakopoje naudotas be valymo. Aukščiau užrašytas junginys kristalizuotas iš izopropanolio, lyd.t. 129-130°C.

20

(E)-8-karboksi-3-metil-4-okso-2-stiril-4H-1-benzopiranas (LXXXVI Tarpinis produktas)

25

Šis junginys gautas LXXXI Tarpiniam produktui aprašytu būdu iš LXXXV Tarpinio produkto, vietoj LXXX Tarpinio produkto. Reakcija vykdyta 10 valandų aplinkos temperatūroje. Aukščiau užrašytas junginys kristalizuotas iš etanolio, lyd.t. 284-286°C.

30

8-karboksi-3-metil-2-(4-metilfenil)-4-okso-4H-1-benzopiranas (LXXXVII Tarpinis produktas)

35

1,9g 2-hidroksi-3-propionil-benzoinės rūgšties (Brit. 1, 343, 119, 1974) 5,2g bevandenio natrio 4-metilbenzoato ir 3,9 ml 4-metilbenzoilo chlorido mišinys 8

1/2 valandos maišytas prie 185-195°C. Mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros, o į sukietėjusią masę pridėta 100 ml chloroformo ir ji palikta per naktį. Po to mišinys supurtytas su 5% vandeniniu natrio karbonato tirpalu, kuris dėtas tol, kol vandeninės fazės pH pasiekė 8,9. Organinė fazė ekstrahuota 3% natrio karbonatu ir vandeninės fazės sujungtos, pakartotinai ekstrahuoto etilo eteriu ir parūgštinto 10 N druskos rūgštimi. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant chloroformu: metanoliu (100:2-100:20). Frakcijos su junginiu išgarintos vakuumu, gaunant aukščiau užrašytą junginį, kuris kristalizuotas iš etanolio. Lyd.t. 249-251°C.

15 8-etoksikarbonil-2-(4-fluorfenil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas (LXXXVIII Tarpinis produktas)

Šis junginys gautas trimis pakopomis, XC Tarpiniam produktui aprašytais būdais (pirma pakopa) ir LXXX Tarpiniam produktui (antra ir trečia pakopos). Pirmoje pakopoje vietoj 2-furoilo chlorido, naudotas 4-fluorobenzoilo chloridas ir reakcija vykdyta 20 valandų aplinkos temperatūroje, gaunant etilo 2-(4-fluorobenzoiloksi)-3-propionil-benzoatą. Šis junginys sekančioje pakopoje be valymo. Aukščiau užrašytas junginys praplautas etilo eteriu ir kristalizuotas iš etanolio, lyd.t. 128-130°C.

30 8-karboksi-2-(4-fluorfenil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas (LXXXIX Tarpinis produktas)

35 3,3g LXXXVIII Tarpinio produkto ir 0,6g ličio hidroksido hidrato 50-yje ml tetrahidrofurano, 10 ml vandens tirpalas 5 valandas laikytas aplinkos temperatūroje ir po to išpiltas į 300 ml 1 N druskos rūgšties. Susiformavusios nuosėdos surinktos po spaudimu, plautos ir

išdžiovintos, gaunant 2,3g aukščiau užrašyto junginio. Junginys kristalizuotas iš 95% etanolio, lyd.t. 249-250°C.

Etil 2(2-furoiloksi)-3-propionil-benzoatas (XC Tarpinis produktas)

I maišomą prie 10-15°C 8,9g etilo 2-hidroksi-3-propionil-benzoato ir 5,4g 4-dimetilaminopiridino 25 ml dichlorometano mišinį sulašinta 4,35 ml 2-furoilo chlorido. Reakcija 2 valandas vykdyta aplinkos temperatūroje, po to sustabdyta 200 ml vandens. Organinis sluoksnis plautas 5% natrio bikarbonatu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir išgarintas vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje išplaunant petrolio eteriu: etilo acetatu (4:1). Gauta 9,4g aukščiau užrašyto junginio, žemos lydymosi temperatūros kietos medžiagos, kuri kitoje papropoje naudojama be valymo.

BMR spektras prie 60 MHz (CDCl_3 , δ)

8,2	(1H, dd, CH 4 benzolo žiedo pozicijoje)
8,0	(1H, dd, CH 6 benzolo žiedo pozicijoje)
7,7-7,8	(1H, dd, CH 5 furano žiedo pozicijoje)
7,43	(1H, t, CH 5 benzolo žiedo pozicijoje)
7,45	(1H, s, CH 3 furano žiedo pozicijoje)
6,6-6,8	(1H, m, CH 4 furano žiedo pozicijoje)
4,3	(2H, q, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$)
2,9	(2H, q, COCH_2CH_3)
0,95-1,35	(6H, m, $2 \times \text{CH}_3$)

Etilo 3-propionil-2-(2-tienilkarboniloksi)-benzoatas (XCI Tarpinis produktas)

Šis junginys gautas būdu, aprašytu XC Tarpiniam junginiui, vietoj 2-furoilo chlorido, naudojant 2-tienilkarboksilinę rūgštį.

BMR spektras prie 60 MHz (CDCl_3 , δ)

7,1-8,35 (6H, m, aromatiniai CHs)

4,25 (2H, q, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$)

2,9 (2H, q, COCH_2CH_3)

5 0,95-1,3 (6H, m, $2\times\text{CH}_3$)

8-metoksikarbonil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzotipiranas
(XCII Tarpinis produktas)

- 10 16,8 ml metilo tiosalicilato, 25,6 ml etilo benzoilacetato ir 360g polifosforo rūgšties mišinys 3 valandas maišytas prie 90°C . Mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros, išpiltas į suskaldtą ledą. Nešvarus produktas surinktas filtruojant, plautas vandeniu ir išvalytas, kristalizuojant iš etanolio.
- 15 Lyd.t. $170-171^\circ\text{C}$.

Elementinės analizės duomenys $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$:

Apskaičiuota (%): C, 68,90; H, 4,08; S, 10,82.

20 Rasta (%): C, 68,59; H, 4,13; S, 10,69.

BMR spektras prie 200 MHz (CDCl_3 , δ)

8.83-8.95 (dd, 1H, benzotipiranas CH 5-oje)

8.45-8.53 (dd, 1H, benzotipiranas CH 7-oje)

7.68-7.80 (m, 2H, 2-fenil CHs 2-oje ir 6-oje)

25 7.55-7.65 (t, 1H, benzotipiranas CH 6-oje)

7.45-7.55 (m, 3H, 2-fenil CHs 3-oje, 4-oje ir 5-oje)

7.24 (s, 1H, benzotipiranas CH 3-oje)

4.00 (s, 3H, COOCH_3)

30

8-etoksikarbonil-3-brommetil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XCIII Tarpinis produktas)

- 35 9,2g 8-etoksikarbonil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano (Da Re, P. J. Med. Pharm. Chem., 2, 263, 1960)
6,4g N-bromosukcinimido ir 0,04g benzoilperoksido 80-yje ml bevandenio anglies tetrachlorido mišinys 1 1/2

- valandos maišytas, virinant su grįžtamu šaldytuvu. Mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros, susiformavęs sukcinimidas surinktas po spaudimu ir plautas šaltu anglies tetrachloridu. Pradiniai skysčiai sausi išgarinti vakuumu, nuosėdos praplautos etilo eteriu ir surinktos filtruojant po spaudimu. Gauta 9,2g aukščiau užrašyto junginio, kuris kristalizuotas iš acetono: n-heksano, lyd.t. 133-134°C.
- 5
- 10 8-etoksikarbonil-3-acetoksimetil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XCIV Tarpinis produktas)
- I 29g XCIII Tarpinio produkto 300 ml dimetilformamido tirpalą aplinkos temperatūroje sulašintas 10,2g natrio acetato trihidrato 30-yje ml vandens tirpalas. Reakcijos mišinys 1 1/2 valandos maišytas prie 50°C ir išpiltas į 2 litrus vandens. Nusėdęs aukščiau užrašytas junginys surinktas filtruojant po spaudimu ir kristalizuotas iš acetono, gaunant 20g (surinktos dvi išeigos) lyd.t. 151-152°C.
- 15
- 20
- 8-karboksi-3-hidroksimetil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (XCV Tarpinis produktas)
- I maišomą 14,8g XCIV Tarpinio produkto 300 ml 95% etonolio suspensiją per 10 minučių sudėta 116 ml 1 N natrio hidroksido. Po to reakcijos mišinys kaitintas prie 60-65°C 15 minučių. Gautas švarus tirpalas, vieną valandą laikytas aplinkos temperatūroje ir išgarintas vakuumu. Nuosėdos ištirpintos 200 ml vandens ir tirpalas parūgštintas, lėtai pridedant 10 ml druskos rūgšties (d=1,18) ir 1 valandą maišytas aplinkos temperatūroje. Aukščiau užrašytas junginys surinktas filtruojant po spaudimu, plautas vandeniu ir kristalizuotas iš izopropanolio, gaunant 9,3g lyd.t. (225) 237-240°C.
- 25
- 30
- 35

Etilo 2-(4-nitrobenzoiloksi)-3-propionil-benzoatas
(XCVI Tarpinis produktas)

5 Aukščiau užrašytas junginys gautas XC Tarpiniam produktui aprašytu būdu, vietoj 2-furoilo chlorido, naudojant 4-nitrobenzoilo chloridą. Gautas žemos lydymosi temperatūros kietas produktas (lyd.t. (40 78-80°C)).

10 BMR spektras prie 60 MHz (CDCl_3 , δ)
7.85-8.50 (m, 6H, aromatinis CHs)
7.50 (t, 1H, CHs 5 fenolo žiedo pozicijoje)
4.25 (q, 2H, CH_2O)
3.95 (q, 2H, CH_2)
15 0.95-1.30 (m, 6H, CH_3)

8-etoksikarbonil-3-metil-2-(4-nitrofenil)-4-okso-4H-1-benzopiranas (XCVII Tarpinis produktas)

20 29,7g XCVI Tarpinio produkto ir 10,18g bevandenio kalio t-butoksido 89 ml bevandenio piridino mišinys 13 valandų maišytas prie 100°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros, išpiltas į 400 ml 4 N druskos rūgštis ir ekstrahuotas dichlorometanu.
25 Organinis sluoksnis pakartotinai plautas vandeniu, po to 2,5% natrio hidrokarbonatu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume. Nešvarus produktas valytas chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant heksanu: etilo acetatu (7:3).
30 Surinktos frakcijos išgarintos vakuume. Gauta 7g aukščiau užrašyto junginio, kuris lydosi prie (130) 145-148°C.

8-karboksi-3-metil-2-(4-nitrofenil)-4-okso-4H-1-benzopiranas (XCVIII Tarpinis produktas)

- 0,38g XCVII Tarpinio produkto 4,75 ml dioksano ir 4,75 ml metanolio suspensija maišyta prie 50°C. Pripilta 1,29 ml 1 N natrio hidroksido ir papildomai maišyta 3 valandas toje pačioje temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros ir dėta 3 N druskos rūgštis, kol pH pasiekė 1. Suspensija filtruota po spaudimu gaunant 0,13g aukščiau užrašyto junginio, kuris kristalizuotas iš dioksano, lyd.t. 320-321°C.
- 10 8-etoksikarbonil-3-metil-4-okso-2-trifluormetil-4H-1-benzopiranas (XCIX Tarpinis produktas)
- I maišomą 3g prie 0°C etilo 2-hidroksi-3-propionilbenzoato ir 5,53 ml trifluoracto rūgšties anhidrido mišinį švirkštu sulašinta 3,16 ml 1,8-diazabiciklo /5.4.0/ undec-7-eno. Reakcijos mišinys 4 valandas maišytas 60°C; po to atšaldytas iki aplinkos temperatūros ir praskiestas etilo acetatu ir vandeniu. Organinis sluoksnis plautas 1 N natrio hidroksidu ir vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume. Nuosėdos valytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išpalunant petrolinio eteriu: etilo acetatu, (95:5). Gauta 0,8 g aukščiau užrašyto junginio.
- 25 BMR spektras prie 200 MHz (CDCl₃, δ)
- 8.41; 8.37 (2 dd; 2H, CHs 5 ir 7 benzopirano žiedo pozicijoje)
- 7.51 (t, 1H, CH 6 benzopirano žiedo pozicijoje)
- 30 4.46 (q, 2H, COOCH₂)
- 2.22-2.27 (m, 3H, J_{H-F}=2.16Hz, CH₃ 3 benzopirano žiedo pozicijoje)
- 1.39 (t, 3H, CH₂CH₃)
- 35 8-karboksi-3-metil-4-okso-2-trifluormetil-4H-1-benzopiranas (C Tarpinis produktas)

Aukščiau užrašytas junginys gautas, kaip LXII Tarpinis produktas vietoj LXI Tarpinio produkto naudojant XCIX Tarpinį produktą. Tirpalas praskiestas vandeniu, ekstrahuotas etilo acetatu, o ne filtruotas ir išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu. Organinis sluoksnis sausiai išgarintas vakuume, gaunant aukščiau užrašytą junginį, kieta medžiagą, lyd.t. 175-178°C

3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/ - N-metil-propilaminas
(CI Tarpinis produktas)

I 8,2g 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilo chlorido 48 ml dimetilformamido tirpalą pripilta 42 ml 35% vandeninio metilamino. Mišinys 5 valandas kaitintas uždaramame inde prie 60°C, po to atšaldytas iki 30°C. Tirpiklis išgarintas vakuume, o nuosėdos 30 minučių maišytos su 100 ml etilo eterio. Kietos dalelės, surinktos filtruojant po spaudimu, ištirpintos 200 ml chloroformo: 5 N metanolio amoniako (100:3). Tirpalas 30 minučių maišytas aplinkos temperatūroje, po to adsorbuotas chromatografinėje kolonėlėje, kuri išplauta chloroformu: 5 N metanoliniu amoniaku (100:15 gradientu). Frakcijos, kuriose buvo aukščiau užrašyto junginio, surinktos ir išgarintos vakuume, gaunant 3 g tirštos alyvos pavidalo CI Tarpinio produkto.

BMR spektras prie 60 MHz (DMSO-d₆, δ)

	6.80	(s, 4H, aromatiniai CHs)
	3.75	(s, 3H, OCH ₃)
30	3.20-2.75	(m, 4H, piperazininiai CH ₂ s 3,5 poz.)
	2.75-2.10	(m, 8H, piperazininiai CH ₂ s 2,6 poz. ir CH ₂ CH ₂ CH ₂)
	2.40	(s, 1H, NH)
	2.30	(s, 3H, NCH ₃)
35	1.80-1.40	(m, 2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂)

Etilo 2-benzoil-3-etilbenzo /b/ furan-7-karboksilatas
(CII Tarpinis produktas)

5 11,1 g etilo 2-hidroksi-3-propionil-benzoato, 9,9 g
fenacilo bromido, 6,9 g bevandenio kalio karbonato ir
200 ml acetono mišinys 7 valandas maišytas virimo
temperatūroje. Mišinys atšaldytas iki aplinkos
temperatūros, neorganinės druskos atskirtos filtruo-
jant, o tirpalas išgarintas vakuume. Nuosėdos išvalytos
10 chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant
toluolu. Surinktos frakcijos išgarintos, o aukščiau
užrašytas junginys kristalizuotas iš 90% etanolio.
Išeiga 9,8 g, lyd.t. 64-66°C.

15 7-karboksi-2-benzoil-3-etil-benzo /b/ furanas (CIII
Tarpinis produktas)

7 g CII Tarpinio produkto, 275 ml 0,95 N natrio
hidroksido ir 400 ml dioksano mišinys 4 valandas
maišytas virimo temperatūroje. Mišinys atšaldytas iki
20 aplinkos temperatūros, dioksanas išgarintas vakuume ir
pakeistas tuo pačiu tūriu vandens. Tirpalas filtruotas
per medžio angli, parūgštintas praskiesta druskos
rūgštimi. Nuosėdos filtruotos ir išvalytos, kristali-
25 zuojant iš acetono. Išeiga 4,94 g, lyd.t. 193-195°C.

Metilo 3-metil-2-(4-metilfenil)-4-okso-4H-1-benzopiran-
8-karboksilatas (CIV Tarpinis produktas)

30 Šis junginys gautas trimis pakopomis XC Tarpiniam
produktui (pirma pakopa) ir LXXX Tarpiniam produktui
(antra ir trečia pakopos) aprašytais būdais. Pirmoje
pakopoje, vietoj 2-furanokarbonilo chlorido naudotas 4-
metilbenzoilo chloridas, o vietoj etilo 2-hidroksi-3-
35 propionilbenzoato, naudotas 2-hidroksi-3-propionil-
benzoatas. Reakcija vykdyta 4 valandas kambario
temperatūroje, gaunant metilo 2-(4-metilbenzoiloksi)-3-

propinilbenzoatą. Šis junginys be valymo chromato-
grafiškai, naudotas antroje pakopoje, kuri prie 100°C
vykdyta 1,5 valandos. Trečioje pakopoje, vietoj 37%
druskos rūgšties naudota 96% sieros rūgšties. Aukščiau
5 užrašytas junginys kristalizuotas iš metanolio, lydėsi
prie 174-175°C.

Etilo 2-(4-bifenilil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiran-8-
karboksilatas (CV Tarpinis produktas)

10 Šis junginys gautas trimis pakopomis XC Tarpiniam
produktui (pirma pakopa) ir CIV Tarpiniam produktui
(antra ir trečia pakopos) aprašytais būdais.

15 Pirmoje pakopoje, vietoj 2-furanokarbonilo chlorido
naudotas 4-fenilbenzoilo chloridas ir reakcija vykdyta
20 valandų kambario temperatūroje ir 13 valandų
virinant su grįžtamu šaldytuvu. Gryninta chromato-
grafiškai silikagelio kolonėlėje išplaunant petrolio
20 eteriu - etilo acetatu (100:5-100:10 gradientu) ir
gaunant 2-(4-bifenilil)-3-propionilbenzoatą.

Aukščiau užrašytas junginys praplautas 95% etanolio,
lyd.t. 165-167°C.

25 2-(4-bifenilil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiran-8-
karboksilinė rūgštis (CVI Tarpinis produktas)

4,3 g Tarpinio produkto ir 35 ml 35% druskos rūgšties
30 50 ml 1,4-dioksano ir 15 ml vandens mišinys maišytas 16
valandų, virinant su grįžtamu šaldytuvu.

Mišinys išpiltas į 200 ml vandens ir ekstrahuotas etilo
acetatu. Organinis sluoksnis atskirtas ir ekstrahuotas
20% vandeniu natrio karbonatu.

35 Vandeninis sluoksnis parūgštintas praskiesta druskos
rūgštimi, o susiformavusios nuosėdos surinktos po

spaudimu, plautos vandeniu ir išdžiovintos, gaunant 2,5 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 242,5-244°C.

5 2-(4-hidroksifenil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiran-8-karboksilinė rūgštis (CVII Tarpinis produktas)

3 g etilo 2-(4-metoksifenil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiran-8-karboksilato (JP 58, 225, 083; C.A. 100, 191648 h (1984) ir 60 ml 48% hidrobromo rūgšties 80 ml acto rūgšties mišinys 8 valandas maišytas virinant su grįžtamu šaldytuvu. Mišinys atšaldytas, išpiltas į 500 ml vandens, nuosėdos surinktos po spaudimu ir plautos vandeniu. Nešvarus produktas grynintas chromatografiškai išplaunant chloroformu - izopropilo alkoholiu (9:1-7:3 gradientu), po to metanoliu. Gauta 1 g aukščiau užrašyto junginio, kuris lydosi prie 300°C.

15 1-(2-metoksifenil)-4-(4-metilaminobutil) piperazinas (CVIII Tarpinis produktas)

20 Į maišomą prie 0°C 2,53 g 4-/4-(2-metoksifeil)-1-piperazinil/butilamino 25 ml bevandenio dichlorometano tirpalą sulašintos 3,8 ml trifluoracto rūgšties anhidrido 25-iuose ml bevandenio dichlorometano. 25 Reakcijos mišinys dvi valandas maišytas kambario temperatūroje, po to praskiestas dichlorometanu ir plautos vandeniu. Organinis sluoksnis išdžiovintas natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume, gaunant kaip nustatyta BMR spektru 3,3 g švaraus 1-(2-metoksifenil)-4-(4-trifluoroacetilamino) butilpiperazino. 30

BMR spektras prie 60 MHz (CDCl₃ (δ))

35 7.70-8.00 (pl.s, 1H) NH
6.80-7.20 (m, 4H) aromatinis CH_s
3.85 (s, 3H) CH₃O
2.90-3.80 (m, 12H) piperazinas CH₂s, CH₂N ir CH₂, NHCO

1.50-2.05 (m, 4H) C-CH₂CH₂-C

5 I maišomą prie 0°C 3,3 g aukščiau užrašyto tarpinio produkto 46-uose ml bevandenio dimetilformamido tirpala porcijomis sudėta 0,88 g 50% natrio hidrido. 1 valanda maišyta toje pačioje temperatūroje, po to pridėta 0,57 ml metilo jodido.

10 Reakcijos mišinys 1,5 valandos papildomai maišytas prie 0°C; po to išpiltas į vandenį ir ekstrahuotas etilo acetatu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu, išdžiovintas natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume. Gauta 1,13 g nešvaraus 1-(2-metoksifenil)-4-(N-metil-trifluoroacetilamino) butil/piperazino, naudoto sekančioje pakopoje be valymo.

20 Į 1,13 g šio tarpinio produkto 30-yje etanolio tirpala pridėta 0.18 g natrio borohidrido ir gautas mišinys maišytas 1 valandą prie 60°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, išpiltas į vandenį ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu, išdžiovintas natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume. Gauta 0,82 g švaraus, aukščiau užrašyto junginio.

25

BMR spektras 60 MHz (CDCl₃, (δ))

6.80-7.20 (m, 4H) aromatinis CHs
 3.85 (s, 3H) CH₃O
 2.90-3.20 (m, 4H) piperazinas CH₂S, 3 ir 5 pozicija
 30 2.30-2.80 (m, 8H) piperizinas CH₂S, 2 ir 6 pozicija,
 2 x CH₂N
 2.5 (s, 3H) CH₃N
 1.80 (s, 1H) NH
 1.40-1.80 (m, 4H) C-CH₂-CH₂-C.

35

1-(3-amino-2,2-dimetilpropil)-4-(2-metoksifenil)-
 piperazinas

- Aukščiau užrašytas junginys gali būti gautas, paveikiant 1-(2-metoksifenil)-piperaziną izobutiraldehidu, 37% formaldehidu vandenyje ir acto rūgštimi prie 90-150°C arba su tuo pačiu etanoliniame HCl (Mannich reakcija). Gautas 1-(2-formil-2-metilpropil)-4-(2-metoksifenil)-piperazinas aminuojamas, paveikiant amoniaku redukciniuose sąlygose. Pastarosiomis gali būti vandeniškas ir katalizatorius (pavyzdžiui, paladis ant anglies; Raney nikelis ar platinos dioksidas) tirpiklyje (pavyzdžiui, etanolyje, metanolyje, izopropanolyje, dichlorometane, chloroforme ar dimetilformamide) aplinkos temperatūroje - 80°C, ar, alternatyviai, metalo hidridas (pavyzdžiui, natrio borohidridas, natrio ar kalio cianoborohidridas, ar natrio triacetoksi borohidridas) tirpiklyje (pavyzdžiui, etanolyje, chloroforme, benzole ar 1,2-dichloroetane), dalyvaujant rūgščiai (pavyzdžiui, dujiniam HCl ar acto rūgščiai).
- Junginys gali reaguoti su 8-chlorkarbonil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranu 12 Pavyzdyje aprašytu būdu, gaunant 8-(2,2-dimetil-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiraną.
- 8-trifluoracetamidoetil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas
- Šis junginys gali būti gautas XXIII Tarpiniam produktui aprašytu būdu, vietoj 8-amino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano, naudojant XXIV Tarpinį produktą. Jis gali būti naudojamas pradine medžiaga, vietoje XXIII Tarpinio produkto 32 Pavyzdyje aprašytoje reakcijoje. Gaunamas 8-(2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilaminometil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas.
- 8-(2-chloretilureidometil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

Šis Tarpinis produktas gali būti gautas XLIV Tarpiniam produktui aprašytu būdu, vietoj 8-amino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano naudojant XXIV Tarpinį produktą. Tarpinis produktas keliu (a) gali reaguoti su formulės H-B junginiu, gaunant norimus aukščiau užrašytus junginius.

8-etenilsulfoksilaminometil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

10

Šis junginys gali būti gautas, reaguojant XXIV Tarpiniam produktui su 2-chloroetilsulfonilo chloridu halogeniniame tirpiklyje dichlorometane, dalyvaujant trietilaminui prie 0-40°C (A.A.Goldberg, J. Chem. Soc., 464, 1945). Reaguojant junginiui su atitinkamais H-B junginiais (m) keliu, galima gauti galutinius Fl'-Y36-(CH₂)₂-B junginius iš 8-amino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano.

20 8-chlorsulfonilmetil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

Šis tarpinis produktas gali būti gautas, reaguojant 8-amidinotiometil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiraniui (kurio sintezė apibūdinta XXI tarpiniam produktui) su chloro dujomis vandenyje prie -10-10°C (T.B.Johnson et al., J. Chem. Soc., 61, 2598, 1939). Reaguojant šiam tarpiniam produktui su atitinkamais A-NH-Z-B junginiais n keliu, gali būti gauti norimi galutiniai produktai.

30

PAVYZDŽIAI

Pavyzdys 1

35 8-{2-/4-(2-metoksifenil)-i-piperazinil/-1-oksoetil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas.

I maišomą mišinį, susidedantį iš 21,4 g Tarpinio produkto ir 4,1 g kalio karbonato 120 ml metanolio 20-25°C sulašintas 11,5 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino tirpalas 30-yje ml metanolio. Reakcijos mišinys 4
5 valandas maišytas toje pačioje temperatūroje, nusiurbtas vakuume. Liekana ekstrahuota chloroformu, o organinis tirpalas plautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu / kalcio chloridu, filtruotas ir nusiurbtas vakuume. Gautas nešvarus produktas
10 ištirpintas acetone ir pridėtas nedidelis perteklius etanolinio HCl. Aukščiau užrašytas junginys surinktas filtruojant po spaudimu ir perkristalizuotas iš 95% etanolio, gaunant 16,3 g, lyd.t. (189) 195-199 C.

15 Pavyzdys 2

8-{2-/4-(2-metilfenil)-1-piperazinil/-1-oksoetil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

20 Šis junginys gautas 1 Pavyzdžiu, vietoj 1-(2-metoksifenil)-piperazino, naudojant 1-(2-metilfenil)-piperaziną ir reakciją vykdant 1 valandą dimetilformamide, o ne 4 valandas metanolyje. Lyd.t. (194) 203-206°C (izopropanolis).

25

Pavyzdys 3

8-{2-/4-(2-etoksifenil)-1-piperazinil/-1-1-etoksietil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas.

30

Šis junginys gautas 1 Pavyzdžiu, vietoj 1-(2-metoksifenil)-piperazino, naudojant 1-(2-etoksifenil)-piperaziną ir reakciją vykdant 2 valandas dimetilformamide, vietoj 4 valandų metanolyje. Lyd.t. 208-
35 210°C (izopropanolis).

Pavyzdys 4

8-[3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-1-oksopropil]-
3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

5

I 5,75 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino 10 ml metanolio
tirpalą prie 0°C, per 3 minutes sulašintas 10 ml 37%
formaldehido 15-oje ml metanolio tirpalas. Po 12
valandų prie 0°C, mišinys nusiurbtas vakuume ir du
10 kartus ištirpintas 15 ml metanolio. Prie 0°C pridėta 20
ml HCl etilo eteryje. Mišinys nusiurbtas vakuume,
nuosėdos suspenduotos 15 ml 1,4 dioksano. Maišant, prie
20-25°C pridėtas 8,3 g V tarpinio produkto 100-e ml
1,4-dioksano tirpalas. Reakcijos mišinys 8 valandas
15 maišytas, virinant su grįžtamu šaldytuvu, atšaldytas
iki 30-40°C. Į mišinį pridėta 50 ml metanolio ir
mišinys papildomai 2 valandas virintas su grįžtamu
šaldytuvu. Gautas mišinys atšaldytas iki 20-25°C,
praskiestas 300 ml etilo eterio ir papildomai maišytas
20 3 valandas toje pačioje temperatūroje. Aukščiau
užrašytas junginys surinktas filtruojant po spaudimu ir
perkristalizuotas iš etanolio. Išeiga 4 g, lyd.t. 209-
210°C.

25 Pavyzdys 5

8-[3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propoksikarbonil]-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopirano dihidrochloridas

30

4,24 g 8-karboksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzo-
pirano ir 6,3 g bevandenio kalio karbonato 60 ml
dimetilformamido mišinys 30 minučių maišytas prie
80°C. Po to pridėta 5,23 g 1-(3-chlorpropil)-4-(2-
35 metoksifenil)-piperazino ir papildomai maišyta 3 1/2
valandos prie 80°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki
aplinkos temperatūros, išpiltas į ledinį vandenį ir

ekstrahuotas etilo acetatu. Organiniai ekstraktai plauti vandeniniu natrio chlorido tirpalu, išdžiovinti bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinti vakuumė. Nuosėdos išpiltos į etanolį ir į tirpalą pridėtas etanolio HCl perteklius. Išeiga: 8,16 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 198-203°C.

Pavyzdys 6

10 8-(2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etoksikarbonil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano dihidrochloridas

15 Aukščiau užrašytas junginys gautas sekant 5 pavyzdžiu, vietoj 1-(3-chloropropil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino, naudojant 1-(2-chloroetil)-4-(2-metoksifenil)-piperaziną, lyd.t. 200-203°C iš etanolio.

Pavyzdys 7

20

8-(3-/4-(2-chlorofenil)-1-piperazinil/-propoksi-karbonil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano dihidrochloridas

25 2,8 g 1-(2-chlorofenil)-piperazino hidroklorido ir 4,2 g bevandenio kalio karbonato 25 ml dimetilformamido mišinys maišytas 15 minučių aplinkos temperatūroje. Pridėta 4,81 g I Tarpinio produkto ir paplidomai maišyta 2 dienas. Po to reakcijos mišinys išpiltas į 30 200 ml šalto vandens ir ekstrahuotas etilo eteriu ir etilo acetatu. Organiniai ekstraktai plauti paeiliui vandeniniu natrio chlorido tirpalu, 0,1 N acto rūgštimi, vandeniniu natrio chlorido tirpalu, vandeniniu 4% natrio karbonato tirpalu ir vandeniu, po 35 to išgarinti bevandeniu natrio sulfatu. Nuosėdos sausai išgarintos vakuumė, po to ištirpintos 160 ml acetonitrilo ir HCl pertekliuje etilo eteriye.

Netirpstantis aukščiau užrašytas junginys perkristali-
zuotas iš acetonitrilo. Išeiga 3,6 g, lyd.t. 138-143°C.

Pavyzdys 8

5

8-/3-(4-fenil-1-piperazinil)-propoksikarbonil/-3-metil-
4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano dihidrochloridas

10

Aukščiau užrašytas junginys gautas 7 Pavyzdžio būdu,
vietoj 1-(2-chlorofenil)-piperazino hidrochlorido,
naudojant 1-fenil-piperaziną. Junginys perkristali-
zuotas iš metanolio, lydymoši taškas 229-231°C.

Pavyzdys 9

15

8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propoksikarbo-
nil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano dihidro-
chloridas

20

Aukščiau užrašytas junginys gautas 7 Pavyzdžio būdu,
vietoj 1-(2-chlorofenil)-piperazino hidrochlorido,
naudojant 1-(2-metoksifenil)-piperazino hidrochloridą.
Tai alternatyvus kelias 5 Pavyzdžio produktui.

25

Pavyzdys 10

8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-2-metil-2-
propoksikarbonil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopirano dihidrochloridas.

30

I 6 g 8-chlorokarbonil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopirano 22-uose ml 1,2-dichloroetano tirpalą prie
60°C sulašinta 5,29 g XXVIII Tarpinio produkto 25-uose
ml 1,2-dichloretano. Reakcijos mišinys 16 valandų
virintas su grįžtamu šaldytuvu, po to atšaldytas iki
aplinkos temperatūros ir išpiltas į šaltą 0,5 N natrio
hidroksido tirpalą. Pridėta vandens ir dichlormetano.

35

Organinė fazė atskirta, plauta vandeniniu natrio chlorido tirpalu ir išdžiovinata bevandeniu natrio sulfatu. Tirpikliai išgarinti, o riebalinės nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant petrolio eteriu: etilo acetatu (85:15). Surinktos frakcijos sausai išgarintos vakuumu, o nuosėdos ištirpintos etanolyje. Pridėtas etanolio HCl perteklius ir gauta 0,71 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 203-204°C.

10

Pavyzdys 11

8-{3-/2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano dihidrochlorido polihidratas

15

6,28 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino ir 5,34 g XXXVII Tarpinio produkto mišinys kaitintas 5 valandas prie 180°C. Mišinys atšaldytas, o tamsi masė išvalyta chromatografiškai per silikagelį, išplaunant dichlorometanu: metanoliu (100:3). Frakcijos, turinčios aukščiau užrašyto junginio, sujungtos. Tirpikliai pašalinti vakuumu, o nuosėdos ištirpintos vardančiame etanolyje. Tirpalas filtruotas, parūgštintas etanoliniu HCl ir paliktas prie 20-25°C nakčiai. Nešvarus produktas surinktas filtruojant ir kristalizuotas iš etanolio. Gauta 5 g aukščiau užrašyto produkto, lyd.t. (177) 182-186°C.

20

25

30

Pavyzdys 12

8-{3-/4-2-metoksifenil/-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano dihidrochlorido polihidratas

35

1. 3,74 g 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propil-amino (GB 2161807) ir 1,97 g trietilamino 50-yje ml chloroformo tirpalą kambario temperatūroje, per 10 minučių sulašintas 4,48 g 8-chlorokarbonil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano 40-yje ml chloroformo tirpalas. Tirpalas 2 valandas maišytas, po to plautas 0,5 N druskos rūgštimi, prisotintu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu ir vandeniu. Chloroformo tirpalas išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir tirpiklis išgarintas vakuumu. Nuosėdos apdorotos 11 Pavyzdžio būdu, gaunant 6,67 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. (177) 182-186°C. Tai atitinka alternatyvų 17 Pavyzdžio produktui kelią.
- 15 Taip pat gautos sekančios druskos:
monohidrochlorido hidratas, l.t. 151-154°C,
monometanosulfonatas, l.t. 162-164°C, ir
(±)-hemimalato hidratas, l.t. 110-112°C.
- 20 Šis pavyzdys atvaizdavo amino, 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilamino, kondensavimą su karbonilo chloridu, 3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiran-8-karbonilo chloridu. Reikia pažymėti, kad aminos gali būti kondensuotas su atitinkama laisva rūgštimi arba atitinkamu etilo esteriu, kaitinant jų ekvimoliarinius kiekius su arba be tirpiklio. Tirpikliui naudojamas hidrofilinis ar hidrofobinis aukšto virimo taško tirpiklis. Aminos taip pat gali būti kondensuotas kambario temperatūroje ekvimoliariniu atitinkamos laisvos rūgšties kiekiu, dalyvaujant N,N'-dicikloheksilkarbodiimidui ir 4-dimetilaminopiridinu tirpiklyje, tokiaime kaip dichlorometane, chloroforme, tetrahidrofurane ar dimetilformamide.
- 35 Pavyzdys 13

8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilkarbamoil} -
3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano monohidrochlorido polihidratas

- 5 Aukščiau užrašytas junginys gautas 16 Pavyzdyje aprašytu būdu, vietoj XV Tarpinio produkto, naudojant XIV Tarpinį produktą ir 32 valandas kaitinant prie 55-60°C. Tolimesni veiksmai keitėsi sekančiai. Bazė surinkta filtruojant, išvalyta chromatografiškai per silikagelį, išplaunant chloroformu: metanolio (100:0,5), po to (100:1). Frakcijos su aukščiau užrašytu junginiu surinktos, o tirpikliai pašalinti vakuume. Nuosėdos kristalizuotos iš etanolio ir filtruotos. Kietos dalelės sudėtos į verdantį vandenį, ir pridėta praskiestos druskos rūgšties. Kristalinė druska atskirta šaldant ir surinkta, filtruojant po spaudimu. Lyd.t. 119-123°C.
- 10
- 15

Pavyzdys 14

20

8-{ 3-/2-(2-metoksifenoksi)-etilamino/-propilkarbamoil} -
3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

- Aukščiau užrašytas junginys gautas 11 Pavyzdžiu, vietoj 1-(2-metoksifenil)-piperazino, naudojant 2-(2-metoksifenoksi)-etilaminą (Augstein, J. et al., J. Med. Chem., 8, 356, 1965), kaitinant 2 valandas, vietoj 5 valandų. Eliuentu naudotas dichlormetanas: metanolis (100:5). Lyd.t. 200-202°C (etanolis).
- 25

30

Pavyzdys 15

- 8-/3-(4-fenil-1-piperazinil)-propilkarbamoil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano monohidrochlorido polihidratas
- 35

Aukščiau užrašytas junginys gautas 11 pavyzdžiu, vietoj 1-(2-metoksifenil)-piperazino, naudojant 1-fenilpiperaziną ir kaitinant 2 valandas, o ne 5 valandas. Eliuentu naudotas dichlormetanas: metanolis (100:4).
 5 Lyd.t. (251) 255-258°C suyrant (87% etanolio).

Pavyzdys 16

8-{N-metil-2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
 10 etilkarbamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano monohidrochloridas.

3,56 g XV Tarpinio produkto, 2,35 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino, 2,76 g bevandenio kalio karbonato ir 1,66 g
 15 kalio jodido 25 ml dimetilformamido mišinys 6 valandas maišytas prie 100°C. Mišinys atšaldytas, tirpiklis pašalintas vakuume, o nuosėdos supiltos į 50 ml vandens, 1 valandą maišytos aplinkos temperatūroje, surinktos filtruojant, plautos vandeniu ir kristalizuotos iš 95%
 20 etanolio, esant mažam aktyvuotos anglies (išspalvinimui) kiekiui. Bazė ištirpinta 105 ml verdančios 0,086 N druskos rūgšties ir atšaldyta. Išsikristalizavusi druska filtruota, gaunant 4,3 g aukščiau užrašyto junginio (lyd.t. 201-203°C).

25

Pavyzdys 17

8-{1-hidroksi-2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
 etil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
 30 hidrochloridas

Į 15,5 g junginio, gauto 1 Pavyzdyje 1500-uose ml metanolio tirpalą prie 0° - 5°C proporcijomis pridėta 1,36 g natrio borohidrido. Reakcijos mišinys 90 minučių
 35 maišytas prie 0° - 5°C, lengvai parūgštintas 3 N druskos rūgštimi, mišinys po to nusiurbtas vakuume. Nuosėdos supurtytos su 2 N vandeninio natrio hidroksido tirpalu

ir ekstrahuotos chloroformu. Organinis sluoksnis išdžiovintas natrio sulfatu / kalcio chloridu, filtruotas, parūgštintas etanoliniu HCl ir nusiurbtas vakuumu. Nešvarus produktas plautas etilo eteriu ir
5 kristalizuotas iš etanolio. Gauta 9,5 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 248-249°C.

Pavyzdys 18

10 8-{1-hidroksi-2/4-(2-metilfenil)-1-piperazinil/-etil} -
3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

Šis junginys gautas 17 Pavyzdžiu iš 2 Pavyzdyje gauto
junginio, o ne 1 Pavyzdyje gauto junginio. Lyd.t. 257-
15 258°C (etanolis).

Pavyzdys 19

20 8-{1-hidroksi-2-/4-(2-etoksifenil)-1 piperazinil/-etil} -3-
metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

Šis junginys gautas 17 Pavyzdžiu iš 3 Pavyzdyje gauto
junginio, o ne 1 Pavyzdyje gauto junginio. Lyd.t. 241-
242°C (metanolis).

25

Pavyzdys 20

30 8-{1-hidroksi-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
hidrochloridas

Šis junginys gautas 17 Pavyzdžiui iš 4 Pavyzdyje gauto
junginio, o ne 1 Pavyzdyje gauto. Nešvarus produktas
išvalytas chromatografiškai / silikagelis, eliuentas -
35 etilo acetatas: chloroformas (4:1)/. Frakcijos su
švariu pagrindu sujungtos, parūgštintos etanoliniu HCl

ir adsorbuotos vakuume. Nuosėdos kristalizuotos iš etanolio. Lyd.t. (126) 156-160°C.

Pavyzdys 21

5

8-{1-hidroksi-4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochlorido monohidratas

- 10 3,04 g XXXVIII Tarpinio produkto ir 2,45 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino 21-ame ml bevandenio dimetilformamido tirpalas 5 valandas maišytas aplinkos temperatūroje. Pridėta 1,22 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino ir mišinys 4 valandas maišytas, išpiltas į
- 15 300 ml vandens ir ekstrahuotas etilo acetatu. Organiniai ekstraktai sujungti, plauti vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu, po to vandeniniu natrio chlorido tirpalu ir sausai išgarinti vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant
- 20 etilo acetatu: metanolio (95:5). Surinktos frakcijos nugarintos rotaciniu garintuvu, o nuosėdos ištirpintos 0,81 M etanoliniame HCl ir vėl nugarintos vakuume. Kietos nuosėdos kristalizuotos iš vandens: etanolio (9:1). Gauta 2,43 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t.
- 25 144-146°C.

Pavyzdys 22

- 30 8-{1-etoksi-2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

- Į 6,55 g natrio hidrido (50% mineraliniame aliejuje, pakartotinai plautame heksanu) azotė pripilta 6 ml bevandenio dimetilsulfoksido. Į mišinį prie 20-25°C
- 35 pridėtas 3 g 17 Pavyzdyje gauto junginio 50 ml dimetilsulfoksido tirpalas. Mišinys 1 valandą maišytas prie 20°C, po to pridėta 0,66 g etilo bromido.

Reakcijos mišinys papildomai maišytas 20 minučių toje pačioje temperatūroje, po to išpiltas į ledinį vandenį. Nešvarus produktas filtruotas po spaudimu, išvalytas chromatografiškai (silikagelis, eliuentas - chloro-
5 formas: etilo acetatas (8:2)/. Frakcijos su švriu aukščiau užrašytu junginiu surinktos, parūgštintos etanoliniu HCl ir nusiurbtos vakuume. Nuosėdos kristalizuotos iš chloroformo: etilo eterio ir išdžiovintos vakuume prie 140°C. Gauta 1,6 g aukščiau
10 užrašyto junginio, lyd.t. (155) 209°C.

Pavyzdys 23

8-{ N-metil-2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etil-
15 aminometil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano dihidrochlorido polihidratas

5,2 g XXVII Tarpinio junginio, 3,1 g 1-(2-metoksi-
fenil)-piperazino ir 2,2 g bevandenio kalio karbonato
20 50-yje ml dimetilformamido mišinys 7 valandas maišytas prie 70°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki 20-25°C, išpiltas į 500 ml vandens ir ekstrahuotas dichloro-
metanu. Organinė fazė plauta vandeniu ir išdžiovinta
25 bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis pašalintas vakuume, o nuosėdos išvalytos chromatografiškai per
silikagelį, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu (98:2). Aukščiau užrašytas junginys gautas, sudarant
druską su etanoliniu HCl. Lyd.t. 217-219°C.

30 Pavyzdys 24

8-{ N-acetil-2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
etilaminometil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
hidrochloridas.

35

5 g XXXIII Tarpinio produkto ir 5,3 g 1-(2-metoksi-
fenil)-piperazino 75-uose ml dimetilformamido mišinys 2

- valandas maišytas prie 95°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki 20-25°C, išpiltas į 200 ml vandens, pašarmintas kalio karbonatu ir ekstrahuotas etilo acetatu. Organinė fazė plauta vandeniu ir išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis pašalintas vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant dichlormetanu: metanolio (100:092). Druska sudaryta, reaguojant laisvai bazei su etanoliniu HCl ir perkristalizuota iš metanolio. Gauta 4,4 g aukščiau užrašyto junginio, turinčio vieną metanolio ekvivalentą. Lyd.t. (200) 227-228°C.

Pavyzdys 25

- 15 8-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinilacetamidometil/-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

- 3,42 g XXXII Tarpinio produkto, 2,74 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino ir 0,71 g bevandenio kalio karbonato 34-uose ml bevandenio dimetilformamido maišytas 2 valandas prie 0°C. Reakcijos mišinys ispiltas į vandenį ir filtruotas po spaudimu. Gautas kietas produktas išvalytas chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu (6:4). Frakcijos surinktos, sausai išgarintos vakuume, o nuosėdos kristalizuotos iš etilometilo ketono. Gauta bazė paveikta moliniu ekvivalentu vandeninės 2,25 N druskos rūgšties etanoliniu tirpalu. Gautas aukščiau užrašytas junginys, lyd.t. 168-170°C.

- 30 Pavyzdys 26

- 8-{N-metil-N-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-acetamidometil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochlorido hidratas

- 35

5 g XXXI Tarpinio produkto, 2,9 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino ir 2 g bevandenio kalio karbonato 50-yje ml

- dimetilformamido mišinys 3 valandas maišytas prie 20-25°C. Po to reakcijos mišinys išpiltas į 500 ml vandens ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organinė fazė plauta vandeniu ir išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu.
- 5 Tirpiklis išgarintas vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu (6:4) ir kristalizuotas iš acetono. Gauta 3,6 g aukščiau užrašyto junginio bazės, kuri lydėsi prie 144-145°C. Bazė ištirpinta etanolyje,
- 10 pridėta 8 N druskos rūgštis ir vandens, gaunant aukščiau užrašytą junginį, lyd.t. 218-220°C, (išdžiovinta prie 100°C vakuume).

Pavyzdys 27

15

8-(2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etoksimetil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano dihidrochloridas

- 4 g XVIII Tarpinio produkto, 2,4 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino, 1,96 g kalio jodido ir 1,65 g bevandenio kalio karbonato 40-yje ml bevandenio dimetilformamido mišinys 7 valandas maišytas prie 90°C. Mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, po to išpiltas į vandenį ir ekstrahuotas dichlormetanu. Ekstarktai
- 20 sujungti, plauti vandeniniu natrio chlorido tirpalu, išdžiovinti bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinti vakuume. Nuosėdos kristalizuotos iš etilo acetato, o surinkti kristalai ištirpinti etanolyje ir apdoroti etanolinio HCl pertekliumi. Gauta 5,21 g
- 25 aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 199-201°C.
- 30

Pavyzdys 28

- 8-(2-/2-(2-etoksifenoksi)-etilamino/-etoksimetil)-3-
- 35 metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas.

Aukščiau užrašytas junginys gautas veikiant 27 Pavyzdžiu, vietoj 1-(2-metoksifenil)-piperazino naudojant 2-(2-etoksifenoksi)-etilaminą. Produktas išvalytas chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu: metanolio (97:3). Gauta 4,25 g junginio, lyd.t. 191-193°C.

Pavyzdys 29

10 8-{2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etiltiometil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

I 5 g XXI Tarpinio produkto 50-yje ml dimetilformamido tirpalą pridėta 2,5 g kalio karbonato, 2,13 g kalio jodido ir 3,15 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino ir mišinys 4 1/2 valandos maišytas prie 90°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, po to išpiltas į 450 ml vandens ir ekstrahuotas etilo acetatu. Organiniai ekstraktai plauti vandeniu, išdžiovinti bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinti vakuumė. Nuosėdų tirpalas acetone apdorotas 3,8 N HCl moliu etilo eterioje, filtruotas ir perkristalizuotas iš etanolio. Gauta 6,15 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. (218) 223-224°C.

25

Pavyzdys 30

8-{2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilsulfinil-metil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano dihidrochlorido hemihidratas

30

Aukščiau užrašytas junginys gautas 29 Pavyzdžio būdu, naudojant XXVI Tarpinį produktą, vietoj XXI Tarpinio produkto ir 2 1/2 valandos maišant, o ne 4 1/2 valandos. Atlikti įprasti veiksmi, po to nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu: metanolio (97:3). Frakcijos surinktos,

35

parūgštintos etanolinio HCl pertekliumi, sausai išgarintos vakuume. Nuosėdos kristalizuotos iš etanolio, gaunant 5,2 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 170-172°C. Šis junginys turi 1 etanolio ekvivalentą.

Pavyzdys 31

8-{2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilsulfonil-metil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

4,5 g XXV Tarpinio produkto, 2,36 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino ir 0,84 g kalio karbonato 45 ml bevandenio dimetilformamido mišinys 2 1/2 valandos maišytas aplinkos temperatūroje. Reakcijos mišinys išpiltas į 300 ml vandens ir filtruotas po spaudimu, plaunant vandeniu. Kietas pagrindas kristalizuotas iš etanolio, lyd.t. 143-146°C. Kristalatas ištirpintas 1,2-dichloretane ir parūgštintas etanoliniu HCl. Aukščiau užrašytas junginys perkristalizuotas iš metanolio: vandens (1:3,5). Gauta 4,4 g junginio, lyd.t.t 229-233°C.

25

Pavyzdys 32

8-{2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilamino}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano dihidrochloridas

30

Į 0,9 g natrio hidrido (50% mineraliniame aliejuje) 9 ml dimetilformamido prie 0°C sulašinta 3,7 g XXIII Tarpinio produkto 10 ml dimetilformamido tirpalas. Pašalinta šaldymo vonia ir po 30 minučių prie 20-25°C pridėtas 4,1 1-(2-chloroetil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino 10 ml dimetilformamido tirpalas. Mišinys 5 valandas maišytas prie 90°C, po to atšaldytas iki 20-

35

25°C. Pridėta 1,36 g 1-(2-chloroetil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino 5 ml dimetilformamido, po to 0,25 g natrio hidrido (50% mineraliniame aliejuje). Mišinys 8 valandas maišytas prie 90°C ir vėl atšaldytas iki 20-
 5 25°C. Atsargiai pridėta 200 ml vandens, ir mišinys ekstrahuotas etilo acetatu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu ir išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis išgarintas vakuume ir nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant n-heksanu:
 10 etilo acetatu (3:2). Gautas aukščiau užrašyto junginio pagrindo mišinys ir atitinkamas N-trifluoracetilo junginys.

3,8 g šio mišinio ištirpinta 35 ml etanolio ir 35 ml
 15 dimetilsulfoksido. Į šį tirpalą porcijomis prie 20-25°C pridėta 0,55 g natrio borohidrido. Mišinys 3 valandas maišytas toje pačioje temperatūroje, po to išpiltas į 200 ml vandens ir ekstrahuotas etilo acetatu. Organiniai ekstraktai plauti vandeniu išdžiovinti
 20 bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinti vakuume. Nuosėdos ištirpintos dichlorometane ir pridėti 2 ekvivalentai etanolinio HCl. Aukščiau užrašytas junginys perkristalizuotas iš etanolio. Išeiga 3,8 g, lyd.t. 231-234°C.

25

Pavyzdys 33

8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilamino}-3-
 30 metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochlorido
 2,75-hidratas

Aukščiau užrašytas junginys gautas 32 Pavyzdžiu, vietoj 1-(2-chloroetil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino naud-
 jant 1-(3-chloropropil)-4-(2-metoksifenil) piperaziną.
 35 Lyd.t. 206-208°C (10% etanolio).

Pavyzdys 34

8-{4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butilamino}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochlorido polihidratas

- 5
- 10 4,5 g XXXIX Tarpinio produkto, 3,9 g 8-amino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano, 8,3 g natrio triacetoksiborohidrido ir 3,4 ml acto rūgšties 40 ml 1,2-dichlorometano mišinys 6 valandas maišytas prie 20-25°C. Pridėtas 5% natrio bikarbonato tirpalas, ir mišinys 10 minučių maišytas. Po to mišinys pašarmintas 0,5 N natrio hidroksido tirpalu ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organiniai ekstraktai plauti vandeniu
- 15 ir išdžiovinti bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis išgarintas vakuumu, o nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu (9:1). Gauta bazė ištirpinta dichlormetane ir pridėtas 1 etanolinio HCl ekvivalentas. Tirpiklis pašalintas vakuumu, o nuosėdos kristalizuotos iš 50% etanolio, gaunant 1,6 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. (140) 151-153°C.
- 20

Pavyzdys 35

25

8-{N-metil-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilamino}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochlorido polihidratas

- 30 4 g 33 Pavyzdyje gauto junginio pagrindo, 4,35 ml 37% vandeninio formaldehido ir 1,15 g natrio cianoborohidrido 25-uose ml acetonitrilo maišyta prie 20-25°C. Reakcijos metu pridėta acto rūgšties, išlaikant pH 5-6 ribose. Po 4 valandų tirpiklis išgarintas vakuumu. I
- 35 nuosėdas pripilta 80 ml etilo acetato ir 200 ml ledu atšaldyto natrio hidroksido tirpalo. Organinė fazė plauta vandeniu, išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu

- ir sausai išgarinta vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu(3:1). Gauta švari bazė ištirpinta etilo eteri, pridėtas 1 etanolinio HCl ekvivalentas ir
- 5 tirpiklis pašalintas vakuume. Nuosėdos kristalizuotos iš vandens, gaunant 2 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 186-187°C.

Pavyzdys 36

10

8-{N-acetil-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilamino}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochlorido hidratas

- 15 4,8 g 33 Pavyzdyje gauto junginio pagrindo, 2,8 ml acto rūgšties anhidrido ir 33 ml piridino mišinys 4 valandas maišytas prie 80°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki 20-25°C, išpiltas į 200 g ledinio vandens, parūgštintas 10 N druskos rūgštimi ir ekstrahuotas dichlormetanu.
- 20 Organiniai ekstraktai plauti vandeniu, išdžiovinti bavandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinti vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu: metanoliu (95:5). Gautas švari bazė ištirpinta dichlorometane, pridėtas 1
- 25 ekvivalentas etanolinio HCl ir tirpiklis išgarintas vakuume. Nuosėdos kristalizuotos iš acetonitrilo, gaunant 3 g aukščiau užrašyto junginio, turinčio 0,33 ekvivalentus acetonitrilo. lyd.t 208,5-210,5°C.

30 Pavyzdys 37

- 8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propionamido}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas
- 35 3,97 g X Tarpinio produkto ir 3,07 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino 40 ml dimetilformamido mišinys 6 valandas maišytas prie 60°C. Po to reakcijos mišinys

atšaldytas iki aplinkos temperatūros ir išpiltas į vandenį. Mišinys ekstrahuotas dichlorometanu, po to organinė fazė plauta vandeniu ir išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis pašalintas vakuume. Nešvarios nuosėdos kristalizuotos iš etanolio, gaunant aukščiau užrašyto junginio bazę, kuri po to ištirpinta karštame etanolyje. Į tirpalą pridėtas 1 molis 0,81 M etanolinio HCl. Gauta 4 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 255-257°C.

Pavyzdys 38

8-{2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilureido}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metanosulfonatas

3,34 g XLIV Tarpinio produkto ir 7,22 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino mišinys 5 valandas maišytas prie 100°C. Papildomai pridėta 1,8 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino ir 2 valandas maišyta prie 100°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, išpiltas į vandenį ir ekstrahuotas etilo acetatu. Organinė fazė plauta vandeniniu natrio hidroksido tirpalu, išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinta vakuume. Nešvarios nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu: metanolio (98:2), surinktos frakcijos sausai išgarintos vakuume ir kristalizuotos iš vandens: etanolio (4:6). Kristalai du kartus ištirpinti dichlormetane ir apdoroti 1 molio metansulfoninės rūgšties. Tirpalas išgarintas vakuume, o nešvarus metanosulfonatas kristalizuotas iš etilo acetato: etanolio (1:1). Gauta 2,35 g aukščiau užrašyto junginio. lyd.t. 191-193°C.

Pavyzdys 39

8-{2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etoksi}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochlorido hidratas

6,61 g XI Tarpinio produkto, 8,34 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino ir 1,26 g natrio jodido 70-yje ml dimetilformamido mišinys 17 valandų maišytas prie 80°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki 20-25°C, išpiltas į 5 600 ml vandens, pašarminas 5% vandeniniu natrio bikarbonatu ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organiniai ekstraktai plauti vandeniniu natrio chlorido tirpalu, išdžiovinti bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinti vakuumė. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai 10 per silikagelį, išplaunant dichlorometanu: metanolium (99:1), po to (98:2). Frakcijos, turinčios aukščiau užrašyto junginio pagrindą, sujungtos, ir tirpiklis pašalintas vakuumė. Nuosėdos ištirpintos etanolyje ir pridėta etanolinio HCl. Aukščiau užrašytas junginys 15 kristalizuotas, surinktas filtruojant po spaudimu ir perkristalizuotas iš 95% etanolio. Išeiga 6,5 g, lyd.t. 224-225°C.

Elementinė analizė:

20

Rasta % : C=66,38, H=6,34, N=5,35, Cl=6,76, H₂O=3,35

Apskaičiuota %: 66,34, 6,14, 5,33, 6,75, 3,43

BMR spektras prie 60 MHz (CDCl₃-CD₃OD)

25

7,8-7,1 (m, 8H, benzopirano žiedo aromatiniai protonai)

7,1-6,6 (m, 4H, 2-metoksifenilo grupės aromatiniai protonai)

4,8-4,4 (m, 2H, OCH₂)

4,4-4,1 (m, 3H, H₂O ir N⁺H)

30

3,9-3,0 (m, 10H, 5 x CH₂N)

3,8 (s, 3H, OCH₃)

2,1 (s, 3H, CH₃)

Pavyzdys 40

35

8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propoksi}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano dihidrochloridas

Šis junginys gautas 39 Pavyzdyje aprašytu būdu, vietoj XI Tarpinio produkto naudojant IX Tarpinį produktą. Šiuo atveju junginio išvalymas nereikalingas. Lyd.t. 226-227°C.

5

Pavyzdys 41

8-{4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butoksi}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano dihidrochloridas

10

7,75 g XVI Tarpinio produkto, 4,7 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino, 3,3 g kalio jodido ir 2,8 g bevandenio kalio karbonato 28-uose ml elimetilformamido mišinys 2 valandas maišytas prie 75°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki 20-25°C, išpiltas į 600 ml vandens ir ekstrahuotas dichlormetanu. Organiniai ekstraktai plauti vandeniu ir išdžiovinti bevandeniu natrio sulfatu, o tirpiklis išgarintas vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant etilo acetatu. Gauta aukščiau užrašyto junginio bazė paversta dihidrochloridu, paveikus etanoliniu HCl. Aukščiau užrašytas junginys kristalizuotas iš etanolio, gaunant 6,5 g, lyd.t. 217-219°C.

20

25

Pavyzdys 42

8-{5-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-pentiloksi}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

30

Šis junginys gautas 41 Pavyzdyje aprašytu būdu, vietoj XVI Tarpinio produkto naudojant XVII Tarpinį produktą. Lyd.t. 173°C (etanolis). Atitinkamas pagrindas lydosi prie 117-118°C (etanolis).

35

Pavyzdys 43

8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-okso-1-piperazinil/-propoksi}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano 1,75-hidratas

- 5 I 4,34 g 40 pavyzdžio junginio ir 0,1 g benzil (trietil) amonio chlorido 20 ml dichlorometano ir 20 ml metanolio tirpalą prie -15°C sulašinta 2,93 g magnio monoperoksifitalato. Mišinys 2 valandas maišytas prie 0°C, po to pašildytas iki aplinkos temperatūros,
- 10 išpiltas į vandenį ir pašarmintas vandeniniu natrio hidroksido tirpalu. Vykdytos įprastos operacijos, po to mišinys ekstrahuotas dichlorometanu ir gautas kietas produktas išvalytas chromatografiškai, išplaunant dichlorometanu: metanolio (9:1). Frakcijos, turinčios
- 15 švaraus junginio, sausai išgarintos vakuumu, o nuosėdos kristalizuotos iš acetonitrilo. Gauta 0,5 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 89-92°C.

Pavyzdys 44

20

8-{2-/2-(2,6-dimetoksifenoksi)-etilamino/-etoksi}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

- 4,5 g XII Tarpinio produkto, 3,7 g trifenilfosfino ir
- 25 2,85 g 2,6-dimetoksifenoksiacetaldehido mišinys (Nelson, W.L. et al., J. Med. Chem., 22, 1125, 1976) 45-iose ml benzolo 18 valandų maišytas prie 20-25°C ir 5 valandas virinant su grižtamu šaldytuvu. Tirpiklis išgarintas vakuumu ir nuosėdos ištirpintos 80 ml bevandenio metanolio. Pridėtas 3Å molekulinis sietas. Po to prie 0°C pridėta 0,61 g natrio borohidrido. Mišinys pastatytas 1 valandai prie 0°C ir 1 valandai prie 20-25°C, po to išpiltas į ledinį vandenį ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organiniai ekstraktai
- 30 plauti vandeniu ir išdžiovinti bevandeniu natrio sulfatu. Tirpiklis išgarintas vakuumu ir nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant
- 35

dichlorometanu: metanolio (49:1). Gauta bazė paveikta etanoliniu HCl. Aukščiau užrašytas junginys kristalizuotas iš etanolio. Išeiga 40%, lyd.t. 200-202°C.

5

Pavyzdys 45

10

8-(2-hidroksi-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propoksi)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

15

3,7 g XL Tarpinio produkto ir 4,64 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino 40-yje ml dimetilformamido tirpalas 3 valandas maišytas prie 80°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki 20-25°C, išpiltas į 400 ml vandens ir ekstrahuotas dichlorometanu. Vandeninė fazė pašarinta 1 N hidrokso tirpalu ir ekstrahuota etilo acetatu. Organiniai ekstraktai sujungti, plauti vandeniu ir išdžiovinti bevandeniu natrio sulfatu. Tirpikliai išgarinti vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu. Frakcijos, turinčios aukščiau užrašytą junginį pagrindu sujungtos ir adsorbuotos vakuume. Nuosėdos ištirpintos dichlorometane ir pridėtas 1 ekvivalentas etanolinio HCl. Tirpikliai pašalinti vakuume ir nuosėdos kristalizuotos iš etanolio. Gauta 5 g aukščiau užrašyto junginio, turinčio vieną molį etanolio. Lyd.t. (122) 126-128°C suskylant.

20

25

30

Pavyzdys 46

8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propiltio)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

35

4,4 g XXXIV Tarpinio produkto, 2,5 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino, 1 g kalio jodido ir 1,8 g bevandenio kalio karbonato 40-yje ml dimetilformamido mišinys 3

valandas maišytas prie 100°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki 20-25°C, išpiltas į 350 ml vandens ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organiniai ekstraktai plauti vandeniu, išdžiovinti bevandeniu natrio sulfatu ir tirpiklis nugarintas vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu (3:2) ir kristalizuoto: iš etanolio. Gauta 3,9 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. (70) 96-99°C.

Pavyzdys 47

8-(3-/4-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilsulfonil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

3,8 g XXXV Tarpinio produkto ir 4 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino 40 ml dimetilformamido tirpalas 7 valandas kaitintas prie 60°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki 20-25°C, išpiltas į 500 ml vandens ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organiniai ekstraktai plauti vandeniu ir išdžiovinti bevandeniu natrio sulfatu, o tirpiklis po to išgarintas vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu (1:1). Gauta aukščiau užrašyto junginio bazė, ištirpinta etanolyje ir pridėtas 1 ekvivalentas etanolinio vandeninio chlorido. Gauta 4,5 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. (215) 226-228°C.

Pavyzdys 48

8-(2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilsulfamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

4,5 g XLII Tarpinio produkto ir 3,8 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino 40 ml dimetilformamido tirpalas 7 valandas kaitintas prie 70°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki 20-25°C, išpiltas į 150 ml vandens ir ekstra-

- huotas dichlormetanu. Organinis tirpalas plautas vandeniu ir išdžiovintas bavandeniu natrio sulfatu, o tirpiklis išgarintas vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu: 5 petrolio eteriu. Aukščiau užrašytas junginys gautas, sudarant druską su etanoliniu CHl. Išeiga 2,9 lyd.t. 236-238°C.

Pavyzdys 49

10

8-{N-metil-2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilsufamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano hidrochloridas

- 15 Aukščiau užrašytas junginys gautas 48 Pavyzdžio būdu, vietoj XLII Tarpinio produkto naudojant XLI Tarpinį produktą. Lyd.t. 194-198°C (etanolis).

Pavyzdys 50

20

8-{N-karbamoil-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil}-propilamino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metanosulfonato polihidratas

- 25 4,06 g 33 Pavyzdžio junginio ir 1,5 g kalio cianato 42-uose ml ledinės acto rūgšties mišinys 4 valandas maišytas prie 50°C. Reakcijos mišinys išpiltas į ledinį vandenį ir pašarmintas. Nuosėdos surinktos filtruojant po spaudimu, išdžiovintos ir išvalytos chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant etilo acetatu: metanolio (98:2). Frakcijos, turinčios užrašytą junginį bazės pavidalu, sausai išgarintos vakuume. Nuosėdos ištirpintos 30 ml dichlormetano ir pridėtas vienas metanosulfoninės rūgšties ekvivalentas.
- 30 Tirpiklis išgarintas vakuume, o nuosėdos kristalizuotos iš etanolio, gaunant 3,1 g aukščiau užrašyto junginio
- 35

(lyd.t. 157-160°C, suskylant). Šis junginys turėjo vieną molį etanolio.

Pavyzdys 51

5

8-{4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-1-oksobutil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metanosulfonatas

10

I 0,74 ml oksalilo chlorido 6 ml dichlorometano tirpala prie -70°C supiltas 1,33 ml bevandenio dimetilsulfoksido 9 ml dichlorometano tirpalas. Tirpalas 15 minučių maišytas prie -70°C, po to pripiltas 2,8 g 21 Pavyzdžio junginio (bazės) 14-oje ml dichlorometano tirpalas. Po 15 minučių toje pačioje temperatūroje

15

pridėta 4,7 ml bevandenio trietilamino ir per 30 minučių temperatūra pakelta iki -30°C. Papildomai maišyta 30 minučių prie -30°C ir mišinio temperatūra pakelta iki 0°C. Mišinys praskiestas 120 ml vandens ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organinė fazė plauta

20

vandeniu, išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinta vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu: dichlorometanu (9:1). Frakcijos, turinčios aukščiau užrašytą junginį kaip bazę, sausai išgarintos vakuume.

25

Nuosėdos ištirpintos 30 ml dichlorometano ir pridėtas 1 ekvivalentas metansulfoninės rūgšties. Tirpiklis išgarintas vakuume, o nuosėdos kristalizuotos iš etanolio, gaunant 2,9 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 194-195°C.

30

Pavyzdys 52

35

8-{3-/2-(1,4-benzodioksanil) metilamino/ propilkarbamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas

- 5,56 g XLIII Tarpinio produkto pagrindo, 4,58 g 2-(p-toluolsulfoniloksimetil)-1,4-benzodioksano ir 1,9 g bevandenio kalio karbonato 80 ml bevandenio dimetilformamido mišinys 5 valandas maišyta prie 110°C.
- 5 Reakcijos mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros, išpiltas į vandenį ir ekstrahuotas dichlormetanu. Organinė fazė plauta vandeniu, išdžiovinta bevandenio natrio sulfatu, filtruota ir sausai išgarinta vakuumė. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelio
- 10 kolonėlę, išplaunant etilo acetatu: metanolio (95:5). Frakcijos, turinčios aukščiau užrašytą junginį kaip bazę, sausai išgarintos vakuumė. Nuosėdos ištirpintos etanolyje ir pridėtas 1 ekvivalentas metano-sulfoninės rūgšties, ištirpintos etilo acetate. Kristalizuotas
- 15 produktas nufiltruotas ir perkristalizuotas, gaunant 2,1 g aukščiau užrašyto junginio lyd.t. 172-174°C.

Pavyzdys 53

- 20 8-(4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metanosulfonatas

- 2,8 g XLVI Tarpinio produkto ir 0,13 g p-toluolsulfoninės rūgšties 150 ml metanolio tirpalas 5 valandas
- 25 virintas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalas atšaldytas iki 20-25°C, pridėta 0,8 g bevandenio kalio karbonato ir papildomai maišyta 3 valandas. Reakcijos mišinys filtruotas, sausai išgarintas vakuumė, gaunant 2,5 g 8-(4,4-dimetoksibutil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano.

30

BMR (CDCl₃, δ)

- | | | |
|----|---------|---|
| | 1,6-1,9 | (4H, m, CHCH ₂ CH ₂ CH) |
| | 2,2 | (3H, s, flavonas CH ₃) |
| | 2,9 | (2H, t, Fl'-CH ₂) |
| 35 | 3,3 | (6H, s, 2 x OCH ₃) |
| | 4,4 | (1H, t, CH(OCH ₃) ₂) |
| | 7,3 | (1H, dd, flavonas CH 6-oje) |

7,5-7,8 (6H, m, flavonas CH 7-oje ir 5 x fenilas CH)
 8,1 (1H, dd, flavonas CH 5-oje)

2,5 g gauto junginio 10-yje ml vandens ir 30 ml acto rūgšties tirpalas kaitintas prie 50°C 2 1/2 valandos. Reakcijos mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros, praskiestas lediniu vandeniu, pašarmintas vandeniniu natrio karbonatu ir ekstrahuotas chloroformu. Organinė fazė išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu, filtruota ir sausai išgarinta vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant petrolio eteriu: etilo acetatu (3:1). Gautas 2,1 g 8-(4-oksobutil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas (>75% išeiga) sekančioje pakopoje naudotas be valymo.

15

BMR (CDCl₃, δ)

1,9-2,1 (2H, dd, CH₂CH₂CH₂CHO)
 2,2 (3H, s, flavonas CH₃)
 2,5 (2H, t, CH₂CHO)
 20 2,9 (2H, t, Fl'-CH₂)
 7,3 (1H, dd, flavonas CH 6-oje)
 7,5-7,7 (6H, m, flavonas CH 7-oje ir 5 x fenilas CH)
 8,1 (1H, dd, flavonas CH 5-oje)
 9,7 (1H, s, CHO)

25

2,3 ml 6 N druskos rūgšties etanolyje, 2,1 g gauto junginio 40 ml metanolio tirpalas ir 0,45 g natrio cianoborohidrido paeiliui sudėta į 8 g 1-(2-metoksi-fenil)-piperazino 30-yje ml metanolio tirpalą. Reakcijos mišinys 24 valandas maišytas aplinkos temperatūroje, po to išpiltas į 500 ml ledinio vandens ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organinė fazė plauta vandeniu, išdžiovinta bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinta vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu (9:1). Frakcijos, turinčios aukščiau užrašytą produktą kaip bazę, sausai išgarintos

35

5 vakuume. Nuosėdos ištirpintos 30 ml dichlormetano ir pridėtas 1 ekvivalentas metanosulfoninės rūgšties. Tirpiklis išgarintas vakuume, o nuosėdos kristalizuotos iš acetono, gaunant 2,35 g aukščiau užrašyto junginio (lyd.t. 141-143°C).

Pavyzdys 54

10 8-/3-(4-fenil-1-piperidinil)-propilkarbamoil/-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metanosulfonatas

Šis junginys gautas 11 Pavyzdžio būdu, vietoj 1-(2-metoksifenil)-piperazino, naudojant 4 fenilpiperidiną ir reakcija vykdant 1 valandą, vietoj 5 valandų. Produktas išvalytas chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant dichlorometanu: metanolio (100:5). 15 Lyd.t. 157-159°C (etilo acetatas). Atitinkama bazė lydėsi prie (127) 147-149°C (etanolis).

Pavyzdys 55

20 8-/3-(4,4-difenil-1-piperidinil)-propilkarbamoil/-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metanosulfonatas

Šis junginys gautas 11 Pavyzdžio būdu, vietoj 1-(2-metoksifenil)-piperazino naudojant 4,4-difenilpiperidiną ir, vietoj 5 valandų, reakcija vykdant 2 valandas. Lyd.t. 221-223°C (etilo acetatas). 25

Pavyzdys 56

30 8-(3-/4-(4-fluorbenzoil-1-piperidinil-propil-karbamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

Šis junginys gautas 11 Pavyzdžio būdu, vietoj 1-(2-metoksifenil)-piperazino, naudojant 4-(4-fluorbenzoil)-piperidiną ir reakciją vykdant 30 minučių, vietoj 5 valandų. Produktas išvalytas chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant dichlorometanu: 5 N

metanoliniu amoniaku (100:1-100:20 gradientu). Lyd.t. 181-183°C (etanolis).

Pavyzdys 57

5

8-{3-/4-(2-okso-1-benzimidazolinil)-1-piperidinil/-propil-karbamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

- 10 Šis junginys gautas 11 Pavyzdžio būdu, vietoj 1-(2-metoksifenil)-piperazino, naudojant 4-(2-okso-1-benzimidazolinil)-piperidiną. Produktas išvalytas chromatografiškai per silikagelio kolonėlę išplaunant chloroformu: 5 N metanoliniu amoniaku (100:3). Lyd.t. 238-
15 241°C (etanolis).

Pavyzdys 58

- 20 8-{3-/4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas

- 25 Aukščiau užrašytas junginys gautas 11 Pavyzdžio būdu, vietoj 1-(2-metoksifenil)-piperazino naudojant 1-(2-pirimidinil)-piperaziną ir reakciją vykdant dvi valandas. Produktas išvalytas chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant chloroformu: metanolio (100:3). Norimos frakcijos ištirpintos diclorometane
30 ir į tirpalą pridėtas vienas metansulfoninės rūgšties ekvivalentas. Tirpiklis išgarintas vakuume, nuosėdos 1 valandą virintos su etilo acetatu, po to surinktos filtruojant. Lyd.t. 209-210°C. Produktas turėjo 0,2 ekvivalentus etilo acetato ir 0,1 ekvivalentą vandens.
35 Atitinkama bazė lydėsi prie 178-180°C (etanolis).

Pavyzdys 59

8-{ 3-/4-(2-hidroksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

5

Aukščiau užrašytas junginys gautas 11 Pavyzdžio būdu, vietoj 1-(2-metoksifenil)-piperazino naudojant 1-(2-hidroksifenil)-piperaziną, kaitinant 1 1/2 valandos, vietoj 5 valandų. Eliuentu chromatografinei kolonelei naudota dichlorometanas: metanolis (100:3-100:10).
10 lyd.t. 118-120°C (etanolis 95%).

Pavyzdys 60

15 8-{ 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butilkarbamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metanosulfonatas

Šis junginys gautas 12 Pavyzdžio būdu, vietoj 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilamino naudojant 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butilaminą. Reakcijos mišinys 22 valandas maišytas kambario temperatūroje, praskiestas vandeniu ir filtruotas po spaudimu, o netirpios kietos dalelės plaotos vandeniu. Nešvarios
20 nuosėdos išdžiovintos ir išvalytos chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant etilo acetatu: metanoliu (9:1). Frakcijos, turinčios švarų produktą pagrindu, surinktos, sausai išgarintos vakuume ir ištirpintos dichlorometane. Į tirpalą pridėta metano-
25 sulfoninės rūgšties ir 2 tūriai etilo acetato. Nusėdusi druska filtruota ir perkristalizuota iš etanolio, gaunant aukščiau užrašytą junginį, lyd.t. 230-232°C. Šis produktas turėjo 0,3 molius etanolio.

35

Pavyzdys 61

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilsulfo-
moil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
5 metansulfonatas

Šis junginys gautas 12 Pavyzdžiu, vietoj 8 chloro-
karbonil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
naudojant VIII Tarpinį produktą ir maišant 24 valandas,
10 vietoj 2 1/2 valandos. Nešvarus produktas išvalytas
chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant
etilo acetatu: metanolio (98,5:1,5). Turinčios švarų
produkta kaip bazę, frakcijos surinktos, sausai
išgarintos vakuumė ir ištirpintos dichlormetane. Į
15 tirpalą pridėta metansulfoninės rūgšties ir tirpiklis
išgarintas vakuumė. Nešvarus produktas kristalizuotas
iš etanolio, gaunant lyd.t. (196) 198-200°C.

Pavyzdys 62

20

8-{ 3-/N-metil-2-(2-metoksifenoksi)-etilamino/-propil-
karbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
hidrochloridas

25 Į 6,66 g 14 Pavyzdžio junginio 55-uose ml acetonitrilo
ir 20 ml vandens suspensiją pridėtas 10,5 ml 40%
formaldehido tirpalas. Raudonas tirpalas 15 minučių
maišytas kambario temperatūroje, po to pridėta 2,70 g
95% natrio cianoborohidrido, o po 15 minučių tose
30 pačiose sąlygose pridėta 1,38 ml acto rūgšties.
Tirpalas 3 valandas maišytas, tirpikliai pašalinti
vakuumė, o nuosėdos praplautos 250 ml vandens ir 250 ml
chloroformo. Pridėtas 3 N natrio hidroksidas, organinė
fazė atskirta, o vandeninė fazė du kartus ekstrahuota
35 chloroformu. Organinės fazės surinktos, tirpiklis
pašalintas vakuumė ir nuosėdos išvalytos chromato-
grafiškai per silikagelį, išplaunant chloroformu : 5,2

N metanoliniu amoniaku (100:0,5-100:2). Turinčios švarų junginį kaip bazę frakcijos surinktos, sausai išgarintos vakuume, o nuosėdos ištirpintos karštame etanolyje. Tirpalas parūgštintas etanoliniu HCl, 5 tirpiklis išgarintas vakuume, o nuosėdos praplautos etilo eteriu ir maišytos kambario temperatūroje. Nešvarus produktas filtruotas ir kristalizuotas iš acetonitrilo, gaunant 3,1 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 146-148°C.

10

Pavyzdys 63

8-(N-metil-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propionamido)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
15 metansulfonatas

Neišvalytas aukščiau užrašyto junginio pagrindas gautas 37 Pavyzdžiu, naudojant L Tarpinį produktą, vietoj X Tarpinio bazė ir 4 valandas maišant prie 90°C, vietoj 6 20 valandų prie 60°C. Produktas išvalytas chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant atilo acetatu: metanolium (95:5). Gautas nešvarus metansulfonatas (61 Pavyzdys) kristalizuotas iš acetono, gaunant aukščiau užrašytą junginį, lyd.t. 200-202°C.

25

Pavyzdys 64

8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarba-
moil)-3-fenil-4-okso-4H-1-benzopirano dimetansulfonatas
30

Aukščiau užrašytas junginys gautas 12 Pavyzdžio būdu, naudojant LVI tarpinį produktą vietoj 8-chlorkarbonil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano ir 24 valandas maišant, vietoj 2 1/2 valandų. Nešvarus produktas 35 išvalytas chromatografiškai, išplaunant etilo acetatu: metanolium (92:8). Surinktos frakcijos išgarintos vakuume, o gauta švari bazė ištirpinta dichlormetane.

Pridėti du ekvivalentai metanosulfoninės rūgšties, tirpiklis išgarintas, o gautas nešvarus olimetano-sulfonatas perkristalizuotas iš acetono, lyd.t. 153-156 (200°C).

5

Pavyzdys 65

10

8-{3-/3,4-dihidro-1-okso-2H-naftil)-metilamino/-propil-karbamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas

15

6g XLIII Tarpinio produkto, 2,4 g 2-metileno- α -tetralono (Org. Synth., 60, 88, 1981) ir 3,14 ml trietilamino 48-uose ml bevandenio dimetilformamido mišinys 6 valandas maišytas kambario temperatūroje, po to 1 valandą prie 50°C. Reakcijos mišinys praskiestas vandeniu ir ekstrahuotas dichlormetanu. Organiniai sluoksniai plauti vandeniu, išdžiovinti bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarinti vakuumu. Nešvarios nuosėdos du kartus valytos chromatografiškai, išplau-

20

nant paeiliui dichlormetanu: metanolio (95:5), po to dichlormetanu: metanolio : 5,8 N metanoliniu amoniaku (98:2:0,2). Gauta 1,74 g aukščiau užrašyto junginio bazė. Bazė paversta metansulfonatu 61 Pavyzdžio būdu.

25

Pavyzdys 66

30

8-{2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etoksikarbonil-metil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano dihidrochloridas

35

Aukščiau užrašytas junginys gautas 5 Pavyzdžio būdu, vietoj 8-karboksi-8-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano, naudojant XLVII Tarpinį produktą, ir 1-(2-

chloretil)-4-(2-metoksifenil)-piperaziną vietoj 1-(3-chloropropil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino. Lyd.t. 193-196°C iš etanolio: etilo eterio.

5 Pavyzdys 67

8-{ 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butilsulfa-
moil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
dimetansulfonatas

10

Aukščiau užrašytas junginys gautas 61 Pavyzdžio būdu, vietoj 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilamino, naudojant 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butilaminą. Nešvarus dimetanosulfonatas kristalizuotas iš acetonitrilo, po to iš etanolio. Lyd.t. 172-174°C.

15

Pavyzdys 68

8-{ N-(2-tetrahidropirani-loksi)-3-/4-(2-metoksifenil)-1-
20 piperazinil/-propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-
4H-1-benzopirano metansulfonato polihidratas

25

I maišomą prie 0°C 3,92 g 0-(2-tetrahidropirani-l)-
hidroksilamino (R.N. Watrener et al., Angewandte Chem.
Int. Ed., 5, 511, 1966) mišinį sulašintas 3,6 g 1-(3-
chloropropil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino 30 ml
bevandens dimetilformamido tirpalas. Papildomai
maišyta 2 valandas 0°C,, po to 12 valandų prie 110°C.
Reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros
30 ir dimetilformamidas pašalintas, distiliuojant vakuume.
Nuosėdos praplautos vandeniu ir ekstrahuotos etilo
acetatu. Organiniai sluoksniai sujungti, plauti
vandeniu ir išdžiovinti bevandeniu natrio sulfatu.
Tirpiklis išgarintas vakuume, gaunant 4,39 g 1-/3-(2-
35 tetrahidropirani-loksiamino) propil/-4-(2-metoksifenil)-
piperaziną.

	¹ H-BMR (CDCl ₃ , δ)
	6,50-6,75 (m, 4H, aromatiniai protonai)
	5,20 (pl.s, 1H, NH)
	4,60 (m, 1H, O-CH-O)
5	3,30-4,00 (m, 5H, OCH ₃ ir tetrahidropiranas CH ₂ O)
	2,80-3,20 (m, 6H, piperazinas 2 x CH ₂ , alkilo grandinė CH ₂ N)
	2,20-2,80 (m, 6H, piperazinas 2 x CH ₂ , alkilo grandinė CH ₂ N)
10	1,30-2,00 (m, 8H, tetrahidropiranas 3 x CH ₂ , alkilo grandinė C-CH ₂ -C)

Į 3,26 g aukščiau užrašyto junginio ir 1,42 g kalio karbonato 47 ml chloroformo mišinį kambario temperatūroje sulašintas 2,79 g 8-chlorokarbonil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano 47 ml chloroformo tirpalas. Reakcijos mišinys 3 valandas maišytas, po to praskiestas 75 ml chloroformo ir tris kartus plautas 1 M natrio hidroksidu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume. Nešvarus produktas išvalytas chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant etilo acetatu: metanolio (98:2). Surinktos frakcijos sausai išgarintos vakuume, gaunant 2,99 g švarios, aukščiau užrašyto junginio bazės. Ji ištirpinta dichlormetane, ir į tirpalą pridėta metano-sulfoninės rūgšties. Tirpiklis išgarintas vakuume, o nešvari druska kristalizuota iš etilo acetato, gaunant aukščiau užrašytą junginį, lyd.t. 159-160°C.

30

Pavyzdys 69

8-{4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butiramido}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonato polihidratas

35

Aukščiau užrašytas junginys gautas 38 Pavyzdžio būdu, vietoj XLIV Tarpinio produkto naudojant XLVIII Tarpinį produktą ir, maišant 1 valandą prie 70°C ir 2 valandas prie 130°C, vietoj 7 valandų prie 100°C. Nešvarios nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelio kolonėlę išplaunant etilo acetatu: metanoliu (95:5). Frakcijos turinčios švarią aukščiau užrašytą junginio bazę, surinktos ir sausai išgarintos vakuume. Nuosėdos ištirpintos dichlorometane ir į tirpalą pridėtas 1 ekvivalentas metansulfoninės rūgšties. Tirpiklis sausai išgarintas vakuume, o nešvari druska kristalizuota iš acetono, lyd.t. 175-176°C.

Pavyzdys 70

E-8-(2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etoksiimino-metil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas
5,4 g 8-formil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano ir 5,13g LII Tarpinio produkto 10 ml chloroformo tirpalas su 3Å molekulinio sietu 6 valandas maišytas, virinant su grižtamu šaldytuvu. Molekulinis sietas pašalintas filtruojant ir tirpalas sausai išgarintas vakuume. Nešvarus produktas išvalytas chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu, (7:3). Surinktos dvi grupės frakcijų ir sausai išgarintos vakuume. Pirma išplauta (mažiau polinė) frakcijų grupė turėjo beveik gryną junginį; antra grupė (daugiau polinė), nustačius BMR, buvo E ir Z diasteriomerų (1:1) mišinys.

30

H-BMR (CDCl₃, δ)

	8,75	(dd, 0,5H, benzopiranas CH 7-oje, Z)
	8,65	(s, 0,5H, imininis CH, E)
	8,30	(dd, 1H, benzopiranas CH 5-oje, E+Z)
35	8,15	(dd, 0,5H, benzopiranas CH 7-oje, E)
	8,00	(s, 0,5H, imininis CH, Z)
	7,60-7,75	(m, 2H, fenilas CH 2'-oje ir 6'-oje)

	7,50-7,60	(m, 3H, fenilas CH 3, 4' ir 5' E + Z)
	7,45	(dd, 0,5H, benzopiranas CH 6-oje, Z)
	7,41	(dd, 0,5H, benzopiranas CH 6-oje, E)
	6,70-7,10	(m, 4H, fenilo protonai, E+Z)
5	4,41	(t, 2H, CH ₂ O, E+Z)
	3,86	(s, 3H, CH ₂ O, E+Z)
	3,05-3,20	(m, 4H, piperazinas 2XCH ₂ , E+Z)
	2,70-2,90	(m, 6H, piperazinas 2XCH ₂ ir CH ₂ N) E+Z
	2,20	(s, 1,5H, benzopiranas CH ₃ 3-oje, Z)
10	2,18	(s, 1,5H, benzopiranas CH ₃ 3-oje, E)

E diastereomeras kristalizuotas iš metanolio: vandens (2:1), gaunant 2,5 g švarų aukščiau užrašytą junginį, lyd.t. 107-109°C.

15

Pavyzdys 71

8-(N-hidroksi-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas 0,25 H₂O

20

2,04 g 68 Pavyzdžio junginio pagrindo 104-uose ml 1,6 N etanolinio vandenilio chlorido tirpalas 12 valandų maišytas aplinkos temperatūroje. Etanolis išgarintas vakuume, o nuosėdos praplautos 1 N natrio hidroksidu ir dichlorometanu. Organinis sluoksnis surinktas, plautas vandeniu, išdžiovinamas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume. Į nuosėdų tirpalą dichlorometane pridėtas 1 molis metansulfoninės rūgšties.

30 Tirpiklis pašalintas, o nešvarus metansulfonatas kristalizuotas iš acetono, gaunant 1,02 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 211-213°C. Produkte buvo 0,25 molių vandens.

35

Pavyzdys 72

E-8-<2-{ 2-/4-2-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
 etilkarbamoil} -etenil>-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
 benzopirano metansulfonats 1,2 H₂O

- 5 Aukščiau užrašytas junginys gautas 61 Pavyzdžio būdu, vietoj VIII Tarpinio produkto naudojant IV Tarpinį produktą, ir vietoj atitinkamo propilamino 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilaminą 1,1,2,2 - tetrachloroetileno tirpiklyje. Pabaigoje reakcijos
 10 mišinys praskiestas vandeniu ir chloroformu ir plautas 1 N vandeniniu natrio hidroksidu, po to vandeniu. Organinis sluoksnis išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu, pridėta metanosulfoninės rūgšties ir tirpikliai išgarinti vakuume. Nešvarus produktas du kartus
 15 kristalizuotas iš izopropanolio gaunant aukščiau nurodytą junginį, turintį 1,2 molius vandens. Lyd.t. 124-127°C.

Pavyzdys 73

- 20 8-{ 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butilsulfinil} - 3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas
- Aukščiau užrašytas junginys gautas 38 Pavyzdžiu, vietoj
 25 XLIV Tarpinio produkto naudojant LIV Tarpinį produktą. 3 valandas maišyta prie 70°C ir 3 valandas prie 90°C, po to pridėtas katalitinis (0,01 ekvivalento) kiekis kalio jodido. Išvalyta chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant etilo acetatu: metanoliu (9:1),
 30 gaunant aukščiau užrašytą junginio bazę. Į ištirpintą dichlormetane nešvarią bazę pridėtas vienas molis metanosulfoninės rūgšties, o tirpiklis išgarintas vakuume. Druska kristalizuota iš acetono, gaunant aukščiau užrašytą junginį, lyd.t. 183-184°C.

Pavyzdys 74

- 8-{ 3-/3-(2-metoksifenoksi-propilamino/-propilkarba-
moil) -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
5 metansulfonato emihidratas

- Aukščiau užrašytas junginys gautas 76 Pavyzdžio būdu,
vietoj 2-(2,6-dimetoksifenoksi)-etilo bromido naudojant
3-(2-metoksifenoksi)-propilo chloridą (B.Willhalm, Tet-
10 rahedron, 20, 1185, 1964. Nuosėdos ekstrahuotos dichlo-
rometanu, išvalytos chromatografiškai silikagelio kolo-
nėlėje, išplaunant dichlorometanu: metanolio: 5N meta-
noliniu amoniaku (9:1:0,3). Švari bazė paversta
metansulfonatu, du kartus kristalizuota iš etilo
15 acetato: acetonitrilo (9:1), gaunant aukščiau užrašytą
junginį, lyd.t. (60) 87-90°C.

Pavyzdys 75

- 20 8-{ 3-/2-(2-metiltiofenoksi)-etilamino/-propilkarba-
moil) -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
metansulfonatas

- 1,85 g 95% natrio borohidrido pridėta į maišomą prie
25 0°C 7 g LIX Tarpinio produkto 70 ml metanolio tirpalą.
Tirpalas 1 valandą maišytas toje pačioje temperatūroje,
tirpiklis išgarintas vakuumu. Nuosėdos praskiestos
vandeniu, 2 N druskos rūgštimi ir ekstrahuotos etilo
acetatu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu,
30 išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai
išgarintas vakuumu, gaunant 6,6 g švarios, 2-(2-
metiltiofenoksi)-etanolio alyvos.

- 8,57 g p-toluolsulfonilo chlorido porcijomis pridėta į
35 maišomą prie 0°C šio junginio tirpalą 35-e ml piridino.
Reakcijos mišinys 14 valandų maišytas aplinkos
temperatūroje, išpiltas į šaltą 2N druskos rūgštį ir

- ekstrahuotas dichlormetanu. Organinis sluoksnis du kartus plautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume, gaunant 7,8 g (3:1) 2-(2-metiltiofenoksi) etilo p-toluolsulfonato ir
- 5 2-(2-metiltiofenoksi)-etilo chlorido (nustatyto BMR) mišinio, žemo lydymosi taško kieto produkto, kuris toliau naudotas be valymo.
- 10 Homogeninis 3,3 g aukščiau užrašyto junginio ir 8 g XLIII Tarpinio produkto mišinys 20 minučių laikytas alyvos vonioje prie 140°C. Po to sulydyta masė, atšaldyta iki aplinkos temperatūros, sukietėjo. Kietos nuosėdos praplautos dichlorometanu ir 4N natrio hidroksidu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu,
- 15 išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume.
- 20 Nešvarus produktas išvalytas chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant dichlorometanu: metanolio (9:1), gaunant 2,07 g aukščiau užrašyto junginio kaip bazės. Ši iprastais būdais paversta nešvariu metan-sulfonatu, kuris kristalizuotas iš acetono, po to iš acetonitrilo, Lyd.t. 143-146°C.
- 25 Pavyzdys 76
- 8-(3-/2-(2,6-dimetoksifenoksi)-etilamino/-propilkarbamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
- 30 hidrochloridas
- Homogeninis 3,3 g 2-(2,6-dimetoksifenoksi)-etilo bromido (J. Augstein et al., J. Med. Chem., 8, 356, 1965) ir 8,4 g XLIII Tarpinio produkto mišinys 10 minučių kaitintas alyvos vonioje prie 150°C. Sulydyta masė,
- 35 atšaldyta iki aplinkos temperatūros ir sukietėjo. Kietos nuosėdos praplautos etilo acetatu ir 2 N natrio hidroksidu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu,

išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume. Riebalinės nuosėdos du kartus išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant etilo acetatu: metanolio: 5 N metanoliniu amoniaku (97:3:0,3), po to dichlorometanu: metanolio: trietilaminu (90:10:0,3). Gauta 3,3 g švarios aukščiau užrašyto junginio bazės. Įprastu būdu gautas nešvarus hidrochloridas kristalizuotas iš acetono, po to acetonitrilo. Lyd.t. 179-181°C.

10

Pavyzdys 77

8-{3-/4-(5-chlor-2-metoksifenil)-1-piperazinil/
propilkarbamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-

15

benzopiranas

Šis junginys gautas 11 Pavyzdžio būdu, vietoj 1-(2-metoksifenil) piperazino, naudojant 1-(5-chlor-2-metoksifenil) piperaziną, ir reakciją vykdant 6 valandas vietoj 5 valandų.

20

Išvalyta chromatografiškai per silikagelį, išplaunant chloroformu: 5 N amoniaku metanolyje (100:1). Aukščiau užrašytas junginys kristalizuotas iš 95% etanolio, lydėsi prie 163-166°C.

25

Pavyzdys 78

(E)-8-{4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-1-butenil}-
3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

30

33,4 ml 1 molinio ličio bis(trimetilsilil)amido bevandeniam tetrahidrofuranui tirpalas per 15 minučių sulašintas į atšaldytą iki -15°C 6,4 g 3-hidroksi-propiltrifenilfosnio bromido 60 ml bevandenio tetrahidrofurano suspensiją. Po to sulašintas 4 g 8-formil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano 40 ml tera-

35

hidrofurano tirpalas. Reakcijos mišinys 30 minučių maišytas prie 0°C, po to 1 1/2 valandos aplinkos temperatūroje.

- 5 Mišinys sustabdytas metanoliu, sausai išgarintas vakuume, o nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu (6:4). Surinktos frakcijos išgarintos vakuume, gaunant 4,17 g 8-(4-hidroksi-1-butenil)-3-metil-4-okso-2-fenil-
10 4H-1-benzopirano. BMR nustatyta, kad tai E-2 diasteno-izomerų mišinys (3,5:1).

¹H-BMR, 200 MHz (CDCl₃, δ)

- 8,10-8,20 (d, 1H, benzopiranas CH 5-oje, E+Z)
15 7,30-7,80 (m, 7H, kiti aromatikai, E+Z)
6,80; 7,00 (2d, 1H, aril-CH=, E+Z)
6,41 (dt, 0,78H, CH-CH₂, E)
5,90 (dt, 0,22H, CH-CH₂, Z)
3,60-3,80 (m, 2H, CH₂O, E+Z)
20 2,45-2,60 (m, 2H, CH-CH₂, E+Z)
2,18 (s, 3H, benzopiranas 3-oje, E+Z)
1,60-1,90 (sa, 1H, OH, E+Z)

- I maišomą prie 0°C 2,2 g aukščiau gauto mišinio 24 ml
25 bevandenio piridino tirpalą pridėta 1,65 g p-toluolsulfonilo chlorido. Reakcijos mišinys papildomai maišytas toje pačioje temperatūroje, po to išpiltas į šaltą 1 N druskos rūgštį ir filtruotas po spaudimu. Tampri kieta medžiaga plauta vandeniu ir praplauta
30 dichlormetanu. Tirpalas išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume, gaunant 2,30 g (E, Z)-4-{8-/3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranil}-3-butenil p-toluolsulfonata, turintį tą pačią diastereo-izomerų kompoziciją, kaip aukščiau gautas
35 Tarpinis produktas.

2,85 g aukščiau gauto p-toluolsulfoninės rūgšties esterio ir 2,98 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino tirpalas bevandeniame dimetilformamide 48 valandas maišytas aplinkos temperatūroje. Po to, mišinys išpiltas į 250 ml vandens ir ekstrahuotas etilo acetatu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume. Nuosėdos, išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu (6:4). Surinktos frakcijos sausai išgarintos vakuume, o nešvarus produktas kristalizuotas iš 70% etanolio, gaunant 1,48 g aukščiau užrašyto junginio, kuris lydėsi prie 119-121°C.

15	¹ H-BMR, 200 MHz (CDCl ₃ , δ)
	8,14 (dd, 1H, benzopiranas CH 5-oje)
	7,85 (dd, 1H, benzopiranas CH 7-oje)
	7,41-7,70 (m, 5H, fenil CHs)
	7,34 (dd, 1H, benzopiranas CH 6-oje)
20	6,70-7,10 (m, 5H, aril-CH=ir metoksifenilas CHs)
	6,30-6,50 (dt, 1H, J _{trans} =16.5Hz, CH-CH ₂)
	3,86 (s, 3H, CH ₃ O)
	3,00-3,15 (m, 4H, 2 piperazinas CH ₂)
	2,50-2,80 (m, 8H, 2 piperazinas CH ₂ , CHCH ₂ CH ₂ N)
25	2,18 (s, 3H, benzopiranas CH ₃ 3-oje)

Pavyzdys 79

(E)-8-<2-{2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
 30 etoksikarbonil}-etenil>-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas

Aukščiau užrašytas junginys gautas 6 Pavyzdžiu, vietoj 8-karboksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano, naudojant III Tarpinį produktą. Atlikti įprasti veiksmai, po to nuosėdos du kartus kristalizuotos iš etanolio. Gautas kietas produktas išvalytas chromato-

grafiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant chloroformu: etilo acetatu (8:2). Gautas švari bazė, ištirpinta chloroforme: etanolyje (1:1). Į tirpalą pridėta metanosulforinės rūgšties ir tirpikliai išgarinti vakuumė. Nešvari druska kristalizuota iš izopropanolio, gaunant aukščiau užrašytą junginį, lyd.t. 193-195°C. Šis junginys turi 0,33 ekvivalentus izopropanolio ir 0,25 ekvivalentus H₂O.

10 Pavyzdys 80

8-(2-(4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilkarbamoil-metil)-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonato hidratas

15

2,8 g XLVII Tarpinio produkto ir 1,28 g 1-hidroksi-benzotriazolo 20 ml bevandenio dimetilformamido mišinys 15 minučių maišytas prie 0-5°C. Per 40 minučių į mišinį sulašintas 1,96 g dicikloheksilkarbodiimido 20 ml bevandenio dimetilformamido tirpalas ir 8 valandas maišytas aplinkos temperatūroje. Po to pridėtas 2,24 g 1-(2-aminoetil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino 15 ml bevandenio dimetilformamido tirpalas. Mišinys 5 valandas maišytas, po to paliktas toje pačioje temperatūroje per naktį. Netirpi medžiaga nufiltruota, filtratas išpiltas į 300 ml vandens ir pašarintas 1 N natrio hidroksidu. Mišinys ekstrahuotas dichlormetanu, organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir išgarintas vakuumė. Nešvarus produktas išvalytas chromatografiškai per silikagelį, išplaunant chloroformu: metanoliu (95:5). Į nešvarią bazę tirpalą etanolyje pridėtas vienas molis metansulfoninės rūgšties. Etilo eteris dėtas tol, kol išsikristalizavo druska. Po to druska nufiltruota ir perkristalizuota iš etanolio: etilo eterio (1:2), gaunant 1,15 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 160-162°C.

Pavyzdys 81

8-{N-acetil-3-/4-(2-metoksifenil)-piperazinil/-propil-karbamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

5

2,86 LVII Tarpinio produkto, 5,04 g 1-(3-chloropropil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino ir 2,58 g bevandenio kalio karbonato tirpalas 50 ml dimetilformamido 7 valandas maišytas prie 90°C. Reakcijos mišinys atšaldytas iki aplinkos temperatūros, išpiltas į 500 ml vandens ir ekstrahuotas dichlorometanu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu (7:3). Gauta 1,89 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. (55) 62-63°C. Pavyzdys 82

10

15

20

8-{2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilsulfonil-amino}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas

25

30

35

Į maišomą prie 0°C 5 g 8-amino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano ir 1,4 ml trietilamino tirpalą prie 0°C sulašinta 1,05 ml 2-chloroetanosulfonilo chlorido. Reakcijos mišinys 2 dienas maišytas aplinkos temperatūroje. Iškritusios kietos dalelės nufiltruotos, tirpalas sausai išgarintas vakuume ir gautos nešvarios 8-(etenilsulfonilamino)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano nuosėdos toliau naudotos be valymo. 7,54 g šių nuosėdų 5,8 g 1-(2-metoksifenil)-piperazino ir 4,15 g kalio karbonato 100 ml dimetilformamido mišinys aplinkos temperatūroje maišytas 4 valandas, išpiltas į 600 ml vandens ir ekstrahuotas etilo acetatu. Organinis sluoksnis sausai išgarintas vakuume ir nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant petrolio eteriu: acetonu (8:2). Surinktos

frakcijos sausai išgarintos vakuume ir kristalizuotos iš 70% etanolio, gaunant 0,75 g aukščiau užrašyto junginio pagrindo. Kieta medžiaga ištirpinta dichlorometane ir į tirpalą pridėtas vienas
5 ekvivalentas metanosulfoninės rūgšties. Mišinys išgarintas vakuume, o gautas nešvarus metanosulfonatas kristalizuotas iš acetono, gaunant 0,6 g aukščiau užrašyto junginio, kuris lydėsi prie 202-203°C.

10 Pavyzdys 83

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propiltiokarbamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metanosulfonatas

15

Maišomas 0,8 g 8-formil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano, 0,75 g 1-(3-aminopropil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino ir 0,14 g sieros 5-iuose ml piridino mišinys 6 valandas virintas su grįžtamu šaldytuvu.

20 Tirpiklis išgarintas vakuume, o nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant chloroformu. Gautas aukščiau užrašytas junginys (bazė) ištirpintas dichlorometane ir pridėtas vienas ekvivalentas metanosulfoninės rūgšties. Tirpalas išgarintas
25 vakuume, o nuosėdos kristalizuotos iš acetonitrilo. Išeiga 0,7 g, lyd.t. 189-190°C.

Pavyzdys 84

30 8-{ 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butilsulfonil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas, 1/4 H₂O

Aukščiau užrašytas junginys gautas 73 Pavyzdžiu, vietoj
35 LIV Tarpinio produkto, naudojant LX Tarpinį produktą. Produktas išvalytas chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant etilo acetatu: petrolio eteriu

(7:3). Į nešvarų bazės dichlorometane tirpalą pridėtas 1 molis metansulfoninės rūgšties. Tirpiklis išgarintas vakuume, o druska kristalizuota iš acetonų. Lyd.t. 212-214°C.

5

Pavyzdys 85

10

8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-3-hidroksimetil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas, 0,4 etanolio

15

20

25

3,6 g XCV Tarpinio produkto ir 1,65 g 1-hidroksi-benzotriazolo 35 ml bevandenio dimetilformamido mišinys 15 minučių maišytas prie 0-5°C. Po to sulašintas 2,5 g dicikloheksilkarbodiimido 35-iuose ml bevandenio dimetilformamido tirpalo. 1 valandą maišyta toje pačioje temperatūroje, po to pridėtas 1-(3-amino-propil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino tirpalas. Reakcijos mišinys 2 valandas maišytas toje pačioje temperatūroje, paliktas per naktį aplinkos temperatūroje ir sausai išgarintas vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai, išplaunant dichlorometano: metanolio mišiniu (100:3), po to kristalizuotos iš etanolio. Gauta 2,5 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 152-154°C.

Pavyzdys 86

30

8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas. 0,25 H₂O

35

Į maišomą prie 0-5°C 4g 8-karboksi-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano (Da Re et al., Ber, 99, 1962, 1966) ir 3,75 g 1-(3-aminopropil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino 3 ml dimetilformamido tirpalą sulašinta 3,6 ml dietilo cianofosfonato ir iš karto toje pačioje temperatūroje sulašinta 2,5 ml trietilamino. Reakcijos mišinys 30

minučių maišytas prie 0-5°C ir 1 valandą aplinkos temperatūroje, po to išpiltas į 350 ml 2,5% vandeninio natrio karbonatą. Iškritusios nuosėdos 1 valandą maišytos aplinkos temperatūroje, filtruotos po spaudimu ir kristalizuotos iš etanolio. Gautas aukščiau užrašyto junginio pagrindas ištirpintas dichlorometane, pridėtas 1 ekvivalentas metanosulfoninės rūgšties ir mišinys išgarintas vakuume. Gauta stiklo pavidalo kieta medžiaga, kuri suskaldyta ir 1 valandą virinta su grižtamu šaldytuvu acetone, gaunant 5 g aukščiau užrašyto junginio, kuris lydosi prie 191-194°C.

15

Pavyzdys 87

8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-2,3-dihidro-4-okso-4H-1-benzopirano metansulfonatas

20

0,84 ml tionilo chlorido tirpalas 17 ml bevandenio dichlorometano sulašintas į maišomą aplinkos temperatūroje 2,0 g 8-karboksi-2,3-dihidro-4-okso-4H-1-benzopirano (Lichtenberger et al., Bull. Chem. Soc. Fr., 275, 1963) ir 1,75 ml trietilamino 17 ml dichlorometano tirpalą. Reakcijos mišinys papildomai maišytas 1 1/2 valandos toje pačioje temperatūroje; po to sausai išgarintas vakuume, gaunant nešvarų 8-chlorokarbonil-2,3-dihidro-4-okso-4H-1-benzopiraną. Produktas naudotas 10 Pavyzdžio būde vietoj 8-chlorokarbonil-3-metil-4-okso-fenil-4H-1-benzopirano, gaunant aukščiau užrašyto junginio bazę, kuris išvalytas chromatografiškai kolonėlėje, išplaunant etilo acetatu: metanolio (85:15). Išeiga 1,91 g švarios bazės, kuri ištirpintas dichlorometane, parūgštinta metansulfonine rūgštimi ir sausai išgarinta vakuume. Gauta nešvari druska

35

kristalizuota iš acetonitrilo, gaunant 1,57 g aukščiau užrašyto junginio, kuris lydosi prie 175-177°C.

Pavyzdys 88

5:

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-4-okso-4H-1-benzopirano metansulfonatas. 1,25 H₂O

10 Aukščiau užrašytas junginys gautas 87 Pavyzdžio būdu, vietoj 8-karboksi-2,3-dihidro-4-okso-4H-1-benzopirano, naudojant LXII Tarpinį produktą. Nešvarus metansulfonatas praplautas etilo eteriu, filtruotas ir pakartotinai kristalizuotas iš acetonitrilo. Lyd.t. 155-157°C.

15

Pavyzdys 89

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-6-bromo-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

20

Šis junginys gautas 86 Pavyzdžiu, naudojant 8-karboksi-6-bromo-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiraną (EP 107804), vietoj 8-karboksi-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano. Pagrindas išvalytas chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant dichlormetanu: metanolio (100:3) ir kristalizuojant iš 95% etanolio. Lyd.t. (150) 154-159°C.

25

Pavyzdys 90

30

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-6-metoksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas

35

1,01 ml dietilo cianofosfonato ir 0,85 ml trietilamino pridėta į maišomą prie 0°C 1,7 g 8-karboksi-6-metoksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano (JP 61-15880)

ir 1,51 g 1-(2-metoksifenil)-4-(3-aminopropil)-piperazino 20-yje ml bevandenio dimetilformamido tirpalą. Reakcijos mišinys 1 valandą maišytas 0°C aplinkos temperatūroje, išpiltas į 100 ml vandens ir 10 ml 1 N natrio hidroksido mišinį. Nuosėdos - aukščiau užrašyto junginio bazė nufiltruota ir plauta vandeniu. Bazė nusodinta, įprastu būdu paversta metansulfonatu, kuris kristaliziuotas iš acetonitrilo. Išeiga 1,7 g; lyd.t. 185-186°C.

10

Pavyzdys 91

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil} -6-hidroksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas

15

0,8 g 114 Pavyzdžio junginio ir 5,8 ml 1 N natrio hidroksido 10 ml metanolio 4 valandas maišyta aplinkos temperatūroje. Mišinys išlaikytas per naktį, po to pridėta 15 ml 1 N natrio hidroksido ir 15 ml metanolio, ir mišinys 1 valandą maišytas aplinkos temperatūroje. Metanolis nugarintas vakuumu ir į nuosėdas pridėta vandens. Suspensija filtruota po spaudimu, gaunant 0,48 g aukščiau užrašyto junginio bazės. Ji įprastu būdu paversta metansulfonato druska ir perkristalizuota iš acetonitrilo. Lyd.t. 200-202°C.

25

Pavyzdys 92

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil} -3,6-dimetil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas

30

Aukščiau užrašytas junginys gautas 90 Pavyzdžiu, vietoj 8-karboksi-6-metoksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano, naudojant 8-karboksi-3,6-dimetil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiraną (Da Re et al., Arch. Pharm.,

35

296, 714, 1963). Nešvarus metansulfonatas kristalizuotas iš acetnitrilo, lydėsi prie 196-197°C.

Pavyzdys 93

5.

8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-3-metil-6-nitro-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

10

Šis produktas gautas 12 Pavyzdžio būdu, naudojant LXVIII Tarpinį produktą, vietoj 8-chlorokarbonil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano ir 1,1,2-trichloroetaną, vietoj chloroformo. Atlikti įprasti veiksmi, po to nešvarus produktas išvalytas chromatografiškai, išplaunant dichlorometanu: metanolio (98:2). Surinktos

15

frakcijos sausai išgarintos vakuumo ir kristalizuotos iš etanolio, gaunant aukščiau užrašytą junginį, lyd.t. 159,5-161°C.

Pavyzdys 94

20

8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-6-amino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

25

33 g 93 pavyzdžio junginio, 109 ml 1 N druskos rūgšties, 105 ml vandens ir 8,78 g Renėjaus Nikelio 950 ml etanolio mišinys, maišant prie 40°C, hidrint Parr aparate 2 atmosferų slėgyje. Po to katalizatorius nufiltruotas ir plautas 80% etanolio. Pradiniai tirpalai išgarinti vakuumo iki 80 ml tūrio ir

30

filtruoti. Nešvarus produktas plautas vandeniu ir suspenduotas vandenyje; pridėta 37% druskos rūgštis iki pH 1. Netirpi medžiaga nufiltruota po spaudimu, o filtratas pašarintas 35% natrio hidroksidu. Nusėdęs aukščiau užrašytas junginys regeneruotas filtruojant,

35

plautas vandeniu ir nusiurbta. Gauta 26 g, lyd.t. (108) 215-217,5°C, toliau naudoto 95 Pavyzdyje be valymo. 4,7 g produkto kristalizuota iš etanolio, po to 85%

etanolio, gaunant 3 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 218-219°C.

Pavyzdys 95

5

8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-6-acetamido-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

- 10 Aukščiau užrašytas junginys gautas 37 Pavyzdžio būdu, vietoj 33 Pavyzdžio junginio naudojant 94 Pavyzdyje gautą junginį. Reakcijos mišinys praskiestas vandeniu ir filtruotas po spaudimu, plaunant kieta produktą vandeniu. Produktas išdžiovinamas prie 80°C, kieta medžiaga išvalyta chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant chloroformu: metanoliu (95:5). Surinktos frakcijos išgarintos vakuume, o nuosėdos kristalizuotos iš 95% etanolio, gaunant aukščiau užrašytą junginį, lyd.t. (150) 218-220°C.

20

Pavyzdys 96

8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-6-etilamino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

25

- 8,42 g 94 Pavyzdžio junginio, 0,45 ml acetaldehido, 0,59 g 85% natrio cianoborohidrido ir 3,3 ml 4,85 N etanolinio HCl, 75 ml metanolio mišinys 5 dienas maišytas aplinkos temperatūroje. Po to reakcijos mišinys išpiltas į vandenį ir filtruotas po spaudimu. Nuosėdos nusiurbtos, išvalytos chromatografiškai per silikagelio kolonėlę, išplaunant chloroformu: metanoliu (100:3). Frakcijos surinktos, išgarintos vakuume ir perkristalizuotos 6 g iš etanolio, gaunant 6 g 94 Pavyzdžio junginio ir 2,67 g aukščiau užrašyto junginio, lyd.t. 198-201°C.

35

Pavyzdys 97

5: 8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-6-dimetilamino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

10 Aukščiau užrašytas junginys, gautas 35 Pavyzdžiu, vietoj 33 Pavyzdžio junginio naudojant junginį, gautą 94 Pavyzdyje ir reaguojant 10 molių 40% formaldehido, vietoj 7 molių ir 3 moliams natrio cianoborohidrido, vietoj 2 molių maišant aplinkos temperatūroje 18 valandų, vietoj 4 1/2. Atlikti įprasti veiksmi, po to išvalyta chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant chloroformu: metanolio (97:3). Frakcijos

15 surinktos, išgarintos vakuumė, o nuosėdos kristalizuotos iš etanolio, gaunant aukščiau užrašytą junginį, kuris lydėsi prie 183-186°C.

Pavyzdys 98

20

8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-7-metoksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

25 Aukščiau užrašytas junginys gautas 87 Pavyzdžio būdu, bet naudojant LXIX Tarpinį produktą, vietoj 8-karboksi-2,3-dihidro-4-okso-4H-1-benzopirano. Kietos nuosėdos išvalytos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant etilo acetatu: metanolio (8:2). Surinktos

30 frakcijos sausai išgarintos vakuumė ir nuosėdos kristalizuotos iš acetonitrilo, gaunant aukščiau užrašytą junginį, kuris lydėsi prie 151-152°C.

Pavyzdys 99

- 5 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarba-
moil}-3-metil-4-okso-2-(4-trifluormetilfenil)-4H-1-
benzopirano metansulfonatas

10 Aukščiau užrašytas junginys gautas 90 Pavyzdžio būdu iš
LXXII Tarpinio produkto, vietoj 8-karboksi-6-metoksi-3-
metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano. Metansulfonatas
kristalizuotas iš acetonitrilo, lydėsi prie (85) 90-
120°C (dec).

Pavyzdys 100

- 15 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarba-
moil}-2-(4-benzoilfenil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopi-
rano metansulfonato polihidratas

20 Aukščiau užrašytas junginys gautas 90 Pavyzdžio būdu iš
LXXIV Tarpinio produkto, vietoj 8-karboksi-6-metoksi-3-
metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano. Nešvarus metan-
sulfonatas kristalizuotas iš acetonitrilo. Lyd.t. 208-
210°C.

25 Pavyzdys 101

- 30 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarba-
moil}-3-metil-4-okso-2-(4-fenoksifenil)-4H-1-benzopi-
rano metansulfonatas. 0,25 H₂O

35 Aukščiau užrašytas junginys gautas 90 Pavyzdžio būdu iš
LXXVII Tarpinio produkto, vietoj 8-karboksi-6-metoksi-
3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano. Nešvarus me-
tansulfonatas kristalizuotas iš acetonitrilo. Lyd.t.
200-202°C.

Pavyzdys 102

8-{ 3-/4-(metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil} -
2,3-dimetil-4-okso-4H-1-benzopiranas

5.

Šis junginys gautas 86 Pavyzdžiu, naudojant 8-karboksi-
2,3-dimetil-4-okso-4H-1-benzopiraną (Da Re, Farmaco Ed.
Sci., 11, 678, 1956), vietoj 8-karboksi-4-okso-2-fenil-
4H-1-benzopirano. Reakcija vykdyta 5 valandas aplinkos
10 temperatūroje. Produktas išvalytas chromatografiškai
per silikagelį, išplaunant chloroformu: metanolium
(98:2) ir kristalizuotas iš acetono. Lyd.t. 155-
158,5°C.

Pavyzdys 103

15

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarba-
moil} -2-(t-butil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopirano
dihidrochlorido dihidratas

20

Šis junginys gautas 86 Pavyzdžiu, naudojant LXXVIII
Tarpinį produktą vietoj 8-karboksi-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopirano. Bazė išvalyta chromatografiškai per
silikagelį, išplaunant chloroformu: metanolium (49:1) ir
paverstas dihidrochloridu metanolyje: etilo eteryje.

25

Produktas kristalizuotas iš metanolio: etilo eterio
(1:1), lyd.t. 226-229,5°C.

Pavyzdys 104

30

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarba-
moil} -2-cikloheksil-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas

35

Šis junginys gautas 86 Pavyzdžiu, naudojant LXXIX
Tarpinį produktą, vietoj 8-karboksi-4-okso-2-fenil-4H-
1-benzopirano ir reakciją vykdant 5 valandas aplinkos
temperatūroje. Produktas išvalytas chromatografiškai
per silikagelį, išplaunant chloroformu: metanolium

(49:1) ir kristalizuotas iš acetonitrilo (lyd.t. 155-157°C).

Pavyzdys 105

5

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-2-(2-furil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas

10

Šis junginys gautas 86 Pavyzdžiu, naudojant LXXXI Tarpinį produktą, vietoj 8-karboksi-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano. Reakcija vykdyta 5 valandas aplinkos temperatūroje, po to sustabdyta. Aukščiau užrašytas junginys išskirtas ekstrahuojant chloroformu ir išvalytas chromatografiškai per silikagelį, išplaunant chloroformu: metanolio (49:1), po to kristalizuotas iš acetonitrilo. Lyd.t. 151-153°C.

15

Pavyzdys 106

20

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-3-metil-4-okso-2-tienil-4H-1-benzopiranas

25

Šis junginys gautas 86 Pavyzdžiu, naudojant LXXXIII Tarpinį produktą, vietoj 8-karboksi-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano. Produktas išvalytas maišant vandenyje (pašalinant dimetilformamidą), po to chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, išplaunant chloroformu: metanolio (49:1) ir kristalizuotas iš acetonitrilo. Lyd.t. 174-175°C.

30

Pavyzdys 107

35

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-4-okso-2-fenil-4H-1-benzotiopiranas .

2,8 g LXXXIV Tarpinio produkto ir 3,4 g 1,1' - karbonildiimidazolo mišinys 60 ml bevandenio formamido

- 1 1/2 valandos maišytas azote, aplinkos temperatūroje. Po to pridėta 2,7 g 1-(3-aminopropil)-4-(2-metoksifenil)-piperazino. Reakcijos mišinys papildomai 2 valandas maišytas aplinkos temperatūroje, po to
5. išpiltas į 300 ml vandens ir ekstrahuotas chloroformu. Organinis sluoksnis išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir išgarintas vakuume. Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant chloroformu: metanolio (49:1), plautos vandeniu ir kristalizuotos iš acetonitrilo, gaunant 2 g aukščiau užrašyto junginio, kuris lydėsi prie 144-146°C.
- 10

Pavyzdys 108

- 15 (E)-8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-3-metil-4-okso-2-(2-stiril)-4H-1-benzopiranas Šis junginys gautas 86 Pavyzdžiu, naudojant LXXXVI Tarpinį produktą, vietoj 8-karboksi-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano. Produktas kristalizuotas iš acetonitrilo. Lyd.t. 191-194°C.
- 20

Pavyzdys 109

- 25 8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-3-metil-2-(4-metilfenil)-4-okso-4H-1-benzopiranas

- Šis junginys gautas 86 Pavyzdžiu, naudojant LXXXVII Tarpinį produktą, vietoj 8-karboksi-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano ir vykdant reakciją 4 valandas aplinkos temperatūroje. Reakcija sustabdyta, aukščiau užrašytas junginys išskirtas ekstrahuojant etilo acetatu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir išgarintas vakuume, po to praplautas etilo eteriu ir kristalizuotas iš acetonitrilo. Lyd.t. 161-163°C.
- 30

35

Pavyzdys 110

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarba-
moil} -2-(4-metoksifenil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopi-
ranas

5

Šis junginys gautas 86 Pavyzdžiu, naudojant 8-karboksi-
2-(4-metoksifenil)-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiraną (EP
108986), vietoj 8-karboksi-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopi-
rano. Reakcija vykdyta 3 1/2 valandos aplinkos
10 temperatūroje. Produktas išvalytas chromatografiškai
per silikagelį, išplaunant chloroformu: metanolium
(49:1), po to kristalizuotas iš acetonitrilo. Lyd.t.
158-161°C.

15 Pavyzdys 111

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarba-
moil} -2-(4-fluorfenil)-3-metil-4-okso- -4H-1-benzopi-
ranas

20

Šis junginys gautas 86 Pavyzdžiu, naudojant LXXXIX
Tarpinį produktą, vietoj 8-karboksi-4-okso-2-fenil-4H-
1-benzopirano. Produktas išvalytas chromatografiškai
per silikagelį, išplaunant chloroformu: metanolium
25 (100:2-100:6) ir kristalizuotas iš 95% etanolio. Lyd.t.
166-168°C.

Pavyzdys 112

30 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarba-
moil} -6-metansulfonilamino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopirano hidrochloridas

0,032 ml metanosulfonilo chlorido 1 ml dimetilformamido
35 per 10 minučių sulašinta į maišomą prie -20°C 0,21 g 94
Pavyzdžio junginio ir 0,062 ml trietilamino tirpalą 4-
uose ml dimetiliormamido. Toje pačioje temperatūroje

maišyta 3 1/2 valandos. Po to reakcijos mišinys išpiltas į vandenį ir suspensija filtruota po spaudimu, gaunant 0,1 g aukščiau užrašyto junginio, kuris perkristalizuotas iš 80% etanolio. Lyd.t. 272-275°C.

5

Pavyzdys 113

8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-4-okso-4H-1-benzopiranas

10

Aukščiau užrašytas junginys gautas 90 Pavyzdžio būdu iš XCVIII Tarpinio produkto, vietoj 8-karboksi-6-metoksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano. Reakcijos mišinys 1 valandą maišytas aplinkos temperatūroje, po to išpiltas į šaltą 2% natrio karbonato tirpalą, o iškritusi kieta medžiaga surinkta filtruojant po spaudimu. Aukščiau užrašytas junginys išdžiovintas ir kristalizuotas, lyd.t. (60) 185-187°C.

15

20 Pavyzdys 114

8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-6-dietoksifosfoniloksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

25

Aukščiau užrašytas junginys gautas 90 Pavyzdžio būdu iš LXIII Tarpinio produkto, vietoj 8-karboksi-6-metoksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano, naudojant 2 ekvivalentus dietilo cianofosfato, vietoj 1,1 ekvivalento. Nufiltravus vandenį, gautas aukščiau užrašytas junginys, kuris lydėsi prie 48-80°C (skyla). Aukščiau užrašytas junginys gali būti 8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/ propilkarbamoil)-6-hidroksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano provaistas.

30

35

Pavyzdys 115

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarba-
moil} -3-metil-4-okso-2-trifluormetil-4H-1-benzopirano
5 metansulfonatas, 2/3 H₂O

Aukščiau užrašyto junginio nešvarus pagrindas gautas iš
C Tarpino produkto, vietoj 8-karboksi-6-metoksi-3-
10 metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano. Tirpalas ekstra-
huotas etilo acetatu, nuosėdos išvalytos chromato-
grafiškai, silikagelio kolonėlėje, išplaunant etilo
acetatu: metanolio (9:1). Produktas įprastais veiksmiais
paverstas metanosulfonatu ir perkristalizuotas iš etilo
acetato. Lyd.t. 145-148°C.

15

Pavyzdys 116

8-{ N-metil-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propil-
karbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
20 hidrochloridas

Šis junginys gautas 12 Pavyzdžiu, naudojant CI Tarpini
produkta, vietoj 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilamino. Nešvari bazė valyta chromatografiškai per
25 silikagelį išplaunant chloroformu: 5 N metanoliniu
amoniaku (100:1) ir įprastu būdu paversta hidro-
chloridu. Produktas kristalizuotas iš acetono. Lyd.t.
195-198°C.

30 Pavyzdys 117

7-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarba-
moil} -2-benzoil-3-etil-benzo(b) furanas

35 Šis junginys gautas 86 Pavyzdžio būdu, naudojant CIII
Tarpinį produktą, vietoj 8-karboksi-4-okso-2-fenil-4H-
1-benzopirano-8-karboksilinės rūgšties. Reakcija vykdy-

ta 4 valandas aplinkos temperatūroje. Produktas kristalizuotas iš etanolio. Lyd.t. 165-166°C.

Pavyzdys 118

5

2-(4-bifenilil)-8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas

10

Aukščiau užrašytas junginys gautas 86 Pavyzdžiu, naudojant CVI Tarpinį produktą, vietoj 4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano-8-karboksilinės rūgšties. Reakcija vykdyta 20 valandų kambario temperatūroje. Bazė išvalytas, kristalizuojant iš etanolio (lyd.t. 164-166°C).

15

Pavyzdys 119

20

8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil propilkarbamoil}-3-metil-4-okso-2-(3-piridinil)-4H-1-benzopiranas

25

6,2 g metilo 3-propionilsalicilato ir 5,8 g nikotino-ilochlorido hidroklorido mišinys 18 ml bevandenio piridino 2 valandas maišytas ir kaitintas prie 100°C azote. Po to pridėta 16 ml trietilamino ir papildomai kaitinta 1 valandą toje pačioje temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, išpiltas į 600 ml vandens; nuosėdos surinktos po spaudimu ir plautos vandeniu, gaunant 5,4 g metilo 2-hidroksi-3-(2-nikotinoil) propionilbenzoato, kuris be valymo naudotas kitoje pakopoje.

30

35

3,4 g šio tarpinio produkto ištirpinta 15 ml acto rūgšties ir 1 ml 37% druskos rūgšties mišinyje ir 1,5 valandos kaitinta prie 100°C. Mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, išpiltas į 150 ml vandens ir ekstrahuotas etilo acetatu. Organinė fazė plauta 5% vandeniniu natrio hidrokarbonatu, po to vandeniu,

išdžiovinta natrio sulfatu ir išgarinta vakuume, gaunant 1,3 g nešvaraus metilo 3-metil-4-okso-2-(3-piridil)-4H-1-benzopirano-8-karboksilato.

- 5 1 g aukščiau gauto esterio ištirpintas 9 ml metanolio ir 15 ml 1,4-dioksano ir lėtai sujungtas su 1,7 ml 10 N natrio hidroksido, išlaikant temperatūrą prie 20-25°C. Reakcija 1 valandą vykdyta prie 50°C, po to reakcijos mišinys išpiltas į 150 ml vandens ir ekstrahuotas etilo acetatu. Vandeninis sluoksnis parūgštintas 1 N druskos rūgštimi.

- 15 Nuosėdos surinktos po spaudimu, gaunant 0,6 g 3-metil-4-okso-2-(3-piridil)-4H-1-benzopirano-8-karboksilinės rūgšties, kuri naudota kitoje pakopoje be valymo.

- Aukščiau užrašytas junginys gautas 86 Pavyzdžiu, naudojant aukščiau užrašytą Tarpinį produktą, vietoj 4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiran-8-karboksilinės rūgšties ir reakciją vykdant 2 valandas kambario temperatūroje.
- 20 Bazė išvalyta chromatografiškai per silikagelį, išplaunant chloroformo-metanolio mišiniu (98:2), po to kristalizuota iš acetono, gaunant 0,15 g (lyd.t. 134,5-137°C).

- 25 Pavyzdys 120

8-(3-/4-(2-acetoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

- 30 1 g 59 Pavyzdžio junginio ir 0,32 g 4-dimetilamino-piridino ištirpinta 10 ml dichlormetano ir lėtai sujungta su 0,15 ml acetilo chlorido, išlaikant temperatūrą 8-10°C ribose.

- 35 Reakcija 2 valandas vykdyta kambario temperatūroje, po to reakcijos mišinys išpiltas į 70 ml vandens ir ekstrahuotas dichlormetanu. Organinis sluoksnis plautas

5% vandeniniu natrio hidrokarbonatu, po to vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio sulfatu ir išgarintas vakuume.

5. Nešvaru bazė išvalyta chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetato-metanolio mišiniu (9:1), po to kristalizuota iš etanolio, gaunant 0,74 g aukščiau užrašyto junginio (lyd.t. 120-123°C).

10 Pavyzdys 121

3-metil-8-{3-/4-(2-metilaminokarboniloksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil}-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

15

3 g 59 Pavyzdžio junginio ir 1,8 ml metilizocianato ištirpinta 30 ml sauso N, N-dimetilformamido ir 24 valandas maišyta kambario temperatūroje. Mišinys praskiestas vandeniu, 2 valandas maišytas ir po to filtruotas po spaudimu. Nešvarus produktas išvalytas chromatografiškai per silikagelį, išplaunant chloroformu: 5 N amoniaku metanolyje (100:3).

20

Aukščiau užrašytas junginys kristalizuotas iš etanolio, lyd.t. 132-135°C.

25

Pavyzdys 122

30

6-acetoksi-8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/ propilkarbamoil}-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas

35

I maišomą prie 0°C 1 g 91 Pavyzdžio junginio ir 0,32 ml trietilamino 36 ml chloroformo tirpalą per 5 minutes sulašinta 0,17 ml acėtilo chlorido. Reakcijos mišinys dvi valandas maišytas toje pačioje temperatūroje, praskiestas dichlormetanu ir vandeniu; organinis sluoksnis atskirtas, plautas vandeniu, išdžiovintas

natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume. Nuosėdos kristalizuotos iš acetonitrilo, gaunant 0,8 g aukščiau užrašyto junginio, kuris lydėsi prie 148-149°C.

5 Pavyzdys 123

(R.S.)-2,3-dihidro-4-hidroksi-8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/ propilkarbamoil}-4H-1-benzopirano metan-sulfonatas

10 Aukščiau užrašytas junginys gautas 17 Pavyzdžio būdu iš 87 Pavyzdžio junginio, vietoj 1 Pavyzdžio junginio.

Reakcijos mišinys praskiestas vandeniu ir 15 minučių maišytas; po to ekstrahuotas etilo acetatu. Įprastais
15 veiksmams gautas nešvarus produktas, kuris išvalytas chromatografiškai per silikagelį, išplaunant dichloro-metanu: metanolio (95:5). Surinktos frakcijos išgarintos vakuume, gaunant šviesią bazę, kuri paversta metansulfonatu ir kristalizuota iš acetonitrilo (lyd.t.
20 172-175°C).

Pavyzdys 124

25 2-(4-aminofenil)-8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/ propilkarbamoil}-3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas

2,22 g 113 Pavyzdžio junginio, 0,56 g Renėjaus-Nikelio 96-e ml etanolio ir 4,8 ml acto rūgšties hidrinta Parr aparate ($pH_2 = 1$ atm) kambario temperatūroje.

30

Reakcijos mišinys 6 valandas kratytas, po to katalizatoriumi nufiltruotas, filtratas pašarmintas 3 N natrio hidroksidu ir praskiestas vandeniu. Reakcijos mišinys 2 dienas laikytas, po to iškritęs aukščiau
35 užrašytas junginys surinktas po spaudimu, plautas vandeniu, nusiurbtas ir perkristalizuotas iš etilo

acetato, po to iš etanolio, gaunant 1,5 g (lyd.t. 192-194°C).

Pavyzdys 125

5.

2-(4-acetilamino 1fenil)-8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil)-3-metil-4H-1-benzopiranas

10 Aukščiau užrašytas junginys gautas 36 Pavyzdžio būdu, naudojant junginį, gautą 124 Pavyzdėje, vietoj 33 Pavyzdžio junginio.

Jis išvalytas ir kristalizuotas iš 95% etanolio (lyd.t. 207-209°C).

15

Pavyzdys 126

20 2-(4-hidroksifenil)-8-(3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/ propilkarbamoil)-3-metil-4H-1-benzopirano dihidrochlorido monohidratas

25 Aukščiau užrašytas junginys gautas 86 Pavyzdžio būdu, naudojant CVII Tarpinį produktą, vietoj 4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiran-8-karboksilinės rūgšties, reakcija vykdoma 14 valandų kambario temperatūroje ir dalyvaujant bendram tirpikliui fosforamidui.

30 Išskirtas aukščiau užrašyto junginio dietilfosfonilo esteris hidrolizuotas, veikiant šarmu, po to neutralizuotas praskiesta druskos rūgštimi. Nešvarus produktas ekstrahuotas chloroformu ir organinis sluoksnis plautas vandeniu ir išgarintas vakuume. Druska gauta pridedant etanolinio HCl į bazės acetono
35 tirpalą, sausai išgarinta ir praplauta acetonu (lyd.t. 193-205°C).

Pavyzdys 127

8-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/propilkarba-
moil}-2-fenil-4, N₁, N₄-triokso-4H-1-benzopirano mono-
5 hidratas.

0,8 g 107 Pavyzdžio ir 15 ml acto rūgšties sujungta su
0,32 ml 30% vandenilio peroksido ir 3 valandas maišyta
prie 50°C. Po to į mišinį pridėta 0,48 ml 30%
10 vandenilio peroksido (3 x 0,16 ml porcijomis, kas
valanda, kaitinant 2 valandas).

Mišinys atšaldytas, išpiltas į 240 ml vandens,
neutralizuotas 5% vandeniniu natrio hidrokarbonatu prie
15 pH 7 ir ekstrahuotas chloroformu. Organinis sluoksnis
plautas vandeniu, išdžiovintas bevandeniu natrio
sulfatu ir išgarintas vakuume, gaunant 0,18 g aukščiau
užrašyto junginio, kuris kristalizuotas iš
acetonitrilo, lyd.t. 172-175°C.

20

Pavyzdys 128

7-{3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/propilkarba-
moil}-2-fenilbenzo/b/furanas

25

Aukščiau užrašytas junginys gautas 86 Pavyzdžio būdu,
naudojant 2-fenilbenzo/b/ furan-7-karboksilinę rūgštį
(EP 306, 226 (1989), vietoj 4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiran-8-karboksilinės rūgšties ir reakciją vykdant
30 1,5 valandos kambario temperatūroje.

Jis kristalizuotas iš anglies tetrachlorido (lyd.t.
132-136°C).

35

Pavyzdys 129

5 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/ propil-N-metil-sulfamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas

10 2,29 g VIII Tarpinio produkto maišant, prie 0°C, porcijomis sudėta į 1,5 g CI Tarpinio produkto ir 0,95 trietilamino 30-yje ml chloroformo tirpalą.

15 Reakcijos mišinys 2 valandas papildomai maišytas kambario temperatūroje, praskiestas dichlormetanu, vandeniu ir 0,5 N natrio hidroksidu. Organinis sluoksnis plautas vandeniu, išdžiovintas natrio sulfatu ir sausai išgarintas vakuume.

20 Nuosėdos išvalytos chromatografiškai per silikagelį, išplaunant etilo acetatu - metanolio (96:4). Surnktos frakcijos išgarintos vakuume, gaunant švarų aukščiau užrašytą junginį pagrindu. Šis įprastu būdu paverstas metanosulfonato druska, kuri kristalizuota iš etilo acetato, gaunant 2,75 g, lyd.t. 135-141°C (dec).

Pavyzdys 130

25

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/butil-N-metil-sulfamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano metansulfonatas

30 Aukščiau užrašytas junginys gautas 129 Pavyzdžio būdu, naudojant CVIII Tarpinį produktą, vietoj CI Tarpinio produkto.

35 Aukščiau užrašytas junginys kristalizuotas iš acetonitrilo (lyd.t. 173-175°C).

FARMAKOLOGINIAI DUOMENYS

Metodologija

- 5 Sprague Dawley žiurkių patinai /Crl: CD¹ BR) 200-300 g svorio, Albino Swiss pelių patelės /Crl: CD¹ (ICR) BR/ 20-30 g svorio, Beagle šunų patinai (10-12 kg svorio), gauti atitinkamai iš Charles River, Italy ir Nossan (Correzzna, Milan, Italy). Gyvūnai galėjo laisvai naudotis maistu ir vandeniu, ir eksperimentų dienomis prievarta laikyti šviesos-tamsos cikle prie 22-24°C.

Ūmus toksiškumas

- 15 Susintetinti junginiai šveicariškoms pelėms skirti intraperitoniškai ir per burną, po to nustatytas ūmus jų junginių toksiškumas. Keturios logaritminės nustatytų junginių dozės ištirpintos ar suspenduotos 0,5% metiloceliuliozėje ir 10 ml/kg tūriu skirtos keturių pelių / dozė grupėms. Mirtingumas nustatytas po 7 dienų. Analizės duomenys: LD₅₀ dydžiai ir jų patikimumo ribos apskaičiuotos Weil (Biometrics, 8, 249, 1952) metodu.

- 25 Receptorių ryšių tyrimai

- /3H/ prazosino ryšys (α_1 receptoriai)

- 30 Žiurkių galvos smegenų žievės smegenys homogenizuoti 50-yje tūrių originalaus šlapio svorio lediniame 50 mM Tris-HCl buferyje, pH 7,4. Homogenatai 10 minučių centrifuguoti prie 48.000 x g, ir žirneliai du kartus suspenduoti tame pačiame kiekyje ledinio buferio, centrifuguoti ir dar du kartus suspenduoti. Gauti žirneliai du kartus suspenduoti tame pačiame buferio tūryje ir išlaikyti termostate tose sąlygose, kurios nurodytos lentelėje žemiau.

Pirminiai receptorių ryšių tyrimai, o taip pat eksperimentiniai duomenys su šunimis, aprašyti žemiau, nustato išradimo junginius α_1 -blokuotojais, t.y. esančiais plačiai naudojamų priešhipertoniniais ir anti-
5 -BPH agentais medžiagų klasėje. Žiūrėti, pvz. Frishman, W.H. et al., Medical Clinics of N.America, 72, 427, 1988 ir čia cituotus nurodymus.

- /3H/8-OH-DPAT ryšys ($5HT_{1A}$ receptoriai)

10

Žiurkių hippocampi homogenizuoti 50 tūrių originaliamė
šlapio svorio lediniame 50 nM Tris-HCl buferyje, pH
7,4. Homogenatai 10 minučių centrifuguoti prie 48.000 x
g, ir žirneliai du kartus suspenduoti tokiam pačiam
15 ledinio buferio tūryje, 10 minučių išlaikyti termostate
prie 37°C, centrifuguoti ir dar du kartus suspenduoti.
Gauti žirneliai du kartus suspenduoti tokiam pačiam
buferio tūryje ir išlaikyti termostate žemiau
aprašytose lentelėje sąlygose. Šie receptorių ryšių
20 tyrimai naudingi nustatant siūlomo išradimo junginius
 $5HT_{1A}$ receptorių ligandais. Kaip aprašyta aukščiau,
junginiai, esantys $5HT_{1A}$ ligandais, pasižymi anchio-
litiniu ir priešdepresiniu efektyvumu gyvūnams ir
žmonėms (Hamon, M. et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 600,
25 114, 1990; Traber J. et al., T.I.P.S., 8, 437, 1987).

30

35

Receptorių ryšių tyrimai

Receptorius/Ligandas sąlygos	1 adrenerginis/H/ prazosinas	5-HT _{1A} serotonerginis /H/8-OH-DPAT
/nM/ ligandas	0,35	1,0
preparatas (n.m.p)	1 ml	1 ml
	10 mg/ml	10 mg/ml
inkubacinis buferis*	Tris HCl	Tris HCl
	50 mM	50 mM
	pH 7,4	pH 7,4
nespecifinis ryšys	prazosinas	5-HT
	2 μM	10 μM
inkubacija	25°C	25°C
	30 min	30 min

n.m.p = nešvarus membranų preparatas

* = su 1% askorbininės rūgšties ir 10 μM pargilino

5

Po tam tikro laiko išimta iš termostato (žiūrėti lentelę), greitai filtruota per Whatman GF/B filtrus, naudojant Brandel ląstelių surinkėją. Filtrai du kartus plauti 15 ml ledinio buferio (žiūr. lentelę). Užsilikęs filtruose radioaktyvumas nustatytas skysčio švytėjimų apskaičiavimu. Nespecifinis ryšys (kuris siekė viso 10-30%) įvertintas, pridėdant dideles specifinių pakaitalų (žiūr. lentelėje) koncentracijas. Visi junginiai pradžioje buvo patikrinti 1×10^{-6} M koncentracija, o, esant žymiam pakeitimo aktyvumui, sudaryta pilna konkurencinė kreivė (iki 10^{-11} M koncentracijos). Visi pavyzdžiai tris kartus pakartoti.

15

Konkurencinės kreivės visą laiką analizuotos (IC_{50} dydžių įvertinimui) logine lygtimi, pritaikyta nelineijinei kreivei /De Lean et al. (Am. J. Physiol., 235, E97, 1978) būdu taikant ALLFIT programą (viešai žinomą iš Nacionalinių Sveikatos Institutų (N.I.H.) Bethesda, Maryland, JAV), užrašyta IBM PK.

20

K⁺ -sukelti pūslės režio susitraukimai žiurkėse

Visa žiurkiu pūslė pašalinta ir iš karto patalpinta į pašildytą iki 37°C Krebs tirpalą. Nuo pūslės kupolo
 5 nupjauti detruzinio raumens režiai (20-30 mm ilgio, 1-2 mm pločio). Kiekvienas režis patalpintas į 10 ml organo vonią ir prijungtas, esant pastoviam 1 g apkrovimui, prie izometrinio įtempimo matuoklio (DY-1 Basile, Comerio, Varese, Italija). Susitraukimai registruoti
 10 Basile 7070 poligrafu. 60 minučių balansuota, po to režiai paveikti 80 mM KCl (galutinė koncentracija). Tai sukėlė greitus fazinius susitraukimus, po to sulėtėjimą ir nepertraukiamą sustiprėjimą. Kai sustiprėjęs susitraukimas tapo stabilu, režiai plauti ir po 30
 15 minučių sukeltas naujas susitraukimas. Po dviejų ar daugiau užregistruotų atgaminamų reagavimų, į vonią sudėta viena tiriamų vaistų koncentracija, po 30 minučių sukeltas naujas susitraukimas. Kiekvieno tiriamo vaisto koncentracija buvo nustatyta
 20 eksperimentinėmis grupėmis, kurias sudarė mažiausiai du preparatai, paimti iš skirtingų gyvūnų. Antagonisto sukeltų susitraukimų slopinimo IC₅₀ dydžiai įvertinti linijine regresijos analize.

25 Poveikiai šunų šlaplės susitraukimams ir kraujospūdžiui

Eksperimentai atlikti Imagawa et al. būdu (J. Pharmacol. Methods, 22, 103-111, 1989) su esminiais pakeitimais: Adult patinai skalikai, sveriantys 8-10
 30 kg, anestezuoti natrio pentobarbitaliu (30 mg (kg i.v. ir 2 mg / kg/ h i.v.)), intubuoti ir nevalingai ventiliuoti kambario oru. Sisteminis kraujospūdis (BP) reguliuotas, įvedant PE kateterį į aortinę arką per bendrą dešinę karotidinę arteriją.

35

Anestetikas įpiltas, įvedant į papildomą kairios šlaunies veną adatą. Noradrenalino (NA) injekcija į

arteriją padaryta, įvedant PE kateterį į žemutinę pilvo aortos dalį per dešinę išorinę klubinę arteriją. Šios procedūros dėka NA selektyviai pasiskirstė žemutiniame šlapimo trakte. Šlapimo pūslė ir artimiausia šlaplė

5 paveikta per vidurinę pilvo sienos dalies išpjovimą. Įvesti du ureteriai, neleidžiant pūslei prisipildyti šlapimo ir šlapimas pašalintas. Šlapimo kanalo spaudimas nustatytas, įvedant į pūslę Mikro-tipo kateterį (6F) per išorinę šlapimo kanalo landą ir

10 išimant, kai slėgio daviklis patalpintas prostatinėje šlaplėje. Uždėtas tarp pūslės kaklelio ir šlaplės tvarstis apsaugo nuo pastarojo reakcijos ir leidžia išvengti bet kokios tarpusavio sąveikos su pūsle. Kateteris apsaugotas, uždedant apie Mikro-tipo kateterį

15 prie išorinės šlaplės landos kitą tvarstį. Po stabilizavimo periodo sekė chirurginė procedūra (30 min.), kurioje arterinis ir prostatinis šlaplės spaudimas nepertraukiamai buvo kontroliuojami, kaip baziniai dydžiai, NA skirtas su 10 min. tarpais. NA

20 dozė pasirinkta tokia, kuri sukeltu mažiausiai 100% slėgio padidėjimą šlaplėje. Tiriama junginiai skirti didinant i.v būdu su 15-20 minučių tarpais tarp skyrimų. NA i.a. injekcijos pakartotos apytiksliai po kiekvieno tiriamo junginio skyrimo.

25 Dozės reakcijos kreivės sudarytos, įvertinant procentinę tiriamų junginių šlapimo slėgio (sukelto NA) didėjimo slopinimą, ir procentinį kraujospūdžio kritimą. Diastolinio kraujospūdžio ED_{25} (dozė, sukelianti 25%

30 sumažėjimą) ir ID_{50} (dozė, sukelianti 50% NA - sukkelto šlaplės spaudimo slopinimą) įvertintos linijinės regresijos analizės būdu.

Rezultatai

35 Gauti Pavyzdžiuose junginiai tirti aukščiau aprašytais būdais, o rezultatai pateikti lentelėse žemiau, kartu

su palyginimo rezultatais naudotiems standartams. Junginiai, kurių receptorinis giminingumas (IC_{50} dydžiai) žemesnis, negu apie 500 nM, bendrai laikomi, turintys gerą giminingumą. Pirmoje eilėje yra tie
5 junginiai, kurių IC_{50} dydis mažesnis, negu 100 nM.

10

15

20

25

30

35

Lentelė 1

Junginys	Receptorinis ryšys		Ūmus pelių toksiškumas		Žiurkių šlapimo pūslės K ⁺ stimuliacija	
Pavyzdys No	IC ₅₀ α_1	(nM) 5-HT _{1a}	LD ₅₀ i.p.	(mg/kg) p.o.	IC ₅₀ Fazinis	(μ M) susitraukimai Toninis
4	550	55	346	1732		
5	20	19	621	>3000		
6	107	1000	233			
7	86	155	384	1915		
8	66	111	>500	1915		
11	29	9	247	297	2.9	3.0
13	68	229	>1000	>3000	10.0	10.0
14	61	6	140	559		
15	8	131	306	496		
16	220	1050	345	778	1.6	2.2
17	59	910	299	608	8.8	3.8
18	270	>1000	457	3000		
19	165	340	>1000	>3000		
20	169	85	297	594	2.7	2.5
21	17	33	297	566		
22	117	48	>500	>2000		
24	690	212	>1000	>3000		
26	270	>1000	>500	>2000		
27	23	124	399	>3000	1.0	0.8
28	120	96	203	1127		
29	86	45	730	>3000	10.0	10.0
32	119	46	301	>2000	10.0	>10
33	17	38	399	>2000	10.0	10.0
34	30	34	>500		2.8	3.6
35	15	8	329	959		
36	18	54	>500	>2000		
37	32	77	>500	>2000		
38	20	344	>500	>2000		

Lentelės tęsinys kitame lape

Lentelė 1 (tęsinys)

Junginys	Receptorinis ryšys		Ūmus pelių toksiškumas		Žiurkių šlapimo pūslės K ⁺ stimuliavimas	
Pavyzdys No	IC ₅₀ α ₁	(nM) 5-HT _{1a}	LD ₅₀ i.p.	(mg/kg) p.o.	IC ₅₀ Fazinis	(μM) susitraukimai Toninis
39	90	170	>1000	>3000		
40	75	83	140	349	0.5	0.9
41	43	53	399	2241	0.7	1.4
42	111	39	459	2163	10.0	10.0
43	166	>1000				
44	685	201	84	399	0.6	0.5
45	15	106	329	1727		
46	86	23				
47	36	23	330	1047	2.7	5.2
48	104	5	500	1914		
49	152	9	432	>2000		
50	39	300	211	299		
51	22	84	>500	>2000		
52	89	2	127	224		
53	7	41	127	1020		
54	35	143	106	421		
55	291	>1000	128	≥2000		
56	25	748	>500			
57	69	>1000	500	>2000		
58	≥1000	126	258	508		
59	5	9	>500	278		
60	25	45	203	329		
61	36	11	315	592		
62	252	278	128	344		
63	194	99	309	479		
64	40	11				
65	113	26				
66	57	56		601		

Lentelės tęsinys kitame lape

Lentelė 1 (tęsinys)

Junginys	Receptorinis ryšys		Ūmus pelių toksiškumas		Žiurkių šlapimo pūslės K ⁺ stimuliavimas	
Pavyzdys No	IC ₅₀ α_1	(nM) 5-HT _{1a}	LD ₅₀ i.p.	(mg/kg) p.o.	IC ₅₀ Fazinis	(μ M) susitraukimai Toninis
67	4	4	508	1868		
68	29	13				
69	16	87	344			
70	53	85	>500	1868		
71	108	69				
72	145	111	479	>2000		
73	6	89	202	462		
74	178	482				
75	147	15				
78	18	116				
79	77	141	>500	>2000		
80	28	162				
81	13	81				
83	30	5				
84	5	2				
85	16	14				
86	48	20				
87	119	107	237	>500		
88	216	11				
93	47	38				
94	39	66				
98	103	12				
99	44	5				
102	56	18				
104	9	15				
107	37	16				
110	26	15				
Flavoksatas	>>1000	>>1000	385	808	13	13

Lentelė 2

Poveikiai šunų šlaplės susitraukimams ir kraujospūdžiui

Junginys Pavyzdys Nr.	Šlaplė ED ₅₀ (µg/kg)	DBP ED ₂₅ (µg/kg)	DBP/šlaplė santykis
5	37.0	1074	29.0
13	16.0	215	13.4
17	10.0	6.2	0.6*
21	6.6	127	19.2
27	3.2	9.8	3.1*
40	11.0	152	13.8
41	57.0	745	13.1
42	31.0	404	13.0
45	16.4	186	11.3
47	35.0	530	15.1
Parazosin	3.6	6.6	1.8*
Terflavoksatas	>1000g	6060	-

5

Šlaplė: aktyvi dozė, 50% slopinant noradrenalino sukeltą šlaplės susitraukimą
DBP: aktyvi dozė, 25% mažinant diastolinį kraujospūdį

10 DBP/šlaplė aktyvių dozių santykis (selektyvumo indeksas)

* neselektyvus: realus poveikis ir šlaplės ir DBP.

15 Efektyvūs kiekiai

Sekantys kiekiai yra nuorodos efektyvioms per burną, parenteralinėms ar intraveninėms dozių riboms, išreikštomis mg/kg kūno svorio dienai sekančiais atvejais:

20

(a) Obstruktyvūs žemutinio šlapimo trakto sutrikimai:

Bendrai 0,001 - 20

202

Pirmoje eilėje 0,05 - 1
Geriausiai ** 0,3

(b) Kaip antihipertonikai:

5 Bendrai 0,01 - 20
Pirmoje eilėje 0,1 - 5
Geriausiai ** 1

(c) Anchiolitikai-antidepresantai:

10 Bendrai 0,01 - 20
Pirmoje eilėje 0,05 - 5
Geriausiai ** 0,5

(d) Šlaplės spazmolitikai

15 Bendrai 0,01 - 20
Pirmoje eilėje 0,02 - 10
Geriausiai ** 2

20 ** Geriausi kiekiai priskiriami dozavimui per burną.
Interveninės dozės turi būti 10 -100 kartų mažesnės.

25 Į pacientų grupę, kuriems reikia gydymo siūlomais junginiais ir kompozicijomis taip pat įeina žmonės, kurie turi vieną ar daugiau depresijos simptomų (Harrison's Principles of Internal Medicine, XII Ed., McGraw-Hill, Inc., p.2124) ar žmonės, kurie jaučia nerimo simptomus (Harrison's, aukščiau, pp.2131-2134).

30 Selektivaus panaudojimo dozės, t.y. dozės, kurios aktyvios žemutiniam šlapimo traktui be ryškaus efekto kraujospūdžiui priklauso nuo konkretaus panaudojimo junginio, bet bendrai, iki keturių kartų selektivaus junginio ED₅₀ gali būti skirtas be esminio poveikio kraujospūdžiui. Tolimesni tobulinimai ir dozių
35 nustatymai galimi, remiantis įprastais eksperimentais.

- Aktyvūs išradimo junginiai gali būti skirti per burną, pavyzdžiui, inertiniame skiediklyje arba maistiniame nešėjuje, arba jie gali būti uždaryti į želatinines kapsules, arba supresuoti į tabletes. Skiriant
- 5 terapiškai per burną, aktyvius išradimo junginius galima sujungti su inertiniu užpildu ir naudoti tablečių, pastelių, kapsulių, eleksyrų, suspensijų, sirupų, vaflių, kramtomųjų gumų ir panašiai formoje. Preparatuose turi būti mažiausiai 0,5% aktyvaus
- 10 junginio, bet aktyvaus ingrediento kiekis gali svyruoti priklausomai nuo formos ir gali sudaryti atitinkamai 5%-apie 70% vieneto svorio. Aktyvaus junginio kiekis tokiose kompozicijose yra toks, kad būtų pasiekta tinkama dozė, nesvarbu, kad norima dozė gali būti gauta
- 15 įvairiomis dozės formomis. Tinkamos išradimo kompozicijos ir preparatai paruošti taip, kad dozinio vieneto per burną forma turėtų tarp 1,0-300 miligramų aktyvaus junginio.
- 20 Tabletės, žirneliai, kapsulės, pastelės ir panašūs taip pat gali turėti sekančius ingredientus, pavyzdžiui: surišėją, kaip Mikro-kristalinė celiuliozė, tragakant guma ar želatina: krakmolo ar baktorės užpildą, dezintegruojantį agentą, kaip algininę rūgštį,
- 25 Primogel, grūdų, krakmolas ir panašiai; tepalą kaip magnio stearatas ar Sterotex; slidžią medžiagą, kaip koloidinis silicio dioksidas; saldinantį agentą, kaip sacharozę ar sacharinas, arba aromatizuojantį agentą, kaip pipirmėtę, metilo salicilatas, ar apelsino
- 30 aromatas. Kai dozės vienetu yra kapsulė, į ją gali įeiti, kartu su aukščiau nurodytomis medžiagomis, skystas nešėjas, riebus aliejus. Kitos dozinių vienetų formas gali turėti kitas įvairias medžiagas, kurios keičia dozės vieneto fizinę formą, pavyzdžiui,
- 35 apdangalai. Taigi, tabletės ar žirneliai gali būti padengti cukrumi, šelaku ar kitais dalyvaujančiais padengiančiais agentais. Kartu su aktyviais junginiais

5 saldinančiu agentu sirupas gali turėti sacharozę ir kai kuriuose konservatorius, dažus, spalvinančius ir kvapnius. Ruošiant šias įvairias kompozicijas, medžiagų turi būti švarios ir naudojamos netoksinais kiekiais.

10 Parenteraliniam terapiniam skyrimui aktyvūs išradimo junginiai gali būti tirpale ar suspensijoje. Šie preparatai turi turėti mažiausiai 0,1% aktyvaus junginio, bet gali svyruoti tarp 0,5 ir apie 30% jų svorio. Aktyvaus junginio kiekis tokiose kompozicijose yra toks, kad galima būtų gauti tinkamą dozę. Tinkamos šio išradimo kompozicijos ir preparatai yra paruošti taip, kad parenteralinės dozės vienetas turėtų 0,2-100
15 miligramų aktyvaus junginio. Tirpalai ir suspensijos gali turėti sekančius komponentus: sterilų skiediklį, kaip vanduo injekcijoms, fiziologinį skiedinį, nustatytus aliejus, polietileno glikolius, gliceriną, propileno glikolius ar kitus sintetinius tirpiklius; 20 antibakterinius agentus, kaip benzilo alkoholis ar metilo paraaminobenzoinė rūgštis; antioksidantus, kaip askorbininė rūgštis ar natrio bisulfitas; chelatininius agentus, kaip etilenodiaminotetracto rūgštis; buferius, pvz. acetatus; citratus ar fosfatus ir tonizavimo 25 reguliavimo agentus, kaip natrio chloridą ar dekstrozę. Parentalinės daugkartinės dozės buteliukai gali būti iš stiklo ar plastinių medžiagų.

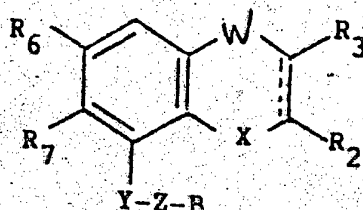
30

35

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio bendra formulė I

(I)



kurioje

- atitinka viengubą ar dvigubą jungtį;
- X atitinka deguonies ar sieros atomą arba imino, alkilimino, sulfinilo ar sulfonilo grupę;
- W atitinka valentinę jungtį arba karbonilo, tiokarbonilo, metileno ar hidroksimetileno grupę;
- R₂ atitinka vandenilio atomą arba alkilo, pakeisto alkilo, alkenilo, pakeisto alkenilo, alkinilo, pakeisto alkinilo, karbociklilo, pakeisto karbociklilo, heterociklilo, pakeisto heterociklilo ar arzoilo grupę; aukščiau pakeistoms grupėms pakaitalais yra vienas ar daugiau halogeno atomų ir/arba viena ar daugiau alkilo, ciano, hidroksi, alkoksi, fenilo, fenoksi, trifluorometilo, nitro, amino, alkilamino, dialkilamino, acilamino, alkilsulfonilamino ar benzoilo grupių;
- R₃ atitinka vandenilio atomą arba alkilo, hidroksialkilo, alkoksialkilo, ariloksialkilo, fenilo, hidroksi, alkoksi, alkoksi ar aralkoksi grupę;
- R₆ atitinka vandenilio ar halogeno atomą arba nitro,

amino, alkilamino, dialkilamino, acilamino, alkilsulfonilamino, ciano hidroksi, alkoksi ar alkilo grupę;

R_7 atitinka vandenilio atomą ar alkoksi grupę;

5 Y atitinka vieną iš sekančių grupių, kiekviena iš jų pavaizduota taip, kad kairės pusės galas prisijungia prie heterobiciklinio žiedo, o jo dešinės pusės galas prisijungia prie grupės Z:

10

(Y1) $-\text{CO}-$,(Y2) $-\text{COO}-$,(Y3) $-\text{CONH}-$,(Y4) $-\text{CON}(\text{CH}_3)-$,

15

(Y5) $-\text{CON}(\text{OH})-$,(Y6) $-\text{CH}(\text{OH})-$,(Y7) $-\text{CH}(\text{OAlkyl})-$,(Y8) $-\text{CH}=\text{CH}-$,(Y9) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{COO}-$,

20

(Y10) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-$,(Y11) $-\text{CH}=\text{NO}-$,(Y12) $-\text{CH}_2-$,(Y13) $-\text{CH}_2\text{COO}-$,(Y14) $-\text{CH}_2\text{CONH}-$,

25

(Y15) $-\text{CH}_2\text{NH}-$,(Y16) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$,(Y17) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{COCH}_3)-$,(Y18) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CONH}_2)-$,(Y19) $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$,

30

(Y20) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$,(Y21) $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{CONH}-$,(Y22) $-\text{CH}_2\text{NH}\text{SO}_2-$,(Y23) $-\text{CH}_2\text{O}-$,(Y24) $-\text{CH}_2\text{S}-$,

35

(Y25) $-\text{CH}_2\text{SO}-$,(Y26) $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$,(Y27) $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NH}-$,

- 5 (Y28) $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$,
 (Y29) $-\text{NH}-$,
 (Y30) $-\text{N}(\text{CH}_3)-$,
 (Y31) $-\text{N}(\text{COCH}_3)-$,
 (Y32) $-\text{N}(\text{CONH}_2)-$,
 (Y33) $-\text{NHCO}-$,
 (Y34) $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$,
 (Y35) $-\text{NH}-\text{CONH}-$,
 (Y36) $-\text{NH}\text{SO}_2-$,
 10 (Y37) $-\text{O}-$,
 (Y38) $-\text{S}-$,
 (Y39) $-\text{SO}-$,
 (Y40) $-\text{SO}_2-$,
 (Y41) $-\text{SO}_2\text{NH}-$,
 15 (Y42) $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)-$,
 (Y43) $-\text{CONHO}-$,
 (Y44) $-\text{CON}(\text{COCH}_3)-$,
 (Y45) $-\text{CSNH}-$,
 (Y46) $-\text{CSN}(\text{CH}_3)-$,
 20 (Y47) $-\text{CON}(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{10})-$,
 (Y48) $-\text{NHCOO}-$, ir
 (Y49) $-\text{COS}-$,

25

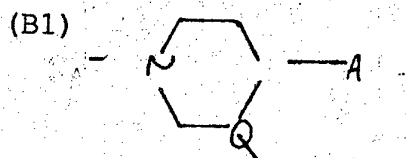
Z

atitinka linijinę ar šakotą alkileno grupės grandinę, turinčią 1-6 anglies atomus ir turinčią pasirinkti vieną hidroksi pakaitalą; ir

30

B

atitinka vieną iš sekančių grupių:



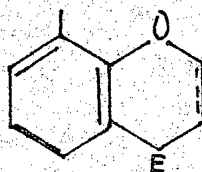
35

kurioje Q atitinka metileno ar etileno grupę,
o A atitinka vieną iš sekančių grupių:

(A1) fenilo grupę, pakeistą vienu ar daugiau
halogeno atomų ir/arba viena ar daugiau
alkilo, alkoksi ar hidroksi grupių;

(A2) 2 - pirimidinilo grupę, ir

(A3) grupę, kurios bendra formulė



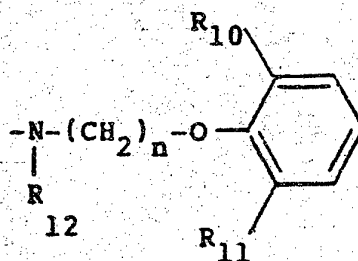
kurioje - - - - yra nurodyta aukščiau, o E
atitinka deguonies atomą ar valentinę jungtį,

(B2)

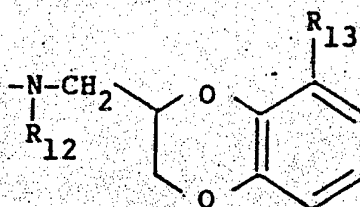


kur kiekvienas iš L_1 ir L_2 nepriklausomai
atitinka vandenilio atomą, fenilo, 4 - fluo-
robenzoilo ar 2-okso-1-benzimidazolinilo gru-
pę, ar bendros formulės $(CH_2)_n-O-A$ grupę, kur
n yra 0,1 ar 2, o A yra pažymėta šioje
apibrėžtyje, su sąlyga, jei L_1 ir L_2 abu kartu
neatitinka vandenilio atomų,

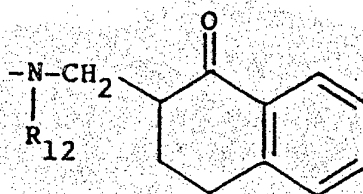
(B3)



kurioje kiekvienas iš R_{10} ir R_{11} nepriklausomai atitinka vandenilio atomą ar alkoksi ar alkiltio grupę, R_{12} atitinka vandenilio atomą ar alkilo grupę, o n yra 2 ar 3,
(B4).



kurioje R_{12} yra nurodytas šiame punkte, o R_{13} atitinka vandenilio atomą ar alkoksi grupę, ir
(B5)



kurioje R_{12} yra nurodytas šiame punkte, ar provaistas, enantiomeras diastereoizomeras, N-oksidas, ar farmaciškai tinkama šių junginių druska.

2. Junginys, pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame

- - - -	atitinka dvigubą jungtį,
X	atitinka deguonies atomą,
W	atitinka karbonilo grupę,
R_2	atitinka fenilo grupę,
R_3	atitinka metilo grupę,
R_6	atitinka vandenilio atomą, o
R_7	atitinka vandenilio atomą.

3. Junginys, pagal 1 ir 2 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Y atitinka vieną iš Y₂, Y₃, Y₃₇, Y₄₀ ar Y₄₁ grupių.
- 5 4. Junginys, pagal bet kuri iš prieš tai esančių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Z atitinka trimetileno ar tetrametileno grupę.
- 10 5. Junginys, pagal bet kuri iš prieš tai esančių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad B atitinka vieną iš B₁ ar B₃ grupių.
- 15 6. Junginys, pagal bet kuri iš prieš tai esančių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad B atitinka 4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil grupę.
- 20 7. Junginys, pagal bet kuri iš prieš tai esančių punktų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad Y, Z ir B kartu atitinka 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoido grupę.
8. Bet kuris iš sekančių junginių:

25 8-{ 2-/4(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-1-oksoetil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ 2-/4-(2-metilfenil)-1-piperazinil/-1-oksoetil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ 2-/4-etoksifenil)-1-piperazinil/-1-oksoetil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
30 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-1-oksopropil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propoksikarbonil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
35 8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etoksikarbonil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,

- 8-{ 3-/4-(2-chlorfenil)-1-piperazinil/-
propoksikarbonil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-
benzopiranas,
8-/3-(4-fenil-1-piperazinil)-propoksikarbonil/-3-metil-
5 4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propoksikarbonil} -3-metil-4-okso-2- fenil-4H-1-benzopi-
ranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-2-metil-2-
10 propoksikarbonil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
15 8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilkarbamoil} -
3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ 3-/2-(2-metoksifenoksi)-etilamino/-propilkarbamoil} -
3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-/3-(4-fenil-1-piperazinil)-propilkarbamoil/-3-metil-
20 4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ N-metil-2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
etilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
8-{ 1-hidroksi-2/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
25 etil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ 1-hidroksi-2/4-(2-metilfenil)-1-piperazinil/-etil} -
3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ 1-hidroksi-2-/4-(2-etoksifenil)-1-piperazinil/-
etil} -3-metil-4-okso-2- fenil-4H-1-benzopiranas,
30 8-{ 1-hidroksi-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ 1-hidroksi-4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
butil} -3-metil-4-okso-2- fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ 1-etoksi-2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etil} -
35 3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,

- 8-{ N-metil-2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
etilaminometil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
- 5 8-{ N-acetil-2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
etilaminometil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
- 8-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinilacetamidometil/-3-
metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 10 8-{ N-metil-N-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
acetamidometil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
- 8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etoksimetil} -3-
metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 2-/2-(2-etoksifenoksi)-etilamino/-etoksimetil} -3-
15 metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas, hidrokloridas
- 8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilimidometil} -
3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
etilsulfinilmetil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
20 benzopiranas,
- 8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
etilsulfonilmetil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
- 8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilamino} -3-
25 metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilamino} -3-
metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butilamino} -3-
metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 30 8-{ N-metil-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilamino} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ N-acetil-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilamino} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 3-(4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propionamido} -
35 3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilureido} -3-
metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,

- 8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-piperazinil/-etoksi} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propoksi} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 5 8-{ 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butoksi} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 5-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-pentiloksi} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 10 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-okso-1-piperazinil/-propoksi} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 2-/2-(2,6-dimetoksifenoksi)-etilamino/-etoksi} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 2-hidroksi-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propoksi} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 15 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propiltio} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilsulfonyl} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilsulfamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 20 8-{ N-metil-2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilsulfamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ N-karbamoil-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilamino} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 25 8-{ 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-1-oksobutil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas
- 8-{ 3-/2-(1,4-benzodioksanil)metilamino/propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 30 8-{ 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-/3-(4-fenil-1-piperadinil)-propilkarbamoil/-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-benzopiranas,
- 8-/3-(4,4-difenil-1-piperadinil)-propilkarbamoil/-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 35 8-{ 3-/4-(4-fluorobenzoil)-1-piperidinil/-propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,

- 8-{ 3-/4-(2-okso-1-benzimidazolinil)-1-piperadinil/-propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 3-/4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 5 8-{ 3-/4-(2-hidroksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil)-butilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propil-
- 10 sulfamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 3-/N-metil-2-(2-metoksifenoksi)-etilamino/-propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ N-metil-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil)-propionamido} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 15 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil} -3-fenil-4-okso-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 3-/ (3,4-dihidro-1-okso-2H-naftil)-metilamino/-propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etoksikarbonil-
- 20 metil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butilsulfamoil} -3-metil-4-okso-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ N-(2-tetrahidropiranioksi)-3-/4-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-
- 25 4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butiramido} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- E-8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etoksiimino-
- metil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- 30 8-{ N-hidroksi-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
- E-8-2-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilkarbamoil} -etenil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
- 35 benzopiranas,
- 8-{ 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butilsulfinil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,

- 8-{ 3-/3-(2-metoksifenoksi)-propilamino/-
propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
- 5 8-{ 3-/2-(2-metiltiofenoksi)-etilamino/-
propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
- 8-{ 3-/2-(2,6-dimetoksifenoksi)-etilamino/-propilkarba-
moil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
(E)-8-{ 4-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-1-butenil} -
10 3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
(E)-8-2-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
etoksikarbonil} -etenil 3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas
- 8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilkarbamoil-
15 metil} -4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ N-acetil-3-/4-(2-metoksifenil)-piperazinil/-
propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
- 8-{ 2-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-etilsulfonil-
20 amino} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propiltiokarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
- 8-{ 4-/4(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-butilsulfonil} -
25 3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -3-hidroksimetil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
30 propilkarbamoil} -4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -2,3-dihidro-4-okso-4H-1-benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarba-
moil} -4-okso-4H-1-benzopiranas,
- 35 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-propilkarba-
moil} -6-bromo-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopiranas,

- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -6-metoksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
- 5 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -6-hidroksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-
1-benzopiranas,
- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -3,6-dimetil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
- 10 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -3-metil-6-nitro-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -6-amino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
15 benzopiranas,
- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -6-acetamido-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-
1-benzopiranas,
- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -6-etilamino-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-
20 1-benzopiranas,
- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -6-dimetilamino-3-metil-4-okso-2-fenil-
4H-1-benzopiranas,
- 25 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -7-metoksi-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-(4-
30 trifluormetilfenil)-4H-1-benzopiranas,
- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -2-(4-benzoilfenil)-3-metil-4-okso-4H-
1-benzopiranas,
- 35 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-(4-fenoksifenil)-4H-
1-benzopiranas,

- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -2,3-dimetil-4-okso-4H-1-benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -2-(t-butil)-3-metil-4-okso-4H-1-
5 benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -2-cikloheksil-3-metil-4-okso-4H-1-
benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
10 propilkarbamoil} -2-(2-furil)-3-metil-4-okso-4H-1-
benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-tienil-4H-1-
benzopiranas,
15 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -4-okso-2-fenil-4H-1-benzotiopiranas,
(E)-8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-(2-stiril)-4H-1-
benzopiranas,
20 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -3-metil-2-(4-metilfenil)-4-okso-4H-1-
benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -2-(4-metoksifenil)-3-metil-4-okso-4H-
25 1-benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -2-(4-fluorfenil)-3-metil-4-okso-4H-1-
benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
30 propilkarbamoil} -6-metanosulfonilamino-3-metil-4-okso-
2-fenil-4H-1-benzopiranas,
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -3-metil-2-(4-nitrofenil)-4-okso-4H-1-
benzopiranas,
35 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -6-dietoksifosfoniloksi-3-metil-4-okso-
2-fenil-4H-1-benzopiranas,

- 8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-trifluorometil-4H-1-
benzopiranas,
8-{ N-metil-3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
5 propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas,
7-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/-
propilkarbamoil} -2-benzoil-3-etil-benzo/b/furanas;
2-(4-bifenilil)-8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil-
10 propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-4H-1-benzopiranas
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/
propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-(3-piridil)-4H-1-
benzopiranas
8-{ 3-/4-(2-acetoksifenil)-1-piperazinil/
15 propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas
3-metil-8-{ 3-/4-(2-metilaminokarboniloksifenil)-1-
piperazinil/-propilkarbamoil} -4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas
20 6-acetoksi-8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/
propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-
benzopiranas
(R,S)-2,3-dihidro-4-hidroksi-8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-
1-piperazinil/propilkarbamoil} -4H-1-benzopirano
25 metanosulfonatas
2-(4-aminofenil)-8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-
piperazinil/ propilkarbamoil} -3-metil-4-okso-4H-1-
benzopiranas
2-(4-acetilaminofenil)-8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-
30 piperazinil/-propilkarbamoil} -3-metil-4H-1-benzopiranas
2-(4-hidroksifenil)-8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-
piperazinil/ propilkarbamoil}
-3-metil-4H-1-benzopirano dihidrochlorido monohidratas
8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/
35 propilkarbamoil} -2-fenil-4,
N₁,N₄-triokso-4H-1-benzopirano monohidratas.

7-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/
propilkarbamoil} -2-fenilbenzo /b/ furanas.

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/propil-N-
metilsulfamoil} -3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
5 metanosulfonatas.

8-{ 3-/4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil/ butil-N-metil-
sulfamoil-3-metil-4-okso-2-fenil-4H-1-benzopirano
metanosulfonatas;

ar provaistas, enantiomeras, diastereoizomeras, N-
10 oksidas ar farmaciškai tinkama tokio junginio druska.

9. Farmacinė kompozicija, susidedanti iš aktyvaus
ingrediento, sumaišyto su farmaciškai tinkamu skiedėju
ar nešėju, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyviu
15 ingredientu yra junginys pagal bet kuri iš aukščiau
esančių punktų, ar provaistas, enantiomeras, diastereo-
izomeras, N-oksidas arba farmaciškai tinkamos tokio
junginio druskos.