

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

(11) Lajstromszám:

208 694 B

(21) A bejelentés száma: 588/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 02. 22.

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 471/14

C 07 D 487/04

C 07 D 495/14

(40) A közzététel napja: 1992. 12. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 12. 28. SZKV 93/12

(72) Feltalálók:

Berecz Gábor 40%, Nagykovács (HU)
dr. Reiter József 30%, Budapest (HU)
dr. Reiterné Esses Klára 10%, Budapest (HU)
dr. Rivó Endre 7%, Budapest (HU)
dr. Pongó László 7%, Budapest (HU)
Trinka Péter 6%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

EGIS Gyógyszergyár, Budapest (HU)

(54) Eljárás 1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-származékok és ezek karbociklussal, tetrahydro-tiofurán-, tetrahydro-tiopirán- vagy tetrahydro-piridin-gyűrűvel kondenzált származékainak előállítására

(57) KIVONAT

A találmány (I) általános képletű új 1,2,4-triazol[1,5-a]pirimidin-származékok és ezek karbociklussal, tetrahydro-tiofurán, tetrahydro-tiopirán- vagy tetrahydro-piridin-gyűrűvel kondenzált származékainak előállítására vonatkozik. A képletben

L jelentése kilepő csoport, előnyösen halogénatom, O-trialkil-szilil-, O-alkil- vagy O-aril-szulfonil-csoport, továbbá

i) R¹ és R² együttesen -(CH₂)_k-csoportot képvisel, ahol k 3 és 12 közötti értéket vehet fel, és ebben az esetben

Q jelentése 5-7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-, morfolino-, piperazino-csoport, vagy -S(O)_pR³- vagy -NR⁴R⁵-csoport;

ii) R¹ és R² együttesen -(CH₂)_n-S-(CH₂)_m-csoportot képvisel, ahol

n jelentése 0, 1 vagy 2 és m jelentése 1, 2 vagy 3,

de n és m összege 2 vagy 3, és ebben az esetben

Q jelentése morfolinocsoport, SR³- vagy NR⁴R⁵-csoport;

iii) R¹ és R² együttesen -(CH₂)_n-N(R⁶)-(CH₂)_m-csoportot képvisel, ahol n és m egymástól függetlenül 1 vagy 2, de n és m összege 3, és

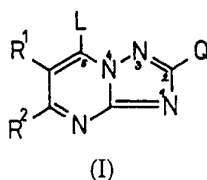
R⁶ jelentése fenil-alkil-csoport, és ebben az esetben

Q jelentése -SR₃-csoport;

iv) R¹ jelentése hidrogénatom és R² alkilcsoportot képvisel, és ebben az esetben

Q jelentése alkil-tio-, 5-7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-, morfolino- vagy piperazino-csoport.

Az (I) általános képletű származékok értékes gyógyászati hatású vegyületek kulcsintermedierjei.



A leírás terjedelme: 16 oldal (ezen belül 2 lap ábra)

HU 208 694 B

A találmány (I) általános képletű új 1,2,4-triazol[1,5-*a*]pirimidin-származékok és ezek karbociklussal, tetrahidro-tiofurán-, tetrahidro-tiopirán- és tetrahidro-piridin-gyűrűvel kondenzált származékainak előállítására vonatkozik. A képletben

L jelentése kilépő csoport, előnyösen halogénatom, O-trialkil-szilil-, O-alkil- vagy O-aril-szulfonil-csoport, továbbá

i) R^1 és R^2 együttesen $-(CH_2)_k$ -csoportot képvisel, ahol k 3 és 12 közötti értéket vehet fel, és ebben az esetben

Q jelentése 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-, morfolino-, adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piperazino-csoport, vagy

$S(O)_pR^3$ - vagy NR^4R^5 -csoport, ahol p jelentése 0, 1 vagy 2,

R^3 jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, adott esetben halogénatommal vagy nitrocsoporttal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, fenil-(1–4 szénatomos alkil)- vagy di-(1–4 szénatomos alkil)-amino-(1–4 szénatomos alkil)-csoport; vagy

ii) R^1 és R^2 együttesen $(CH_2)_n-S-(CH_2)_m$ -csoportot képvisel, ahol n jelentése 0, 1 vagy 2, és m jelentése 1, 2 vagy 3, de n és m összege 2 vagy 3, és ebben az esetben

Q jelentése morfolinocsoport, SR^3 - vagy NR^4R^5 -csoport, ahol R^3 , R^4 és R^5 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport; vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, vagy

iii) R^1 és R^2 együttesen $(CH_2)_n-N(R^6)-(CH_2)_m$ -csoportot képvisel, ahol n és m egymástól függetlenül 1 vagy 2, de n és m összege 3, és

R^6 jelentése fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, és ebben az esetben

Q jelentése SR^3 -csoport, ahol R^3 1–7 szénatomos alkilcsoportot képvisel; vagy

iv) R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 1–7 szénatomos alkilcsoportot képvisel, és ebben az esetben

Q jelentése (1–4 szénatomos alkil)-tio-, 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-, morfolino- vagy piperazino-csoport,

azzal a megkötéssel, hogy amennyiben L jelentése klóratom és R^1 és R^2 jelentése együttesen propilencsoport, Q jelentése csak S-benzilcsoporttól eltérő lehet.

A találmány felöleli az (I) általános képletű vegyületek összes lehetséges tautomer formáját is.

Az (I) általános képletű vegyületek kulcsintermedierei a (VII) általános képletű, értékes pozitív inotróp, antianginás, gyulladásgátló, gyomorfekély- és savszekréció-gátló hatású származékoknak. A (VII) általános képletben Q, R^1 és R^2 jelentése a fent megadott és Z jelentése NR^7R^8 csoport, ahol

R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, adott esetben hidroxil-, karboxil- vagy 1–4

szénatomos alkoxikarbonil-csoporttal helyettesített 1–7 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 1-adamantil-, (1–4 szénatomos alkil)-amino- vagy di-(1–4 szénatomos alkil)-amino-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, illetve adott esetben a fenilgyűrűn egy vagy két halogénatommal vagy egy 1–4 szénatomos alkoxicsoporthal vagy 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-csoporttal, morfolino-, piperazino-, illetve 1-, 2- vagy 3-indolil-csoporttal vagy morfolido-karbonil-csoporttal vagy a 4-es helyzetben hidroxil-(1–4 szénatomos alkil)-csoportot tartalmazó piperazido-karbonil-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport; vagy

R^7 és R^8 a közbezárt nitrogénatommal együtt 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-csoportot, morfolino-csoportot, vagy adott esetben a 4-es helyzetben fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoporttal vagy (1–4 szénatomos alkoxi)-karbonil-csoporttal, vagy adott esetben hidroxil-csoportot tartalmazó 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piperazido-csoportot képvisel; vagy

Z jelentése $S-R^9$ csoport, ahol

R^9 jelentése adott esetben 1–4 szénatomos alkoxikarbonil-csoporttal helyettesített 1–4 szénatomos alkilcsoport.

30 A leírásban használt „alkilcsoport” kifejezésen egyenes vagy elágazó szénláncú, a megadott számú szénatomot tartalmazó alkilcsoportok értendők (pl. metil, etil, terc.butil, n-butil, n-oktil stb.). Az „alkenilcsoport” kifejezésen a megadott számú szénatomot tartalmazó alkenilcsoportokat (pl. allil, butenil stb.) értjük. Az „alkoxicsoporthal” kifejezés egyenes- vagy elágazó láncú csoportot jelent (pl. metoxi, etoxi, n-propoxi, terc.butoxi stb.). A „fenil-alkil”-csoportok kifejezés olyan alkilcsoportokat takar, melyeknek egyik hidrogénatomját fenilcsoport helyettesíti (pl. benzil, β -fenil-etil, 4-fenil-butil stb.). Az „alkil-amino-alkil”- és „dialkil-amino-alkil”-csoport kifejezés például metil-amino-etil, etil-amino-izopropil, illetve dimetil-amino-etil, dietil-aminopropil-csoportokra vonatkozik.

45 „5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-csoport” kifejezésen pirrolidino-, piperido-, illetve hexahidroazepin- 1-il-csoportot értünk.

A „halogénatom” kifejezés felöleli mind a négy halogénatomot (fluor, klór, bróm és jód).

50 Találmányunk szerint az (I) általános képletű vegyületek előállítására úgy járunk el, hogy

a) kilépő csoportként halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (II) általános képletű vegyületet vagy annak nátriumsóját – a képletben Q, R^1 és R^2 jelentése a fent megadott – valamely (III) általános képletű ásványi savhalogéniddel – a képletben A ásványi savmaradékot, X halogénatomot jelent, i jelentése 1,2,3,4 vagy 5 – reagáltatunk; vagy

60 b) kilépő csoportként O-trialkil-szilil-észtert tartalma-

zó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben Q, R¹ és R² jelentése a fent megadott – valamely (IV) általános képletű N,N- vagy N,O-hexaalkil-diszilil-származékokkal – a képletben R jelentése HN=, –NH–C/O/O–O–, –NH–CO–NH– vagy –O–C(R¹²)=N– csoportot képvisel, és R¹² jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített C₁₋₄ alkilcsoport –, vagy valamely szerves bázis jelenlétében egy (V) általános képletű trialkil-szilil-halogeniddel – a képletben X halogénatomot képvisel – reagáltatunk; vagy

c) kilépő csoportként O-alkil- vagy O-aril-szulfonilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben Q, R¹ és R² jelentése a fent megadott – valamely (VI) általános képletű szulfonsav-halogeniddel – a képletben R¹¹ 1–4 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített arilcsoportot, X halogénatomot képvisel – reagáltatunk valamely szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében,

és kívánt esetben az így kapott (I) általános képletű vegyületet önmagában ismert módon sóvá alakítjuk, vagy sójából felszabadítjuk.

Az a) eljárás szerint valamely (II) általános képletű vegyületet vagy nátriumsóját ásványi savhalogeniddel reagáltatva olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, amely kilépő csoportként halogént tartalmaz. Savhalogenidként előnyösen foszfor-oxikloridot, foszforpentakloridot vagy tionilkloridot alkalmazhatunk. A reakció végezhető katalizátor nélkül is, azonban igen előnyösen katalizálható a (II) általános képletű vegyületre számított 0,1–120%, előnyösen 10–40% tercier bázissal, előnyösen piridinnel, vagy dimetilformamiddal. A reakciót valamely közömbös oldószerben, előnyösen benzolban vagy homológjában, kloroformban, diklór-etánban vagy klórbenzolban is végezhetjük, de végbemegy a reakció külön oldószer alkalmazása nélkül, az ásványi savhalogenid feleslegében is. A reakció-hőmérséklet 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti érték lehet, előnyösen 60–120 °C-on, különösen előnyösen 80–90 °C-on, különösen előnyösen 80–90 °C-on dolgozunk.

A b) eljárás szerinti kilépő csoportként O-trialkil-szilil-észtert tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő (II) általános képletű vegyületekből valamely (IV) általános képletű N,N- vagy N,O-hexaalkil-diszilil-származékkal, vagy szerves bázis jelenlétében valamely (V) általános képletű trialkil-szilil-halogeniddel. (IV) általános képletű szililezőszerként előnyösen hexametildiszilazánt, N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamidot, N,O-bisz(trimetil-szilil)-trifluor-acetamidot, N,O-bisz(trimetil-szilil)-karbamátot vagy N,N'-bisz(trimetil-szilil)-karbamidot alkalmazunk. (V) általános képletű trialkil-szilil-halogenidként előnyösen trimetil-klórszilánt alkalmazunk. Amennyiben a szililezőszer trialkil-szilil-halogenid, a reakciót valamely szerves tercier bázis jelenlétében hajtjuk végre. Erre a célra előnyösen piridint, trietilamint vagy tributil-amint alkalmazunk.

A reakciót külön oldószer alkalmazása nélkül, magában a szililezőszer feleslegében is végezhetjük, de alkalmazhatunk inert, előnyösen aprotikus oldószert is reakcióközegként. Ez utóbbi esetben célszerűen dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, diklór-etánban, kloroformban, klórbenzolban, benzolban vagy valamely homológjában dolgozunk.

A reakció hőmérséklete tág határok között változhat. Általában 20 és 180 °C között, előnyösen 20–100 °C között hajtjuk végre a reagáltatást.

A c) eljárás szerint kilépő csoportként O-alkil- vagy O-aril-szulfonilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő valamely (II) általános képletű vegyület és a megfelelő O-alkil- vagy O-aril-szulfonsav-halogenid reagáltatásával. Szulfonsav-halogenidként előnyösen metánszulfonsav-kloridot vagy p-toluol-szulfonsav-kloridot alkalmazunk.

A reakciót valamely szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében végezzük. Erre a célra előnyösen valamely tercier bázist (pl. piridin vagy trietilamin) vagy valamely alkálifém-hidroxidot (pl. nátrium-hidroxidot) alkalmazunk.

A reakciót külön oldószer alkalmazása nélkül, az alkalmazott tercier bázis feleslegében is végrehajthatjuk, de alkalmazhatunk inert oldószert, előnyösen dimetilformamidot vagy valamely halogénezett alifás vagy aromás szénhidrogént is.

A reakció kívánt esetben katalizálható. Erre a célra valamely fázis transzfer katalizátor, pl. tetraalkil- vagy aralkil-ammónium-só, előnyösen tetrabutil-ammónium-bromid, trietil-benzil-ammónium-klorid vagy trioktil-metil-ammónium-klorid (Aliquat 336) alkalmazható.

A reakciót –20 és 80 °C, előnyösen 0–40 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

Az (I) általános képletű vegyületek szerves bázisok, így savakkal sóit képezhetnek. Az (I) általános képletű vegyületek szerves vagy szervetlen savakkal képezett sóit önmagukban ismert módszerekkel képezhetjük, illetve a só formájában kapott (I) általános képletű vegyületből a szabad bázist felszabadíthatjuk.

A kapott (I) általános képletű vegyületek, illetve sóik a reakcióelegyből önmagában ismert módon, általában szűrővel lepárlással vagy a reakcióelegy jeges-vizes bontása után szűrővel vagy vízzel nem elegyedő oldószerral történő kirázás útján nyerhetők ki.

A (II) általános képletű vegyületek az irodalomból ismertek [J. Org. Chem. 25, 361 (1960); J. Chem. Soc. 1961, 3046; Org. Chem. 24, 779 (1959); J. Heterocyclic Chem. 24, 1503 (1987); Org. Prep. Proced. Int., 21, 163 (1989); Monatsh. Chem., 121, 173 (1990); J. Heterocyclic Chem., 25, 1497 (1988); J. Heterocyclic Chem., 26, 971 (1989)].

A (III), (IV), (V) és (VI) általános képletű vegyületek kereskedelmi forgalomban vannak.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük anélkül, hogy oltalmi igényünket a példákra korlátoznánk.

1. példa

5-klór-7-metil-2-morfolino-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin

100,0 g (0,425 mól) 7-metil-2-morfolino-8*H*-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-on 161,7 g (1,054 mól ~ 98 mól) foszforoxi-kloriddal és 80 ml kloroformmal készült szuszpenziójához hozzáadunk 33,3 g (0,42 mól ~ 34 ml) piridint, s a reakcióelegyet keverés közben 1,5 órát forraljuk. Lehűlés után a reakcióelegyet jeges vízzel hűtés mellett 500 ml jeges vízzel megbontjuk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kloroformmal extraháljuk; az egyesített szerves fázisokat jeges vízzel mossuk, vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk, s vákuumban szárazra pároljuk. A kristályos terméket dimetil-formamidból átkristályosítjuk. Kitermelés: 66,9 g (62%), op.: 175–176,5 °C.

2. példa

5-klór-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

100,0 g (0,45 mól) 2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-on 180 ml toluollal készült szuszpenziójához hozzáadunk 170,0 g (0,109 g (0,109 mól ~ 103 ml) foszforoxikloridot, majd 37,2 g (0,47 mól ~ 38 ml) piridint. A reakcióelegyet 3 órán át 60–65 °C-on kevertetve oldatot kapunk. A foszforoxiklorid fölösleget és a toluolt vákuumban ledesztilláljuk, az olajos maradékot tört jéggel megbontjuk, a kivált kristályokat (93,3 g, 86,1%) leszűrjük, jeges vízzel mossuk, majd etanolból átkristályosítjuk. Kitermelés: 78,5 g (72,5%), op.: 124–126 °C.

3. példa

5-klór-2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

166,7 g (0,75 mól) 2-(metil-tio)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-on 345,0 g (2,25 mól ~ 206 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójába bemérünk 17,8 g (0,225 mól ~ 18 ml) piridint, s a reakcióelegyet 60–65 °C-on 5 órát keverjük. Lehűlés után a kapott kristálymasszát 350 ml hexánnal elkeverjük, a kivált terméket leszűrjük, hexánnal mossuk. Ezt követően a terméket 1 kg tört jéggel elkeverjük, leszűrjük, jeges vízzel, hideg híg NaHCO₃ oldattal, végül jeges vízzel semlegesre mossuk. A nyersteget [168,5 g, (93,3%) op. 119–121 °C)] izopropanolból átkristályosítjuk. Kitermelés: 149,9 g (83,0%), op.: 126–128 °C.

4. példa

5-klór-2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

100,0 g (0,383 mól) 2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-on 146,85 g (0,358 mól ~ 89 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójába becsöpögtetünk 30,1 g (0,38 mól ~ 30,7 ml) piridint, s a sűrű reakcióelegyet 1,5 órán át 75 °C-os olajfürdőn kevertetjük. A foszforoxiklorid fölösleget vákuumban eltávolítjuk, az olajos terméket jéggel eldörzsöljük, leszűrjük, jeges vízzel mossuk. A

kapott nyersteget [94,65 g, (88,45%), op.: 213–215 °C)] DMF-ből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 56,4 g (52,7%), op.: 213–215 °C.

5. példa

5-klór-2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

78 g (0,298 mól) 2-morfolino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-on 153,3 g (1,00 mól ~ 93 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójába bemérünk 7,9 g (0,10 mól ~ 8,0 ml) piridint és a reakcióelegyet 2,5 órán át 80 °C-os belső hőmérsékletet tartva kevertetjük. A feleslegben alkalmazott foszforoxikloridot vákuumban ledesztilláljuk, majd a barna olajos maradékot 800 g tört jéggel eldörzsöljük, és egy éjszakán át 5 °C-on állni hagyjuk. A kivált terméket leszűrjük, jeges vízzel, hideg híg NaHCO₃ oldattal, végül jeges vízzel semlegesre mossuk. A 78,2 g (93,8%), op.: 212–217 °C nyersteget izopropanolból átkristályosítjuk. Kitermelés: 60,95 g (73,0%), op.: 209–210 °C.

A vizes anyalúgot kloroformmal extrahálva további 2,1 g nyersteget kapunk, melyet 2-PrOH-ból átkristályosítjuk.

Másodtermék: 1,6 g (1,9%), op.: 210–212 °C.

6. példa

5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

132,0 g (0,86 mól ~ 80 ml) foszforoxikloridba beadagolunk 30 perc alatt 55,5 g (0,215 mól) 2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-on Na-sót, olyan ütemben, hogy a reakcióelegy hőmérséklete 80 °C fölé ne emelkedjék. A szuszpenziót 65 °C-ra visszahűtve becsöpögtetünk 6,8 g (0,086 mól ~ 7,0 ml) piridint és a reakcióelegyet 80 °C-os belső hőmérsékletet tartva 10 órán át kevertetjük. Másnap a kivált kristályokat leszűrjük, étérrel, jeges vízzel, híg hideg NaHCO₃-oldattal, végül ismét vízzel mossuk. Kitermelés: 40,56 g (74,0%), op.: 123–125 °C. Kis mintát izopropanolból átkristályosítva a termék op.-ja: 126–128 °C.

7. példa

5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin diklór-foszorsavas só

201,6 g (0,85 mól) 2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-on 510 ml (841,5 g ~ 5,49 mól) foszforoxikloriddal készített szuszpenziójához keverés közben 19,75 g (0,25 mól ~ 20 ml) piridint adunk, majd a reakcióelegyet 105–110 °C között 2 órán át keverjük. A kapott oldatot lehűlés után beoltjuk, a kivált kristályokat leszűrjük, acetonitrillel mossuk.

Kitermelés: 211,5 g (63,6%), op.: 131–137 °C (bomlik).

8. példa

2-(etil-tio)-5-klór-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

15,02 g (0,06 mól) 2-(etil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-

ro[1,2,4]-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-on 55,3 g (0,36 mól ~ 33,5 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 0,95 g (0,012 mól ~ 0,97 ml) piridint és a reakcióelegyet 90–95 °C-on 1,5 órán át kevertetjük. A keletkezett sárga oldatot lehűtjük, és keverés közben 100 ml *n*-heptánba öntjük. A kapott kristályokat leszűrjük, *n*-heptánnal, jeges vízzel, hideg híg NaHCO₃ oldattal, majd végül jeges vízzel semlegesre mossuk.

Kitermelés: 12,72 g (78,8%), op.: 118–120 °C.

Kis mintát etil-acetátból átkristályosítva a termék op.: 121,5–123 °C.

9. példa

2-(1-metil-etil-tio)-5-klór-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

15,86 g (0,06 mól) 2-(1-metil-etil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-on 46,2 (0,30 mól ~ 28,0 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 0,95 g (0,012 mól ~ 0,97 ml) piridint és a reakcióelegyet 90–95 °C-on 1,5 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet jéggel bontjuk, kirázzuk kloroformmal, a szerves fázist vízzel, híg hideg NaHCO₃ oldattal, végül jeges vízzel extraháljuk, vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk, s vákuumban szárazra pároljuk. A kapott 16,4 g vörös olajat szilikagéloszlopon kromatografálva tisztítjuk, majd etil-acetátból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 10,05 g (59,2%), op.: 90,5–91,5 °C.

10. példa

5-klór-2-(metil-szulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo-[5,1-*b*]kinazolin

2,68 g (0,01 mól) 2-(metil-szulfonil)-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo-[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-on 16,5 g (0,108 mól ~ 10,0 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 10 csepp piridint és a reakcióelegyet 12 órán át kevertetjük 100 °C-os olajhőmérsékleten. A kapott oldatból a terméket 25 ml dietil-éterrel kicsapjuk, az éteres, foszforoxikloridos felülúszót dekantáljuk, a maradékot 25 g tört jéggel megbontjuk, a kivált kristályokat leszűrjük, jeges vízzel, híg hideg NaHCO₃ oldattal, jeges vízzel, végül izopropanollal mossuk. A kapott nyersteget 2,23 g Kieselgel 60H oszlopon kromatografálva tisztítjuk. Kitermelés: 1,18 g (41,1%), op.: 199–201 °C.

11. példa

5-bróm-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo-[5,1-*b*]kinazolin

12,76 g (0,054 mól) 2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo-[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-on összekeverünk 31,0 g (0,108 mól) frissen desztillált foszforoxibromiddal, majd a reakcióelegyet olajfürdőn kb. 60 °C-on megömlesztjük. Miután a reakcióelegy keverhetővé válik, hozzáadunk 0,39 g (0,005 mól ~ 0,40 ml) piridint és a reakcióelegyet 3 órán át 90–95 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet hagyjuk visszahűlni 60 °C-ra, ezen a hőmérsékleten 100 ml kloroformot adunk hozzá, majd 250 g tört jéggel megbontjuk.

A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kloroformmal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat jeges vízzel mossuk, vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk. A kapott 9,8 g barna olajat Kieselgel 60H-on oszlopkromatográfián tisztítjuk, majd acetónitrilből átkristályosítjuk.

Kitermelés: 3,15 g (19,6%), op.: 131,5–133,5 °C.

12. példa

5-klór-2-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo-[5,1-*b*]kinazolin

27,53 g (0,10 mól) 2-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo-[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-on 76,7 g (0,50 mól ~ 46,5 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 1,57 g (0,02 mól ~ 1,6 ml) piridint, és a reakcióelegyet 2 órán át 90–95 °C-os belső hőmérsékletet tartva kevertetjük. A sárga oldatot lehűtjük és keverés közben 100 ml *n*-heptánba öntjük. A kivált kristályokat leszűrjük, heptánnal, jeges vízzel, hideg híg NaHCO₃ oldattal, jeges vízzel, végül 2-PrOH-al mossuk.

Kitermelés: 21,2 g (72,2%), op.: 169–171 °C.

Kis mintát izopropanolból átkristályosítva, op.: 170–171 °C.

13. példa

5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-10*H*-ciklopenta[*d*]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

15,02 g (0,06 mól) 2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-10*H*-ciklopenta[*d*]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-(11*H*)-on 49,5 g (0,323 mól ~ 30 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 0,49 g (0,0062 mól ~ 0,50 ml) piridint és a reakcióelegyet 2 órán át 90–92 °C-os belső hőmérsékleten tartva kevertetjük. A sárga oldatot lehűlés után 50 ml dietil-éterrel meghígítjuk, a kivált kristályokat szűrjük, éterrel, jeges vízzel, hideg híg NaHCO₃ oldattal, jeges vízzel, végül 2-PrOH-al mossuk.

Kitermelés: 14,78 g (91,6%), op.: 119,5–120,5 °C.

A vizes-2-PrOH-os anyalúgot kloroformmal extrahálva további terméket kapunk, melyet etil-acetátból átkristályosítjuk.

Másodtermék: 0,68 g (4,2%), op.: 119–120,5 °C.

14. példa

5-klór-2-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-10*H*-ciklopenta[*d*]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

1,45 g (0,005 mól) 2-morfolino-6,7,8,9-tetrahidro-10*H*-ciklopenta[*d*]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-(11*H*)-on 4,95 g (0,032 mól ~ 3 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójába becsepegtetünk 5 csepp piridint és a reakcióelegyet 70–72 °C-os belső hőmérsékleten kevertetjük 1 órán át. Lehűlés után az oldatot 15 ml dietil-éterrel meghígítjuk, a kiváló sárga olajról az oldószert dekantáljuk. A maradék olajos terméket 10,0 g tört jéggel eldörzsöljük, szűrjük, jeges vízzel, hideg híg NaHCO₃ oldattal, jeges vízzel, végül hideg izopropanollal mossuk.

Kitermelés: 1,00 g (64,9%), op.: 154–157 °C.

Kis mintát etil-acetátból átkristályosítva op.: 154–156 °C.

15. példa

5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9,10,11-hexahidro-ciklo-okta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

0,71 g (2,7 mmól) 2-(metil-tio)-6,7,8,9,10,11-hexahidro-ciklo-okta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5 (12*H*)-on 4,95 g (0,032 mól ~ 3,0 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 5 csepp piridint és a reakcióelegyet 2 órán át 85 °C-os olajfürdőn kevertetjük. Lehűlés után a sárga oldatot 50 g tört jég és 20 ml diklórmétán keverékével megbontjuk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist diklórmétánnal, az egyesített szerves fázisokat jeges vízzel, hideg híg NaHCO₃ oldattal, végül ismét jeges vízzel mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk.

Kitermelés: 0,68 g (89%), op.: 89–92 °C.

Kis mintát ciklohexánból átkristályosítva, op.: 90,5–92 °C.

16. példa

5-klór-2-morfolino-6,7,8,9,10,11-hexahidro-ciklo-okta-[*d*][1,2,4]-triazolo-[5,1-*a*]pirimidin

1,00 g (3,3 mmól) 2-morfolino-6,7,8,9,10,11-hexahidro-ciklo-okta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(12*H*)-on 4,95 g (0,032 mól ~ 3,0 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 5 csepp piridint és a reakcióelegyet 1 órán át 85 °C-os olajfürdőn kevertetjük. A reakcióelegyet a 18. példa szerint dolgozzuk fel.

Kitermelés: 0,98 g (92,5%), op.: 142–145 °C.

Kis mintát EtoAc-ból átkristályosítva, op.: 143–145 °C.

17. példa

5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahidro-ciklododeka[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

3,52 g (0,011 mól) 2-(metil-tio)-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahidro-ciklododeka[*d*]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(16*H*)-on 16,5 g (0,107 mól ~ 10 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójába bemérünk 0,39 g (0,005 mól ~ 0,40 ml) piridint, és a reakcióelegyet 6 órán át kevertetjük 85 °C-os olajfürdőn. Lehűlés után a narancssárga oldatot 100 g tört jég és 30 ml kloroform keverékével megbontjuk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kloroformmal, az egyesített szerves fázisokat jeges vízzel, híg hideg NaHCO₃ oldattal, majd ismét jeges vízzel mossuk, vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk.

Kitermelés: 3,40 g (91%), op.: 126,5–128,5 °C.

Kis mintát etil-acetátból átkristályosítva, op.: 128–129 °C.

18. példa

5-klór-2-morfolino-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahidro-ciklododeka[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

1,08 g (0,003 mól) 2-morfolino-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dekahidro-ciklododeka[*d*]-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(16*H*)-on 4,95 g (0,032 mól ~ 3,0 ml) foszforoxikloriddal készült

szuszpenziójába bemérünk 5 csepp piridint, és a reakcióelegyet 4 órán át 85 °C-os olajfürdőn kevertetjük. Lehűlés után a sárga oldatot 40 g tört jég és 20 ml diklórmétán keverékével megbontjuk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist diklórmétánnal, az egyesített szerves fázisokat jeges vízzel, hideg híg NaHCO₃ oldattal, végül jeges vízzel mossuk, Na₂SO₄-on szárítjuk, vákuumban szárazra pároljuk.

Kitermelés: 1,05 g (92,6%), op.: 157–163 °C.

10 Kis mintát EtoAc-ból átkristályosítva, op.: 161,5–163 °C.

19. példa

5-klór-2-(metil-tio)-7,8-dihidro-9*H*-tiopirano[3,2-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

15 6,87 g (0,027 mól) 2-(metil-tio)-7,8-dihidro-9*H*-tiopirano[3,2-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(10*H*)-on 44,55 g (0,29 mól ~ 27,0 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 0,235 g (0,003 mól ~ 0,24 ml) piridint és a reakcióelegyet 20 90 °C-on 12 órán át kevertetjük. Ekkor a sárga szuszpenzióba bemérünk további 4,95 g (0,0323 mól ~ 3,0 ml) foszforoxikloridot és pár csepp piridint, majd 90 °C-on további 5 órán át kevertetjük. A reakció teljessé tételére a reakcióelegyhez 16,5 g (0,108 mól ~ 10,0 ml) foszforoxikloridot és 0,49 g (0,0062 mól ~ 0,50 ml) piridint adunk, és 90 °C-on további 15 órát keverjük. A kapott barna oldathoz, melyből hűtésre kevés kristály válik ki, kevertetés közben 80,0 ml di-
25 etilétert adunk. A kivált barna olajról az oldószer dekantáljuk, majd az éteres átkeverést és dekantálást megismételjük. Az olajat 150 g tört jéggel eldörzsölve megbontjuk, melynek hatására barna kristályokká esik szét. A kristályokat leszűrjük, jeges vízzel, híg hideg NaHCO₃ oldattal, végül ismét jeges vízzel mossuk.

Kitermelés: 6,84 g (92,9%), op.: 140–142 °C.

Kis mintát Kieselgel 60*H* oszlopon kromatográfiásan megtisztítva, majd etil-acetátból átkristályosítva, op.: 142–143 °C.

20. példa

2-(dimetil-amino)-5-klór-7,8-dihidro-9*H*-tiopirano[3,2-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

22,62 g (0,09 mól) 2-(dimetil-amino)-7,8-dihidro-9*H*-tiopirano[3,2-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-
45 (10*H*)-on 82,8 g (0,54 mól ~ 50,2 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójába bemérünk 1,42 g (0,018 mól ~ 1,45 ml) piridint és a reakcióelegyet 90 °C-os belső hőmérsékleten 4 órán át kevertetjük. Lehűlés után a kivált kristályokat szűrjük, foszforoxikloriddal, diizopropiléterrel, jeges vízzel, hideg híg NaHCO₃ oldattal, végül ismét jeges vízzel mossuk.

Kitermelés: 17,3 g (71,2%), op.: 142–146 °C.

Kis mintát Kieselgel 60*H* oszlopon kromatográfiásan megtisztítva, majd etil-acetátból átkristályosítva, op.: 143–145 °C.

21. példa

8-benzil-5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-pirido[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

13,98 g (0,04 mól) 8-benzil-2-(metil-tio)-6,7,8,9-

tetrahydro-pirido[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(10*H*)-on Na-sót kis adagokban beadagolunk 42,93 g (0,28 mól ~ 26,0 ml) foszforoxikloridba, majd a kapott 45 °C-os szuszpenzióba becsepegtetünk 0,63 g (0,008 mól ~ 0,64 ml) piridint. A reakcióelegyet 1 órán át 80 °C-os olajfürdőn keverjük, lehűlés után a kivált kristályokat szűrjük, foszforoxikloriddal, éterrel és acetonnitrillel mossuk. A foszforoxikloridos anyalúgot meghígítjuk éterrel, a kiváló olajról dekantáljuk a felülúszót, a maradékot feloldjuk kloroformban s 150 g tört jéggel megbontjuk, a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kloroformmal, az egyesített szerves fázisokat jeges vízzel, hideg híg NaHCO₃ oldattal mossuk, majd vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk. A kloroformos oldatba beoldjuk az először kivált kristályos terméket, hozzáadunk 5,8 g (0,057 mól ~ 8,0 ml) trietilamint, s pár percig állni hagyjuk. A keletkező trietilamin-hidrokloridot vízzel kimossuk, a szerves fázist vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk és vákuumban bepároljuk. 9,1 g barna olaj marad vissza, melyet 20 ml EtoAc-al elkeverve kristályos terméket kapunk. A kivált kristályokat szűrjük, hideg etil-acetáttal mossuk.

Kitermelés: 7,6 g (55,0%), op.: 90–99 °C.

Kis mintát Kieselgel 60H oszlopon kromatografálva, majd dietil-éterben felfuszpendálva op.: 98–101 °C.

22. példa

a) 7-benzil-5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahydro-pirido[4,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin hidroklorid

10,64 g (0,032 mól) 7-benzil-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahydro-pirido[4,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(10*H*)-on 41,25 g (0,269 mól ~ 25,0 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójába becsöpögtetünk 0,59 g (0,0074 mól ~ 0,6 ml) piridint, és a reakcióelegyet 5 órán át 95 °C-os olajfürdőn kevertetjük. A barna szuszpenziót lehűtjük, szűrjük, foszforoxikloriddal, éterrel, majd acetonnal mossuk.

Kitermelés: 8,60 g (69,2%), op.: 205–220 °C (bomlik).

b) 7-benzil-5-klór-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahydro-pirido-[4,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

8,60 g az a) változat szerint kapott hidrokloridot feloldunk 30,0 ml kloroformban, mely 2,32 g (0,023 mól ~ 3,2 ml) trietilamint tartalmaz. A keletkező trietilamin-hidrokloridot vízzel extraháljuk, a kloroformos oldatot vízmentes Na₂SO₄-on megszáritjuk, a barna oldatot átsurgatjuk egy kb. 1/2 cm-es Kieselgel 60H rétegen, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradék olajos termékhez étert adunk, a kivált kristályokat leszűrjük és éterrel átmoszuk, majd acetonnitrillel átkristályosítjuk.

Össz-termelés: 6,14 g (54,6%), op.: 163–165 °C.

23. példa

2-(diállil-amino)-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

5,61 g (0,0207 mól) 2-(diállil-amino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-on 16,5 g (0,108 mól ~ 10 ml) foszforoxikloriddal ké-

szült szuszpenziójába bemérünk 0,395 g (0,005 mól ~ 0,40 ml) piridint és a reakcióelegyet 80 °C-os olajfürdőn 1/2 órán át kevertetjük. A sárga oldatot lehűtjük és 150 g tört jégre öntjük. A jég elolvadása után a kivált kristályokat szűrjük, jeges vízzel, hideg híg NaHCO₃-oldattal, végül jeges vízzel mossuk.

Kitermelés: 3,85 g (64,2%), op.: 57–59 °C.

Kis mintát n-hexánból átkristályosítva a termék op.-ja: 59–60,5 °C.

24. példa

2-(diállil-amino)-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

8,14 g (0,03 mól) 2-(diállil-amino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-on 16,5 g (0,108 mól ~ 10 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójába bemérünk 0,395 g (0,005 mól ~ 0,40 ml) piridint és a reakcióelegyet 80 °C-os olajfürdőn 1/2 órán át kevertetjük. A sárga oldatot lehűtjük és 150 g tört jégre öntjük, majd hozzáadunk 100 ml kloroformot. A jég elolvadása után a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kloroformmal extraháljuk; az egyesített szerves fázisokat jeges vízzel, híg hideg NaHCO₃-oldattal, végül ismét jeges vízzel mossuk, vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk, s vákuumban szárazra pároljuk. A 7,7 g olajos terméket szilikagél oszlopon kromatográfián (eluens: n-hexán–benzol 10 : 1) tisztítjuk, majd n-hexánból átkristályosítjuk.

Kitermelés: 5,73 g (65,9%), op.: 59–61 °C.

25. példa

2-(diállil-amino)-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

0,54 g (0,002 mól) 2-(diállil-amino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-on 1,65 g (0,0323 mól ~ 1,00 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 2 csepp piridint és a reakcióelegyet 25 °C-on kevertetjük 5 órán át. A barna oldatot 15 g tört jégre öntjük, majd hozzáadunk 10 ml kloroformot. A jég elolvadása után a fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kloroformmal extraháljuk; az egyesített szerves fázisokat jeges vízzel, híg hideg NaHCO₃-oldattal, végül jeges vízzel mossuk, vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk s vákuumban szárazra pároljuk.

Ily módon 0,44 g (75,9%) nyerterméket kapunk, melyet n-hexán–benzol 10 : 1 arányú elegyében oldunk, egy rövid szilikagél oszlopon átfolyatva kromatográfián tisztítunk, majd ismételt bepárlás után átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,30 g (51,4%), op.: 59–60,5 °C.

26. példa

2-(diállil-amino)-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

Mindenben a 25. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy katalizátorként piridin helyett 2 csepp 1,1,3,3-tetrametil-karbamidot alkalmazunk, a reakciót 25 °C helyett 70 °C-on, s 5 óra helyett 15 percen át kevertetve végezzük.

Ily módon 0,40 g (69%) nyerstermékét kapunk, melyet n-hexán-benzol 10 : 1 arányú elegyében oldunk, egy rövid szilikagél oszlopon átfolyatva kromatográfiásan tisztítunk, majd ismételt bepárlás után átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,32 g (55,2%), op.: 58–60 °C.

27. példa

2-(diallil-amino)-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

Mindenben a 25. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy katalizátorként piridin helyett 2 csepp N,N-dimetil-formamidot alkalmazunk, a reakciót 25 °C helyett 70 °C-on, s 5 óra helyett 15 percen át kevertetve végezzük.

Ily módon 0,37 g (63,8%) nyerstermékét kapunk, melyet n-hexán-benzol 10 : 1 arányú elegyében oldunk, egy rövid szilikagél oszlopon átfolyatva kromatográfiásan tisztítunk, majd ismételt bepárlás után átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,28 g (48,2%), op.: 56–60 °C.

28. példa

2-(diallil-amino)-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

Mindenben a 25. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy katalizátorként piridin helyett 2 csepp N,N-dimetil-anilint alkalmazunk, a reakciót 25 °C helyett 70 °C-on, s 5 óra helyett 15 percen át kevertetve végezzük. Ily módon 0,42 g (72,5%) nyerstermékét kapunk, melyet n-hexán-benzol 10 : 1 arányú elegyében oldunk, egy rövid szilikagél oszlopon átfolyatva kromatográfiásan tisztítunk, majd ismételt bepárlás után átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,36 g (62,0%), op.: 58–59,5 °C.

29. példa

2-(diallil-amino)-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

Mindenben a 25. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy katalizátor nélkül dolgozunk, a reakciót 25 °C helyett 70 °C-on, s 5 óra helyett 1/2 órán át kevertetve végezzük. Ily módon 0,39 g (67,2%) nyerstermékét kapunk, melyet n-hexán-benzol 10 : 1 arányú elegyében oldunk, egy rövid szilikagél oszlopon átfolyatva kromatográfiásan tisztítunk, majd ismételt bepárlás után átkristályosítjuk.

Kitermelés: 0,15 g (25,9%), op.: 58–60 °C.

30. példa

2-(diallil-amino)-5-(trimetil-szilil-oxi)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

1,36 g (0,005 mól) 2-(diallil-amino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-onhoz 7,74 g (0,048 mól) hexametil-diszilazánt adunk, és az elegyet 150 °C-os olajfürdőn 22 órán keresztül melegítjük. A kapott oldatot vákuumban száraza párolva 1,75 g (~ 100%) bama, bekristályosodó olajos termékhez jutunk, mely közvetlenül alkalmas a megfelelő (VII) általános képletű vegyületek előállítására.

A termék deutero-kloroformban felvett ¹H-NMR spektrumában az OSi(CH₃)₃ csoport metil-szignale 0,42 ppm-nél jelentkezik.

31. példa

5-klór-2-(metil-szulfenil)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

4,77 g (0,019 mól) 2-(metil-szulfenil)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-5(11*H*)-on

33,0 g (0,216 mól ~ 20 ml) foszforoxikloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 20 csepp piridint, és a reakcióelegyet 12 órán át kevertetjük 100 °C-os olajhőmérsékleten. A kapott oldatból a terméket 50 ml dietil-éterrel kicsapjuk, az éteres foszfor-oxikloridos felül-úszót dekantáljuk, a maradékot 50 g tört jéggel megbontjuk, a kivált kristályokat leszűrjük, jeges vízzel, híg NaHCO₃ oldattal, jeges vízzel, végül izopropanollal mossuk. A kapott nyerstermékét Kieselgel 60H oszlopon kromatografálva tisztítjuk.

Kitermelés: 3,67 g (71,4%), op.: 136–138 °C (etil-acetátos átkristályosítás után).

32. példa

5-klór-2-morfolino-8,9-dihidro-6*H*-tiopirano[4,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

1,47 g (0,005 mól) 2-morfolino-6,8,9-tetrahidro-tiopirano-[4,3-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin 5(10*H*)-on 7,43 g (0,048 mól ~ 4,5 ml) foszfor-oxikloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 8 csepp piridint, és a reakcióelegyet 1,5 órán át 85 °C-os olajfürdőn kevertetjük. A reakcióelegyet a 18. példa szerint dolgozzuk fel. Kitermelés: 1,10 g (70,5%), op.: 171–174 °C (acetonnal átkristályosítva.)

33. példa

5-klór-2-(n-oktil-amino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

7,59 g (0,025 mól) 2-(n-oktil-amino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[d][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-on 4,13 g (0,027 mól ~ 2,5 ml) foszfor-oxikloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 3 csepp piridint, és a reakcióelegyet 80 °C hőmérsékleten 2,5 órán át keverjük. A reakcióelegyet a 10. példa szerint dolgozzuk fel. Kitermelés: 4,08 g (50,7%), op.: 142–145 °C.

45

34. példa

2-(n-hexil-tio)-5-klór-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

2,14 g (0,007 mól) 2-(n-hexil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-on 4,6 g (0,03 mól ~ 2,8 ml) foszfor-oxikloriddal készült szuszpenziójához hozzáadunk 0,095 g (0,012 mól ~ 0,1 ml) piridint, és a reakcióelegyet 70 °C-on 8 órán át keverjük. A reakcióelegyet a 9. példa szerint dolgozzuk fel.

Kitermelés: 1,50 g (66,1%) olajos termék, mely állás közben hűtőben kristályosodik. Op.: 18 °C.

35. példa

2-(allil-tio)-5-klór-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

2,47 g (0,0094 mól) 2-(allil-tio)-5-klór-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo-[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-on 16,5 g (0,108 mól ~ 10,0 ml) foszfor-oxikloriddal készített szuszpenziójához hozzáadunk 0,74 g (0,0094 mól ~ 0,76 ml) piridint, és a reakcióelegyet 85 °C-os olajfürdőn melegítjük 1 órán át. A kapott oldatot megbontjuk 100 g tört jéggel, a kivált kristályokat mossuk vízzel, híg NaHCO₃ oldattal, ismét vízzel, majd kevés izopropanollal.

Kitermelés: 1,72 g (65%), op.: 76,5–77,5 °C (n-hexan-izopropanol elegyből való átkristályosítás után).

36. példa

2-(benzil-tio)-5-klór-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

2,19 g (0,007 mól) 2-(benzil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-on 8,25 g (0,0538 mól ~ 5,0 ml) foszfor-oxikloriddal készített szuszpenziójához 5 csepp piridint adunk, majd az elegyet 85 °C-os olajfürdőn melegítjük 11 órán keresztül. A kapott oldatot megbontjuk 50 g tört jéggel, a kivált olajos terméket kirázzuk diklór-metánnal, a diklór-metános oldatot kirázzuk vízzel, híg NaHCO₃ oldattal, majd ismét vízzel, szárítjuk és szárazra pároljuk. A kapott nyerterméket Kieselgel 60H oszlopon kromatografálva tisztítjuk.

Kitermelés: 1,80 g (77,6%), op.: 145–147 °C (etil-acetátból történő átkristályosítás után).

37. példa

5-klór-2-(4-nitro-benzil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

2,14 g (0,006 mól) 2-(4-nitro-benzil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-on 8,25 g (0,0538 mól ~ 5,0 ml) foszfor-oxikloriddal készített szuszpenziójához 3 csepp piridint adunk, majd az elegyet 80 °C-os olajfürdőn melegítjük 20 órán át. A kapott sárga oldatot megbontjuk 50 g tört jéggel, a kivált kristályokat leszűrjük, mossuk vízzel, híg NaHCO₃ oldattal, majd ismét vízzel, végül dietil-éterrel.

Kitermelés: 2,11 g (93,8%), op.: 174–179 °C.

Kis mintát Kieselgel 60H-on kromatografálva az op.: 183–185 °C-ra emelkedik.

38. példa

5-klór-2-(4-klór-benzil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

Mindenben a 37. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 2,08 (0,006 mól) 2-(4-klór-benzil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-ont választunk.

Kitermelés: 1,94 g (88,6%), op.: 160–161 °C (etil-acetátból történő átkristályosítás után.)

39. példa

5-klór-2-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

Mindenben a 37. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 2,06 g (0,005 mól) 2-(2-nitro-4-trifluor-metil-fenil-tio)-

6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-ont alkalmazunk.

Kitermelés: 2,08 g (96,7%), op.: 150–158 °C.

5 Kis minta Kieselgel 60H-on kromatografálva, majd acetonitrilből átkristályosítva 179,5–180,5 °C-on olvad.

40. példa

2-(etil-amino)-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo-[1,5-*a*]pirimidin

15 Mindenben a 36. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 6,57 g (0,03 mól) 2-(etil-amino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*]-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-ont alkalmazunk, és a többi reaktáns mennyiségét is arányosan csökkentjük.

Kitermelés: 4,47 g (62,7%), op.: 212–214 °C (bomlik) (ciklohexán-etil-acetát elegyből átkristályosítva).

41. példa

2-(benzil-amino)-5-klór-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

25 Mindenben a 36. példa szerint járunk el azzal a különbséggel, hogy kiindulási anyagként 7,38 g (0,025 mól) 2-(benzil-amino)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-ont alkalmazunk és a többi reaktáns mennyiségét is arányosan csökkentjük.

Kitermelés: 5,54 g (70,7%), op.: 177–179 °C.

30 Kieselgel 60H-on történő kromatografálás, majd acetonitriles átkristályosít után.

42. példa

5-(4-metil-fenil-szulfonil-oxi)-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

35 1,29 g (0,005 mól) 2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-on nátriumsó 10 ml diklór-metánnal készített szuszpenziójához 0,21 g (~0,0005 mól) trioktil-metil-ammonium kloridot (Aliquat 336) és 0,95 g (0,005 mól) p-toluol-szulfonsav-kloridot adunk, majd a reakcióelegyet 25 °C-on 8 órán keresztül kevertetjük. A kapott reakcióelegyet kirázzuk 2×10 ml jeges vízzel, szárítjuk, bepároljuk. A maradékot olajos termék kevés éter hatására kristályosodik. A terméket leszűrjük, éterrel mossuk, majd Kieselgel 60H-on kromatografálva tisztítjuk.

Kitermelés: 1,18 g (60,5%), op.: 144–146 °C (bomlik)

43. példa

5-(metán-szulfonil-oxi)-2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

Mindenben a 42. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy p-toluol-szulfonsav-klorid helyett 0,57 g (0,005 mól) metán-szulfonsav-kloridot alkalmazunk.

55 Kitermelés: 0,36 g (22,9%), op.: 95–100 °C (bomlik)

44. példa

5-klór-2-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

60 20,57 g (0,075 mól) 2-(4-metil-piperazin-1-il)-6,7-

dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-on 49,5 g (0,022 mól ~ 30 ml) foszfor-oxid kiegészített szuszpenziójához 1,185 g (0,015 mól ~ 1,2 ml) piridint adunk, majd a reakcióelegyet 80 °C-on 2 órán keresztül keverjük. Lehűlés után a reakcióelegyhez 50 ml étert adunk s a kivált kristályokat leszűrjük. A kristályos termék hidrokloridot feloldjuk kb. 200 ml vízben, az oldatot szilárd nátrium-hidrokarbonáttal lúgosítjuk, majd a felszabadított bázist a vizes oldatból 2×200 ml kloroformmal kirázzuk. A kloroformos oldatokat egyesítjük, vízmentes nátrium-szulfáttal megszáritjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. Ily módon 21,2 g (96,5%) kristályos terméket kapunk, mely acetonnitrilből átkristályosítva 259–261 °C-on olvad.

45. példa

5-klór-2-piperidino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

19,45 g (0,075 mól) 2-piperidino-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-on 49,5 g (0,322 mól ~ 30 ml) foszfor-oxikloriddal készített szuszpenziójához 1,185 g (0,015 mól ~ 1,2 ml) piridint adunk, majd a reakcióelegyet 80 °C-on 3 órán keresztül keverjük. Lehűlés után a reakcióelegyhez 50 ml étert adunk, majd a kivált kristályos termék hidrokloridot lenuccsoljuk. A terméket feloldjuk kb. 200 ml vízben, szilárd nátrium-hidrokarbonáttal az oldatot meglúgosítjuk, a kivált termék bázist lenuccsoljuk, vízzel, majd kevés izopropanollal mossuk.

Kitermelés: 15,86 g (76,1%), op.: 124–126 °C.

46. példa

2-(3-dimetil-amino-propil-amino)-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]hidroklorid

13,8 g (0,05 mól) 2-(3-dimetil-amino-propil-amino)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-on, 32,8 g (0,215 mól ~ 20 ml) foszfor-oxiklorid és 0,79 g (0,01 mól ~ 0,8 ml) piridin elegyét 80 °C-on 3 órán keresztül keverjük. Lehűlés után a reakcióelegyhez 30 ml étert adunk, elkeverjük, az étert dekantáljuk, majd ismét 30 ml étert adunk hozzá és a fenti eljárást megismételjük. Olaj marad vissza, melyhez kb. 50 g jeget adunk. A jég elolvadása után oldatot kapunk, melyet vízmentes nátrium-hidrokarbonáttal semlegesítünk. A kivált kristályokat leszűrjük, kevés vízzel mossuk.

Kitermelés: 13,5 g (81,7%), op.: 270–274 °C.

47. példa

2-(3-dimetil-amino-propil-amino)-5-klór-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

13,2 g (0,04 mól) a 46. példa szerint kapott hidrokloridot feloldunk 50 ml vízben, az oldatot meglúgosítjuk 5%-os nátrium-hidroxid oldattal, kirázzuk kloroformmal, a kloroformos fázist vízzel mossuk, szárítjuk, bepároljuk.

Kitermelés: 11,05 g (93,7%), op.: 165–167 °C (izopropanolból átkristályosítva.)

48. példa

5-klór-7-metil-2-(metil-tio)1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin

49,83 g (0,249 mól) 7-metil-2-(metil-tio)-8*H*-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-on 153,3 g (1 mól ~ 93 ml) foszfor-oxikloriddal készült szuszpenziójába bemérünk 6,57 g (0,083 mól ~ 6,7 ml) piridint, és 6 órán keresztül 80–82 °C-os belső hőmérsékleten kevertetjük az egyre híguló szuszpenziót. A másnapra kivált kristályokat szűrjük, foszfor-oxikloriddal, acetonnal, hideg vízzel, végül ismét acetonnal mossuk.

Kitermelés: 24,54 g (45%), op.: 136–138,5 °C.

A sötétvörös foszfor-oxios anyalúgot 750 g tört jéggel bontjuk, a terméket kirázzuk 150 ml kloroformmal, a kloroformos oldatot vízzel mossuk, szárítjuk Na₂SO₄-on, s vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot (23,0 g) 2-PrOH-ban szuszpendáljuk, szűrjük, s 2-PrOH-val mossuk.

Kitermelés: 23,0 g (42,2%), op.: 136–137 °C.

[A 2 terméket 60 g Kieselgel 60H-n n-hexán-CHCl₃ 2 : 8 8×100 ml elegyével eluálva újra kromatografáljuk, eltávolítva a sárga színanyag egy részét. 45,4 g halványsárga kristályt kapunk, 83,3%, op.: 135–135,5 °C (IPA).]

Össz-kitermelés: 87,2%.

49. példa

5-klór-7-metil-2-(metil-tio)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

22,7 g (0,104 mól) 7-metil-2-(metil-tio)-8*H*-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-on Na-sót szobahőfokon szuszpendálunk 49,5 g (0,323 mól ~ 30 ml) foszfor-oxikloridban kevertetés közben. Eközben a reakcióelegy hőfoka 90 °C-ig emelkedik. A szuszpenziót 60 °C-ra visszahűtjük, bemérünk 2,55 g (0,032 mól ~ 2,6 ml) piridint, majd 80 °C-on 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni 40 °C-ra, 150 ml kloroformmal hígítjuk, majd 150 g tört jégre öntjük. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist kloroformmal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat híg hideg NaHCO₃-oldattal és vízzel semlegesre mossuk, vízmentes Na₂SO₄-on szárítjuk, és vákuumban szárazra pároljuk. A visszamaradó 19 g terméket éterben szuszpendáljuk, majd ismét leszűrjük és éterrel mossuk.

Kitermelés: 17,65 g (79,0%), op.: 133–134,5 °C.

50. példa

2-(dimetil-amino)-5-klór-6,8-dihidro-tieno[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

Mindenben a 20. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 2-(dimetil-amino)-7,8-dihidro-9*H*-tiopirano[3,2-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(10*H*)-on helyett 7,18 g (0,03 mól) 2-(dimetil-amino)-6,8-dihidro-tieno[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(9*H*)-ont alkalmazunk, és a többi reaktant is arányosan kisebb mennyiségben használjuk.

Kitermelés: 5,74 g (74,8%, op.: 200–206 °C (bomlik acetonnitrilből átkristályosítva.)

60

10

51. példa

5-klór-2-metil-tio-6,7-dihidro-9H-tiopirano[3,4-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

Mindenben az 50. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 7-metil-2-(metil-tio)-8*H*-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5-on nátriumsó helyett 0,37 g (1,34 mmól) 6,7-dihidro-2-(metil-tio)-9*H*-tiopirano[3,4-*d*]1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(10*H*)-on nátriumsót alkalmazunk, és a többi reaktáns is arányosan kisebb mennyiségben használjuk.

Kitermelés: 0,23 g (62,7%), op.: 143–146 °C (bomlik) acetonitrilből átkristályosítva.

52. példa

2-(diallil-amino)-5-(trimetil-szilil-oxi)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidin

Mindenben a 30. példa szerint járunk el azzal a különbséggel, hogy hexametil-diszilazán helyett 10,3 g (0,05 mól) N,O-bisz(trimetil-szilil)karbamátot alkalmazunk, és a bepárlás után kapott maradékból az olajos terméket absz. éterben való oldást és szűrést követő újabb bepárlással kapjuk.

Kitermelés: 1,74 g (100%) olajos termék, mely azonos a 30. példában kapottal.

53. példa

2-(Diallil-amino)-5-(trimetil-szilil-oxi)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidin

Mindenben a 30. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy hexametil-diszilazán helyett 10,2 g (0,05 mól) N,O-bisz(trimetil-szilil)-acetamidot használunk, és a bepárlás után kapott maradékból az olajos terméket absz. éterben való oldást és szűrést követő újabb bepárlással kapjuk.

Kitermelés: 1,75 g (100%) olajos termék, mely azonos a 30. példában kapottal.

54. példa

2-(diallil-amino)-5-(trimetil-szilil-oxi)-6,7-dihidro-8*H*-ciklopenta[*d*][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidin

Mindenben a 30. példa szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy hexametil-diszilazán helyett 10,2 g (0,05 mól) N,N'-bis(trimetil-szilil)-karbamidot használunk és a bepárlás után kapott maradékból az olajos terméket absz. éterben való oldást és szűrést követő bepárlással kapjuk.

Kitermelés: 1,73 g (100%) olajos termék, mely azonos a 30. példában kapottal.

55. példa

2-(metil-tio)-5-(trimetil-szilil-oxi)-6,7,8,9,10,11-hexahidro-ciklookta[*d*][1,2,4]-triazolo[1,5-*a*]pirimidin

0,71 g (2,7 mmól) 2-(metil-tio)-6,7,8,9,10,11-hexahidro-ciklookta[*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin-5(12*H*)-on, 10 ml vízmentes xilol, 0,62 g (5,7 mmól) trimetil-klór-szilán és 0,61 g (6 mmól) trietil-amin elegyét 150 °C-os olajfürdőn 10 órán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk, a maradékot felvesszük 20 ml diklór-metánban, leszűrjük és

ismét szárazra pároljuk. Ily módon 0,91 g (~ 100%) olajos terméket kapunk, mely közvetlenül alkalmas a megfelelő (VII) általános képletű vegyületek előállítására. A termék ¹H-NMR spektrumában az O-trimetil-szilil jel 0,41 ppm-nél jelentkezik.

56. példa

5-(4-metil-fenil-szulfonil-oxi)-2-(metil-tio)-

6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo[5,1-*b*]kinazolin

1,18 g (0,005 mól) 2-(metil-tio)-6,7,8,9-tetrahidro-1,2,4-triazolo-[5,1-*b*]kinazolin-5(10*H*)-on, 10 ml diklór-metán, 0,21 g (~ 0,0005 mól) tri-oktil-metil-ammónium-klorid (Aliquat 336), 1,0 g (0,01 mól) trietil-amin és 0,95 g (0,005 mól) p-toluol-szulfonsav-klorid keverékét szobahőfokon 8 órán át kevertetjük. Ezt követően a reakcióelegyet a 42. példa szerint dolgozzuk fel.

Kitermelés: 1,12 g (57,4%), op.: 144–146 °C (bomlik).

57. példa

2-(benzil-tio)-5-klór-7,8-dihidro-9*H*-tiopirano[3,2-*d*][1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pirimidin

6,61 g (0,02 mól) 2-(benzil-tio)-7,8-dihidro-9*H*-tiopirano-[3,2-*d*]pirimidin-5(10*H*)-on 57,65 g (0,376 mól ~ 35 ml) foszfor-oxikloriddal készült szuszpenziójába bemérünk 0,79 g (0,01 mól 0,81 ml) piridint és a reakcióelegyet 80 °C-os olajfürdőn kevertetjük 60 órán át. A barna oldatot lehűtjük és 300 g tört jégre öntjük. A jég elolvadása után a kivált kristályokat szűrjük, jeges vízzel, hideg híg NaHCO₃-oldattal, végül jeges vízzel mossuk.

Kitermelés: 6,32 g (90,5%), op.: 160–170 °C (bomlik).

Kis mintát kromatográfiásan tisztítunk (szilikagél oszlop, eluens: benzol), az op.: 169,5–171 °C-ra emelkedik.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pirimidin-származékok és ezek karbociklussal, tetrahidro-tiofurán-, tetrahidro-tiopirán- vagy tetrahidro-piridin-gyűrűvel kondenzált származékainak és ezek sóinak előállítására – a képletben

L jelentése kilépő csoport, előnyösen halogénatom, O-trialkil-szilil-, O-alkil- vagy O-aril-szulfonil-csoport, továbbá

i) R¹ és R² együttesen –(CH₂)_k-csoportot képvisel, ahol k 3 és 12 közötti értéket vehet fel, és ebben az esetben

Q jelentése 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-, morfolino-, adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített piperazino-csoport, vagy

–S(O)_pR³- vagy –NR⁴R⁵-csoport, ahol

p jelentése 0, 1 vagy 2,

R³ jelentése 1–8 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport adott esetben halogénatommal vagy nitrocsoporttal helyettesített fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport;

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül hidrogén-

- atom, 1–10 szénatomos alkilcsoport, 2–6 szénatomos alkenilcsoport, fenil-(1–4 szénatomos alkil)- vagy di(1–4 szénatomos alkil)-amino-(1–4 szénatomos alkil)-csoport; vagy
- ii) R^1 és R^2 együttesen $-(CH_2)_n-S-(CH_2)_m$ -csoportot képvisel, ahol
- n jelentése 0, 1 vagy 2, és m jelentése 1, 2 vagy 3, de n és m összege 2 vagy 3, és ebben az esetben Q jelentése morfolinocsoport, $-SR^3$ - vagy $-NR^4R^5$ -csoport, ahol R^3 , R^4 és R^5 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport; vagy fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, vagy
- iii) R^1 és R^2 együttesen $-(CH_2)_n-N(R^6)-(CH_2)_m$ -csoportot képvisel, ahol n és m egymástól függetlenül 1 vagy 2, de n és m összege 3, és R^6 jelentése fenil-(1–4 szénatomos alkil)-csoport, és ebben az esetben Q jelentése $-SR^3$ -csoport, ahol R^3 1–7 szénatomos alkilcsoportot képvisel; vagy
- iv) R^1 jelentése hidrogénatom és R^2 1–7 szénatomos alkilcsoportot képvisel, és ebben az esetben Q jelentése (1–4 szénatomos alkil)-tio-, 5–7 gyűrűtagszámú polimetilén-imino-, morfolino- vagy piperazino-csoport,
- azzal a megkötéssel, hogy amennyiben L jelentése klóratom és R^1 és R^2 jelentése együttesen propilén-csoport, Q jelentése csak S-benzil-csoporttól eltérő lehet, *azzal jellemezve*, hogy
- a) kilépő csoportként halogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (II) általános képletű vegyületet vagy annak nátriumsóját – a képletben Q, R^1 és R^2 jelentése a fent megadott – valamely (III) általános képletű ásványi savhalogeniddel – a képletben A ásványi savmaradékot, X halogénatomot jelent, i jelentése 1, 2, 3, 4 vagy 5 – reagáltatunk;
- vagy
- b) kilépő csoportként O-trialkil-szilil-észtert tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben Q, R^1 és R^2 jelentése a fent megadott – valamely (IV) általános képletű N,N- vagy N,O-hexaalkil-diszilil-származékkal – a képletben R jelentése $NH=$, $-NH-C(O)-O-$, $-NH-CO-NH-$ vagy $-O-C(R^{12})=N$ -csoportot képvisel, és R^{12} jelentése adott esetben egy vagy több halogénatommal helyettesített C_{1-4} alkilcsoport-, vagy valamely szerves bázis jelenlétében egy (V) általános képletű trialkil-szilil-halogeniddel – a képletben X halogénatomot képvisel – reagáltatunk; vagy
- c) kilépő csoportként O-alkil- vagy O-arilszulfonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítása esetén valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben Q, R^1 és R^2 jelentése a fent megadott – valamely (VI) általános képletű szulfonsav-halogeniddel – a képletben R^{11} 1–4 szénatomos alkilcsoportot vagy adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített arilcsoportot, X halogénatomot képvisel – reagáltatunk valamely szerves vagy szervetlen bázis jelenlétében,

és kívánt esetben az így kapott (I) általános képletű vegyületet sóvá alakítjuk vagy sójából felszabadítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy ásványi savhalogenidként foszforoxikloridot, foszforpentakloridot vagy tionilkloridot alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti a) vagy a 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót katalizátor – előnyösen valamely tercier bázis vagy dimetilformamid – jelenlétében végezzük.

4. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás vagy a 2. vagy a 3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót inert oldószerben, előnyösen benzolban, toluolban, xilolban, kloroformban, diklóretánban vagy klórbenzolban hajtjuk végre.

5. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás vagy a 2–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy

a reakciót az alkalmazott ásványi savhalogenid feleslegében hajtjuk végre.

6. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás vagy a 2–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy

a reakciót 20 °C és a reakcióelegy forráspontja közötti hőmérsékleten hajtjuk végre.

7. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hexaalkil-diszilil-származékként hexametil-diszilazánt, N,O-bisz(trimetil-szilil)acetamidot, N,O-bisz(trimetil-szilil)trifluoracetamidot, N,O-bisz(trimetil-szilil)-karbamátot vagy N,N'-bisz(trimetil-szilil)karbamidot, trialkil-szilil-halogenidként trimetil-klór-szilánt alkalmazunk.

8. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás vagy a 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy

a reagáltatást trialkil-szilil-halogeniddel szerves bázisként piridin, trietil-amin vagy tributil-amin jelenlétében végezzük.

9. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás vagy a 7. és 8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy

a reakciót magában a szililezőszer feleslegében végezzük.

10. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás vagy a 7–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy

a reakciót inert, előnyösen aprotikus oldószerben, célszerűen dimetil-formamidban, dimetil-szulfoxidban, diklór-etánban, kloroformban, klórbenzolban, benzolban vagy valamely homológjában hajtjuk végre.

11. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás vagy a 7–10. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy

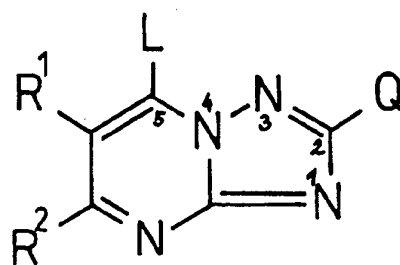
a reakciót 20–180 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 20–100 °C között végezzük.

12. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy bázisként tercier bázist (előnyösen piridint vagy trietil-amin) vagy alkáli-hidroxidot (előnyösen nátrium-hidroxidot) alkalmazunk.

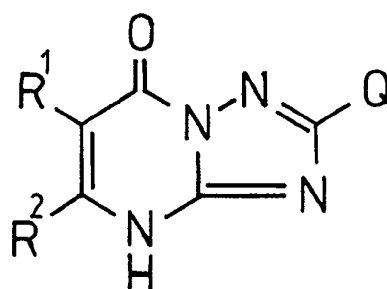
13. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás vagy a 12. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reagáltatást valamely fázis transzfer katalizátor, előnyösen tetraalkil- vagy aralkil-ammóniumsó jelenlétében végezzük.

14. Az 1. igénypont szerinti c) eljárás vagy a 12. és

13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a reakciót inert oldószerben (előnyösen dimetil-formamidban vagy valamely halogénezett alifás vagy aromás szénhidrogénben), vagy az alkalmazott tercier bázis feleslegében hajtjuk végre.



I



II

A-X_i

III

