

(11) Patent numeris: **3214**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 31/495,**
A61K 31/445,
A61K 31/505,
C07D 403/04,
C07D 249/12

(21) Paraiškos numeris: **IP1874**

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 02 18**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 09 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 04 25**

(31,32,33) Prioritetas: **93200474, 1993 02 19, EP**

(72) Išradėjas:

Jan Heeres, BE
Joseph Hector Mostmans, BE
Luc Alfons Leo Van der Eycken, BE
Frank Christopher Odds, BE
Raymond Antoine Stokbroekx, BE
Marcel Jozef Maria Van der Aa, BE

(73) Patent savininkas:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340-Beerse, BE

(74) Patentinis patikėtinis:

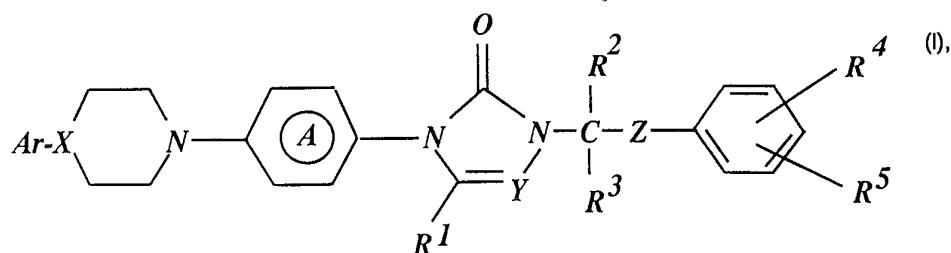
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Pakeisti azolono dariniai

(57) Referatas:

Junginio, kuris apibūdinamas I formule:



kurioje

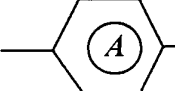
X ir Y kiekvienas nepriklausomai reiškia CH ar N;

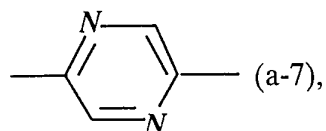
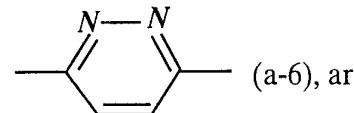
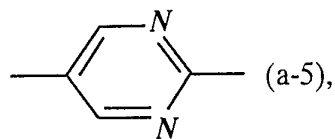
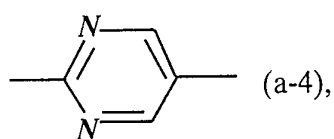
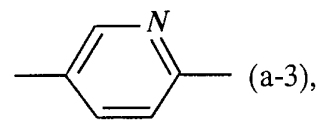
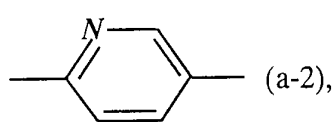
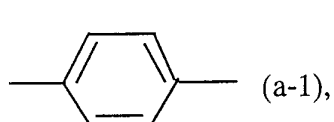
R¹, R² ir R³ kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis ar C₁₋₄alkilas;

R⁴ ir R⁵ kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C₁₋₄alkilas, C₁₋₄alkiloksilas, hidroksilas, trifluormetil, trifluormetiloksigrupė ar difluormetiloksigrupė;

Z yra C=O ar CHOH; ir

Ar yra fenilas, pasirinktinai pakeistas ne daugiau kaip trimis pakaitais, parinktais iš hidroksilo, C₁₋₄alkilo, C₁₋₄alkiloksilo, halogeno, trifluormetilhalogeno, triC₁₋₄alkilsiloksilo, nitro, amino ir ciano grupių arba piridinilo,

pakeisto hidroksilu ar C₁₋₄ alkiloksilu; ir  yra radikalas, apibūdinamas formulėmis



arba jo druskos, gautos paveikus farmaciškai priimtina rūgštimi, arba jo stereoizomero panaudojimas *Helicobacter* sukeltų ligų gydymui skirtų medikamentų gamybai.

Šis išradimas susijęs su pakeistais azolono dariniais, t.y. stipriai slopinančiais *Helicobacter* reagentais, kurie gali būti naudojami monoterapijoje *Helicobacter pylori* ir giminingų rūšių išnaikinimui.

5

JAV patente Nr. 4791111 aprašyti 4-(4-fenil-1-piperazinil)fenoliai, kurie yra tarpiniai junginiai gaunant [[4-[4-(4-fenil-1-piperazinil)fenoksimetil]-1,3-diokso-

10

JAV patente Nr. 4931444 aprašyti 4-(4-fenil-1-piperazinil)fenoliai, slopinantys 5-lipoksigenazės aktyvumą. Pagal tą aktyvumą, apsprendžiantį *Helicobacter* slopinimą, ir yra išskirti siūlomieji junginiai.

15

Skrandžio ir virškinimo trakto ligos yra paplitę. Modernioji medicina vis dar negali daugelio jų išgydyti, ypač tų, kurias sukelia skrandžio gleivinėje bakterijos *Helicobacter*, t.y. chroninį gastritą, dvylikapirštės žarnos opą ir dvylikapirštės žarnos opos recidyvą. Dviguba *Helicobacter* slopinimo terapija, vartojant atskirai du antibiotikus, iki šiol nedavė patenkinamų rezultatų dėl vienos ar kelių priežasčių: mažo slopinimo greičio, daugelio pašalinių efektų ir *Helicobacter* atsparumo išsivystymo.

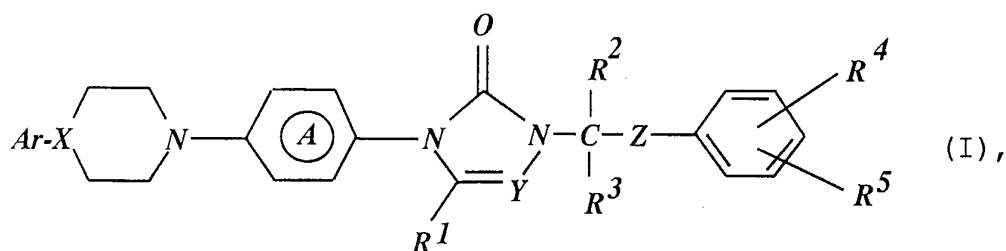
25

Parodyta, kad triguba terapija, skiriant du antibiotikus ir bismuto junginį, yra efektyvi, tačiau vargina ligonius ir taip pat sukelia pašalinius reiškinius.

30

Šis išradimas aprašo panaudojimą junginio, kuris apibūdinamas I formule

35



kurioje

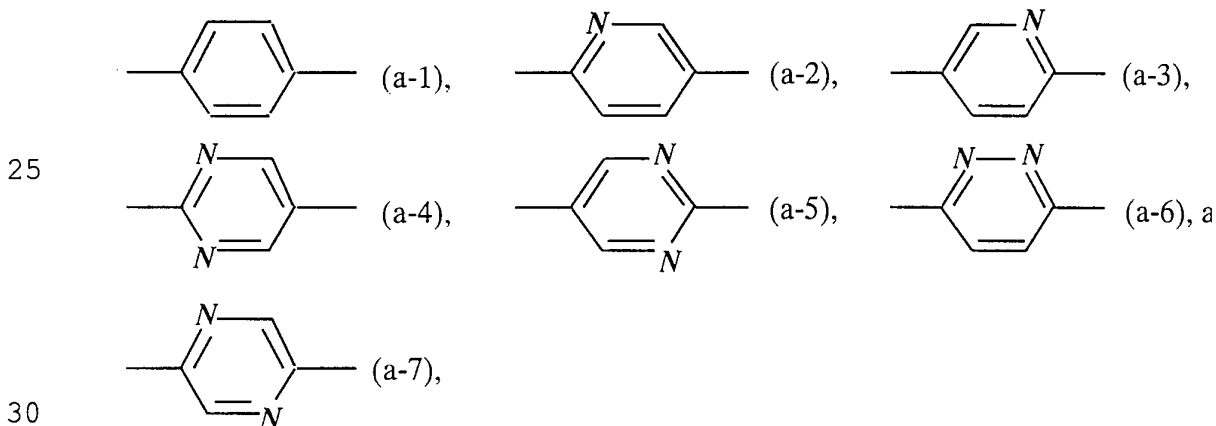
X ir Y kiekvienas nepriklausomai reiškia CH ar N;

5 R^1 , R^2 ir R^3 kiekvienas priklausomai yra vandenilis ar C_{1-4} alkilas;

R^4 ir R^5 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} alkiloksilas, hidroksilas, 10 trifluormetilas, trifluormetiloksilas ar difluormetiloksilas; Z yra $C=O$ ar $CHOH$; ir

Ar yra fenilas, pasirinktinai pakeistas ne daugiau kaip trimis pakaitais, parinktais iš hidroksilo, C_{1-4} alkilo, 15 C_{1-4} alkiloksilo, halogeno, trifluormetilo, $triC_{1-4}$ alkilsililoksilo, nitro, amino ir ciano grupių arba piridinilo, pakeisto hidroksilu ar C_{1-4} alkiloksilu; ir

20  yra radikalas, apibūdinamas formulėmis



arba jo druskos, gautos paveikus farmaciškai priimtina rūgštimi, arba jo stereoizomero panaudojimą *Helicobacter* sukeltų ligų gydymui skirtų medikamentų 35 gamybai.

Toliau, šis išradimas aprašo farmacines kompozicijas, kurias sudaro farmaciškai tinkamas nešiklis ir I formulės junginio veiklusis kiekis, kaip aktyvioji sudėtinė dalis, jo farmaciškai tinkama druska ar

5

stereoizomeras, kur X, Y, R^1-R^5 , Z, Ar ir  yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, su sąlyga, kad Ar nėra 4-hidroksifenilas, 3- C_{1-4} alkil-4-hidroksifenilas ar 3,5-di C_{1-4} alkil-4-hidroksifenilas, kai X=N ir

10



yra formulės a-1 radikalas.

15

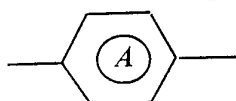
Šis išradimas taipogi apima junginį, apibūdinamą I formule, jo farmaciškai tinkamą papildomai pridedamų rūgščių druską ar jos stereoizomera, kur X, Y, R^1-R^5 , Z, Ar ir

20



yra apibrėžta aukščiau, su sąlyga, kad Ar nėra 4-hidroksifenilas, 3- C_{1-4} alkil-4-hidroksifenilas, 3,5-di C_{1-4} alkil-4-hidroksifenilas ar 4-metoksifenilas, kai X=N ir

25



yra formulės a-1 radikalas.

30

Aukščiau minėtu halogenu gali būti fluoras, chloras, bromas ir jodas; C_{1-4} alkilas yra linijinės ar šakotos grandinės sotaus angliavandenilio, turinčio nuo 1 iki 4 anglies atomų, radikalas, kaip antai, metilas, etilas, propilas, 1-metiletilas, butilas, 1-metilpropilas, 2-metilpropilas ir 1,1-dimetiletilas.

35

Aukščiau vartotas terminas "druskos, gautos paveikus "farmaciškai priimtina rūgštimi" reiškia netoksines druskas, kurias gali sudaryti junginiai, apibūdinami I formule. Įprastomis procedūromis paveikus laisvą bazinę formą reikiamu kiekiu rūgšties, bazinių savybių turintys I formulės junginiai gali būti paversti atitinkamomis terapiškai aktyviomis, netoksinėmis papildomai pridedamų rūgščių druskomis. Tokios rūgštys yra neorganinės rūgštys, kaip antai, vandenilio halogenidų rūgštys, pvz., druskos, vandenilio bromido ir pan. rūgštys, sieros, azoto, fosforo ir pan. rūgštys; organinės rūgštys, pvz., acto, propano, glikolio, pieno, 2-oksopropano, oksalo, malono, gintaro, maleino, fumarno, 2-hidroksibutanono, 2,3-dihidroksibutanono, 2-hidroksi-1,2,3-propantrikarboksi-
linė, metansulfo-, etansulfo-, benzolsulfo-, 4-metil-
benzosulfo rūgštys, cikloheksansulforūgšties amidas, 2-hidroksibenzoinė, 4-amino-2-hidroksibenzoinė ir pan. rūgštys. Terminas "farmaciškai priimtinos druskos" taip pat apima ir solvatus, kuriuos gali sudaryti junginiai, apibūdinami I formule, pvz., hidratus, alkoholiatus ir pan.

Vartotas aukščiau terminas "stereoizomerai" apibrėžia skirtingas izomerines, taip pat ir konformacines formas, kurias I formulės junginiai gali turėti. Jei nėra specialiai paminėta ar nurodyta, cheminis junginių žymėjimas reiškia visų įmanomų erdvinės ir konformacinės izomerijos formų mišinį. Šiuose mišiniuose gali būti pagrindinės molekulinės sandaros diastereomerai, enantiomerai ir/ar konformerai. Visi junginių, apibūdinamų I formule, stereoizomerai, grynai ar sumaišyti vienas su kitu, yra susiję su šio išradimo turiniu.

35

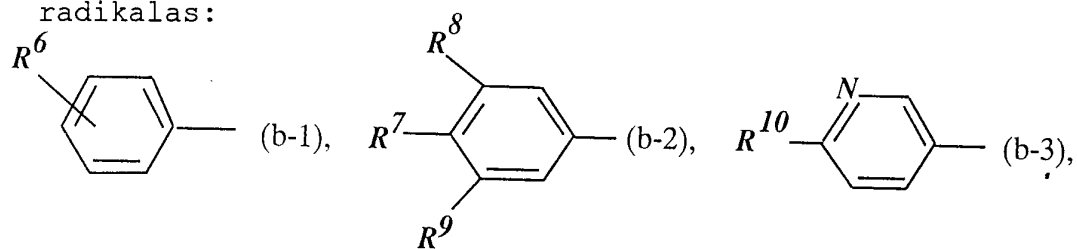
Tiksli chiralinio centro konfigūracija pažymima stereochemijoje vartojamais simboliais R ir S.

Kai kurie šio išradimo junginiai gali būti skirtingų tautomerinių formų. Visos tokios tautomerinės formos yra susijusios su šio išradimo turiniu.

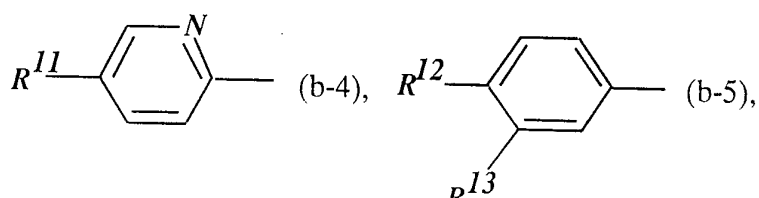
5

Išskirtiniai junginiai, apibūdinami formule I, yra tie, kurių R^4 ir R^5 kiekvienas nepriklausomai reiškia vandenilį ar halogeną, ir Ar esti fenilas pakeistas ne daugiau kaip trimis pakaitais, pasirinktais iš
10 hidroksilo, C_{1-4} alkilo ir C_{1-4} alkiloksilo, arba piridinilo, pakeisto hidroksilu ar C_{1-4} alkiloksilu.

Pirmą dominančių junginių grupę sudaro junginiai, apibūdinami I formule, kur Ar yra šių formulų
15 radikalas:



20



25 kuriose R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} ir R^{13} kiekvienas nepriklausomai yra hidroksilas ar C_{1-4} alkiloksilas; ir R^8 ir R^9 yra C_{1-4} alkilas.

Antrą dominančių junginių grupę sudaro junginiai, apibūdinami I formule, kurioje X yra N . Trečią
30 dominančių junginių grupę sudaro junginiai, apibūdinami I formule, kurioje

35



yra radikalas, apibūdinamas formulėmis a-1, a-2 ar (a-3). Ketvirtą dominančių junginių grupę

sudaro junginiai, apibūdinami I formule, kurioje Y yra N, o R^1 yra vandenilis.

5 Penktą dominančių junginių grupę sudaro junginiai, apibūdinami formule I, kur R^2 yra etilas, o R^3 yra vandenilis.

10 Šeštą dominančių junginių grupę sudaro junginiai, apibūdinami formule I, kur R^4 yra halogenas, pakeistas para padėtyje, o R^5 esti vandenilis.

Tinkamesni I formulės junginiai yra tie, kuriuose

15 R^2 yra C_{1-4} alkilas;

R^4 yra halogenas para padėtyje; ir

R^1 , R^3 ir R^5 yra vandenilis.

20 Tinkamiausi I formulės junginiai yra tie, kuriuose

Ar yra hidroksifenilas, metoksifenilas, dimetoksifenilas, C_{1-4} alkilfenilas, diC_{1-4} alkilfenilas ar metoksipiridinilas;

25



yra radikalas, apibūdinamas formulėmis a-1, a-2 ar a-3.

Labiausiai tinkami junginiai yra

30

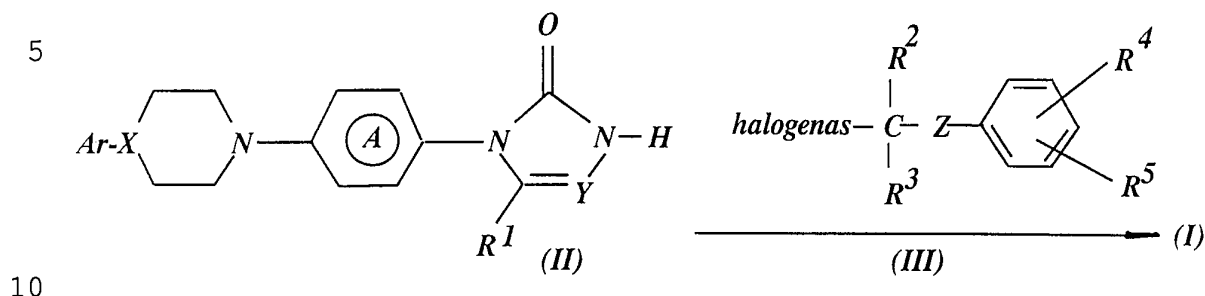
[1-(4-chlorbenzoil)propil] -2,4-dihidro-4-[6[4-metoksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -3H-1,2,4-triazol-3-onas;

35

2-[1-(4-chlorbenzoil)propil] -2,4-dihidro-4-[6[4-(3-hidroksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -3H-1,2,4-triazol-3-onas;

- 2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -2,4-dihidro-
4-[6-[4-(3-hidroksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -
3H-1,2,4-triazol-3-onas;
- 5
- 2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -2,4-dihidro-
4-[4-[4-(6-metoksi-3-piridinil)-1-piperazinil] fenil] -
3H-1,2,4-triazol-3-onas;
- 10
- 2-[1-(4-chlorbenzoil)propil] -4-[6-[4-(3-metoksifenil)-
1-piperazinil] -3-piridinil] -2,4-dihidro-3H-1,2,4-
triazol-3-onas;
- 15
- 2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -2,4-dihidro-
4-[6-[4-(3-metoksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -
3H-1,2,4-triazol-3-onas;
- 20
- 2-[1-(4-chlorbenzoil)propil] -4-[6-[4-(3,4-
dimetoksifenil)-1-piperidinil] -3-piridinil] -2,4-
dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas;
- 25
- 2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -2,4-dihidro-
4-[4-[4-(6-metoksi-2-piridinil)-1-piperazinil] -3H-
1,2,4-triazol-3-onas
- 30
- 2-[1-(4-chlorbenzoil)propil] -4-[6-[4-(3,4-
dimetoksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -2,4-
dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas, taip pat jų druskos,
gautos pridėjus farmaciškai tinkamų rūgščių bei
stereoizomerai.
- 35
- Junginių, apibūdinamų I formule, gavimo būdai buvo
aprašyti JAV patentuose Nr. 4791111 ir 4931444.

Pavyzdžiui, I formule apibūdinami junginiai gali būti gauti N-alkilinant tarpinį junginį, apibūdinamą II formule, junginiu, turinčiu III formulę.



Junginio, turinčio II formulę N-alkilinimo III junginiu reakcija gali vykti maišant ir šildant reagentų mišinį atitinkame tirpiklyje, esant reikalingai bazei. Tinkami tirpikliai yra, pvz., poliariniai aprotoniniai tirpikliai, pvz., N,N-dimetilformamidas, N,N-dimetilacetamidas, 1,3-dimetil-2-imidazolidinonas; aromatiniai tirpikliai, pvz., benzenas, metilbenzenas; eteris, pvz., 1,1'-oksibisetanas, tetrahidrofuranas; angliavandenilių halogenidai, pvz., dichlormetanas, trichlormetanas; ar šių tirpiklių mišinys.

Tinkamomis bazėmis gali būti, pavyzdžiui, natrio bis(trimetilsilil)amidas, šarminių ir žemės šarminių metalų karbonatai ar hidrokarbonatai, pvz., natrio ar kalio karbonatai; arba organinės bazės, pvz., trietilaminas ir pan.

Junginiai, apibūdinami I formule, gali virsti vienas kitu vykdant standartines funkcinių grupių transformavimo procedūras.

Pavyzdžiui, vykdant žinomas redukcijos reakcijas, I formulės junginiai, kuriuose Z reiškia C=O, yra paverčiami I formulės junginiais, kuriuose Z yra CHOH. Pavyzdžiui, tokia redukcijos reakcija gali vykti, naudojant metalo hidridą ar kompleksinį metalo hidridą,

pvz., natrio borhidridą, natrio cianborhidridą ir pan. ištirpintus vandenyje, 1-metilpirolidinone, alkoholyje, pvz., metanolyje, etanolyje ar eteryje, pvz., tetrahidrofurane, 1,4-dioksane; arba šių tirpiklių
5 mišinyje.

Kitaip, minėta redukcijos reakcija yra vykdoma naudojant tris(1-metiletoksi)-kalio hidroboratą reakcijos atžvilgiu inertiniame tirpiklyje, pvz., tetra-
10 hidrofurane.

Toliau, I formulės junginiai, kuriuose *Ar* yra pakeistas bent viena hidroksigrupe, gali būti gauti iš atitinkamų C_{1-4} alkiloksidarinių, vykdant atitinkamą dealkilinimo
15 reakciją, pvz., naudojant trifluoracto rūgštį, o ypač neorganinę rūgštį, kaip antai, koncentruotą vandenilio halogenidų rūgštį, pvz., vandenilio bromido, vandenilio jodido, pasirinktinai sumaišant su sočiu vandenilio bromido tirpalu ledinėje acto rūgštyje; Liuiso rūgštį,
20 kaip antai, boro tribromidą reakcijos atžvilgiu inertiniame tirpiklyje, pvz., dichlormetane. Tuo atveju, kai naudojama vandenilio bromido rūgštis, patartina vykdyti dealkilinimo reakciją esant bromo surišėjui, pvz., natrio sulfitui ar sulfitinę rūgštį.

25 Priešingai, I formulės junginiai, kuriuose *Ar* yra pakeistas bent viena C_{1-4} alkiloksigrupo, gali būti gauti alkilinant atitinkamą hidroksidarinį, panaudojus tinkamą alkilinimo reagentą, pvz., dimetilsulfatą ir pan. Pasirinktinai, minėtas alkilinimas gali būti vykdomas įprastinėmis heterogeninės katalizės sąlygomis. Minėtas sąlygas sudaro reaguojančių medžiagų maišymas su atitinkama baze, pvz., natrio hidroksidu, ištirpintu reakcijos atžvilgiu inertiniame tirpiklyje, pvz.,
30 dichlormetane, dalyvaujant heterogeniniam katalizatoriui, pvz., benziltriethylamonio chloridui ir pan.

I formulės junginiai, kuriuose Ar yra pakeistas hidroksigrupe, gali virsti atitinkamu $\text{triC}_{1-4}\text{alkil-siloksijunginiu}$ reaguodami su $\text{triC}_{1-4}\text{alkil-Si-L}^7$, kur L^7 reakcijoje dalyvaujanti grupė, kaip antai, halogenas, 5 ištirpintas inertiškame reakcijos atžvilgiu tirpiklyje, pvz., piridine, dichlormetane.

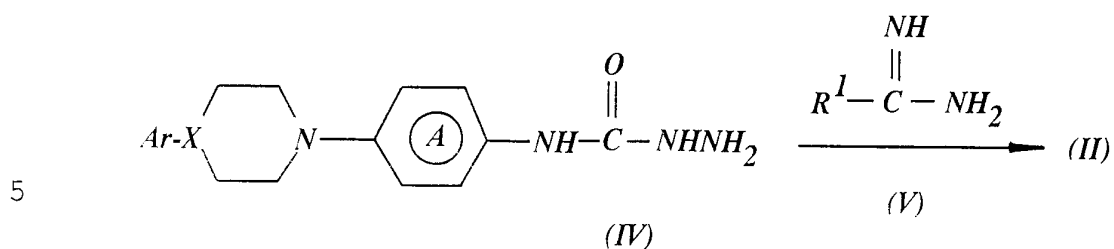
Priešingai, I formulės junginiai, kuriuose Ar yra pakeistas $\text{triC}_{1-4}\text{alkilisloksigrupe}$ gali virsti atitin- 10 kamu hidroksijunginiu reaguodami su fluoridu, kaip antai $(\text{n-C}_4\text{H}_9)_4\text{N}^+\text{F}^-$, reakcijos atžvilgiu inertiškame tirpiklyje, pvz., tetrahidrofurane, dichlormetane.

Pagaliau, I formulės junginių grynosios izomerinės 15 formos gali būti išskirtos iš mišinio įprastiniais atskyrimo metodais. Konkrečiai, enantiomerai gali būti atskirti chromatografinėje kolonėlėje, naudojant chiraliskai stacionarią fazę, kaip antai, tinkamai paruoštą celiuliozę, pvz., tri(dimetilkarbamoil)celiuliozę (Chiralcel OD®) ir pan. chiraliskai stacionarias 20 fazes.

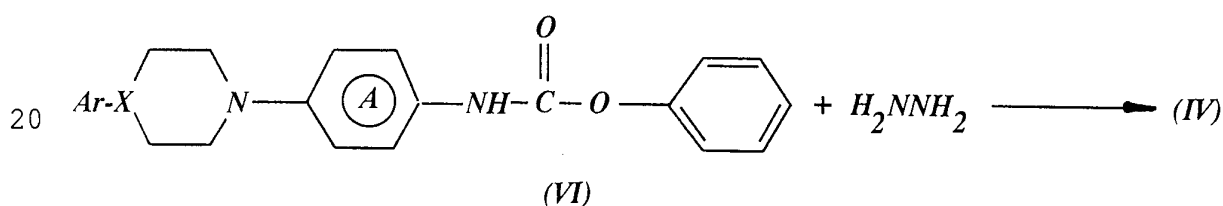
Visi toliau aprašyme minimi ir gaunami reakcijos produktai gali būti išskirti iš reakcijos mišinio ir, 25 jei reikia, toliau gryninami pagal įprastai taikomas metodikas.

Toliau aprašomose gavimo procedūrose kai kurios tarpinės ir pradinės medžiagos yra žinomi junginiai, 30 gaunami taikant įprastines šių ar panašių junginių gavimo metodikas.

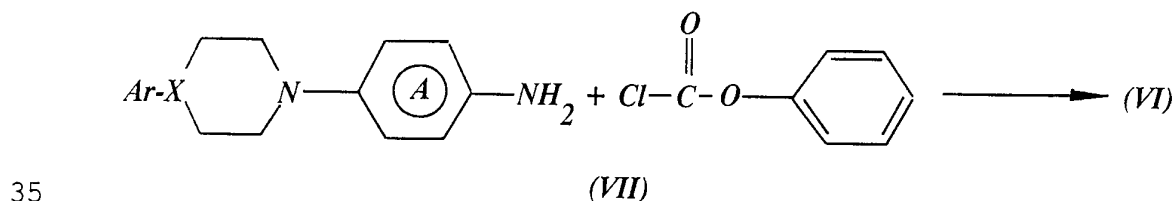
Tarpiniai II formulės junginiai gali būti gauti jungiant IV formulės tarpinius junginius su V formulės 35 reagentais ar jų dariniais.



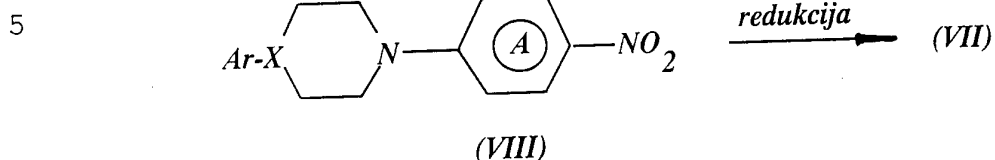
10 Tinkamu tirpikliu, inertišku reakcijos atžvilgiu, yra, pvz., dipoliarinis aprotoninis tirpiklis, pvz., N,N-dimetilformamidas, dimetilsulfoksidas ir pan., arba alkoholis, pvz., etanolis, 1-butanolis ir pan. IV formulės tarpiniai junginiai gali būti gaunami VI formulės tarpiniams junginiams reaguojant su hidrazinu ar jo dariniu inertiškame reakcijos atžvilgiu tirpiklyje, pvz., 1,4-dioksane ir pan.



25 VI formulės tarpiniai junginiai gali būti gaunami formulės VII tarpiniams junginiams reaguojant su fenilchlorformiatu inertiškame reakcijos atžvilgiu tirpiklyje, kaip antai, dipoliariniame aprotoniniame tirpiklyje, pvz., N,N-dimetilformamide, N,N-dimetilacetamide, aromatiname tirpiklyje, pvz., piridine ar angliavandenilių halogeniduose, pvz., dichlormetane ir pan., arba jų tirpiklių mišinyje.



VII formulės tarpiniai junginiai gali būti gauti redukuojant atitinkamą VIII formulės nitrojunginį įprastinėmis metodikomis.



10

Tinkamomis redukavimo metodikomis gali būti, pavyzdžiui, katalitinis hidrinimas tinkamame tirpiklyje, pvz., metanolyje, tetrahidrofurane, N,N-dimetilformamide, esant vandeniliui ir atitinkamam katalizatoriui, pvz., paladžio anglies katalizatoriumi, Renėjaus nikeliui ir pan., pasirinktinai, esant tiofenui.

15

Kitaip VII formulės tarpiniai junginiai gali būti gauti VIII formulės junginiais reaguojant su hidrazinu ar jo dariniu reakcijos atžvilgiu inertiškame tirpiklyje, pvz., metanolyje esant katalizatoriui, pvz., Renėjaus nikeliui.

20

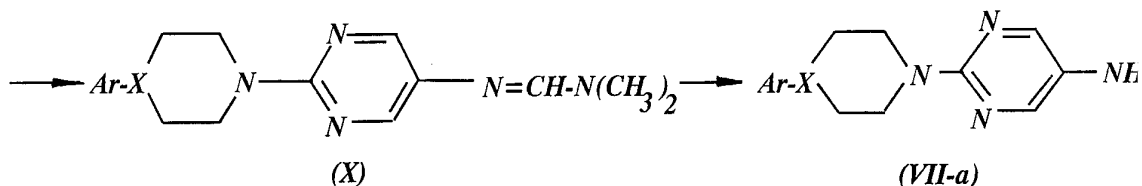
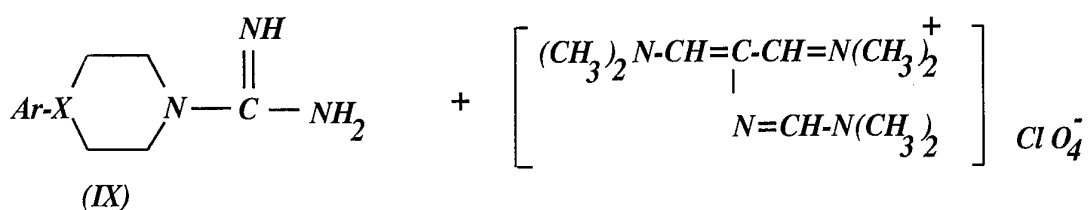
25 Toliau, VII formulės tarpiniai junginiai, kuriuose



yra radikalas, apibūdinamas formule a-4,

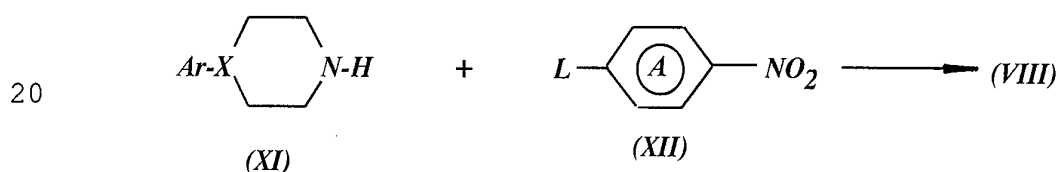
gali būti gauti IX formulės tarpiniais junginiais ar jų dariniui dalyvaujant šioje reakcijoje:

30

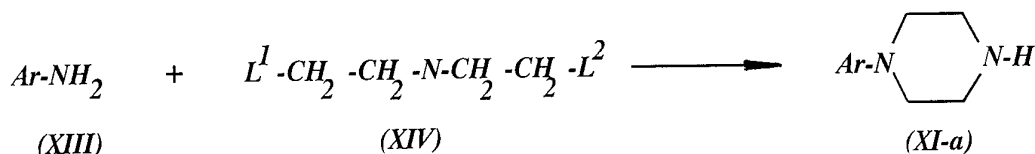


Aukščiau aprašyti X formulės tarpiniai junginiai yra gaunami įprastiniais metodais reakcijos atžvilgiu inertiškame tirpiklyje, kaip antai, 1-propanolyje, metanolyje ar jų mišinyje, geriau esant bazei, pvz., natrio metoksidui. Tarpiniai junginiai (VII-a) gali būti gauti iš tarpinių junginių (X), esant bazei, pvz., natrio hidroksidui ir pan.

VIII formulės tarpiniai junginiai gali būti gauti (XI) formulės tarpiniams junginiams reaguojant su (XII) formulės reagentais, kuriuose L yra reakcijoje dalyvaujanti grupė, pvz., halogenas, inertiškame reakcijos atžvilgiu tirpiklyje, pvz., N,N-dimetilacetamide, dimetilsulfoksido, N,N-dimetilformamide, bis(2-metoksietil) eteri, 3-metoksi-1-propanolyje ir pan., geriau esant bazei, pvz., kalio karbonatui ir pan.

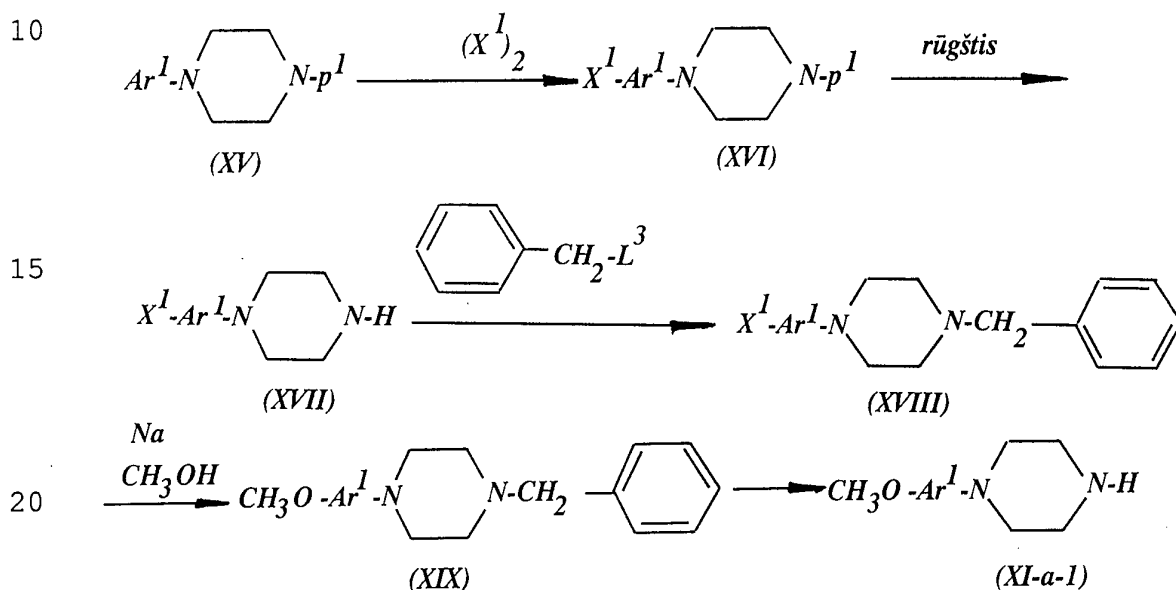


Tarpiniai junginiai, apibūdinami XI formule, kur X=N, t.y. XI-a formulės tarpiniai junginiai, gali būti gauti XIII formulės tarpiniams junginiams reaguojant su XIV formulės reagentu, kuriame L¹ ir L² atskyrančios grupės, kaip antai halogenas, inertiškame reakcijos atžvilgiu tirpiklyje, pvz., 1-butanolyje, heksanolyje ir pan., geriau esant bazei, pvz., kalio karbonate, ir pasirinktinai, esant nedideliame kiekiui kalio jodido.



Pasirinktinai, aukščiau minėta reakcija gali vykti naudojant N-apsaugotą tarpinį junginį XIV, pvz., jo tozilo darinį. Po reakcijos su tarpiniu junginiu XIII apsauginę grupę galima pašalinti, paveikus praskiesta rūgštimi, pvz., sieros rūgštimi.

Kitaip, XI-a formulės tarpinius junginius, kuriuose Ar^1 pakeista metoksigrube, galima gauti šių reakcijų pagalba.

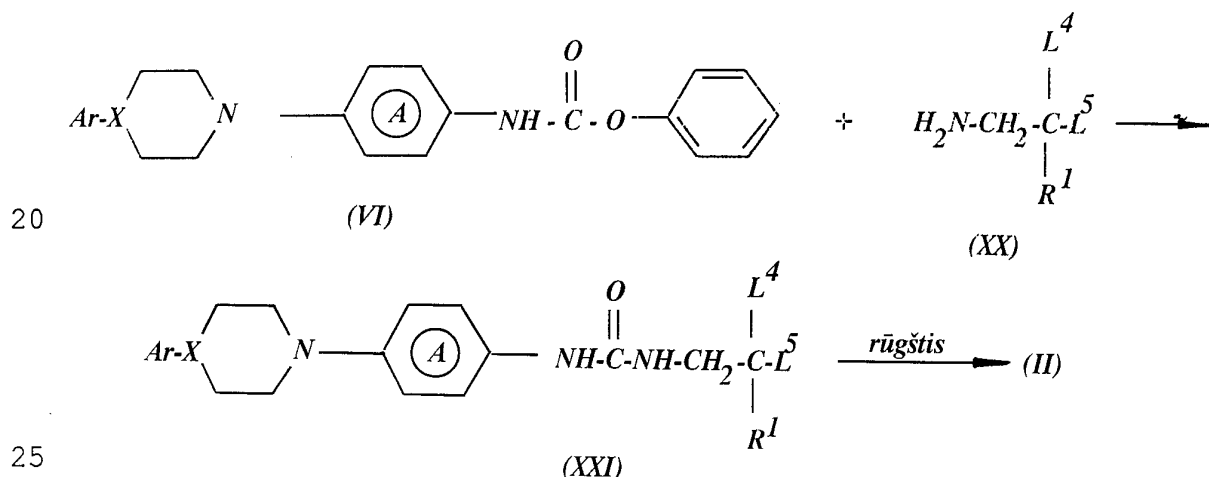


Čia Ar^1 reiškia piridinilfenilą, P^1 yra apsauginė grupė, pvz., C_{1-4} alkiloksikarbonilas, X^1 yra halogenas, dažniausiai bromas ar jodas, ir L^3 yra atskylanti grupė, pvz., halogenas. XVI formulės tarpinius junginius lengviau gauti inertiškame reakcijos atžvilgiu tipiklyje, pvz., anglies disulfide.

XVI formulės tarpinių junginių apsauginė grupė gali būti pašalinta, paveikus rūgštimi, pvz., vandenilio bromido rūgštimi. XVIII formulės tarpinius junginius lengviau gauti inertiškame reakcijos atžvilgiu tirpiklyje, pvz., dimetilbenzene, pasirinktinai esant bazei, pvz., natrio hidrokarbonatui. Toliau, gaunant aukščiau minėtus XIX formulės tarpinius junginius, galima pasirinktinai naudoti katalizatorių, pvz.,

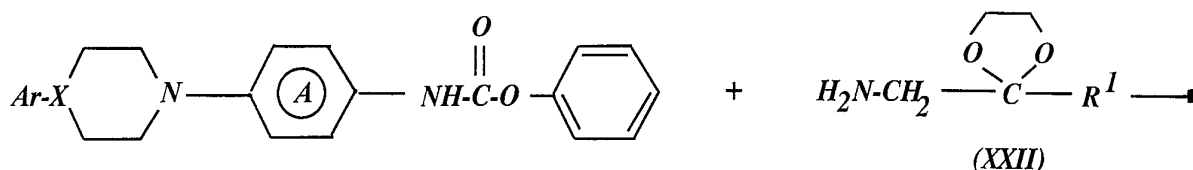
vario(I)jodidą ir pan., pasirinktinai azoto atmosferoje. Pagaliau, XIX formulės tarpinių junginių benzoilas gali būti pašalintas katalitinio hidrinimo metu, taikant įprastines procedūras. Kitu atveju XVI, 5 formulės tarpiniai junginiai yra gaunami žinomais metodais iš atitinkamo anilino junginio.

Norint gauti II formulės tarpinius junginius, VI formulės tarpinis junginys turi sureguoti su reagentu, 10 apibūdinamu XX formule, kurioje L^4 ir L^5 yra atskylančios grupės, pvz., C_{1-4} alkiloksi-grupė, inertiškame reakcijos atžvilgiu tirpiklyje, pvz., 1,4-dioksane ir pan., bei turi susidaryti XXI formulės tarpinis junginys. Tuomet pastarasis, veikiamas rūgšties, pvz., 15 skruzdžių rūgšties, ciklinasi.

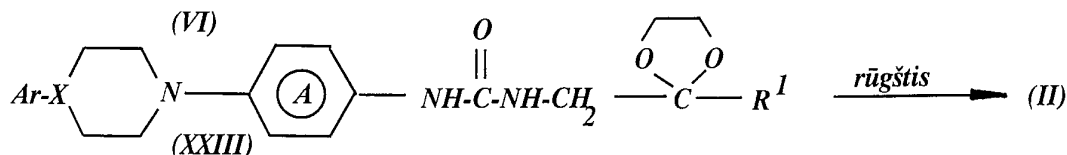


Dar vienu atveju, gaunant II formulės tarpinius junginius pirmiausia reaguoja VI formulės junginys su XXII formulės reagentu ar jo dariniu inertiškame reakcijos atžvilgiu tirpiklyje, pvz., 1,4-dioksane, pasirinktinai esant bazei, pvz., N,N-dimetil-4-piridinaminui, ir susidaro XXIII formulės tarpinis junginys. Tuomet pastarasis, veikiamas rūgšties, pvz., skruzdžių, įgyja ciklinę struktūrą.

16

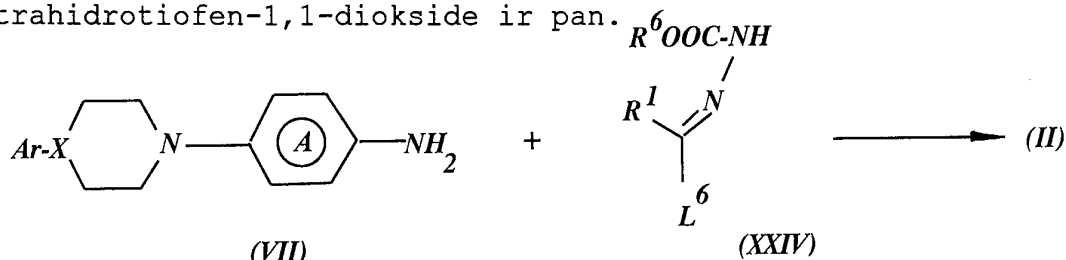


5



II formulės tarpiniai junginiai taip pat gali būti gaunami reaguojant VII formulės tarpiniams junginiams su XXIV formulės reagentu, kur R^6 yra C_{1-6} alkilas, pvz., metilas ar etilas, ir L^6 reiškia atskylančią grupę, pvz., C_{1-6} alkilosigrupę ar $\text{di}(\text{C}_{1-6}\text{alkil})$ aminą, pvz., metoksigrupę, etoksigrupę ar dimetilaminą inertiškame reakcijos atžvilgiu tirpiklyje, pvz., tetrahidrotiofen-1,1-dioksido ir pan.

15



20

Formulės I junginiai, jų druskos, gautos pridedant farmaciškai tinkamų rūgščių bei stereoizomerai pasižymi naudinga farmakologiniu aktyvumu prieš *Helicobacter* rūšis, kaip antai, *Helicobacter pylori*, *Helicobacter mustelae*, *Helicobacter felis* ir pan., ypač prieš *Helicobacter pylori*.

25

Šiuo požiūriu itin svarbu tai, kad išradimo junginiai ne tik slopina *Helicobacter* augimą, o taip pat pasižymi baktericidiniu poveikiu minėtoms bakterijoms. Baktericidinis poveikis *Helicobacter* buvo nustatytas suspensinėse kultūrose pagal procedūrą, aprašytą Antimicrob. Agents Chemother., 1991, vol. 35, pp. 869-872.

30

35

Įdomi siūlomų junginių savybė yra jų labai specifiškas poveikis *Helicobacter* bakterijoms. Parodyta, kad I

(=)-(R*, R*)-2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil]
propil]-2,4-dihidro-4-[6-[4-(2-hidroksifenil)-1-
piperazinil]-3-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas;
l.t. 221,6°C (jung. 19);

5

(=)-(R*, R*)-2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil]
propil]-2,4-dihidro-4-[4-[4-(6-metoksi-3-
piridinil)-1-piperazinil]fenil]-3H-1,2,4-triazol-
3-onas; l.t. 209,5°C (jung. 20);

10

(=)-(R*, R*)-1-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil]
propil]-1,3-dihidro-3-[6-[4-(4-metoksifenil)-1-
piperazinil]-3-piridinil]-2H-imidazol-2-onas; l.t.
192,0°C (jung. 38) ir

15

(=)-(R*, R*)-2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil]
propil]-2,4-dihidro-4-[4-[4-(6-metoksi-2-piri-
dinil)-1-piperazinil]fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-
onas; l.t. 180,8°C (jung. 46).

20

13 pavyzdys

Mišinys iš 2-[2-(4-bromfenil)-1,1-dimetil-2-oksoetil]-
2,4-dihidro-4-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil]
25 fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-ono (0,009 mol) ir natrio
tetrahidroborato (0,025 mol), ištirpintų 1,4-dioksane
(100 ml), metanolio (30 ml) ir vandens (50 ml) maišomas
pernakt. Pridėta acto rūgšties (5 ml), po to įpilta
vandens (500 ml). Po kristalizacijos reakcijos mišinys
30 maišytas 4 val. kambario temperatūroje. Nuosėdos
nufiltruotos siurbiant Buchnerio piltuvu ir gauta kieta
medžiaga kristalinta iš 1-butanolio. Nufiltravus ir
išdžiovinus nuosėdas gauta 4,4 g (87%) (=)-2-[2-(4-
bromfenil)-2-hidroksi-1,1-dimetiletil]-2,4-dihidro-4-
35 [4-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil]fenil]-3H-1,2,4-
triazol-3-ono; l.t. 224,5°C (jung. 45).

Panašiai gauti:

(=)-2-[2-(4-bromfenil)-2-hidroksi-1,1-dimetiletil]-2,4-dihidro-4-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil]fenil]-5-metil-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. >300°C (jung. 22);

2,4-dihidro-2-[2-hidroksi-1-metil-1-metil-2-(4-metilfenil)etil]-4-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil]fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 259,8°C (jung. 33);

(=)-(R*, R*)-2-[2-(4-bromfenil)-2-hidroksi-1-metiletil]-4-[4-[4-[4-[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]fenil]-1-piperazinil]-fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 241,3°C (jung. 34);

(=)-(R*, R*)-2-[1-(4-chlorfenil)hidroksimetil]butil]-2,4-dihidro-4-[6-[4-[3-metoksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 202,4°C (jung. 40) ir

(=)-(R*, R*)-2-[1-(4-chlorfenil)hidroksimetil]propil]-4-[6-[4-(3,4-dimetoksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas; (jung. 49).

Panašiai, tačiau esant 1-metil-2-pirolidonui vietoje 1,4-dioksano, gautas:

2-[2-(4-bromfenil)-2-hidroksi-1-metiletil]-2,4-dihidro-4-[6-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-5-metil-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 195,1°C (jung. 23).

dimetil- β -CD ir ypatingai 2-hidroksipropil- β -CD, 2-hidroksietil- β -CD, 2-hidroksietil- γ -CD, 2-hidroksipropil- γ -CD ir (2-karboksimetoksi)propil- β -CD. Gerai, kai aukščiau minėtų ciklodekstrino darinių TL (pakeitimo laipsnis, t.y. vidutinis skaičius pakeistų hidroksigrupių gliukozės vienetui) esti intervale nuo 0,125 iki 3, o itin gerai TL esant 0,2-2 ar 0,2-1,5. Dar geriau, kai TL kinta nuo 0,2 iki 0,7, ypač nuo maždaug 0,35 iki 0,5, o visų geriausia yra apie 0,4. MS (molinis substitucijos laipsnis, t.y. vidutinis pakeičiančio agento molių skaičius gliukozės vienetui) esti intervale nuo 0,125 iki 10, geriau nuo 0,3 iki 3, ar nuo 0,3 iki 1,5. Dar geriau, kai MS kinta nuo maždaug 0,3 iki maždaug 0,8, geriausia nuo maždaug 0,35 iki maždaug 0,5, o visų geriausia yra apie 0,4. Tinkamiausias panaudoti siūlomoms išradime kompozicijoms ciklodekstrino darinys, kurio MS reikšmės yra intervale nuo 0,35 iki 0,50, ir jį sudaro mažiau nei 1,5% nepakeisto (nesubstituoto) β -ciklodekstrino. Ciklodekstrino ar jo eterinio darinio kiekis galutinėje kompozicijoje paprastai esti nuo maždaug 1 iki maždaug 40%, geriau nuo 2,5 iki 25 %, o dar geriau nuo 5 iki 20 %.

Itin naudinga aukščiau minėtas farmacines kompozicijas gaminti vienkartinių dozių pavidalu. Tas palengvina vartojimą ir užtikrina dozavimo tolygumą. Terminas "vienkartinės dozės pavidalas", kuris vartojamas aprašyme ir apibrėžtyje, reiškia fiziškai atskirą vienetą, naudojamą kaip vienkartinę dozę; kiekvienas vienetas turi iš anksto nustatytą kiekį veikliosios sudėtinės dalies, apskaičiuotos taip, kad būtų pasiektas pageidaujamas terapinis poveikis, kartu vartojant ir reikiamą nešiklį. Tokių vienkartinių dozių pavyzdžiai yra tabletės (ir pažymėtos, ir padengtos tabletės), kapsulės, piliulės, miltelių paketai, dražetės, švirkščiami tirpalai ar suspensijos ir pan. ar jų didesnio skaičiaus pakuotės atskirai.

Atsižvelgiant į išradimo junginių naudingumą gydant *Helicobacter* sukeltas ligas, akivaizdu, kad jie naudojami sergančių *Helicobacter* sukeltomis ligomis šiltakraujų gyvūnų, ypač žmonių, gydymui. Gydymui sistemingai vartojama farmakologiškai veiklus kiekis formulės I junginio, jo farmacijai tinkama papildomai pridėdamų rūgščių druska ar jos stereoizomeras, mišinyje taipgi esant farmacijoje naudojamam nešikliui.

Apskritai, laikoma, kad veiklusis dienos kiekis turėtų būti nuo 0,05 mg/kg iki 20 mg/kg kūno svorio, geriau nuo 0,1 mg/kg iki 10 mg/kg kūno svorio, o geriausia nuo 0,5 mg/kg iki 5 mg/kg kūno svorio. Akivaizdu, kad minėtas veiklusis dienos kiekis gali būti sumažintas ar padidintas nuo gydomojo subjekto reakcijos ir/ar gydytojo, skiriančio šio išradimo junginius, nuožiūra. Taigi aukščiau nurodyti veikliojo dienos kiekio diapazonai yra orientaciniai ir tuo nenorima jokių būdu susiaurinti išradimo taikymo galimybių.

Pasirinktinai, kiti veiksmingi junginiai, naudojami *Helicobacter* išnaikinimui, gali būti skiriami kartu su šio išradimo junginiais. Vartoti galima atskirai (t.y. tuo pat metu, kartu, vienas po kito) arba skirtingus vaistus kartu kaip vienkartinę dozę. Tinkamesni kombinuotos terapijos atveju yra bismuto junginiai, pvz., bismuto subcitratas, bismuto subsalicilatas ir pan., protonų siurblio inhibitoriai, kaip antai, omeprazolas, lansoprazolas ir pan.

EKSPERIMENTINĖ DALIS

A. Tarpinių junginių gavimas

1 pavyzdys

- a) 1-(4-metoksifenil)piperazino dihidrochlorido (0,050 mol), 1-chlor-4-nitrobenzolo (0,050 mol) ir kalio karbonato (10,0 g) ištirpintų N,N-dimetilformamide (100 ml), mišinys pernakt virinamas su grįžtamu šaldytuvu, maišant. Reakcijos mišinys praskiestas vandeniu ir du kartus ekstrahuota trichlormetanu. Organiniai sluoksniai sujungti, išdžiovinti virš MgSO_4 , nufiltruoti ir išgarinti vakuume. Po to, nuosėdos sutrintos 4-metil-2-pentanone ir perkristalintos iš 1,4-dioksano. Nufiltravus ir išdžiovinus produktą gauta 10,5 g (67 %) 1-(4-metoksifenil)-4-(4-nitrofenil)piperazino; l.t. $195,1^\circ\text{C}$ (tarpinis junginys 1).
- b) Tarpinio junginio 1 (0,038 mol), ištirpinto metanolyje (250 ml) ir tetrahidrofurane (250 ml), mišinys hidrinamas normaliaame slėgyje kambario temperatūroje, esant paladžio anglies 10 % (2 g) katalizatoriui. Sueikvojus 3 ekvival. vandenilio katalizatorius nufiltruotas ir praplautas N,N-dimetilacetamidu. Sujungus filtratus, jie buvo išpilti į vandenį. Nuosėdos nufiltruotos ir perkristalintos iš 1-butanolio. Nufiltravus ir išdžiovinus produktą gauta 8 g (74 %) 4-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]benzenamino; lt. $191,8^\circ\text{C}$ (t.jung. 2).
- c) Tarpinio junginio 2 (0,021 mol) ir fenilchlorformiato (0,023 mol), mišinys piridine (75 ml) ir dichlormetane (75 ml) maišomas ir šildomas iki visiškai ištirps. Kambario temperatūroje maišoma dar 30 min. Reakcijos mišinys supiltas į 500 ml vandens ir 300 ml 2,2'-oksibispropano mišinį. Po maišymo susidariusios nuosėdos nufiltruotos, išdžiovintos ir perkristalintos iš 1-butanolio. Nufiltravus ir išdžiovinus produktą gauta 5,2 g (61%) fenil[4-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]fenil]karbamato; l.t. $204,5^\circ\text{C}$ (t.jung. 3).

d) Tarpinio junginio 3 (0,008 mol), ištirpinto hidrazino monohidrate (50 ml) ir 1,4-dioksane (100 ml), mišinys 3 val. virinamas su grįžtamu šaldytuvu, maišant. Atšaldžius, reakcijos mišinys supiltas į vandenį. Nuosėdos nufiltruotos ir perkristalintos iš N,N-dimetilformamido. Nufiltravus ir išdžiovinus produktą gauta 1,7 g (62 %) N-[4-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]fenil]hidrazinkarboksamido; l.t. > 300°C (t.jung. 4).

10

e) Tarpinio junginio 4 (0,001 mol) ir metanimidamido acetato (0,029 mol) ištirpintų dimetilsulfoksido (10 ml), mišinys šildomas 2 val. 160°C temperatūroje. Atšaldžius, reakcijos mišinys supiltas į 4-metil-2-pentanono ir 2,2'-oksibispropano mišinį. Nuosėdos nufiltruotos ir paveiktos aktyvuota anglimi N,N-dimetil-formamido tirpale. Nufiltravus ir išdžiovinus produktą gauta 1 g (28%) 2,4-dihidro-4-[4-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-ono; l.t.>300°C (t.jung. 5).

20

2 pavyzdys

Tarpinio junginio 4 (0,15 mol) ir etanimidamido hidrochlorido (0,56 mol), ištirpintų N,N-dimetilformamide (150 ml), mišinys maišomas 3 val. 130°C temperatūroje. Atšaldžius, reakcijos mišinys supiltas į vandenį. Nuosėdos nufiltruotos, praplautos vandeniu ir CH₃OH ir kristalintos iš N,N-dimetilformamido. Nufiltravus ir perkristalinus produktą iš 1,4-dioksano, gauta 19,5 g (33,3%) 2,4-dihidro-4-[4-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]fenil]-5-metil-3H-1,2,4-triazol-4-ono; l.t. 298,4°C (t.jung. 6).

30

3 pavyzdys

- a) 10 g tarpinio junginio 3; 3 g 2,2-dimetoksietanamino ir 100 ml 1,4-dioksano mišinys maišomas ir virinamas su grižtamu šaldytuvu 6 val. Reakcijos mišinys atšaldytas. Iškritęs į nuosėdas produktas nufiltruotas, praplautas 1,4-dioksanu ir išvalytas chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, naudojant trichormetano ir metanolio (99:1) eliuentą. Surinkus grynąsias frakcijas, eliuentas išgarintas. Iškristalinus nuosėdas iš 1,4-dioksano gauta 3,9 g N-(2,2-dimetoksimetil)-N'-[4-[4-(4metoksi-fenil)-1-piperazinil] fenil] karbamido; l.t. 225°C (t.jung. 7).
- b) 70 g tarpinio junginio 7; 84 g koncentruotos druskos rūgšties, 300 ml vandens ir 350 ml metanolio mišinys maišomas ir kaitinamas 30 min. 80°C temperatūroje. Atšaldžius reakcijos mišinį iki kambario temperatūros, produktas išsikristalino. Nufiltravus, praplovus vandeniu ir išdžiovinus produktą gauta 24,5 g (37%) 1,3-dihidro-1-[4-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]-2H-imidazol-2-ono monohidrochlorido monohidrato; l.t. 256°C (t.jung. 8).

4 pavyzdys

- 4,4 g tarpinio junginio 3; 1,6 g 2-aminometil-2-metil-1,3-dioksalano monohidrato, 100 ml 1,4-dioksano, 1 g N,N-dimetil-4-piridinamino ir 4 g N,N-dietiletanamino mišinys 3 val. virinamas su grižtamu šaldytuvu, maišant. Įpylus vandens ir mišinį atšaldžius, produktas išsikristalino. Nufiltravus, praplovus vandeniu ir 2-propanoliu bei išdžiovinus produktą, gauta 3,8 g (89,1%) N-[4-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil] fenil]-N'-[(2-metil-1,3-dioksalan-2-il)metil] karbamido (t.jung. 9).

b) 3,3 g tarpinio junginio 9 ir 100 ml skruzdžių rūgšties mišinys maišomas 1 val. 70°C temperatūroje. Nugarinus tirpiklį, nuosėdos buvo neutralizuotos natrio hidrokarbonato tirpalu. Pridėtas 4-metil-2-pentanonas.
5 Gautasis tirpalas išmaišytas ir nufiltruotas. Nuosėdos praplautos vandeniu ir 4-metil-2-pentanonu. Perkristalinius iš N,N-dimetilformamido gauta 2,0 g (71,3%) 1,3-dihidro-1-[4-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]fenil]-5-metil-2H-imidazol-2-ono; l.t.>300°C (t.jung. 10).
10 10).

5 pavyzdys

a) Į 150 g etilo 4-(2-piridinil)-1-piperazinkarboksilato ir 1535 ml anglies sulfido
15 maišomą ir atšaldytą (<10°C) mišinį sulašinta 32,8 ml bromo tirpalo. Tebemašant dar 18 val., leidžiama mišinio temperatūrai pakilti iki kambario. Esant temperatūrai, žemesnei nei 20°C, pridėtas 70 g natrio
20 hidroksido, ištirpinto 300 ml vandens, tirpalas. Po 3 val. maišymo kambario temperatūroje sluoksniai atskirti. Vandeninė fazė du kartus ekstrahuota trichlormetanu. Sujungus organinius sluoksnius, jie praplauti vandeniu, išdžiovinti, nufiltruoti ir
25 išgarinti. Į nuosėdas pridėjus 46 ml benzolo, tirpiklis vėl išgarintas. Po 48 val. produktas sukietėja. Aliejinė fazė buvo dekantauta, kietas produktas du kartus perskristalintas iš 2,2'-oksibispropano 10°C. Nufiltravus ir išdžiovinus produktą gauta 100 g etilo
30 4-(5-brom-2-piridinil)-1-piperazinkarboksilato; l.t. 68°C (t.jung. 11).

b) 18 g tarpinio junginio 11 ir 50 ml hidrobromido rūgšties 48% vandeninio tirpalo mišinys 2 val.
35 virinamas su grįžtamu šaldytuvu maišant. Reakcijos mišinys atšaldytas ir tirpiklis nugarintas. Kietos nuosėdos ištirpintos vandenyje ir gautas tirpalas

paveiktas 10N natrio hidroksido tirpalu, esant temperatūrai, žemesnei už 20°C. Produktas du kartus ekstrahuotas trichlormetanu. Sujungus ekstraktus, jie praplauti vandeniu, išdžiovinti ir išgarinti. Išdžiovinus ore kambario temperatūroje kietą liekaną, gauta 12,3 g 1-(5-brom-2-piridinil)piperazino; l.t. 70,6°C (t.jung. 12).

c) 9,7 g tarpinio junginio 12, 3,7 g natrio hidrokarbonato ir 40 ml dimetilbenzolo mišinys maišomas ir virinamas su grižtamu šaldytuvu, maišant. Tuomet į jį sulašinta 4,8 ml (brommetil)benzeno, ištirpinto 10 ml dimetilbenzeno. Po to, virinama su grižtamu šaldytuvu ir maišoma dar 4 val. Reakcijos mišinys atšaldytas iki kambario temperatūros, pridėta 75 ml vandens ir atskirti sluoksniai. Vandeninė fazė buvo ekstrahuota trichlormetanu. Sujungus organinius sluoksnius, jie buvo išdžiovinti, nufiltruoti ir išgarinti vakuume. Nuosėdos kristalintos iš 2,2'-oksibispropano, esant 4°C. Išsiurbus ir išdžiovinus produktą, gauta 6,5 g 1-(5-brom-2-piridinil)-4-(fenilmetil)piperazino; l.t. 100°C (t.jung. 13).

d) Natris (0,6 mol) dalimis sudedamas į metanolį (500 ml) maišant ir gautasis mišinys maišomas kol produktas sureaguos. Pridėjus tarpinį junginį 13 (0,15 mol), vario jodidą (0,15 mol) ir N,N-dimetilformamidą, gautasis mišinys maišomas ir virinamas su grižtamu šaldytuvu 48 val. Mišinys nufiltruotas ir išgarintas. Nuosėdos išgrynintos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje (eliuentas: EtOAc/heksanas/CH₂Cl₂/1/2). Surinkus grynas frakcijas ir nugarinus gauta 33,5 g (79%) 1-(5-metoksi-2-piridinil)-4-(fenilmetil)piperazino (t.jung. 14).

e) Tarpinis junginys 14 (0,11 mol), ištirpintas metanolyje (250 ml) hidrinamas, esant paladžio anglies

(10%) (7 g) katalizatoriui 50°C temperatūroje. Praleidus vandenilį (2 ekviv.), katalizatorius buvo nufiltruotas, o filtratas išgarintas ir gauta 19,3 g (88%) 1-(5-metoksi-2-piridinil)piperazino (t.jung. 15).

5

f) Tarpinio junginio 15 (0,094 mol) ir N,N-dimetilacetamido (0,15 mol), ištirpintų kalio karbonato tirpale (100 ml), mišinys maišomas kambario temperatūroje. Sulašinus 1-fluor-4-nitrobenzolą (0,12 mol) mišinys maišomas kambario temperatūroje pernakt. Supylus mišinį į vandenį, nufiltravus ir išdžiovinus nuosėdas gauta 20,6 g (70%) produkto. Pavyzdys (1 g) iškristalintas iš 2-propanolio ir išgrynintas chromatografiškai silikagelio kolonėlėje (eliuentas: CH₂Cl₂/CH₃CN/CH₃OH 97/2/0,25). Gynosios frakcijos buvo surinktos ir išgarintos. Sutrynus nuosėdas (0,8 g) su 2,2'-oksibispropanu, gauta 0,8 g 1-(5-metoksi-2-piridinil)-4-(4-nitro-fenil)piperazino; l.t. 160,2°C (t.jung. 16).

20

g) Tarpinis junginys 16 (0,062 mol), ištirpintas N,N-dimetilformamide (500 ml), hidrinamas pernakt, naudojant Renėjaus nikelio (6 g) katalizatorių 50°C temperatūroje. Praleidus vandenilį (3 ekviv.), katalizatorius buvo nufiltruotas, o filtratas nugarintas. Nuosėdas panaudojus be tolimesnio gryninimo gauta 17,6 g (100%) 4-[4-(5-metoksi-2-piridinil)-1-piperazinil] benzenamino (t.jung. 17).

25

h) Fenilchlorformiatas (0,11 mol) sulašintas į maišomą tarpinio junginio 17 (0,062 mol), ištirpinto N,N-dimetilformamide (100 ml), mišinį vandens vonioje. Mišinys maišomas pernakt. Įpylus vandens, nuosėdos nufiltruotos, išdžiovintos ir gauta 25 g (99%) fenil[4-[4-(5-metoksi-2-piridinil)-1-piperazinil] fenil]-karbamato (t.jung. 18).

35

i) Tarpinio junginio 18 (0,062 mol) ir hidrazino monohidrato (0,62 mol), ištirpintų 1,4-dioksane (500 ml), mišinys maišomas 48 val. 50°C temperatūroje. Supylus mišinį į vandenį, nufiltravus nuosėdas ir išdžiovinus gauta 15 g (71%) N-[4-[4-(5-metoksi-2-piridinil)-1-piperazinil] fenil] hidrazinkarboksiamido (t.jung. 19).

j) Tarpinio junginio 19 (0,014 mol) ir metanimido acetato (0,22 mol), ištirpintų 1-butanolyje (300 ml), mišinys virinamas pernakt su grįžtamu šaldytuvu, maišant. Mišinys supiltas į vandenį ir ekstrahuotas CH₂Cl₂. Organinis sluoksnius išdžiovintas, nufiltruotas ir išgarintas. Nuosėdos išgrynintos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje (eliuentas: CH₂Cl₂/CH₃CN/CH₃OH 95/5). Surinkus ir išgarinus grynąsias frakcijas gauta 3,2 g 2,4-dihidro-4-[4-[4-(5-metoksi-2-piridinil)-1-piperazinil] fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-ono (t. jung. 20).

6 pavyzdys

a) 36 g 1-(4-metoksifenil)piperazino dihidrochlorido, 22 g 2-chlor-5-nitropiridino, 58 g kalio karbonato ir 227 ml dimetilsulfoksido mišinys maišomas pernakt 140°C temperatūroje. Reakcijos mišinys atšaldytas ir supiltas į vandenį. Iškritęs į nuosėdas produktas nufiltruotas, praplautas vandeniu ir ištirpintas dichlormetane. Tirpalas apdorotas aktyvuota anglimi. Pastaroji nufiltruojama ir filtratas išgarinamas. Nuosėdos ištrintos su 2-propanoliu. Nufiltravus ir iškristalinius produktą iš 1-butanolio, gauta 24,5 g 1-(4-metoksifenil)-4-(5-nitro-2-piridinil)piperazino; l.t. 170°C (t.jung. 21).

b) Į 36 ml hidrazino monohidrato, 4,0 g Renėjaus nikelio ir 1000 ml metanolio mišinį, virinamą su

grižtamam šaldytuvui, per 25 min. buvo dalimis pridėta 35,0 g tarpinio junginio 21. Virinimo temperatūroje pamaišius 35 min., pridėta dar 11 ml hidrazino monohidrato. Dar 10 min. pavirinta su grižtamu šaldytuvu. Pridėjus 0,5 g Renėjaus nikelio, mišinys virinamas 15 min. su grižtamu šaldytuvu. Atšaldžius reakcijos mišinį, nufiltravus katalizatorių ir išgarinus filtratą, gauta 33,57 g nevalyto 6-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil-3-piridinamino; l.t. 144-147°C (t.jung. 22).

c) 31,21 g tarpinio junginio 22, 38,40 g (1-etoksietiliden)-hidrazinkarboksilinės rūgšties etilo esterio ir 10 ml tetrahidro-tiofeno 1,1-dioksido mišinys kaitinamas alyvos vonioje 154-158°C temperatūroje 17 val. Atšaldžius pridėta 150 ml 2-propanolio ir mišinys nufiltruotas. Nuosėdos perkristalintos iš acetonitrilo ir N,N-dimetilformamido (90/10). Nuosėdos išgrynintos chromatografijos būdu (eliuentas: CH₂Cl₂/CH₃OH(NH₄OH 10%) 98:2-96:4). Išgarinus reikiamos frakcijos eliuentą, nuosėdas perkristalinus iš N,N-dimetilformamido ir acetonitrilo mišinio, buvo gautas 2,4-dihidro-4-[6-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-5-metil-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 251-252°C (t.jung. 23).

7 pavyzdys

a) Į 20 g 4-(4-metoksifenil)-1-piperazinkarboksimidamido ir 21 g N-[3-(dimetilamin)metilen)amin]-2-propiliden]-N-metilmetanamino perchlorato, ištirpintų 200 ml 1-propanolyje, mišinį sulašintas 70 ml natrio metoksido (1 M) tirpalas metanolyje. Po 2 val. maišymo vėl sulašinta 70 ml natrio metoksido (1 M) tirpalo metanolyje. Tuomet tirpalas maišomas ir virinamas su grižtamu šaldytuvu 2 val. Mišinį atšaldžius ir išgarinus, nuosėdos buvo gryninamos chromatografijos

kolonėlėje (eliuentas: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97:3). Išgarinus reikiamos frakcijos eliuentą, gauta 15 g (62,5%) N-[(dimetilamin)metilen]-2-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]-5-pirimidinamino (t.jung. 24).

5

b) 10 g tarpinio junginio 24 ir 150 ml sieros rūgšties (0,2 M) maišoma ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 4 val. Atšaldžius, mišinys neutralizuotas vandeniniu kalio karbonato tirpalu. Produktą ekstrahavus dichlorometanu, gautasis ekstraktas praplautas vandeniu, išdžiovintas, nufiltruotas ir išgarintas. Nuosėdos buvo gryninamos chromatografijos kolonėlėje (eliuentas: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2). Reikiamos frakcijos eliuentas išgarintas, nuosėdos kristalintos iš etilo acetato. Nufiltravus ir išdžiovinus produktą vakuumė 50°C temperatūroje, gauta 3,5 g (40,9%) 2-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]-5-pirimidinamino; l.t. 157,1°C (t.jung. 25).

c) Į maišomą 10 g tarpinio junginio 25, ištirpinto 100 ml N,N-dimetilacetamido, mišinį ledo vonioje sulašinta 4,8 ml fenilchlorformato. Po 2 val. maišymo kambario temperatūroje reakcijos mišinys supiltas į ledinį vandenį. Nufiltravus ir išdžiovinus nuosėdas vakuumė 50°C temperatūroje, gauta 7,7 g (54,3%) fenil[2-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]-5-piridinil] karbamato (t.jung. 26).

d) 7,7 g tarpinio junginio 26, 10 ml hidrazino monohidrato ir 60 ml 1,4-dioksano mišinys maišomas pernakt kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys supiltas į vandenį, nuosėdos nufiltruotos ir praplautos metanoliu. Produktas išgrynintas chromatografijos kolonėlėje (eliuentas: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 96:4). Reikiamos frakcijos eliuentas išgarintas, nuosėdos išmaišytos metanolyje, nufiltruotos ir išdžiovintos vakuumė 75°C temperatūroje, gauta 1,5 g (23,0%) N-[2-[4-(4-

metoksifenil)-1-piperazinil]-5-piridinil]hidrazin-karboksamido; l.t.>300°C (t.jung. 27).

5 e) 3 g tarpinio junginio 27; 3,7 g metanimidamido acetato ir 35 ml 1-butanolio maišoma ir virinama su grižtamu šaldytuvu, pernakt. Reakcijos mišinys atšaldytas, nuosėdos nufiltruotos, praplautos 2,2'-oksibispropanu bei išdžiovintos vakuume 70°C temperatūroje, ir gauta 2,0 g (62,9% 2,4-dihidro-4-[2-
10 [4-(metoksifenil)-1-piperazinil]-5-piridinil]-3H-1,2,4-, triazol-3-ono; l.t. 272,5°C (t.jung. 28).

8 pavyzdys

15 a) Mišinys iš 6-metoksi-3-piridinamino (0,2 mol) ir 2-chlor-N-(2-chloretil)etanamino hidroklorido (0,3 mol), ištirpintų 2-butanolyje, maišomas ir virinamas su grižtamu šaldytuvu. Dalimis (20 g/val.) pridėtas kalio karbonatas (0,7 mol) mišinys virintas su grižtamu
20 šaldytuvu 48 val., dar pridėta kalio karbonato (30 g) ir mišinys maišytas 48 val. Po to mišinys supiltas į vandenį, ekstrahuotas su CH₂Cl₂ ir atskirti sluoksniai. Išdžiovinus organinį sluoksnį, nufiltravus ir išgarinus, gauta 38 g (98%) 1-(6-metoksi-3-piridinil)
25 piperazino (t.jung. 29).

b) Tarpinio junginio 29 (0,2 mol) ir kalio karbonato (0,5 mol), ištirpintų N,N-dimetilacetamide (500 ml) mišinys išmaišytas kambario temperatūroje. Į jį
30 sulašinus 1-fluor-4-nitrobenzeno (0,24 mol), mišinys paliktas pernakt. Supylus mišinį į vandenį ir nufiltravus, gauta 16,3 g (30%) 1-(6-metoksi-3-piridinil)-4-(4-nitrofenil)piperazino (t.jung.30). Panašiai, tik panaudojant bis(2-metoksietil)eterio
35 tirpiklį, gauti:

1-(3-metoksifenil)-4-(5-nitro-2-piridinil)piperazinas (t.jung. 31);

5 2-[4-(3-metoksifenil)-1-piperidinil]-5-nitropiridinas; l.t. $147,3^{\circ}\text{C}$ (t.jung. 32) ir

1-(2-metoksifenil)-4-(5-nitro-2-piridinil)piperazinas; l.t. $130,8^{\circ}\text{C}$ (t.jung. 33).

10 c) Tarpinis junginys 30 (0,042 mol), ištirpintas N,N-dimetilformamide (500 ml) hidrinamas pernakt, esant Renėjaus nikelio katalizatoriui (6 g) 50°C temperatūroje. Išėikvojus 3 ekv. vandenilio katalizatorius nufiltruotas, o filtratas išgarintas. Sutrynus nuosėdas
15 su 2,2'-oksibispropanu, gauta 11,5 g (96%) produkto. Pavyzdys (0,5 g) buvo perkristalintas iš 2,2'-oksibispropano, ir gauta 0,3 g 4-[4-(6-metoksi-3-piridinil)-1-piperazinil]benzenamino, l.t. 150°C (t.jung. 34).

20

Panašiai buvo gauti:

25 6-[4-(3-metoksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinaminas; l.t. $110,6^{\circ}\text{C}$ (t.jung. 35);

6-[4-(3-metoksifenil)-1-piperidinil]-3-piridinaminas; l.t. $124,9^{\circ}\text{C}$ (t.jung. 36) ir

30 6-[4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinaminas; (t.jung. 37).

d) Tarpinio junginio 34 (0,025 mol) ir etilo 2-[(dimetilamin)metilen]hidrazinkarboksilato (0,075 mol), ištirpintų tetrahidrotiofeno 1,1-dioksido (10 ml),
35 mišinys buvo maišomas 5 val. 150°C temperatūroje. Pridėtas 2-propanolio/2,2'-oksibispropano 50/50 mišinys. Nufiltravus, praplovus ir išdžiovinus nuosėdas

gauta 6,5 g (74%) 2,4-dihidro-4-[4-[4-(6-metoksi-3-piridinil)-1-piperazinil]-fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-ono (t.jung. 38).

5 Panašiai buvo gauti:

2,4-dihidro-4-[6-[4-(3-metoksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 242,6°C (t.jung. 39);

10

2,4-dihidro-4-[6-[4-(3-metoksifenil)-1-piperidinil]-3-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; (t.jung. 40) ir

15

2,4-dihidro-4-[6-[4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; (t.jung. 41).

9 pavyzdys

20

a) 10 g 4-metoksi-3,5-dimetilbenzenamino hidrochlorido, 19,9 g N,N-bis(2-chloretil)-4-metilbenzolsulfonamido, 16,8 g natrio karbonato, 0,5 g kalio jodido ir 100 ml cikloheksanolio mišinys maišomas pernakt 150-160°C temperatūroje. Atšaldžius, reakcijos mišinys supiltas į vandenį. Produktas ekstrahuotas dichlormetanu. Ekstraktas praplautas vandeniu, išdžiovintas ir išgarintas. Nuosėdos išgrynintos silikagelio chromatografinėje kolonėlėje, naudojant trichlormetano eliuentą. Surinktos gryniosios frakcijos ir išgarintas tirpiklis. Iškristalinus nuosėdas iš 1-butanolio, gauta 10 g (50,4%) 4-(4-metoksi-3,5-dimetilfenil)-1-[4-metilfenil)sulfonil]piperazino; l.t. 174,2°C (t.jung. 42).

30

35

b) 77,6 g tarpinio junginio 42; 121,2 ml koncentruotos sieros rūgšties ir 140 ml vandens mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu pernakt. Pridėjus dar

30,4 g koncentruotos sieros rūgšties, mišinys toliau maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu pernakt. Reakcijos mišinys atšaldytas ir paveiktas natrio hidroksidu. Produktas ekstrahuotas dichlormetanu.
 5 Ekstraktas praplautas vandeniu, išdžiovintas, nufiltruotas ir nugarintas. Nuosėdos paverstos druska 2-propanolyje ir 2,2'-oksibispropane, veikiant druskos rūgštimi. Nufiltravus druską ir iškristalinius iš 2-propanolio, gauta 18,5 g 1-(4-metoksi-3,5-
 10 dimetilfenil)piperazino dihidrochlorido (t.jung. 43).

c) 14,1 g 1-fluor-4-nitrobenzolo, 26 g tarpinio junginio 43, 15 g natrio karbonato ir 272,2 ml dimetilsulfoksido maišoma 4 val. 60°C temperatūroje.
 15 Reakcijos mišinys atšaldytas ir supiltas į vandenį. Produktas ekstrahuotas metilbenzenu. Ekstraktas praplautas vandeniu, išdžiovintas ir nugarintas. Nuosėdos sutrintos su 2,2'-oksibispropanu. Nufiltravus ir iškristalinius produktą iš 2-propanolio, gauta 17,5 g
 20 (64,1%) 1-(4-metoksi-3,5-dimetilfenil)-4-(4-nitrofenil)piperazino; l.t. 135,3°C (t.jung. 44).

d) 15 g tarpinio junginio 44,1 ml tiofeno, ištirpinto metanolyje (4%), tirpalo ir 202,5 ml metanolio mišinys
 25 hidrinamas esant normaliam slėgiui ir 50°C temperatūrai bei 2 g paladžio anglies katalizatoriaus (10%). Išeikvojus apskaičiuotą kiekį vandenilio, katalizatorius nufiltruotas, o filtratas nugarintas. Nuosėdos paverstos druska 2-propanolyje, veikiant druskos rūgštimi. Nufiltravus ir išdžiovinus druską, gauta 15,7
 30 g (92,8%) 4-[4-(4-metoksi-3,5-dimetilfenil)-1-piperazinil]benzenamino dihidrochlorido; l.t. 289,5°C (t.jung. 45).

35 e) 65 g tarpinio junginio 45; 39,3 g (1-etoksietiliden)-hidrazinkarboksilinės rūgšties etilo esterio ir 100 ml tetrahidrotiofeno 1,1-dioksido

mišinys buvo maišomas 3 val. 120°C temperatūroje azoto atmosferoje. Atšaldžius mišinį pridėta 2-propanolio. Likusios neištirpusios medžiagos nufiltruotos ir išdžiovintos. Nuosėdos išgrynintos chromatografinėje kolonėlėje (eliuentas: CHCl₃/CH₃OH 99:1). Reikiamos frakcijos eliuentas išgarintas, nuosėdos iškristalintos iš 1,4-dioksano, ir gauta 36,75 g (44,9%) 2,4-dihidro-4-[4-[4-[4-metoksi-3,5-dimetilfenil)-1-piperazinil]fenil]-5-metil-3H-1,2,4-triazol-3-ono; l.t. 280,1°C (t. jung. 46).

B. Galutinių junginių gavimas

10 pavyzdys

2,4-dihidro-4-[6-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-ono (0,014 mol) ir natrio karbonato, ištirpintų metilbenzene (30 ml) ir N,N-dimetilformamide (70 ml), mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Pridėta, lašinant, 2-brom-1-(4-chlorfenil)-1-butanono (0,015 mol), ištirpinto trichlormetane (20 ml), mišinys maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val. vandens atskirtuvu. Mišinys neatvėsęs nufiltruotas, filtratas išgarintas. Nuosėdos išgrynintos chromatografiškai silikagelio kolonėlėje (eliuentas: CH₂Cl₂/CH₃OH 98/2). Grynosios frakcijos surinktos ir nugarintos. Perkristalinus nuosėdas iš 2-propanolio gauta 6 g (80%) (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[6-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-ono; l.t. 142,4°C (jung. 1).

Panašiai gauti:

(=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[5-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]-2-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 127,2°C (jung. 2);

- (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[4-[4-(5-metoksi-2-piridinil)-1-piperazinil]fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 165,1⁰C (jung. 3);
- 5
- (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-4-[6-[4-(3-metoksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 128,3⁰C (jung. 4);
- 10
- (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[6-[4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 195,6⁰C (jung. 5);
- 15
- (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[4-[4-(6-metoksi-3-piridinil)-1-piperazinil]fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 188,4⁰C (jung. 6);
- 20
- (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[6-[4-(3-metoksifenil)-1-piperidinil]-3-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 125,7⁰C (jung. 7);
- 25
- (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[6-[4-(5-metoksi-2-piridinil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 145,9⁰C (jung. 37);
- 30
- (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[4-(4-fenil-1-piperazinil)fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 180,7⁰C (jung. 39);
- 35
- (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-4-[6-[4-(2-chlorfenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. (jung. 41);
- (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[6-[4-(3-trifluormetil)fenil]-1-piperazinil]-3-

piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 126,7°C
(jung. 42);

5 (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-4-[6-[4-(3,5-dimetilfenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ono dihidrochloridas
(jung. 43);

10 (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-4-[6-[4-(3-etilfetil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ono dihidrochloridas
(jung. 44);

15 (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-4-[6-[4-(3,4-dimetoksifenil)-1-piperidinil]-3-piridinil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 107,7°C
(jung. 45) ir

20 (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-4-[6-[4-(3,4-dimetoksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ono dihidrochloridas;
l.t. 197,3°C (jung. 48).

11 pavyzdys

25 2,4-Dihidro-4-[2-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]-5-pirimidinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas (0,019 mol) ir N,N-dimetilformamidas (200 ml) sumaišyti. Į gautą mišinį sulašinta natrio bis(trimetilsilil)amido, ištirpinto tetrahidrofurane (1 M) (21 ml), tirpalo, esant N₂, tirpalas maišytas 3 min. kambario temperatūroje. Į jį sulašintas 2-brom-1-(4-chlorfenil)-1-butanono (0,021 mol), ištirpinto mažame kiekyje N,N-dimetilformamido, tirpalas ir gautasis mišinys maišytas 3 val. kambario temperatūroje. Mišinys supiltas į vandenį ir ekstrahuotas dichlormetanu. Organiniai sluoksniai praplauti vandeniu, išdžiovinti ir nugarinti. Likusi

30

35

medžiaga perkristalinta iš 1-propanolio. Nuosėdos nufiltruotos ir išdžiovintos vakuume 75°C temperatūroje, ir gauta 6 g (60%) (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[2-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]-5-pirimidinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; 5 l.t. 184,6°C (jung. 8).

12 pavyzdys

10 Į 5,4 g 1-[1-(4-brombenzoil)etil]-1,3-dihidro-3-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil]fenil]-2H-imidazol-2-ono, ištirpinto 500 ml tetrahidrofurano, atšaldytą (temp. -5°C) tirpalą buvo sulašinta 20 ml tris (metiletoksi)kalio hidroborato, ištirpinto tetra-
15 hidrofurano (1 M) tirpalo. Pamaišius 2 val. kambario temperatūroje, reakcijos mišinys praskiestas 1500 ml vandens ir toliau 2 val. maišytas. Nuosėdos nufiltruotos, praplautos vandeniu ir išdžiovintos. Produktas perkristalintas iš 1,4-dioksano. Nufiltravus
20 ir išdžiovinus produktą vakuume, gauta 3,4 dalys (64,5%) [A]+[B]-1-[2-(4-bromfenil)-2-hidroksi-1-metiletil]-1,3-dihidro-3-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil]fenil]-2H-imidazol-2-ono; l.t. 253,8°C (jung. 9);

25

Panašiai gauti:

(=)-(R*,R*)-2-[2-(3,4-dichlorfenil)-2-hidroksi-1-metiletil]-2,4-hidroksi-4-[4-[4-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-1-piperazinil]fenil]-5-metil-3H-
30 1,2,4-triazol-3-ono hemihidratas; l.t. 184,9°C (jung. 10).

1-[2-(4-chlorfenil)-2-hidroksi-1-metiletil]-1,3-
35 dihidro-3-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil]fenil]-4-metil-2H-imidazol-2-onas; l.t. 245,7°C (jung. 11);

1-[2-(4-chlorfenil)-2-hidroksi-1-metiletil] -1,3-dihidro-3-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil] fenil] -2H-imidazol-2-onas; l.t. 252,8⁰C (jung. 12);

(=)-2-[1-[(4-bromfenil)hidroksimetil] -1-metil-propil] -2,4-dihidro-4-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil] fenil] -5-metil-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 215,1⁰C (jung. 13);

(=)-2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -2,4-dihidro-4-[6-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 231,7⁰C (jung. 14);

(=)-(RR,SS)-2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -2,4-dihidro-4-[4-[4-(5-metoksi-2-piridinil)-1-piperazinil] -3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 208,5⁰C (jung. 15);

(=)-(R*,R*)-2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -2,4-dihidro-4-[6-[4-(3-metoksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 203,8⁰C (jung. 16);

(=)-(R*,R*)-2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -2,4-dihidro-4-[6-[4-(2-metoksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 199,3⁰C (jung. 17);

(=)-(R*,R*)-2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -2,4-dihidro-4-[6-[4-(3-hidroksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 240,8⁰C (jung. 18);

formulės junginiai neslopina nei vienos šių rūšių: *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter sputorum*, *Vibrio spp.*, *Staphylococcus aureus* ir *Escherichia coli*, testuotų iki 10^{-5} M koncentracijų.

Svarbi siūlomų junginių ypatybė yra tai, kad jų slopinantis *H. pylori* poveikis išlieka ir esant žemesniam už neutralų pH. *In vitro* aktyvumas, kai pH žemas, leidžia manyti, kad junginys nėra stipriai paveikiamas *in vivo* rūgštinėje skrandžio aplinkoje.

Tuo būdu, išradimo junginius galima laikyti vertingais terapiniais vaistais, kurie skiriami gydant šilta-
kraujus gyvūnus, ypač žmones, sergančius *Helicobacter* sukeltomis ligomis ir negalavimais. Minėtos ligos ir negalavimai yra gastritas, skrandžio opa, dvylikapirštės žarnos opa ir skrandžio vėžys.

Atsižvelgiant į naudingas, slopinančias *Helicobacter*, savybes, išradimo junginiams gali būti suteikta farmakologiškai įvairi, tinkama vartojimui, vaistų forma. Gaminant farmacines kompozicijas pagal šį išradimą, kurio nors junginio veiklusis kiekis, kaip aktyvi sudėtinė dalis, papildomai pridedamų bazių ar rūgščių druskų pavidale, yra sujungiamas tam tikru santykiu su farmaciškai priimtiniu nešikliu, kuris priklausomai nuo skiriamo vartojimo pobūdžio gali būti įvairiausių formų. Pageidautina, kad šios farmacinės kompozicijos būtų vienkartinės dozės, tinkamos vartoti per burną, per tiesiąją žarną ar injekcijoms. Pavyzdžiui, ruošiant kompoziciją vartojimui per burną, gali būti panaudojama bet kuri įprastinė farmacinė terpė, kaip antai, vanduo, glikoliai, aliejai, alkoholiai ir pan., jei bus skystojo pavidalo geriami preparatai, t.y. suspensijos, sirupai, mikstūros ir tirpalai; arba kietųjų nešiklių pavidalo, t.y.

krakmolai, cukrūs, kaolinai, tepalai, rišančios medžiagos, dezintegruojantys reagentai ir pan. miltelių, piliulių, kapsulių ir tablečių atveju. Dėl vartojimo paprastumo tinkamiausia vienkartinės dozės geriamų vaistų forma yra tabletės ir kapsulės. Tuomet, suprantama, yra naudojami kietieji farmaciniai nešikliai. Parenteralinių kompozicijų atveju nešiklis paprastai esti sterilus vanduo, bent jau didžiaja dalimi, nors galima pridėti kitų sudėtinių dalių, pvz., tirpumui padidinti. Švirkščiami tirpalai, pavyzdžiui, gali būti gaminami, naudojant nešiklį iš druskos tirpalo, gliukozės tirpalo ar druskos ir gliukozės tirpalų mišinio. Taipgi gali būti paruoštos švirkščiamos suspensijos, panaudojant tinkamus skystuosius nešiklius, suspendavimo reagentus ir pan.

Ruošiant farmacines kompozicijas vandens tirpalo pavidalu, mažai tirpstantys I formulės junginiai paverčiami druska, arba gali būti pridedamas su vandeniu besimaišantis ir fiziologiškai priimtinas papildomas tirpiklis, pvz., dimetilsulfoksidas ir pan., arba I formulės junginiai ištirpinami kartu su tinkamu nešikliu, pvz., ciklodekstrinu (CD) ar ypač jo dariniu, kaip antai, ciklodekstrino dariniu, aprašytu JAV patente Nr. 3459731, EP-A-149.197 (1985 07 24), EP Nr.Nr. 197571 (1986 10 15), 4535152 ar WO 90/12035 (1990 10 18). Kaip taisyklė, šiuose dariniuose esama α -, β - ar γ -CD, kur viena ar dvi hidroksilo grupės yra pakeistos C_{1-6} alkilu, ypač metilu, etilu ar izopropilu; hidroksi C_{1-6} alkilu, ypač hidroksietilu, hidroksi-propilu ar hidroksibutilu; karboksi C_{1-6} alkilu, ypač karboksimetilu ar karboksietilu; C_{1-6} alkilarbonilu, ypač acetilu; C_{1-6} alkiloksikarbonil C_{1-6} alkilu; karboksi C_{1-6} alkiloksi C_{1-6} alkilu, ypač karboksimetoksipropilu ar karboksietoksipropilu ar C_{1-6} alkilkarboniloksi C_{1-6} alkilu, ypač 2-acetiloksipropilu. Kaip kompleksonai ir/ar pagerinantys tirpumą itin vertingi yra β -CD, 2,6-

14 pavyzdys

Natrio sulfito (keli kristalai) pridedama į vandeninį vandenilio bromido rūgšties 48% tirpalą (100 ml) iki išnyks spalva. Pridėta (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[5-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]-2-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-ono (0,0047 mol), tirpalas maišomas ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Mišinys supiltas į vandenį ir neutralizuotas NH_4OH . Nuosėdos nufiltruotos ir išdžiovintos. Gautoji medžiaga gryninama chromatografiškai silikagelio kolonėlėje (eliuentas: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Surinkus ir nugarinus grynąsias frakcijas, gauta 2,2 g (90%) produkto. Pavyzdys (1 g) buvo kristalizuotas iš $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$, ir gauta 0,7 g (=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[5-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil]-2-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-ono; l.t. $185,6^\circ\text{C}$ (jung. 24).

Panašiai buvo gauti:

(=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[6-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. $185,2^\circ\text{C}$ (jung. 25);

25

(=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[2-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil]-5-pirimidinil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. $195,3^\circ\text{C}$ (jung. 26);

30

(=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[4-[4-(5-hidroksi-2-piridinil)-1-piperazinil]fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. $193,3^\circ\text{C}$ (jung. 27);

35

(=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[6-[4-(3-hidroksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-

3H-1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 103,1⁰C (jung. 28)
ir

(=)-2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[6-
5 [4-(2-hidroksifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-
3H-1,2,4-triazol-3-onas; (jung. 29).

15 pavyzdys

10 Į 25 g boro tribromido ir 100 ml dichlormetano mišinį
sulašinta 6,1 g 1-[1-(4-chlorbenzoil)etil]-1,3-dihidro-
3-[4-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]fenil]-4-metil-
2H-imidazol-2-ono, ištirpinto 200 ml dichlormetano,
tirpalo (temperatūra < 10⁰C). Pamašius 2 val. reakcijos
15 mišinys supiltas į NH₄OH ir ledo mišinį. Tuomet pridėta
300 ml dichlormetano ir gautasis mišinys maišytas 1
val. Organinis sluoksnis atskirtas, išdžiovintas,
nufiltruotas ir nugarintas. Likusi medžiaga buvo
gryninama chromatografiškai (silikagelis; CH₂Cl₂/CH₃OH
20 99:1). Reikiamos frakcijos eliuentas išgarintas, o
likusi medžiaga sutrinta metanolyje. Nufiltravus ir
išdžiovinus produktą gauta 4,3 g (72,3%) 1-[1-(4-
chlorbenzoil)etil]-1,3-dihidro-3-[4-[4-(4-hidroksife-
nil)-1-piperazinil]fenil]-4-metil-2H-imidazol-2-ono;
25 l.t. 229,7⁰C (jung. 30).

Panašiai buvo gautas:

2,4-dihidro-4-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1-pipera-
30 zinil]fenil]-2-[1-(4-metoksibenzoil)etil]-3H-
1,2,4-triazol-3-onas; l.t. 204,5⁰C (jung. 35).

16 pavyzdys

35 2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-2,4-dihidro-4-[4-[4-(4-
hidroksi-fenil)-1-piperazinil]fenil]-3H-1,2,4-triazol-
3-ono (0,009 mol) ir benziltriethylamonio chlorido (0,25

g), ištirpintų dichlormetane (150 ml), mišinys buvo maišomas. Pridėjus 25%-ų natrio hidroksido tirpalo (50 ml), gautas mišinys maišomas 10 min. Pridėjus dimetilo sulfato (0,015 mol), mišinys maišytas kambario temperatūroje 1 val. Mišinys praskiestas vandeniu (100 ml) ir atskirtas. Organinis sluoksnis praplautas vandeniu ir išdžiovintas. Likusi medžiaga išgryninta chromatografiškai silikagelio kolonėlėje (eliuentas: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Surinkus ir nugarinus grynąsias frakcijas gauta 4,3 g produkto. Ši frakcija išgryninta chromatografinėje kolonėlėje CHIRACEL OD R (1 kg) (eliuentas: $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Surinkus ir nugarinus grynąsias frakcijas, gauta 0,9 g (+)-(A)-2-[1-(4-chlorbenzoi)propil]-2,4-dihidro-4-[4-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil]fenil]-3H-1,2,4-triazol-3-ono; l.t. $199,6^\circ\text{C}$; $[\alpha]^{20}=163,01^\circ\text{C}$ (jung. 31).

17 pavyzdys

(=)-(R*, R*)-2-[2-(2,4-dichlorfenil)-2-hidroksi-1-metiletil]-2,4-dihidro-4-[4-[4-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-1-piperazinil]-fenil]-5-metil-3H-1,2,4-triazol-3-ono monohidratas (1,5 g) buvo išgrynintas chromatografinėje kolonėlėje CHIRACEL OD R (1 kg) (eliuentas: n.heksanas/2-propanolis 80/20). Surinktos ir nugarintos gryniosios frakcijos. Likusi medžiaga kristalizuota iš 2-propanolio, ir gauta 0,5 g (+)-(R*, R*)-2-[2-(2,4-dichlorfenil)-2-hidroksi-1-metiletil]-2,4-dihidro-4-[4-[4-(4-hidroksi-3,5-dimetilfenil)-1-piperazinil]fenil]-5-metil-3H-1,2,4-triazol-3-ono dihidrato; l.t. $123,5^\circ\text{C}$; $[\alpha]^{20}=+28,2^\circ\text{C}$ (jung. 32).

18 pavyzdys

(=)-4-[4-[4-[4-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oksi]fenil]-1-piperazinil]-fenil]-2,4-dihidro-2-[2-hidroksi-2-[4-(trifluormetoksi)fenil]etil]-5-metil-3H-1,2,4-

triazol-3-onas (0,0043 mol) ištirpintas dichlormetane (100 ml) maišant. Pridėta tetrabutylamonio fluorida, ištirpinto tetrahidrofurane (0,0045 mol), tirpalo ir gautasis mišinys 15 min. maišytas kambario temperatūroje. Pridėjus vandens, mišinys buvo maišytas dar 30 min. Nuosėdas nufiltravus, išdžiovinus ir perkristalinius iš n-butanolio gauta 1,1 g (58,2%) (=)-2,4-dihidro-4-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil] fenil] -2-[2-hidroksi-2-[4-(trifluormetoksi)fenil] etil] -5-metil-3H-1,2,4-triazol-3-ono; l.t. 230,6°C (jung. 36).

19 pavyzdys

2-(chlordinmetilsilil)-2-metilpropano (0,011 mol), ištirpinto dichlormetane (20 ml), tirpalo pridėta į maišomą 2-[1-(4-brombenzoil)etil] -2,4-dihidro-4-[4-[4-(4-hidroksifenil)-1-piperazinil] fenil] -3H-1,2,4-triazol-3-ono (0,009 mol), ištirpinto piridine (20 ml), tirpalą azoto atmosferoje. Toliau maišyta visą savaitę kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys išgarintas, o nuosėdos ištirpintos dichlormetane. Šis tirpalas išgrynintas chromatografiškai kolonėlėje su silikagelio stikliniu filtru (eliuentas: dichlormetanas). Gynosios frakcijos surinktos, o tirpiklis išgarintas. Nuosėdos (3,5 g) perkristalintos iš etilo acetato. Nufiltravus ir išdžiovinus produktą gauta 2,7 g (45%) 2-[1-(4-brombenzoil)etil] -4-[4-[4-[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]-oksi] fenil] -1-piperazinil] fenil] -2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ono; l.t. 177,8°C (jung. 47).

C. Farmakologinis pavyzdys

Slopinančio *Helicobacter* bakterijas išradimo junginių veikimo įvertinimas, atliekant in-vitro testavimo procedūras.

Testuojamųjų junginių veiklumas, slopinant *Helicobacter*

Testuojamųjų junginių veiklumas, slopinant *Helicobacter pylori*, buvo nustatytas įprastu būdu 5 *H.pylori* klinikiškiams kamienams. Mažiausia slopinanti (minimali inhibuojanti) koncentracija (MIC) nustatoma matuojant *H.pylori* ureazės aktyvumą, kai augančios bakterijų kultūros paveikiant antimikrobiniais reagentais. Testuojamuosius junginius ištirpinus DMSO (dimetilsulfoksidas) gauta 10^{-3} M koncentracija. Su DMSO tirpikliu taip pat pagaminta 10^{-4} M koncentracija. Šių tirpalų 10 l kiekiai pipete sulašinti į Repli-lėkštelių (R Sterilin) lovelius. Kiekvienoje Repli-lėkštelėje buvo kontroliniai loveliai su grynu DMSO. Palyginimui į kiekvieną testų seriją įtraukti ampicilino ((+)-6-[2-(amin-2-fenilacetil)-amin]-3,3-dimetil-7-okso-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0.] heptan-2-karboksilinės rūgšties trihidratas) ir metronidazolo (2-metil-5-nitro-1H-imidazol-1-etanolis) junginiai. (Galutinės šių junginių koncentracijos buvo 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} ir 10^{-8} M). Iki panaudojimo testavimo plokštės laikomos 4°C temperatūroje. Penki *H.pylori* izoliatai buvo papildomi subkultūra 10% kraujo agare kas 2 ar 3 dienas. Bakterijos auginamos 37°C temperatūroje atmosferoje, sudarytoje iš 5% deguonies, 10% CO₂ ir 85% azoto. *Helicobacter pylori* suspensijos užsėjimui gaminamos Brain-heart bulijone, ir paruoštos taip, kad esant 530 nM, absorbcija būtų $1,5 \pm 0,3$.

Šviežiai pagaminto 10% kraujo agaro, kuris prieš tai buvo laikomas 45°C temperatūroje, 1 ml kiekiai pridėti į testavimo plokščių lovelius, tuo būdu praskiedžiant testuojamuosius junginius iki 10^{-5} ir 10^{-6} M. Terpei atvėsus, bakterinės suspensijos 10 l kiekiai pipete supilti ant agaro paviršiaus. Plokštės 48 val. inkubuotos 37°C temperatūroje, esant aukščiau aprašytai mikroaerofilinei atmosferai. Kad būtų lengviau

analizuoti plokštes ir nekiltų abejonių, jog tikrai užaugo *H.pylori*, buvo pasinaudota būdinga šiai rūšiai savybe, labai stipriu ureazės aktyvumu. Po 48 val. inkubavimo ureazės buljono 1 ml kiekiai atsargiai perkelti į kiekvieną Repli-lėkštelės lovelį, ir plokštės inkubuotos dar 2 val. 37°C temperatūroje. Kiekvieno lovelio skysčio 100 l pavyzdžiai perkelti pipete į 96-ių skyrelių plokštę, skirtą mikroskiedimui. Augant *H.pylori* buvo stebima purpurinė, nesant augimo - geltonai-oranžinė spalva. Tokiu būdu pasirinktas galutinis reakcijos taškas, leidžiantis nustatyti slopinantį poveikį. Visi junginiai, kuriems nustatytas kurių nors testuotų koncentracijų slopinantis veikimas, buvo testuojami dar kartą, panaudojant daugiau skiedimų, įgalinančių įvertinti MIC, bei testuojant platesnį spektrą bakterijų rūšių.

Lent. 1 pateikti apibendrinantys MIC reikšmių duomenys, gauti ištyrus išradimo junginių rinkinį, taikant aukščiau aprašytas procedūras.

1 lentelė

Jung. Nr.	MIC (M)	Jung. Nr.	MIC (M)
1	0,1	25	0,1
2	10	26	0,1
3	0,1	27	0,1
4	0,01	28	0,01
5	0,1	29	0,1
6	0,1	30	1
7	0,1	31	1
8	0,1	32	1
9	1	33	1
10	1	34	1/0,1
11	1	35	10
12	0,1	36	10
13	0,1	37	0,1

Jung. Nr.	MIC (M)	Jung. Nr.	MIC (M)
14	0,1	38	0,1
15	0,1	39	1/0,1
16	0,1/0,01	40	0,1
17	0,1	41	1/0,1
18	0,1/0,01	42	1/0,01
19	0,1/1	43	1/0,1
20	0,1/0,01	44	1/0,1
21	0,1	45	0,01
22	1	46	1/0,1
23	1	47	1
24	1/0,1	48	<0,001

D. Kompozicijų pavyzdžiai

5 "Veiklioji sudėtinė dalis" (v.s.d.) - šiuose pavyzdžiuose vartojamas terminas, reiškiantis junginį, apibūdinamą I formule, jo druską, gautą pridėjus farmaciškai tinkamą rūgštį, bei stereoizomera.

20 pavyzdys: GERIAMIEJI LAŠAI

10 500 g v.s.d. ištirpinta 0,5 l 2-hidroksipropiono rūgšties ir 1,5 l polietilenglikolio 60~80°C temperatūroje. Atvėsinus iki 30~40°C, pridėta 35 l polietileno glikolio ir mišinys gerai išmaišytas. Tuomet pridėta 15 1750 g sacharino natrio druskos, ištirpintos 2,5 l gryninto vandens ir, maišant, pridėta 2,5 l reikiamo iki 50 l kiekio kakavos aromato ir polietileno glikolio. Taip gauti geriamieji lašai, turintys 10 mg/ml v.s.d. Tirpalas išpilstytas į tinkamas talpas.

21 pavyzdys: KAPSULĖS

20 20 g v.s.d., 6 g natrio laurisulfato, 56 g krakmolo, 56 g laktozės, 0,8 g koloidinio silicio dioksido ir 1,2 g 25 magnio stearato buvo energingai išmaišyta. Po to

gautasis mišinys išpilstytas į 1000 tinkamo kietumo želatinines kapsules, kurių kiekvienoje esama 20 mg veikliosios sudėtinės dalies.

5 **22 pavyzdys: PLĖVELE PADENGOTOS TABLETĖS**

Tablečių gavimas

100 g v.s.d., 570 g laktozės ir 200 g krakmolo mišinys
 10 gerai išmaišytas, sudrėkintas 5 g natrio dodecilsulfato
 ir 10 g polivinilo pirolidono, ištirpintų 200 ml
 vandens, tirpalu. Šlapias miltelių mišinys buvo
 košiamas, džiovinamas ir dar sykį košiamas. Tuomet
 pridėta 100 g mikrokristalinės celiuliozės ir 15 g
 15 hidrinto augalinio aliejaus. Viskas gerai išmaišyta,
 supresuota į tabletes. Taip gauta 10.000 tablečių,
 turinčių po 10 mg veikliosios sudėtinės dalies.

Padengimas

20 Į 10 g metilceliuliozės, ištirpintos 75 ml denatūruoto
 etanolio, tirpalą pridėta 5 g etilceliuliozės,
 ištirpintos 150 ml dichlormetane, tirpalo. Tuomet
 pridėta 75 ml dichlormetano ir 2,5 ml 1,2,3-
 25 propantriolio. 10 g lydyto polietileno glikolio
 ištirpinta 75 ml dichlormetano. Pastarasis tirpalas
 sujungtas su ankstesniu, ir tada pridėta 2,5 g magnio
 oktadekanoato, 5 g polivinilo pirolidono ir 30 ml
 koncentruotos spalvą turinčios suspensijos. Viskas
 30 homogenizuota. Tabletės padengtos šiuo mišiniu
 specialiaame padengimo aparate.

23 pavyzdys: TIRPALAS INJEKCIJOMS

35 1,8 g metil-4-hidroksibenzoato ir 0,2 g propil-4-
 hidroksi-benzoato ištirpinta 0,5 l verdančio vandens
 injekcijoms. Atvėsinus iki maždaug 50°C, į jį, maišant,

pridėta 4 g pieno rūgšties, 0,05 g propileno glikolio ir 4 g v.s.d. Atšaldžius tirpalą iki kambario temperatūros ir papildžius reikiamu vandens injekcijoms kiekiu iki 1 l, gautas tirpalas, turintis 4 mg/ml v.s.d. Tirpalas sterilizuotas filtruojant, po to išpilstytas į sterilias talpas.

24 pavyzdys: MEDICININĖS ŽVAKUTĖS

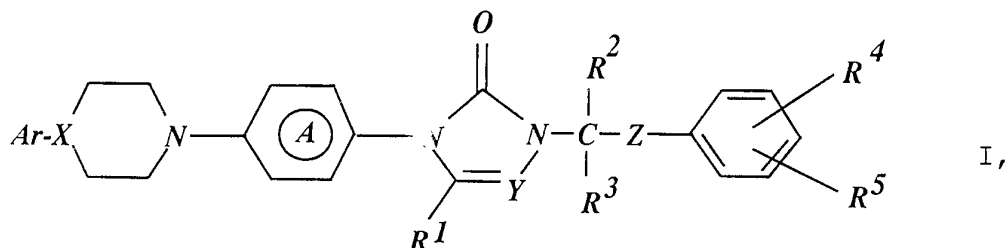
3 g v.s.d. ištirpinta 3 g 2,3-dihidroksibutano rūgšties, ištirpintos 25 ml polietileno glikolyje 400, tirpale. Kartu suldyta 12 g paviršiaus aktyvios medžiagos ir reikiamas iki 300 g kiekis trigliceridų. Pastarasis mišinys gerai sumaišytas su ankstesniuoju tirpalu. Šis mišinys supiltas į formas, esant 37-38°C temperatūrai, ir gauta 100 žvakučių turinčių po 30 mg/ml v.s.d.

25 pavyzdys: MIKSTŪRA SU CIKLODEKSTRINU

100 ml propileno glikolio paveiktas 3,76 ml koncentruotos HCl, išmaišytas ir truputį pašildytas. Pridėjus g 10 v.s.d. maišoma iki homogeninio pavidalo. Atskirame inde 400 g hidroksipropil-β-ciklodekstrinas ištirpinamas 400 ml distiliuoto vandens. Tirpalas su veikliąja sudėtine dalimi lėtai supilamas, maišant, į ciklodekstrino tirpalą. Pridedamas sorbitolio tirpalas (190 ml) ir maišoma iki homogeninio pavidalo. Į mišinį pridedama sacharino natrio hidrato druskos (0,6 g), ištirpintos 50 ml distiliuoto vandens. Pridedami skonio priedai, mišinio pH (apie 1,7) nustatomas lygus 2,0±0,1, naudojant 10 N NaOH. Gautasis tirpalas yra skiedžiamas distiliuotu vandeniu iki 1 l. Farmacinė dozuota forma gaunama filtruojant pastarąjį tirpalą ir išpilstant į atitinkamas talpas, pvz., 100 ml stiklo butelius su užsukamais kamščiais.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginio, kurio formulė yra I:



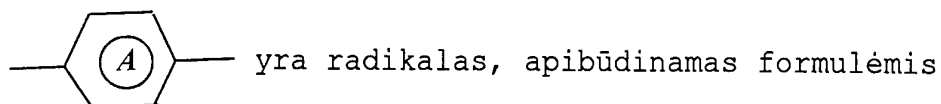
10 kurioje X ir Y kiekvienas nepriklausomai reiškia CH ar N;

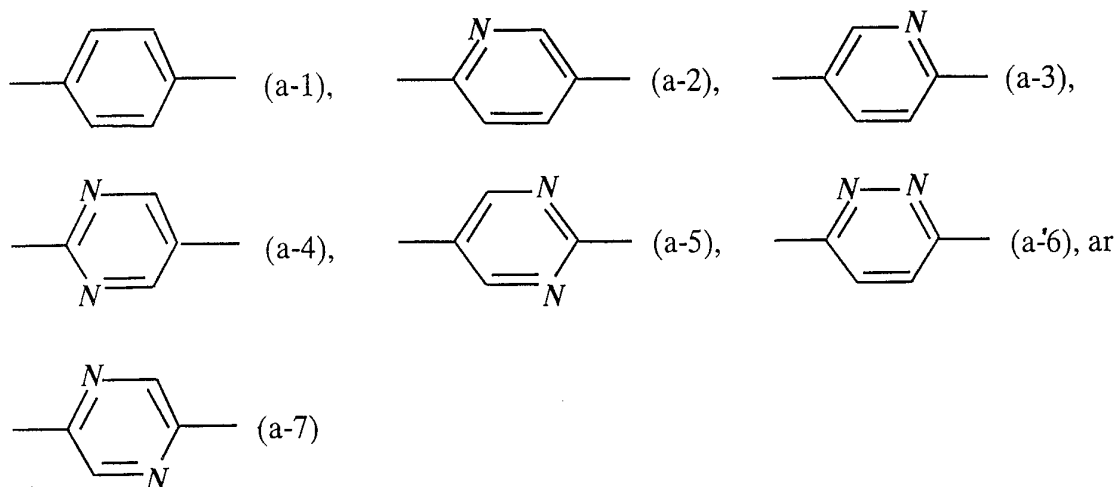
R^1 , R^2 ir R^3 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis ar C_{1-4} alkilas;

15 R^4 ir R^5 kiekvienas nepriklausomai yra vandenilis, halogenas, C_{1-4} alkilas, C_{1-4} alkiloksilas, hidroksilas, trifluormetilas, trifluormetiloksilas ar difluormetiloksilas;

20 Z yra $C=O$ ar $CHOH$; ir

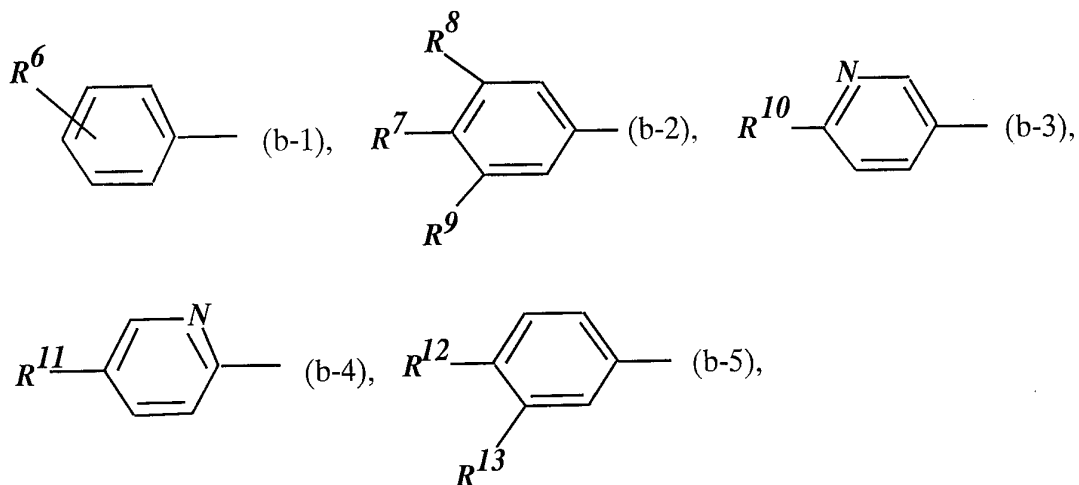
Ar yra fenilas, pasirinktinai pakeistas ne daugiau kaip trimis pakaitais, parinktais iš hidroksilo, C_{1-4} alkilo, C_{1-4} alkiloksilo, halogeno, trifluormetilhalogeno, $triC_{1-4}$ alkilsililoksilo, nitro, amino ir ciano grupių, arba piridinilo, pakeisto hidroksilu ar C_{1-4} alkiloksilu; ir





arba jo druskos, gautos paveikus farmaciškai priimtina
 rūgštimi, arba jo stereoizomero panaudojimas *Helicobacter*
 sukeltų ligų gydymui skirtų medikamentų
 15 gamybai.

2. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t
 i s t u o, kad minimas junginys turi I formulę, kurioje
Ar yra radikalas, apibūdinamas formulėmis:



35 kuriose R^6 , R^7 , R^{10} , R^{11} , R^{12} ir R^{13} kiekvienas
 nepriklausomai yra hidroksilas ar C_{1-4} alkiloksilas; ir
 R^8 ir R^9 yra C_{1-4} alkilas.

3. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad minimas junginys turi I formulę,
kurioje

5



yra radikalas, apibūdinamas formulėmis
a-1, a-2 ar a-3.

10

4. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad minimas junginys turi I formulę,
kurioje R^2 yra C_{1-4} alkilas; R^4 yra halogenas, pakeistas
para padėtyje; ir R^1 , R^3 bei R^5 yra vandenilis.

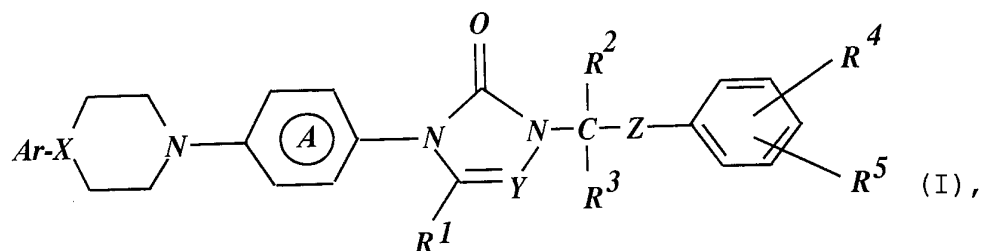
15

5. Panaudojimas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n -
t i s tuo, kad minimas junginys turi I formulę,
kurioje Ar yra hidroksifenilas, metoksifenilas,
dimetoksifenilas, C_{1-4} alkilfenilas, diC_{1-4} alkilfenilas ar
metoksipiridinilas.

20

6. Farmacinė kompozicija, sudaryta iš farmaciškai
priimtino nešiklio ir aktyvaus ingrediento, terapiškai
veiksmingo kiekio, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad
aktyvus ingredientas yra junginys, turintis I formulę:

25



30

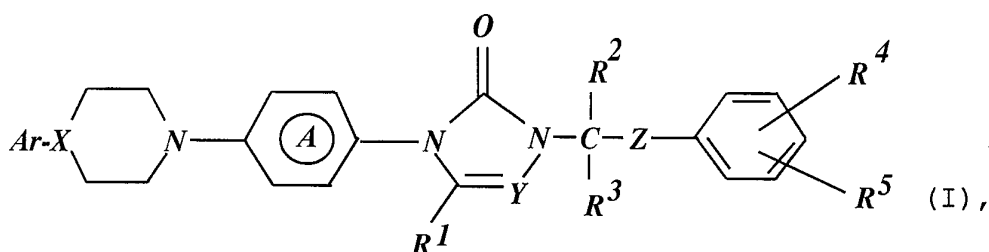
kurioje X, Y, $R^1 - R^5$, Z, Ar ir  yra tokie,
kaip apibrėžta 1 punkte, su sąlyga, kad Ar nėra 4-
hidroksifenilas, 3- C_{1-4} alkil-4-hidroksifenilas ar 3,5-
 diC_{1-4} alkil-4-hidroksifenilas, kai $X=N$ ir 

35

yra formulę a-1 turintis radikalas; jo druska, gauta paveikus farmaciškai tinkama rūgštimi, ar stereoizomeras.

7. Farmacinės kompozicijos pagal 6 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad farmacinę kompoziciją gauna visiškai sumaišant terapiškai veiksmingą apibrėžto 6 punkte junginio kiekį su farmaciniu nešikliu.

8. Junginys, turintis I formulę:



kurioje X, Y, $R^1 - R^5$, Z, Ar ir yra apibrėžti 1 punkte, su sąlyga, kad Ar nėra 4-hidroksifenilas, 3- C_{1-4} alkil-4-hidroksifenilas, 3,5-di C_{1-4} alkil-4-hidroksifenilas ar 4-metoksifenilas,

kai X=N ir yra formulės a-1 radikalas; jo druska, gauta paveikus farmaciškai tinkama rūgštimi, ar stereoizomeras.

9. Junginys pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis yra

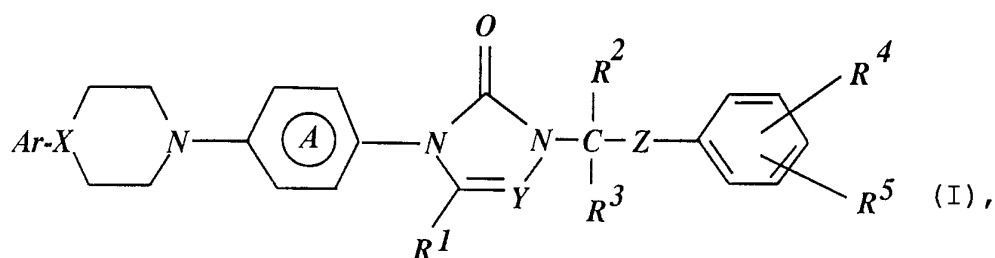
- [1-(4-chlorbenzoil)propil] -2,4-dihidro-4-[6-[4-(4-metoksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -3H-1,2,4-triazol-3-onas;
- 5 2-[1-(4-chlorbenzoil)propil] -2,4-dihidro-4-[6-[4-(3-hidroksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -3H-1,2,4-triazol-3-onas;
- 10 2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -2,4-dihidro-4-[6-[4-(3-hidroksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -3H-1,2,4-triazol-3-onas;
- 15 2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -2,4-dihidro-4-[4-[4-(6-metoksi-3-piridinil)-1-piperazinil] fenil] -3H-1,2,4-triazol-3-onas;
- 20 2-[1-(4-chlorbenzoil)propil] -4-[6-[4-(3-metoksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas;
- 25 2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -2,4-dihidro-4-[6-[4-(3-metoksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -3H-1,2,4-triazol-3-onas;
- 30 2-[1-(4-chlorbenzoil)propil] -4-[6-[4-(3,4-dimetoksifenil)-1-piperidinil] -3-piridinil] -2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas;
- 35 2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -2,4-dihidro-4-[4-[4-(6-metoksi-2-piridinil)-1-piperazinil] fenil] -3H-1,2,4-triazol-3-onas;
- 2-[1-[(4-chlorfenil)hidroksimetil] propil] -4-[6-[4-(3,4-dimetoksifenil)-1-piperazinil] -3-piridinil] -2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas; ir

2-[1-(4-chlorbenzoil)propil]-4-[6-[4-(3,4-dimetok-sifenil)-1-piperazinil]-3-piridinil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-onas,

5 jo druska, gauta paveikus farmaciškai priimtina rūgš-timi, ar stereoizomeras.

10. Junginio, turinčio I formulę:

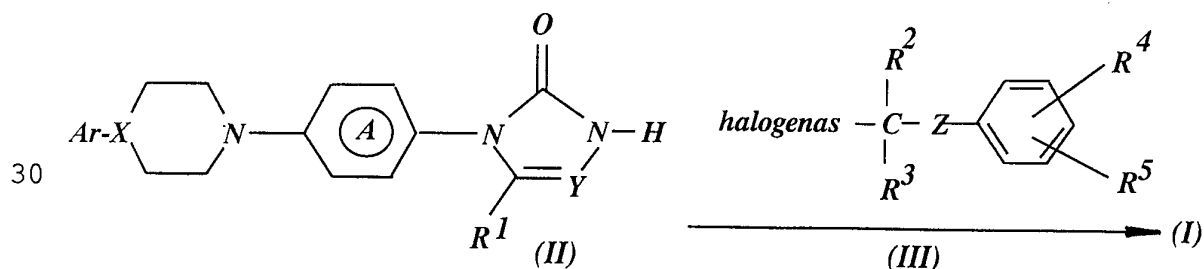
10



20

kurioje Ar, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Z ir  yra tokie, kaip apibrėžta 1 punkte, b e s i s k i - r i a n t i s tuo, kad junginį gauna N-alkilinant tarpinį junginį, turintį II formulę, reagentu, turinčiu III formulę,

25



inertiškame reakcijos atžvilgiu tirpiklyje, esant bazei; toliau, jei reikia, paverčia I formulės junginius vienas kitu pagal žinomas funkcinių grupių transformavimo procedūras; paverčia I formulės junginius jų druskomis, veikiant farmaciškai tinkama rūgštimi; ar priešingai, paverčia jų druskas laisvomis bazėmis, veikiant šarmu; ir/ar gauna jų stereoizomerus.