

(19)



(10) **LT 3950 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3950**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 403/02**

(21) Paraiškos numeris: **IP1625**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 16**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 05 27**

(60) SU duomenys: **SU 4355784, 1988 05 20**

(31, 32, 33) Prioritetas: **56021, 1987 06 01, US**

(72) Išradėjas:

**Alfons Herman Margareth Raeymaekers, BE
Josephus Ludovicus Hubertus van Gelder, BE
Eddy Jean Edgard Freyne, BE
Marc Gaston Venet, FR**

(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:

(1H-azol-1-ilmetil)pakeistų benzotriazolo darinių gavimo būdas

(57) Referatas:

Aprašytas (1H-azol-1-ilmetil)-pakeistų benzotriazolo darinių gavimo būdas, o gauti junginiai pasižymi estrogenų biosintezę inhibuojančiomis savybėmis.

Daugybė azolo darinių yra žinomi ir naudojami kaip priešgrybeliniai agentai. Neseniai žurnale *Biochemical Pharmacology*, **34**, 1087, (1985) buvo paskelbta, kad imidazolų klasės medžiagos mikonazolas, klotrimazolas ir ketokonazolas, turintys platų aktyvumo prieš įvairias mieles, dermatofitus ir dimorfinius grybelius spektrą, inhibuoja enzimo aromatazės veikimą.

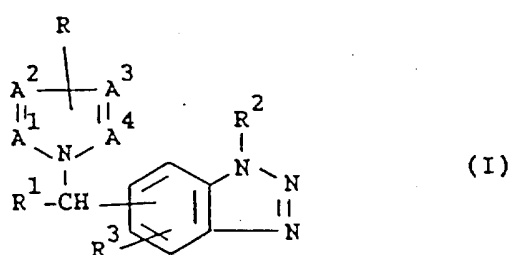
Giminingi azolo dariniai aprašyti JAV patentuose Nr. 4 602 025 ir Nr. 4 609 666 bei paskelbtoje paraiškoje Europos patentui 0 165 781, kuriuose nurodoma, kad jie inhibuoja aromatazę ir gali būti naudingi nuo estrogeno priklausančioms ligoms gydyti.

JAV patente Nr. 4 410 539 aprašoma dar keletas (1H-imidazol-1-ilmetil)-pakeistų indolo darinių, kurie gali būti naudojami kaip tromboksano sintetazės inhibitoriai.

Šiame išradime aprašomi junginiai skiriasi nuo minėtų junginių tuo, kad jie būtinai turi benzotriazolo grupę ir gali inhibuoti enzimo aromatazės veikimą.

Todėl šiame išradime aprašomus junginius galima sėkmingai naudoti žinduolių ligoms, susijusioms su estrogeno hormono veikla, gydyti ir profilaktiškai užkirsti joms kelią.

Šis išradimas siejamas su benzotriazolo dariniais, turinčiais formulę



farmacijai priimtiniomis jų su rūgštimis sudatytomis druskomis ir jų stereoizomerinėmis formomis, kur

$A^1 = A^2 - A^3 = A^4$ yra divalentis radikalas, aprašomas formule



R yra vandenilis arba C_{1-6} -alkilas;

R^1 yra vandenilis, C_{1-10} -alkilas, C_{3-7} -cikloalkilas, Ar^1 , Ar^2 - C_{1-6} -alkilas, C_{2-6} -alkenilas arba C_{2-6} -alkinilas;

R^2 yra vandenilis; C_{1-10} -alkilas, pasirinktinai pakeistas Ar^1 , C_{3-7} -cikloalkilo, hidroksi arba C_{1-6} -alkiloksi grupėmis; Ar^1 ; C_{2-6} -alkenilas; C_{2-6} -alkinilas; C_{3-7} -cikloalkilas; diciklo[2.2.1]heptan-2-ilas; 2,3-dihidro-1H-indenilas; 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilas; hidroksi radikalas; C_{2-6} -alkeniloksi radikalas, pasirinktinai pakeistas Ar^2 ; C_{2-6} -alkiniloksi radikalas; pirimidiniloksi radikalas; di(Ar^2)-metoksi radikalas; (1- C_{1-4} -alkil-4-piperidinil)oksi radikalas; arba C_{1-10} -alkiloksi radikalas, pasirinktinai pakeistas halogeno, hidroksi, C_{1-6} -alkiloksi, amino, mono- ir di(C_{1-6} -alkil)-amino, trifluormetilo, karboksilo, C_{1-6} -alkiloksikarbonilo,

Ar^1 , Ar^2-O- , Ar^2-S- , C_{3-7} -cikloalkilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioksinilo, 1H-benzimidazolilo, C_{1-4} -alkilu pakeisto 1H-benzimidazolilo, (1,1'-difenil)-4-ilo arba 2,3-dihidro-2-okso-1H-benzimidazolilo grupe;

R^3 yra vandenilis, nitro, amino, mono- ir di(C_{1-6} -alkil)amino, halogeno, C_{1-6} -alkilo, hidroksi ar C_{1-6} -alkiloksi radikalas;

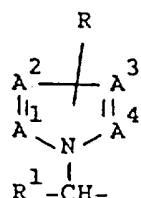
kur Ar^1 yra fenilas, pakeistas fenilas, naftalenilas, piridinilas, aminopiridinilas, imidazolilas, triazolilas, tienilas, halogentienilas, furanilas, C_{1-6} -alkilfuranilas, halogenfuranilas arba tiazolilas, o

Ar^2 yra fenilas, pakeistas fenilas arba piridinilas, ir šis pakeistas fenilas turi tris pakeistas grupes, iš kurių kiekviena nepriklausomai yra parinkta iš halogeno, hidroksi, hidroksimetilo, trifluormetilo, C_{1-6} -alkilo, C_{1-6} -alkiloksi, C_{1-6} -alkiloksikarbonilo, karboksilo, formilo, (hidroksiimino)metilo, ciano, amino, mono- ir di(C_{1-6} -alkil)amino arba nitro grupių.

Minėtuose apibrėžimuose terminas halogenas apibrėžia fluorą, chlorą, bromą ir jodą; terminas " C_{1-6} -alkilas" apima sočius angliavandenilių radikalus su tiesia arba šakota grandine, turinčius nuo 1 iki 6 anglies atomų, tokius kaip, pavyzdžiui, metilą, etilą, 1-metiletilą, 1,1-dimetiletilą, propilą, 2-metilpropilą, butilą, pentilą, heksilą ir panašius; terminas " C_{1-10} -alkilas" apima C_{1-6} -alkilo radikalus, apibrėžtus anksčiau, bei jų aukštesnius homologus, turinčius nuo 7 iki 10 anglies atomų; terminas " C_{3-7} -cikloalkilas" apibrėžia ciklopropilą, ciklobutilą, ciklopentilą, cikloheksilą ir cikloheptilą. " C_{2-6} -alkenilo" terminas apibrėžia tiesius ir šakotus angliavandenilių radikalus, turinčius vieną dvigubą jungtį ir nuo 2 iki 6 anglies atomų, tokius kaip, pavyzdžiui, etenilą, 2-propenilą, 3-butenilą, 2-butenilą, 2-pentenilą, 3-pentenilą, 3-metil-2-butenilą ir panašius; " C_{2-6} -alkinilo" terminas apibrėžia tiesius ir šakotus angliavandenilių radikalus, turinčius vieną trigubą jungtį ir nuo 2 iki 6 anglies atomų, tokius kaip, pavyzdžiui, 2-propinilą, 2-butinilą, 3-butinilą, 3-pentinilą, 4-pentinilą ir panašius; ir kada C_{1-6} -alkenilo arba C_{1-6} -alkinilo radikalas pakeistas prie heteroatomo, tada geriausia, kad

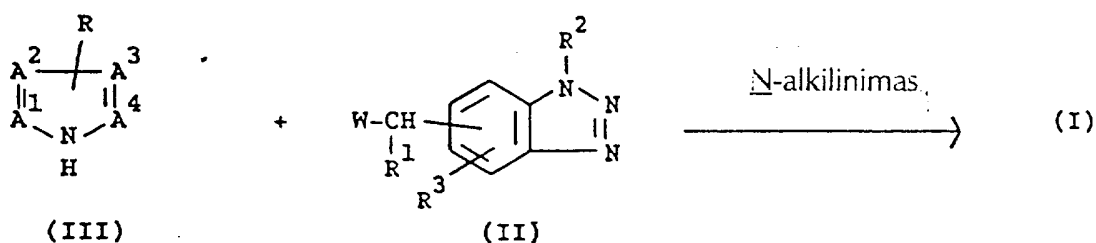
minėto C₁₋₆-alkenilo arba minėto C₁₋₆-alkinilo anglies atomas, prijungtas prie minėto heteroatomo, būtų sotus.

Čia reikia suprasti, kad



grupė, toliau vadinama 1H-imidazol-1-ilmetilo grupe, gali būti pakeista bezotriazolo heterociklinio žiedo 4, 5, 6 arba 7 pozicijose. Be to, (I) formule aprašomi junginiai savo struktūroje gali turėti tautomerinę sistemą, taigi šie junginiai gali egzistuoti bet kurioje iš savo tautomerinių formų. Išradimas taip pat apima (I) formulę turinčius junginius, esančius hidratų formoje arba formoje su pridėtais tirpikliais.

Junginius, turinčius (I) formulę, galima gauti N-alkilinant azolus, turinčius (III) formulę, arba jų šarminių metalų druskas bezotriazolu, turinčiu (II) formulę.



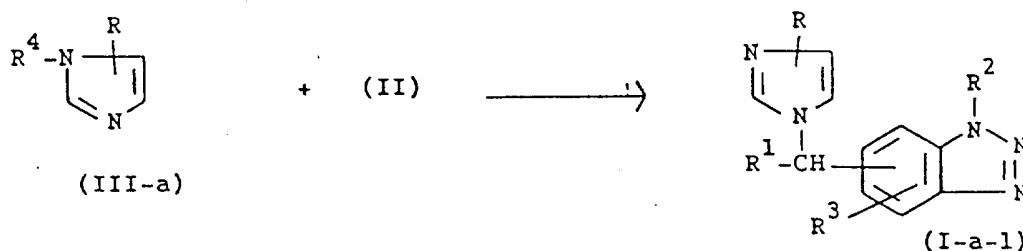
Grupė W, pažymėta (II) junginio reakcijoje su (III) junginiu bei kitose toliau teikiamose reakcijose, yra atskylanti grupė, tarkim halogeno, geriausiai chloro, bromo arba jodo, ar sulfoniloksi, pavyzdžiui metilsulfoniloksi arba 4-metilbenzolsulfoniloksi grupė.

Šią aprašytą N-alkilinimo reakciją geriausiai atlikti, maišant reaguojančias medžiagas tinkamame organiniame tirpiklyje, tokiam kaip, pavyzdžiui, aromatiname angliavandenilyje, tarkim benzole, metilbenzole, dimetilbenzole ar panašiam; ketone, tarkim 2-propanone, 4-metil-2-pentanone ar panašiam; eteriame, tarkim 1,4-dioksane, 1,1'-oksibisetane, tetrahidrofurane ar panašiam; poliariniame aprotiniame tirpiklyje, tarkim N-N-dimetilformamide (DMF), N-N-

dimetilacetamide (DMA), dimetilsulfoksido (DMSO), 1-metil-2-pirolidinone, acetonitrile, heksametilfosforo triamide (HMPT), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pirimidinone (DMPU), 1,3-dimetil-2-imidazolidone (DMEU), benzonitrile ar panašiam, arba šių tirpiklių mišiniuose. Kad reakcija vyktų greičiau, gali būti naudinga šiek-tiek pakelti reakcijos mišinio temperatūrą, o kartai reakciją galima atlikti ir virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu.

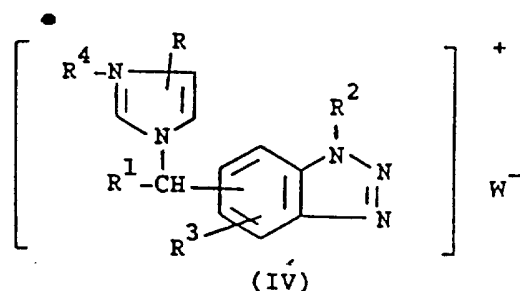
Kad būtų surišta rūgštis, išsiskirianti reakcijos metu, galima pridėti tinkamos bazės, tokios kaip šarminio ar žemės šarminio metalo karbonato, hidrokarbonato, hidroksido, amido ar hidrido, tarkim natrio hidroksido, kalio hidroksido, kalio karbonato, natrio hidrido ar panašaus, arba organinės bazės, tokios kaip, pavyzdžiui, N-N-dimetil-4-piridinamino, piridino, N-N-dietiletanamino ar N-(1-metiletil)-2-propanamino. Kai kuriais atvejais gali būti naudinga pridėti azolo (III) perteklių arba naudoti jį metalo druskos formoje, ypač šarminio metalo druskos formoje, kuri gaunama tradiciniais būdais, tarkim veikiant azolą (III) šarminio metalo hidroksidu, alkoksidu ar hidridu.

Junginiai, turintys (I) formulę, kurioje $A^1=A^2=A^3=A^4$ yra divalentis radikalas, turintis (a-1) formulę, ir kurie yra žymimi formule (I-a-1), taip pat gali būti gaunami, reaguojant benzotriazolui, turinčiam (II) formulę, su 1-apsaugotu imidazolu, turinčiu (III-a) formulę, o po to, kad iš (II) ir (III) junginių būtų gautas junginys, turintis (I) formulę, atliekamas anksčiau aprašytas N-alkilinimas.



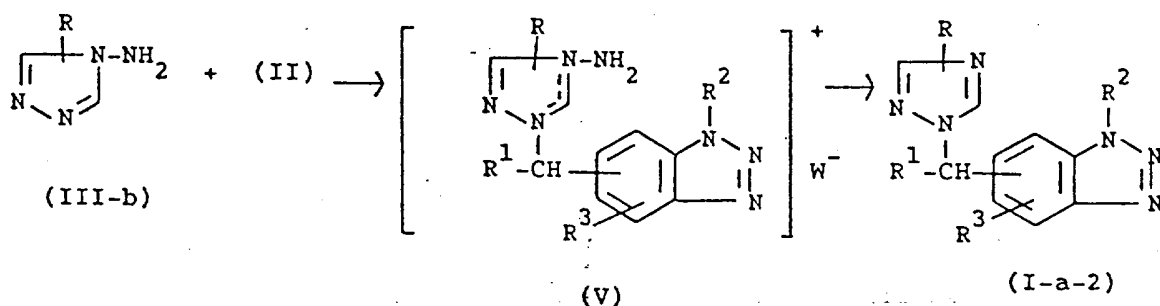
(III-a) formulėje R⁴ yra apsauginė grupė, tokia kaip, pavyzdžiui, C₁-6-alkilkarbonilo, C₁-6-alkiloksikarbonilo, arilkarbonilo ar tri(C₁-6-alkil)sililo grupė. Kai kuriais atvejais (III-a) junginio reakcijoje su (II) junginiu pirmiausiai gaunama 1-apsaugota imidazolo druska, turinti (IV) formulę. Šios druskos apsaugą galima

panaikinti *in situ*, arba, jei pageidaujama, prieš tai izoliavus ir išvalius, maišant ją vandeniniame bazės tirpale.



(IV) junginyje W^- yra rūgšties anijonas, toks kaip, pavyzdžiui, chloro vandenilio rūgšties, bromo vandenilio rūgšties, metansulfoninės rūgšties, 4-metilbenzolsulfoninės rūgšties ar panašios rūgšties anijonas.

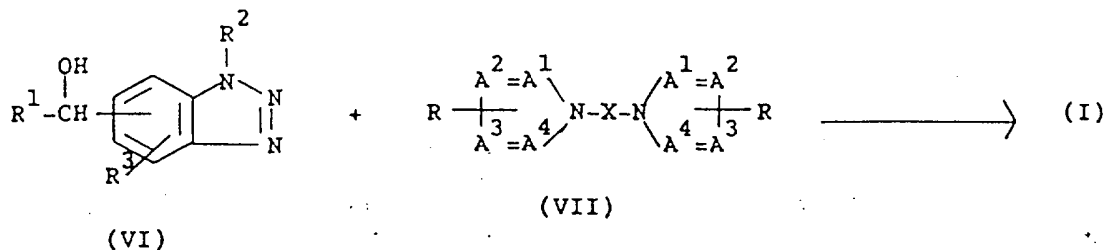
Junginiai, turintys (I) formulę, kurioje $A^1=A^2-A^3=A^4$ yra divalentis radikalas, aprašomas formule (a-2), taip pat gali būti gauti N-alkilinant triazolaminą, turintį (III-b) formulę, benzotriazolu, aprašomu (II) formule, o po to atskeliant nuo taip gautos triazolo druskos, turinčios (V) formulę, aminą.



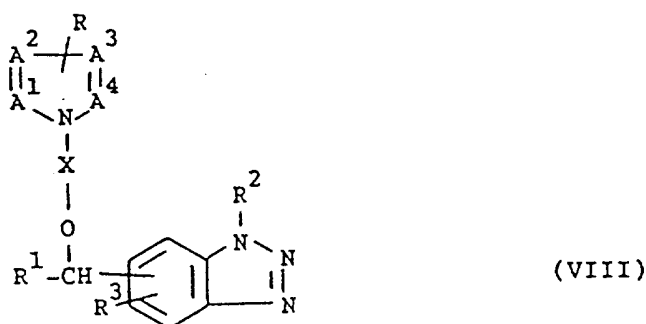
(V) junginyje W^- yra rūgšties anijonas, toks kaip, pavyzdžiui, chloro vandenilio rūgšties, bromo vandenilio rūgšties, metansulfoninės rūgšties, 4-metilbenzolsulfoninės rūgšties ar panašios rūgšties anijonas.

(III-b) junginio N-alkilinimo (II) junginiu reakcija atliekama taip pat, kaip ir anksčiau aprašyta (I) formulę turinčio junginio gavimo iš (II) ir (II) junginių reakcija. Minėtą amino pašalinimo reakciją galima patogiai atlikti rūgščiame nitrito tirpale, dalyvaujant tinkamam reduktoriui. Geriausiai šią amino pašalinimo reakciją atlikti žemoje temperatūroje nitritinės rūgšties tirpale arba nitrito druskos tirpale tinkamoje rūgštyje, dalyvaujant redukcijos agentui, tokiam kaip, pavyzdžiui, hipofosforo rūgščiai ar skruzdžių rūgščiai.

Junginius, turinčius (I) formulę, taip pat galima gauti, reaguojant (VI) formulę turinčiam alkoholiui su reagentu, aprašomu (VII) formule, tokiu kaip, pavyzdžiui, 1,1'-karbonilbis[1H-imidazolas].



(VII) formulėje X yra $>C=O$, S arba $>C=O$. Kai kuriais atvejais (VI) ir (VII) junginių reakcijoje pirmiausiai gaunamas tarpinis junginys, turintis (VIII) formulę, kurį galima *in situ* arba, jei pageidaujama, izoliavus ir išvalius, paversti pageidaujamu junginiu, turinčiu (I) formulę.

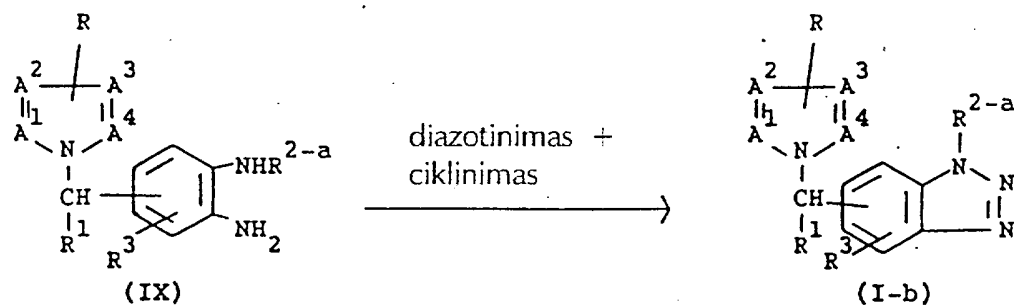


Šią reakciją galima patogiai atlikti tinkamame tirpiklyje, tokiame, kaip pavyzdžiui, eteryje, tarkim 1-4-dioksane, tetrahidrofurane; halogenintame angliavandenilyje, tarkim di- ar trichlormetane; angliavandenilyje, tarkim benzole, metilbenzole; ketone, tarkim 2-propanone, 4-metil-2-pentanone, N-N-dimetilformamide, ar šių tirpiklių mišiniuose. Kad reakcija vyktų greičiau, pageidautina reakcijos mišinį pašildyti.

Junginius, turinčius (I) formulę, galima gauti ir kitu būdu, panašiu į literatūroje aprašytą benzotriazolų gavimo iš tinkamų benzoldiaminų ar halogennitrobenzolo darinių gavimo būdą. Priklausomai nuo gaunamame (I) formulę turinčiame junginyje esančio pakaito R^2 prigimtės, galima naudoti tarkim tokius toliau aprašomus metodus.

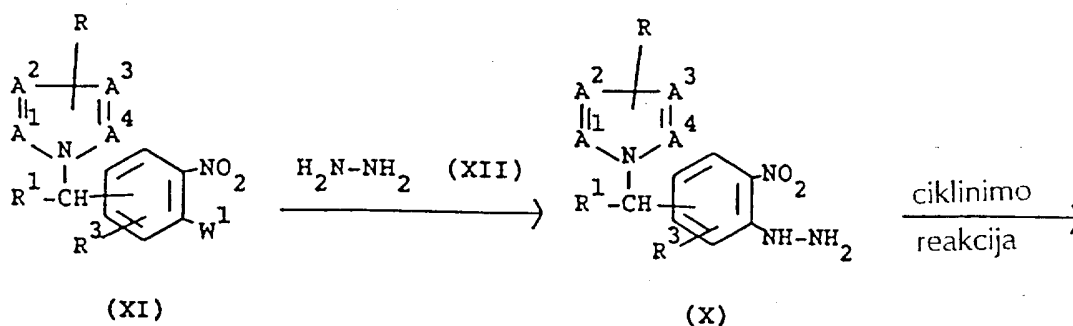
Junginius, turinčius (I) formulę, kurioje R^2 yra vandenilis; C_{1-10} -alkilas, pasirinktinai pakeistas Ar^1 , C_{3-7} -cikloalkilu, hidroksi ar C_{1-6} -alkiloksi grupe; Ar^1 ;

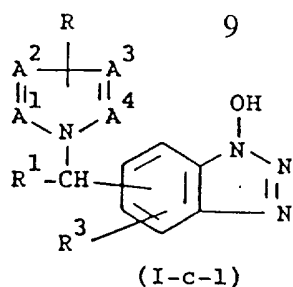
C₂-6-alkenilas; C₂-6-alkinilas; C₃-7-cikloalkilas; diciklo[2.2.1]heptan-2-ilas; 2,3-dihidro-1H-indenilas; arba 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilas (šis radikalas toliau žymimas R^{2-a}, o minimi junginiai žymimi (I-b)), galima gauti iš atitinkamai pakeisto diamino, turinčio (IX) formulę, diazotinio ir po to sekančio ciklinimo būdu.



Šią diazotinio ir ciklinimo reakciją galima atlikti, maišant (IX) formulę turintį diamino rūgščiame nitrito tirpale. Geriausiai šią reakciją atlikti žemoje temperatūroje vandeniniame nitritinės rūgšties tirpale arba nitrito druskos, tarkim natrio nitrito tirpale, dalyvaujant tinkamai rūgščiai, tarkim chloro vandenilio rūgščiai, bromo vandenilio rūgščiai, skruzdžių rūgščiai, acto rūgščiai, propano rūgščiai ar kitai panašiai rūgščiai.

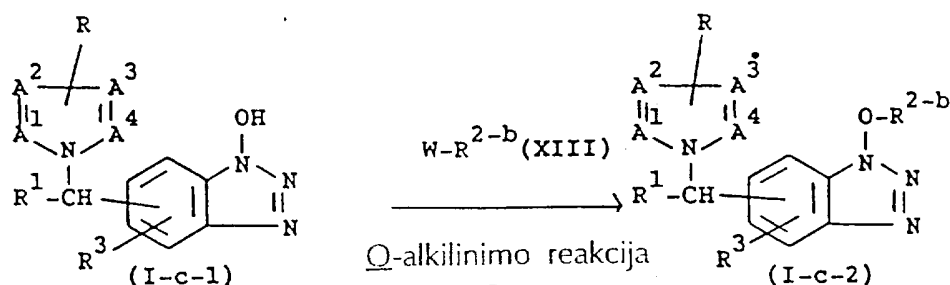
Junginius, turinčius (I) formulę, kurioje R² yra hidroksi grupė (šie junginiai žymimi (I-b)), galima gauti ciklinant tinkamai pakeistą azolą, turintį (X) formulę, kurį galima gauti *in situ*, reaguojant (XI) formulę turinčiam tarpiniam junginiui su hidrazinu (XII) arba jo hidratu.





Grupė W^1 (XI) junginyje yra atskylanti grupė, tokia, kaip pavyzdžiui halogeno, geriausiai fluoro, chloro ar bromo, ar sulfoniloksi, pavyzdžiui metilsulfoniloksi arba 4-metilbenzolsulfoniloksi grupė, arba C_{1-6} -alkiloksi ar C_{1-6} -alkiltio grupė. Ciklinimo reakciją galima atlikti, maišant tarpinį junginį, turintį (XI) formulę, su hidrazinu tinkamame, reakcijos požiūriu inertiškame tirpiklyje, tokiam kaip, pavyzdžiui, alkoholyje, tarkim metanolyje, etnolyje, 2-propanolyje, 1-butanolyje ar panašiam, arba aromatiniam angliavandenilyje, tarkim benzole, metilbenzole, dimetilbenzole ar panašiam. Kad reakcija vyktų greičiau, naudinga šiek-tiek pakelti reakcijos mišinio temperatūrą, o geriausiai reakciją atlikti mišinio virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Pasibaigus reakcijai, rekomenduotina reakcijos mišinį atšaldyti ir parūgštinti rūgščiu tirpalu, tokiu kaip, pavyzdžiui, druskos rūgšties tirpalas.

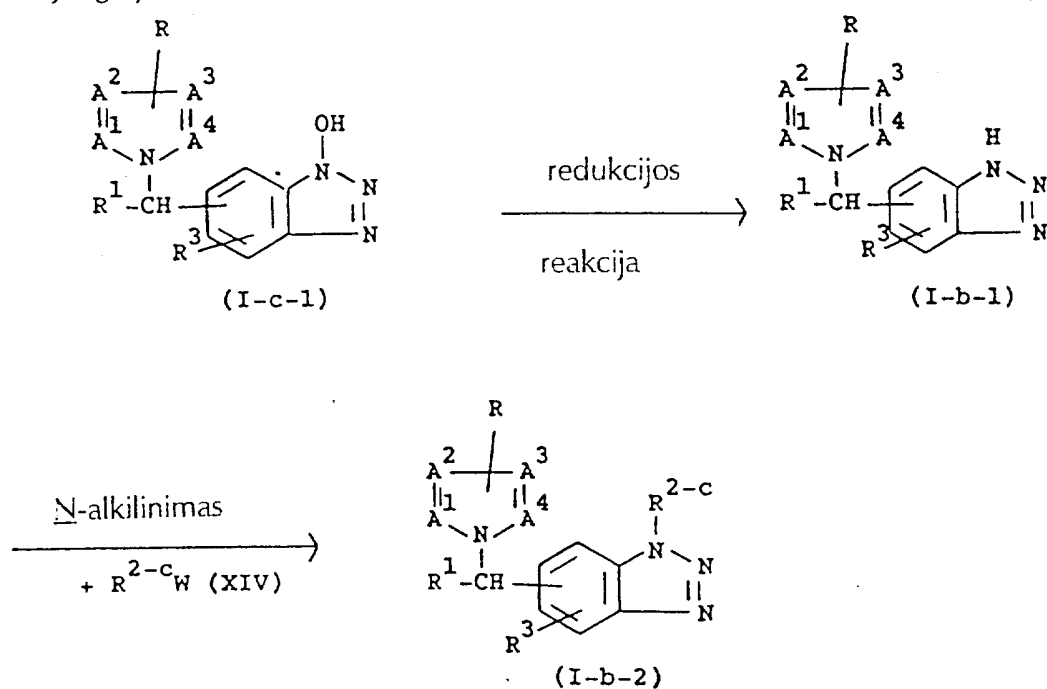
Junginius, turinčius (I-c-1) formulę, po to galima $\underline{O}$ -alkilinti žinomais metodais reagentu, aprašomu (XIII) formule, ir taip gauti atitinkamus junginius, turinčius (I-c-2) formulę, kurioje R^2 yra pasirinktinai pakeistas C_{1-10} -alkiloksi radikalas, pasirinktinai pakeistas C_{2-6} -alkeniloksi radikalas, C_{2-6} -alkeniloksi, pirimidiniloksi, $di(Ar^2)$ metoksi arba (1- C_{1-4} -alkil-4-piperidinil)oksi radikalas (šis radikalas žymimas $O-R^{2-b}$).



Šį $\underline{O}$ -alkilinimą patogiausia atlikti tinkamame, reakcijos požiūriu inertiniame tirpiklyje arba tokių tirpiklių mišinyje. Tinkami reakcijos požiūriu inertiški tirpikliai yra, pavyzdžiui, aromatiniai angliavandeniliai, tarkim benzolas, metilbenzolas,

dimetilbenzolas ir panašūs; žemesnieji alkanoliai, tarkim metanolis, etanolis, 1-butanolis ir panašūs; poliariniai aprotiniai tirpikliai, tarkim N-N-dimetilformamidas, N-N-dimetilacetamidas, heksametilfosforo triamidas, dimetilsulfoksidas ir panašūs. Reakciją patogų atlikti, dalyvaujant tinkamai bazei, tokiai kaip, pavyzdžiui, šarminio ar žemės šarminio metalo hidridui, alkoksidui, hidroksidui, hidrokarbonatui, karbonatui ar amidui. Gali būti naudinga pirmiausiai (I-c-1) junginį paversti jo metalo druska, geriausiai natrio druska. Tai galima padaryti tradiciniu būdu, tarkim reaguojant (I-c-1) junginiui su metalo baze, tokia kaip natrio hidroksidas ar panašia, o po to atlikti šios metalo druskos reakciją su (XIII) junginiu.

Kitu būdu (I-b) formulę turinčius junginius galima gauti, redukuojant junginį, turintį (I-c-1) formulę, ir taip gaunant junginį, turintį (I-b) formulę, kurioje R^2 yra vandenilis, o tada, jei reikia, atlikus taip gauto junginio, turinčio (I-b-1) formulę, reakciją su reagentu R^2-CW (XIV), gaunamas (I-b-2) formulę turintis junginys.

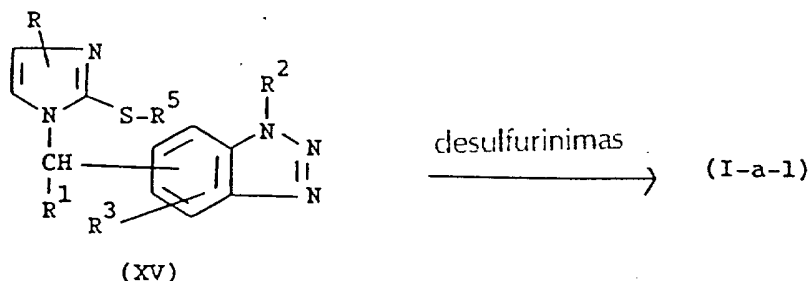


(XIV) formulės W reikšmė apibrėžta anksčiau, o R^2-C reiškia tą patį, ką ir R^2-a , jei tai nėra vandenilis. Šią redukcijos reakciją, pavyzdžiui, galima atlikti, veikiant (I-c-1) formulę turintį junginį vandeniliu, dalyvaujant tinkamam

katalizatoriui, pavyzdžiui Raney-nickel, platinai, paladžiui, platinos (IV) oksidui ar panašiam, reakcijos požiūriu inertiniame tirpiklyje, tokia kaip žemesnis alkanolis, tarkim metanolis, etanolis ar panašus. Šią redukciją galima atlikti ir veikiant pradinę (I-c-1) medžiagą titano (III) chloridu arba alavo (II) chloridu, pasirinktame reakcijos požiūriu inertiniame tirpiklyje. Šią reakciją patogiau atlikti, O-alkilinant (I-c-1) junginį lengvai oksiduojama grupe, tokia kaip, pavyzdžiui, C₁₋₆-alkiloksikarbonilmetilas ar panašia, o po to maišant taip gautus tarpinius junginius tinkamame tirpiklyje, tarkim dimetilsulfoksido, N-N-dimetilformamide ar panašiam, dalyvaujant bazei, tokiai kaip, pavyzdžiui, šarminio ar žemės šarminio metalo karbonatui, hidroksidui, alkoksidui ar amidui.

(I-b-1) junginio alkilavimo reakciją (XIV) junginiu galima atlikti tradiciniu būdu, tarkim maišant reaguojančias medžiagas, geriausiai truputį aukštesnėje temperatūroje, tinkamame tirpiklyje, tokia kaip, pavyzdžiui, poliariniame aprotiniame tirpiklyje, tarkim dimetilsulfoksido, dimetilformamide ar panašiam, dalyvaujant tinkamai bazei, tokiai kaip, pavyzdžiui, šarminio metalo hidridui, hidroksidui, karbonatui ar amidui.

Junginius, turinčius (I-a-1) formulę, taip pat galima gauti tradiciniu būdu atskeliant sierą nuo tarpinio junginio, turinčio (XV) formulę, tarkim veikiant pastarąjį Raney-nickeliu, dalyvaujant alkoholiui, pavyzdžiui etanoliui, arba veikiant pradinius junginius natrio nitritu vandens aplinkoje, dalyvaujant azoto rūgščiai.



(XV) formulėje R⁵ yra C₁₋₆-alkilas.

Junginiai, turintys (I) formulę, taip pat gali būti paverčiami vieni kitais tradiciniais grupių transformacijos metodais. Kai kurie iš šių metodų toliau aprašomi detaliau.

Junginius, aprašomus (I) formule ir turinčius esterio grupę, galima paversti atitinkamomis rūgštimis žinomu tradiciniu saponifikavimo metodu, pavyzdžiui, veikiant pradinius junginius vandeniniu šarmo ar vandeniniu rūgšties tirpalu. Ir atvirkščiai, karboksilo grupę galima paversti atitinkama esterio grupe žinomu esterifikacijos metodu. Pavyzdžiui karboksilo rūgštį galima paversti aktyviu dariniu, kuris po to veikiamas atitinkamu alkanoliu. Arba karboksilinę rūgštį ir alkanolį galima veikti tinkamu reagentu, galinčiu sudaryti esterius, pavyzdžiui dicikloheksilkarbodiimidu, 2-chlor-1-metilpiridino jodidu ar panašiais.

Junginius, aprašomus (I) formule ir turinčius formilo grupę, galima paversti atitinkamais oksimais žinomu metodu, pavyzdžiui, veikiant pradinį junginį hidroksilaminu arba jo su rūgštimi sudaryta druska tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui vandenyje, žemesniame alkanolyje ar eteryje, dalyvaujant bazei, pavyzdžiui šarmio metalo hidroksidui, karbonatui ar hidrokarbonatui.

Junginius, aprašomus (I) formule ir turinčius alkinilo grupę, galima paversti atitinkamais junginiais, turinčiais alkenilo grupę, katalitiškai hidrogeninant pradinius junginius tinkamame, reakcijos požiūriu inertiniame tirpiklyje žinomais katalitinio hidrogeninimo metodais. Tinkami katalizatoriai yra, pavyzdžiui, paladis ant anglies, platina ant anglies ir panašūs.

(I) formulę turinčius junginius, kuriuose R^3 yra vandenilis, galima paversti junginiais, kuriuose R^3 yra nitro grupė, maišant pradinius junginius tirpale su nitritine rūgštimi, dalyvaujant tinkamai rūgščiai, pavyzdžiui sieros rūgščiai arba acto rūgšties ir acto anhidrido mišiniui.

Junginiai, aprašomi (I) formule, turi bazinių savybių, taigi juos galima paversti jų terapiškai aktyviomis netoksiškomis druskomis, paveikus juos tinkamomis rūgštimis, tokiomis kaip, pavyzdžiui, neorganinės rūgštys, tarkim halogeno vandenilio rūgštys, pavyzdžiui chloro vandenilio rūgštis, bromo vandenilio rūgštis ar panaši, sieros rūgštis, azoto rūgštis ir kitos; arba organinės rūgštys, tokios kaip, pavyzdžiui, acto, propano, hidroksiacto, 2-hidroksipropano, 2-oksoopropano, etandioo, propandiono, butandiono, (Z)-2-butandiono, (E)-2-

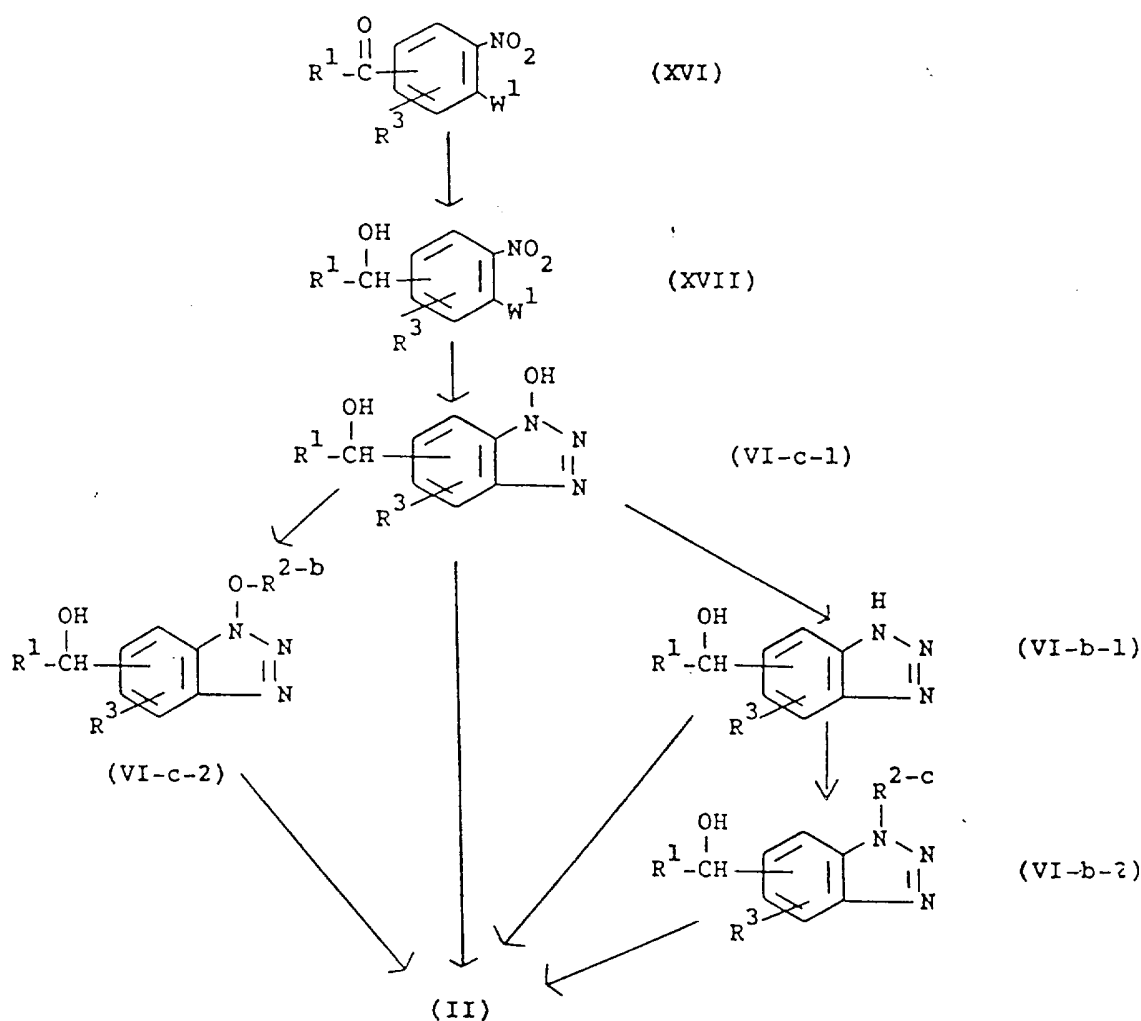
butandiono, 2-hidroksibutandiono, 2,3-dihidroksibutandiono, 2-hidroksi-1,2,3-propantrikarboksilo, metansulfono, etansulfono, benzosulfono, 4-metilbenzosulfono, cikloheksansulfamino, 2-hidroksibenzoinė, 4-amino-2-hidroksibenzoinė ir panašios rūgštys.

Junginiai, aprašomi (I) formule ir turintys rūgštinį protoną, taip pat gali būti paversti į jų terapiškai altyvias netoksiškas metalo arba amino druskas, paveikus juos tinkamomis organinėmis ar neorganinėmis bazėmis. Ir atvirkščiai, metalo ar amino druskas galima paversti laisvos rūgštinės formos junginiais, paveikus jas rūgštimi.

Daugelis čia aprašytuose gavimo būduose reikalingų pradinių ir tarpinių medžiagų yra žinomi junginiai, kuriuos galima gauti žinomais šių ar panašių junginių gavimo būdais, o kai kurie tarpiniai junginiai yra nauji. Keletas tokių gavimo metodų aprašoma toliau.

Pradinius junginius, turinčius (II) formulę, galima patogiai gauti tokiu būdu. Aldehidas ar ketonas, turintis (XVI) formulę, redukuojamas tinkamu reduktoriumi, tokiu, kaip pavyzdžiui, aliuminio ar boro hidridas ar kompleksinis hidridas, tarkim ličio aliminio hidridas, natrio boro hidridas, ir gaunamas alkoholis, turintis (XVII) formulę, kuris po to paverčiamas benzotriazolu, turinčiu (VI-c-1) formulę, o tada atliekamas anksčiau aprašytas ciklinimas, kad (XI) junginys būtų paverstas (I-c-1) junginiu. Po to, jei pageidaujama, taip gautą benzotriazolą galima paversti tinkamu tarpiniu junginiu, turinčiu (VI-c-2), (VI-b-1) ar (VI-b-2) formulę, tokiu pat būdu, kaip anksčiau aprašyti (I-c-1) pavertimas į (I-c-2), (I-c-1) pavertimas į (I-b-1) ir (I-b-1) pavertimas į (I-b-2). Tada pageidaujamas pradines medžiagas, turinčias (II) formulę, kurioje W yra atskylanti grupė, galima gauti, žinomu standartiniu būdu pavertus benzotriazolo, turinčio (VI) formulę, hidroksi grupę aktyvia esterio grupe. Halidus galima gauti, reaguojant (VI) junginiui su tinkamu halogeninimo agentu, tokiu, kaip pavyzdžiui, tionilo chloridas, sulfurilo chloridas, pentachlorfosforanas, pentabromfosforanas, fosforilo chloridas, chloro vandenilio rūgštis, bromo vandenilio rūgštis ir panašiai. Kada atskylanti grupė yra jodidas, ją

geriausiai gauti iš atitinkamo chlorido ar bromido, pakeitus šį halogeną jodu. Kiti aktyvūs esteriai, tarkim metansulfonatai ir 4-metilbenzolsulfonatai, gaunami, reaguojant alkoholiui su sulfonilo halidu, tokiu, kaip pavyzdžiui, metansulfonilo chloridas ir 4-metilbenzolsulfonilo chloridas.

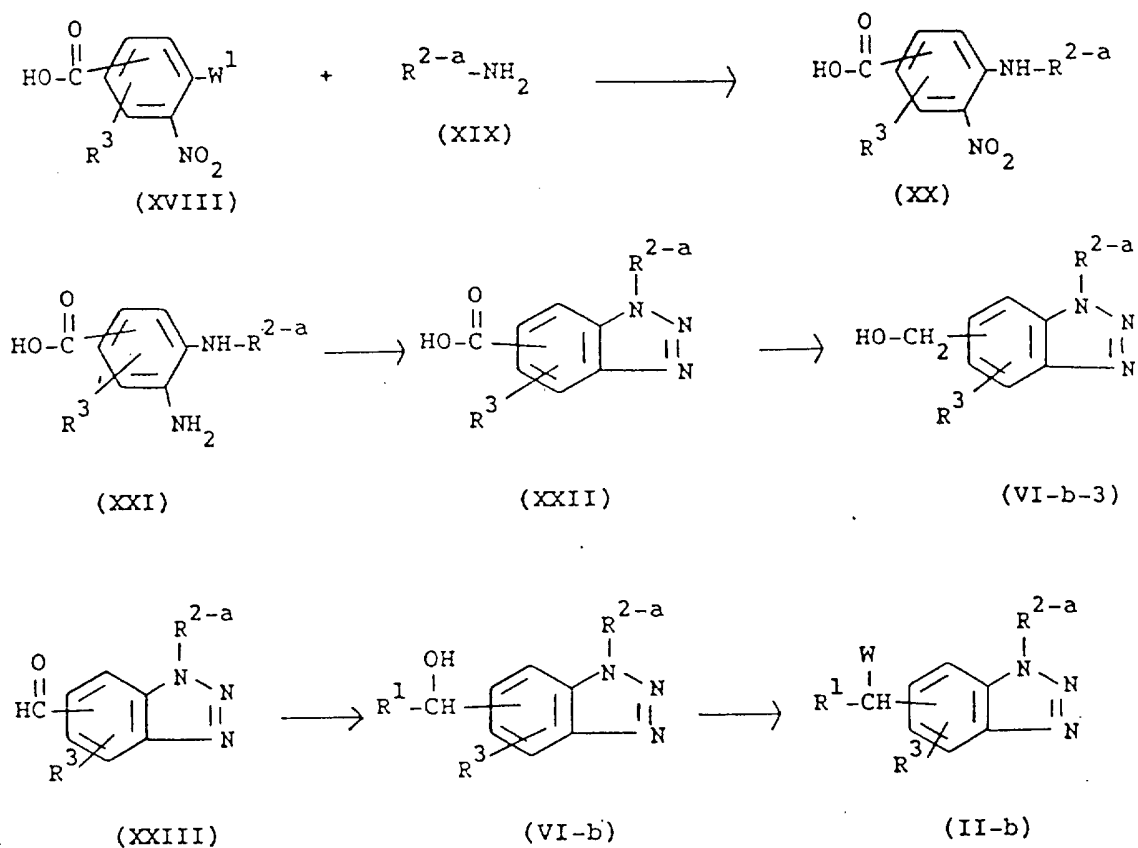


Šioje reakcijos lygtyje R^1 , R^{2-b} ir R^{2-c} yra tokie patys, kaip apibrėžti anksčiau.

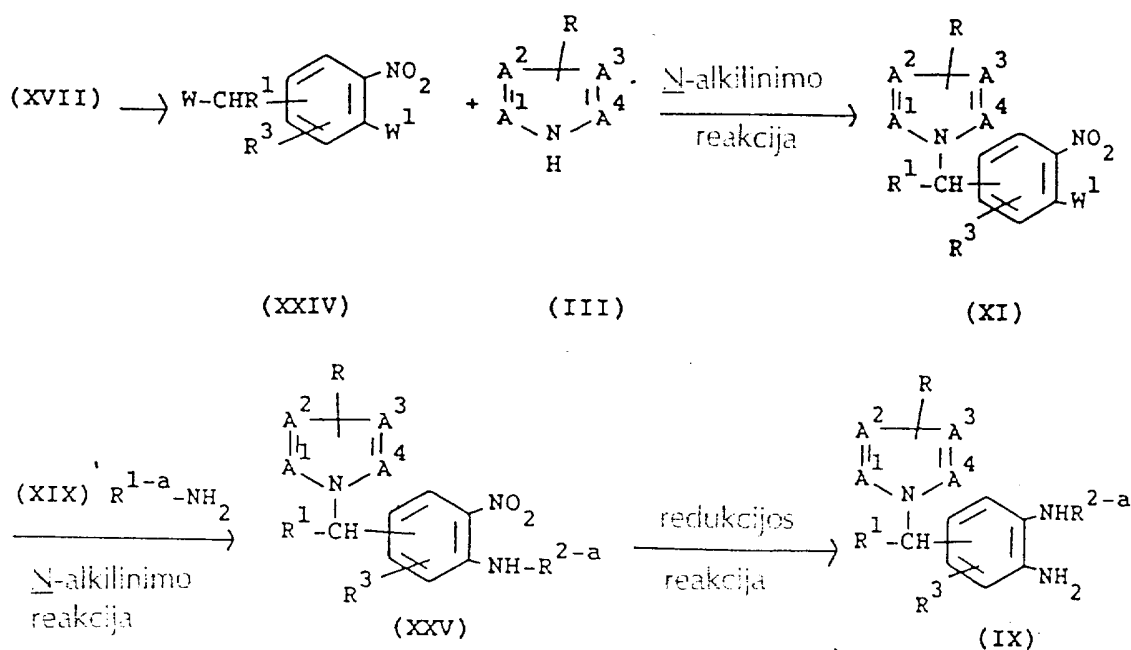
Tarpiniai junginiai, turintys (II) formulę, kurioje R^2 yra radikalas, turintis R^{2-a} formulę, taip pat gali būti gauti iš tinkamai pakeistos benzoinės rūgšties, turinčios (XVIII) formulę. Toliau parašomos šio gavimo būdo reakcijos.

Tarpinis junginys, turintis (XVIII) formulę, reaguoja su tinkamu aminu, turinčiu (XIX) formulę, tada atliekama žinoma N-arilinimo reakcija, o po to atliekama nitro grupės redukcija į amino grupę, ir gaunamas tarpinis junginys,

turintis (XIX) formulę. Pastarasis junginys ciklinimo būdu, panašiu į anksčiau aprašytą ciklinimą (I-b) junginiui gauti, paverčiamas benzotriazolo dariniu, turinčiu (XXII) formulę. Po to tradiciniu būdu, pavyzdžiui redukuojant tinkamu redukcijos agentu, tarkim ličio tetrahydroaluminatu, tinkamame tirpiklyje, tarkim tetrahidrofurane, benzotriazolo karboksilinė rūgšties grupė paverčiama atitinkama alkoholio grupe ir gaunamas (VI-b-3) junginys. Tada, jei pageidaujama, galima įvesti pakaitą R^1 . Šiam tikslui (VI-b-3) junginio hidroksimetilo grupė, veikiant tinkamu oksidacijos agentu, pavyzdžiui mangano (IV) oksidu ar kalio permanganatu, paverčiama formilo grupe, ir taip gautas aldehidas (XXIII) veikiamas metalo alkilu, pavyzdžiui metiličiu ar butiličiu, arba metalo arilu, pavyzdžiui feniličiu, arba kompleksiniu metalo alkilu ar arilu tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui tetrahidrofurane. Tada galima gauti pageidaujamus tarpinius junginius, turinčius (II-b) formulę, anksčiau aprašytu tradiciniu būdu paverčiant (VI-b-3) ar (VI-b) junginių alkoholio grupę tinkama atskylančia grupe.



Tarpinius junginius, turinčius (IX) formulę, galima sintezuoti įvairiais būdais. Pavyzdžiui, juos galima gauti su tokių reakcijų pagalba. Tarpinis junginys, turintis (XVII) formulę, paverčiamas aktyviu esteriu, turinčius (XXIV) formulę ir veikiamas (III) formulę turinčiu 1H-azolu, o po to atliekamos tos pačios reakcijos, kaip anksčiau aprašytu (I) junginio gavimo iš (II) ir (III) junginių atveju, ir gaunamas tarpinis junginys, turintis (XI) formulę. Pastarasis junginys veikiamas tinkamu aminu, turinčiu (XIX) formulę, tada atliekama žinoma N-arilinimo, o po to standartinė nitro grupės redukcijos į amino grupę reakcija, ir gaunamos pageidaujamos pradinės medžiagos, turinčios (IX) formulę.



W¹ ir W grupės, esančios (XXIV) formulėje, turi anksčiau aprašytas reikšmes.

Minėta nitro grupės redukcijos į amino grupę reakcija paprastai atliekama, maišant pradinius junginius vandenilio turinčioje aplinkoje, kurioje yra atitinkamas kiekis tinkamo katalizatoriaus, tokio, kaip pavyzdžiui, platinos ant anglies, paladžio ant anglies, Raney-nickel ar panašaus. Be to šią reakciją taip pat galima atlikti, maišant pradinius junginius su natrio sulfidu arba natrio ditionitu

tinkamame tirpiklyje, tokiam, kaip pavyzdžiui vanduo, metanolis, etanolis ar panašus.

Visais čia aprašytais atvejais reakcijos produktai gali būti izoliuojami iš reakcijos mišinio ir, jei reikia, toliau gryninami šioje srityje gerai žinomais būdais.

Pradinės ir tarpinės medžiagos, kurios naudojamos teikiamose reakcijose, tačiau kurių gavimo būdai čia neaprašyti, yra žinomi junginiai, ir juos galima gauti žinomais, literatūroje aprašytais tokių junginių gavimo metodais.

Junginiai, turintys (I) formulę, ir kai kurie šio išradimo tarpiniai junginiai gali turėti savo struktūroje asimetrinį anglies atomą. Šis chiralinis centras gali turėti R- ir S-konfigūraciją, kuri atitinka taisykles, aprašytas R.S. Cahn, C. Ingold ir V. Prelog, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **5**, 385, 511 (1966).

Junginiai, aprašomi (I) formule ir turintys alkeno grupę, gali būti "E" arba "Z" formoje. Šio formos turi tą pačią reikšmę, kaip aprašyta *J. Org. Chem.*, **35**, 2849-2868 (1970).

Šio išradimo junginių grynas stereocheminės izomerinės formas galima gauti žinomais metodais. Diastereoizomerus galima atskirti fiziniais išskyrimo metodais, tokiais kaip selektyvi kristalizacija ar chromatografija, tarkim priešpriešinių srautų pasiskirstymas, o enantiomerus galima atskirti vieną nuo kito jų su optiškai aktyviomis rūgštimis gautų diastereoizomerinių druskų selektyvios kristalizacijos būdu. Juos taip pat galima gauti iš pradinių medžiagų atitinkamų grynų stereocheminių izomerinių formų, jei reakcija vykdoma stereospecifiškai.

Junginiai, turintys (I) formulę, jų farmacijai priimtinos su rūgštimis sudarytos druskos ir galimos stereocheminės izomerinės formos turi labai įdomių farmakologinių savybių. Jie inhibuoja enzimo aromatazės, katalizuojančio estrogenų susidymą iš androgeninių steroidų žinduoliuose, veikimą.

Pagal visuotinai priimtą nuomonę, estrogenų sintezės iš androgenų metu atskyla C-19 kampinė metilo grupė ir susidaro aromatinis A žiedas. Kad šios reakcijos vyktų, reikia NADPH ir enzimo aromatazės. Estrogenų susidarymo iš androstendiono ir testosterono inhibiciją žinduoliuose, tokiuose kaip šunys,

žiurkės, pelės ir katės, galima pademonstruoti bandymais *in vitro* ir *in vivo*. Pavyzdžiui, aromatazės veikimo inhibiciją *in vitro* galima pademonstruoti, analizuojant šio išradimo junginių įtaką [1,2³H]-androstendiono ar [4¹⁴C]-androstendiono konversijai į estroną ir estradiolį, dalyvaujant žmogaus placentos mikrosomoms. Aromatazės veikimo inhibiciją *in vivo* galima, pavyzdžiui, pademonstruoti, matuojant plazmos estrogeno koncentracijos sumažėjimą žiurkių patelėse. Toliau aprašomi "aromatazės inhibicijos *in vivo*" ir "aromatazės inhibicijos *in vitro*" bandymai grindžiami čia išdėstytais principais ir iliustruoja junginių, turinčių (I) formulę, estrogenų veikimą inhibuojančias savybes.

Kadangi šie junginiai gali inhibuoti estrogenų biosintezę, juos galima naudoti su estrogenais susijusių ligų, tokių kaip, pavyzdžiui, krūties vėžio, endometriozės, endometriumo vėžio, kiaušidžių policistozės, gerybinių krūties auglių, ginekomastijos, lejomios ir panašių ligų gydymui.

Teigiama aromatazės inhibitorių ir/arba antiestrogenų įtaka, gydant šias ligas, o ypač krūties vėžį, aprašyta, pavyzdžiui, *Cancer Research*, **42**, Suppl. 8: 3261s (1982).

Auglius, ypač estrogenų sąlygojamus auglius, gydantį poveikį galima pademonstruoti *in vivo*, pavyzdžiui, Sprague-Dawley veislės žiurkėms su tešmens augliais.

Kadangi šio išradimo junginiai gali būti naudojami estrogenų sąlygojamoms ligoms gydyti, akivaizdu, kad šiame išradime teikiama ir žinduolių, sergančių minėtomis estrogenų sąlygojamomis ligomis, gydymo būdai. Šių būdų esmė yra tai, kad žinduoliams sistematiškai duodamas tam tikras, estrogenų sąlygojamoms ligoms gydyti reikalingas, (I) formulę turinčio junginio, farmacijai priimtinos jo su rūgštimi sudarytos druskos arba jo stereocheminio izomero kiekis. Konkrečiai teikiamas estrogeno sintezės žinduoliuose inhibavimo būdas, kurio esmė tai, kad šiems žinduoliams duodamas estrogeno sintezę inhibuojantis, o konkrečiau, aromatazę inhibuojantis (I) formulę turinčio junginio kiekis.

Be jau minėtų savybių, kai kurie (I) formulę turintys junginiai turi tromboksano A_2 sintezę inhibuojančių savybių.

Kadangi šio išradimo junginiai turi naudingų farmakologinių savybių, iš jų galima gauti įvairių farmacinių preparatų gydymo tikslams.

Ruošiant farmacinius preparatus pagal šį išradimą, kaip aktyvus komponentas imamas efektyvus tam tikro junginio kiekis bazės arba su rūgštimi sudarytos druskos formoje ir reikalingu santykiu maišomas su farmacijai priimtinu užpildu, kurio forma gali būti labai įvairi, priklausomai nuo norimos gaminamo vaisto formos. Pageidautina, kad tokie farmaciniai preparatai būtų vienkartinio dozių formos, geriausiai skirti oraliniam, rektaliniam ar perkutaniniam naudojimui arba parenteralinėms injekcijoms. Pavyzdžiui, gaminant preparatą oraliniam naudojimui, galima imti bet kokią tradicinę farmacinę terpę, tarkim vandenį, glikolius, alyvas, alkoholius ir t.t. skystiems oraliniams preparatams, tokiems kaip suspensijos, sirupai, eleksyrai ir tirpalai, arba kietą užpildą krakmolą, cukrų, kaoliną, tepalus, rišiklius, dezintegracijos agentus ir t.t. milteliams, piliulėms, kapsulėms ir tabletėms. Tabletės ir kapsulės yra pažangiausia oralinių vaistų vienkartinio naudojimo forma, nes juos labai lengva priimti, ir žinoma, tada naudojami kieti farmaciniai užpildai. Parenteraliniams preparatams kaip užpildas dažniausiai imamas sterilus vanduo, nors naudojamos ir kitos medžiagos, pavyzdžiui tam, kad pagerėtų tirpumas. Gaminant tirpalus injekcijoms, kaip užpildus, pavyzdžiui, galima naudoti druskos tirpalą, gliukozės tirpalą, arba druskos ir gliukozės tirpalų mišinį. Galima gaminti ir suspensijas injekcijoms. Joms galima naudoti tinkamus skystus užpildus, suspendavimo agentus ir t.t. Preparatuose, skirtuose perkutaniniam naudojimui, užpildo sudėtyje paprastai būna įsiskverbimą per odą skatinanti medžiaga ir/arba šlapinanti medžiaga bei nedideli kiekiai įvairių kitokių odos nedirginančių medžiagų. Šios medžiagos gali palengvinti uždėjimą ant odos ir/arba norimo preparato gamybą. Šiuos preparatus galima naudoti įvairių formų, pavyzdžiui lašų, pleistų ar tepalų formos.

Minėtus farmacinius preparatus, kad juos būtų patogų naudoti ir dozuoti, ypač rekomenduotina gaminti vienkartinių dozių formoje. Vienkartinės dozės forma, minima šio išradimo specifikacijoje ir išradimo apibrėžtyje, reiškia fiziškai diskretišką vienetą, tinkamą vartoti kaip vienkartinę dozę ir turintį tam tikrą aktyvaus komponento kiekį, kuris apskaičiuotas taip, kad kartu su pridėtu farmaciniu užpildu sukeltų pageidaujamą terapinį efektą. Tokių vienkartinio dozavimo vienetų pavyzdžiai gali būti tabletės (įskaitant tabletes su apvalkalėliu), kapsulės, piliulės, miltelių paketai, tirpalų ar suspensijų injekcijoms ampulės, arbatinio šaukštelio ar valgomos šaukšto dydžio dozės ir t.t., arba jų rinkiniai.

Gydytojai, patyrę estrogenų sukeltų ligų gydymą, pagal toliau pateiktų bandymų rezultatus gali lengvai nustatyti efektyvų junginio kiekį. Apskritai reikia pasakyti, kad šis efektyvus kiekis yra nuo 0,0001 mg/kg iki 10 mg/kg kūno svorio, dar geriau nuo 0,001 mg/kg iki 0,5 mg/kg kūno svorio.

Toliau teikiami pavyzdžiai iliustruoja, bet jokių būdu neapriboja šio išradimo apimtį. Jei neapibrėžta kitaip, visos minimos dalys yra svorio dalys.

EKSPERIMENTINĖ DALIS

A. Tarpinių junginių gavimas

1 Pavyzdys

a) 14 dalių (4-chlor-3-nitrofenil)(4-fluorfenil)-metanono tirpalą 69 dalyse 2-propanamino maišo per naktį virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Tada reakcijos mišinį išpila į vandenį. Nuosėdas nufiltruoja, perplauna vandeniu, išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Kaip liekaną gauna 14,7 dalių (97,2 %) (4-fluorfenil)[4-[(1-metiletil)-amino]-3-nitrofenil]metanono (1 tarpinis junginys).

b) 14,7 dalių (4-fluorfenil)[4-[(1-metiletil)-amino]-3-nitrofenil]metanono tirpalą 120 dalių etanolio hidrogenina $2 \cdot 10^5$ Pa slėgyje su 3 dalimis Raney Nickel katalizatoriaus. Kai absorbuojamas apskaičiuotas vandenilio kiekis, katalizatorių nufiltruoja per diatominę žemę, o filtratą išgarina. Kaip liekaną

gauna 12,3 dalies (92,1 %) [3-amino-4-[(1-metiletil)amino]fenil](4-fluorfenil)-metanono (2 tarpinis junginys).

c) Į maišomą ir šaldomą (5 °C) 12,3 dalių [3-amino-4-[(1-metiletil)amino]fenil](4-fluorfenil)metanono tirpalą 150 dalių 6 N druskos rūgštyje prideda 4,7 dalies natrio nitrito. Po to tirpalą maišo vieną valandą kambario temperatūroje. Mišinį pašarmina kalio karbonato tirpalu iki pH 9, ir produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Kaip liekaną gauna 17 dalių (100 %) [1-(1-metiletil)-1H-benzotriazol-5-il]metanono (3 tarpinis junginys).

d) Į maišomą 17 dalių (4-chlorfenil)[1-(1-metiletil)-1H-benzotriazol-5-il]metanono tirpalą 80 dalių etanolio prideda 3,4 dalies natrio tetrahydroborato. Reakcijos mišinį maišo 1 val. kambario temperatūroje, o po to neutralizuoja iki pH 7. Tada reakcijos mišinį koncentruoja, o produktą ekstrahuoja etilo acetatu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami dichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 98:2). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Kaip liekaną gauna 10.7 dalių (62,5 %) α -(4-fluorfenil)-1-(1-metiletil)-1H-benzotriazol-5-metanolio (4 tarpinis junginys).

Panašiu būdu gauna:

1-ciklopropil- α -(4-fluorfenil)-1H-benzotriazol-5-metanolį kaip liekaną (5 tarpinis junginys); ir

1-cikloheksil- α -(4-fluorfenil)-1H-benzotriazol-5-metanolį kaip liekaną (6 tarpinis junginys).

2 Pavyzdys

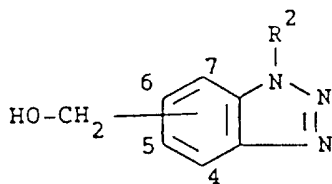
a) 50 dalių 4-chlor-3-nitrobenzoinės rūgšties ir 222 dalių 1-butanamino mišinį 3 valandas maišo virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Atšaldžius ir išgarinus 1-butanamino perteklių, reakcijos mišinį parūgština 2 N druskos rūgštimi iki pH 1. Į nuosėdas iškritusį produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 59 dalis (100 %) 4-(butilamino)-3-nitrobenzoinės rūgšties (7 tarpinis junginys).

b) 50 dalių 4-(butilamino)-3-nitrobenzoinės rūgšties ir 240 dalių metanolio mišinį hidrogenina Parro aparate kambario temperatūroje $3 \cdot 10^5$ Pa slėgyje azoto atmosferoje su 40 dalių Raney Nickel katalizatoriaus. Kai absorbuojamas apskaičiuotas vandenilio kiekis, katalizatorių nufiltruoja per diatominę žemę, o filtratą išgarinama ir išdžiovina. Gauna 43,7 dalies (100 %) 3-amino-4-(butilamino)benzoinės rūgšties, lyd.t. $158\text{ }^{\circ}\text{C}$ (8 tarpinis junginys).

c) Į maišomą ir šaldomą 43,7 dalies 3-amino-4-(butilamino)benzoinės rūgšties ir 200 dalių 6 N druskos rūgšties tirpalo mišinį sulašina 22 dalių natrio nitrito tirpalą mažame kiekyje vandens. Baigus lašinimą, reakcijos mišinį maišo 4 val. $10\text{--}20\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Produktą nufiltruoja, perplauna 30 dalių vandens ir perkristalina iš 2-propanono ir etilo acetato mišinio. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 33,3 dalies (72,6 %) 1-butyl-1H-benzotriazol-5-karboksilo rūgšties, lyd.t. $192,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (9 tarpinis junginys).

d) Į maišomą ir šaldomą ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$) 23,4 dalių ličio tetrahidroaluminato suspensiją 270 dalių sauso tetrahidrofurano porcijomis prideda 45 dalis 1-butyl-1H-benzotriazol-5-karboksilo rūgšties. Baigus pridėjimą, maišymą tęsia dar 1 val. Po to reakcijos mišinį hidrolizina su 50 dalių vandens. Tada mišinį nufiltruoja ir perplauna dichlormetano ir metanolio mišiniu (tūrio santykis 1:10). filtratą išgarina iki sausumo, o liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami dichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 98:2). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Kaip alyvos formos liekaną gauna 18 dalių (42,7 %) 1-butyl-1H-benzotriazol-5-metanolio (10 tarpinis junginys).

Panašiu būdu gauna:



Tarpinis junginys	R ²	P	bazė/druska	lyd.t. °C
11	-CH ₃	7	bazė	106
12	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bazė	liekana
13	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bazė	liekana
14	-CH ₃	4	bazė	liekana
15	CH ₃	5	bazė	liekana
16	-CH ₃	6	bazė	alyva
17	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	4	bazė	liekana

Šioje ir toliau teikiamose eksperimentinės dalies lentelėse "P" žymi pakeitimo poziciją benzotriazolo heterociklo benzolo grupėje.

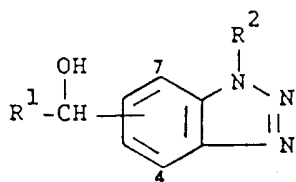
3 Pavyzdys

a) Į maišomą 7,4 dalių kalio permanganato, 0,6 dalies 2-(2-metoksietoksi)-N,N-bis[2-(2-metoksietoksi)etil]etanamino ir 130 dalių dichlormetano mišinį sulašina 7,6 dalių 1-metil-1H-benzotriazol-7-metanolio tirpalą dichlormetane. Baigus lašinimą, mišinį dar maišo 2 val. Tada reakcijos mišinį nufiltruoja per diatominę žemę ir perplauna dichlormetanu. Organinį sluoksnį perplauna 30 dalių 2 N druskos rūgšties tirpalu, po to natrio karbonato tirpalu, išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami dichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 98:2). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Gauna 3,5 dalies (46,6 %) 1-metil-1H-benzotriazol-7-karboksialdehido, lyd.t. 126 °C (18 tarpinis junginys).

b) Į maišomą ir virinamą su grįžtamu šaldytuvu Grignardo kompleksą, iš anksto paruoštą iš 8,15 dalies 1-brom-3-fluorbenzolo, 1,2 dalies magnio ir mažo kiekio 1,1'-oksibisetano, prideda 5 dalių 1-metil-1H-benzotriazol-7-karboksialdehido tirpalą 80 dalių 1,1'-oksibisetano. Reakcijos mišinį maišo 2 val. kambario temperatūroje, tada išpila į 300 dalių vandens. Produktą 3 kartus ekstrahuoja 65 dalimis dichlormetano. Sujungtus ekstraktus išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną 15 min. maišo kambario temperatūroje 100 dalių vandens ir 13 dalių

petrolio eterio. Produktą nufiltruoja ir išgarina. Gauna 7,6 dalies (95,2 %) α -(3-fluorfenil(-1-metil-1H-benzotriazol-7-metanolio, lyd.t. 152 °C (19 tarpinis junginys).

Panašiu būdu gauna:



Tarpinis junginys	R¹	R²	P	bazė/d ruska	lyd.t., °C
20	fenil	-(CH₂)₃-CH₃	7	bazė	125
21	fenil	-CH₃	7	bazė	liekana
22	H₃C-	-CH₃	7	bazė	126
23	H₃C-	-(CH₂)₃-CH₃	7	bazė	liekana
24	3-Cl-C₆H₄-	-(CH₂)₃-CH₃	7	bazė	112,0
25	4-Cl-C₆H₄-	-(CH₂)₃-CH₃	6	bazė	liekana
26	4-F-C₆H₄-	-(CH₂)₃-CH₃	6	bazė	liekana
27	3-F-C₆H₄-	-(CH₂)₃-CH₃	6	bazė	liekana
28	3-F-C₆H₄-	-(CH₂)₃-CH₃	7	bazė	116
29	3-Cl-C₆H₄-	-CH₃	7	bazė	128
30	3-Cl-C₆H₄-	-(CH₂)₃-CH₃	6	bazė	liekana
31	3-F-C₆H₄-	-CH₃	5	bazė	liekana
32	CH₃-(CH₂)₂-	-CH₃	5	bazė	liekana
33	3-Cl-C₆H₄-	-CH₃	5	bazė	liekana
34	3-I-C₆H₄-	-CH₃	6	bazė	liekana
35	3-F-C₆H₄-	-CH₃	6	bazė	liekana
36	4-Cl-C₆H₄-	-CH₃	6	bazė	liekana
37	CH₃-(CH₂)₂-	-CH₃	6	bazė	liekana
38	3-Br-C₆H₄-	-CH₃	5	bazė	alyva
39	3-F-C₆H₄-	-CH₃	6	bazė	liekana
40	3-Cl-C₆H₄-	-(CH₂)₃-CH₃	5	bazė	liekana
41	H₃C-	-(CH₂)₃-CH₃	5	bazė	liekana
42	H₃C-	-CH₃	6	bazė	liekana
43	3-F-C₆H₄-	-(CH₂)₃-CH₃	5	bazė	liekana
44	4-F-C₆H₄-	-(CH₂)₃-CH₃	5	bazė	liekana
45	4-Cl-C₆H₄-	-(CH₂)₃-CH₃	5	bazė	liekana
46	4-Br-C₆H₄-	-(CH₂)₃-CH₃	5	bazė	liekana

Tarpinis junginys	R ¹	R ²	P	bazė/d ruska	lyd.t., °C
47	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bazė	liekana
48	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
49	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
50	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bazė	liekana
51	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
52	2-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
53	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
54	2-naftalenil	-CH ₃	6	bazė	liekana
55	4-H ₃ CO-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana

ir α -[4-(4,5-dihidro-4,4-dimetil-2-oksoazoly)fenil]-1-metil-1H-benzotriazol-6-metanoli kaip liekaną (56 tarpinis junginys).

4 Pavyzdys

a) 36,5 dalies 1-butil-1H-benzotriazol-5-metanolio, 35 dalis mangano (IV) oksido ir 390 dalių dichlormetano maišo 12 val. kambario temperatūroje. Mangano (IV) oksidą nufiltruoja per diatominę žemę ir į filtratą prideda kitas 35 dalis mangano (IV) oksido. Reakcijos mišinį maišo 12 val. kambario temperatūroje, po to nufiltruoja, o filtratą išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami dichlormetaną. Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Kaip liekaną gauna 15,3 dalies (42,2 %) 1-butil-1H-benzotriazol-5-karboksaldehido (57 tarpinis junginys).

b) Į maišomą ir šaldomą (-78 °C) 7,2 dalies 3-bromtiofeno tirpalą 70 dalių 1,1'-oksibisetano prideda 30 dalių 1,6 M 1-butilličio tirpalo heksane. Reakcijos mišinį maišo 20 min. toje pačioje žemoje temperatūroje, o po to į jį prideda 6 dalis 1-butil-1H-benzotriazol-5-karboksaldehido 1,1'-oksibisetane. Tada mišinį dar maišo 2 val. nuo -78 iki -40 °C temperatūroje. Po to viską išpila į 200 dalių vandens su ledu, ir produktą 3 kartus ekstrahuoja 56 dalimis 1,1'-oksibisetano. Sujungtus ekstraktus išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami

dichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 98:2). Grynąs frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną perkristalina iš 2,2'-oksibispropano. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 5 dalis (58,9 %) 1-butil- α -(3-tienil)-1H-benzotriazol-5-metanolio, lyd.t. 80 °C (58 tarpinis junginys).

Panašiu būdu gauna:

1-butil- α -(2-tienil)-1H-benzotriazol-5-metanolį kaip liekaną (59 tarpinis junginys);

1-metil- α -(2-tienil)-1H-benzotriazol-6-metanolį kaip liekaną (60 tarpinis junginys);

1-meil- α -(3-tienil)-1H-benzotriazol-6-metanolį kaip liekaną (61 tarpinis junginys).

5 Pavyzdys

a) Į maišomą 496 dalių aliuminio chlorido ir 900 dalių benzolo mišinį ± 10 °C temperatūroje sulašina 256 dalis 4-fluor-3-nitrobenzoilo chlorido 225 dalyse benzolo. Baigus lašinimą, reakcijos mišinį maišo 1,5 val. vandens vonioje, o po to 8 val. kambario temperatūroje. Mišinį įkaitina iki 60 °C ir išpila ant sutrupinto ledo su 180 dalių koncentruotos druskos rūgšties. Atskirtą organinį sluoksnį išdžiovina, nufiltruoja ir sukonzentruoja. Koncentratą ištirpina 2100 dalių 2,2'-oksibispropano, o tirpalą apdoroja diatomine žeme ir aktyvuota anglimi. Nufiltruotą tirpalą sukonzentruoja. Išsikristalinusį produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 223 dalis (73 %) (4-fluor-3-nitrofenil)fenilmetanono, lyd.t. 59 °C (62 tarpinis junginys).

b) Į ledo vonioje šaldomą 24,5 dalies (4-fluor-3-nitrofenil)fenilmetanono tirpalą 120 dalių metanolio porcijomis prideda 1,5 dalies natrio tetrahidroborato. Baigus pridėjimą, maišymą tęsia dar 15 min. 0 °C temperatūroje. Tada į mišinį sulašina 3 dalis acto rūgšties 25 dalyse vandens. Baigus lašinimą, mišinį sukonzentruoja. Liekaną užpila vandeniu ir produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir sukonzentruoja. Kaip alyvos formos liekaną

gauna 25,1 dalies (100 %) 4-fluor-3-nitro- α -fenilbezolmetanolio (63 tarpinis junginys).

c) 25 dalių 4-fluor-3-nitro- α -fenilbezolmetanolio, 20 dalių hidrazino monohidrato ir 80 dalių etanolio mišinį 1,5 val. maišo virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Atšaldžius, prideda 20 dalių 10 N druskos rūgšties. Mišinį sukonzentruoja, liekaną perplauna du kartus 20 dalių vandens ir ištirpina 300 dalių 10 % metanolio tirpalo trichlormetane. Organinį sluoksnį išdžiovina, nufiltruoja ir sukonzentruoja. Kaip liekaną gauna 23,8 dalies (98,6 %) 1-hidroksi- α -fenil-1H-benzotriazol-6-metanolio (64 tarpinis junginys).

d) Į maišomą 1,2 dalies natrio hidroksido tirpalą 40 dalių metanolio prideda 7,8 dalies 1-hidroksi- α -fenil-1H-benzotriazol-6-metanolio. Mišinį sukonzentruoja, o į koncentratą prideda 18 dalių metilbenzolo. Tirpiklį vėl išgarina, o liekną ištirpina 27 dalyse N,N-dimetilformamido. Tada iš karto prideda 5,52 dalies 1-jodobutano ir maišo 30 min. 50 °C temperatūroje. Mišinį sukonzentruoja ir prideda 30 dalių vandens. Sukietėjusį produktą nufiltruoja, perplauna vandeniu ir ištirpina dichlormetane. Organinį sluoksnį išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną perkristalina iš 17,5 dalies 2,2'-oksibispropano. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 7,8 dalies (87,4 %) 1-butoksi- α -fenil-1H-benzotriazol-6-metanolio, lyd.t. 89,2 °C (65 tarpinis junginys).

Panašiu būdu gauna:

1-etoksi- α -fenil-1H-benzotriazol-6-metanolį, lyd.t. 102,5 °C (66 tarpinis junginys);

1-(1-metiletoksi)- α -fenil-1H-benzotriazol-6-metanolį, lyd.t. 109,6 °C (67 tarpinis junginys);

1-metoksi- α -fenil-1H-benzotriazol-6-metanolį, lyd.t. 89,4 °C (68 tarpinis junginys);

α -fenil-1-propoksi-1H-benzotriazol-6-metanolį, lyd.t. 104,1 °C (69 tarpinis junginys).

6 Pavyzdys

a) Į maišomą 5,2 dalių 1-hidroksi- α -fenil-1H-benzotriazol-6-metanolio tirpalą 30 dalių dimetilsulfoksido prideda 0,96 dalies 50 % natrio hidrido dispersijos. Reakcijos mišinį maišo tol, kol baigia skirtis vandenilis. Tada prideda 3,34 dalies etilo 2-bromacetato ir mišinį maišo 30 min. kambario temperatūroje. Po to prideda 1,38 dalies kalio karbonato ir maišymą tęsia dar 3 val. 50 °C temperatūroje. Dimetilsulfoksido sluoksnį išgarina, o liekaną išpila į vandenį su 20 dalių 1 N druskos rūgšties. Produktą ekstrahuoja trichlormetano ir metanolio mišiniu (tūrio santykis 90:10). Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir sukonzentruoja. Koncentratą perkristalina iš 32,5 dalies dichlormetano. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 3,1 dalies (68,8 %) α -fenil-1H-benzotriazol-5-metanolio, lyd.t. 143,0 °C (70 tarpinis junginys).

b) 22,5 dalies α -fenil-1H-benzotriazol-5-metanolio, 4,8 dalies 50 % natrio hidrido dispersijos ir 90 dalių N,N-dimetilformamido mišinį maišo tol, kol baigia skirtis vandenilis. Tada prideda 14,2 dalies jodometano ir vėl maišo 30 min. kambario temperatūroje. Mišinį sukonzentruoja. Koncentratą išpila į 50 dalių vandens ir produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir sukonzentruoja. Koncentratą grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 99:1). Pageidaujamas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Perkristalinimo iš etilo acetato būdu atskiria du izomerus. Pirmą izomerą toliau grynina perkristalinimu iš etilo acetato. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 3 dalis (12,5 %) 1-metil- α -fenil-1H-benzotriazol-6-metanolio, lyd.t. 145 °C (71 tarpinis junginys).

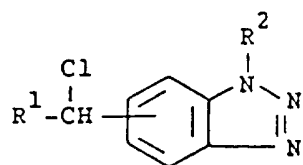
Kitą izomerą surenka ir tris kartus perkristalina iš etilo acetato. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 3,3 dalies (13,8 %) 1-metil- α -fenil-1H-benzotriazol-6-metanolio, lyd.t. 129 °C (72 tarpinis junginys).

7 Pavyzdys

Į maišomą 6,5 dalies 1-butil- α -(3-chlorfenil)-1H-benzotriazol-6-metanolio tirpalą 45 dalyse tetrahidrofurano kambario temperatūroje prideda 3,7 dalies tionilo chlorido. Reakcijos mišinį maišo 1 val., o po to sukonzentruoja. Produktą

ekstrahuoja etilo acetatu. Ekstraktą perplauna atskiestu natrio hidrokarbonato tirpalu, išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Kaip liekaną gauna 6,2 dalies (88,3 %) 1-butil-6-[chlor(3-chlorfenil)metil]-1H-benzotriazolo (73 tarpinis junginys).

Panašiu būdu gauna:



Tarpinis junginys	R ¹	R ²	P	bazė/d ruska	lyd.t., °C
74	fenil	-O-CH-(CH ₃) ₂	6	HCl	alyva
75	fenil	-OCH ₃	6	HCl	liekana
76	fenil	-O-CH ₂ -CH ₃	6	HCl	liekana
77	fenil	-O-(CH ₂) ₂ -CH ₃	6	HCl	alyva
78	fenil	-CH ₃	6	bazė	alyva
79	fenil	-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	HCl	alyva
80	fenil	-CH ₃	5	bazė	alyva
81	H-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bazė	liekana
82	fenil	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bazė	liekana
83	H-	-CH ₃	7	bazė	liekana
84	fenil	-CH ₃	7	bazė	liekana
85	H ₃ C-	-CH ₃	7	bazė	liekana
86	H ₃ C-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bazė	liekana
87	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bazė	liekana
88	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bazė	liekana
89	H-	-CH ₃	4	bazė	liekana
90	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bazė	liekana
91	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bazė	liekana
92	3-F-C ₆ H ₄ -	(CH ₂) ₃ -CH ₃	7	bazė	liekana
93	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	(CH ₂) ₃ -CH ₃	6	bazė	alyva
94	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	7	bazė	liekana
95	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	7	bazė	liekana
96	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bazė	liekana
97	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	5	bazė	liekana
98	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bazė	liekana
99	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bazė	liekana
100	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana

Tarpinis junginys	R ¹	R ²	P	bazė/d ruska	lyd.t., °C
101	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
102	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
103	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
104	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bazė	liekana
105	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
106	3-Cl-C ₆ H ₄ -	(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bazė	liekana
107	H ₃ C-	(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bazė	liekana
108	H ₃ C-	-CH ₃	6	bazė	liekana
109	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bazė	liekana
110	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bazė	liekana
111	H-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	4	bazė	liekana
112	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bazė	liekana
113	3-tienil	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bazė	liekana
114	4-Br-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bazė	liekana
115	2-tienil	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	5	bazė	liekana
116	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bazė	liekana
117	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH(CH ₃) ₂ -	5	bazė	liekana
118	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
119	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
120	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	5	bazė	liekana
121	4-F-C ₆ H ₄ -	-ciklopropil	5	bazė	liekana
122	4-F-C ₆ H ₄ -	-cikloheksil	5	bazė	liekana
123	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
124	2-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
125	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana
126	2-naftalenil	-CH ₃	6	bazė	liekana
127	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	6	bazė	liekana

ir 6-(bromfenilmetil)-1-metil-1H-benzotriazolo monohidrobromidą (128 tarpinis junginys), bei

6-[clor[4-(4,5-dihidro-4,4-dimetil-2-oksazolil)fenil]metil]-1-metil-1H-benzotriazolą kaip liekaną (129 tarpinis junginys).

8 Pavyzdys

245 dalių α-(4-chlorfenil)-1-metil-1H-benzotriazol-6-metanolio ir 1500 dalių hidrobromo rūgšties tirpalo acto rūgštyje maišo 2,5 val. 40 °C

temperatūroje. Reakcijos mišinį išgarina 60 °C temperatūroje, o liekaną mišo su dichlormetanu. Atšaldžius iki 10 °C, iškritusį produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 285 dalis (76,6 %) 6-[brom(4-chlorfenil)metil]-1-metil-1H-benzotriazolo monohidrobromido (130 tarpinis junginys).

9 Pavyzdys

a) Į maišomą ir šaldomą 58,1 dalies (4-chlor-3-nitrofenil)fenilmetanono tirpalą 240 dalių metanolio porcijomis prideda 4,4 dalies natrio tetrahydroborato. Baigus pridėjimą, reakcijos mišinį dar maišo 30 min. kambario temperatūroje. Tada mišinį išgarina. Liekaną supila į vandenį, o produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Kaip liekaną gauna 58 dalis (99,9 %) 4-chlor-3-nitro- α -fenilbenzolmetanolio (131 tarpinis junginys).

b) 58 dalių 4-chlor-3-nitro- α -fenilbenzolmetanolio ir 450 dalių 48 % hidrobromo rūgšties tirpalo vandenyje mišinį 45 min. maišo virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Atšaldžius, produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Kaip liekaną gauna 71,4 dalies (99,3 %) 4-(bromfenilmetil)-1-chlor-2-nitrobenzolo (132 tarpinis junginys).

c) 31,9 dalies 4-(bromfenilmetil)-1-chlor-2-nitrobenzolo, 49,3 dalies 4-metil-1H-imidazolo ir 120 dalių acetonitrilo mišinį 24 val. maišo virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinį sukonzentruoja, o koncentratą supila į 150 dalių vandens. Produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetano, metanolio ir amoniaku prisotinto metanolio mišinį (tūrio santykis 98:1:1). Pageidautinas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną paverčia į etandioato druską 80 dalių 2-propanolio. Druską nufiltruoja, perplauna 2-propanoliu ir išdžiovina. Gauna 22,8 dalies (54,5 %) 1-[(4-chlor-3-nitrofenil)fenilmetil]-4-metil-1H-imidazolo etandioato (1:1), lyd.t. 105 °C (133 tarpinis junginys).

Panašiu būdu gauna:

1-[(4-chlor-3-nitrofenil)metil]-1H-imidazolą, lyd.t. 81,7 °C (134 tarpinis junginys);

1-[(3-chlor-3-nitrofenil)fenilmetil]-1H-imidazolą (135 tarpinis junginys);

1-[(4-chlor-3-nitrofenil)fenilmetil]-1H-imidazolą (136 tarpinis junginys);

1-[(4-chlor-3-nitrofenil)metil]-2-metil-1H-imidazolą, lyd.t. 102 °C (137 tarpinis junginys);

1-[(4-chlor-3-nitrofenil)fenilmetil]-5-metil-1H-imidazolą, lyd.t. 164 °C (138 tarpinis junginys);

1-[(3-chlorfenil)(4-metoksi-3-nitrofenil)metil]-1H-imidazolą kaip liekaną (139 tarpinis junginys);

1-[(3-chlor-4-nitrofenil)(4-chlorfenil)metil]-1H-imidazolo etandioatą (1:1) (140 tarpinis junginys);

10 Pavyzdys

Į maišomą 10 dalių 4-chlor- α -metil-3-nitrobenzolmetanolio tirpalą 90 dalių tetrahidrofurano prideda 8 dalis 1,1'-karbonilbis[1H-imidazolo]. Reakcijos mišinį 4 val. maišo virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu, tada tetrafurano sluoksni išgarina. Po to prideda 90 dalių metilbenzolo ir vėl 75 val. maišo virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinį išgarina, o liekaną išpila į vandenį. Į mišinį prideda amonio hidroksido tirpalo ir produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetano ir amoniaku prisotinto metanolio mišinį (tūrio santykis 95:5). Pirmą frakciją surenka, o eluentą išgarina. Liekaną prekristalina iš 84 dalių 1,1'-oksibisetano. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 4,2 dalies (33,3 %) 1-[(4-chlor-3-nitrofenil)etil]-1H-imidazolo (141 tarpinis junginys).

11 Pavyzdys

a) 2,52 dalies 4H-1,2,4-triazolamino, 8 dalių 4-chlor-3-nitrobenzolmetanolio metansulfonato (esterio) ir 40 dalių acetonitrilo mišinį 3 val. maišo virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Atšaldžius, produktą

nufiltruoja, perplauna acetonitrilu ir išdžiovina. Gauna 9,9 dalies (94 %) 4-amino-1-[(4-chlor-3-nitrofenil)metil]-1,2,4-triazolio metansulfonato, lyd.t. 163,9 °C (142 tarpinis junginys).

b) Į maišomą 8,75 dalies 4-amino-1-[(4-chlor-3-nitrofenil)metil]-1,2,4-triazolio metansulfonato tirpalą 85 dalyse 1 N druskos rūgšties prideda 7,15 dalies 59 % fosfino rūgšties. Mišinį atšaldo lede ir į jį prideda 3,5 dalies natrio nitrito tirpalo 15 dalių vandens. Mišinį maišo 2 val. kambario temperatūroje. Tada į jį prideda koncentruoto amonio hidroksido perteklių ir maišymą tęsia dar 15 min. Produktą nufiltruoja, perplauna vandeniu, 2-propanoliu ir 2,2'-oksibispropanu, ir perkristalina iš 8 dalių 2-propanolio. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 5 dalis (83,8 %) 1-[4-chlor-3-nitrofenil)metil]-1H-1,2,4-triazolo, lyd.t. 98,9 °C (143 tarpinis junginys).

Panašiu būdu gauna:

1-[4-chlor-3-nitrofenil)fenilmetil]-1H-1,2,4-triazolą kaip alyvos formos liekaną (144 tarpinis junginys).

12 Pavyzdys

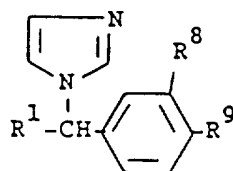
Į 184 dalis atšaldytos (10 °C, ledo vonia) koncentruotos sieos rūgšties porcijomis per 1 val. prideda 75 dalis 1-[(3-metoksifenil)metil]-1H-imidazolo mononitrato. Baigus pridėjimą, maišymą tęsia dar 30 min. 10 °C temperatūroje. Tada per 30 min. 15 °C temperatūroje sulašina 15 dalių koncentruotos azoto rūgšties. Sulašinus, mišinį vėl maišo 30 min. 10 °C temperatūroje. Po to reakcijos mišinį išpila ant 1500 dalių sutrupinto ledo ir apdoroja amonio hidroksido tirpalu. Produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami etilo acetato, metanolio ir amoniaku prisotinto metanolio mišinį (tūrio santykis 95:2,5:2,5). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina vakuume. Liekaną maišo su 45 dalimis etilo acetato. Iškritusį į nuosėdas produktą nufiltruoja, perplauna 2,2'-oksibispropanu ir išdžiovina. Gauna 28,2

dalies (40,3 %) 1-[(3-metoksi-4-nitrofenil)metil]-1H-imidazolo (145 tarpinis junginys).

13 Pavyzdys

8 dalių 1-[(4-chlor-3-nitrofenil)metil]-1H-imidazolo ir 42 dalių cikloheksanamino mišinį 2 val. maišo virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Mišinį išgarina, o liekaną maišo su 2,2'-oksibispropanu. Iškritusį į nuosėdas produktą nufiltruoja, perplauna vandeniu ir 2,2'-oksibispropanu, ir grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 90:10). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną maišo su 2,2'-oksibispropanu ir etilo acetatu. Produktą nufiltruoja, perplauna etilo acetatu ir 2,2'-oksibispropanu ir išdžiovina vakuumė 60 °C temperatūroje. Gauna 9,5 dalies (93,8 %) N-cikloheksil-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-nitrobenzolino, lyd.t. 121,1 °C (146 tarpinis junginys).

Panašiu būdu gana:



Tarpinis junginys	R ¹	R ⁸	R ⁹	bazė/ druska	lyd.t., °C
147	H-	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-NO ₂	bazė	117,5
148	H-	-NO ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	bazė	89,1
149	H-	-NH-cikloheksil	-NO ₂	bazė	134,7
150	H-	-NH-C ₆ H ₅	-NO ₂	bazė	150,8
151	H ₃ C-	-NO ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	HNO ₃ /H ₂ O	84,7
152	fenil	-NO ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	bazė	liekana
153	fenil	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃ -	-NO ₂	bazė	alyva
154	fenil	NH-CH-(CH ₃) ₂	-NO ₂	bazė	alyva
155	H-	-NH-ciklopropil	-NO ₂	bazė	111,6
156	H-	-NH-CH-(CH ₃) ₂	-NO ₂	bazė	101,6
157	H-	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-NO ₂	bazė	98,9

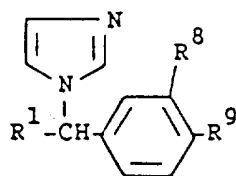
Tarpinis junginys	R ¹	R ⁸	R ⁹	bazė/ druska	lyd.t., °C
158	fenil	-NH-CH ₃	-NO ₂	bazė	liekana
159	H-	-NH-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	-NO ₂	bazė	124,7
160	H-	-NH-(CH ₂) ₂ -CH-(CH ₃) ₃	-NO ₂	bazė	75,4
161	H-	-NO ₂	NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	bazė	98,4
162	H-	-NO ₂	-NH-CH-(CH ₃) ₂	bazė	98,3
163	H-	-NO ₂	-NH-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	bazė	100,5
164	H-	-NH-CH ₂ -(4-F-C ₆ H ₄)	-NO ₂	bazė	111,0
165	H-	-NH-CH ₂ -CH ₃	-NO ₂	bazė	106,2
166	H-	-NH-CH ₂ -(3-F-C ₆ H ₄)	-NO ₂	bazė	95,4
167	H-	-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	-NO ₂	bazė	liekana
168	H-	-NH-biciklo[2.2.1] heptan-2-il	-NO ₂	bazė	130,7
169	fenil	-NH-cikloheksil	-NO ₂	bazė	liekana
170	H-	-NH-ciklopentil	-NO ₂	bazė	81,9
171	H-	-NH-1,2,3,4-tetrahidro- 1-naftalenil	-NO ₂	bazė	118,0
172	H-	-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	-NO ₂	bazė	86,4
173	H-	NO ₂	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	bazė	liekana
174	H-	-NH-CH ₂ -ciklopropil	-NO ₂	bazė	101,4
175	H-	-NH-CH ₂ -2-tienil	-NO ₂	bazė	liekana
176	H-	-NH-(CH ₂) ₃ -OH	-NO ₂	bazė	107,0
177	H-	-NH-CH ₂ -C-(CH ₃) ₃	-NO ₂	bazė	113,7
178	H-	-NH-(CH ₂) ₂ -N-(CH ₃) ₂	-NO ₂	bazė	111,6
179	H-	-NH-2,3-dihidro-1H- inden-1-il	-NO ₂	bazė	200,2
180	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-NH-CH-(CH ₃) ₂	-NO ₂	(COOH) ₂	110,9
181	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-NH-cikloheksil	-NO ₂	(COOH) ₂	114,4
182	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-NH-fenil	-NO ₂	bazė	alyva
183	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-NH-CH-C ₆ H ₅ CH ₃	-NO ₂	bazė	liekana
184	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-NH-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	-NO ₂	bazė	liekana
185	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	-NO ₂	bazė	liekana

14 Pavyzdys

7,9 dalies N-cikloheksil-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-nitrobenzolino, 22,9 dalies natrio ditionito, 2,88 dalies etanolio ir 240 dalių vandens mišinį maišo kambario temperatūroje. Pasibaigus reakcijai, etanolio sluoksnį išgarina. Vandeninį

sluoksnį atskiedžia kalio karbonato tirpalu ir 2 kartus ekstrahuoja: pirmą kartą dichlormetanu, o po to trichlormetano ir metanolio mišiniu (tūrio santykis 90:10). Sujungtus ekstraktus išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną supila į metilbenzolą ir tirpiklį išgarina. Kaip liekaną gauna 7 dalis (98,0 %) N¹-cikloheksil-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,2-benzoldiamino (186 tarpinis junginys).

Panašiu būdu gauna:



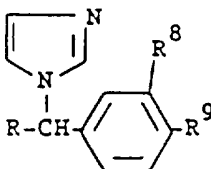
Tarpinis junginys	R ¹	R ⁸	R ⁹	bazė/ druska	lyd.t., °C
187	-H	-NH ₂	-NH-CH ₃	bazė	liekana
188	-H	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-NH ₂	bazė	liekana
189	-H	NH ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	bazė	liekana
190	-H	NH-cikloheksil	-NH ₂	bazė	liekana
191	-H	-NH-C ₆ H ₅	-NH ₂	bazė	liekana
192	-H	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	-NH ₂	bazė	liekana
193	-C ₆ H ₅	NH ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	bazė	liekana
194	-CH ₃	-NH ₂	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	bazė	liekana
195	-C ₆ H ₅	-NH-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-NH ₂	bazė	liekana
196	-C ₆ H ₅	-NH-CH(CH ₃) ₂	-NH ₂	bazė	liekana
197	-H	-NH-ciklopropil	-NH ₂	bazė	liekana
198	-H	-NH-CH(CH ₃) ₂	-NH ₂	bazė	liekana
199	-H	-NH ₂	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	bazė	liekana
200	-H	-NH-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-NH ₂	bazė	liekana
201	-H	-NHCH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	-NH ₂	bazė	liekana
202	-H	-NH(CH ₂) ₂ -CH(CH ₃) ₂	-NH ₂	bazė	liekana
203	-H	-NH ₂	-NH-(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₅	bazė	liekana
204	-H	-NH-CH ₂ -(4-F-C ₆ H ₄)	-NH ₂	bazė	liekana
205	-H	-NH-CH ₂ -(3-F-C ₆ H ₄)	-NH ₂	bazė	liekana
206	-H	-NH-CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃	-NH ₂	bazė	liekana
207	-H	-NH-biciklo-[2.2.1]hept-2-il	-NH ₂	bazė	liekana
208	-H	-NH-ciklopentil	-NH ₂	bazė	liekana

Tarpinis junginys	R ¹	R ⁸	R ⁹	bazė/ druska	lyd.t., °C
209	-H	-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil	-NH ₂	bazė	liekana
210	-H	-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	-NH ₂	bazė	liekana
211	-H	-NH-CH ₂ -c-C ₃ H ₅	-NH ₂	bazė	liekana
212	-H	-NH-(CH ₂) ₃ -OH	-NH ₂	bazė	liekana
213	4-Cl-C ₆ H ₄ -	(5-metil-2-furanil)-metilamino	-NH ₂	bazė	liekana
214	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-NH-CH ₂ -(4-Cl-C ₆ H ₄)	-NH ₂	bazė	liekana
215	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-NH-C ₃ H ₅ -c	-NH ₂	bazė	liekana

15 Pavyzdys

9 dalių 2,3-dihidro-N-[5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-nitrofenil]-1H-inden-1-amino, 2 dalių 4 % tiofeno tirpalo metanolyje ir 200 dalių metanolio mišinį hidrogenina normaliame slėgyje kambario temperatūroje su 2 dalimis 5 % platinos ant anglies katalizatoriaus. Kai absorbuojamas apskaičiuotas vandenilio kiekis, katalizatorių nufiltruoja, o filtratą išgarina. Kaip liekaną gauna 8 dalis N²-(2,3-dihidro-2H-inden-1-il)-4-(1H-imidazol-1-išmetil)-1,2-benzoldiamino (216 tarpinis junginys).

Panašiu būdu gauna:



Tarpinis junginys	R	R ⁸	R ⁹	bazė/ druska	lyd.t., °C
217	-fenil	-NH-CH ₃	-NH ₂	bazė	liekana
218	-H	-NH ₂	-NH-(CH ₂) ₂ CH ₃	bazė	liekana
219	-H	-NH ₂	-NH-CH-(CH ₃) ₂	bazė	liekana
220	-H	-NH-CH ₂ -CH ₃	-NH ₂	bazė	liekana
221	-fenil	-NH-c-C ₆ H ₁₁	-NH ₂	bazė	liekana
222	-fenil	-NH ₂	-NH-CH ₂ -C ₆ H ₅	bazė	liekana
223	-H	-NH-CH ₂ -2-tienil	-NH ₂	bazė	liekana
224	-H	-NH-CH ₂ -C-(CH ₃) ₃	-NH ₂	bazė	liekana
225	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-NH-CH-(CH ₃) ₂	-NH ₂	bazė	liekana
226	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-NH-c-C ₆ H ₄ -	-NH ₂	bazė	liekana

Tarpinis junginys	R	R ⁸	R ⁹	bazė/ druska	lyd.t., °C
227	-H	-NH(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	-NH ₂	bazė	liekana
228	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-NH-C ₆ H ₅	-NH ₂	bazė	liekana
229	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-NH(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂	-NH ₂	bazė	liekana
230	4-Cl-C ₆ H ₄ -	NH-CH-C ₆ H ₅ CH ₃	-NH ₂	bazė	liekana

16 Pavyzdys

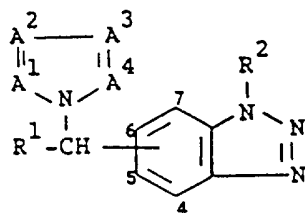
10 dalių 6-[chlor[4-(4,5-dihidro-4,4-dimetil-2-oksazolil)fenil]metil]-1-metil-1H-benzotriazolo ir 10 dalių 1H-imidazolo tirpalą 80 dalių acetonitrilo 4 val. maišo virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinį išgarina, o produktą ekstrahuoja etilo acetatu. Ekstraktą perplauna praskiestu kalio karbonato tirpalu, išdžiovina ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami dichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 98:2). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Kaip liekaną gauna 7,1 dalies (65,6 %) 6-[[4-(4,5-dihidro-4,4-dimetil-2-oksazolil)fenil](1H-imidazol-1-il)metil]-1-metil-1H-benzotriazolo (231 tarpinis junginys).

B. Galutinių junginių gavimas

17 Pavyzdys

4 dalių %-(chlorfenilmetil)-1-metil-1H-benzotriazolo, 5,65 dalių 1H-imidazolo ir 20 dalių acetonitrilo mišinį maišo 1,5 valandos virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Po to mišinį koncentruoja, prideda 50 dalių vandens, ir produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir koncentruoja. Liekaną išvalo filtracijos per silikagelį būdu, kaip eluentą naudodami trichlormetaną ir metanolį (tūrio santykis 95:5). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną 45 dalyse tetrahidrofuranu paverčia į nitrato druską. Druską nufiltruoja, perplauna tetrahidrofuranu ir išdžiovina. Gauna 3,9 dalies (80,2 %) 5-[(1H-imidazol-1-il)fenilmetil]-1-metil-1H-benzotriazolio mononitrato, lyd.t. 111,9 °C (1 junginys).

Panašiu būdu gauna:



Jung. Nr.	R ¹	R ²	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	P	Bazė/ druska	Lyd.t., °C
2	fenil	-O-CH-(CH ₃) ₂	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	103,4
3	fenil	-O-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	93,1
4	fenil	-O-CH ₂ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	98,1
5	fenil	-O-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	120,2
6	fenil	-O-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	HNO ₃	86,0
7	fenil	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	112,6
8	H-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	bazė	109,7
9	fenil	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	HCl	225,2
10	H-	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	0,5 H ₂ O	175,8
11	fenil	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	bazė	192,2
12	H ₃ C	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	bazė	180,1
13	H ₃ C	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	(COOH) ₂	85,8
14	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	(COOH) ₂	144,3
15	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	99,4

Jung. Nr.	R ¹	R ²	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ .	P	Bazė/ druska	Lyd.t., °C
16	H-	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	4	bazė	132,7
17	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	91,2
18	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	89,8
19	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	HCl	212,0
20	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	124,5
21	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	bazė	182,3
22	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	7	bazė	195,1
23	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	71,5
24	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bazė	150,1
25	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bazė	112,4
26	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bazė	146,1
27	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂	152,4
28	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	90,5
29	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	96,5
30	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂ / 0,5 H ₂ O	90,2
31	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	bazė	95,0
32	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bazė	143,2
33	3-F-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	189,9
34	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂	120,8
35	H ₃ C-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	*(1:1)	100,5
36	H ₃ C-	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	bazė	116,8
37	3-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂	131,2
38	4-F-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂	166,4
39	H-	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	4	(COOH) ₂	95,8
40	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂ / 0,5H ₂ O	135,7
41	3-tienil	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂	168,9
42	4-Br-C ₆ H ₄ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂ / 0,5H ₂ O	152,9
43	3-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=C- CH ₃	5	bazė	177,4
44	2-tienil	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	(COOH) ₂	143,5
45	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-N=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	104,2
46	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=N-N=CH-	6	0,5 H ₂ O	119,8
47	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bazė	172,4
48	4-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	HCl/H ₂ O	151,2

Jung. Nr.	R ¹	R ²	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	P	Bazė/ druska	Lyd.t., °C
49	4-F-C ₆ H ₄ -	-CH-(CH ₃) ₂	-CH=CH-N=CH-	5	bazė	155,3
50	3-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂ / 0,5H ₂ O	107,7
51	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	136,2
52	4-Br-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bazė	180,1
53	4-F-C ₆ H ₄ -	C-C ₃ H ₅ -	-CH=CH-N=CH-	5	bazė	94,6
54	4-F-C ₆ H ₄ -	C-C ₆ H ₁₁ -	-CH=CH-N=CH-	5	bazė	157,6
55	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂ / 0,5H ₂ O	89,9
56	2-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂ / 0,5H ₂ O	132,6
57	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂ / 0,5H ₂ O	140,9
58	2-naftalenil	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	0,5H ₂ O	148,8
59	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	6	(COOH) ₂	144,2
60	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bazė	159,9
61	CH-C ₆ H ₄ -	-CH ₃	-CH=CH-N=CH-	5	bazė	176,5

* = (E)-2-butendioatas

18 Pavyzdys

12,8 dalies 6-(bromfenilmetil)-1-metil-1H-benzotriazolio monohidrobromido, 14,8 dalies 4-metil-1H-imidazolo ir 80 dalių acetonitrilo mišinį maišo 8 valandas virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Mišinį sukonzentruoja, o liekaną maišo su 100 dalių vandens. Produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną du kartus išvalo chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetaną ir metanolį (tūrio santykis 99:1). Pageidaujamą frakciją surenka, o eluentą išgarina. Liekaną išvalo atbulinės fazės chromatografijos metodu (HPLC) per Li Chroprep RP, kaip eluentą naudodami metanolio, trihidrofurano ir amonio acetato mišinį (tūro santykis 30:5:65). Gryną frakciją surenka, o eluentą išgarina. Liekaną tetrahidrofurane paverčia į etandioato druską. Druską nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 1,6 dalies (13,5 %) 1-metil-6-[(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilmetil]-1H-benzotriazolo etandioato (1:1), lyd.t. 203,1 °C (62 junginys).

19 Pavyzdys

203 dalių 6-[brom(4-chlorfenil)metil]-1-metil-1H-benzotriazolo mono-hidrobromido ir 170 dalių 1H-imidazolo tirpalą 1350 dalių metilbenzolo maišo 28 valandas virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišiniui leidžia atšalti iki 80 °C, tada jį išgarina. Alyvos formos liekaną ištirpina dichlormetane. Organinį sluoksnį perplauna praskiesta druskos rūgštimi. Atskirtą vandeninį sluoksnį apdoroja natrio hidroksido tirpalu ir ekstrahuoja dichlormetanu. Sujungtus dichlormetano sluoksnius perplauna vandeniu, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną išgrynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami dichlormetną ir metanolį (tūrio santykis 95:5). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Į liekaną prideda 210 dalių 1,1'-oksibisetano ir palieka stovėti per savaitgalį. Kietą produktą nufiltruoja ir išdžiovina 50 °C temperatūroje. Gauna 48,1 dalies (29,7 %) 6-[(4-chlorfenil)(1H-imidazol-1-il)metil]-1-metil-1H-benzotriazolo, lyd.t. 87,7 °C (63 junginys).

20 Pavyzdys

Į maišomą 28,4 dalies 1H-1,2,4-triazolo tirpalą 135 dalyse N,N-dimetilformamido azoto atmosferoje prideda 11,4 dalies 80 % natrio hidrido dispersijos. Mišinį 1 valandą maišo kambario temperatūroje, o po to prideda 40 dalių 6-[chlor(4-chlorfenil)-metil]-1-metil-1H-benzotriazolo tirpalo 90 dalių N,N-dimetilformamido. Mišinį maišo 1 val. 60 °C temperatūroje. Tada reakcijos mišinį praskiedžia 50 dalių vandens ir išgarina. Liekaną ekstrahuoja etilo acetatu. Ekstraktą perplauna vandeniu, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną išvalo chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami dichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 99:1). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną perkristalina iš 2-propanono ir 1,1'-oksibisetano. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 13 dalių (29,2 %) 6-[(4-chlorfenil)-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-1-metil-1H-benzotriazolo, lyd.t. 178,9 °C (64 junginys).

21 Pavyzdys

Į maišomą 4,25 dalies 1H-1,2,4-triazolo tirpalą 47 dalyse N,N-dimetilformamido azoto atmosferoje prideda 2 dalis 50 % natrio hidrido dispersijos. Mišinį 10 minučių maišo kambario temperatūroje, o po to prideda 6 dalių 6-[chlor(3-chlorfenil)-metil]-1-metil-1H-benzotriazolo tirpalą 47 dalyse N,N-dimetilformamido. Mišinį maišo 1 val. 50 °C temperatūroje, tada atšaldo iki kambario temperatūros. Produktą ekstrahuoja etilo acetatu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną išvalo chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami dichlormetaną ir metanolį (tūrio santykis 95:5). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną 2-propanone paverčia etandioato druska. Druską nufiltruoja ir perkristalina iš 2-propanono ir 1,1'-oksibisetano mišinio. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 2,8 dalies (33,7 %) 6-[(3-chlorfenil)-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-1-metil-1H-benzotriazolo etandioato (1:1), lyd.t. 125,0 °C (65 junginys).

22 Pavyzdys

9,1 dalies 6-(bromfenilmetil)-1-metil-1H-benzotriazolo monobromido, 10,25 dalies (4-metil-1H-imidazol-1-il)-fenilmetanono ir 64 dalių acetonitrilo mišinį maišo 3 valandas virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Acetonitrilo sluoksnį išgarina, o liekaną maišo per naktį su 16,6 dalių kalio karbonato ir 80 dalių vandens mišiniu. Produktą ekstrahuoja dichlormetnu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną valo chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetaną ir metanolį (tūrio santykis 98:2). Pageidaujamą frakciją surenka, o eluentą išgarina. Liekaną valo atvirkščios fazės chromatografijos metodu su Li Chroprep RP 18, kaip eluentą naudodami metanolio, tetrahidrofurano ir amonio acetato mišinį (tūrio santykis 30:5:65). Gryną frakciją surenka, o eluentą išgarina. Liekaną dar kartą valo chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetno ir metanolio mišinį (tūrio santykis 95:5). Gryną frakciją surenka, o eluentą išgarina. Liekaną tetrahidrofurane paverčia į etandioato druską. Druską nufiltruoja ir

išdžiovina vakuumė 80 °C temperatūroje. Gauna 3,1 dalies (35,8 %) 1-metil-6-[(5-metil-1H-imidazol-1-il)fenilmetil]-1H-benzotriazolo etandioato (1:1), lyd.t. 120,7 °C (66 junginys).

23 Pavyzdys

8,2 dalių 6-(bromfenilmetil)-1-metil-1H-benzotriazolo monohidrobromido, 3,45 dalies 4H-1,2,4-triazol-4-amino ir 64 dalių acetonitrilo mišinį maišo 2 valandas virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu, po to maišymą tęsia per naktį kambario temperatūroje. Nuosėdas nufiltruoja, o filtratą sukonzentruoja. Gauna 4-amino-1-[(1-metil-1H-benzotriazol-6-il)fenilmetil]-4H-1,2,4-triazolo bromidą. Į jo tirpalą sulašina 7,3 dalies 50 % fosfino rūgšties tirpalo ir 7,3 dalies 12 N druskos rūgšties tirpalo 40 dalių metanolio ir 20 dalių vandens bei 3,45 dalių natrio nitrito tirpalą 20 dalių vandens. Baigus lašinimą, maišymą tęsia dar 30 min. kambario temperatūroje. Metanolio sluoksnį išgarina, o liekaną apdoroja amonio hidroksido tirpalu. Produktą ekstrahuoja dichlormetnu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną du kartus valo chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetnau ir metanolio mišinį (tūrio santykis 98:2). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną 36 dalyse tetrahidrofurano paverčia į etandioato druską. Druską nufiltruoja ir perkristalina iš 45 dalių etilo acetato. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 3,1 dalies (40,7 %) 1-metil-6-[fenil-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-1H-benzotriazolo etandioato (1:1), lyd. t. 164,9 °C (67 junginys).

24 Pavyzdys

Į maišomą ir kaitinamą 3,2 dalies 1-metil- α -(2-tienil-1H-benzotriazol-6-metanolio tirpalą 45 dalyse tetrahidrofurano azoto atmosferoje prideda 4,2 dalies 1,1'-karbonilbis[1H-imidazolo]. Reakcijos mišinį maišo 30 min. 50 °C temperatūroje, po to išgarina. Produktą ekstrahuoja etilo acetatu. Ekstraktą perplauna praskiestu natrio hidrokarbonato tirpalu, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną valo chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami dichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 98:2). Grynas frakcijas surenka,

o eluentą išgarina. Liekaną perkristalina iš 2-propanono. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 1,9 dalies (49,5 %) 6-[(1H-imidazol-1-il)(2-tienil)metil]-1-metil-1H-benzotriazolo, lyd. t. 157,2 °C (68 junginys).

Panašiu būdu gauna:

6-[(1H-imidazol-1-il)(3-tienil)metil]-1-metil-1H-benzotriazolą, lyd. t. 160,6 °C (69 junginys);

5-[bis(1H-imidazol-1-il)metil]-1-butil-1H-benzotriazolą, lyd. t. 180,1 °C (70 junginys);

5-[1-(1H-imidazol-1-il)-2-butinil]-1-metil-1H-benzotriazolą, lyd. t. 155,5 °C (71 junginys).

25 Pavyzdys

1,6 dalies 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-N²-fenil-1,2-benzoldiamino, 20 dalių acto rūgšties ir 1,08 dalies koncentruotos druskos rūgšties mišinį atšaldo ledo vonioje iki 12-16 °C temperatūros. Į jį sulašina 0,83 dalies natrio nitrito 7 dalyse vandens. Baigus lašinimą, reakcijos mišinį maišo, kol jis sušyla iki kambario temperatūros. Tada mišinį supila į šarminį vandenį su ledu, ir ekstrahuoja produktą dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną valo chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą pradžioje naudodami trichlormetano ir amoniaku prisotinto metanolio mišinį (tūrio santykis 97,5:2,5), o po to etilo acetato, metanolio ir amoniaku prisotinto metanolio mišinį (tūrio santykis 95:2,5:2,5). Grynas frakcijas surenka, ir eluentą išgarina. Liekaną supila į 2-propanono ir 2,2'-oksibispropano mišinį. Produktą nufiltruoja, perplauna 2,2'-oksibispropanu ir išdžiovina vakuume 60 °C temperatūroje. Gauna 0,81 dalies (49,0 %) 6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-fenil-1H-benzotriazolo, lyd. t. 110,1 °C (72 junginys).

Panašiu būdu gauna:

1-cikloheksil-6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazolą, lyd. t. 109,3 °C (73 junginys);

1-butyl-5-[(1H-imidazol-1-il)fenilmetil]-1H-benzotriazolą, lyd. t. 83,6 °C (74 junginys);

1-butyl-6-[(1H-imidazol-1-il)fenilmetil]-1H-benzotriazolo etandioatą (1:1), lyd. t. 109,0 °C (75 junginys);

6-[(1H-imidazol-1-il)fenilmetil]-1-(1-metiletil)-1H-benzotriazolo etandioatą (1:1), lyd. t. 123,1 °C (76 junginys);

6-[(4-chlorfenil)(1H-imidazol-1-il)metil]-1-fenil-1H-benzotriazolo mononitrata, lyd. t. 166,7 °C (77 junginys);

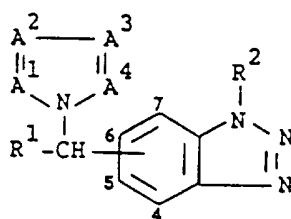
6-[(4-chlorfenil)(1H-imidazol-1-il)metil]-1-(fenilmetil)-1H-benzotriazolo mononitrata, lyd. t. 160,7 °C (78 junginys);

6-[(4-chlorfenil)(1H-imidazol-1-il)metil]-1-[(4-chlorfenil)metil]-1H-benzotriazolo mononitrata, lyd. t. 185,9 °C (79 junginys);

26 Pavyzdys

I maišomą ir šaldomą (0 °C) 3,9 dalių 4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-N²-(fenilmetil)-1,2-benzoldimino ir 9,6 dalių koncentruotos druskos rūgšties mišinį sulašina 1,86 dalių natrio nitrito tirpalą 8 dalyse vandens. Baigus lašinimą, mišinį dar maišo 10-15 min. žemoje temperatūroje. Reakcijos mišiniui ledžia atšilti iki kambario temperatūros, tada jį supila į vandenį su ledu ir ekstrahuoja dichlormetanu. Rūgštų vandeninį sluoksnį šaldant apdoroja amonio hidroksidu, o produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną valo filtravimu per silikagelį, kaip eluentą naudodami trichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 95:5). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną dar kartą grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikageliu, kaip eluentą naudodami etilo acaetato, metanolio ir amoniaku prisotinto metanolio mišinį (tūrio santykis 95:2,5:2,5). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Produktą nufiltruoja, perplauna 2,2'-oksibispropanu ir išdžiovina vakuume 50 °C temperatūroje. Gauna 1,6 dalies (40,9 %) 6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-(fenilmetil)-1H-benzotriazolo, lyd. t. 85,4 °C (80 junginys).

Panašiu būdu gauna:



Jung. Nr.	R ¹	R ²	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ .	P	Bazė/ druska	Lydt., °C
81	H-	CH ₃ -	CH=CH-N=CH	5	bazė	141,6
82	CH ₃ -	CH ₃ -	CH=CH-N=CH	5	bazė	147,5
83	CH ₃ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	CH=CH-N=CH	5	(COOH) ₂	108,4
84	H-	CH ₃ -	CH=CH-N=CH	6	bazė	159,5
85	H-	ciklopropil	CH=CH-N=CH	6	bazė	108,4
86	H-	cikloheksil	CH=CH-N=CH	5	bazė	149,4
87	H-	(CH ₃) ₂ -CH-	CH=CH-N=CH	6	bazė	188,6
88	H-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH=CH-N=CH	5	bazė	130,5
89	H-	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	CH=CH-N=CH	6	bazė	113,9
90	fenil	CH ₃ -	CH=CH-N=CH	6	bazė	105,5
91	H-	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH=CH-N=CH	6	bazė	117,6
92	H-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -	CH=CH-N=CH	6	bazė	108,5
93	H-	(CH ₃) ₂ -CH-(CH ₂) ₂ -	CH=CH-N=CH	6	HNO ₃	164,3- 165,6
94	H-	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	CH=CH-N=CH	5	bazė	89,6
95	H-	(CH ₃) ₂ -CH-	CH=CH-N=CH	5	bazė	163,0
96	H-	C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH ₂ -	CH=CH-N=CH	5	bazė	96,6
97	H-	C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -	CH=CH-N=CH	6	bazė	108,3
98	H-	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH=CH-N=CH	6	bazė	101,8
99	H-	3-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH=CH-N=CH	6	bazė	110,0
100	H-	cikloheptil	CH=CH-N=CH	6	bazė	110,6
101	H-	CH ₃ -CH ₂ -(CH ₃)CH-	CH=CH-N=CH	6	HNO ₃	165,3
102	H-	CH ₃ -CH ₂ -	CH=CH-N=CH	6	bazė	96,7
103	H-	biciklo[2.2.1]hept-2-il	CH=CH-N=CH	6	HNO ₃	155,5- 156,7
104	fenil	cikloheksil	CH=CH-N=CH	6	bazė	119,0
105	H-	1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil	CH=CH-N=CH	6	(COOH) ₂	166,1
106	H-	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH=CH-N=CH	6	bazė	114,2
107	H-	ciklopentil	CH=CH-N=CH	6	H ₂ O	108,8- 111,7
108	H-	ciklopropil-CH ₂ -	CH=CH-N=CH	6	bazė	150,2

Jung. Nr.	R ¹	R ²	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	P	Bazė/ druska	Lydt., °C
109	H-	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH=CH-N=CH	6	bazė	122,5
110	fenil	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH=CH-N=CH	6	HNO ₃	177,7
111	H-	2-tienil-CH ₂ -	CH=CH-N=CH	6	bazė	117,6
112	H-	(CH ₃) ₃ -C-CH ₂ -	CH=CH-N=CH	6	HNO ₃	170,4
113	4-F-C ₆ H ₄ -	H-	CH=CH-N=CH	5	bazė	98,6
114	H-	(CH ₃) ₂ -CH-(CH ₂) ₂ -	CH=CH-N=CH	6	2HNO ₃	162,9
115	H-	2,3-dihidro-1H-inden-1-il	CH=CH-N=CH	6	HNO ₂	131,1
116	4-Cl-C ₆ H ₄ -	(CH ₃) ₂ -CH-	CH=CH-N=CH	6	bazė	132,5
117	4-Cl-C ₆ H ₄ -	cikloheksil	CH=CH-N=CH	6	bazė	162,0
118	3-piridinil	H-	CH=CH-N=CH	6	2HCl	235,2
119	1H-imidazol-1-il	H-	CH=CH-N=CH	5	2 HCl	260,4
120	4-Cl-C ₆ H ₄ -	(CH ₃) ₂ -CH-(CH ₂) ₂ -	CH=CH-N=CH	6	HCl	163,8
121	3-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	CH=CH-N=CH	5	0,5 H ₂ O	110,6
122	4-F-C ₆ H ₄ -	H-	CH=CH-N=CH	5	bazė	170,9
123	4-Cl-C ₆ H ₄ -	(5-metil-2-furanil)metil	CH=CH-N=CH	6	bazė	liekana
124	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	CH=CH-N=CH	5	bazė	164,9
125	i-C ₃ H ₇ -	H-	CH=CH-N=CH	5	bazė	175,3
126	4-Cl-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -metil	CH=CH-N=CH	5	HCl/ 0,5H ₂ O	188,6
127	4-Cl-C ₆ H ₄ -	ciklopropil	CH=CH-N=CH	5	(COOH) ₂	117
128	CH ₃	C ₆ H ₅ -etil	CH=CH-N=CH	6	*	
129	4-F-C ₆ H ₄ -	H-	-N=CH-N=CH	6		
130	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	-N=CH-N=CH	6		
131	2-tienil	H-	-N=CH-N=CH	6		
132	4-F-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	-N=CH-N=CH	6		
133	3-f-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	-N=CH-N=CH	6		
134	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	-N=CH-N=CH	6		
135	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	-N=CH-N=CH	6		
136	4-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -CH ₂ -	-N=CH-N=CH	6		
137	4-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	-N=CH-N=CH	6		
138	4-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -(CH ₃)CH-	-N=CH-N=CH	6		
139	4-Cl-C ₆ H ₄ -	c-C ₆ H ₁₁ -	-N=CH-N=CH	6		
140	4-Cl-C ₆ H ₄ -	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-N=CH-N=CH	6		
141	1,2,4-triazol-1-il	CH ₃ -	-N=CH-N=CH	6		
142	4-F-C ₆ H ₄ -	H-	CH=N-N=CH	6		

Jung. Nr.	R ¹	R ²	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ .	P	Bazė/ druska	Lyd.t., °C
143	4-Cl-C ₆ H ₄ -	H-	CH=N-N=CH	6		
144	4-F-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -	CH=N-N=CH	6		
145	4-Cl-C ₆ H ₄ -	CH ₃ -(CH ₂)CH-	CH=N-N=CH	6		

* = (±)-2,3-dihidrobutandioatas (1:1)

27 Pavyzdys

I maišomą ir šaldomą (5 °C) 5,2 dalių 4-[(1H-imidazol-1-il)fenilmetil]-1,2-benzoldimino tirpalą 4,8 dalyse acto rūgšties ir 20 dalių vandens prideda 1,38 dalių natrio nitrito tirpalą 10 dalių vandens. Mišinį maišo 1 val. kambario temperatūroje. Tada mišinį apdoroja natrio hidrokarbonato tirpalu, o produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną perkristalina iš 64 dalių etilo acetato. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 4,7 dalies (85,3 %) 5-[(1H-imidazol-1-il)fenilmetil]-1H-benzotriazolo, lyd. t. 178,8 °C (146 junginys).

Panašiu būdu gauna:

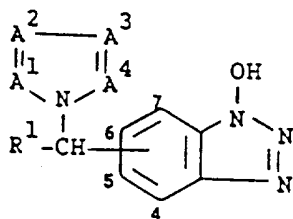
1-butyl-6-(1H-imidazol-1-ilmetil)1H-benzotriazolo, lyd. t. 49,2 °C (147 junginys);

1-butyl-5-(1H-imidazol-1-ilmetil)1H-benzotriazolo, lyd. t. 74,3 °C (148 junginys);

28 Pavyzdys

4,3 dalių [1-(chlor-3-nitrofenil)etil]-1H-imidazolo, 3,42 dalies hidrazino monohidrato ir 40 dalių 1-butanolio mišinį maišo 12 val. virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Mišinį atšaldo ir prideda 3,4 dalies 10 N druskos rūgšties. Atskirtą organinį sluoksnį išgarina. Liekaną maišo su etilo acetatu. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 4,5 dalies (99,0 %) 6-[1-(1H-imidazol-1-il)etil]-1H-benzotriazol-1-olo monohidrochlorido 49 junginys).

Panašiu būdu gauna:



Jung. Nr.	R ¹	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	P	Bazė/ druska	Lyd.t., °C
150	fenil	-CH=CH-N=CH-	5	bazė	liekana
151	H-	-CH=CH-N=CH- CH ₃	6	bazė	157
152	H-	-N=CH-N=CH-	6	bazė	222
153	fenil	-CH=CH-N=CH-	6	bazė	185
154	fenil	-CH=C-N=CH- CH ₃	6	bazė	200
155	fenil	-C=CH-N=CH CH ₃	6	bazė	liekana
156	H-	-CH=CH-N=CH-	5	bazė	liekana
157	fenil	-CH=CH-N=CH-	6	HCl	liekana

29 Pavyzdys

6,5 dalies 1-[(4-fluor-3-nitrofenil)metil]-1H-imidazolo, 6,01 dalies hidrino monohidrato ir 80 dalių etanolio mišinį maišo 5 val. virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Mišinį atšaldo ir prideda 12 dalių 5 N druskos rūgšties tirpalo. Tada mišinį išgarina. Liekaną maišo su 30 dalių vandens, iškritusį į nuosėdas produktą nufiltruoja ir virina su 40 dalių 2-propanolio. Po to prideda vandenilio sulfidu prisotinto 2-propanolio. Druskai leidžia išsikristalinti kambario temperatūroje. Druską nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 4,1 dalies (54,3 %) 6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazol-1-olo monohidrochlorido, lyd. t. 207,4 °C (158 junginys).

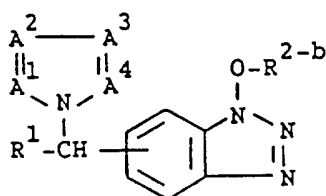
Panašiu būdu gauna:

6-[(3-chlorfenil)(1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzotriazol-1-olo

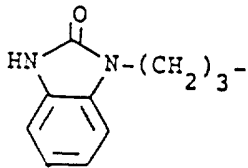
(159 junginys).

30 Pavyzdys

3,2 dalies 6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazol-1-olo, 1 dalies natrio karbonato ir 27 dalių N,N-dimetilformamido mišinį maišo 30 minučių kambario temperatūroje. Tada prideda 2,1 dalies 1-(chlormetil)-3-metilbenzolo ir maišo dar tris valandas kambario temperatūroje. Mišinį palieka stovėti per naktį kambario temperatūroje, tada išgarina. Liekaną praskiedžia vandeniu ir produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir sukonzentruoja. Koncentratą grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetano ir metanolio mišinį (tūro santykis 95:5). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Kietą liekaną perkristalina iš etilo acetato ir 2-2'-oksibispropano mišinio (tūro santykis 10:20). Produktą nufiltruoja, perplauna 2-2'-oksibispropanu ir išdžiovina. Gauna 3,4 dalies (70,9 %) 6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-[(3-metilfenil)metoksi]-1H-benzotriazolo, lyd. t. 120,1 °C (160 junginys). Panašiu būdu gauna:



Jung. Nr.	R ¹	R ^{2-b}	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	Bazė/ druska	Lyd.t., °C
161	H-	CH ₃ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	108,5
162	H-	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	134,6
163	H-	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	109,4
164	H-	2-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	105,8
165	H-	C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₃ -	-CH=CH-N=CH-	(COOH) ₂	154,1
166*	H-	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	(COOH) ₂	102,2
167	H-	C ₆ H ₅ -O-CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	124,1
168	H-	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	118,9
169	H-	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	126,2
170	H-	3-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	114,4
171	H-	(C ₆ H ₅) ₂ -CH-	-CH=CH-N=CH-	(COOH) ₂	163,4

Jung. Nr.	R ¹	R ^{2-b}	-A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴ -	Bazė/ druska	Lydt., °C
172	H-	2-CH ₃ OC ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	127,2
173	H-	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	92,6
174	H-	2-tienil-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	126,5
175	H-	(CH ₃) ₂ -N-CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	2 HCl	230,1
176	H-	C ₆ H ₅ -S-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	118,0
177	H-	1-naftalenil-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	158,0
178	H-	HO-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	137,0
179	H-	CH≡C-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	130,0
180	H-	F ₃ C-CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	91,7
181	H-	C ₆ H ₄ -S-CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	84,2
182	H-	2-pirimidinil	-CH=CH-N=CH-	bazė	167,7
183	H-	ciklo-C ₃ H ₅ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	HNO ₃	136,5
184	H-	Ciklo-C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	HNO ₃	149,0
185	H-	CH ₃ -CH ₂ -	-CH=CH-N=C- CH ₃	bazė	93,6
186	H-	CH ₃ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	
187	H-	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH=CH-N=C- CH ₃	HNO ₃	
188	fenil	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	(COOH) ₂	
189	fenil	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	
190	H-		-CH=CH-N=CH-	bazė	
191	H-	C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	-CH=CH-N=CH-	bazė	
192	H-	(1H-benzimidazol-2-il)metil	-CH=CH-N=CH-	bazė	
193	H-	(2-metil-1H-benzimidazol-5-il)metil	-CH=CH-N=CH-	bazė	
194	H-	2,3-dihidro-1,4-benzodoksino-2-il)-metil	-CH=CH-N=CH-	(COOH) ₂	

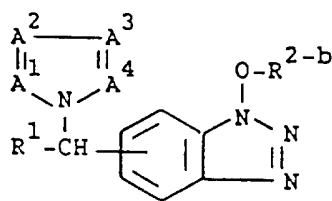
* = E-forma

31 Pavyzdys

3,23 dalių 6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazol-1-olo, 2,07 dalies kalio karbonato ir 20 dalių dimetilsulfoksido mišinį maišo 10 min. kambario

temperatūroje. Tada prideda 2,55 dalies 2-jodopropano ir vėl maišo 15 min. kambario temperatūroje ir 1 val. 50 °C temperatūroje. Po to reakcijos mišinį išgarina, ir prideda 50 dalių vandens. Produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetano ir metanolio mišinį. Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną perkristalina iš 14 dalių 1,1'-oksibisetano. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 3,3 dalies (85,5 %) 6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-(1-metiletoksi)-1H-benzotriazolo, lyd. t. 114,3 °C (195 junginys).

Panašiu būdu gauna:



Jung. Nr.	R¹	R²-b	-A¹=A²-A³=A⁴-	Bazė/ druska	Lydt., °C
196	H-	3-piridinil-CH₂-	-CH=CH-N=CH-	bazė	120,6
197	H-	CH₃-CH₂-(CH₃)CH-	-CH=CH-N=CH-	HNO₃	133,3
198	H-	CH₃-CH₂-O-C(=O)-CH₂-	-CH=CH-N=CH-	HNO₃	143,3
199	H-	CH₃-CH₂-O-C(=O)-(CH₂)₄-	-CH=CH-N=CH-	bazė	alyva
200	H-	CH₃-CH₂-O-C(=O)-(CH₂)₃-	-CH=CH-N=CH-	bazė	alyva
201	H-	CH₃-(CH₂)₄-	-CH=CH-N=CH-	HNO₃	115,2
202	H-	CH₃-(CH₂)₅-	-CH=CH-N=CH-	HNO₃	93,9
203	H-	CH₃-(CH₂)₈-	-CH=CH-N=CH-	HNO₃	90,0
204	H-	Br-(CH₂)₂-	-CH=CH-N=CH-	HNO₃	131,3
205	H-	2-piridinil-CH₂-	-CH=CH-N=CH-	bazė	81,7
206	H-	CH₃-(CH₂)₆-	-CH=CH-N=CH-	HNO₃	80,7
207	H-	C₆H₅-(CH₂)₃-	-CH=CH-N=CH-	(COOH)₂	135,7
208	H-	C₆H₅-(CH₂)₂-	-CH=CH-N=CH-	(COOH)₂	136,0
209	H-	1-metil-4-piperidinil	-CH=CH-N=CH-	2 HNO₃	176,9
210	CH₃-	CH₃-CH₂-O-(=O)-CH₂-	-CH=CH-N=CH-	bazė	liekana
211	fenil	CH₃-CH₂-	-N=CH-N=CH-	0,5 (COOH)₂	92,1

Jung. Nr.	R ¹	R ^{2-b}	-A ¹ =A ² .A ³ =A ⁴ .	Bazė/ druska	Lyd.t., °C
212	fenil	CH ₃ -CH ₂ -	-CH=C-N=C- CH ₃	HNO ₃	125,8
213	fenil	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	-C=CH-N=C- CH ₃	bazė	156,2
214	fenil	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH=C-N=C- CH ₃	HNO ₃	126,9

32 Pavyzdys

4,5 dalies 6-[1-(1H-imidazol-1-il)etil]-1H-benzotriazol-1-olo monohidrochlorido, 3,12 dalies jodoetano, 3,7 dalies natrio karbonato ir 63 dalių N,N-dimetilformamido mišinį maišo 4 val. kambaro temperatūroje. Reakcijos mišinį išgarina, o liekaną supila į vandenį. Produktą ekstrahuoja metilbenzolu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną perkristlina iš 27 dalių etilo acetato ir 21 dalies 2,2'-oksibispropano mišinio. Produktą nufiltruoja ir išgarina. Gauna 2,26 dalies (51,6 %) 1-etoksi-6-[1-(1H-imidazol-1-il)etil]-1H-benzotriazolo, lyd. t. 81,1 °C (215 junginys).

Panašiu būdu gauna:

5-[(1H-imidazol-1-il)fenilmetil]-1-(1-metiletoksi)-1H-benzotriazolą, lyd. t. 85,7 °C (216 junginys);

1-etoksi-5-[(1H-imidazol-1-il)fenilmetil]-1H-benzotriazolą, lyd. t. 85,5 °C (217 junginys);

6-[1-(1H-imidazol-1-il)etil]-1-(1-fenilmetoksi)-1H-benzotriazolą, lyd. t. 128,6 °C (218 junginys); ir

6-[1-(1H-imidazol-1-il)etil]-1-(2-metoksietoksi)-1H-benzotriazolo (±)-2,3-dihidroksibutandioatą, lyd. t. 140,0 °C (219 junginys).

33 Pavyzdys

Į maišomą ir kaitinamą (50 °C) 2,81 dalies 6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazol-1-olo ir 22,5 dalies N,N-dimetilformamido mišinį prideda 0,69 dalies natrio hidrido dispersijos. Reakcijos mišinį maišo, kol pasibaigia vandenilio

išsiskyrimas. Tada kambario temperatūroje prideda 1,28 dalies 1-chlor-2-metoksietano ir dar truputį maišo. Po to prideda 22 dalis dimetilsulfoksido ir 0,04 dalies 2-(2-metoksietoksi)-N,N-bis[2-(2-metoksietoksi)etil]etanamino. Reakcijos mišinį maišo per naktį kambario temperatūroje, tada išpila į vandenį. Produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 95:5). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną perkristalina iš etilo acetato ir 2,2'-oksibispropano mišinio (tūrio santykis 1:3). Produktą nufiltruoja, perplauna etilo acetato ir 2,2'-oksibispropano mišiniu (tūrio santykis 1:3), po to 2,2'-oksibispropanu ir išdžiovina vakuume 50 °C temperatūroje. Gauna 1,66 dalies (46,7 %) 6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-(2-metoksietoksi)-1H-benzotriazolo, lyd. t. 77,0 °C (220 junginys).

34 Pavyzdys

Į maišomą 4,5 dalies 5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazol-1-olo ir 94 dalių N,N-dimetilformamido mišinį prideda porcijomis 1 dalį 50 % natrio hidrido dispersijos. Po to reakcijos mišinį maišo tol, kol baigiasi skirtis vandenilis. Tada iš karto prideda 1,3 dalies jodometano ir vėl maišo kambario temperatūroje. N,N-dimetilformamido sluoksnį išgarina, o liekaną supila į vandens ir trichlormetano, metanolio ir amoniaku prisotinto metanolio mišinį (tūrio santykis 90:5:5). Produktą ekstrahuoja trichlormetano, metanolio ir amoniaku prisotinto metanolio mišiniu (tūrio santykis 90:5:5). Ekstraktą nufiltruoja, išdžiovina ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, pirmiausiai kaip eluentą naudodami trichlormetaną, o po to trichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 90:10). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną maišo su 2,2'-oksibispropanu. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina vakuume 50 °C temperatūroje. Gauna 3,1 dalies (64,3 %) 5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-metoksi-1H-benzotriazolo, lyd. t. 94,3 °C (221 junginys).

Panašiu būdu gauna:

5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-(fenilmetoksi)-1H-benzotriazolą, lyd. t. 113,7 °C

(222 junginys);

6-[(3-chlorfenil)(1H-imidazol-1-il)metil]-1-(fenilmetoksi)-1H-benzotriazolo

etandioatą (2:3), lyd. t. 169,3 °C (223 junginys); ir

1-butoksi-6-[(3-chlorfenil)(1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzotriazolo etandioatą

(1:1), lyd. t. 96,5 °C (224 junginys).

35 Pavyzdys

Į maišomą 0,46 dalies natrio tirpalą 24 dalyse metanolio prideda 4,3 dalies 6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazol-1-olo. Mišinį maišo 10 min., o po to išgarina. Į liekaną prideda 9 dalis metilbenzolo ir vėl išgarina. Į liekaną 9 dalyse N,N-dimetilformamido prideda 3,12 dalies jodometano tirpalą 4,5 dalies N,N-dimetilformamido. Mišinį maišo 1 val. 50 °C temperatūroje, o po to išgarina. Tada prideda 60 dalių vandens ir produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 95:5). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną 2-propanole ir 4-metil-2-pentanone paverčia į hidrochlorido druską. Druską nufiltruoja ir išgarina. Gauna 4,5 dalies (80 %) 1-etoksi-6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazolo monohidrochlorido, lyd. t. 140,2 °C (225 junginys).

Panašiu būdu gauna:

1-butoksi-6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazolo monohidrochloridą,

lyd. t. 124,2 °C (226 junginys);

6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-propoksi-1H-benzotriazolo monohidrochlorido

hemihidratą, lyd. t. 130,5 °C (227 junginys); ir

6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-(fenilmetoksi)-1H-benzotriazol, lyd. t. 113,8 °C

(228 junginys).

36 Pavyzdys

Į maišomą 4,7 dalies 6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazol-1-olo suspensiją 60 dalių metanolio prideda 22,5 dalies 1 N natrio hidroksido tirpalo. Mišinį maišo, kol gaunamas skaidrus tirpalas. Tada mišinį išgarina iki sausumo. Liekaną ištirpina 18 dalių N,N-dimetilformamido. Į šį tirpalą iš karto prideda 3,2 dalies jodometano tirpalą 9 dalyse dimetilformamido. Mišinį maišo 30 min. kambario temperatūroje, tada išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 95:5). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną perkristalina iš 8 dalių 4-metil-2-pentanono. Produktą nufiltruoja ir išgarina. Gauna 3,3 dalies (65,4 %) 6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-metoksi-1H-benzotriazolo, lyd.t. 132,4 °C (229 junginys).

37 Pavyzdys

5,85 dalies 6-[fenil(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-1H-benzotriazol-1-olo, 1,4 dalies kalio karbonato ir 27,5 dalies dimetilsulfoksido mišinį maišo 30 min 50 °C temperatūroje. Mišinį atšaldo ir iš karto prideda 3,55 dalies etilo 2-bromacetato. Tada mišinį maišo 2 val. kambario temperatūroje, o po to prideda dar vieną porciją kalio karbonato. Mišinį maišo dar 3 val. 50 °C temperatūroje, tada atšaldo ir prideda 2,0 dalis koncentruotos druskos rūgšties. Dimetilsulfoksido sluoksnį išgarina. Liekaną supila į 25 dalis vandens ir 130 dalių dichlormetano. Atskirtą organinį sluoksnį išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetano, metanolio ir amoniaku prisotinto metanolio mišinį (tūrio santykis 92:4:4). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną perkristalina iš 20 dalių 4-metil-2-pentanono. Produktą nufiltruoja ir išgarina. Gauna 4,4 dalies (79,6 %) 5-[fenil(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]-1H-benzotriazolo, lyd. t. 182,7 °C (230 junginys).

Panašiu būdu gauna:

5-[1-(1H-imidazol-1-il)etil]-1H-benzotriazolą, lyd. t. 165,3 °C (231

junginys);

5-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-1H-benzotriazolą, lyd. t. 214,3 °C (232

junginys); ir

5-[(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenilmetil]-1H-benzotriazolą, lyd. t. 166,7 °C

(233 junginys).

38 Pavyzdys

4,3 dalies 6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazol-1-olo ir 120 dalių metanolio mišinį hidrogenina normaliam slėgyje 50 °C temperatūroje su 2 dalimis 5 % platinos ant anglies katalizatoriaus. Kai absorbuojamas apskaičiuotas vandenilio kiekis, katalizatorių nufiltruoja, o filtratą išgarina. Liekaną du kartus perkristalina iš etanolio. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 2,9 dalies (72 %) 5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazolo monohidroklorido, lyd. t. 230,4 °C (234 junginys).

39 Pavyzdys

2,47 dalies 5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazolo maišant dalimis prideda į 30 dalių rūkstančios azoto rūgšties. Po to mišinį maišo per naktį kambario temperatūroje. Tada reakcijos mišinį išpila į 100 dalių sudaužyto ledo ir per jį 30 min. leidžia azotą. Iškritusį į nuosėdas produktą nufiltruoja, perplauna vandeniu ir grynina atvirkščios fazės chromatografijos metodu (HPLC) su Li Chroprep RP 18, kaip eluentą naudodami metanolio acetonitrilo ir 0,5 % amonio acetato mišinį (tūrio santykis 17:8:75). Pageidaujamas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną maišo su metanolio ir 2,2'-oksibispropanu. Iškritusį į nuosėdas produktą nufiltruoja ir virina metanolyje. Produktą nufiltruoja, perplauna metanolio ir 2,2'-oksibispropanu, ir išdžiovina vakuume 50-60 °C temperatūroje. Gauna 0,05 dalies (1,6 %) 5-(1H-imidazol-1-ilmetil)-6-nitro-1H-benzotriazolo, lyd.t. 286,0 °C (skyla) (235 junginys).

40 Pavyzdys

3,2 dalies 4-[[6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazol-1-il]oksi]butanoato, 25 dalių 1 N natrio hidroksido tirpalo ir 20 dalių etanolio mišinį maišo 1,5 val. kambario temperatūroje. Tada prideda 25 dalis 1 N druskos rūgšties ir mišinį sukonzentruoja iki maždaug 20 dalių. Koncentravimo metu į nuosėdas iškritusį produktą nufiltruoja, perplauna vandeniu, 2-propanoliu ir 1,1'-oksibisetanu, ir išdžiovina. Gauna 2,1 dalies (71 %) 4-[[6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazol-1-il]oksi]butano rūgšties, lyd. t. 170,5 °C 236 junginys).

Panašiu būdu gauna:

5-[[6-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1H-benzotriazol-1-il]oksi]pentano rūgštį, lyd. t. 132,7 °C (237 junginys).

41 Pavyzdys

7,1 dalies 6-[[4-(4,5-dihidro-4,4-dimetil-2-oksazolyl)fenil](1H-imidazol-1-il)metil]-1-metil-1H-benzotriazolo tirpalą 100 dalių 3 N druskos rūgšties maišo per naktį virimo temperatūroje su grįžtamu šaldytuvu. Reakcijos mišinį išgarina iki sausumo. Kaip liekaną gauna 8,9 dalies (100 %) 4-[(1H-imidazol-1-il)(1-metil-1H-benzotriazol-6-il)metil]benzoinės rūgšties monohidrochlorido (238 junginys).

42 Pavyzdys

8,9 dalies 4-[(1H-imidazol-1-il)(1-metil-1H-benzotriazol-6-il)metil]benzoinės rūgšties monohidrochlorido tirpalą 32,4 dalies tionilo chlorido maišo 1 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinį išgarina. Liekanos tirpalą 80 dalių etanolio maišo 1 val. 60 °C temperatūroje. Reakcijos mišinį sukonzentruoja. Koncentratą išpila į praskiestą kalio karbonato tirpalą, ir produktą ekstrahuoja dichlormetanu. Ekstraktą išdžiovina, nufiltruoja ir išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami dichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 98:2). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną paverčia į etandioato druską. Druską nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 1 dalį (8,5 %) etilo 4-[(1H-imidazol-1-il)(1-metil-1H-benzotriazol-6-il)metil]benzoato etandioato (1:1), lyd.t. 155,5 °C (239 junginys).

43 Pavyzdys

7 dalių 5-[1-(1H-imidazol-1-il)-2-butenil]-1-metil-1H-benzotriazolo, 0,1 dalies chinolino, 54 dalių etilo acetato ir 32 dalių etanolio mišinį hidrogenina 931,00 Pa slėgyje kambario temperatūroje su 0,3 dalies 10 % paladžio ant anglies katalizatoriaus. Kai absorbuojamas apskaičiuotas vandenilio kiekis, katalizatorių nufiltruoja per diatominę žemę, o filtratą išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami dichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 95:5). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną perkristalina iš dichlormetano ir 1,1'-oksibisetano. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 1,4 dalies (19,7 %) 5-[1-(1H-imidazol-1-il)-2-butenil]-1-metil-1H-benzotriazolo, lyd.t. 104 °C (240 junginys).

44 Pavyzdys

2,6 dalies 4-[(1H-imidazol-1-il)(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)metil]benzaldehido, 0,85 dalies hidroksilamino monohidrochlorido, 16 dalių etanolio ir 3,4 dalies kalio karbonato mišinį maišo 1 val. 50 °C temperatūroje. Reakcijos mišinį nufiltruoja, o filtratą išgarina. Liekaną grynina chromatografinėje kolonėlėje su silikagėliu, kaip eluentą naudodami trichlormetano ir metanolio mišinį (tūrio santykis 95:5). Grynas frakcijas surenka, o eluentą išgarina. Liekaną perkristalina iš 2-propanono. Produktą nufiltruoja ir išdžiovina. Gauna 1,7 dalies (63,9 %) 4-[(1H-imidazol-1-il)(1-metil-1H-benzotriazol-5-il)metil]benzaldehido oksimo, lyd.t. 149,5 °C (241 junginys).

C. Farmakologiniai pavyzdžiai

Junginio, turinčio (I) formulę, sąlygojamą naudingą aromatazės aktyvumo inhibavimą galima pademonstruoti tokiais bandymais.

45 Pavyzdys: Aromatazės aktyvumo inhibavimo *in vitro* bandymas

Šio išradimo junginių įtaką 1,2[3H]androstendiono konversijai į estroną ir estradiolį, dalyvaujant žmogaus placentos mikrosomoms, pavyzdžiui, galima tirti metodais, aprašytais *J. Steroid. Biochem.*, 7, 787 (1976).

Norint gauti 50 % androgenų konversiją į estrogenus (proteinų kiekis apie 0,5 mg), žmogaus placentos mikrosomas atskiedžia kalio fosfato buferiu (0,1 M, pH 7,4). 4 ml žmogaus placentos mikrosomų inkubuoja galutiniam 5 ml tūryje su 0,2 μCi 1,2[3H]-androstendiono, 2 μg androstendiono ir 5 μl bandomo junginio ir/arba dimetilsulfoksido (DMSO). Be to inkubaciniame mišinyje yra NADPH regeneracijos sistema, sudaryta iš ATP (2,48 μM), NADP (0,97 μM), gliukoz-6-fosfato (8,22 μM), gliukoz-6-fosfato dehidrogenazės (0,98 vieneto) ir MgCl_2 (2,46 ml). Reakciją inicijuoja, pridėdami androstendiono, ir tęsia 30 min. 37 °C temperatūroje. Inkubacijos metu mišinius aeruoja oru. Šiuose bandymuose androstendiono aromatizacijos metu gaunamas [3H]- H_2O , kuris išskiriamas, ekstrahuojant bandinius chloroformu, kad būtų pašalintas laisvas steroidas. Bandinius analizuoja skysčių scinciliacijos spektrometru, o inhibicijos procentą nustato, palygindami rezultatus su kontroliniais bandiniais, inkubuotais be inhibitoriaus.

Šio išradimo junginių įtaka parodyta I lentelės (a) stulpelyje kaip 50 % estrogeno sintezės inhibicijai reikalinga junginio koncentracija, išreikšta μM (IC_{50} reikšmės).

46 Pavyzdys: Aromatazės aktyvumo inhibavimas *in vivo*

Nesubrendusioms Wistar žiurkių patelėms, sveriančioms 120 g, padaro subkutanines 200 I.U. nėščios kumelės serumo gonadotropino (PMSC) injekcijas. Po 90 val. joms duoda oralinę 1 mg/kg bandomo junginio, ištirpinto 0,5 ml 20 % vandeninio polietilenglikolio, dozę. Kontroliniams gyvuliukams duoda tik 20 % polietilenglikolio. Praėjus dviem valandoms po vaistų ir placebo davimo, žiurkėms nukerta galvas, o kraują iš kūno surenka į hepariną. Plazmos estradiolo koncentraciją matuoja standartiniu radioimunologiniu metodu. Atstatyto estradiolo procentas, palyginus su kontrole, pateiktas I lentelės (b) stulpelyje. Lentelėje teikiami rezultatai neriboja šio išradimo, o tik iliustruoja naudingas visų junginių, aprašomų (I) formule, farmakologines savybes.

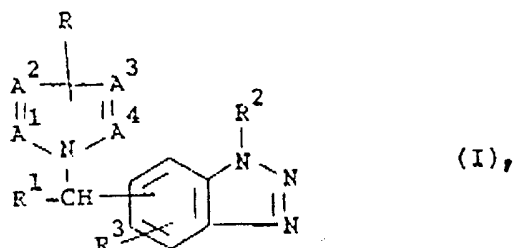
I lentelė

Junginys	IC ₅₀ reikšmė (μM)	Estradiolo atstatymo %
225	0,0100	19
226	0,0067	19
227	0,0074	19
228	0,0052	
195	0,0120	19
196	0,0110	-
197	0,0110	-
198	0,0180	-
201	0,0067	19
202	0,0071	21
203	0,0170	-
204	0,0092	19
206	0,0080	-
2	0,0160	20
4	0,0160	-
6	0,0120	-
207	0,0073	26
208	0,0110	-
7	0,0257	7
147	0,0076	21
176	0,0120	-
191	0,0234	-
179	0,0232	-
75	0,0242	27
76	0,0347	9
87	0,0269	5
89	0,0150	5
90	0,0227	5
91	0,0088	-
92	0,0087	15
15	0,0226	2
93	0,0105	8
17	0,0182	7
97	0,0131	10
99	0,0178	11
23	0,0075	-

Junginys	IC ₅₀ reikšmė (μM)	Estradiolo atstatymo %
100	0,0143	3
101	0,0174	7
102	0,0317	2
103	0,0163	5
28	0,0253	6
29	0,0159	7
30	0,0222	7
31	0,0342	8
104	0,0206	9
33	0,0246	5
105	0,0198	14
213	0,0362	-
106	0,0244	8
107	0,0141	6
108	0,0152	3
109	0,0262	-
188	0,0182	-
111	0,0143	19
113	0,0188	4
48	0,0166	6
50	0,0183	1
51	0,0222	7
115	0,0144	22
55	0,0188	3
56	0,0215	8
116	0,0249	20
64	0,0257	3
117	0,0125	9
69	0,0290	5
77	0,0176	21
220	0,0200	-
120	0,0089	-
59	0,0180	-

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Cheminių junginių, turinčių formulę



farmacijai priimtinių jų druskų, sudarytų su rūgštimis, ir jų stereocheminių izomerinių formų, kur

$A^1=A^2=A^3=A^4$ yra divalentis radikalas, turintis formulę



R yra vandenilis arba C_{1-6} -alkilas;

R^1 yra vandenilis, C_{1-10} -alkilas, C_{3-7} -cikloalkilas, Ar^1 , Ar^2 - C_{1-6} -alkilas, C_{2-6} -alkenilas arba C_{2-6} -alkinilas;

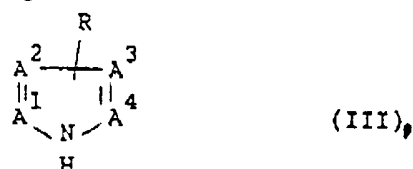
R^2 yra vandenilis; C_{1-10} -alkilas, pasirinktinai pakeistas Ar^1 , C_{3-7} -cikloalkilo, hidroksi arba C_{1-6} -alkiloksi grupėmis; Ar^1 ; C_{2-6} -alkenilas; C_{2-6} -alkinilas; C_{3-7} -cikloalkilas; diciklo[2.2.1]heptan-2-ilas; 2,3-dihidro-1H-indenilas; 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilas; hidroksi radikalas; C_{2-6} -alkeniloksi radikalas, pasirinktinai pakeistas Ar^2 ; C_{2-6} -alkiniloksi radikalas; pirimidiniloksi radikalas; di(Ar^2)-metoksi radikalas; (1- C_{1-4} -alkinil-4-piperidinil)oksi radikalas; arba C_{1-10} -alkiloksi radikalas, pasirinktinai pakeistas halogeno, hidroksi, C_{1-6} -alkiloksi, amino, mono- ir di(C_{1-6} -alkil)-amino, trifluormetilo, karboksilo, C_{1-6} -alkiloksikarbonilo, Ar^1 , Ar^2 -O- Ar^2 -S-, C_{3-7} -cikloalkilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioksinilo, 1H-benzimidazolilo, C_{1-4} -alkilu pakeisto 1H-benzimidazolilo, (1,1'-difenil)-4-ilo arba 2,3-dihidro-2-okso-1H-benzimidazolilo grupe;

R^3 yra vandenilis, nitro, amino, mono- ir di(C_{1-6} -alkil)amino, halogeno, C_{1-6} -alkilo, hidroksi ar C_{1-6} -alkiloksi radikalas;

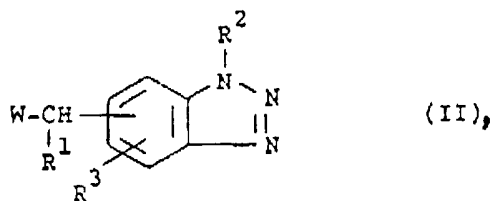
kur Ar^1 yra fenilas, pakeistas fenilas, naftalenilas, piridinilas, aminopiridinilas, imidazolilas, triazolilas, halogentienilas, furanilas, C_{1-6} -alkilfuranilas, halogenfuranilas arba tiazolilas, o

Ar^2 yra fenilas, pakeistas fenilas arba piridinilas, ir šis pakeistas fenilas turi tris pakeistas grupes, iš kurių kiekviena nepriklausomai yra parinkta iš halogeno, hidroksi, hidroksimetilo, trifluormetilo, C_{1-6} -alkilo, C_{1-6} -alkiloksi, C_{1-6} -alkiloksikarbonilo, karboksilo, formilo, (hidroksiimino)metilo, ciano, amino, mono- ir di(C_{1-6} -alkil)amino arba nitro grupių, gavimo būdas, **besiskiriantis tuo**, kad

l.a) azolą, turintį formulę



arba jo šarminio metalo druską reakcijai inertiškoje terpėje N-alkilina benzotriazolu, turinčiu formulę

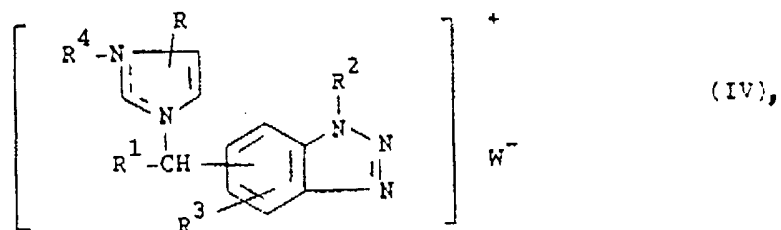


kurioje W yra aktyvi atskylanti grupė;

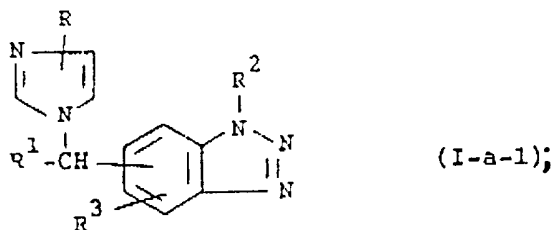
b) 1-apsaugotą imidazolą, turintį formulę



kurioje R^4 yra apsauginė grupė, reakcijai inertiškoje terpėje N-alkilina benzotriazolu, turinčiu (II) formulę, o ši reakcija vyksta keliomis stadijomis per tarpinį junginį, turintį formulę



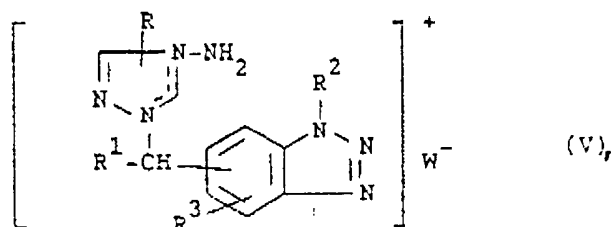
kurioje W^- yra nuo rūgšties atskylantis anijonas, ir iš šio junginio *in situ* arba po jo išskyrimo ir išvalymo galima gauti junginį, turintį formulę



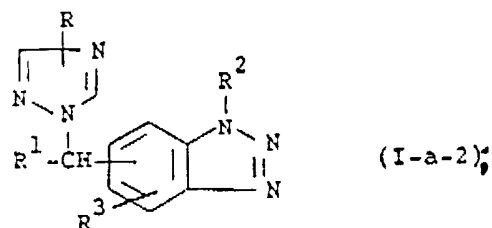
c) triazolaminą, turintį formulę



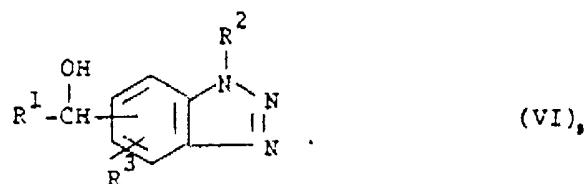
reakcijai inertiškoje terpėje N-alkilina benzotriazolu, turinčiu (II) formulę, ir nuo taip gautos triazolo druskos, turinčios formulę



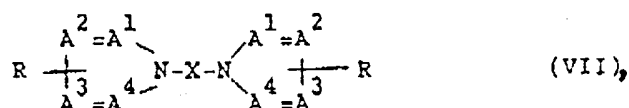
kurioje W^- yra nuo rūgšties atskylantis anijonas, rūgščiame nitrito tirpale atskelia amino grupę ir taip gauna junginį, turintį formulę



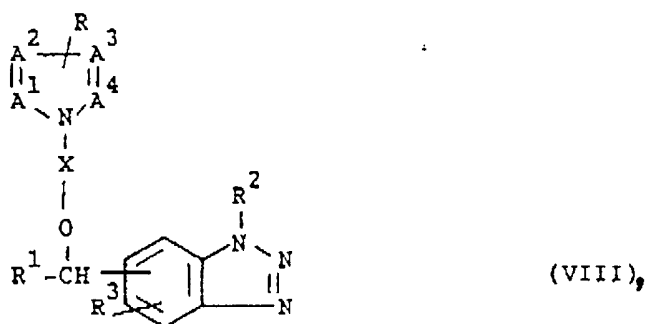
II. benzotriazola₂, turinti formulę



reakcijai inertiškoje terpėje veikia reagentu, turinčiu formulę

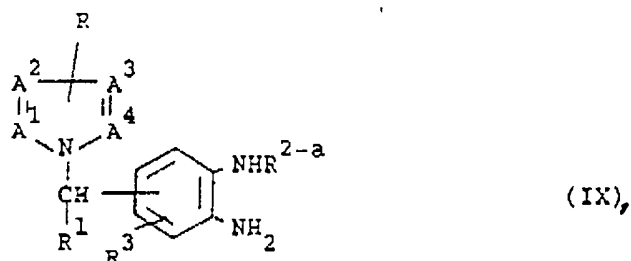


kurioje X yra $=C=O$, S arba $=S=O$, o ši reakcija vyksta keliomis stadijomis per tarpinį junginį, turintį formulę

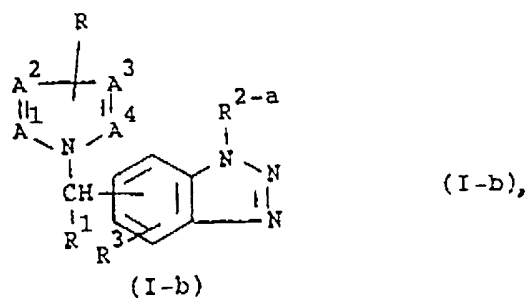


ir iš šio junginio *in situ* arba po jo išskyrimo ir išvalymo gauna junginį, turintį (I) formulę;

III. diaminą, turintį formulę

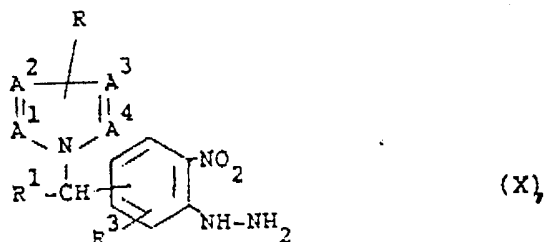


ciklina rūgščiame nitrito tirpale ir taip gauna junginį, turintį formulę

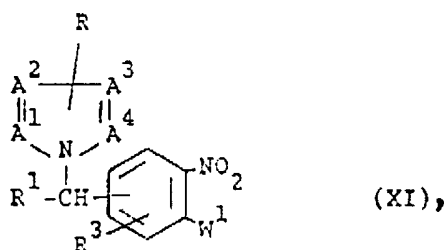


kurioje R^{2-a} yra vandenilis; C_{1-10} -alkilas, pasirinktinai pakeistas Ar^1 , C_{3-7} -cikloalkilu, hidroksi ar C_{1-6} -alkoksi radikalų; Ar^1 ; C_{2-6} -alkenilas; C_{2-6} -alkinilas; C_{3-7} -cikloalkilas; biciklo[2.2.1]-heptan-2-ilas; 2,3-dihidro-1H-idenilas; arba 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilas;

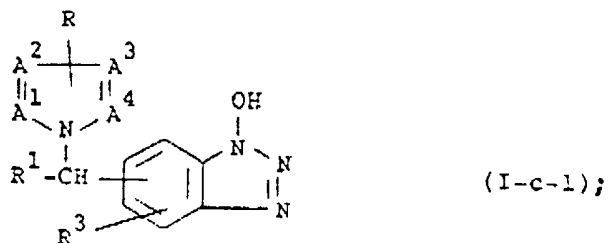
IV. tarpinį junginį, turintį formulę



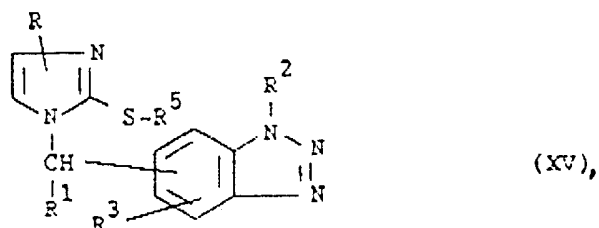
kuris gaunamas N-alkilinant hidrazinu (XII) tarpinį junginį, turintį formulę



kurioje W^1 yra aktyvi atskylanti grupė, ciklina reakcijai inertiškame tirpiklyje ir taip gauna junginį, turintį formulę

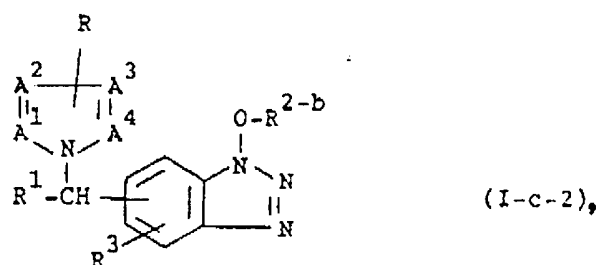


V. tarpinį junginį, turintį formulę



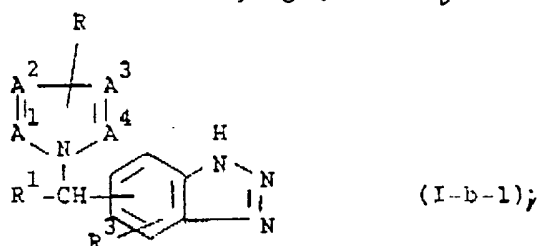
kurioje R^5 yra C_{1-6} alkilas, desulfurina reakcijai inertiškoje terpėje, ir taip gauna junginį, turintį (I-a-1) formulę;

VI.a) (I-c-1) formulę turintį junginį, O-alkilina reakcijai inertiškame tirpiklyje junginiu, turinčiu $W-R^{2-b}$ (XIII) formulę, kurioje W yra aktyvi atskylanti grupė, ir taip gauna junginį, turintį formulę

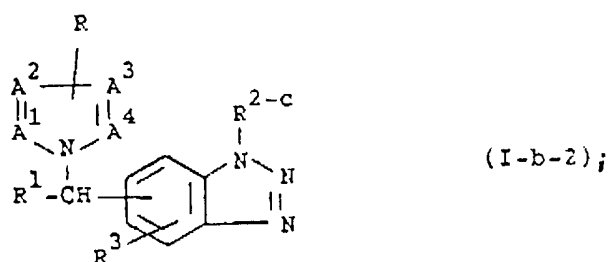


kurioje $-O-R^{2-b}$ yra pasirinktinai pakeistas C_{1-10} -alkiloksi, pasirinktinai pakeistas C_{2-6} -alkeniloksi, C_{2-6} -alkiniloksi, pirimidiniloksi, $di(Ar^2)$ metoksi arba $(1-C_{1-4}$ -alkil-4-piperidinil)-oksi radikalas;

b) (I-c-1) formulę turintį junginį redukuoja reakcijai inertiškame tirpiklyje ir taip gauna junginį, turintį formulę



c) (I-b-1) formulę turintį junginį N-alkilina reakcijai inertiškame tirpiklyje junginiu, turinčiu $W-R^{2-c}$ (XIV) formulę, kurioje W yra aktyvi atskylanti grupė, ir taip gauna junginį, turintį formulę



kurioje R^{2-c} , jei jis nėra vandenilis, reiškia tą patį, ką ir R^{2-a} ;

arba (I) formulę turinčius junginius žinomais grupių transformavimo būdais pasirinktinai paverčia vienus kitais, o pageidaujant, (I) formulę turinčius junginius paverčia terapiškai aktyviomis netoksiškomis druskomis, sudaromomis su rūgštimis, veikiant juos reikiama rūgštimi, arba atvirkščiai, su rūgštimis sudarytos druskos, veikiant jas šarmais, paverčia laisvomis bazėmis; ir/arba gauna jų stereochemines izomerines formas.