



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Farmacijos fakultetas

Funkcionalizuotų 1,4-diazepinono žiedą turinčių N-heterociklinių junginių sintezė ir tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Melita Veikšaitė

Projekto autorė

doc. dr. Eglė Arbačiauskienė

Vadovė

Kaunas, 2023



Kauno technologijos universitetas
Cheminės technologijos fakultetas



Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Farmacijos fakultetas

Funkcionalizuotų 1,4-diazepinono žiedą turinčių N-heterociklinių junginių sintezė ir tyrimas

Baigiamasis magistro projektas
Medicininė chemija (6281CX001)

Melita Veikšaitė
Projekto autorė

doc. dr. Eglė Arbačiauskienė
Vadovė

dr. Asta Žukauskaitė
Konsultantė

prof. dr. Saulius Grigalevičius
Recenzentas

Kaunas, 2023



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų fakultetas

Farmacijos fakultetas

Melita Veikšaitė

Funkcionalizuotų 1,4-diazepinono žiedą turinčių N-heterociklinių junginių sintezė ir tyrimas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad:

1. baigiamąjį projektą parengiau savarankiškai ir sąžiningai, nepažeisdama kitų asmenų autoriaus ar kitų teisių, laikydamasi Lietuvos Respublikos autorių teisių ir gretutinių teisių įstatymo nuostatų, Kauno technologijos universiteto (toliau – KTU) ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (toliau – LSMU) intelektinės nuosavybės valdymo ir perdavimo nuostatų bei KTU ir LSMU akademinės etikos kodekse nustatytų etikos reikalavimų;
2. baigiamajame projekte visi pateikti duomenys ir tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti teisėtai, nei viena šio projekto dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar elektroninių šaltinių, visos baigiamojo projekto tekste pateiktos citatos ir nuorodos yra nurodytos literatūros sąrašė;
3. įstatymų nenumatytų piniginių sumų už baigiamąjį projektą ar jo dalis niekam nesu mokėjusi;
4. suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo ar kitų asmenų teisių pažeidimo faktui, man bus taikomos akademinės nuobaudos pagal KTU ar LSMU galiojančią tvarką ir būsiu pašalinta iš KTU ar LSMU, o baigiamasis projektas gali būti pateiktas Akademinės etikos ir procedūrų kontrolieriaus tarnybai nagrinėjant galimą akademinės etikos pažeidimą.

Melita Veikšaitė

Patvirtinta elektroniniu būdu

Veikšaitė, Melita. Funkcionalizuotų 1,4-diazepinono žiedą turinčių *N*-heterociklinių junginių sintezė ir tyrimas. Baigiamasis magistro projektas / vadovė doc. dr. Eglė Arbačiauskienė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Farmacijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): chemija, fiziniai mokslai.

Reikšminiai žodžiai: pirazolas, indolas, 1,4-diazepinonas, ciklizacija.

Kaunas, 2023. 72 p.

Santrauka

Azoto atomą turintys heterocikliniai junginiai aptinkami vaistinių, agrocheminių ir kitų funkcinių medžiagų sudėtyje. *N*-Heterocikliniai junginiai, kondensuotieji su septynnariu 1,4-diazepino žiedu, pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu: antivirusiniu, nerimą mažinančiu, antibakteriniu, priešvėžiniu bei antiparazitiniu. Šiems junginiams sintetinti gali būti taikoma intramolekulinė *N*-heterociklinių junginių, turinčių esterio ir aminogrupės, ciklizacija.

Šiame baigiamajame magistriniame darbe atlikta 1,4-diazepinono žiedą turinčių pirazolo ir indolo darinių sintezė. Pirmiausia, etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilatai *N*-alkilinti 2-(chlormetil)oksiranu, gauti izomerai: etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-karboksilatai ir etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatai. Susidariusius etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatus paveikus alifatiniais aminais, oksirano žiedas atsidaro ir įvyksta intramolekulinė ciklizacija, gaunami tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-onai. Nustatyta, kad etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatui reaguojant su aromatiniais aminais – ciklizacija neįvyksta, pavyzdžiui, reakcijoje su anilinu gaunamas etil-1-(3-anilino-2-hidroksipropil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatas. Šalutinio izomero etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-karboksilato reakcijoje su amoniaku arba benzilaminu įvyksta oksirano žiedo atsidarymas be tolimesnės ciklizacijos. Susintetinti tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-onai veikti *N*-brom-, *N*-chlor- ir *N*-jodsubstitučiniais siekiant gauti 2(3)-brom-, 2(3)-chlor-, 2(3)-jodpakeistus kondensuotuosius junginius.

Taikant analogišką dviejų stadijų sintezės metodiką, iš etil-1*H*-indol-2-karboksilatų susintetinti tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onai. Gautasis 4-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onas veiktas metiljodidu. Priklausomai nuo naudojamo alkilinančio agento ekvivalentų kiekio, susidaro skirtingi santykiai *N,O*- ir *N*-metilintų produktų.

Susintetintų tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono ir tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono darinių priešvėžinio bei bromintų, chlorintų ir jodintų tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono darinių antihelmintinio aktyvumo tyrimai atlikti prof. Vladimiro Kryštofo mokslinės grupės mokslininkų Palackio universitete. Išanalizavus gautus duomenis, nustatyta, kad nei vienas iš tirtų junginių tirtose koncentracijų ribose nepasižymėjo priešvėžiniu ir antihelmintiniu aktyvumu.

Veikšaitė, Melita. Synthesis and Investigation of Functionalized *N*-Heterocyclic Compounds Containing 1,4-Diazepinone Ring. Master's Final Degree Project / supervisor assoc. prof. Dr. Eglė Arbačiauskienė; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences.

Study field and area (study field group): Chemistry, Physical Sciences.

Keywords: pyrazole, indole, 1,4-diazepinone, cyclisation.

Kaunas, 2023. 72 pages.

Summary

Nitrogen-containing heterocyclic compounds are found in pharmaceuticals, agrochemicals, and other functional substances. *N*-Heterocyclic compounds fused with a seven-membered 1,4-diazepine ring exhibit various biological activities: antiviral, anxiolytic, antibacterial, anticancer and antiparasitic. Intramolecular cyclisation of *N*-heterocyclic compounds containing ester and amino groups can be used for the synthesis of these compounds.

In this master's final degree work, the synthesis of pyrazole and indole derivatives containing 1,4-diazepinone ring was performed. Firstly, ethyl-1*H*-pyrazole-3(5)-carboxylates were *N*-alkylated with 2-(chloromethyl)oxirane, as a result isomeric ethyl-1-(oxiran-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylates and ethyl-1-(oxiran-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylates were formed. Obtained ethyl-1-(oxiran-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylates were treated with aliphatic amines resulting in oxirane ring-opening and cyclisation affording the target tetrahydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*][1,4]diazepine-4-ones. It was determined that after the treatment of ethyl-1-(oxiran-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate with arylamines cyclisation does not occur and, for instance, after the reaction with aniline ethyl-1-(3-anilino-2-hydroxypropyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxylate was obtained. Reaction of ethyl-1-(oxiran-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazole-3-carboxylate with ammonia or benzylamine resulted in oxirane ring-opening without further cyclization. Synthesized tetrahydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ones were treated with *N*-bromo-, *N*-chloro- and *N*-iodosuccinimides to obtain 2(3)-bromo-, 2(3)-chloro-, 2(3)-iodosubstituted fused compounds.

An analogous two-step synthetic approach was applied to synthesize tetrahydro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ones from ethyl-1*H*-indole-2-carboxylates. Obtained 4-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-one was treated with methyl iodide. Different ratios of *N*,*O*- and *N*-methylated products were formed depending on the amount of alkylating agent equivalents used.

Anticancer activity of synthesized tetrahydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-one and tetrahydro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-one derivatives, and anthelmintic activity of brominated, chlorinated and iodinated tetrahydro-4*H*-pyrazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-one derivatives were performed by the researchers of prof. Vladimír Kryštof's group at the University of Palacky. After analyzing the obtained data, it was determined that none of the tested compounds had anticancer and anthelmintic activity within the tested concentration.

Turinys

Santrumpų sąrašas	8
Įvadas.....	11
1. Literatūros apžvalga	13
1.1. Su 1,4-diazepinais kondensuoti <i>N</i> -heterocikliniai junginiai ir jų biologinis aktyvumas.....	13
1.1.1. Priešvėžinis poveikis	13
1.1.2. Antibakterinis poveikis.....	14
1.1.3. Antivirusinis poveikis.....	15
1.1.4. Antiparazitinis poveikis.....	15
1.1.5. Nerimą mažinantis poveikis	16
1.2. Su 1,4-diazepinais kondensuotųjų <i>N</i> -heterociklinių junginių sintezės metodai	17
2. Medžiagos ir tyrimų metodai	28
2.1. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3(5)-karboksilatai (2a-c ir 3a-c).....	28
2.1.1. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karboksilatas (2a) ir etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilatas (3a).....	28
2.1.2. Etil-3-metil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karboksilatas (2b) ir etil-5-metil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilatas (3b)	29
2.1.3. Etil-4-metil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karboksilatas (2c) ir etil-4-metil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilatas (3c)	29
2.2. 7-Hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onai (4a-c).....	30
2.2.1. 7-Hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onas (4a)	30
2.2.2. 7-Hidroksi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onas (4b)	31
2.2.3. 7-Hidroksi-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onas (4c)	31
2.3. 5-Benzil-7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onas (5).....	31
2.4. Etil-1-(3-anilino-2-hidroksipropil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karboksilatas (6)	32
2.5. 1-(3-Anilino-2-hidroksipropil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karboksirūgštis (7).....	32
2.6. Etil-1-(3-amino-2-hidroksipropil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilatas (8a) ir metil-1-(3-amino-2-hidroksipropil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilatas (8b)	32
2.7. Etil-1-[3-(benzilamino)-2-hidroksipropil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilatas (9a) ir metil-1-[3-(benzilamino)-2-hidroksipropil]-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilatas (9b)	33
2.8. 2(3)-Halogen-7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onai (10a-h) 34	
2.8.1. 3-Brom-7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onas (10a)	34
2.8.2. 3-Chlor-7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onas (10b)	34
2.8.3. 7-Hidroksi-3-jod-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onas (10c)	35
2.8.4. 3-Brom-7-hidroksi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onas (10d)	35
2.8.5. 3-Chlor-7-hidroksi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onas (10e)	35
2.8.6. 7-Hidroksi-3-jod-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onas (10f) 36	
2.8.7. 2-Brom-7-hidroksi-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onas (10g)	36
2.8.8. 2-Chlor-7-hidroksi-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onas (10h)	36
2.8.9. 7-Hidroksi-2-jod-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-onas (10i) 37	
2.9. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilatai (12a-d)	37

2.9.1. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilatas (12a)	37
2.9.2. Etil-5-metil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilatas (12b)	38
2.9.3. Etil-5-chlor-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilatas (12c)	38
2.9.4. Etil-5-fluor-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilatas (12d)	38
2.10. 4-Hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -[1,4]diazepino[1,2- <i>a</i>]indol-1-onai (13a-d)	39
2.10.1. 4-Hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -[1,4]diazepino[1,2- <i>a</i>]indol-1-onas (13a)	39
2.10.2. 4-Hidroksi-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -[1,4]diazepino[1,2- <i>a</i>]indol-1-onas (13b)	39
2.10.3. 9-Chlor-4-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -[1,4]diazepino[1,2- <i>a</i>]indol-1-onas (13c)	40
2.10.4. 9-Fluor-4-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -[1,4]diazepino[1,2- <i>a</i>]indol-1-onas (13d)	40
2.11. 4-Hidroksi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -[1,4]diazepino[1,2- <i>a</i>]indol-1-onas (14) ir 2-metil-4- metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -[1,4]diazepino[1,2- <i>a</i>]indol-1-onas (15).....	40
2.11.1. 4-Hidroksi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -[1,4]diazepino[1,2- <i>a</i>]indol-1-onas (14).....	41
2.11.2. 2-Metil-4-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -[1,4]diazepino[1,2- <i>a</i>]indol-1-onas (15).....	41
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas	42
3.1. 5,6,7,8-Tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-ono darinių sintezė	42
3.1.1. Etil-1 <i>H</i> -pirazol-3(5)-karboksilatų <i>N</i> -alkilinimas ir geriausių sąlygų parinkimas	42
3.1.2. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karboksilatų reakcija su amoniaku	44
3.1.3. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-5-karboksilato reakcijos su aminais.....	46
3.1.4. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -pirazol-3-karboksilato reakcija su amoniaku ir benzilaminu. 48	
3.1.5. 7-Hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4 <i>H</i> -pirazolo[1,5- <i>a</i>][1,4]diazepin-4-ono darinių halogeninimas	49
3.2. 2,3,4,5-Tetrahidro-1 <i>H</i> -[1,4]diazepino[1,2- <i>a</i>]indol-1-ono darinių sintezė.....	52
3.2.1. Etil-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilatų <i>N</i> -alkilinimas ir geriausių sąlygų parinkimas	53
3.2.2. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol-2-karboksilatų reakcija su amoniaku.....	54
3.2.3. 4-Hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -[1,4]diazepino[1,2- <i>a</i>]indol-1-ono alkilinimas	56
3.3. Junginių priešvėžinių ir antihelmintinių savybių tyrimų rezultatų analizė	58
Rekomendacijos	61
Išvados	62
Literatūros sąrašas	63
Publikacijų sąrašas	72

Santrumpų sąrašas

[M+H]⁺ – protonizuotas molekulinis jonas;

Δ – tirpiklio virimo temperatūra;

¹³C BMR – anglies ¹³C izotopo branduolių magnetinis rezonansas;

¹⁵N BMR – azoto ¹⁵N izotopo branduolių magnetinis rezonansas;

¹⁹F BMR – fluoro ¹⁹F izotopo branduolių magnetinis rezonansas;

¹H BMR – protono ¹H branduolių magnetinis rezonansas;

abs. – absoliutus;

Ac – acetilgrupė;

ACN – acetonitrilas;

AM – acetoksimetilesteris;

Ar – argono atmosfera;

BINAP – 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilas;

BMR – branduolių magnetinis rezonansas;

Bn – benzilgrupė;

Boc – *tert*-butoksilkarbonilgrupė;

BOP – benzotriazol-1-iloksitris(dimetilamino)fosfonio heksafluorofosfatas;

CBR – centrinis benzodiazepino receptorių;

CC₅₀ – citotoksinė medžiagos koncentracija, dėl kurios sumažėja 50 % ląstelių gyvybingumas;

CDCl₃ – deuteriuotas chloroformas;

cm⁻¹ – atvirkštinis centimetras;

d – dubletas;

DCM – dichlormetanas;

dd – dubleto dubletas;

DIPEA – *N,N*-diizopropiletilaminas;

DMAP – 4-dimetilaminopiridinas;

DMF – *N,N*-dimetilformamidas;

DMSO – dimetilsulfoksidas;

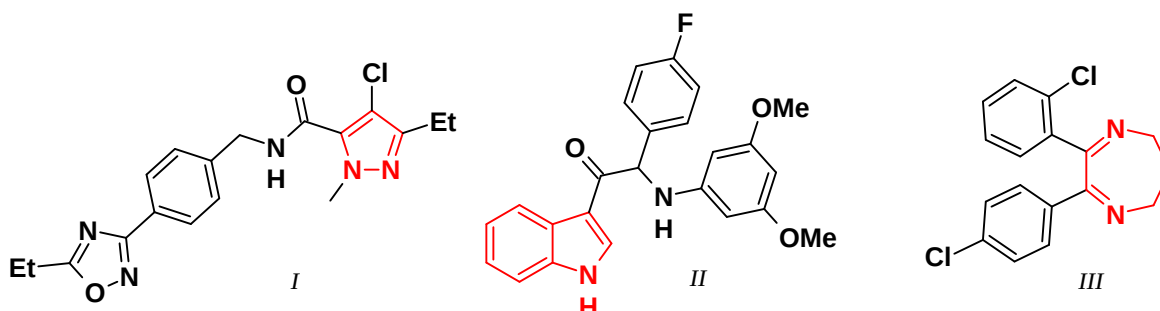
DMSO- d_6 – deuteriuotas dimetilsulfoksidas;
dt – dubleto tripletas;
EC₅₀ – 50 % efektyvioji koncentracija;
EDC·HCl – 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimido hidrochloridas;
ekv. – ekvivalentas;
ESI – elektropurkštuvinė jonizacija;
Et – etilgrupė;
Fc – ferocenas;
GABA – gama amino sviesto rūgštis;
GI₅₀ – medžiagos koncentracija, dėl kurios sumažėja 50 % gyvybingų ląstelių augimas;
HCV – hepatito C virusas;
HRMS – aukštos rezoliucijos masių spektroskopija;
Hz – hercas;
IC₅₀ – 50 % inhibicinė koncentracija;
i-Pr – izopropilgrupė;
IR – infraraudonoji spektroskopija;
J – protonų tarpsukininės sąveikos konstanta;
k. t. – kambario temperatūra;
konc. – koncentruotas;
kv – kvadrupletas;
LC/MS – skysčių chromatografinė masių spektrometrija;
LC₅₀ – medžiagos koncentracija, dėl kurios miršta 50 % gyvybingų ląstelių;
M – molinė koncentracija;
m – multipletas;
m. d. – milijoninė dalis;
m/z – masės ir krūvio santykis;
Me – metilgrupė;
MHz – megahercas;

MIC – minimali slopinamoji koncentracija;
mmol – milimolis;
MS – masių spektrometrija;
MW – mikrobangų aplinka;
NBS – *N*-bromsukcinimidas;
NCS – *N*-chlorsukcinimidas;
NIS – *N*-jodsukcinimidas;
oks – oksiranas;
Ph – fenilgrupė;
pl s – platus singletas;
p-Ts – tozilgrupė;
 R_f – sulaikymo koeficientas;
RNR – ribonukleino rūgštis;
RSV – respiracinis sincitinis virusas;
s – singletas;
S. N. – standartinis nuokrypis;
Ser – serinas;
t – tripletas;
t-Bu – *tret*-butilgrupė;
TEA – trietilaminas;
Tf – triflatas;
TFA – trifluoracto rūgštis;
THF – tetrahidrofuranas;
 T_{lyd} – lydymosi temperatūra;
W – vatas;
ŽIV-1 – 1 tipo žmogaus imunodeficito virusas;
 δ – cheminis poslinkis;
 ν – bangos skaičius.

Įvadas

N-Heterocikliniai junginiai yra ciklinės molekulės, turinčios bent vieną azoto atomą cikle. Jie sudaro didžiausią heterociklinių junginių klasę [1]. Azoto atomą turintys heterociklai plačiai naudojami vaistinių [2], agrocheminių medžiagų [3], pesticidų, herbicidų [4], plieno korozijos inhibitorių [5], polimerų [6], dažų [7] ir kvapiųjų medžiagų gamyboje [8]. *N*-Heterocikliniai junginiai aptinkami tiek natūralių, tokių kaip chininas, kamptotecinas, morfinas ir papaverinas, tiek sintetinių, tokių kaip etravirinas, diazepamas, celekoksibas ir sildenafilis, vaistinių medžiagų sudėtyje [1].

Tarp kitų *N*-heterociklinių sistemų, dėmesys skiriamas ir biologiškai aktyviems pirazolo, indolo ir 1,4-diazepino junginiams. Pirazolo fragmentą turintys junginiai pasižymi priešvėžiniu [9], antibakteriniu [10], priešūždegiminiu [11], antioksidaciniu [12], antivirusiniu [13], antiangiogeniniu [14], priešgrybeliniu [15], antidepresantiniu [16], antihelminciniu [17] ir antimaliariniu [18] poveikiu. Indolo struktūrą turintiems dariniams būdingas antivirusinis [19], priešūždegiminis [20, 21], antioksidacinis [20], analgetinis [21], priešvėžinis [22], antibakterinis [23] bei antimaliarinis [24] poveikis. O 1,4-diazepino žiedą turintys junginiai yra žinomi dėl antiparazitinio [18], priešvėžinio [25], antivirusinio [26], antioksidacinio [27], antidepresantinio, nerimą mažinančio [28], antihelmincinio, prieštraukulinio, antibakterinio, priešgrybelinio [29], antikoaguliantinio ir antitrombozinio [30] aktyvumo. Pavyzdžiui, 1-metil-1*H*-pirazol-5-karboksamido darinys *I* pasižymi antihelminciniu aktyvumu prieš *Haemonchus contortus* parazitą [31], 1-(1*H*-indol-3-il)-2-(4-fluorfenil)etanono darinys *II* – antivirusiniu aktyvumu prieš Dengės virusą [32], o 6,7-dihidro-5*H*-1,4-diazepino darinys *III* – priešvėžiniu aktyvumu prieš leukemijos ląstelių liniją Molt3 [33] (**1 pav.**).



1 pav. Biologiškai aktyvių pirazolo, indolo ir 1,4-diazepino darinių pavyzdžiai

Platus pirazolo, indolo ir 1,4-diazepino poveikio spektras paskatino atlikti naujų, galimai biologiškai aktyvių kondensuotųjų 1,4-diazepino-indolo ir pirazolo-1,4-diazepino darinių sintezę.

Darbo tikslas – susintetinti naujus 1,4-diazepinono žiedą turinčius pirazolo ir indolo darinius bei išanalizuoti jų savybes.

Darbo uždaviniai:

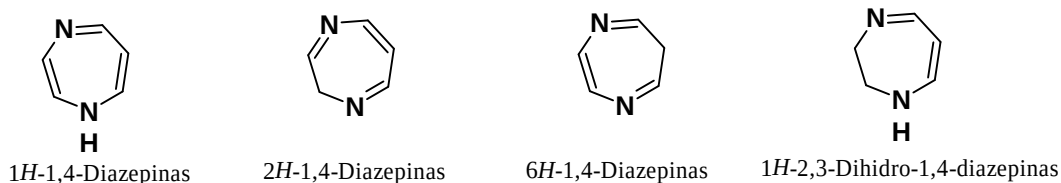
1. atlikti etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilatų ir etil-1*H*-indol-2-karboksilatų *N*-alkilinimo reakcijas su 2-(chlormetil)oksiranu;
2. susintetinti 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono ir 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono sistemą turinčius junginius;
3. atlikti 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono darinių brominimo, chlorinimo ir jodinimo reakcijas;

4. atlikti 4-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono alkilimo reakciją metiljodidu;
5. išanalizuoti susintetintų tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono ir 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono sistemas turinčių junginių biologinio aktyvumo rezultatus.

1. Literatūros apžvalga

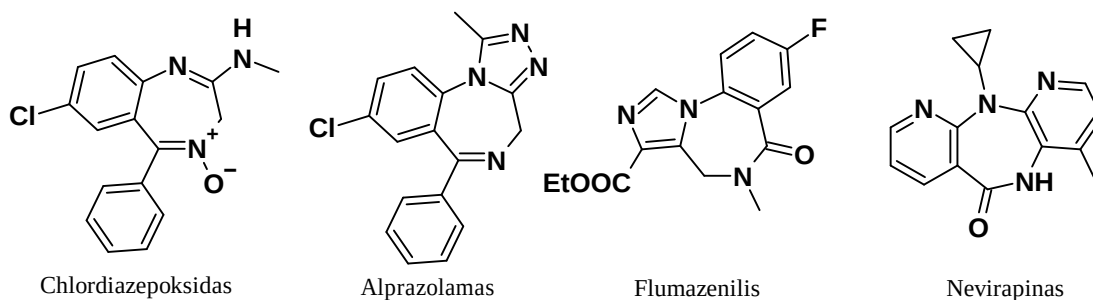
1.1. Su 1,4-diazepinais kondensuojantieji *N*-heterocikliniai junginiai ir jų biologinis aktyvumas

Heterocikliniai septynnariai žiedai su dviem heteroatomais, esančiais 1,4-padėtyse vienas kito atžvilgiu, pasižymi įvairiu biologiniu aktyvumu [34, 35]. Šiai junginių grupei priklauso 1,4-diazepinai, pavyzdžiui: 1*H*-1,4-diazepinas, 2*H*-1,4-diazepinas, 6*H*-1,4-diazepinas ir 1*H*-2,3-dihidro-1,4-diazepinas (**1.1 pav.**) [36].



1.1 pav. 1,4-Diazepinai [36]

1,4-Diazepinai didesnio chemikų susidomėjimo sulaukė 1957 m., kai buvo susintetintas pirmasis benzodiazepinas – chlordiazepoksidas (**1.2 pav.**). Chlordiazepoksidui būdingas raminamasis poveikis, todėl iki šių dienų naudojamas nerimo sutrikimams gydyti [37, 38]. 1,4-Benzodiazepino ciklą turintys junginiai pasižymi raminančiu, raumenis atpalaiduojančiu, prieštraukuliniu, anestetiniu [39] bei migdomuoju [40] poveikiu. Su 1,4-benzodiazepinu kondensuojantieji *N*-heterocikliniai junginiai naudojami farmacijoje. Pavyzdžiui, alprazolamas (**1.2 pav.**) vartojamas nerimui, panikos priepuoliui, su vėžio chemoterapija susijusiam pykinimui ir alkoholio abstinencijos sindromui gydyti [41], o flumazenilis (**1.2 pav.**) – benzodiazepinų vartojimo nutraukimo simptomams gydyti [42]. Dėl plataus šių junginių aktyvumo, daug dėmesio skiriama benzeno žiedo pakeitimui į heterociklines sistemas, tokias kaip pirazolas, imidazolas, pirolas, indolas, tiofenas ar izoksazolas [43, 44]. Taip siekiama gauti naujų junginių, pasižyminčių didesniu ir specifiskesniu aktyvumu prieš įvairius biologinius taikinius [25]. *N*-Heterociklinio junginio kondensuotojo su 1,4-diazepinu ir vartojamo medicinoje pavyzdys – nevirapinas (**1.2 pav.**), kuris yra nenukleozidinis atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, skirtas ŽIV-1 infekcijai gydyti [45].



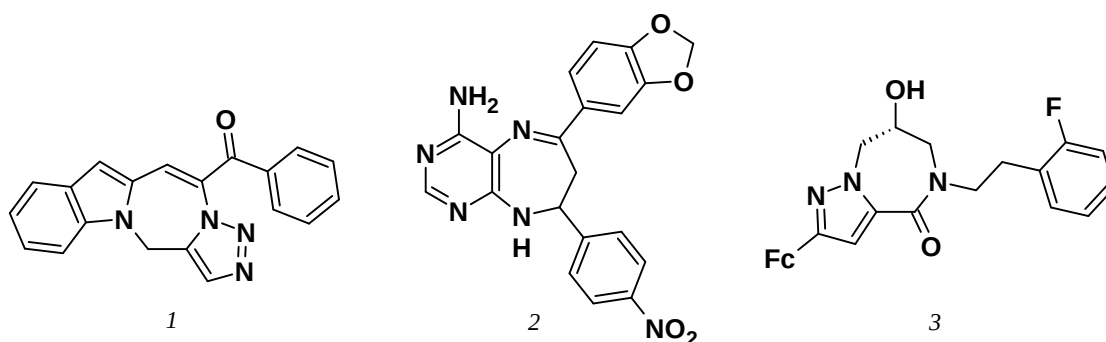
1.2 pav. Farmacijoje naudojami bioaktyvūs kondensuojantieji 1,4-diazepinai

Su 1,4-diazepinu kondensuojantiems *N*-heterocikliniams junginiams būdingas įvairus biologinis aktyvumas, toks kaip priešvėžinis, antibakterinis, antivirusinis, antiparazitinis ir nerimą mažinantis aktyvumas.

1.1.1. Priešvėžinis poveikis

Vėžys – tai liga, kuri pagal mirtingumą yra antroje vietoje po širdies ir kraujagyslių ligų [46]. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis vien 2020 m. pasaulyje nuo vėžio mirė 10 mln. žmonių. Todėl

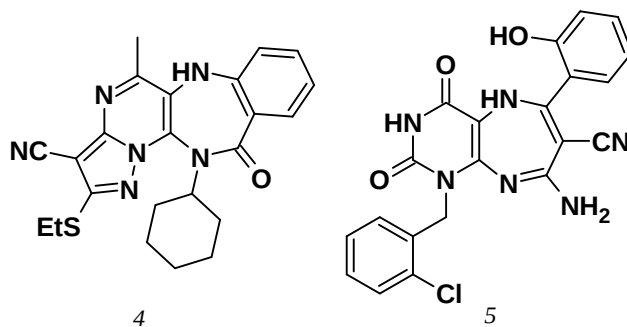
priešvėžinių vaistų kūrimas išlieka aktualus ir šiais laikais. Viena mokslininkų grupė nustatė, kad jų susintetintas 4*H*-[1,2,3]triazolo[5',1':3,4][1,4]diazepino[1,7-*a*]indolas **1** (**1.3 pav.**) pasižymi priešvėžiniu aktyvumu *in vitro* prieš plaučių vėžio ląstelių liniją NCI-H522, storosios žarnos vėžio ląstelių liniją HT29 ir krūties vėžio ląstelių liniją MDA-MB-468. Esant junginio 10 μM koncentracijai, fiksuojamas NCI-H522 ląstelių 90,32 % augimo slopinimas, HT29 ląstelių – 92,20 % ir MDA-MB-468 ląstelių – 94,02 %. Ištirta, kad 2,5 μM koncentracijos junginys **1** pilnai slopina krūties vėžio ląstelių MDA-MB-468 augimą [47]. Kitas dideliu priešvėžiniu aktyvumu prieš įvairias vėžinių ląstelių linijas pasižymintis junginys yra 8,9-dihidro-7*H*-pirimido[4,5-*b*][1,4]diazepinas **2** (**1.3 pav.**). Jis ypatingai veiksmingas prieš ląstelių liniją, atsakingą už kiaušidžių vėžį, IGROV1. Junginiui būdinga GI₅₀ yra 0,068 μM, o LC₅₀ – 25,5 μM [25]. Kitame straipsnyje aprašytas 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-onas **3** (**1.3 pav.**), kuriam būdingas priešvėžinis aktyvumas prieš plaučių vėžio ląstelių linijas A549, H322 ir H1299. Junginiui **3** būdinga IC₅₀ ląstelėse A549 yra 33,2 ± 6,68 μM, ląstelėse H322 – 43,8 ± 15,6 μM, o ląstelėse H1299 – 52,3 ± 11,9 μM [46].



1.3 pav. Junginiai pasižymintys priešvėžiniu aktyvumu

1.1.2. Antibakterinis poveikis

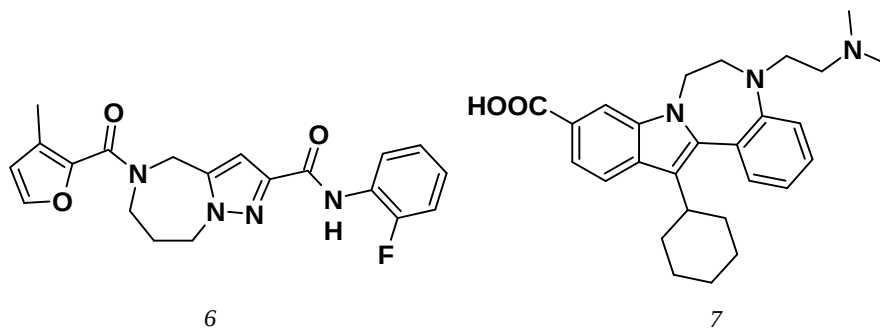
Bakterinės infekcijos išlieka viena didžiausių pasaulio sveikatos problemų [48]. Dėl savavališko antibiotikų vartojimo didėja bakterijų atsparumas esamiems vaistams, todėl reikalingi nauji vaistai atsparių bakterijų infekcijoms gydyti. Šlapimo takų infekcijos yra viena iš labiausiai paplitusių infekcinių ligų, kurias daugiausia sukelia dauginiu atsparumu pasižyminčios gramneigiamos bakterijos, tokios kaip *Klebsiella pneumoniae* ir *Escherichia coli*. Mokslininkų susintetintas naujas benz[e]pirazolo[5',1':2,3]pirimido[4, 5-*b*][1, 4]diazepinas **4** (**1.4 pav.**) pasižymi puikiu antibakteriniu poveikiu *in vitro* prieš bakterijų *Klebsiella pneumoniae* padermių tipus 13, 33, 36 ir *Escherichia coli* padermių tipus 17, 21, 38, išskirtas iš pacientų, sergančių šlapimo takų infekcijomis, bei standartines bakterijas *Escherichia coli* ATCC 25922 ir *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Nustatyta, kad junginio **4** minimali slopinamoji koncentracija prieš *K. pneumoniae* ir *E. coli* padermes yra 0,5 mg/ml. Esant šiai koncentracijai, visų trijų *E. coli* padermių ir *K. pneumoniae* padermės 13 slopinimas yra 100 %, *K. pneumoniae* padermės 33 – 87 %, o *K. pneumoniae* padermės 36 – 81 %. Junginys **4** 100 % slopina *S. aureus* ATCC 25923 augimą, kai minimali slopinamoji koncentracija yra 1 mg/ml, esant šiai koncentracijai maksimalus *E. coli* ACC 25922 augimo slopinimas yra 93 % [49]. Kita mokslininkų grupė susintetino 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirimido[4,5-*b*][1,4]diazepiną **5** (**1.4 pav.**), kuris pasižymi antibakterinėmis savybėmis prieš gramteigiamas bakterijas *B. subtilis* ATCC6633 ir *S. aureus* ATCC6538-P bei gramneigiamas bakterijas *P. aeruginosa* ATCC 27853. Nustatyta minimali slopinamoji koncentracija prieš *B. subtilis* yra 0,1 μM, prieš *S. aureus* – 1,1 μM, o prieš *P. aeruginosa* – 1,1 nM [48].



1.4 pav. Junginiai pasižymintys antibakteriniu aktyvumu

1.1.3. Antivirusinis poveikis

Virusai, tokie kaip respiracinis sincitinis virusas (RSV) ir hepatito C virusas (HCV), sukelia ligas žmonėms. RSV yra vienas dažniausių kūdikių ir vaikų kvėpavimo takų infekcijas sukeliantis RNR virusas. Respiracinis sincitinis virusas yra labai užkrečiamas oru plintantis patogenas, kuris plinta iš nosiaryklės į apatinius kvėpavimo takus ir taip gali sutrikdyti kvėpavimo funkciją. Mokslininkai sukūrė RSV polimerazės komplekso nenukležidinį inhibitorių 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepiną 6 (**1.5 pav.**) ir atliko šio junginio antivirusinius tyrimus *in vitro*. Nustatyta junginio 6 efektyvioji EC₅₀ koncentracija yra 0,05 μM, o citotoksinė CC₅₀ koncentracija – 1,1 μM [50]. Kitas RNR virusas – HCV – yra pagrindinis žmogaus patogenas, susijęs su lėtiniu hepatitu ir kepenų ligomis: ciroze, kepenų ląstelių karcinoma ir kepenų nepakankamumu. NS5B yra nuo viruso RNR priklausoma RNR polimerazė, kuri yra būtina viruso replikacijai. Moksliniame straipsnyje aprašomas naujas HCV polimerazės inhibitorius 6,7-dihidro-5*H*-benz[5,6][1,4]diazepino[1,7-*a*]indolas 7 (**1.5 pav.**). Junginio 7 aktyvumas įvertintas prieš viruso NS5B fermentą. Nustatyta inhibicinė IC₅₀ koncentracija yra 0,028 μM, o efektyvioji EC₅₀ koncentracija – 0,13 μM [51].

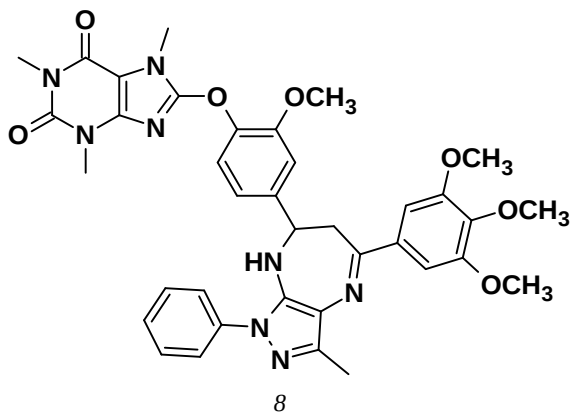


1.5 pav. Junginiai pasižymintys antivirusiniu aktyvumu

1.1.4. Antiparazitinis poveikis

Plasmodium falciparum – tai tropinę maliariją sukeliantis parazitas, kuris kasmet nusineša 0,5 mln. gyvybių. Ši infekcija gali progresuoti iki įvairių patologijų, įskaitant sunkią anemiją, kuri gali baigtis mirtimi. *P. falciparum* replikuojasi eritrocituose per 48 valandas, todėl maliarija yra eksponentiškai auganti ir sparčiai progresuojanti liga [52]. Mokslininkų grupė susintetino 1,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-*b*][1,4]diazepiną 8 (**1.6 pav.**), kuris *in vitro* pasižymi antiplazmodiniu aktyvumu prieš *Plasmodium falciparum* kultūros NF54 padermę. Jo inhibicinė IC₅₀ koncentracija yra 11,3 ± 2,3 μg/ml. 20 μg/ml koncentracijos junginio 8 augimą slopinantis aktyvumas siekia 94,2 ± 0,2 % ir yra didesnis už kontrolinio antimaliarinio vaisto chlorokvino aktyvumą, kuris siekia 58,2 ± 5,6 %. Šis junginys galėtų būti tinkamas maliarijai gydyti, tačiau reikalingi tolimesni *in vivo* tyrimai.

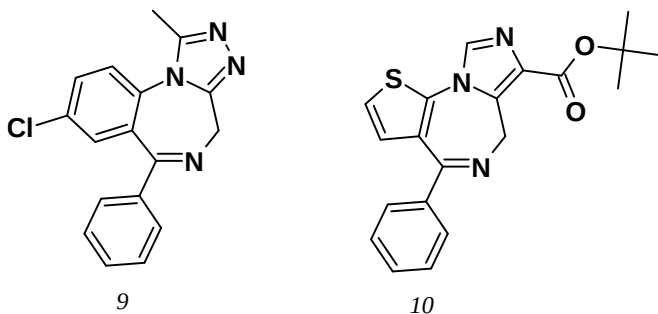
Junginys 8 taip pat pasižymi *Tulahuen* padermės *Trypanosoma cruzi* parazitų augimą slopinančiu aktyvumu [18]. *Trypanosoma cruzi* parazitai sukelia Čagaso ligą, kuri gali pasireikšti subklinikinė infekcija, širdies, virškinimo sutrikimais, net ir mirtimi [53]. Esant junginio 8 20 µg/ml koncentracijai, nustatytas $56,6 \pm 9,0$ % *Trypanosoma cruzi* parazitų augimą slopinantis aktyvumas. Junginio efektyvioji EC₅₀ koncentracija yra $20,3 \pm 1,8$ µg/ml [18].



1.6 pav. Junginys pasižymintis antiparazitiniu aktyvumu

1.1.5. Nerimą mažinantis poveikis

Nerimas – tai nuotaika, pojūtis ar emocija. Nerimo augimą lydi fizinės ir psichinės veiklos sumažėjimas. Jo sutrikimai yra labiausiai paplitę psichikos sutrikimai visame pasaulyje. Dažniausiai nerimo sutrikimams gydyti skiriami 1,4-benzodiazepinai, kurie sąveikauja su centriniu benzodiazepino receptorių (CBR) centriniuose nervų sistemoje. Šis receptorių yra neatskiriama A tipo GABA receptorių komplekso dalis. Sąveika su šių receptorių α₂-subvienetu atsakinga už nerimo sutrikimų gydymą [54]. Alprazolamas 9 (**1.7 pav.**) yra vienas iš plačiausiai skiriamų benzodiazepinų, skirtų nerimo sutrikimams gydyti. Jis sukelia didelę priklausomybę, todėl jo klinikinis naudingumas yra ribotas [55]. Mokslininkų susintetintas 6*H*-imidazo[1,5-*a*]tieno[3,2-*f*][1,4]diazepinas 10 (**1.7 pav.**) taip pat pasižymi nerimą mažinančiu poveikiu. Junginio junginasis prie CBR žiurkių žievės membranose nustatytas konkurenciniais eksperimentais su radioaktyviai pažymėtu antagonistu [3*H*]flumazeniliu. Junginys 10 slopina radioligandų prisijungimą *in vitro*, o jo nustatyta inhibicinė IC₅₀ koncentracija yra 5,19 nM. Junginys yra veiksmingesnis už diazepamą, kurio IC₅₀ yra 18,52 nM, panašaus veiksmingumo su etizolamu, kurio IC₅₀ yra 4,50 nM, ir mažiau efektyvus nei brotizolamas, kurio IC₅₀ yra 2,6 nM [54].

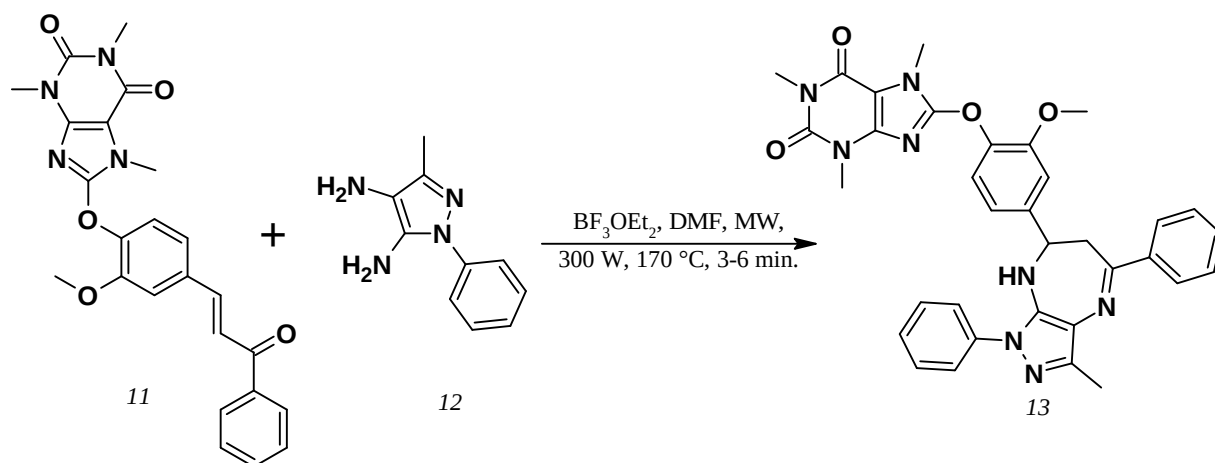


1.7 pav. Junginiai pasižymintys nerimą mažinančiu aktyvumu

1.2. Su 1,4-diazepinais kondensuotųjų *N*-heterociklinių junginių sintezės metodai

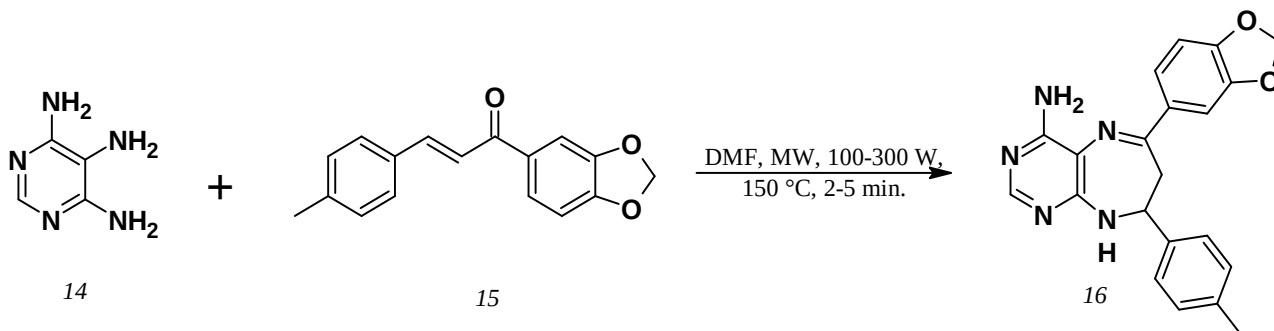
Su 1,4-diazepinais kondensuotieji *N*-heterocikliniai junginiai gali būti gaunami taikant skirtingus sintezės metodus ir naudojant įvairius junginius. Šiame poskyryje aptariami sintezės metodai, kai prie *N*-heterociklinio junginio yra kondensuojamas 1,4-diazepino žiedas.

Vienas dažniausių sintezės metodų su 1,4-diazepinu kondensuotiesiems *N*-heterocikliniams junginiams gauti yra heteroaromatinių *o*-diaminų kondensacija su 1,3-dielektrofiliniais junginiais, tokiais kaip α,β -nesočiaisiais ketonais (chalkonais) [56]. 1,6,7,8-Tetrahidropirazolo[3,4-*b*][1,4]diazepinas **13** gaunamas iš α,β -nesočiojo ketono **11** ir 4,5-diamino-1-fenil-3-metilpirazolo **12** (**1.1 schema**). Reakcija vykdoma mikrobangų aplinkoje naudojant $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ kaip katalizatorių. Reakcijai būdingas regioselektyvumas dėl pirazolo žiedo elektronų tankio pasiskirstymo, kuris selektyviai padidina C-4 padėtyje esančios aminogrupės nukleofiliškumą. Kondensuotuoji pirazolo-1,4-diazepino sistema gaunama, kai nukleofiliškesnė aminogrupė kondensuojasi su junginio **11** α,β -nesočiaja karbonilgrupe, o mažiau nukleofilinė aminogrupė dalyvauja Michaelio prijungime prie C=C dvigubojo ryšio [18].



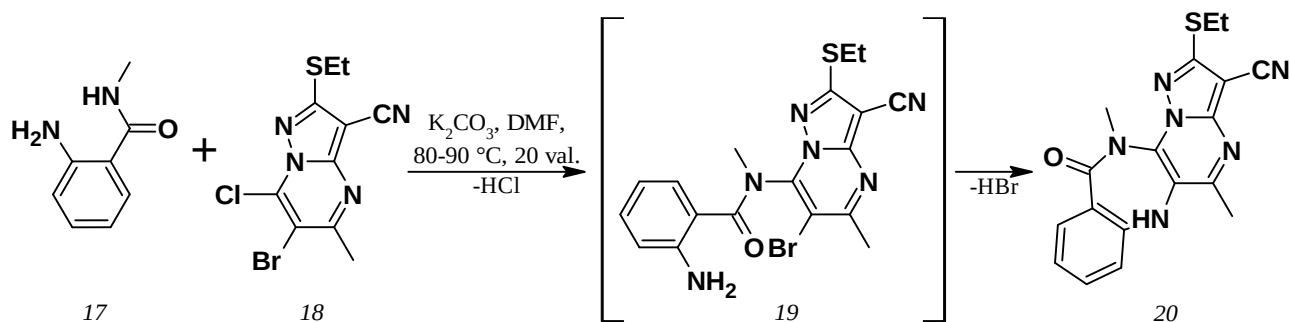
1.1 schema. 1,6,7,8-Tetrahidropirazolo[3,4-*b*][1,4]diazepino sistemos sintezė [18]

Analogišku metodu, tačiau nenaudojant katalizatoriaus, gali būti gaunama kondensuotoji pirimidino-1,4-diazepino sistema iš 4,5,6-triaminopirimidino **14** ir chalkono darinio **15** (**1.2 schema**). Pirmiausia, vyksta selektyvi kondensacija tarp junginio **14** aminogrupės ir junginio **15** karbonilgrupės, po kurios vyksta kitos aminogrupės Michaelio prijungimo reakcija prie C=C dvigubojo ryšio. Reakcijoje susidaro 8,9-dihidro-7*H*-pirimido[4,5-*b*][1,4]diazepinas **16** [25].



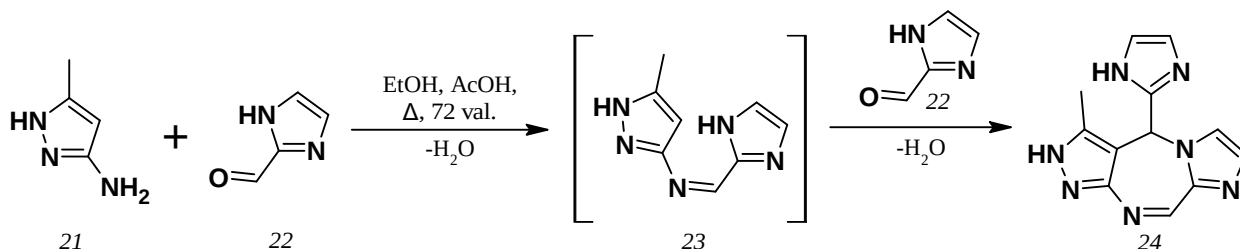
1.2 schema. 8,9-Dihidro-7*H*-pirimido[4,5-*b*][1,4]diazepino sistemos sintezė [25]

Benz[e]pirazolo[5',1':2,3]pirimido[4, 5-*b*][1,4]diazepino sistema gali būti gaunama iš dinukleofilo 2-aminobenzamido **17** ir dielektrofilo 6-brom-7-chlor-3-ciano-2-(etiltio)-5-metilpirazolo[1,5-*a*]pirimidino **18**, dalyvaujant K₂CO₃ bazei (**1.3 schema**). Manoma, kad pirmiausia vyksta aromatinio nukleofilinio pakeitimo reakcija, kurios metu susidaro tarpinis junginys **19**. Junginys **19** toliau dalyvauja ciklokondensacijos reakcijoje. Vykstant kiekvienai nukleofilinei atakai, pašalinamas HCl ir HBr. Gaunamas 11,12-dihidro-6*H*-benz[e]pirazolo[5',1':2,3]pirimido[4, 5-*b*][1, 4]diazepinas **20** [49].



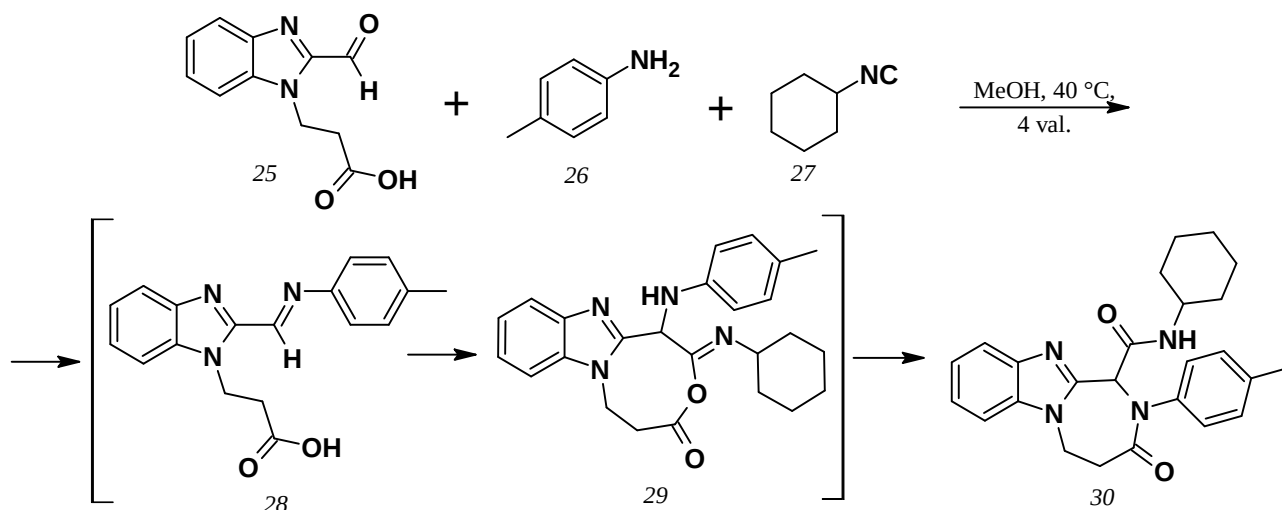
1.3 schema. 11,12-Dihidro-6*H*-benz[e]pirazolo[5',1':2,3]pirimido[4,5-*b*][1,4]diazepino sistemos sintezė [49]

Vieno etapo metu dviejų imidazol-2-karboksialdehido molekulių su 3-aminopirazolu kondensacijoje gaunama kondensuotoji imidazolo-pirazolo-1,4-diazepino sistema (**1.4 schema**). Pirmiausia, vykdoma pirminio amino **21** ir aldehido **22** kondensacija rūgštinėmis sąlygomis, susidaro iminas **23**. Susidariusi Šifo bazė **23** toliau veikiama antrąja aldehido molekule **22**, susiformuoja 2,4-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazolo[3,4-*e*][1,4]diazepinas **24** [37].



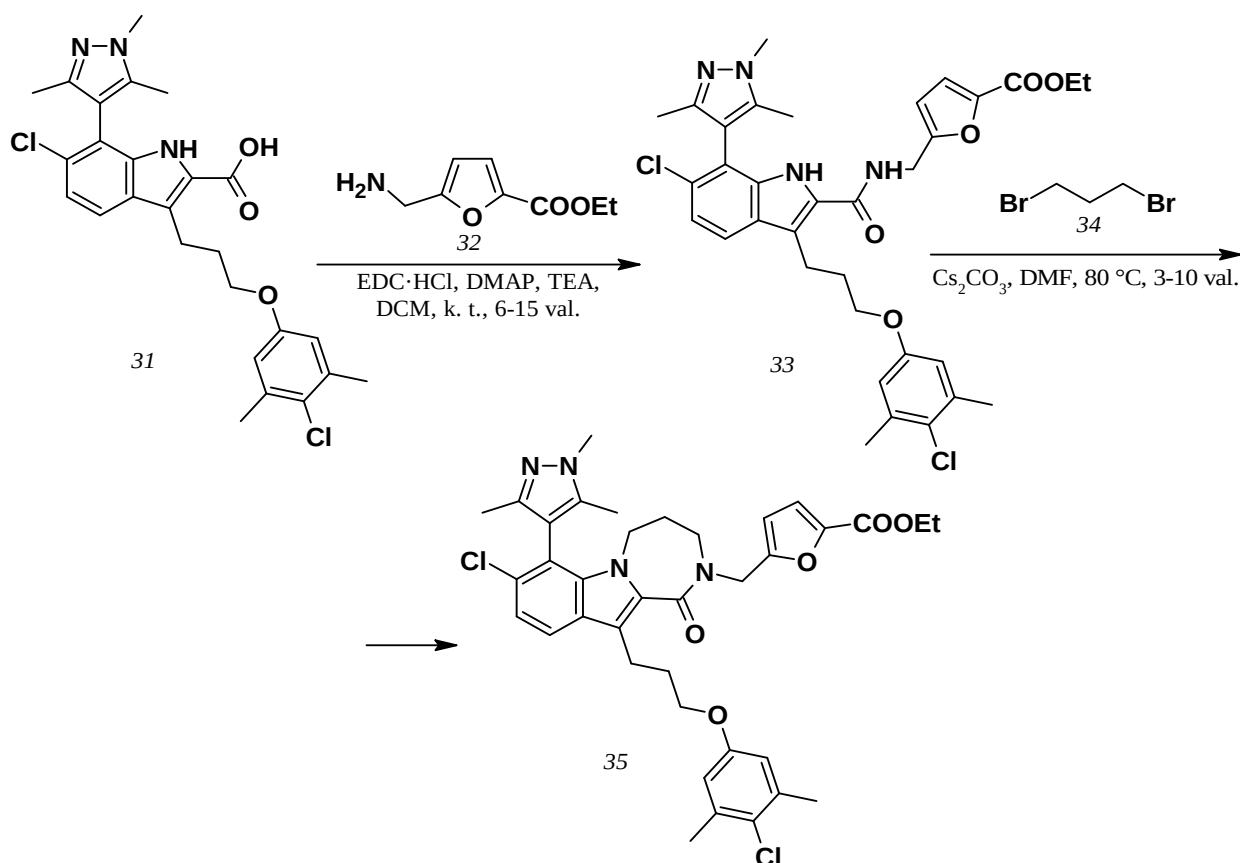
1.4 schema. 2,4-Dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazolo[3,4-*e*][1,4]diazepino sistemos sintezė [33]

2,3,4,5-Tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]benzimidazol-1-karboksamidas **30** gali būti gaunamas atliekant Ugi kondensacijos reakciją iš bifunkcinės formilrūgšties **25**, amino **26** ir izonitrilo **27** (**1.5 schema**). Manoma, kad junginiui **25** reaguojant su aminu **26**, susidaro tarpinis iminas **28**, kuris toliau reaguoja su izocianidu **27** susidarant 8-ariui ciklui **29**. Po to įvyksta junginio **29** Mumm persitvarkymas ir gaunamas benzimidazo[1,2-*a*][1,4]diazepinonas **30** [44].



1.5 schema. 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]benzimidazolo sistemos sintezė [44]

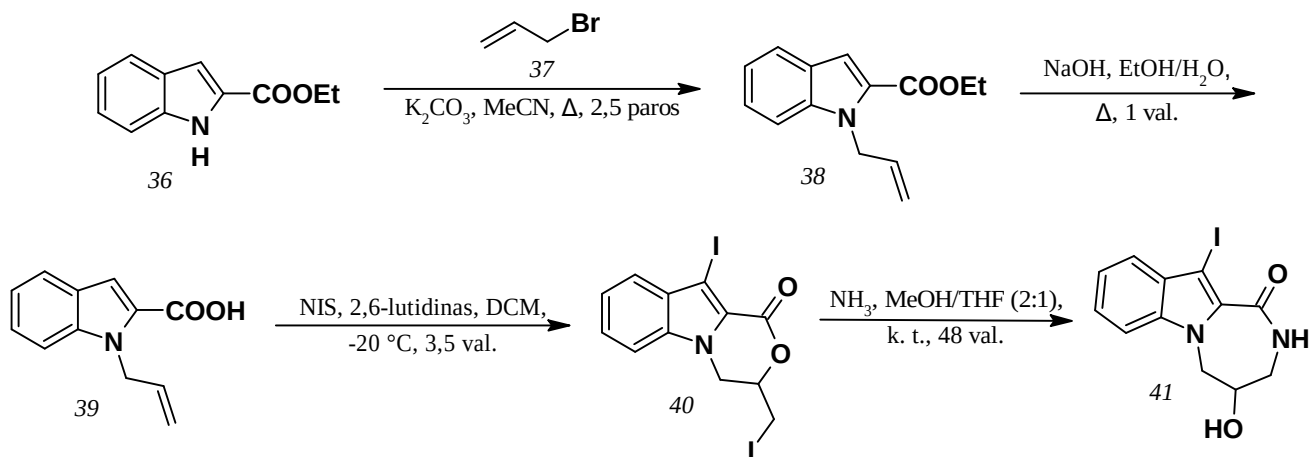
Kondensuotąją 1,4-diazepino-indolo sistemą turintys junginiai gali būti gaunami iš 1,3-dibrompropano ir 1H-indol-2-karboksamido darinių (**1.6 schema**). Pirmiausia, iš indol-2-karboksilato 31 ir etil-5-(aminometil)furan-2-karboksilato 32 gaunamas amidas 33, kuris bazinėmis sąlygomis, naudojant 1,3-dibrompropaną 34, ciklizuojasi į triciklinį 2,3,4,5-tetrahydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-1-oną 35 [57].



1.6 schema. 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-[1,4]diazepino[1,2-a]indol-1-ono sistemos sintezė [57]

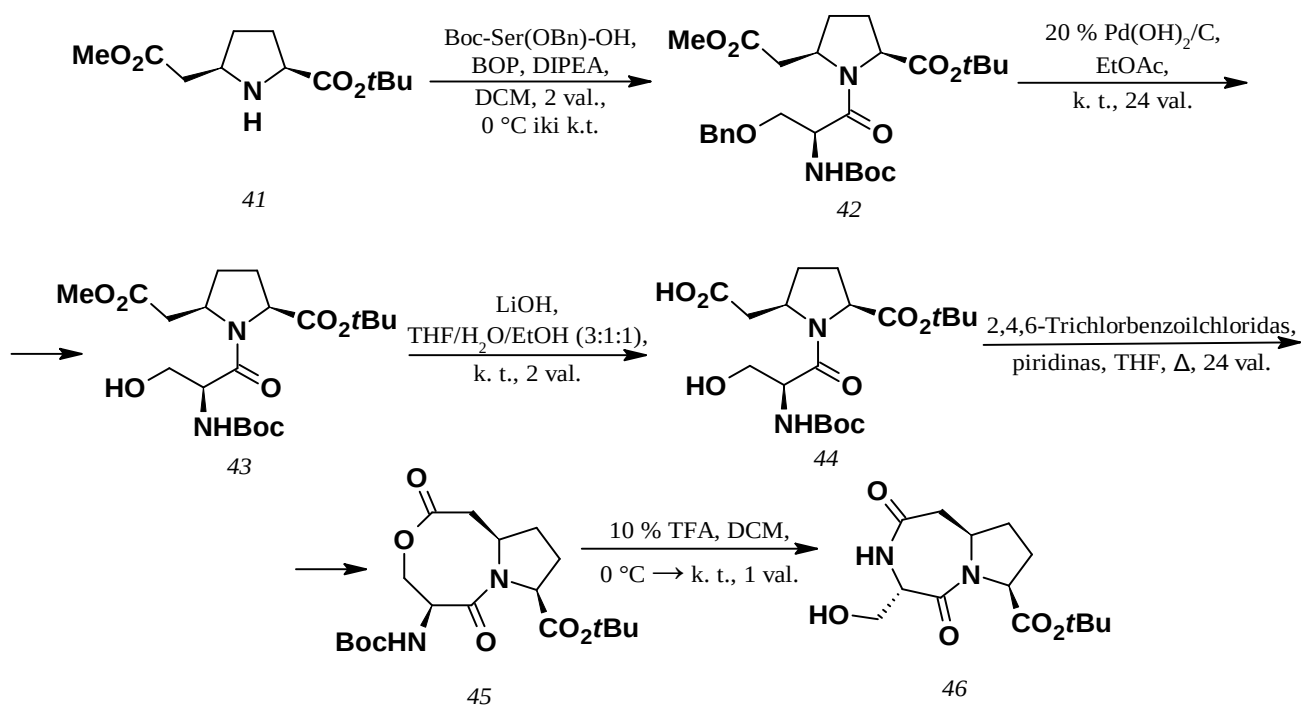
Su 1,4-diazepiniais kondensuotieji *N*-heterocikliniai junginiai gali būti gaunami atlikus ciklo persitvarkymo reakcijas. Kondensuotoji 1,4-diazepino-indolo sistema gali būti gaunama iš kondensuotosios 1,4-oksazino-indolo sistemos (**1.7 schema**). Produktas gaunamas per kelias stadijas

iš indol-2-karboksilato. Pirmiausia, atliekamas indol-2-karboksilato 36 *N*-alkilinimas alilbromidu 37 naudojant kalio karbonatą kaip bazę. Gaunamas junginys 38, kurį hidrolizuojant šarminėje aplinkoje gaunama rūgštis 39. Toliau atliekama laktonizacijos reakcija dalyvaujant *N*-jodsukcinimidui ir 2,6-lutidinui. Indolo anglies atomas esantis C-3 padėtyje yra nepakeistas, todėl reakcijos metu taip pat įvyksta šio anglies atomo jodinimas. Susidariusį laktoną 40 paveikus amoniaku susidaro laktamas – 2,3,4,5-tetrahydro-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onas 41 [58].



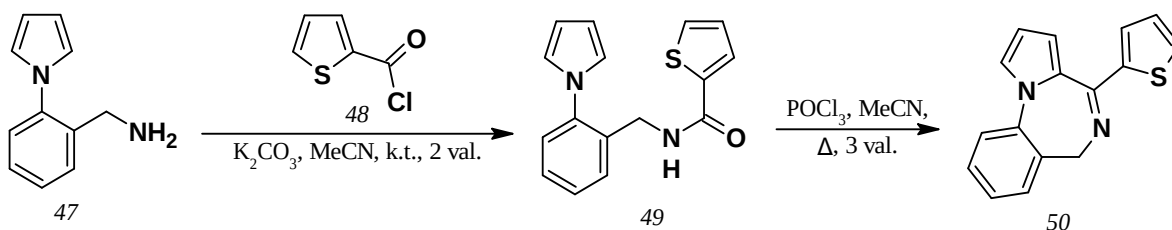
1.7 schema. 2,3,4,5-Tetrahydro-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono sistemos sintezė [58]

Kondensuotoji pirolo-1,4-diazepino sistema gali būti gaunama ir kitu būdu. Šiuo atveju, 1,4-diazepino žiedas gaunamas iš 8-ario 1,5-oksazokano žiedo (**1.8 schema**). Pirmiausia, pirolidinas 41 sujungiamas su Boc-Ser(OBn)-OH, siekiant gauti dipeptidą 42, kurio benzilgrupė pašalinama katalizinio hidrinimo metu. Gaunamas junginys 43, kuris LiOH poveikyje hidrolizuojamas pasišalinant metilgrupei. Reakcijoje susidaro alkoholis 44. Atliekant *Yamaguchi* reakciją, iš junginio 44 gaunamas 8-arį ciklą turintis laktonas 45. Susidaręs 8-aris laktono žiedas yra nestabilus ir rūgštinėje aplinkoje spontaniškai persitvarko į 7-arį laktamo žiedą. Junginį 45 paveikus 10 % TFA, selektyviai pašalinama apsauginė Boc grupė ir gaunamas heksahidro-1*H*-pirolo[1,2-*d*][1,4]diazepin-2,5-dionas 46 [59].



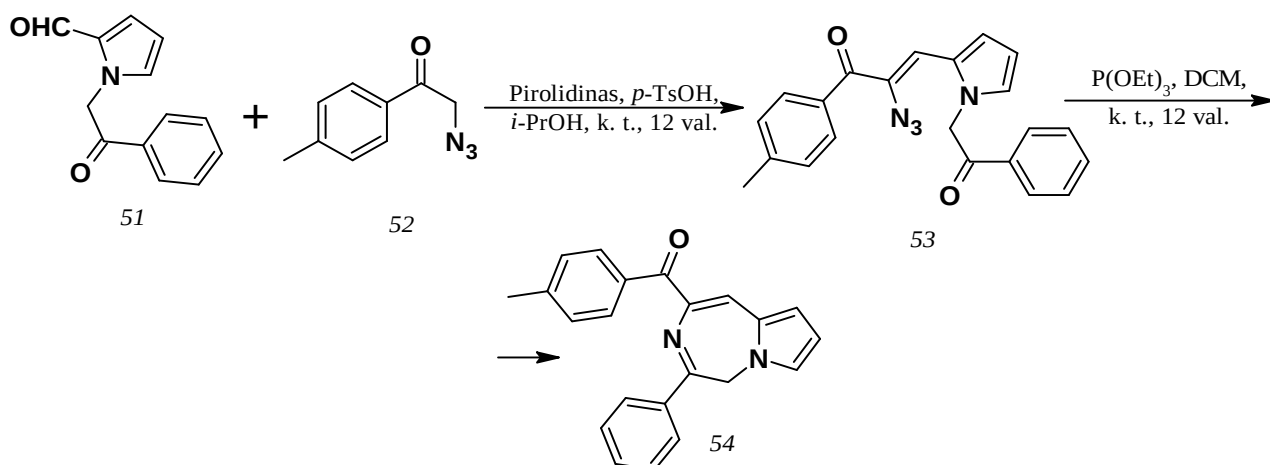
1.8 schema. Heksahidro-1*H*-pirolo[1,2-*d*][1,4]diazepin-2,5-diono sistemos sintezė [59]

Kondensuotąją pirolo-1,4-benzodiazepino sistemą galima gauti per dvi stadijas iš 2-(1-pirolil)benzilamino darinių (**1.9 schema**). 2-(1-Pirolil)benzilaminui 47 reaguojant su tiofen-2-karbonilchloridu 48 gaunamas tiofen-2-karboksamidas 49. Toliau, vykdant *Bischler-Napieralski* reakciją, amidas 49 POCl_3 poveikyje paverčiamas 6*H*-pirolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepinu 50 [60].



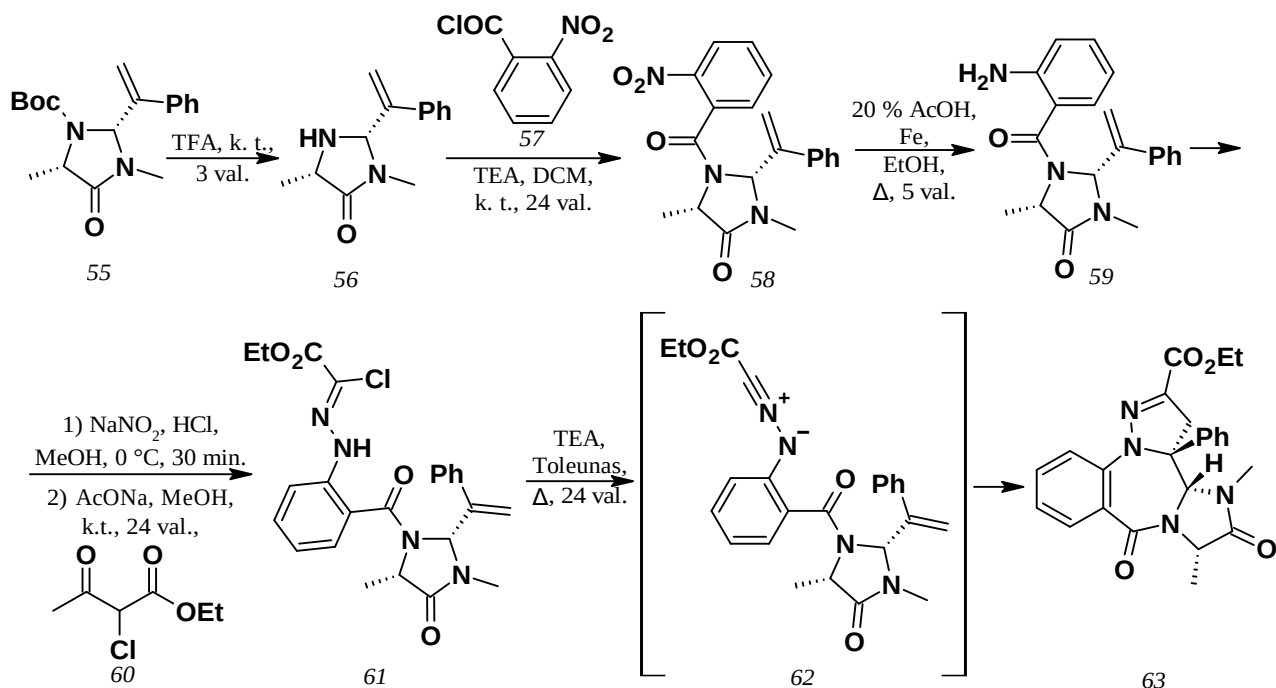
1.9 schema. 6*H*-Pirolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepino sistemos sintezė [60]

Panaudojant *Aza-Wittig* reakciją galima gauti kondensuotąją pirolo-1,4-diazepino sistemą (**1.10 schema**). Vykiant junginio 51 *Knoevenagel* kondensaciją su α -azidoketonu 52, gaunamas junginys 53. Junginys 53, esant P(OEt)_3 , dalyvauja intramolekulinėje *Aza-Wittig* reakcijoje, kurios metu susiformuoja 5*H*-pirolo[1,2-*d*][1,4]diazepinas 54 [61].



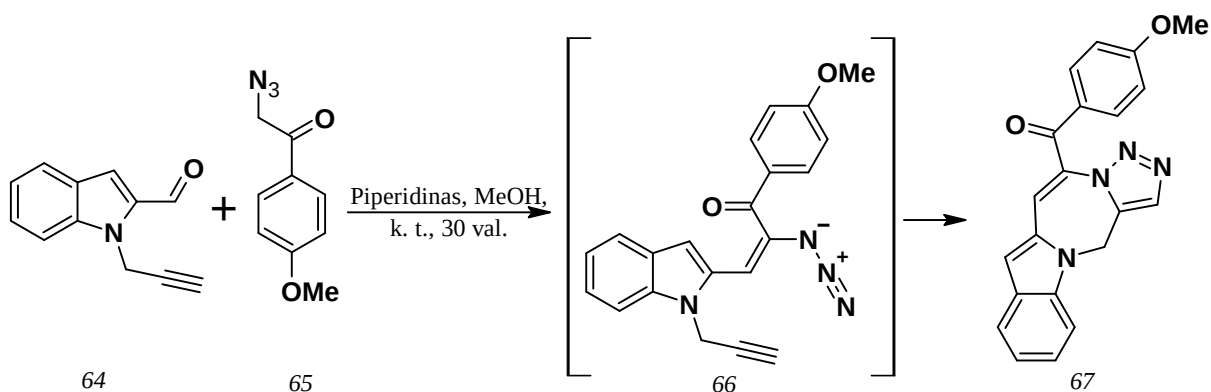
1.10 schema. 5H-Piolo[1,2-*d*][1,4]diazepino sistemos sintezė [61]

Kondensuotoji imidazolo-pirazolo-1,4-benzodiazepino sistema gaunama per 5 stadijas (**1.11 schema**). Pirmiausia, junginį 55 paveikus TFA pašalinama apsauginė Boc grupė. Gaunamas imidazolidinonas 56, kuris reaguoja su 2-nitrobenzoylchloridu 57 ir suformuoja 2-nitrobenzamidą 58. Junginys 58 toliau redukuojamas iki 2-aminobenzamido 59, kuris dalyvauja diazotinio reakcijoje su NaNO_2 ir etil-2-chloroacetatu 60. Gaunamas junginys 61, kuris trietilamino poveikyje dalyvauja susidariusio neišskiriamo nitrilimino 62 intramolekulinėje 1,3-dipolinėje cikloprisijungimo reakcijoje. Susidaro 3,3a,3b,4,5,6-heksahidro-8H-benz[e]imidazo[1,2-*a*]pirazolo[5,1-*c*][1,4]diazepin-5,8-dionas 63 [62].



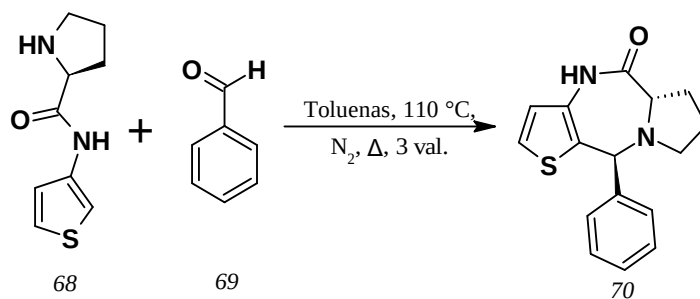
1.11 schema. Imidazo[2,1-*c*]pirazolo[1,5-*a*][1,4]-benzodiazepin-5,8-diono sistemos sintezė [62]

Vienos stadijos daugiakomponentės reakcijos metu gaunami kondensuotą 1,2,3-triazolo-indolo-1,4-diazepino sistemą turintys junginiai (**1.12 schema**). Indol-2-karbaldehido dariniui 64 reaguojant su azido dariniu 65 bazinėje aplinkoje, vyksta *Knoevenagel* kondensacija, po kurios seka susidariusio junginio 66 azido-alkino 1,3-dipolinė cikloprisijungimo reakcija, gaunamas 4H-[1,2,3]triazolo[5',1':3,4][1,4]diazepino[1,7-*a*]indolas 67 [47].



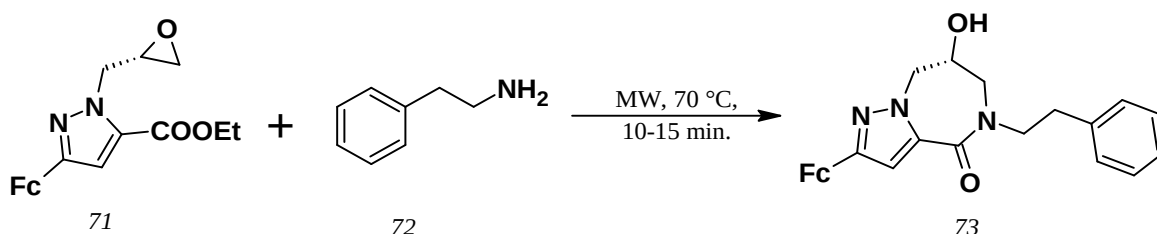
1.12 schema. 4*H*-[1,2,3]Triazolo[5',1':3,4][1,4]diazepino[1,7-*a*]indolo sistemos sintezė [47]

Panaudojus *Pictet-Spengler* ciklizaciją galima gauti su 1,4-diazepiniais kondensuotuosius *N*-heterociklinius junginius (**1.13 schema**). Vykiant šią ciklizaciją tarp *N*-(tiofen-3-il)pirolidin-2-karboksamido 68 ir aromatinio aldehido 69, gaunamas 4,5a,6,7,8,10-heksahidro-5*H*-pirolo[1,2-*a*]tieno[3,2-*e*][1,4]diazepin-2-onas 70 [43].



1.13 schema. 4,5a,6,7,8,10-Heksahidro-5*H*-pirolo[1,2-*a*]tieno[3,2-*e*][1,4]diazepin-2-ono sistemos sintezė [43]

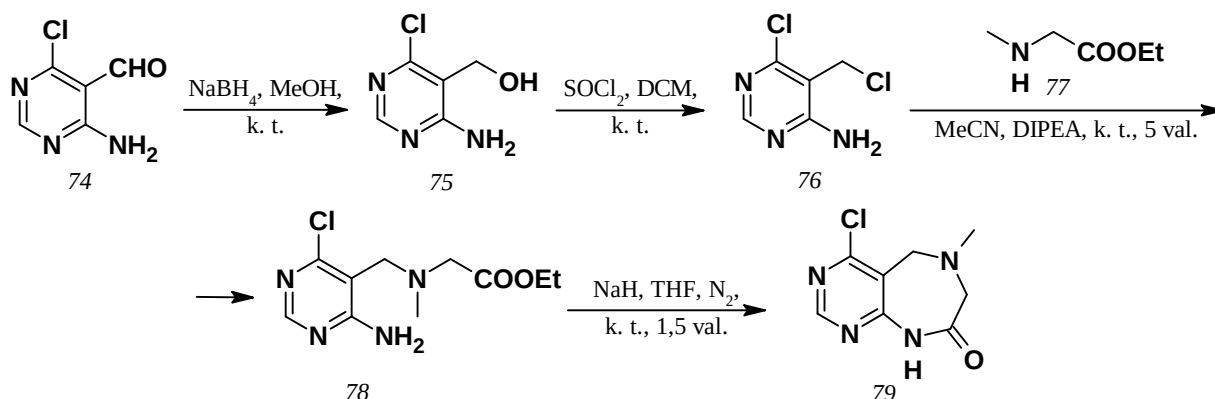
Kitas su 1,4-diazepiniais kondensuotųjų *N*-heterociklinių junginių sintezės metodas yra intramolekulinė *N*-heterociklinių esterių karbonil- ir aminogrupių ciklizaciją. Kondensuotoji pirazolo-1,4-diazepino sistema gali būti gaunama atlikus intramolekulinę ciklizaciją tarp etil-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilato 71 ir amino 72 (**1.14 schema**). Pirazolas 71 trečioje žiedo padėtyje turi feroceno pakaitą. Junginio 71 oksirano žiedas, paveiktas nukleofiliniu aminu 72, atsidaro, susidaro antrinis aminas, kuris iš karto reaguoja su esterio karbonilgrupės anglimi ir gaunamas 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-onas 73 [46].



1.14 schema. 5,6,7,8-Tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono sistemos sintezė [46]

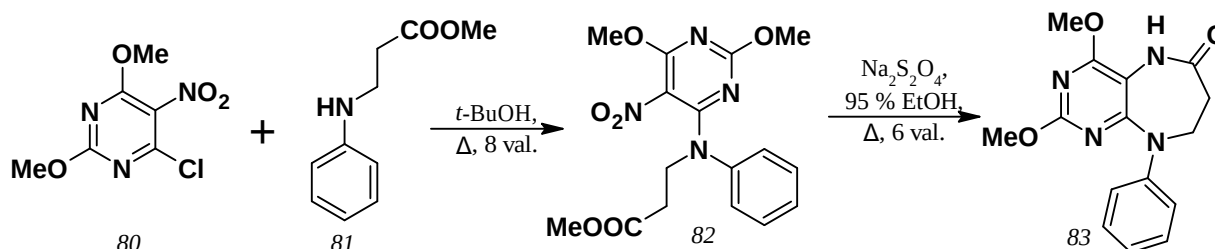
Kondensuotoji pirimido-1,4-diazepino sistema taip pat gali būti gaunama atlikus etil-{[(4-amino-6-chlorpirimidin-5-il)metil](metil)amino}acetato 74 intramolekulinę ciklizaciją – amidinimą (**1.15 schema**). Produktas gaunamas per 4 stadijas. Pirmiausia, redukuojant heterociklinio junginio 74 formilgrupę NaBH_4 , gaunamas alkoholis 75. Jį paveikus SOCl_2 gaunamas 5-(chlormetil)pirimidin-4-

aminas 76, kuris reaguoja su aminorūgšties esteriu 77. Susidaro junginys 78, kuris dalyvauja ciklizacijoje, esant NaH bazei. Reakcijoje susidaro 6,7-dihidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-8(9*H*)-onas 79 [63].



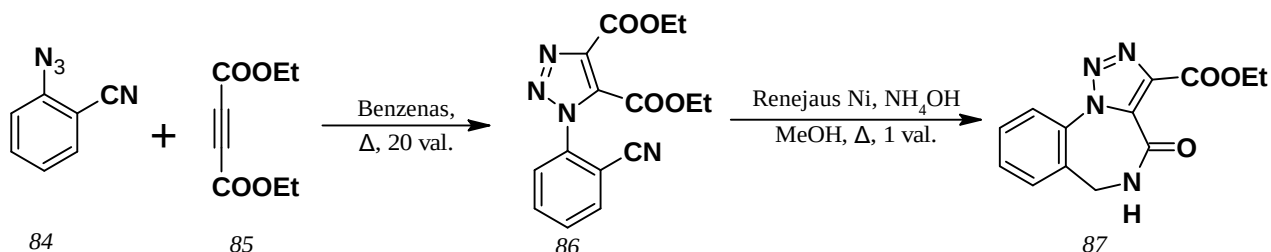
1.15 schema. 6,7-Dihidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-8(9*H*)-ono sistemos sintezė [63]

Kondensuotoji pirimidino-1,4-diazepino sistema gali būti gaunama per dvi stadijas iš nitrogrupę turinčio junginio 80 (**1.16 schema**). Pirmiausia, vykdoma 2,4-dimetoksil-6-chlor-5-nitropirimidino 80 nukleofilinio pakeitimo reakcija su metil-3-aminopropanoatu 81, gaunamas tarpinis junginys 82. Po to, junginys 82 veikiamas Na₂S₂O₄ pertekliumi, įvyksta nitrogupės redukcija iki aminorupės ir ciklizacija į 7-arį laktamą – 5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*b*][1,4]diazepin-6-oną 83 [64].



1.16 schema. 5,7,8,9-Tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*b*][1,4]diazepin-6-ono sistemos sintezė [64]

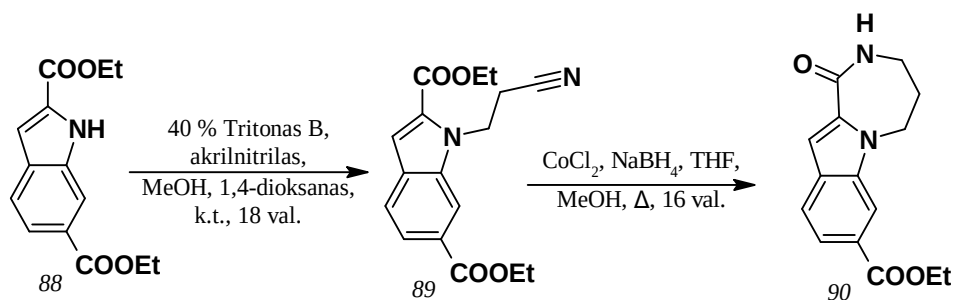
Kondensuotoji 1,2,3-triazolo-1,4-benzodiazepino sistema gaunama per dvi stadijas (**1.17 schema**). Pirmiausia, 2-azidobenznitrilas 84 reaguoja su dimetilacetilendikarboksilatu 85, gaunamas triazolo diesteris 86. Redukuojant triazolo darinio 86 cianogrupę į aminorupę, kartu įvyksta spontaniška ciklizacija iki atitinkamo 5,6-dihidro-4*H*-1,2,3-triazolo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepin-4-ono 87 [65].



1.17 schema. 5,6-Dihidro-4*H*-1,2,3-triazolo[1,5-*a*][1,4]benzodiazepin-4-ono sistemos sintezė [65]

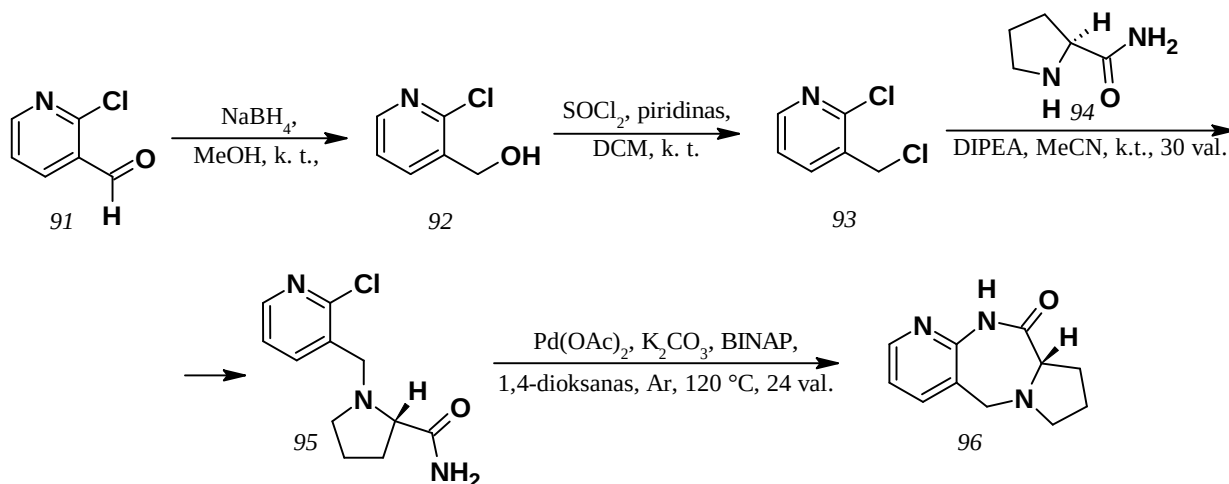
Analogiškos reakcijos metu gaunama kondensuotoji 1,4-diazepino-indolo sistema (**1.18 schema**). 1*H*-Indol-2,6-dikarboksilatas 88 reaguoja su akrilnitrilu, susidaro cianogrupę turintis junginys 89, kuris

toliau ciklizuojamas į 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-oną 90, esant CoCl_2 ir NaBH_4 [66].



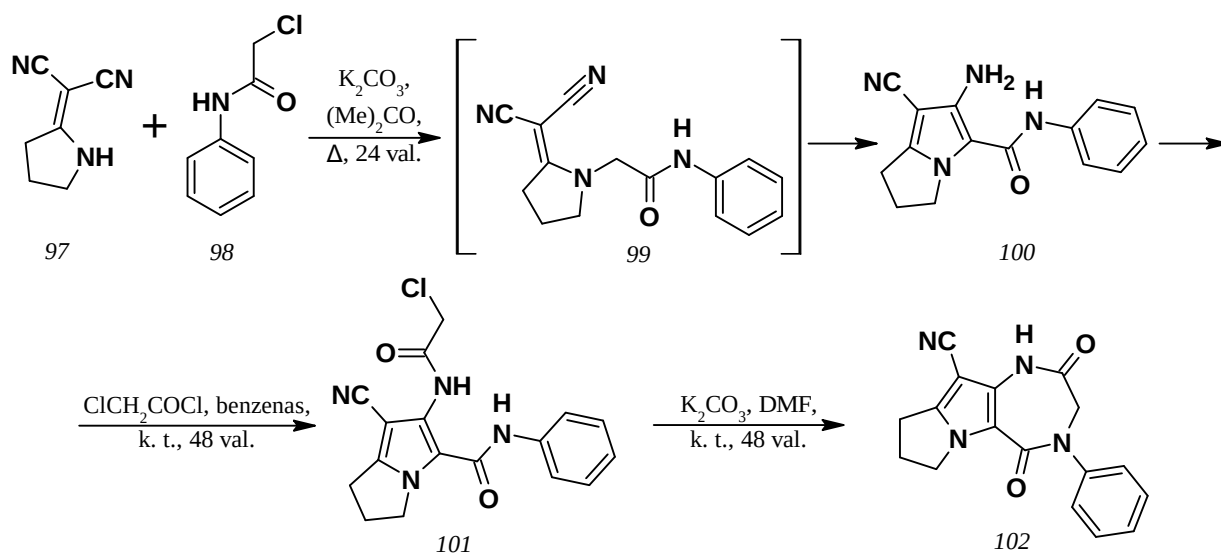
1.18 schema. 2,3,4,5-Tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono sistemos sintezė [66]

Su tetrahidro-1,4-diazepinu kondensuotuosius *N*-heterociklinius junginius galima gauti atlikus intramolekulinę amidinimą (**1.19 schema**). Pirmiausia, junginys 91 redukuojamas NaBH_4 , gaunamas alkoholis 92, kuris, dalyvaujant piridinui, reaguoja su SOCl_2 . Reakcijoje susidaro 2-chlor-3-(chlorometil)piridinas 93. Toliau atliekamas *L*-prolinamido 94 *N*-alkilinimas susidariusiu halogenidu 93, gaunamas junginys 95. Vykdomas chloramido 95 intramolekulinis amidinimas katalizuojant $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, susidaro 5,7,8,9,9a,11-heksahidro-10*H*-pirido[2,3-*e*]pirolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-onas 96 [67].



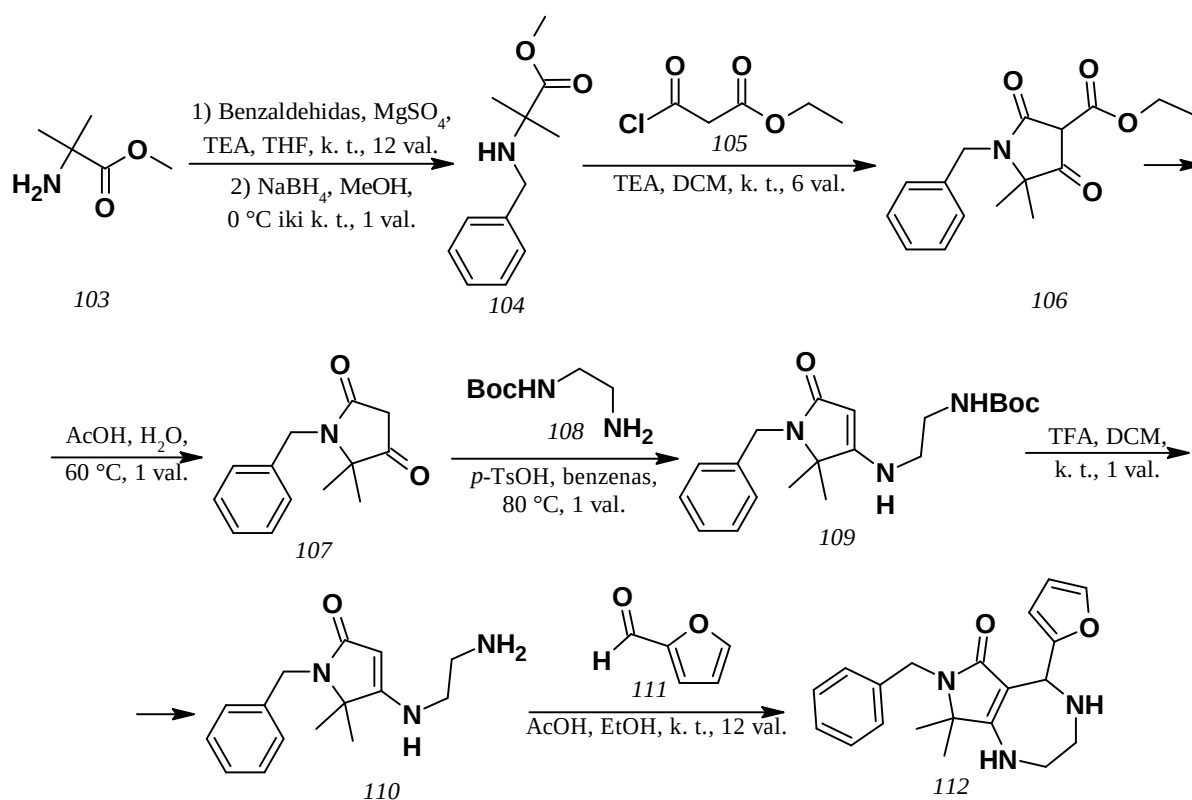
1.19 schema. 5,7,8,9,9a,11-Heksahidro-10*H*-pirido[2,3-*e*]pirolo[1,2-*a*][1,4]diazepin-10-ono sistemos sintezė [67]

Atlikus 6-(2-chloracetamido)-1*H*-pirolizin-5-karboksamido 101 intramolekulinę ciklizaciją, gaunama kondensuotoji 1,4-diazepino-pirolizino sistema (**1.20 schema**). Pirmiausia, vykdoma junginio 100 sintezė iš 2-pirolidin-2-ilidino malononitrilo 97 ir α -chloracetanilido 98. Reakcija vyksta susidarant neišskiriamam tarpiniui junginiui 99, kuris spontaniškai ciklizuoja į junginį 100 [68]. Laisvoji junginio 100 aminogrupė toliau acilinama 2-chloracetilchloridu benzene, gaunamas junginys 101, kuris kalio karbonato poveikyje intramolekulinės ciklizacijos metu suformuoja 3,4,8,9-tetrahidro[1,4]diazepino[5,6-*b*]pirolizin-2,5(1*H*,7*H*)-dioną 102 [69].



1.20 schema. 3,4,8,9-Tetrahydro[1,4]diazepino[5,6-*b*]pirolizin-2,5(1*H*,7*H*)-diono sistemos sintezė [69]

Kondensuotoji pirolo-1,4-diazepino sistema gali būti gaunama atlikus *Mannich* kondensaciją (**1.21 schema**). Pirmiausia, atliekamas redukcinis amininimas, naudojant NaBH₄ kaip reduktorių, iš aminorūgšties esterio 103 ir benzaldehido gaunamas antrinis aminas 104. Aminas 104 *N*-acilinimas etil-3-chlor-3-oksopropanoatu 105, esant trietilamino bazei, gaunamas tarpinis junginys 106, kuris hidrolizės – dekarboksilinimo reakcijoje, naudojant vandeninę acto rūgštį, virsta junginiu 107. Po to, junginys 107 veikiamas *tret*-butil (2-aminoetil)karbamatu 108, dalyvaujant kataliziniam kiekiui *p*-TsOH. Gaunamas junginys 109, kurio apsauginė Boc grupė pašalinama naudojant TFA. Susidaro junginys 110, kuris dalyvauja *Mannich* kondensacijoje su furan-2-karbaldehidu 111 ir gaunamas 2,3,4,5,7,8- heksahidropirololo[3,4-*e*][1,4]diazepin-6(1*H*)-onas 112 [70].



1.21 schema. 2,3,4,5,7,8-Heksahidropirololo[3,4-*e*][1,4]diazepin-6(1*H*)-ono sistemos sintezė [70]

Apibendrinant galima teigti, kad *N*-heterocikliniai junginiai yra plačiai naudojami farmacijoje, žemės ūkyje ir pramonėje. *N*-heterocikliniai junginiai kondensuotieji su 1,4-diazepinais pasižymi plačiu biologiniu aktyvumu, tokiu kaip priešvėžiniu, antibakteriniu, antivirusiniu, antiparazitiniu ir nerimą mažinančiu aktyvumu. Šiems junginiams gauti gali būti naudojami įvairūs sintezės metodai. Vienas iš metodų su 1,4-diazepinais kondensuotiesiems *N*-heterocikliniams junginiams gauti yra intramolekulinė ciklizacija tarp *N*-heterociklinio junginio karbonil- ir aminogrupės.

2. Medžiagos ir tyrimų metodai

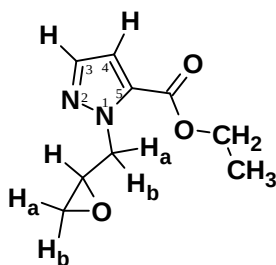
Visos darbe naudotos cheminės medžiagos gautos iš *FluoroChem*, *Sigma-Aldrich*, *Eurochemicals*, *Combi-Blocks*, *Thermo Scientific* tiekėjų ir papildomai negrynintos. Tirpikliai chromatografiniam gryninimui papildomai perdistiliuoti. Reakcijų eiga stebėta plonasluoksnės chromatografijos būdu naudojant *Macherey-Nagel* firmos aliuminio plokštes padengtas silikageliu 60 F₂₅₄. Medžiagos grynintos greitosios chromatografijos būdu, sorbentu naudojant *Merck* firmos silikagelį 60 Å, 63 – 200 µm. Masių spektrai užrašyti naudojant *Shimadzu LCMS-2020* prietaisą. BMR spektrai užrašyti *Bruker Avance III 400* spektrometru (400 MHz – ¹H BMR, 376 MHz – ¹⁹F BMR, 101 MHz – ¹³C BMR, 40 MHz – ¹⁵N BMR) 25 °C temperatūroje, naudojant CDCl₃ ir DMSO-*d*₆ tirpiklius. Cheminiai poslinkiai nustatyti standartu laikant CDCl₃ (¹H BMR δ = 7,26; ¹³C BMR δ = 77,16) ir DMSO-*d*₆ (¹H BMR δ = 2,50; ¹³C BMR δ = 39,52). Spektro skalė sugraduota milijoninėmis dalimis (m. d.). Kristalinių medžiagų lydymosi temperatūros nustatytos *BUCHI M-565* aparatu ir nekoreguotos. IR spektrai užrašyti *Brucker Tensor 27 FT-IR* spektrometru, banginė skalė v sugraduota cm⁻¹. HRMS spektrai užrašyti *microOTOF-Q III Bruker* arba *Agilent 6230 TOF LC/MS* spektrometru elektropurkštuvinės jonizacijos (ESI) režimu.

2.1. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilatai (2a-c ir 3a-c)

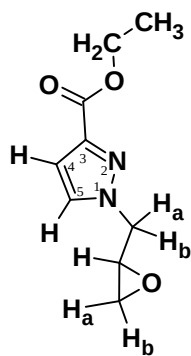
Atitinkamas etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilatas **1a-c** (1 mmol) ištirpinamas 2 ml abs. DMF argono atmosferoje. Į reakcijos mišinį porcijomis sudedamas 60 % NaH (1 mmol). Po 10 min. maišymo į mišinį sulašinamas 2-(chlormetil)oksiranas (1,5 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 40 °C temperatūroje. Po 40 min. mišinys praskiedžiamas distiliuotu vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas vakuume. Produktai gryninami kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilacetatą ir heksaną santykiu 1:4, stiprinant iki 1:2.

2.1.1. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatas (2a) ir etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-karboksilatas (3a)

Reakcijai naudojamas junginys **1a**. Gauti bespalviai skysti junginiai **2a** ir **3a**.



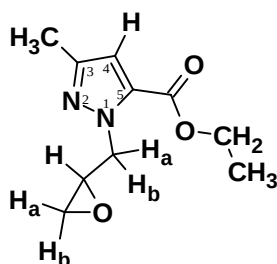
Junginys **2a**. **Išgaiga**: 44 mg (22 %). **R_f** = 0,57 (heksanas/etilacetatas 2/1, v/v). **¹H BMR** (400 MHz, CDCl₃) δ, m. d.: 1,39 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 2,54–2,56 (m, 1H, oks CH_aH_b), 2,80 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H, oks CH_aH_b), 3,37–3,40 (m, 1H, oks CH), 4,36 (kv, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4,73 (dd, *J* = 14,2, 5,2 Hz, 1H, NCH_aH_b), 4,86 (dd, *J* = 14,2, 4,2 Hz, 1H, NCH_aH_b), 6,86 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H, 4-H), 7,53 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H, 3-H). **¹³C BMR** (101 MHz, CDCl₃) δ, m. d.: 14,3 (CH₃), 45,8 (oks CH₂), 50,7 (oks CH), 53,0 (NCH₂), 61,3 (CH₂CH₃), 111,6 (C-4), 133,0 (C-5), 138,8 (C-3), 159,9 (COO). **¹⁵N BMR** (40 MHz, CDCl₃) δ, m. d.: –173,5 (N-1), –60,2 (N-2). **IR** (KBr) ν_{max}, cm⁻¹: 2985, 1722 (C=O), 1518, 1312, 1254, 1121, 1105, 1039, 765. **MS** *m/z* (%): 197 ([M+H]⁺, 100). **HRMS** (ESI) C₉H₁₃N₂O₃, *m/z* ([M+H]⁺): apskaičiuota 197,0921, rasta 197,0916.



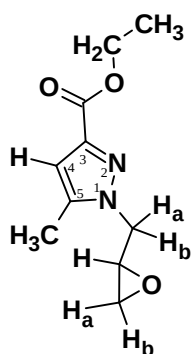
Junginys **3a**. Išeiga: 54 mg (28 %). $R_f = 0,49$ (heksanas/etilacetatas 1/2, v/v). ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 1,40 (t, $J = 7,1$, 3H, CH_3), 2,49–2,51 (m, 1H, oks CH_aH_b), 2,87 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H, oks CH_aH_b), 3,36–3,38 (m, 1H, oks CH), 4,21 (dd, $J = 14,7$, 6,0 Hz, 1H, NCH_aH_b), 4,41 (kv, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 4,62 (dd, $J = 14,7$, 2,6 Hz, 1H, NCH_aH_b), 6,84 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, 4-H), 7,53 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H, 5-H). ^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 14,5 (CH_3), 45,5 (oks CH_2), 50,4 (oks CH), 54,6 (NCH_2), 61,2 (CH_2CH_3), 109,5 (C-4), 131,7 (C-5), 144,2 (C-3), 162,4 (COO). ^{15}N BMR (40 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: –171,8 (N-1), –68,9 (N-2). IR (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3063, 2986, 1721 (C=O), 1375, 1237, 1173, 1154, 1027, 765. MS m/z (%): 197 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). HRMS (ESI) $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$, m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): apskaičiuota 197,0921, rasta 197,0915.

2.1.2. Etil-3-metil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-karboksilatas (2b) ir etil-5-metil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-karboksilatas (3b)

Reakcijai naudojamas junginys **1b**. Gautas bespalvis skystas junginys **2b** ir baltos spalvos kristalinis junginys **3b**.



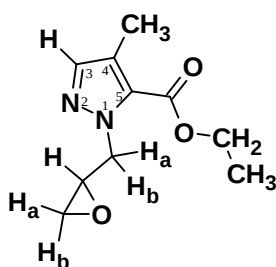
Junginys **2b**. Išeiga: 49 mg (24 %). $R_f = 0,42$ (heksanas/etilacetatas 2/1, v/v). ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 1,37 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2,28 (s, 3H, 3- CH_3), 2,55–2,57 (m, 1H, oks CH_aH_b), 2,79 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H, oks CH_aH_b), 3,34–3,38 (m, 1H, oks CH), 4,33 (kv, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4,63 (dd, $J = 14,3$, 5,2 Hz, 1H, NCH_aH_b), 4,78 (dd, $J = 14,3$, 4,1 Hz, 1H, NCH_aH_b), 6,64 (s, 1H, 4-H). ^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 13,5 (3- CH_3), 14,4 (CH_2CH_3), 45,8 (oks CH_2), 50,8 (oks CH), 52,7 (NCH_2), 61,2 (CH_2CH_3), 111,0 (C-4), 133,4 (C-5), 148,0 (C-3), 160,0 (COO). ^{15}N BMR (40 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: –178,6 (N-1), –64,1 (N-2). IR (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 2962, 2909, 1722 (C=O), 1461, 1262, 1085, 767. MS m/z (%): 211 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). HRMS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$, m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): apskaičiuota 211,1077, rasta 211,1075.



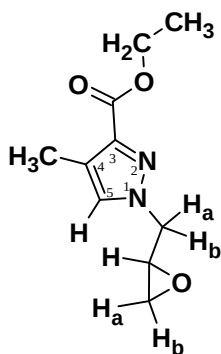
Junginys **3b**. Išeiga: 65 mg (31 %). $T_{\text{lyd}} = 31\text{--}33\text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0,47$ (heksanas/etilacetatas 1/2, v/v). ^1H BMR (400 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 1,39 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2,34 (s, 3H, 5- CH_3), 2,47–2,49 (m, 1H, oks CH_aH_b), 2,82 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H, oks CH_aH_b), 3,33–3,37 (m, 1H, oks CH), 4,21 (dd, $J = 15,0$, 5,2 Hz, 1H, NCH_aH_b), 4,39 (kv, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4,53 (dd, $J = 15,0$, 2,4 Hz, 1H, NCH_aH_b), 6,57 (s, 1H, 4-H). ^{13}C BMR (101 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 11,4 (5- CH_3), 14,5 (CH_2CH_3), 45,3 (oks CH_2), 50,9 (oks CH), 51,4 (NCH_2), 61,0 (CH_2CH_3), 108,6 (C-4), 141,3 (C-5), 143,1 (C-3), 162,6 (COO). ^{15}N BMR (40 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: –173,3 (N-1), –70,8 (N-2). IR (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 2985, 1721 (C=O), 1446, 1386, 1228, 1032, 780. MS m/z (%): 211 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). HRMS (ESI) $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$, m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): apskaičiuota 211,1077, rasta 211,1070.

2.1.3. Etil-4-metil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-karboksilatas (2c) ir etil-4-metil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-karboksilatas (3c)

Reakcijai naudojamas junginys **1c**. Gauti bespalviai skysti junginiai **2c** ir **3c**.



Junginys **2c**. **Išiga:** 56 mg (26 %). **R_f** = 0,47 (heksanas/etilacetatas 2/1, v/v). **¹H BMR** (400 MHz, CDCl₃) δ , m. d.: 1,40 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2,26 (s, 3H, 4-CH₃), 2,52–2,54 (m, 1H, oks CH_aH_b), 2,78 (t, J = 4,4 Hz, 1H, oks CH_aH_b), 3,34–3,37 (m, 1H, oks CH), 4,38 (kv, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4,68 (dd, J = 14,3, 5,1 Hz, 1H, NCH_aH_b), 4,80 (dd, J = 14,3, 4,1 Hz, 1H, NCH_aH_b), 7,36 (s, 1H, 3-H). **¹³C BMR** (101 MHz, CDCl₃) δ , m. d.: 10,9 (4-CH₃), 14,3 (CH₂CH₃), 45,7 (oks CH₂), 50,8 (oks CH), 53,5 (NCH₂), 61,0 (CH₂CH₃), 123,1 (C-4), 130,1 (C-5), 140,2 (C-3), 160,7 (COO). **¹⁵N BMR** (40 MHz, CDCl₃) δ , m. d.: –174,6 (N-1), –63,9 (N-2). **IR** (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{–1}: 2983, 1716 (C=O), 1449, 1277, 1113, 1042. **MS** m/z (%): 211 ([M+H]⁺, 100). **HRMS** (ESI) C₁₀H₁₅N₂O₃, m/z ([M+H]⁺): apskaičiuota 211,1077, rasta 211,1067.

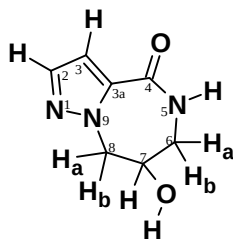


Junginys **3c**. **Išiga:** 74 mg (35 %). **R_f** = 0,47 (heksanas/etilacetatas 1/2, v/v). **¹H BMR** (400 MHz, CDCl₃) δ , m. d.: 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 2,29 (s, 3H, 4-CH₃), 2,49–2,51 (m, 1H, oks CH_aH_b), 2,86 (t, J = 4,2 Hz, 1H, oks CH_aH_b), 3,33–3,35 (m, 1H, oks CH), 4,13 (dd, J = 14,7, 6,0 Hz, 1H, NCH_aH_b), 4,41 (kv, J = 7,1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4,55 (dd, J = 14,7, 2,5 Hz, 1H, NCH_aH_b), 7,33 (s, 1H, 5-H). **¹³C BMR** (101 MHz, CDCl₃) δ , m. d.: 9,9 (4-CH₃), 14,5 (CH₂CH₃), 45,4 (oks CH₂), 50,5 (oks CH), 54,5 (NCH₂), 60,8 (CH₃CH₂), 121,5 (C-4), 131,0 (C-5), 141,4 (C-3), 163,0 (COO). **¹⁵N BMR** (40 MHz, CDCl₃) δ , m. d.: –175,7 (N-1), –69,2 (N-2). **IR** (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{–1}: 3062, 2983, 2932, 1716 (C=O), 1448, 1367, 1254, 1108. **MS** m/z (%): 211 ([M+H]⁺, 100). **HRMS** (ESI) C₁₀H₁₅N₂O₃, m/z ([M+H]⁺): apskaičiuota 211,1077, rasta 211,1072.

2.2. 7-Hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onai (4a-c)

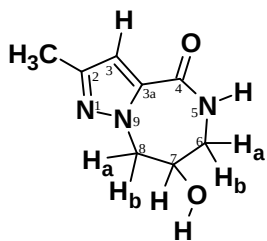
Į atitinkamą etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-karboksilatą **2a-c** (0,5 mmol) supilamas 2 M amoniakas metanolio tirpale (15 mmol). Reakcija vykdoma slėgiminėje kolbutėje 70 °C temperatūroje 6 val. Reakcijos mišinio tirpiklis nugarinamas vakuume. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant dichlormetaną ir metanolį santykiu 100:5.

2.2.1. 7-Hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas (4a)



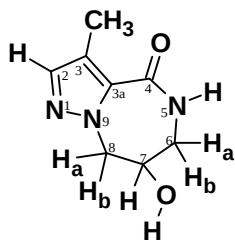
Reakcijai naudojamas junginys **2a**. Gauti baltos spalvos junginio **4a** kristalai. **Išiga:** 74 mg (89 %). Skyla prie 195 °C. **R_f** = 0,41 (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). **¹H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m. d.: 2,81–2,87 (m, 1H, 6-H_a), 3,16–3,22 (m, 1H, 6-H_b), 4,18 (dd, J = 14,0, 4,3 Hz, 1H, 8-H_a), 4,21–4,27 (m, 1H, 7-H), 4,48 (dd, J = 14,0, 5,1 Hz, 1H, 8-H_b), 5,44 (d, J = 4,0 Hz, 1H, OH), 6,66 (d, J = 0,7 Hz, 1H, 3-H), 7,47 (d, J = 0,6 Hz, 1H, 2-H), 8,22 (s, 1H, NH). **¹³C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m. d.: 45,6 (C-6), 55,9 (C-8), 69,4 (C-7), 108,8 (C-3), 137,79 (C-3a), 137,83 (C-2), 163,4 (C-4). **¹⁵N BMR** (40 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m. d.: –271,1 (N-5), –173,3 (N-9), –66,0 (N-1). **IR** (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{–1}: 3210, 3127, 3081, 2933, 1685 (C=O), 1387, 1351, 1182, 825. **MS** m/z (%): 168 ([M+H]⁺, 100). **HRMS** (ESI) C₇H₁₀N₃O₂, m/z ([M+H]⁺): apskaičiuota 168,0768, rasta 168,0763.

2.2.2. 7-Hidroksi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas (4b)



Reakcijai naudojamas junginys **2b**. Gauti baltos spalvos junginio **4b** kristalai. **Išiga:** 81 mg (90 %). Skyla prie 232 °C. $R_f = 0,44$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,16 (s, 1H, CH₃), 2,82–2,89 (m, 1H, 6-H_a), 3,15–3,21 (m, 1H, 6-H_b), 4,08 (dd, $J = 14,2, 4,4$ Hz, 1H, 8-H_a), 4,17–4,24 (m, 1H, 7-H), 4,38 (dd, $J = 14,2, 5,4$ Hz, 1H, 8-H_b), 5,40 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, OH), 6,43 (s, 1H, 3-H), 8,15 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 13,0 (CH₃), 45,6 (C-6), 55,5 (C-8), 69,5 (C-7), 108,1 (C-3), 138,4 (C-3a), 146,1 (C-2), 163,4 (C-4). $^{15}\text{N BMR}$ (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: –271,6 (N-5), –178,8 (N-9), –68,9 (N-1). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{–1}: 3254, 3144, 3000, 2936, 1689 (C=O), 1635, 1464, 1453, 1135, 1054, 758. **MS** m/z (%): 182 ([M+H]⁺, 100). **HRMS** (ESI) C₈H₁₂N₃O₂, m/z ([M+H]⁺): apskaičiuota 182,0924, rasta 182,0923.

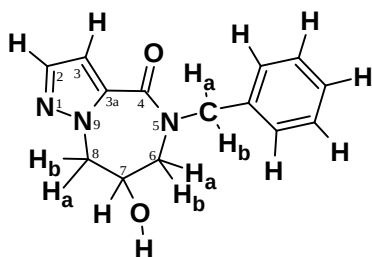
2.2.3. 7-Hidroksi-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas (4c)



Reakcijai naudojamas junginys **2c**. Gauti baltos spalvos junginio **4c** kristalai. **Išiga:** 70 mg (77 %). Skyla prie 213 °C. $R_f = 0,45$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,10 (s, 3H, CH₃), 2,77–2,84 (m, 1H, 6-H_a), 3,12–3,19 (m, 1H, 6-H_b), 4,09 (dd, $J = 14,2, 4,2$ Hz, 1H, 8-H_a), 4,17–4,23 (m, 1H, 7-H), 4,40 (dd, $J = 14,1, 5,4$ Hz, 1H, 8-H_b), 5,39 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, OH), 7,29 (s, 1H, 2-H), 8,14 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 8,7 (CH₃), 45,5 (C-6), 55,7 (C-8), 69,7 (C-7), 119,4 (C-3), 133,8 (C-3a), 138,4 (C-2), 164,0 (C-4). $^{15}\text{N BMR}$ (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: –270,3 (N-5), –176,2 (N-9), –69,1 (N-1). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{–1}: 3301, 3203, 3078, 2932, 1678 (C=O), 1382, 1320, 1247, 1099, 922. **MS** m/z (%): 182 ([M+H]⁺, 100). **HRMS** (ESI) C₈H₁₂N₃O₂, m/z ([M+H]⁺): apskaičiuota 182,0924, rasta 182,0923.

2.3. 5-Benzil-7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas (5)

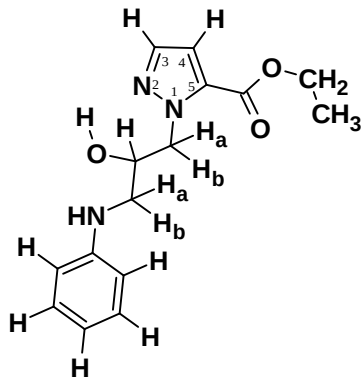
Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-karboksilatas **2a** (0,5 mmol) ištirpinamas 4 ml metanolio. Į mišinį sulašinamas benzilaminas (1,5 mmol), ir kaitinama slėgiminėje kolbutėje 70 °C temperatūroje 4 val. Reakcijos mišinio tirpiklis nugarinamas vakuume. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną ir metanolį santykiu 100:4.



Gautas klampus gelsvos spalvos junginys **5**. **Išiga:** 93 mg (72 %). $R_f = 0,63$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 3,00 (dd, $J = 14,8, 7,5$ Hz, 1H, 6-H_a), 3,26–3,33 (m, 1H, 6-H_b), 4,08–4,14 (m, 1H, 7H), 4,15–4,21 (m, 1H, 8-H_a), 4,40–4,49 (m, 2H, 8-H_b, CH₂H_bPh), 4,94 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H, CH_aH_bPh), 5,47 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H, OH), 6,74 (pl s, 1H, 3-H), 7,28–7,39 (m, 5H, Ph-H), 7,49 (pl s, 1H, 2-H). $^{15}\text{N BMR}$ (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 50,4 (CH₂-Ph), 51,4 (C-6), 55,7 (C-8), 69,3 (C-7), 108,9 (C-3), 127,5 (Ph C-4), 128,1 (2*^oC, Ph C), 128,7 (2*^oC, Ph C), 137,4 (C-3a), 137,6 (Ph C-1), 137,9 (C-2), 162,0 (C-4). $^{15}\text{N BMR}$ (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: –260,4 (N-5), –174,5 (N-9), –66,9 (N-1). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{–1}: 3383, 3063, 3031, 2938, 1632 (C=O), 1455, 1394, 1127, 758, 701. **MS** m/z (%): 258 ([M+H]⁺, 100).

2.4. Etil-1-(3-anilino-2-hidroksipropil)-1H-pirazol-5-karboksilatas (6)

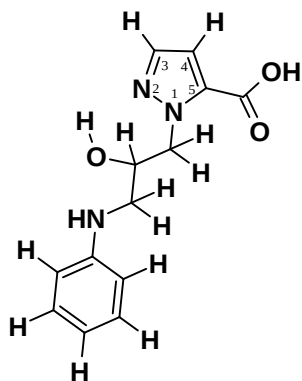
Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-karboksilatas **2a** (0,5 mmol) ištirpinamas 4 ml metanolio. Į mišinį sulašinamas anilinas (1,5 mmol), ir kaitinama slėgiminėje kolbutėje 70 °C temperatūroje 2 val. Reakcijos mišinio tirpiklis nugarinamas vakuume. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilacetatą ir heksaną santykiu 1:6, stiprinant iki 1:4.



Gauti rusvos spalvos junginio **6** kristalai. **Išiga:** 119 mg (83 %). **T_{lyd}** = 63–64 °C. **R_f** = 0,39 (heksanas/etilacetatas 2/1, v/v). **¹H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m.d.: 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 2,91–3,06 (m, 2H, NHCH₂), 3,98–4,06 (m, 1H, CHOH), 4,27 (kv, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4,54 (dd, *J* = 13,4, 5,0 Hz, 1H, NCH_aH_b), 4,62 (dd, *J* = 13,4, 7,4 Hz, 1H, NCH_aH_b), 5,11 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H, OH), 5,50 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, NH), 6,49–6,55 (m, 3H, Ph 2,4,6-H), 6,87 (pl s, 1H, 4-H), 7,01–7,08 (m, 2H, Ph 3,5-H), 7,59 (pl s, 1H, 3-H). **¹³C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m.d.: 14,1 (CH₃), 47,1 (NHCH₂), 54,8 (NCH₂), 60,8 (CH₂CH₃), 68,4 (CHOH), 111,1 (C-4), 112,1 (2*C, Ph C-2,6), 115,8 (Ph C-4), 128,9 (2*C, Ph C-3,5), 132,8 (C-5), 138,1 (C-3), 148,7 (Ph C-1), 159,4 (COO). **¹⁵N BMR** (40 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m.d.: –320,1 (NH), –168,8 (N-1), –57,4 (N-2). **IR** (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{–1}: 3355, 3287, 2979, 2923, 2845, 1731 (C=O), 1251, 1107, 757, 747. **MS** *m/z* (%): 290 ([M+H]⁺, 100).

2.5. 1-(3-Anilino-2-hidroksipropil)-1H-pirazol-5-karboksirūgštis (7)

Etil-1-(3-anilino-2-hidroksipropil)-1H-pirazol-5-karboksilatas **6** (0,3 mmol) ištirpinamas 4 ml abs. DMF. Į reakcijos mišinį porcijomis sudedamas 60 % NaH (0,33 mmol). Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje. Po 40 min. tirpiklis nugarinamas vakuume. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną ir metanolį santykiu 2:1, stiprinant iki 0:1.

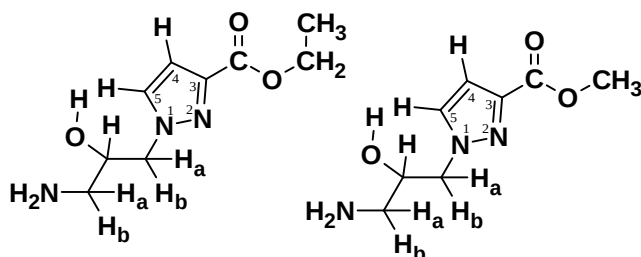


Gautas klampus geltonos spalvos junginys **7**. **Išiga:** 72 mg (92 %). **R_f** = 0,52 (dichlormetanas/metanolis 2/1, v/v). **¹H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m.d.: 2,88–3,04 (m, 2H, NHCH₂), 3,88–3,96 (m, 1H, CHOH), 4,56–4,61 (m, 2H, NCH₂), 5,53 (pl s, 1H, NH), 6,41 (pl s, 1H, 4-H), 6,47–6,53 (m, 1H, Ph 4-H), 6,53–6,58 (m, 2H, Ph 2,6-H), 7,01–7,07 (m, 2H, Ph 3,5-H), 7,28 (pl s, 1H, 3-H). **¹³C BMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m.d.: 47,5 (NHCH₂), 54,0 (NCH₂), 69,3 (OHCH), 108,0 (C-4), 112,1 (C*2, Ph C-2,6), 115,6 (Ph C-4), 128,9 (C*2, Ph C-3,5), 136,7 (C-3), 142,5 (C-5), 148,9 (Ph C-1), 163,5 (COO). **¹⁵N BMR** (40 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m.d.: –319,0 (NH), –172,3 (N-1), –69,1 (N-2). **IR** (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{–1}: 3392, 3054, 3025, 2950, 2848, 1603 (C=O), 1384, 784, 753. **MS** *m/z* (%): 262 ([M+H]⁺, 100).

2.6. Etil-1-(3-amino-2-hidroksipropil)-1H-pirazol-3-karboksilatas (8a) ir metil-1-(3-amino-2-hidroksipropil)-1H-pirazol-3-karboksilatas (8b)

Į etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-3-karboksilatą **3a** (0,5 mmol) supilamas 2 M amoniakas metanolio tirpale (15 mmol). Reakcija vykdoma slėgiminėje kolbutėje 70 °C temperatūroje 1,5 val. Reakcijos mišinio tirpiklis nugarinamas vakuume. Produktas gryninamas kolonėlinės

chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną ir metanolį santykiu 100:5, stiprinant iki 100:7.

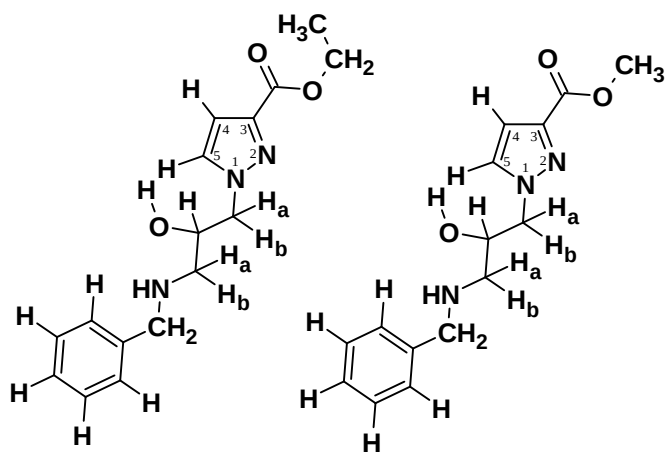


Gautas gelsvos spalvos klampus junginių **8a** ir **8b** mišinys. **Išga:** junginio **8a** 51 mg (48 %) ir junginio **8b** 28 mg (28 %). $R_f = 0,20$ (dichlormetanas/metanolis 4/1, v/v). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, **8a** CH_2CH_3), 2,56 (dd, $J = 12,9, 7,5$ Hz, 1H, $\text{NH}_2\text{CH}_a\text{H}_b$), 2,69 (dd, $J = 12,8, 4,1$ Hz, 1H,

$\text{NH}_2\text{CH}_a\text{H}_b$), 3,79 (s, 1H, **8b** COOCH_3), 3,85–3,92 (m, 1H, CHOH), 4,13 (dd, $J = 13,7, 7,3$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 4,20–4,32 (m, 3H, **8a** CH_2CH_3 , NCH_aH_b), 5,21 (pl s, 1H, OH), 6,72 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H, 4-H), 7,80 (pl s, 1H, 5-H). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 14,3 (**8a** CH_3), 44,0 ($\text{NH}_2\text{CH}_a\text{H}_b$), 51,5 (**8b** CH_3), 55,8 (NCH_aH_b), 60,1 (**8a** CH_2CH_3), 69,2 (CHOH), 108,2 (C-4), 132,9 (C-5), 142,5 (C-3), 161,8 (COO). ^{15}N BMR (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: nerasta (NH_2), –163,6 (N-1), –64,5 (N-2). **MS** m/z (%): 200 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100) ir 214 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

2.7. Etil-1-[3-(benzilamino)-2-hidroksipropil]-1H-pirazol-3-karboksilatas (**9a**) ir metil-1-[3-(benzilamino)-2-hidroksipropil]-1H-pirazol-3-karboksilatas (**9b**)

Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-karboksilatas **2a** (0,5 mmol) ištirpinamas 4 ml metanolio. Į mišinį sulašinamas benzilaminas (1,5 mmol), ir kaitinama slėgiminėje kolbutėje 70 °C temperatūroje 4 val. Reakcijos mišinio tirpiklis nugarinamas vakuume. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną ir metanolį santykiu 100:0,5 stiprinant iki 100:5.



Gautas gelsvos spalvos klampus junginių **9a** ir **9b** mišinys. **Išga:** etilesterio 69 mg (46 %) ir metilesterio 31 mg (21 %). $R_f = 0,43$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 1,29 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, **9a** CH_2CH_3), 2,48 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H, NHCH_2CH), 3,71 (s, 2H, PhCH_2), 3,79 (s, 1H, **9b** COOCH_3), 3,91–3,98 (m, 1H, CHOH), 4,10 (dd, $J = 13,6, 7,8$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 4,23–4,33 (m, 3H, **9a** CH_2CH_3 , NCH_aH_b), 5,04 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H, OH), 6,70 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H, 4-H),

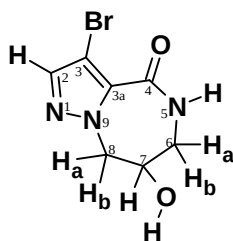
7,18–7,25 (m, 1H, Ph 4-H), 7,26–7,38 (m, 4H, Ph 2,3,5,6-H), 7,78 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, 5-H). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 14,3 (**9a** CH_3), 51,4 (**9b** CH_3), 52,3 (NHCH_2CH), 53,0 (PhCH_2), 56,6 (NCH_aH_b), 60,0 (**9a** CH_2CH_3), 68,9 (CHOH), 108,0 (C-4), 126,6 (Ph C-4), 127,9 (C*2, Ph C), 128,1 (C*2, Ph C), 132,7 (C-5), 140,8 (Ph C-1), 142,3 (C-3), 161,8 (COO). ^{15}N BMR (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: –349,5 (NH), –163,7 (N-1), –64,9 (N-2). **MS** m/z (%): 290 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100) ir 304 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

2.8. 2(3)-Halogen-7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onai (10a-h)

Metodas A. Atitinkamas 7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas **4a-c** (0,5 mmol) ištirpinamas 5 ml DMF. Suberiamas NBS, NCS arba NIS (1,5–3 mmol). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 1 val. 20 min.–10 parų. Mišinio tirpiklis nugarinamas vakuume. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną ir metanolį santykiu 100:5.

Metodas B. Atitinkamas 7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas **4a-c** (0,5 mmol) ištirpinamas 5 ml CH₃CN/H₂SO₄ (konc.) (santykiu 4:1) mišinio. Sudedamas NIS (1,25 mmol). Reakcija vykdoma kambario temperatūroje 1–6 val. Mišinys neutralizuojamas 1 N NaHCO₃ iki silpnai šarminės terpės ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas vakuume. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną ir metanolį santykiu 100:5.

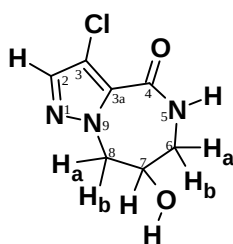
2.8.1. 3-Brom-7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas (10a)



Reakcija atliekama pagal metodą A. Reakcijai naudojamas junginys **4a** ir NBS (1,5 mmol). Reakcija vykdoma 3 val. Gauti baltos spalvos junginio **10a** kristalai.

Išgaiga: 106 mg (87 %). $T_{lyd} = 226\text{--}228\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,48$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m. d.: 2,75–2,83 (m, 1H, 6-H_a), 3,15–3,24 (m, 1H, 6-H_b), 4,17 (dd, $J = 14,2, 3,9$ Hz, 1H, 8-H_a), 4,20–4,27 (m, 1H, 7-H), 4,50 (dd, $J = 14,1, 5,1$ Hz, 1H, 8-H_b), 5,47 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H, OH), 7,63 (s, 1H, 2-H), 8,43 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m. d.: 45,2 (C-6), 56,7 (C-8), 69,6 (C-7), 95,1 (C-3), 134,4 (C-3a), 139,1 (C-2), 161,6 (C-4). $^{15}\text{N BMR}$ (40 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m. d.: –269,1 (N-5), –172,5 (N-9), –67,4 (N-1). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{–1}: 3277, 3221, 3113, 3089, 2910, 1651 (C=O), 1456, 1348, 1096, 994. **MS** m/z (%): 246 ([M+H]⁺, 100), 248 ([M+H+2]⁺, 95).

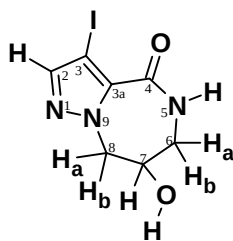
2.8.2. 3-Chlor-7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas (10b)



Reakcija atliekama pagal metodą A. Reakcijai naudojamas junginys **4a** ir NCS (2 mmol). Reakcija vykdoma 6 val. Gauti baltos spalvos junginio **10b** kristalai.

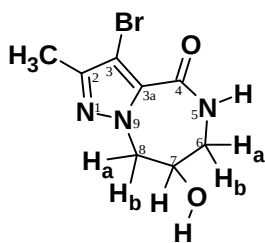
Išgaiga: 84 mg (83 %). $T_{lyd} = 223\text{--}224\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,59$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m. d.: 2,77–2,85 (m, 1H, 6-H_a), 3,16–3,25 (m, 1H, 6-H_b), 4,15 (dd, $J = 14,3, 4,0$ Hz, 1H, 8-H_a), 4,20–4,28 (m, 1H, 7-H), 4,48 (dd, $J = 14,3, 5,3$ Hz, 1H, 8-H_b), 5,48 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H, OH), 7,63 (s, 1H, 2-H), 8,44 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m. d.: 45,2 (C-6), 56,8 (C-8), 69,6 (C-7), 110,9 (C-3), 132,9 (C-3a), 137,0 (C-2), 161,4 (C-4). $^{15}\text{N BMR}$ (40 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m. d.: –268,9 (N-5), –174,3 (N-9), –69,3 (N-1). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{–1}: 3220, 3115, 2910, 1651 (C=O), 1459, 1349, 1096, 1011. **MS** m/z (%): 202 ([M+H]⁺, 100), 204 ([M+H+2]⁺, 40).

2.8.3. 7-Hidroksi-3-jod-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas (10c)



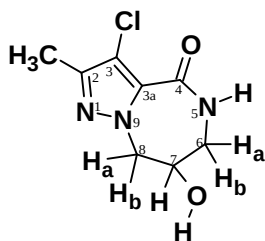
Reakcija atliekama pagal metodą A ir B, naudojamas junginys **4a**. Metodu A reakcija vykdoma 5 paras, naudojamas NIS (3 mmol). Metodu B reakcija vykdoma 3 val. Gauti baltos spalvos junginio **10c** kristalai. **Išga:** metodas A – 85 mg (58 %), metodas B – 92 mg (63 %). $T_{lyd} = 220-221\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,58$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,72–2,80 (m, 1H, 6- H_a), 3,12–3,21 (m, 1H, 6- H_b), 4,15–4,25 (m, 2H, 8- H_a , 7-H), 4,50 (dd, $J = 13,6, 4,5\text{ Hz}$, 1H, 8- H_b), 5,45 (d, $J = 3,5\text{ Hz}$, 1H, OH), 7,59 (s, 1H, 2-H), 8,38 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 45,3 (C-6), 56,4 (C-8), 61,7 (C-3), 69,7 (C-7), 137,0 (C-3a), 143,8 (C-2), 162,2 (C-4). $^{15}\text{N BMR}$ (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: –269,5 (N-5), –170,4 (N-9), –64,3 (N-1). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3209, 3114, 2935, 2884, 1680 (C=O), 1627, 1460, 1365, 977, 779. **MS** m/z (%): 294 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

2.8.4. 3-Brom-7-hidroksi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas (10d)



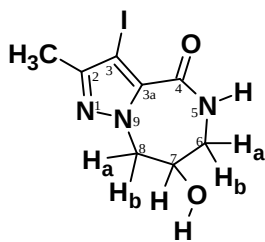
Reakcija atliekama pagal metodą A. Reakcijai naudojamas junginys **4b** ir NBS (1,5 mmol). Reakcija vykdoma 1 val. 20 min. Gauti baltos spalvos junginio **10d** kristalai. **Išga:** 120 mg (92 %). $T_{lyd} = 215-216\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,55$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,14 (s, 3H, CH_3), 2,74–2,85 (m, 1H, 6- H_a), 3,13–3,23 (m, 1H, 6- H_b), 4,09 (dd, $J = 14,3, 3,8\text{ Hz}$, 1H, 8- H_a), 4,15–4,26 (m, 1H, 7-H), 4,42 (dd, $J = 14,3, 5,3\text{ Hz}$, 1H, 8- H_b), 5,44 (d, $J = 4,2\text{ Hz}$, 1H, OH), 8,38 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 11,5 (CH_3), 45,2 (C-6), 56,4 (C-8), 69,7 (C-7), 95,4 (C-3), 134,7 (C-3a), 145,6 (C-2), 161,8 (C-4). $^{15}\text{N BMR}$ (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: –269,9 (N-5), –178,0 (N-9), –71,5 (N-1). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3442, 3224, 3095, 2943, 2906, 1660 (C=O), 1450, 1189, 1065. **MS** m/z (%): 260 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 262 ($[\text{M}+\text{H}+2]^+$, 95).

2.8.5. 3-Chlor-7-hidroksi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas (10e)



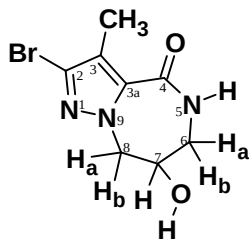
Reakcija atliekama pagal metodą A. Reakcijai naudojamas junginys **4b** ir NCS (2 mmol). Reakcija vykdoma 4 paras. Gauti baltos spalvos junginio **10e** kristalai. **Išga:** 68 mg (63 %). $T_{lyd} = 207-208\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,53$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,15 (s, 3H, CH_3), 2,78–2,87 (m, 1H, 6- H_a), 3,15–3,25 (m, 1H, 6- H_b), 4,08 (dd, $J = 14,3, 3,8\text{ Hz}$, 1H, 8- H_a), 4,17–4,26 (m, 1H, 7-H), 4,41 (dd, $J = 14,3, 5,3\text{ Hz}$, 1H, 8- H_b), 5,44 (d, $J = 4,1\text{ Hz}$, 1H, OH), 8,38 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 10,6 (CH_3), 45,2 (C-6), 56,4 (C-8), 69,6 (C-7), 109,7 (C-3), 133,1 (C-3a), 144,0 (C-2), 161,6 (C-4). $^{15}\text{N BMR}$ (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: –269,3 (N-5), –180,6 (N-9), –73,6 (N-1). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3319, 3215, 3086, 2908, 1686 (C=O), 1473, 1090, 1076, 923. **MS** m/z (%): 216 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 218 ($[\text{M}+\text{H}+2]^+$, 35).

2.8.6. 7-Hidroksi-3-jod-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas (10f)



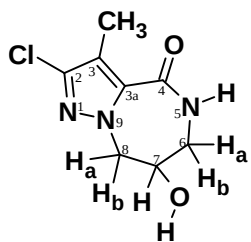
Reakcija atliekama pagal metodą A ir B, naudojamas junginys **4b**. Metodu A reakcija vykdoma 10 parų, naudojamas NIS (3 mmol). Metodu B reakcija vykdoma 1 val. Gauti baltos spalvos junginio **10f** kristalai. **Išga:** metodos A – 144 mg (94 %), metodos B – 121 mg (79 %). Skyla prie 232 °C. $R_f = 0,56$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,14 (s, 3H, CH₃), 2,73–2,83 (m, 1H, 6-H_a), 3,12–3,21 (m, 1H, 6-H_b), 4,11 (dd, $J = 14,2, 4,0$ Hz, 1H, 8-H_a), 4,16–4,23 (m, 1H, 7-H), 4,43 (dd, $J = 14,2, 5,3$ Hz, 1H, 8-H_b), 5,42 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H, OH), 8,34 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 13,3 (CH₃), 45,3 (C-6), 56,2 (C-8), 64,4 (C-3), 69,8 (C-7), 137,5 (C-3a), 149,2 (C-2), 162,4 (C-4). $^{15}\text{N BMR}$ (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: –270,1 (N-5), –174,1 (N-9), –70,3 (N-1). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{–1}: 3227, 2925, 2881, 1677 (C=O), 1630, 1464, 1203, 1072, 776. **MS** m/z (%): 308 ([M+H]⁺, 100).

2.8.7. 2-Brom-7-hidroksi-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas (10g)



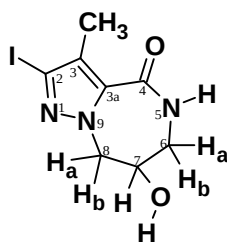
Reakcija atliekama pagal metodą A. Reakcijai naudojamas junginys **4c** ir NBS (1,5 mmol). Reakcija vykdoma 2 paras. Gauti baltos spalvos junginio **10g** kristalai. **Išga:** 99 mg (76 %). $T_{\text{lyd}} = 240\text{--}241$ °C. $R_f = 0,54$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,04 (s, 3H, CH₃), 2,77–2,87 (m, 1H, 6-H_a), 3,16–3,24 (m, 1H, 6-H_b), 4,09 (dd, $J = 14,3, 3,4$ Hz, 1H, 8-H_a), 4,18–4,25 (m, 1H, 7-H), 4,43 (dd, $J = 14,3, 5,0$ Hz, 1H, 8-H_b), 5,45 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H, OH), 8,33 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 8,8 (CH₃), 45,2 (C-6), 56,3 (C-8), 69,7 (C-7), 118,9 (C-3), 125,6 (C-3a), 135,5 (C-2), 162,8 (C-4). $^{15}\text{N BMR}$ (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: –269,4 (N-5), –175,8 (N-9), –75,0 (N-1). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{–1}: 3343, 3215, 3083, 2910, 1678 (C=O), 1377, 1192, 1095, 924, 795. **MS** m/z (%): 260 ([M+H]⁺, 100), 262 ([M+H+2]⁺, 100).

2.8.8. 2-Chlor-7-hidroksi-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas (10h)



Reakcija atliekama pagal metodą A. Reakcijai naudojamas junginys **4c** ir NCS (2 mmol). Reakcija vykdoma 6 val. Gauti baltos spalvos junginio **10h** kristalai. **Išga:** 76 mg (71 %). $T_{\text{lyd}} = 224\text{--}225$ °C. $R_f = 0,53$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). $^1\text{H BMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,05 (s, 3H, CH₃), 2,79–2,87 (m, 1H, 6-H_a), 3,17–3,25 (m, 1H, 6-H_b), 4,07 (dd, $J = 14,4, 3,8$ Hz, 1H, 8-H_a), 4,18–4,25 (m, 1H, 7-H), 4,41 (dd, $J = 14,3, 5,2$ Hz, 1H, 8-H_b), 5,46 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, OH), 8,33 (s, 1H, NH). $^{13}\text{C BMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 7,8 (CH₃), 45,3 (C-6), 56,2 (C-8), 69,7 (C-7), 116,2 (C-3), 135,6 (C-3a), 136,7 (C-2), 162,9 (C-4). $^{15}\text{N BMR}$ (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: –269,8 (N-5), –180,6 (N-9), –79,7 (N-1). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{–1}: 3329, 3212, 3083, 2915, 1680 (C=O), 1382, 1245, 1201, 1095, 924. **MS** m/z (%): 216 ([M+H]⁺, 100), 218 ([M+H+2]⁺, 32).

2.8.9. 7-Hidroksi-2-jod-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-onas (10i)



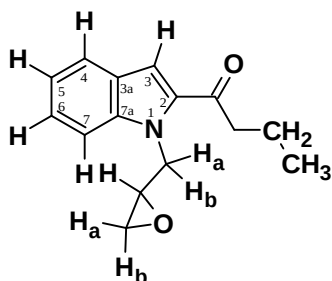
Reakcija atliekama pagal metodą B. Reakcijai naudojamas junginys **4c**. Reakcija vykdoma 6 val. Gauti baltos spalvos junginio **10i** kristalai. **Išeiga:** 74 mg (48 %). Skyla prie 259 °C. **R_f** = 0,54 (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). **¹H BMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m. d.: 2,01 (s, 3H, CH₃), 2,76–2,84 (m, 1H, 6-H_a), 3,13–3,22 (m, 1H, 6-H_b), 4,12 (dd, *J* = 14,3, 3,9 Hz, 1H, 8-H_a), 4,17–4,24 (m, 1H, 7-H), 4,44 (dd, *J* = 14,2, 5,2 Hz, 1H, 8-H_b), 5,44 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H, OH), 8,28 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m. d.: 10,7 (CH₃), 45,3 (C-6), 56,2 (C-8), 69,7 (C-7), 100,4 (C-2), 123,9 (C-3), 134,8 (C-3a), 162,8 (C-4). **¹⁵N BMR** (40 MHz, DMSO-*d*₆) δ , m. d.: –269,9 (N-5), –168,6 (N-9), –65,9 (N-1). **IR** (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{–1}: 3306, 3208, 3079, 2977, 2922, 1678 (C=O), 1473, 1354, 1194, 1092. **MS** *m/z* (%): 308 ([M+H]⁺, 100).

2.9. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1H-indol-2-karboksilatai (12a-d)

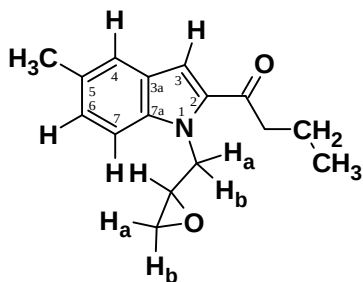
Atitinkamas etil-1H-indol-2-karboksilatas **11a-d** (0,5 mmol) ištirpinamas 2 ml abs. DMF argono atmosferoje. Į reakcijos mišinį sudedamas KOH (1,5 mmol). Po 10 min. maišymo į reakcijos mišinį sulašinamas 2-(chlormetil)oksiranas (0,75 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 40 °C temperatūroje 1 val. Mišinys praskiedžiamas distiliuotu vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na₂SO₄, filtruojami, tirpiklis nugarinamas vakuume. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant etilacetatą ir heksaną santykiu 1:8.

2.9.1. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1H-indol-2-karboksilatas (12a)



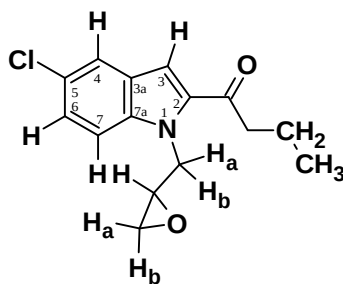
Reakcijai naudojamas junginys **11a**. Gauti baltos spalvos junginio **12a** kristalai. **Išeiga:** 89 mg (73 %). **T_{lyd}** = 47–49 °C. **R_f** = 0,29 (heksanas/etilacetatas 6/1, v/v). **¹H BMR** (400 MHz, CDCl₃) δ , m. d.: 1,41 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH₃), 2,49–2,53 (m, 1H, oks CH_aH_b), 2,77 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H, oks CH_aH_b), 3,33–3,39 (m, 1H, oks CH), 4,38 (kv, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4,56 (dd, *J* = 15,1, 5,0 Hz, 1H, NCH_aH_b), 5,03 (dd, *J* = 15,1, 2,4 Hz, 1H, NCH_aH_b), 7,14–7,18 (m, 1H, 5-H), 7,34–7,37 (m, 2H, 3-H, 6-H), 7,45–7,47 (m, 1H, 7-H), 7,66–7,68 (m, 1H, 4-H). **¹³C BMR** (101 MHz, CDCl₃) δ , m. d.: 14,5 (CH₃), 45,5 (oks CH₂), 46,2 (NCH₂), 51,6 (oks CH), 60,8 (CH₂CH₃), 110,9 (C-7), 111,1 (C-3), 121,1 (C-5), 122,7 (C-4), 125,5 (C-6), 126,1 (C-3a), 127,7 (C-2), 140,0 (C-7a), 162,3 (COO). **¹⁵N BMR** (40 MHz, CDCl₃) δ , m. d.: –250,9 (N). **IR** (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{–1}: 3064, 2974, 2928, 1713 (C=O), 1408, 1265, 1205, 1140, 1096, 744. **MS** *m/z* (%): 246 ([M+H]⁺, 100). **HRMS** (ESI) C₁₄H₁₆NO₃, *m/z* ([M+H]⁺): apskaičiuota 246,1125, rasta 246,1119.

2.9.2. Etil-5-metil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-karboksilat (12b)



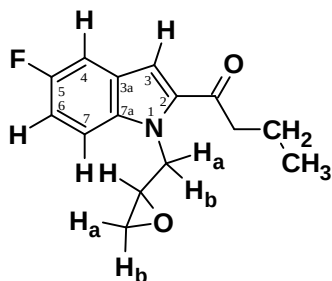
Reakcijai naudojamas junginys **11b**. Gauti baltos spalvos junginio **12b** kristalai. **Išiga**: 97 mg (75 %). $T_{\text{lyd}} = 72\text{--}74\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,27$ (heksanas/etilacetatas 6/1, v/v). **^1H BMR** (400 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2,44 (s, 3H, 5-CH₃), 2,49 (dd, $J = 4,4, 2,6$ Hz, 1H, oks CH_aH_b), 2,76 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H, oks CH_aH_b), 3,32–3,37 (m, 1H, oks CH), 4,37 (kv, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4,55 (dd, $J = 15,1, 5,0$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 4,99 (dd, $J = 15,1, 3,2$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 7,16–7,20 (m, 1H, 6-H), 7,22–7,27 (m, 1H, 3-H), 7,33–7,37 (m, 1H, 7-H), 7,42–7,48 (m, 1H, 4-H). **^{13}C BMR** (101 MHz, CDCl_3) δ , m. d: 14,5 (CH_2CH_3), 21,5 (5-CH₃), 45,5 (oks CH_2), 46,2 (NCH_2), 51,7 (oks CH), 60,7 (CH_2CH_3), 110,59 (C-7), 110,62 (C-3), 121,9 (C-4), 126,3 (C-3a), 127,5 (6-C), 127,6 (C-2), 130,4 (C-5), 138,5 (C-7a), 162,3 (COO). **^{15}N BMR** (40 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: –251,8 (N). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3048, 2976, 1706 (C=O), 1408, 1263, 1211, 1128, 1096, 763. **MS** m/z (%): 260 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). **HRMS** (ESI) $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_3$, m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): apskaičiuota 260,1281, rasta 260,1277.

2.9.3. Etil-5-chlor-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-karboksilat (12c)



Reakcijai naudojamas junginys **11c**. Gauti baltos spalvos junginio **12c** kristalai. **Išiga:** 97 mg (69 %). $T_{lyd} = 79-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,23$ (heksanas/etilacetatas 6/1, v/v). **^1H BMR** (400 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 1,42 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3), 2,48 (dd, $J = 4,4, 2,6$ Hz, 1H, Ox CH_aH_b), 2,78 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H, oks CH_aH_b), 3,32–3,38 (m, 1H, oks CH), 4,38 (kv, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4,47 (dd, $J = 15,2, 5,4$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 5,07 (dd, $J = 15,2, 2,6$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 7,25–7,26 (m, 1H, 3-H), 7,28–7,30 (m, 1H, 6-H), 7,39–7,41 (m, 1H, 7-H), 7,62–7,63 (m, 1H, 4-H). **^{13}C BMR** (101 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 14,5 (CH_3), 45,3 (oks CH_2), 46,5 (NCH_2), 51,6 (oks CH), 61,1 (CH_2CH_3), 110,3 (C-3), 112,3 (C-7), 121,7 (C-4), 125,9 (C-6), 126,8 (C-5), 126,9 (C-3a), 128,8 (C-2), 138,3 (C-7a), 162,0 (COO). **^{15}N BMR** (40 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: –250,0 (N). IR (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 2984, 2928, 1703 (C=O), 1517, 1457, 1252, 1199, 763. **MS** m/z (%): 280 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 282 ($[\text{M}+\text{H}+2]^+$, 34). **HRMS** (ESI) $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ClNO}_3$, m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): apskaičiuota 280,0735, rasta 280,0733.

2.9.4. Etil-5-fluor-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-karboksilat (12d)



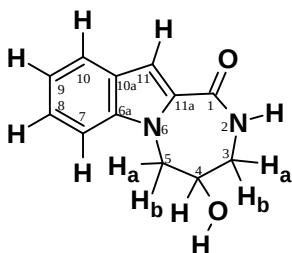
Reakcijai naudojamas junginys **11d**. Gauti baltos spalvos junginio **12d** kristalai. **Išiga**: 52 mg (39 %). $T_{lyd} = 65\text{--}66\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,19$ (heksanas/etilacetatas 6/1, v/v). **^1H BMR** (400 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3), 2,45–2,53 (m, 1H, oks CH_aH_b), 2,79 (t, $J = 4,2$ Hz, 1H, oks CH_aH_b), 3,32–3,40 (m, 1H, oks CH), 4,38 (kv, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4,47 (dd, $J = 15,2, 5,3$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 5,08 (dd, $J = 15,2, 2,4$ Hz, 1H, NCH_aH_b), 7,07–7,15 (m, 1H, 6-H), 7,24–7,33 (m, 2H, 3-H, 7-H), 7,38–7,45 (m, 1H, 4-H). **^{13}C BMR** (101 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: 14,5 (CH_3), 45,3 (oks CH_2), 46,6 (NCH_2), 51,7 (oks CH), 61,0 (CH_2CH_3), 106,7 (d, $J = 23,2$ Hz, C-7), 110,7 (d, $J = 5,1$ Hz, C-3), 112,1 (d, $J = 10,1$ Hz, C-4), 114,6 (d, $J = 27,3$ Hz, C-6), 126,1 (d, $J = 11,1$ Hz, C-3a), 129,0 (C-2), 136,7 (C-7a), 158,4 (d, $J = 238,4$ Hz, C-5), 162,0 (COO). **^{15}N BMR** (40 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: –250,9 (N). **^{19}F BMR** (376 MHz, CDCl_3) δ , m. d.: –127,7 (F). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3068, 2974, 2930,

1713 (C=O), 1527, 1266, 1246, 1177, 1091, 756. **MS** m/z (%): 264 ($[M+H]^+$, 100). **HRMS** (ESI) $C_{14}H_{15}FNO_3$, m/z ($[M+H]^+$): apskaičiuota 264,1030, rasta 264,1031.

2.10. 4-Hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onai (13a-d)

Į atitinkamą etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-karboksilatą **12a-d** (0,3 mmol) supilamas 2 M amoniakas metanolio tirpale (9 mmol). Reakcija vykdoma slėgiminėje kolbutėje 70 °C temperatūroje 6–8 val. Reakcijos mišinio tirpiklis nugarinamas vakuume. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną ir metanolį santykiu 100:5.

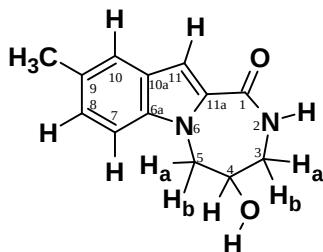
2.10.1. 4-Hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onas (13a)



Reakcijai naudojamas junginys **12a**. Gauti baltos spalvos junginio **13a** kristalai. **Išiga**: 61 mg (93 %). Skyla prie 216 °C. R_f = 0,45 (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). **1H BMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,83 (dt, J = 12,0, 5,6 Hz, 1H, 3- H_a), 3,21 (dt, J = 11,3, 5,4 Hz, 1H, 3- H_b), 4,18–4,28 (m, 2H, 5- H_a , 4-H), 4,42 (dd, J = 13,9, 4,1 Hz, 1H, 5- H_b), 5,37 (d, J = 3,8 Hz, 1H, OH), 6,93 (s, 1H, 11-H), 7,06–7,10 (m, 1H, 9-H), 7,25–7,29 (m, 1H, 8-H), 7,55–7,57 (m, 1H, 7-H), 7,62–7,64 (m, 1H, 10-H),

8,10 (s, 1H, NH). **^{13}C BMR** (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 45,6 (C-3), 48,2 (C-5), 69,5 (C-4), 105,3 (C-11), 110,5 (C-7), 119,9 (C-9), 121,6 (C-10), 123,5 (C-8), 126,0 (C-10a), 134,7 (C-11a), 137,5 (C-6a), 165,5 (C-1). **^{15}N BMR** (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: –272,6 (N-2), –249,8 (N-6). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3318, 3194, 3049, 2895, 1643 (C=O), 1549, 1461, 1407, 740. **MS** m/z (%): 217 ($[M+H]^+$, 100). **HRMS** (ESI) $C_{12}H_{13}N_2O_2$, m/z ($[M+H]^+$): apskaičiuota 217,0972, rasta 217,0969.

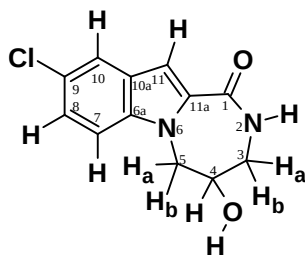
2.10.2. 4-Hidroksi-9-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onas (13b)



Reakcijai naudojamas junginys **12b**. Gauti baltos spalvos junginio **13b** kristalai. **Išiga**: 59 mg (86 %). Skyla prie 225 °C. R_f = 0,66 (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). **1H BMR** (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 2,38 (s, 3H, CH_3), 2,78–2,87 (m, 1H, 3- H_a), 3,15–3,24 (m, 1H, 3- H_b), 4,16 (dd, J = 14,3, 4,3 Hz, 1H, 5- H_a), 4,20–4,27 (m, 1H, 4-H), 4,38 (dd, J = 14,2, 4,7 Hz, 1H, 5- H_b), 5,35 (d, J = 4,1 Hz, 1H, OH), 6,83 (s, 1H, 11-H), 7,06–7,14 (m, 1H, 8-H), 7,37–7,42 (m, 1H, 10-H), 7,41–7,47 (m, 1H,

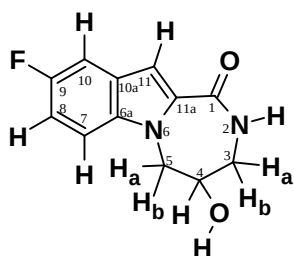
7-H), 8,05 (s, 1H, NH). **^{13}C BMR** (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: 21,0 (CH_3), 45,7 (C-3), 48,3 (C-5), 69,6 (C-4), 104,8 (C-11), 110,2 (C-7), 120,9 (C-10), 125,3 (C-8), 126,2 (C-9), 128,5 (C-10a), 134,6 (C-11a), 136,0 (C-6a), 165,6 (C-1). **^{15}N BMR** (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m. d.: –273,1 (N-2), –250,9 (N-6). **IR** (KBr) ν_{max} , cm^{-1} : 3319, 3194, 3046, 2921, 2901, 1640 (C=O), 1552, 1407, 1087, 790. **MS** m/z (%): 231 ($[M+H]^+$, 100). **HRMS** (ESI) $C_{13}H_{15}N_2O_2$, m/z ($[M+H]^+$): apskaičiuota 231,1128, rasta 231,1124.

2.10.3. 9-Chlor-4-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onas (13c)



Reakcijai naudojamas junginys **12c**. Gauti baltos spalvos junginio **13c** kristalai. **Išiga**: 63 mg (84 %). Skyla prie 210 °C. $R_f = 0,52$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2,86–2,75 (m, 1H, 3- H_a), 3,27–3,14 (m, 1H, 3- H_b), 4,29–4,16 (m, 2H, 4-H, 5- H_a), 4,43 (dd, $J = 13,8, 3,9$ Hz, 1H, 5- H_b), 5,39 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H, OH), 6,91 (s, 1H, 11-H), 7,24–7,31 (m, 1H, 8-H), 7,57–7,65 (m, 1H, 7-H), 7,68–7,73 (m, 1H, 10-H), 8,18 (s, 1H, NH). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 45,5 (C-3), 48,5 (C-5), 69,4 (C-4), 104,7 (C-11), 112,3 (7-C), 120,6 (C-10), 123,5 (C-8), 124,4 (C-9), 127,0 (C-10a), 135,9 (C-6a), 136,1 (C-11a), 165,1 (C-1). ^{15}N BMR (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: –271,5 (N-2), –248,7 (N-6). IR (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3325, 3275, 3191, 3046, 2905, 1643 (C=O), 1545, 1408, 797. MS m/z (%): 251 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 253 ($[\text{M}+\text{H}+2]^+$, 37). HRMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_2$, m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): apskaičiuota 251,0582, rasta 251,0580.

2.10.4. 9-Fluor-4-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onas (13d)

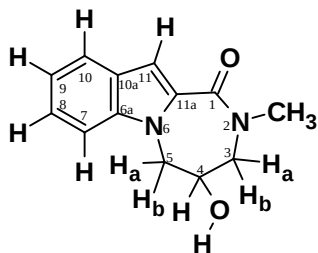


Reakcijai naudojamas junginys **12d**. Gauti baltos spalvos junginio **13d** kristalai. **Išiga**: 44 mg (63 %). Skyla prie 220 °C. $R_f = 0,55$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). ^1H BMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 2,78–2,87 (m, 1H, 3- H_a), 3,16–3,26 (m, 1H, 3- H_b), 4,16–4,30 (m, 2H, 5- H_a , 4-H), 4,43 (dd, $J = 14,0, 4,2$ Hz, 1H, 5- H_b), 5,38 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H, OH), 6,91 (s, 1H, 11-H), 7,08–7,19 (m, 1H, 8-H), 7,36–7,43 (m, 1H, 10-H), 7,56–7,63 (m, 1H, 7-H), 8,16 (s, 1H, NH). ^{13}C BMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: 45,6 (C-3), 48,5 (C-5), 69,5 (C-4), 105,0 (d, $^4J_{CF} = 5,1$ Hz, C-11), 105,8 (d, $^2J_{CF} = 23,3$ Hz, C-10), 111,9 (d, $^3J_{CF} = 9,8$ Hz, C-7), 112,1 (d, $^2J_{CF} = 26,6$ Hz, C-8), 126,1 (d, $^3J_{CF} = 10,6$ Hz, C-10a), 134,2 (C-6a), 136,3 (C-11a), 157,2 (d, $J_{CF} = 233,1$ Hz, C-9), 165,2 (C-1). ^{15}N BMR (40 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: –271,8 (N-2), –250,1 (N-6). ^{19}F BMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ , m.d.: –123,9 (F). IR (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3335, 3200, 3047, 2950, 2925, 1647 (C=O), 1548, 1408, 1203, 1087, 855, 796. MS m/z (%): 235 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100). HRMS (ESI) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FN}_2\text{O}_2$, m/z ($[\text{M}+\text{H}]^+$): apskaičiuota 235,0877, rasta 235,0876.

2.11. 4-Hidroksi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onas (14) ir 2-metil-4-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onas (15)

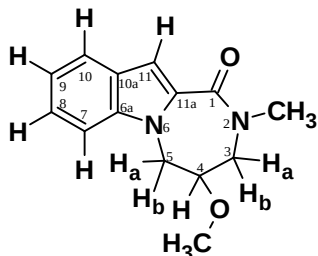
4-Hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onas **13a** (0,5 mmol) ištirpinamas 2 ml abs. DMF argono atmosferoje. Į reakcijos mišinį porcijomis sudedamas 60 % NaH (0,75 mmol). Po 10 min. maišymo į reakcijos mišinį sulašinamas MeI (0,75 mmol arba 1 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 30 °C temperatūroje 40 min. Mišinys praskiedžiamas distiliuotu vandeniu ir ekstrahuojamas etilacetatu. Organiniai sluoksniai apjungiami, džiovinami Na_2SO_4 , filtruojami, tirpiklis nugarinamas vakuume. Produktas gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant dichlormetaną ir metanolį santykiu 100:5.

2.11.1. 4-Hidroksi-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onas (14)



Reakcijai naudojama 0,75 mmol MeI. Gauti baltos spalvos junginio **14** kristalai. **Išiga:** 58 mg (51 %). $T_{lyd} = 195\text{--}196\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,53$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). **^1H BMR** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ , m. d.: 3,06–3,14 (m, 4H, 3- H_a , CH_3), 3,31–3,40 (m, 1H, 3- H_b), 4,13 (dd, $J = 13,8, 3,6\text{ Hz}$, 1H, 5- H_a), 4,36–4,49 (m, 2H, 4-H, 5- H_b), 5,46 (d, $J = 3,3\text{ Hz}$, 1H, OH), 6,91 (s, 1H, 11-H), 7,05–7,11 (m, 1H, 9-H), 7,23–7,30 (m, 1H, 8-H), 7,54–7,59 (m, 1H, 7-H), 7,60–7,66 (m, 1H, 10-H). **^{13}C BMR** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ , m. d.: 35,6 (CH_3), 47,8 (C-5), 54,0 (C-3), 69,0 (C-4), 104,9 (C-11), 110,3 (C-7), 119,9 (C-9), 121,5 (C-10), 123,4 (C-8), 126,0 (C-10a), 134,7 (C-11a), 137,0 (C-6a), 163,8 (C-1). **^{15}N BMR** (40 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ , m. d.: –276,0 (N-2), –250,2 (N-6). **IR** (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3306, 3052, 2969, 2941, 1623 (C=O), 1544, 1396, 1074, 746. **MS** m/z (%): 231 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

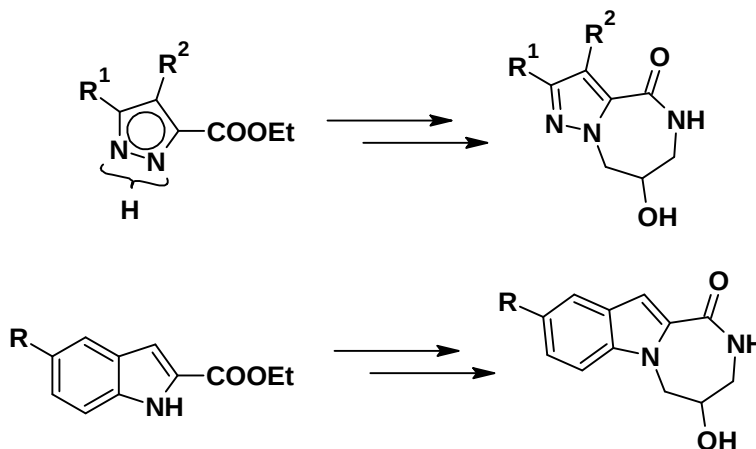
2.11.2. 2-Metil-4-metoksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onas (15)



Reakcijai naudojamas 1 mmol MeI. Gauti baltos spalvos junginio **15** kristalai. **Išiga:** 114 mg (93 %). $T_{lyd} = 139\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0,68$ (dichlormetanas/metanolis 9/1, v/v). **^1H BMR** (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ , m. d.: 3,09 (s, 3H, NCH_3), 3,21 (dd, $J = 15,0, 6,0\text{ Hz}$, 1H, 3- H_a), 3,38–3,45 (m, 4H, 3- H_b , OCH_3), 4,05–4,13 (m, 1H, 4-H), 4,31 (dd, $J = 14,8, 4,7\text{ Hz}$, 1H, 5- H_a), 4,50 (dd, $J = 14,8, 5,1\text{ Hz}$, 1H, 5- H_b), 6,92 (s, 1H, 11-H), 7,05–7,12 (m, 1H, 9-H), 7,23–7,30 (m, 1H, 8-H), 7,60–7,65 (m, 2H, 7-H, 10-H). **^{13}C BMR** (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ , m. d.: 35,4 (NCH_3), 44,4 (C-5), 50,6 (C-3), 56,3 (OCH_3), 78,7 (C-4), 105,0 (C-11), 110,3 (C-7), 120,0 (C-9), 121,6 (C-10), 123,5 (C-8), 126,0 (C-10a), 134,6 (C-11a), 137,0 (C-6a), 163,8 (C-1). **^{15}N BMR** (40 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ , m. d.: –276,8 (N-2), –251,2 (N-6). **IR** (KBr) $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 3050, 2970, 2933, 2874, 1633 (C=O), 1547, 1463, 1101, 807, 742. **MS** m/z (%): 245 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100).

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

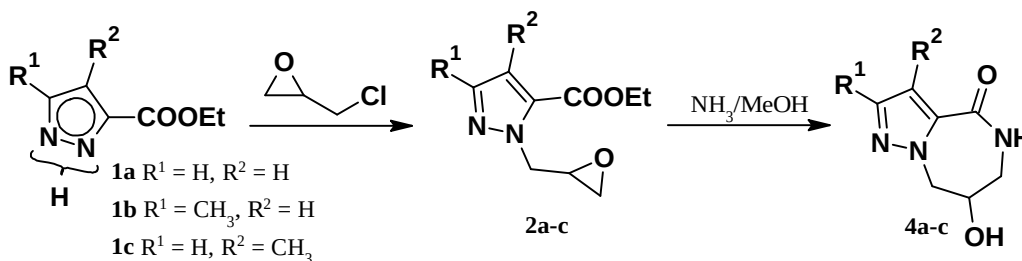
Šio darbo tikslas – iš prieinamų etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilatų ir etil-1*H*-indol-2-karboksilatų gauti naujus 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono ir 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono darinius (**3.1 schema**).



3.1 schema. Naujų su 1,4-diazepinonais kondensuotųjų pirazolo ir indolo darinių sintezės planas

3.1. 5,6,7,8-Tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono darinių sintezė

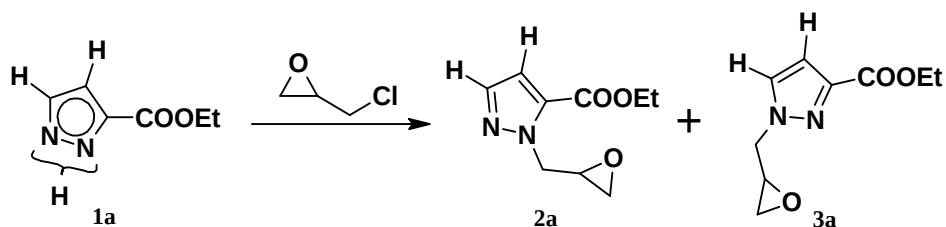
Kondensuotųjų pirazolo-1,4-diazepin-4-ono darinių sintezė atlikta per dvi stadijas (**3.2 schema**). Pirmiausia, vykdytas etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilatų **1a-c** *N*-alkilinimas 2-(chlormetil)oksiranu. Po to, susidariusieji tarpiniai etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatai **2a-c** veikti amoniaku metanolio tirpale, ir gauti 7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-onai **4a-c**.



3.2 schema. 5,6,7,8-Tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono darinių sintezė

3.1.1. Etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilatų *N*-alkilinimas ir geriausių sąlygų parinkimas

Yra žinoma, kad pirazolams būdinga *N,N*-prototropinė tautomerija – tai tautomerijos rūšis, kuriai būdingas protono pernešimas tarp dviejų, skirtingose padėtyse esančių, azoto atomų. Pasikeitusi vandenilio atomo padėtis tarp dviejų azoto atomų pirazolo žiede lemia struktūros bei pirazolo žiedo anglies atomų C3 ir C5 numeracijos pokyčius [71]. Dėl šios tautomerijos, atliekant etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilato **1a** *N*-alkilinimą, susidaro dviejų izomerų – etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilato **2a** ir etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-karboksilato **3a** – mišinys (**3.3 schema**).



3.3 schema. Etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilato **1a** *N*-alkilinimas 2-(chlormetil)oksiranu

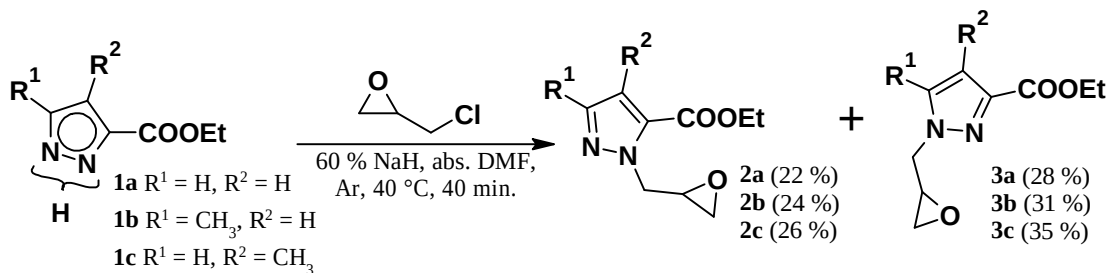
Siekiant gauti tik vieną tikslinį izomerą **2a**, atliktas etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilato **1a** *N*-alkilinimo 2-(chlormetil)oksiranu geriausių sąlygų parinkimas (**3.1 lentelė**). Pirmiausia, pirazolo alkilinimui kaip bazė naudotas Cs₂CO₃, ir reakcijos mišinys kaitintas mišinio virimo temperatūroje (apie 82 °C) 2 val. [72]. Tikslinio izomero **2a** susidarė tik 21 %, o šalutinio **3a** – 35 %. Kadangi reakcijoje gaunamas didesnis kiekis šalutinio izomero, nuspręsta pakeisti tirpiklį iš ACN į DMF, ir reakciją vykdyti žemesnėje temperatūroje [72] – 50 °C. Antruoju bandymu junginiai gauti panašiomis išeigomis: junginio **2a** išeiga – 22 %, o junginio **3a** – 27 %. Tirpiklio pakeitimas didelės įtakos neturėjo, išeiga nereikšmingai padidėjo, todėl buvo nuspręsta keisti bazę. Trečiajame bandyme Cs₂CO₃ bazė pakeista į NaH [73], ir reakcijos mišinys kaitintas DMF tirpiklyje 40 °C temperatūroje 40 min. Reakcijoje vis tiek susidarė izomerų **2a** ir **3a** mišinys beveik tokiu pačiu santykiu kaip ir naudojant Cs₂CO₃ bazę antrajame eksperimente. Ketvirtajame bandyme pirazolo **1a** *N*-alkilinimas atliktas baze naudojant K₂CO₃ DMF tirpiklyje [74] 40 °C temperatūroje. Rezultatai nedaug skyrėsi nuo trijų pirmųjų bandymų, junginio **2a** susidarė 20 %, o junginio **3a** – 25 %. Penktajame eksperimente išbandyta dar viena bazė – KOH [75]. Reakcija vykdyta DMF tirpiklyje 40 min. Junginio **2a** gauta tik 12 %, o junginio **3a** – 27 %. Nustatyta, kad naudojant Cs₂CO₃, NaH ir K₂CO₃ bazes parinktomis sąlygomis, izomero **2a** gaunami panašūs kiekiai, o naudojant KOH – mažesnis kiekis. Šeštajame bandyme reakcija atlikta be tirpiklio, esant NaH bazei bei junginį **1a** tirpinant 2-(chlormetil)oksirano pertekliuje. Šis metodas labiausiai nepasiteisino, kadangi kaip pagrindinis produktas gautas šalutinis izomeras **3a** 42 % išeiga, o norimo izomero **2a** susidarė tik 1 %.

3.1 lentelė. Etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilato **1a** *N*-alkilinimo reakcijos bandymų sąlygos

Eksperimento nr.	Epichlorhidrino kiekis, ekv.	Bazė	Tirpiklis	Temperatūra, °C	Trukmė	Išeiga, %	
						2a	3a
1	2,6	Cs ₂ CO ₃ (1,5 ekv.)	ACN	Mišinio virimo temperatūra	2 val.	21	35
2	5	Cs ₂ CO ₃ (1,5 ekv.)	DMF	50	2 val.	22	27
3	1,5	NaH (1 ekv.)	DMF	40	40 min.	22	28
4	5	K ₂ CO ₃ (1,5 ekv.)	DMF	40	5 val.	20	25
5	1,5	KOH (3 ekv.)	DMF	40	40 min.	12	27
6	30	NaH (1,3 ekv.)	-	40	50 min.	1	42

Pirmųjų keturių eksperimentų rezultatai tarpusavyje skyrėsi nežymiai, visais atvejais gaunamas didesnis kiekis šalutinio izomero **3a** lyginant su tiksliniu izomeru **2a**. Išbandytais sąlygomis reakcija nevyksta selektyviai. Kadangi šių keturių bandymų rezultatai skiriasi nereikšmingai, nuspręsta kitus pirazolo darinius **1b-c** alkilinti epichlorhidrinu pagal trečiojo eksperimento sąlygas, reakciją vykdant DMF tirpiklyje 40 °C temperatūroje 40 min., esant 1,5 ekv. 2-(chlormetil)oksirano ir 1 ekv. NaH. Šiomis sąlygomis produktas **2a** gaunamas greičiausiai, nereikalauja aukštos

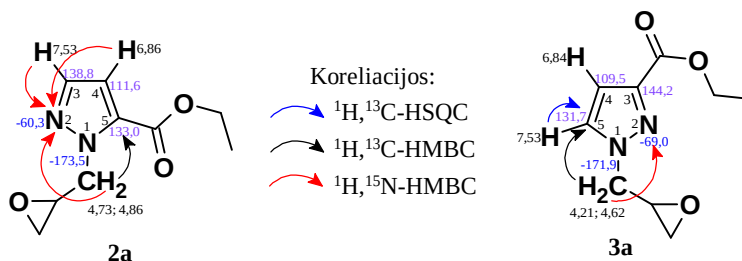
temperatūros, naudojamas mažiausias kiekis 2-(chlormetil)oksirano (1,5 ekv.) ir bazės (1 ekv. NaH). Atlikus junginių **1a-c** *N*-alkilinimą parinktomis sąlygomis, susidarė tiksliniai produktai **2a-c** ir šalutiniai produktai **3a-c** (**3.4 schema**).



3.4 schema. Etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilatų **1a-c** *N*-alkilinimas

Gauti izomerai **2a-c** ir **3a-c** gryninti ekstrakcijos ir kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilacetatą ir heksaną. Dėl junginių **2a-c** ir **3a-c** nestabilumo chromatografiniame gryninime gautos nedidelės produktų išeigos. Literatūroje žinomi atvejai, kai dėl nestabilaus oksirano žiedo yra negalimas kolonėlinės chromatografijos gryninimas [76]. Manoma, kad ir šiuo atveju oksirano žiedas yra nestabilus, ir dalis junginio skyla kolonėlinės chromatografijos gryninimo metu. Junginių **2a-c** ir **3a-c** struktūra patvirtinta atlikus MS, HRMS spektrometrijos bei BMR, IR spektroskopijos tyrimus.

Izomerų **2a** ir **3a** struktūros nustatytos remiantis ^1H , ^{13}C -HSQC (angl. *heteronuclear single quantum correlation experiment*), ^1H , ^{13}C -HMBC (angl. *heteronuclear multiple bond correlation spectroscopy*) ir ^1H , ^{15}N -HMBC BMR spektrų duomenimis (**3.1 pav.**). Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilato **2a** ^1H , ^{13}C -HMBC BMR spektre stebima NCH_aH_b protonų, esančių ties 4,73 ir 4,86 m. d., 3-ių ryšių sąveika su anglies atomu C-5 ties 133 m. d., kuris ^1H , ^{13}C -HSQC spektre neturi sąveikos su protonu. O etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-karboksilato **3a** ^1H , ^{13}C -HMBC spektre stebima NCH_aH_b protonų, esančių ties 4,21 ir 4,62 m. d., 3-ių ryšių sąveika su anglies atomu C-5 ties 131,7 m. d., kuris ^1H , ^{13}C -HSQC spektre turi sąveiką su 5-H padėtyje esančiu protonu ties 7,53 m. d. Tikslinio produkto **2a** ^1H , ^{15}N -HMBC BMR spektre azoto atomas N-2 ties –60,2 m. d. turi koreliaciją su pirazolo žiedo protonais 3,4-H, esančiais atitinkamai ties 7,53 ir 6,86 m. d., o šalutinio produkto **3a** ^1H , ^{15}N -HMBC spektre azoto atomas N-2 ties –68,9 nekoreliuoja su pirazolo žiedo protonais 4,5-H, esančiais atitinkamai ties 6,84 ir 7,53 m. d. Analogiškai nustatytos izomerų **2b-c** ir **3b-c** struktūros.

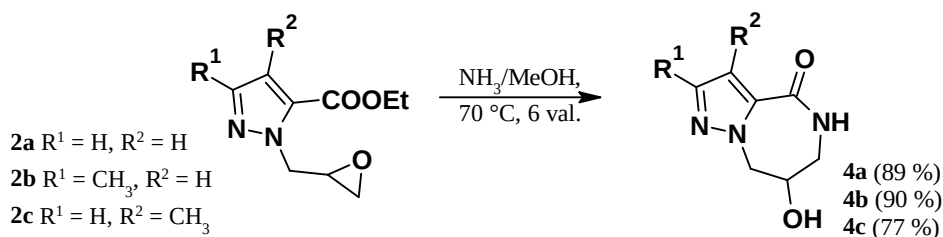


3.1 pav. Atrinktos izomerų **2a** ir **3a** ^1H , ^{13}C -HSQC, ^1H , ^{13}C - ir ^1H , ^{15}N -HMBC BMR koreliacijos

3.1.2. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatų reakcija su amoniaku

Gauti etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatai **2a-c** toliau veikti amoniaku metanolyje siekiant gauti 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-onus **4a-c** (**3.5 schema**).

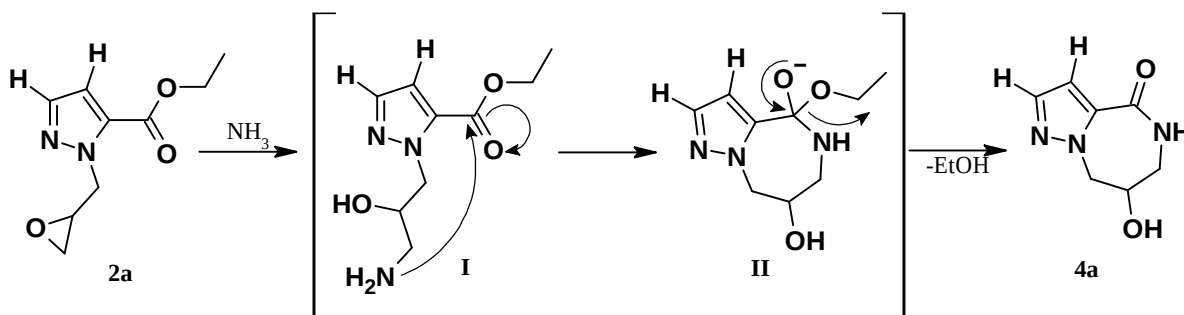
Junginiai **4a-c** gryninti kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną ir metanolį.



3.5 schema. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatų **2a-c** reakcija su amoniaku

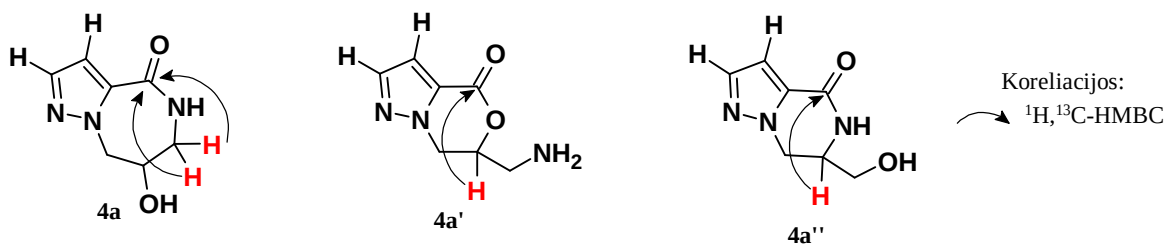
Mokslinėje literatūroje rašoma, kad dėl didelio epoksido žiedo įtempimo, jie yra linkę į atsidarymo reakcijas su įvairiais nukleofilais. Bazinėmis sąlygomis nukleofilo ataka epoksido žiede vyksta prie mažiau pakeisto anglies atomo. Šis žiedo atsidarymas vyksta pagal S_N2 nukleofilinės pakaitų reakcijos mechanizmą [77]. Kitame straipsnyje nurodoma, kad aminorai, kaip nukleofilai, yra linkę atakuoti elektrofilinius etilesterių karbonilgrupės anglies atomus. Šios nukleofilinės atakos metu susiformuoja tarpiniai junginiai, nuo kurių atskilus etoksigrūpei, susidaro norimi produktai [78].

Remiantis moksliniais straipsniais [77, 78], pateikiamas numanomas reakcijos mechanizmas tarp etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilato **2a** ir amoniako (**3.6 schema**). Junginiui **2a** reaguojant su amoniaku metanolyje, įvyksta amoniako nukleofilinė ataka, oksirano žiedas atsidaro, ir susidaro tarpinis neišskiriamas junginys **I**. Sekant reakciją plonasluoksnės chromatografijos būdu jokių tarpinių junginių nepavyko pastebėti, todėl manoma, kad iš karto vyksta susidariusio pirminio amino **I** ciklizacijos reakcija. Nukleofilinio pirminio amino **I** azoto atomas atakuoja elektrofilinį etilesterio anglies atomą, susiformuoja tarpinis junginys **II**, nuo kurio atskilus etanolio molekulei, gaunamas tikslinis 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-onas **4a**.



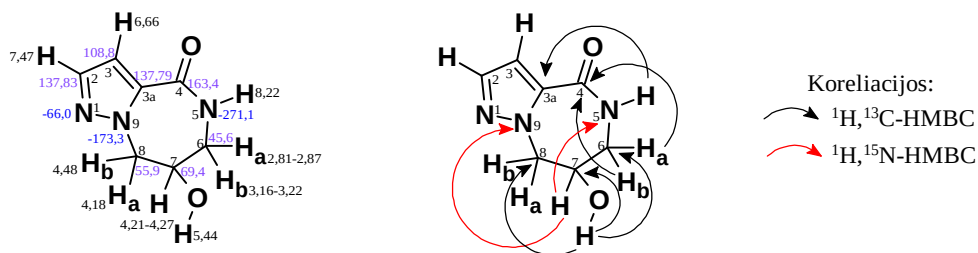
3.6 schema. Numanomas pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono sistemos susidarymo mechanizmas

Susidariusių junginių **4a-c** struktūra patvirtinta atlikus MS, HRMS spektrometrijos bei BMR, IR spektroskopijos tyrimus. Teoriškai galimas trijų skirtingų produktų **4a**, **4a'** ir **4a''** susidarymas (**3.2 pav.**). Hidroksigrupė, kaip ir aminogrupė, yra nukleofilinė todėl, remiantis moksliniu straipsniu [79], atliekant junginio **2a** ciklizaciją, galima būtų tikėtis dviejų skirtingų izomerų: septynnario laktamo **4a** ir šešianario laktono **4a'** susidarymo. Teoriškai taip pat galima tikėtis ir junginio **4a''** susidarymo, jeigu amoniako nukleofilinė ataka vyktų prie junginio **2a** labiau pakeisto anglies atomo epoksido žiede [77].



3.2 pav. Teoriškai galimų produktų **4a**, **4a'** ir **4a''** struktūros

Išanalizavus ^1H , ^{13}C -HSQC, ^1H , ^{13}C -HMBC ir ^1H , ^{15}N -HMBC BMR spektrus patvirtinta, kad reakcijoje susiformavo tik vienas izomeras **4a**, turintis 1,4-diazepino žiedą (**3.3 pav.**). Produkto ^1H , ^{13}C -HMBC BMR spektre fiksuojami dviejų protonų 6- H_a ir 6- H_b , esančių atitinkamai ties 2,81–2,87 ir 3,16–3,22 m. d., sąveika per tris ryšius su anglies atomu C-4, esančiu ties 163,4 m. d. Šių dviejų protonų sąveika su karbonylgrupės anglimi patvirtina izomero **4a** susidarymą. Lyginant pradinio junginio **2a** ^1H BMR spektrą su produkto **4a** ^1H BMR spektru, junginio **4a** spektre nebefiksuojami etilgrandinėlių protonai. Junginio **4a** ^1H , ^{13}C -HMBC BMR spektre stebima NH protono, esančio ties 8,22 m. d., sąveika per tris ryšius su anglies atomu C-3a, esančiu ties 137,79 m. d., bei OH protono, esančio ties 5,44 m. d., koreliacija su anglies atomais C-6,7,8, esančiais atitinkamai ties 45,6, 69,4 ir 55,9 m. d. ^1H , ^{15}N -HMBC BMR spektre stebima 7-H protono, esančio ties 4,21–4,27 m. d., sąveika per tris ryšius su azoto atomais N-5 ir N-9, esančiais atitinkamai ties –271,1 ir –173,3 m. d.

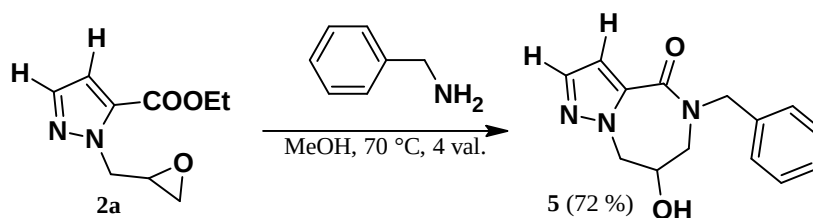


3.3 pav. Atrinktos junginio **4a** ^1H , ^{13}C - ir ^1H , ^{15}N -HMBC BMR koreliacijos

3.1.3. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1H-pirazol-5-karboksilato reakcijos su aminais

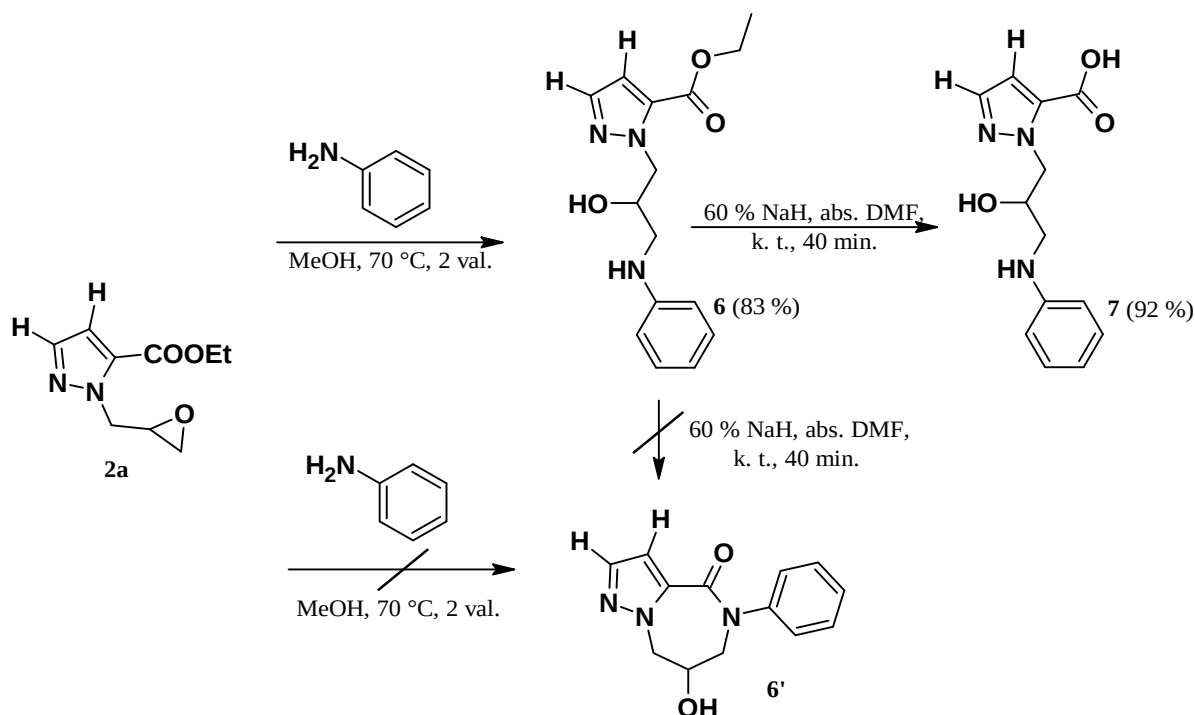
Norint gauti *N*-pakeistus 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono sistemą turinčius junginius, ištirta etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilato **2a** reakcija su aminais: benzilaminu ir anilinu.

Junginys **2a** reaguoja su benzilaminu, oksirano žiedas atsidaro, įvyksta ciklizacija, ir susiformuoja kondensuotąją sistemą turintis 5-benzil-7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-onas **5** (**3.7 schema**).



3.7 schema. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilato **2a** reakcija su benzilaminu

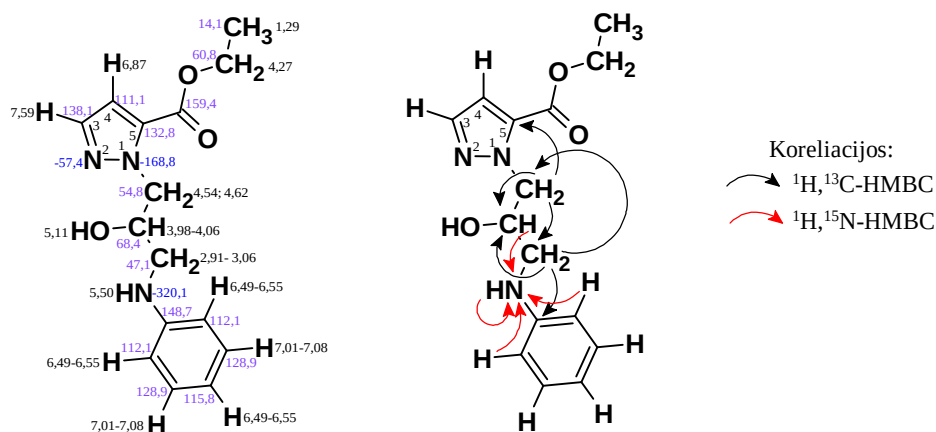
Analogiškomis sąlygomis junginį **2a** paveikus anilinu, ciklinė sistema **6'** nesusidaro, įvyksta oksirano žiedo atsidarymas be tolimesnės ciklizacijos. Susiformuoja etil-1-(3-anilino-2-hidroksipropil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatas **6** (**3.8 schema**). Literatūroje rašoma, kad alifatiniai aminai pasižymi didesniu nukleofiliškumu nei aromatiniai aminai, tokie kaip anilinas [80]. Todėl daroma prielaida, kad ciklizacija neįvyksta, nes prisijungusiai aminogrupei trūksta nukleofiliškumo, ir negali vyksti nukleofilinė esterio grupės karbonilinio anglies atomo ataka. Pagal mokslinėje literatūroje [79, 81] aprašytą metodiką, junginys **6** veiktas NaH, siekiant padidinti aminogrupės nukleofiliškumą ir gauti tikslinį ciklinį produktą. Tačiau ciklinis junginys **6'** nesusidarė, įvyko junginio **6** hidrolizė, ir gauta 1-(3-anilino-2-hidroksipropil)-1*H*-pirazol-5-karboksirūgštis **7** (**3.8 schema**). Reakcija vykdyta argono atmosferoje, tačiau manoma, kad reakcijoje nebuvo išlaikytos pakankamai inertinės sąlygos, todėl pateko vandens į reakcijos mišinį ir įvyko junginio **6** hidrolizė. Užtenka net ir nedidelių pėdsakų vandens, kad NaH būtų paverstas į NaOH, kuris skatina esterių hidrolizę iki rūgščių [82].



3.8 schema. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-karboksilato **2a** reakcija su anilinu

Susidarę junginiai **5**, **6**, **7** gryninti kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant dichlormetaną ir metanolį. Jų struktūra patvirtinta atlikus MS spektrometrijos bei BMR, IR spektroskopijos tyrimus.

Junginio **6** ^1H , ^{13}C -HMBC BMR spektre (**3.4 pav.**) stebima NCH_aH_b protonų, esančių ties 4,54 ir 4,62 m. d., sąveika su anglies atomais NHCH_2 , C-5 ir CHOH , esančiais atitinkamai ties 47,1, 132,8 ir 68,4 m. d. Šiame spektre taip pat fiksuojama protonų NHCH_2 ties 2,91–3,06 m. d. sąveika su anglies atomais NCH_2 , Ph C-1 ir CHOH , esančiais atitinkami ties 54,8, 148,7 ir 68,4 m. d. ^1H , ^{15}N -HMBC BMR spektre stebima NH azoto atomo ties –320,1 m. d. sąveika su Ph 2,6-H, NH ir CHOH protonais atitinkamai prie 6,49–6,55, 5,50 ir 3,98–4,06 m. d.



3.4 pav. Atrinktos junginio **6** $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ - ir $^1\text{H}, ^{15}\text{N}$ -HMBC BMR koreliacijos

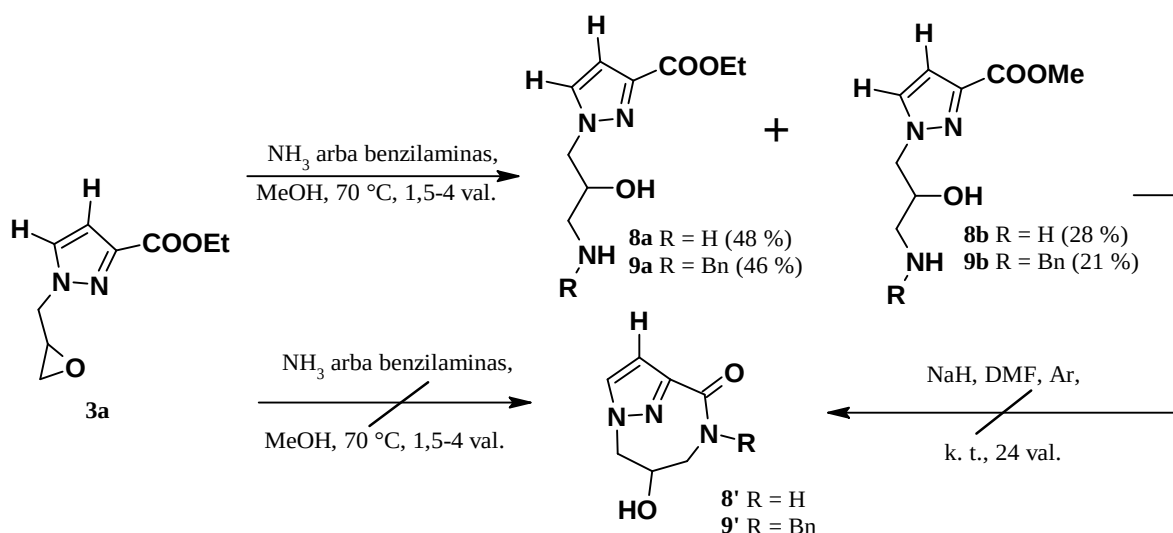
Junginio **7** susidarymą patvirtina ^1H BMR spektras, kuriame nebefiksuojami pradinės medžiagos **6** etilgrandinėlių protonų signalai. Karboksirūgšties susidarymą papildomai patvirtina LC/MS rezultatai. Junginį **7** praleidus per skysčių chromatografinę-masių spektrometrinę sistemą, spektre ties išėjimo laiku 5,4 min. fiksuojamas teigiamai jonizuotas produkto **7** molekulinis jonas – 262 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

3.1.4. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-karboksilato reakcija su amoniaku ir benzilaminu

Siekiant išsiaiškinti, ar šalutiniai *N*-alkilinti izomerai **3a-c** gali ciklizuoti į pirazolo[1,2-*a*][1,2,5]triazocino sistemą turinčius junginius **8'** ir **9'**, atlikta junginio **3a** reakcija su amoniaku ir benzilaminu (**3.9 schema**).

Reakcijoje su amoniaku susidaro etil-1-(3-amino-2-hidroksipropil)-1*H*-pirazol-3-karboksilato **8a** ir metil-1-(3-amino-2-hidroksipropil)-1*H*-pirazol-3-karboksilato **8b** mišinys (**3.9 schema**). Oksirano žiedas atsidaro, tačiau neįvyksta ciklizacija. Oksirano žiedo atsidarymas vyksta pagal $\text{S}_{\text{N}}2$ nukleofilinės pakaitų reakcijos mechanizmą, amoniako nukleofilinė ataka vyksta prie mažiau pakeisto anglies atomo. Nesusidarius tikslinei kondensuotajai sistemai, amoniakas pakeistas pirminiu aminu benzilaminu. Vykdam reakciją tarp junginio **3a** ir benzilamino, tikslinė kondensuotoji sistema vis tiek nesusidaro, oksirano žiedas atsidaro, tačiau ciklizacija neįvyksta ir susidaro etil-1-[3-(benzilamino)-2-hidroksipropil]-1*H*-pirazol-3-karboksilato **9a** ir metil-1-[3-(benzilamino)-2-hidroksipropil]-1*H*-pirazol-3-karboksilato **9b** mišinys (**3.9 schema**). Manoma, kad karboksi- ir aminogrupės fragmentai yra per daug nutolę vienas nuo kito, kad susidarytų 1,2,5-triazocino žiedas.

Siekiant ciklizuoti junginius **8a-b** ir **9a-b** į kondensuotąją sistemą turinčius junginius **8'** ir **9'**, junginių **8a-b** ir **9a-b** mišiniai veikti NaH baze argono atmosferoje (**3.9 schema**) pagal mokslinėje literatūroje [79, 81] aprašytą metodiką. Tačiau tikslinių produktų aptikti nepavyko, sekant reakciją plonasluoksnės chromatografijos būdu bei remiantis LC/MS gautais duomenimis.

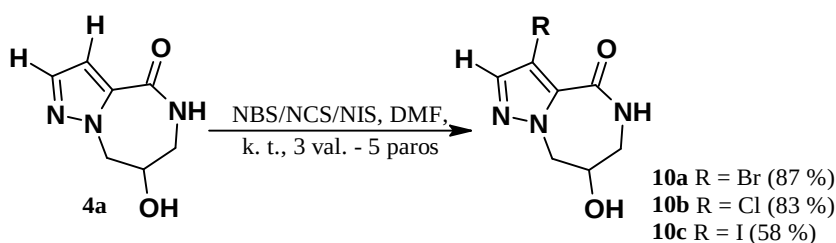


3.9 schema. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-karboksilato **3a** reakcija su amoniaku ir benzilaminu

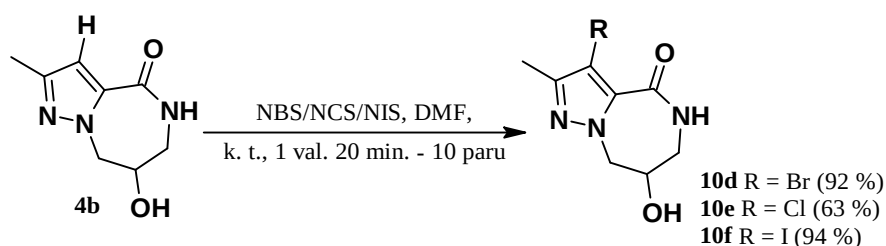
Reakcijose susidaro neatskiriami etil- **8a**, **9a** ir metilesterių **8b**, **9b** mišiniai, kurie gryninti kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną ir metanolį. Yra žinoma, kad esteriai su alkoholiais gali dalyvauti transesterifikacijos reakcijoje. Ši reakcija yra pusiausvyroji [83]. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-karboksilatui **3a** reaguojant su amoniaku ar benzilaminu metanolyje, ne tik atsidaro oksirano žiedas ir prisijungia aminas, bet ir įvyksta dalies etilesterio transesterifikacijos reakcija su MeOH, gaunamas metilesteris. Susidariusių junginių **8a-b** ir **9a-b** mišinių struktūra patvirtinta atlikus MS spektrometrijos bei BMR spektroskopijos tyrimus.

3.1.5. 7-Hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono darinių halogeninimas

Siekiant praplėsti tyrimą, susintetinti 7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-onai **4a-c** halogeninti su *N*-brom-, *N*-chlor- ir *N*-jodsukcinimidais. Reakcija vykdyta kambario temperatūroje DMF tirpiklyje pagal literatūroje žinomas sąlygas [84]. Pirazolas turi du azoto atomus, dėl kurių sumažėja elektroninis tankis žiedo trečioje C-3 ir penktoje C-5 padėtyse. Todėl ketvirtoje padėtyje esantis anglies atomas C-4 lengviausiai reaguoja su elektrofilais [85]. Pirazolai gali būti brominami, chlorinami ir jodinami agentais, tokiais kaip elektrofiliniai NBS, NCS ir NIS. Pirmiausia, halogeninimas vyksta ketvirtoje žiedo padėtyje ir tik po to kitose pirazolo žiedo padėtyse [86]. Norint gauti 3- arba 5-halogenpakeistus pirazolų darinius reikia, kad ketvirtoji žiedo padėtis būtų užimta [87]. Dėl elektronų pasiskirstymo pirazolo žiede, halogeninant 7-hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-oną **4a** (**3.10 schema**) ir 7-hidroksi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-oną **4b** (**3.11 schema**), halogeninimas vyksta į ketvirtąją pirazolo žiedo padėtį (halogeninasi pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono sistemos anglies atomas C-3).

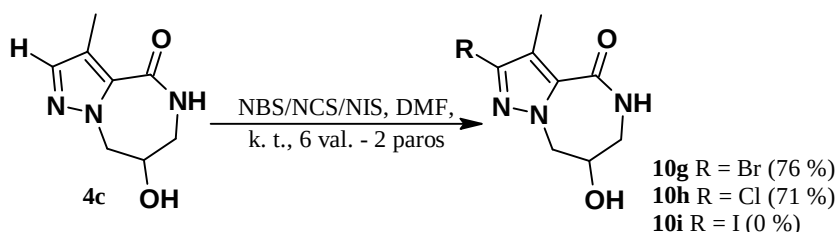


3.10 schema. 7-Hidroksi-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono **4a** halogeninimas



3.11 schema. 7-Hidroksi-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono **4b** halogeninimas

Halogeninant 7-hidroksi-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-oną **4c** – halogeninimas vyksta į trečiąją pirazolo žiedo padėtį (halogeninasi pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono sistemos anglies atomas C-2), kadangi ketvirtoji padėtis yra užimta, o laisva yra tik trečioji (**3.12 schema**).



3.12 schema. 7-Hidroksi-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono **4c** halogeninimas

Pastebėta, kad reakcijos su NBS vyksta greičiau nei su NCS ir NIS, taip yra dėl to, kad NBS yra reaktyvesnis elektrofilinis halogeno šaltinis nei NCS ir NIS [88].

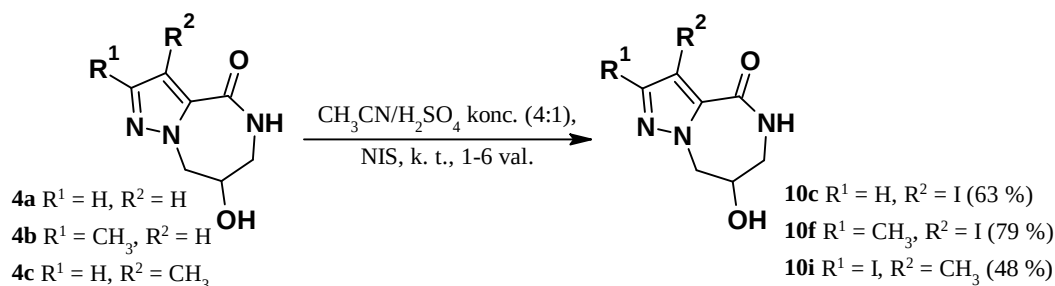
Vykdam jodinimą su *N*-jodsukcinimidu DMF tirpiklyje kambario temperatūroje junginys **10i** nesusidaro. Reakcijos laikas ilgintas, didintas NIS ekvivalentų kiekis iki 10, didinta temperatūra iki 50 °C, tačiau junginys **10i** vis tiek šiomis sąlygomis nesusiformavo. Dėl to išbandytos kitos jodinimo sąlygos, norint gauti 7-hidroksi-2-jod-3-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-oną **10i** (**3.2 lentelė**).

Antrajame bandyme junginys **4a** jodintas literatūroje aprašytais sąlygomis [81]. Junginys veiktas I₂ ir KOH baze DMF tirpiklyje kambario temperatūroje. Šiomis sąlygomis produkto neaptikta net ir po ilgo reakcijos vykdymo laiko. Trečiajame bandyme jodinta kambario temperatūroje NIS reagentu, esant CH₃CN/H₂SO₄ (konc.) (4:1) mišiniui [89]. Šiomis sąlygomis produktas **10i** gaunamas po 6 val. 48 % išeiga.

3.2 lentelė. Junginio **10i** jodinimo sąlygų parinkimas

Eksperimento nr.	Jodinimo agentas	Aktyvatorius	Tirpiklis	Trukmė	Išeiga, %
1	NIS (10 ekv.)	-	DMF	48 val.	0
2	I ₂ (1,5 ekv.)	KOH (3 ekv.)	DMF	48 val.	0
3	NIS (2,5 ekv.)	H ₂ SO ₄ konc.	CH ₃ CN	6 val.	48

Šios jodinimo sąlygos taip pat pritaikytos junginių **4a-c** jodinimui. Gauti junginiai **10c**, **10f** ir **10i** (**3.13 schema**).

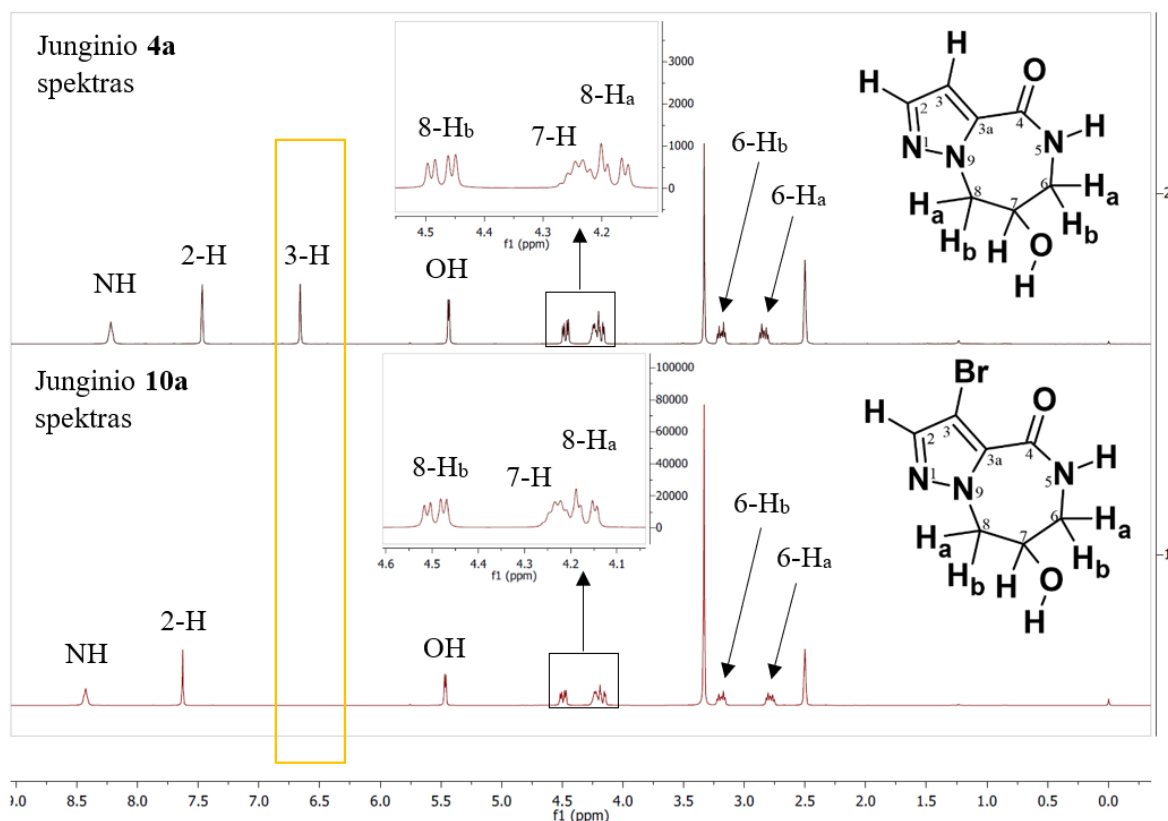


3.13 schema. Junginių **4a-c** jodinimas NIS, esant $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{SO}_4$ konc. (4:1) mišiniui

Jodinimas *N*-jodsukcinimidu $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{SO}_4$ (konc.) (4:1) mišinyje vyksta daug greičiau nei DMF tirpiklyje. Manoma, kad rūgštis šioje reakcijoje atlieka aktyvatoriaus vaidmenį. Žinoma, kad *N*-jodsukciniminas su įvairiais rūgštiniais katalizatoriais pagreitina elektrofilinio jodinimo reakcijas bei pagerina regioselektyvumą [90].

N-Brom-, *N*-clor- ir *N*-jodsukcinimidai anksčiau daugiau buvo žinomi kaip radikaliniai pakaitų reakcijų brominimo, chlorinimo ir jodinimo agentai, tačiau pastaruosius du dešimtmečius tapo labiau žinomi kaip elektrofilinių pakaitų reakcijų agentai. Elektrofilinio pakeitimo reakcijose NBS, NCS ir NIS gali būti papildomai aktyvuojami tradiciškai pridedant Luiso rūgšties arba alternatyviau keliu pridedant nukleofilo [91]. Mokslinėje literatūroje minima, kad DMF tirpiklis kaip nukleofilas gali būti susijęs su NBS, NCS ir NIS aktyvavimu. DMF gali sudaryti koordinacinį ryšį su *N*-sukcinimido bromo, chloro arba jodo atomu ir dėl to padidinti sukcinimido anijoninį pobūdį [96]. Kitame moksliniame straipsnyje aprašoma, kad aktyvuojant *N*-jodsukcinimidą konc. H_2SO_4 , koordinuojamas sukcinimido deguonies atomas, atitraukiamas elektronų tankis nuo halogeno, taip padidinamas jodo elektrofiliskumas ir ryšio N-I poliarizacija [88].

Susidarę junginiai **10a-i** gryninti kolonėlinės chromatografijos būdu, eluentu naudojant dichlormetaną ir metanolį. Jų struktūra patvirtinta atlikus MS spektrometrijos bei BMR, IR spektroskopijos tyrimus. Pradinio junginio **4a** ^1H BMR spektre stebimi du pirazolo žiedo aromatiniai protonai 2-H ir 3-H, o halogeninto junginio **10a** ^1H BMR spektre – tik vienas 2-H protonas (**3.5 pav.**).

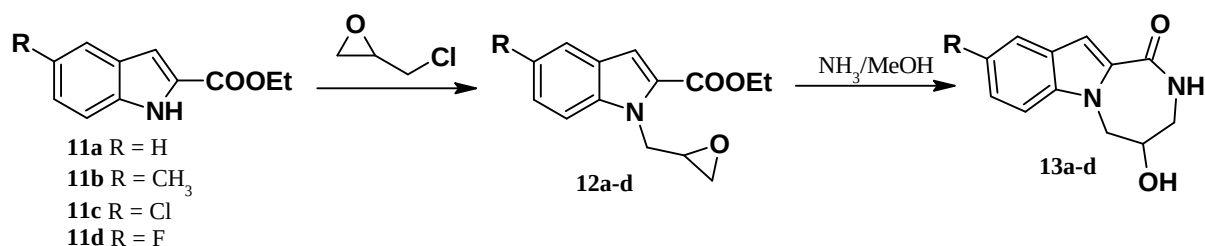


3.5 pav. Junginio **4a** ir junginio **10a** ^1H BMR spektrai

Junginių **10a-i** BMR spektrai įrodo, kad protonas yra pakeistas kitu atomu. Tačiau norint įrodyti kuriuo halogenu (chloru, bromu ar jodu) yra pakeistas protonas, papildomai reikia MS duomenų. Junginių **10a-i** masių spektruose stebimi molekuliniai jonai teigiamoje jonizacijoje $[\text{M}+\text{H}]^+$, sužinoma junginių molekulinė masė ir patvirtinama junginių struktūrą. Žinoma, kad $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ izotopų santykis yra apie 3:1, o $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$ izotopų – apie 1:1 [92]. Bromintų junginių masių spektruose stebimi du panašaus intensyvumo pikai – $[\text{M}+\text{H}]^+$ ir $[\text{M}+\text{H}+2]^+$, o junginių, turinčių chlorpakaitus, – $[\text{M}+\text{H}]^+$ pikas ir maždaug tris kartus mažesnio intensyvumo $[\text{M}+\text{H}+2]^+$ pikas. Pavyzdžiui, junginys **10a** turi brompakaitą, todėl jo masių spektre teigiamoje jonizacijoje stebimi du panašaus intensyvumo pikai – 246 ir 248. Analogiški rezultatai stebimi kitų halogenintų junginių **10b-i** spektruose.

3.2. 2,3,4,5-Tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono darinių sintezė

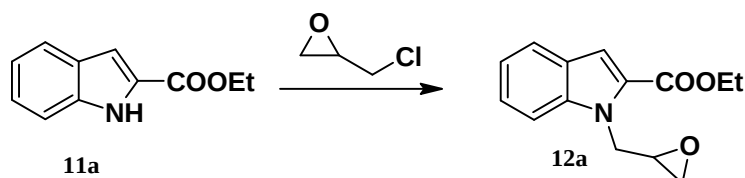
Analogiška dviejų stadijų sintezės metodika pritaikyta sintetinant 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono sistemą turinčius junginius (**3.14 schema**). Pirmiausia, etil-1*H*-indol-2-karboksilatai **11a-d** *N*-alkilinti 2-(chlormetil)oksiranu. Susidarę etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-karboksilatai **12a-d** veikti amoniaku metanolio tirpale, siekiant gauti 4-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onus **13a-d**.



3.14 schema. 2,3,4,5-Tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono darinių sintezė

3.2.1. Etil-1*H*-indol-2-karboksilatų *N*-alkilinimas ir geriausių sąlygų parinkimas

Sintezė pradėta etil-1*H*-indol-2-karboksilato **11a** alkiliniu (3.15 schema) tokiomis pat sąlygomis kaip ir sintetinant etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatus **2a-c** iš etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilatų **1a-c**. Reakcijai naudota NaH bazė, DMF tirpiklis ir 40 °C temperatūra. Pastebėta, kad etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-karboksilatas **12a** gaunamas nedidele 53 % išeiga. Todėl nuspręsta išbandyti kitas etil-1*H*-indol-2-karboksilato **11a** alkilinimo sąlygas, siekiant gauti didesnę produkto **12a** išeigą (3.3 lentelė).



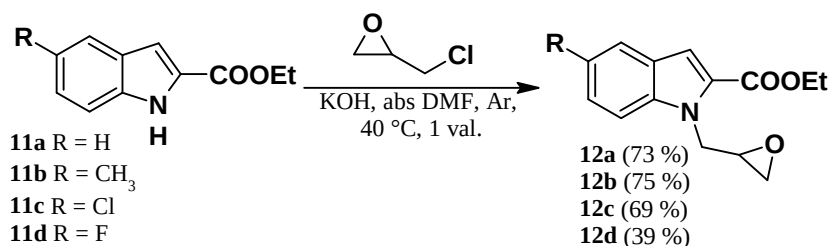
3.15 schema. Etil-1*H*-indol-2-karboksilato **11a** *N*-alkilinimas 2-(chlormetil)oksiranu

Antrajame eksperimente DMF tirpiklis pakeistas į DMSO [93], kiti parametrai nekeisti. Produkto **12a** išeiga padidėjo nežymiai, iki 59 %. Trečiajame bandyme nuspręsta pakeisti bazę. Reakcija atlikta baze naudojant K₂CO₃ DMF tirpiklyje 90 °C temperatūroje [94]. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-karboksilato **12a** išeiga šiek tiek padidėjo iki 63 %. Ketvirtojo bandymo metu reakcija atlikta baze naudojant KOH DMF tirpiklyje [95] 40 °C temperatūroje. Gauta produkto **12a** didžiausia 73 % išeiga ir mažiausia 1 val. reakcijos trukmė lyginant su kitais trimis eksperimentais.

3.3 lentelė. Etil-1*H*-indol-2-karboksilato **11a** *N*-alkilinimo reakcijos sąlygų parinkimas

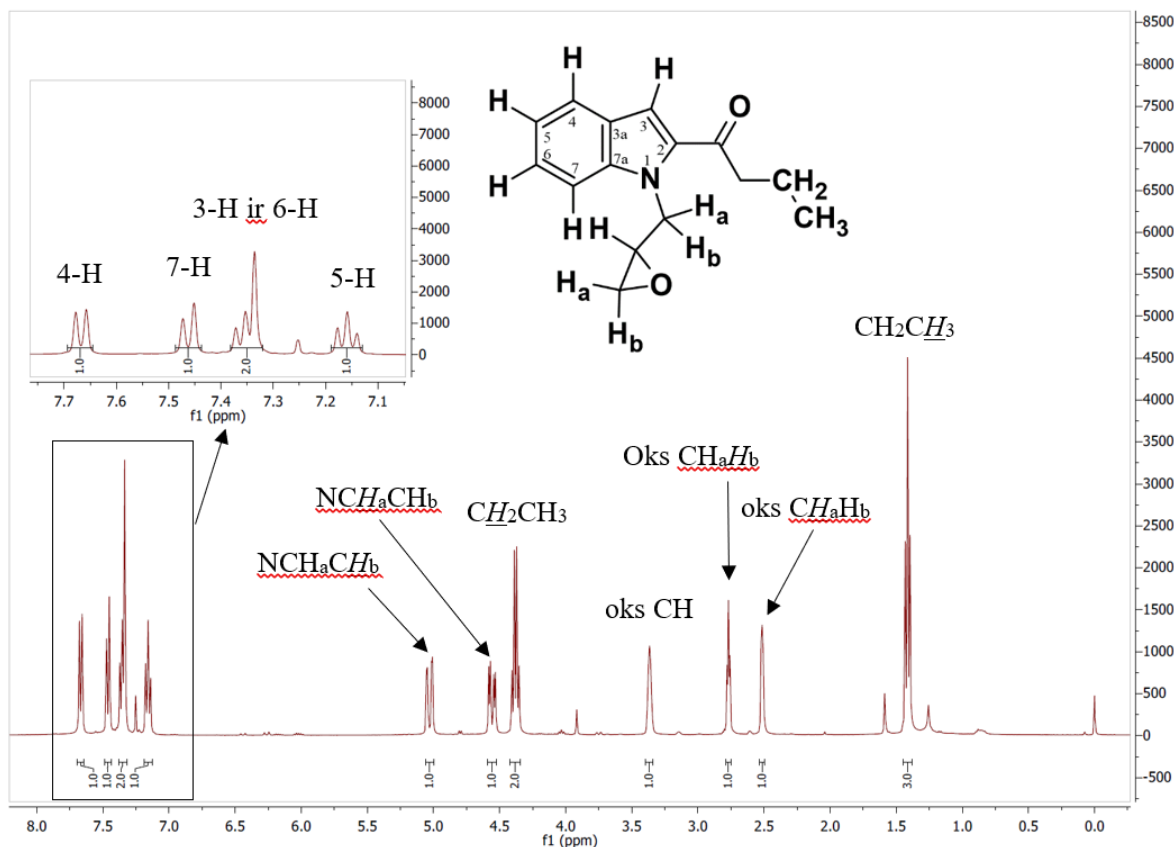
Eksperimento nr.	Epichlorhidrino kiekis, ekv.	Bazė	Tirpiklis	Temperatūra, °C	Trukmė	Išeiga, %
1	1,5	NaH (1 ekv.)	DMF	40	5 val.	53
2	1,5	NaH (1 ekv.)	DMSO	40	6 val.	59
3	1,5	K ₂ CO ₃ (2 ekv.)	DMF	90	3 val.	63
4	1,5	KOH (3 ekv.)	DMF	40	1 val.	73

Gautos geriausios alkilinimo sąlygos, esant KOH bazei, DMF tirpikliui, 40 °C temperatūrai ir 1 val. trukmei, pritaikytos etil-1*H*-indol-2-karboksilatų **11a-d** *N*-alkilinimui 2-(chlormetil)oksiranu (3.16 schema).



3.16 schema. Etil-1*H*-indol-2-karboksilatų **11a-d** *N*-alkilinimas

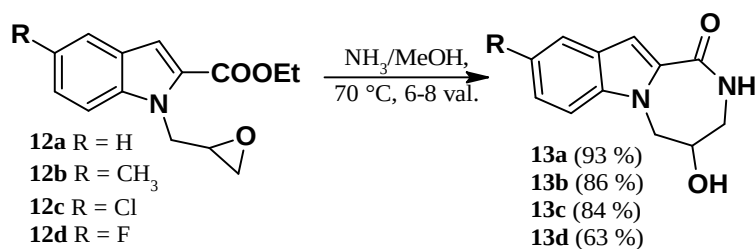
Gauti junginiai **12a-d** gryninti ekstrakcijos ir kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant etilacetatą ir heksaną. Kaip ir *N*-alkilintų pirazolų, taip ir *N*-alkilintų indolų oksirano žiedas yra nestabilus, manoma, kad dalis junginio skyla chromatografinio gryninimo metu. Junginių **12a-d** struktūra patvirtinta atlikus MS, HRMS spektrometrijos bei BMR, IR spektroskopijos tyrimus. Junginio **12a** ¹H BMR spektre (3.6 pav.) stebimi indolo penkių aromatinių protonų signalai ties 7,14–7,68 m. d. sritimi. Etilgrupės CH₃ protonų tripletas fiksuojamas ties 1,41 m. d., o CH₂ protonų kvadrupletas – ties 4,38 m. d. Junginio **12a** oksirano žiedo CH_aH_b protonų signalai stebimi ties 2,49–2,53 ir 2,77 m. d., o CH protono signalas – ties 3,33–3,39 m. d. Likusieji du NCH_aH_b protonų signalai spektre fiksuojami prie 4,56 ir 5,03 m. d. Analogiški rezultatai stebimi kituose junginiuose **12b-d**.



3.6 pav. Junginio **12a** ¹H BMR spektras

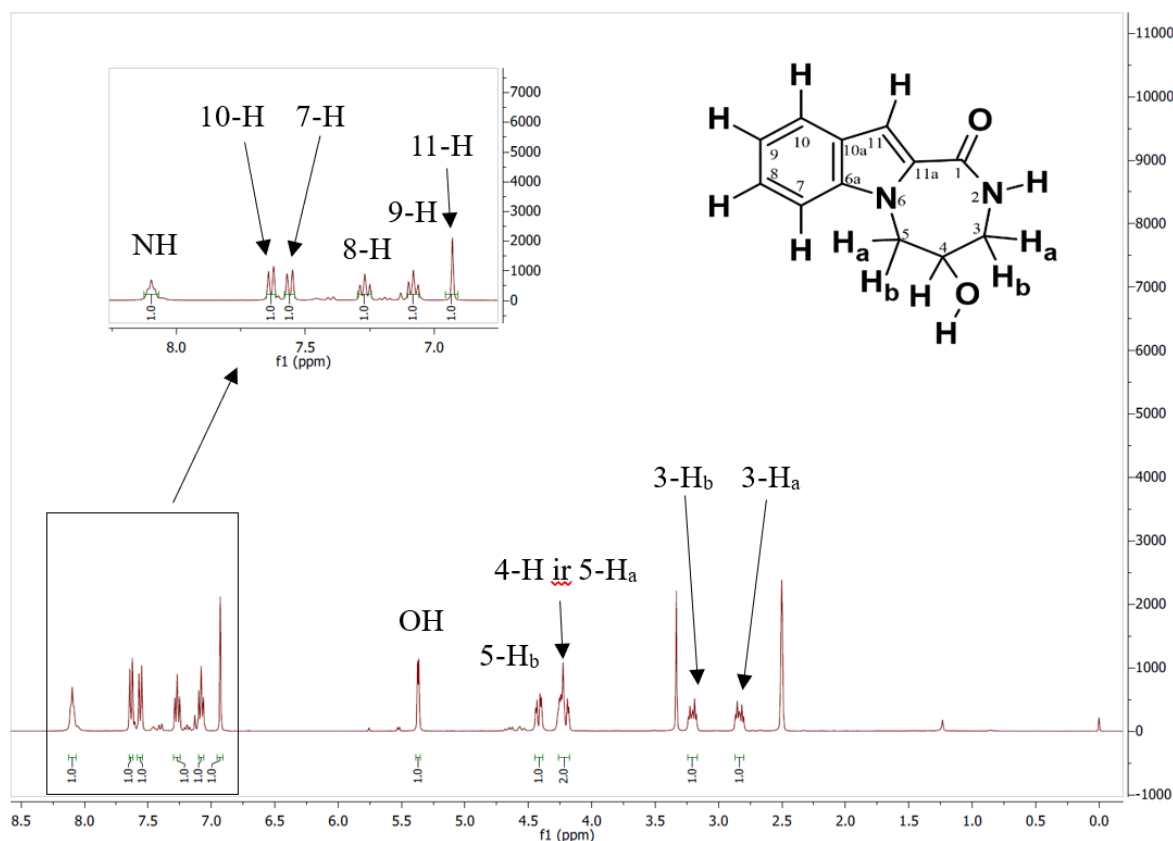
3.2.2. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-karboksilatų reakcija su amoniaku

Gauti etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-karboksilatai **12a-d** veikti amoniaku metanolyje, tokiomis pat sąlygomis kaip ir etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-karboksilatai **2a-c**, siekiant gauti 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onus **13a-d** (3.17 schema).



3.17 schema. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-karboksilatų **12a-d** reakcija su amoniaku

Gauti junginiai **13a-d** gryninti kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną ir metanolį. 2,3,4,5-Tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onų **13a-d** struktūra patvirtinta atlikus MS, HRMS spektrometrijos bei BMR, IR spektroskopijos tyrimus. Junginio **13a** ¹H BMR spektre (**3.7 pav.**) stebimi alifatiniai 3-H protonų signalai ties 2,83 ir 3,21 m. d, 4-H ir 5-H protonų – ties 4,18–4,28 ir 4,42 m. d. Hidroksigrupės protono signalas fiksuojamas prie 5,37 m. d., o aminogrupės protono – prie 8,10 m. d. Junginio **13a** aromatiniai 11-H, 9-H, 8-H, 7-H ir 10-H protonų signalai stebimi 6,93–7,64 m. d. srityje.

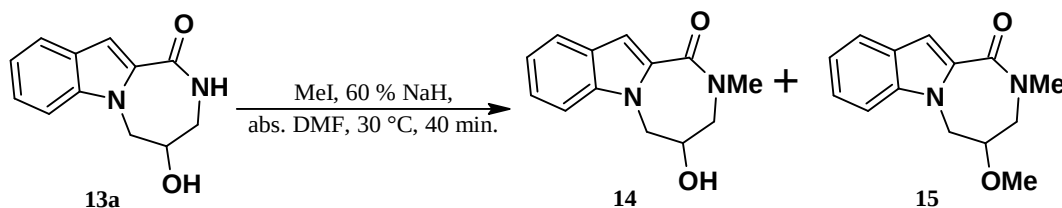


3.7 pav. Junginio **13a** ¹H BMR spektras

Junginio **13a** sintezė jau anksčiau yra pateikta mokslinėje literatūroje [58]. Jo sintezė pradedama taip pat nuo etil-1*H*-indol-2-karboksilato **11a**. Moksliniame straipsnyje [58] aprašytomis sąlygomis tikslinis junginys **13a** gaunamas per 5 stadijas, o šiame darbe – per dvi stadijas. Taigi, šiame darbe siūlomas efektyvesnis ir trumpesnis sintezės metodas.

3.2.3. 4-Hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono alkilinizimas

Siekiant nustatyti, kuri kondensuotosios sistemos grupė dalyvauja alkilinizimo reakcijoje, 4-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-onas **13a** veiktas metiljodidu, esant NaH bazei (3.18 schema).



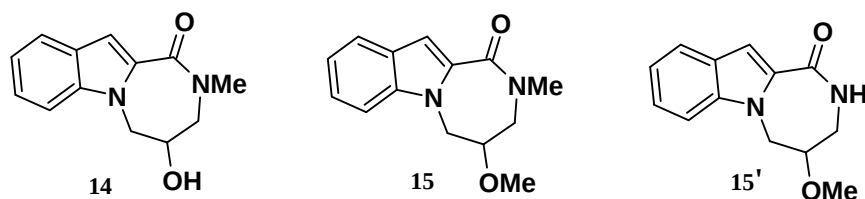
3.18 schema. 4-Hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono **13a** alkilinizimo reakcija

Reakcijoje susiformuoja du produktai: junginys **14**, turintis *N*-metilgrupę, ir junginys **15**, turintis *N*-metil- ir *O*-metilgrupes. Pastebėta, kad priklausomai nuo naudojamo metiljodido ekvivalentų kiekio, susidaro skirtingas produktų santykis (3.4 lentelė). Didinant MeI kiekį, didėja dimetilinto produkto **15** išeiga ir mažėja monometilinto produkto **14** išeiga. Bandytomis sąlygomis junginio **14** daugiausiai susidaro, kai naudojama 1,5 ekv. MeI, o junginio **15** – kai naudojami 2 ekv. MeI.

3.4 lentelė. Junginio **13a** alkilinizimas skirtingais MeI kiekiais

Eksperimento nr.	MeI kiekis, ekv.	Išeiga, %	
		14	15
1	1,5	51	39
2	1,8	20	78
3	2,0	5	93

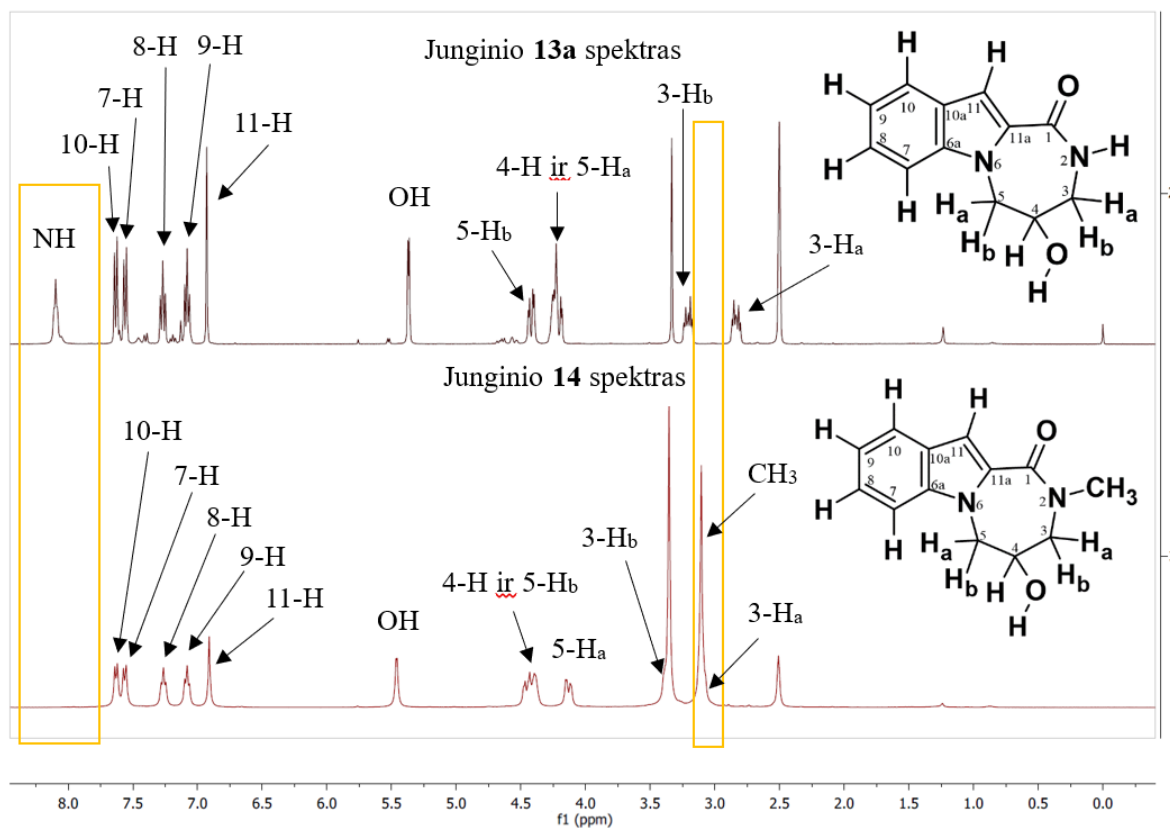
Iš gautų rezultatų daroma prielaida, kad pirmiausia vyksta *N*-metilinizimas, o *O*-metilinizimas vyksta tik tada, kai NH protonas yra pakeistas metilpakaitu. Teoriškai reakcijoje galimas trijų alkilintų produktų **14**, **15** ir **15'** susidarymas. (3.8 pav.). Tačiau reakcijoje stebimas tik junginių **14** ir **15** susidarymas, junginys **15'** neaptinkamas.



3.8 pav. Teoriškai galimų alkilintų produktų **14**, **15** ir **15'** struktūros

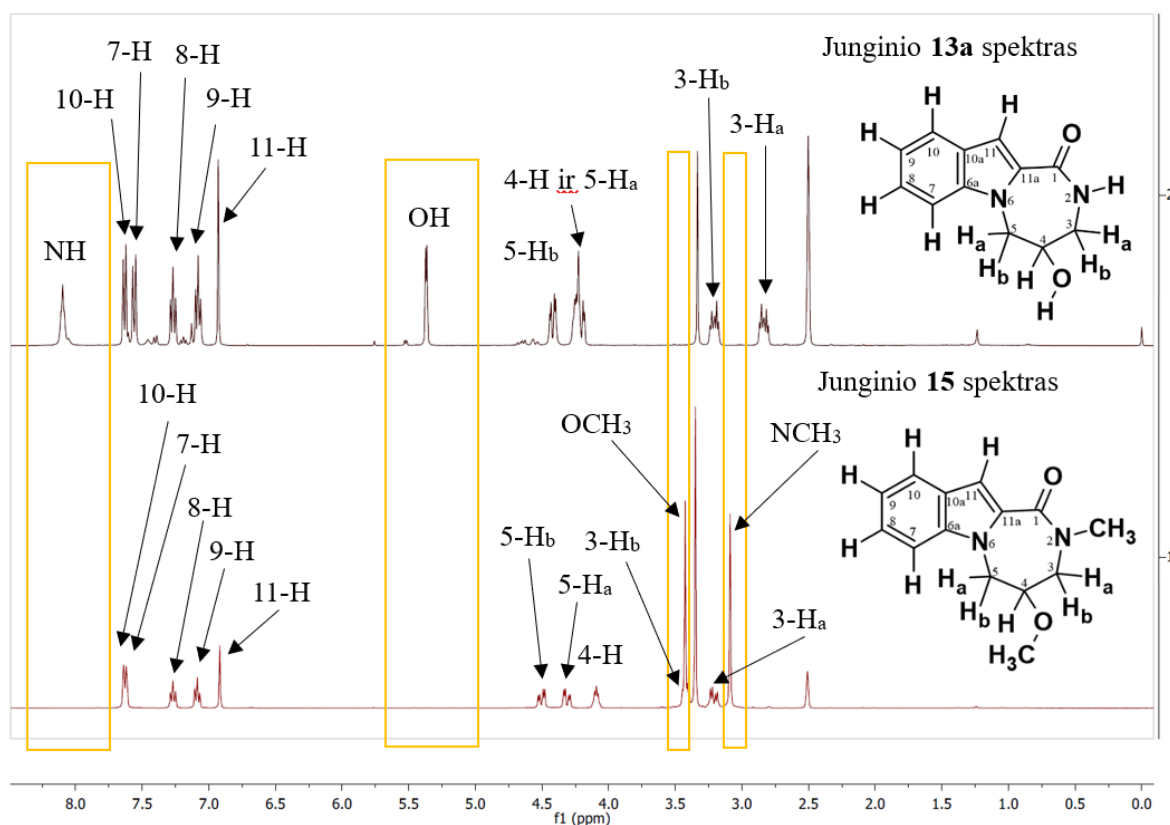
Gauti junginiai **14** ir **15** gryninti ekstrakcijos ir kolonėlinės chromatografijos būdu, eliuentu naudojant dichlormetaną ir metanolį. Junginių **14** ir **15** struktūra patvirtinta atlikus MS spektrometrijos, BMR ir IR spektroskopijos tyrimus. Junginio **14** ir **15** susidarymą patvirtina ¹H BMR spektrai. Pradinio junginio **13a** ¹H BMR spektrą lyginant su produkto **14** ¹H BMR spektru, junginio **14** spektre (3.9 pav.) nebefiksuojamas NH protono signalas, o OH protono signalas stebimas ties 5,46 m. d. Taip yra

todėl, kad NH protonas yra pakeistas metilgrupe, kurios CH₃ protonų signalas stebimas ties 3,06–3,14 m. d.



3.9 pav. Junginio 13a ir junginio 14 ¹H BMR spektrai

Analogiški rezultatai stebimi lyginant pradinio junginio 13a ¹H BMR spektrą su junginio 15 ¹H BMR spektru. Junginio 15 ¹H BMR spektre (3.10 pav.) nebefiksuojami NH ir OH protonų signalai. Taip yra todėl, kad NH ir OH protonai yra pakeisti metilgrupėmis, kurių NCH₃ ir OCH₃ protonų signalai stebimi atitinkamai ties 3,09 ir 3,38–3,45 m. d.



3.10 pav. Junginio 13a ir junginio 15 ^1H BMR spektrai

3.3. Junginių priešvėžinių ir antihelmintinių savybių tyrimų rezultatų analizė

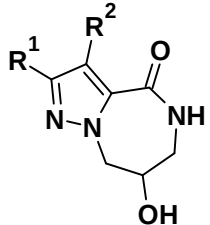
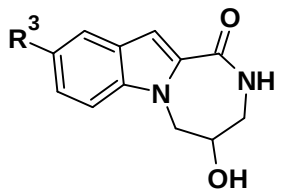
Šio baigiamojo projekto metu susintetintų 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono ir 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono sistemas turinčių darinių **4a-c**, **10a-i** ir **13a-d** biologinis aktyvumas ištirtas Čekijos Respublikoje bendradarbiaujant su Palackio universiteto mokslininkais.

Literatūroje aprašomi panašios struktūros junginiai, turintys pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono sistemą, kuriems būdingos priešvėžinės savybės [46]. Šiuo metu yra žinomi keli su *N*-heterocikliniais junginiais kondensuotieji pirazolo ir indolo dariniai pasižymintys priešvėžiniu aktyvumu prieš ląstelių liniją K562 [96, 97, 98]. Dėl to nuspręsta išanalizuoti susintetintų junginių **4a-c** ir **13a-d** priešvėžinį aktyvumą prieš lėtinės mieloidinės leukemijos ląsteles K562.

Bendradarbiaujant su Palackio universiteto Čekijoje mokslininkais, įvertintas kondensuotųjų pirazolo ir indolo darinių **4a-c** ir **13a-d** priešvėžinis aktyvumas. Šiuos tyrimus atlikto prof. Vladimíro Kryštofo mokslinė grupė, Eksperimentinės biologijos katedroje pagal mokslinėje literatūroje aprašytą metodiką [98]. Citotoksiškumui nustatyti lėtinės mieloidinės leukemijos ląstelės K562 veiktos susintetintais junginiais **4a-c** ir **13a-d**. Junginiai tirti iki 100 μM koncentracijos ribose, naudotas serijinis skiedimas, atlikti trys biologiniai pakartojimai. Po 72 val. pridėtas kalceino-AM tirpalas. Gyvoje ląstelėje esančios esterazės hidrolizuoja nefluorescuojančiame kalceine-AM esančias esterines grupes, jį paversdamos žaliai fluorescuojančiu kalceinu. Išmatavus ląstelių fluorescenciją, galima nustatyti IC_{50} koncentraciją, inhibuojančią 50% ląstelių [98].

Prof. Vladimiro Kryštofo mokslinės grupės nustatyta junginių **4a-c** ir **13a-d** IC₅₀ koncentracija siekė > 100 µM (**3.5 lentelė**). Iš pateiktų duomenų stebima, kad nei vienas iš junginių **4a-c** ir **13a-d** tirtose koncentracijose nepasižymi priešvėžiniu aktyvumu prieš ląstelių liniją K562.

3.5 lentelė. Junginių **4a-c** ir **13a-d** citotoksinio aktyvumo rezultatai prieš vėžines ląsteles K562

Junginio struktūra	Junginio nr.	Pakaitas			IC ₅₀ , µM
		R ¹	R ²	R ³	
	4a	H	H	-	> 100
	4b	CH ₃	H	-	> 100
	4c	H	CH ₃	-	> 100
	13a	-	-	H	> 100
	13b	-	-	CH ₃	> 100
	13c	-	-	Cl	> 100
	13d	-	-	F	> 100

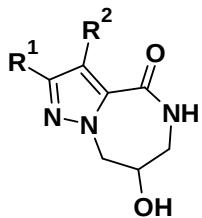
Yra žinoma, kad pirazolo fragmentą turintys junginiai pasižymi plačiu biologiniu aktyvumu, įskaitant antihelmintinį aktyvumą [99, 100]. Šia savybe pasižymi ir prof. A. Šačkaus vadovaujamos mokslo grupės susintetinti pirazolo dariniai [101]. Literatūroje pastebėta, kad halogenintiems pirazolams būdingas antihelmintinis aktyvumas prieš *Haemonchus contortus* parazitą [31, 102, 103]. Todėl nuspręsta išanalizuoti šiame baigiamajame projekte susintetintų halogenintų pirazolo darinių **10a-i** biologines savybes.

Antihelmintinis halogenintų pirazolo darinių **10a-i** aktyvumas tirtas bendradarbiaujant su Palackio universiteto Čekijoje mokslininkais. Šiuos tyrimus atlikto mokslininkė dr. Alena Kadlecová prof. Vladimiro Kryštofo mokslinėje grupėje, Eksperimentinės biologijos katedroje, pagal literatūroje pateiktą metodiką [101]. Naujai susintetintų junginių **10a-i** antihelmintinis aktyvumas įvertintas pagal *Caenorhabditis elegans* chitinazės aktyvumą. *C. elegans* yra dirvožemyje aptinkamas nematodas, naudojamas kaip „pavyzdinis parazitas“, kadangi turi daug anatominių, fiziologinių ir molekulinį bruožų su parazitiniiais nematodais ir yra jautrus daugumai esamų antihelmintinių vaistinių medžiagų [104]. Išsirisdami *C. elegans* embrionai gamina fermentą chitinazę, kuri išskiriama į mitybinę terpę [105]. Tyrime nematodai veikti 5 ir 50 µM koncentracijos susintetintais junginiais **10a-i**, atlikti trys biologiniai pakartojimai. Tyrime kaip teigiama kontrolė naudotas standartinis antihelmintinis vaistas ivermektinas, o kaip neigiama kontrolė – vanduo. *C. elegans* populiacijos augintos 20 °C temperatūroje 5–6 dienas, per kurias sveiki kirminai pradeda daugintis. Po to populiacijos veiktos fluorogeniniu chitinazės substratu – 4-metilumbeliferil-β-D-N,N',N''-triacetilchitotriozidu ir inkubuotos 37 °C temperatūroje, o po 1 val. reakcija sustabdyta pridodant šarminio buferio ir matuotas fluorescencijos intensyvumas [101]. Normaliai besivystančiuose nematoduose vyksta substrato fermentinis skaidymas, ir atpalaiduojamas fluorescencinis 4-metilumbeliferonas. Fluorescencijos intensyvumas indikuoja chitinazės aktyvumą [106].

Išanalizavus dr. Alenos Kadlecovos apskaičiuotus duomenis pastebima, kad nei vienas iš junginių **10a-i** neturėjo poveikio *Caenorhabditis elegans* chitinazės aktyvumui ir nematodo vystymuisi, visais

atvejais fermento aktyvumas išliko apie 100 % (**3.6 lentelė**). Halogenintų pirazolo darinių **10a-i** koncentracijos didinimas iš 5 į 50 µM neturėjo įtakos nematodo chitinazės aktyvumui.

3.6 lentelė. Junginių **10a-i** antihelmintinio aktyvumo rezultatai prieš *Caenorhabditis elegans* nematodą

Junginio struktūra	Junginio nr.	Pakaitas		Chitinazės aktyvumas ± S. N., %	
		R ¹	R ²	50 µM	5 µM
	10a	H	Br	98,88 ± 0,39	97,74 ± 2,83
	10b	H	Cl	96,41 ± 3,57	98,44 ± 4,43
	10c	H	I	97,01 ± 3,08	97,36 ± 3,13
	10d	CH ₃	Br	97,04 ± 2,08	99,26 ± 3,00
	10e	CH ₃	Cl	100,16 ± 1,64	98,81 ± 3,28
	10f	CH ₃	I	97,80 ± 1,52	99,43 ± 1,46
	10g	Br	CH ₃	100,57 ± 1,74	98,93 ± 2,52
	10h	Cl	CH ₃	99,17 ± 5,83	98,18 ± 2,46
	10i	I	CH ₃	99,94 ± 0,45	98,47 ± 2,37
Vanduo				99,40 ± 1,96	97,80 ± 1,17
Ivermektinas				6,40 ± 1,11	12,31 ± 1,15

Rekomendacijos

1. Siekiant regioselektyviai *N*-alkilinti etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilatus, būtų galima išbandyti kitas alkilinimo sąlygas, pavyzdžiui, reakciją vykdyti DMF tirpiklyje aukštesnėje temperatūroje (tokioje kaip 100 °C), įvairesniuose tirpikliuose (tokiuose kaip DMSO, DCM, THF) ar išbandyti reakciją atlikti mikrobangų reaktoriuje.
2. Siekiant plėsti naujų 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono ar 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono sistemą turinčių junginių biblioteką galima atlikti etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatų arba etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-karboksilatų ciklizacijos reakcijas su įvairiai alifatiniais aminais, tokiais kaip metil-, etil-, propilaminais.
3. Siekiant plačiau ištirti susintetintų junginių galimą pritaikymą, rekomenduojama atlikti daugiau biologinio aktyvumo nustatymo tyrimų, pavyzdžiui, atlikti antibakterinių savybių nustatymo tyrimą.

Išvados

1. Etil-1*H*-pirazol-3(5)-karboksilatų *N*-alkilavimo reakcijoje su 2-(chlormetil)oksiranu galima gauti etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-3-karboksilatus ir etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatus, o etil-1*H*-indol-2-karboksilatų *N*-alkilavimo reakcijoje – etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-karboksilatus.
2. Etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-pirazol-5-karboksilatus ir etil-1-(oksiran-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-karboksilatus paveikus amoniaku, gali būti susintetinami 5,6,7,8-tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono ir 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono sistemą turintys junginiai.
3. 5,6,7,8-Tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-onai gali būti brominami, chlorinami ir jodinami *N*-brom-, *N*-chlor- ir *N*-jodsukcinimidais iki 2(3)-brom-, 2(3)-chlor- ir 2(3)-jodpakeistų pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-onų.
4. Vykdamas 4-hidroksi-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono alkilinimą metiljodidu, gali susiformuoti *N*-metilinti ir *N,O*-dimetilinti junginiai.
5. Susintetinti tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-ono ir 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-[1,4]diazepino[1,2-*a*]indol-1-ono sistemas turintys junginiai nepasižymi priešvėžiniu, o 2(3)-brom-, 2(3)-chlor- ir 2(3)-jodpakeisti tetrahidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-onai – antihelmintiniu aktyvumu.

Literatūros sąrašas

1. FENG, J., W. GENG, H. JIANG ir B. WU. Recent advances in biocatalysis of nitrogen-containing heterocycles. *Biotechnology Advances* [interaktyvus]. 2022, 54, 107813 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107813>.
2. TAYLOR, R. D., M. MACCOSS ir A. D. G. LAWSON. Rings in Drugs. *Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 57(14), 5845–5859 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/jm4017625>
3. LAMBERTH C. Heterocyclic chemistry in crop protection. *Pest Management Science* [interaktyvus]. 2013, 69(10), 1106–1114 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1002/ps.3615>
4. LIU, X., et al. Synthesis and Pesticidal Activities of New Quinoxalines. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* [interaktyvus]. 2020, 68(28), 7324–7332 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01042>
5. AHMED, S. K., W. B. ALI ir A. A. Khadom. Synthesis and investigations of heterocyclic compounds as corrosion inhibitors for mild steel in hydrochloric acid. *International Journal of Industrial Chemistry* [interaktyvus]. 2019, 10, 159–173 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s40090-019-0181-8>
6. QI, Y., et al. Synthesis of an aromatic *N*-heterocycle derived from biomass and its use as a polymer feedstock. *Nature Communications* [interaktyvus]. 2019, 10(1), 2107 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10178-0>
7. AL-ETAIBI, A. M., M. A. EL-APASERY, M. R. IBRAHIM ir N. A. AL-AWADI. A Facile Synthesis of New Monoazo Disperse Dyes Derived from 4-Hydroxyphenylazopyrazole-5-amines: Evaluation of Microwave Assisted Dyeing Behavior. *Molecules* [interaktyvus]. 2012, 17(12), 13891–13909 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.3390/molecules171213891>
8. MINDT, M., et al. Production of indole by *Corynebacterium glutamicum* microbial cell factories for flavor and fragrance applications. *Microbial Cell Factories* [interaktyvus]. 2022, 21(1), 45 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1186/s12934-022-01771-y>
9. NITULESCU, G. M., C. DRAGHICI, ir A. V. MISSIR. Synthesis of new pyrazole derivatives and their anticancer evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2010, 45(11), 4914–4919 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.07.064>
10. BONDOCK, S., W. FADALY ir M. A. METWALLY. Synthesis and antimicrobial activity of some new thiazole, thiophene and pyrazole derivatives containing benzothiazole moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2010, 45(9), 3692–3701 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.05.018>
11. ROSATI, O., et al. Synthesis, docking studies and anti-inflammatory activity of 4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-indazole derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2007, 15(10), 3463–3473 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.006>
12. BANDGAR, B. P., et al. Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2009, 17(24), 8168–8173 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.10.035>

13. SHIH, S., et al. Pyrazole compound BPR1P0034 with potent and selective anti-influenza virus activity. *Journal of Biomedical Science* [interaktyvus]. 2010, 17(1), 13 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-13>
14. CHRISTODOULOU, M., S., S. LIEKENS, K. M. KASITIS ir S. A. HAROUTOUNIAN. Novel pyrazole derivatives: Synthesis and evaluation of anti-angiogenic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2010, 18(12), 4338–4350 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.04.076>
15. PRAKASH, O., R. KUMAR ir V. PARKASH. Synthesis and antifungal activity of some new 3-hydroxy-2-(1-phenyl-3-aryl-4-pyrazolyl) chromones. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2008, 43(2), 435–440 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.04.004>
16. ENGERS, J. L., et al. Discovery of a Selective and CNS Penetrant Negative Allosteric Modulator of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 3 with Antidepressant and Anxiolytic Activity in Rodents. *Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2015, 58(18), 7485–7500 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01005>
17. OMAR, A., M., M. E., et al. Design, facile synthesis and anthelmintic activity of new O-substituted 6-methoxybenzothiazole-2-carbamates. *Medicinal Chemistry Communication* [interaktyvus]. 2015, 6(5), 795–805 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1039/c4md00557k>
18. INSUASTY, B., et al. An efficient synthesis of new caffeine-based chalcones, pyrazolines and pyrazolo[3,4- b][1,4]diazepines as potential antimalarial, antitrypanosomal and antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2015, 93, 401–413 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.040>
19. XUE, S., et al. Synthesis and antiviral activity of some novel indole-2-carboxylate derivatives. *Acta Pharmaceutica Sinica B* [interaktyvus]. 2014, 4(4), 313–321 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2014.06.003>
20. ÖZDEMİR, A., et al. Synthesis and evaluation of new indole-based chalcones as potential antiinflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2015, 89, 304–309 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.056>
21. ABDELLATIF, K., R., A., P. F. LAMIE ir H. A. OMAR. 3-Methyl-2-phenyl-1-substituted-indole derivatives as indomethacin analogs: Design, synthesis and biological evaluation as potential anti-inflammatory and analgesic agents. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2016, 31(2), 318–324 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.3109/14756366.2015.1022174>
22. ZHUANG, S., et al. Synthesis and anticancer activity of 2,4-disubstituted furo[3,2- b]indole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2013, 66, 466–479 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.06.012>
23. SHI, Z., Z. ZHAO, M. HUANG ir X. FU. Ultrasound-assisted, one-pot, three-component synthesis and antibacterial activities of novel indole derivatives containing 1,3,4-oxadiazole and 1,2,4-triazole moieties. *Comptes Rendus Chimie* [interaktyvus]. 2015, 18(12), 1320–1327 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.crci.2015.09.005>
24. VASCONCELOS, S. N., et al. Indole-3-glyoxyl tyrosine: Synthesis and antimalarial activity against *Plasmodium falciparum*. *Future Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2019, 11(6), 525–538 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0246>

25. INSUASTY, B., et al. Microwave induced synthesis of novel 8,9-dihydro-7*H*-pyrimido[4,5-*b*][1,4]diazepines as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2008, 43(9), 1955–1962 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.12.005>
26. FADER, L., D., et al. Discovery of a 1,5-dihydrobenzo[*b*][1,4]diazepine-2,4-dione series of inhibitors of HIV-1 capsid assembly. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2011, 21(1), 398–404 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.131>
27. PARMAR, N., J., et al. An efficient one-pot synthesis, structure, antimicrobial and antioxidant investigations of some novel quinolydibenzo[*b,e*][1,4]diazepinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2012, 22(11), 3816–3821 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.03.100>
28. HESTER, J., B., A. D. RUDZIK ir P. F. V. VOIGTLANDER. 1-(Aminoalkyl)-6-aryl-4*H*-s-triazolo[4,3-*a*][1,4]benzodiazepines with antianxiety and antidepressant activity. *Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 1980, 23(4), 392–402 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/jm00178a009>
29. RASHID, M., A., et al. 1,4-Diazepines: A Review on Synthesis, Reactions and Biological Significance. *Current Organic Synthesis* [interaktyvus]. 2019, 16(5), 709–729 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.2174/1570179416666190703113807>
30. KOSHIO, H., et al. Synthesis and biological activity of novel 1,4-diazepane derivatives as factor Xa inhibitor with potent anticoagulant and antithrombotic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2004, 12(9), 2179–2191 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2004.02.022>
31. LE, T. G., et al. Novel 1-Methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxamide Derivatives with Potent Anthelmintic Activity. *Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2019, 62(7), 3367–3380 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01790>
32. BARDIOT, D., et al. Discovery of Indole Derivatives as Novel and Potent Dengue Virus Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 61(18), 8390–8401 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00913>
33. RAMAJAYAM, R., et al. Synthesis, antileukemic and antiplatelet activities of 2,3-diaryl-6,7-dihydro-5*H*-1,4-diazepines. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2004, 43(9), 2004–2010 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.11.023>
34. LIU, X., et al. Design and synthesis of novel 2-methyl-4,5-substitutedbenzo[*f*]-3,3a,4,5-tetrahydro-pyrazolo[1,5-*d*][1,4]oxazepin-8(7*H*)-one derivatives as telomerase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2013, 23(3), 720–723 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.11.101>
35. VESSALLY, E., et al. New route to 1,4-oxazepane and 1,4-diazepane derivatives: synthesis from *N*-propargylamines. *RSC Advances* [interaktyvus]. 2016, 6(102), 99781–99793 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1039/c6ra20718a>
36. MEANWELL, N. A. ir M. A. WALKER. 1,4-Diazepines. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III* [interaktyvus]. 2008, 13, 183–235 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/B978-008044992-0.01206-2>

37. ADAMSKI, A., et al. Novel family of fused tricyclic [1,4]diazepines: Design, synthesis, crystal structures and molecular docking studies. *Tetrahedron* [interaktyvus]. 2017, 73(24), 3377–3386 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.05.015>
38. LÓPEZ-MUÑOZ, F., C. ÁLAMO ir P. GARCÍA-GARCÍA. The discovery of chlórdiazepoxide and the clinical introduction of benzodiazepines: Half a century of anxiolytic drugs. *Journal of Anxiety Disorders* [interaktyvus]. 2011, 25(4), 554–562 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2011.01.002>
39. NARAYANA, B., K. K. V. RAJ, B. V. ASHALATHA ir N. S. KUMARI. Synthesis of some new substituted triazolo [4,3-*a*][1,4] benzodiazepine derivatives as potent anticonvulsants. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2006, 41(3), 417–422 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.12.003>
40. BATLLE, E., E. LIZANO, M. VIÑAS ir M. D. PUJOL. 1,4-Benzodiazepines and New Derivatives: Description, Analysis, and Organic Synthesis. *Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2019 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.5772/intechopen.79879>
41. KAVIANI, S., S. SHAHAB ir M. SHEIKHI. Adsorption of alprazolam drug on the B₁₂N₁₂ and Al₁₂N₁₂ nano-cages for biological applications: A DFT study. *Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures* [interaktyvus]. 2021, 126, 114473 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.physe.2020.114473>
42. HOOD, S. D., et al. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *British Journal of Clinical Pharmacology* [interaktyvus]. 2014, 77(2), 285–294 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.12023>
43. DENOYELLE, S., et al. Synthesis of Thieno[3,2-*e*][1,4]diazepin-2-ones: Application of an Uncatalysed Pictet-Spengler Reaction. *European Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2015, 32, 7146–7153 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500943>
44. GHANDI, M., N. ZAREZADEH ir A. TAHERI. A novel isocyanide-based three-component synthesis of benzimidazo[1,2-*a*][1, 4]diazepinones. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2011, 52(11), 1228–1232 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.01.073>
45. RAMANA, L. N., S. SETHURAMAN, U. RANGA ir U. M. KRISHNAN. Development of a liposomal nanodelivery system for nevirapine. *Journal of Biomedical Science* [interaktyvus]. 2010, 17, 57 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1186/1423-0127-17-57>
46. SHEN, S., et al. Novel chiral ferrocenylpyrazolo[1,5-*a*][1,4]diazepin-4-one derivatives-Synthesis, characterization and inhibition against lung cancer cells. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2013, 63, 256–268 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.02.016>
47. GOUR, J., et al. Facile synthesis of 1,2,3-triazole-fused indolo- and pyrrolo[1,4]diazepines, DNA-binding and evaluation of their anticancer activity. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2019, 93, 103306 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103306>
48. EL-KALYUBI, S. A., E. A. FAYED ir A. S. ABDEL-RAZEK. One pot synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of fused uracils: Pyrimidodiazepines, lumazines, triazolouracil and xanthenes. *Chemistry Central Journal volume* [interaktyvus]. 2017, 11(1), 66 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1186/s13065-017-0294-0>

49. SHEIKHI-MOHAMMAREH, S., M. MASHREGHI ir A. SHIRI. Robust approach leading to novel densely functionalized four-cyclic benzo[e]pyrazolo[5',1':2,3]pyrimido[4,5-b][1,4]diazepines with antibacterial activity toward resistant strains. *Journal of the Iranian Chemical Society* [interaktyvus]. 2020, 17(7), 1555–1566 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s13738-020-01875-5>
50. JIMÉNEZ-SOMARRIBAS, A., et al. Identification of Non-Nucleoside Inhibitors of the Respiratory Syncytial Virus Polymerase Complex. *Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 60(6), 2305–2325 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01568>
51. STANSFIELD, I., et al. Tetracyclic indole inhibitors of hepatitis C virus NS5B-polymerase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2009, 19(3), 627–632 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.068>
52. MAIER, A. G., K. MATUSCHEWSKI, M. ZHANG ir M. RUG. *Plasmodium falciparum*. *Trends in Parasitology* [interaktyvus]. 2019, 35(6), 481–482 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.11.010>
53. ZINGALES, B., et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: Rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infection, Genetics and Evolution* [interaktyvus]. 2012, 12(2), 240–253 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2011.12.009>
54. CAPUA, A. D., et al. Design, synthesis and biological evaluation of 7-substituted 4-phenyl-6H-imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f] [1,4]diazepines as safe anxiolytic agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2020, 200, 112405 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112405>
55. AIT-DAOUD, N., A. S. HAMBY, S. SHARMA IR D. BLEVINS. A Review of Alprazolam Use, Misuse, and Withdrawal. *Journal of Addiction Medicine* [interaktyvus]. 2018, 12(1), 4–10 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000350>
56. INSUASTY, B., et al. Synthesis of novel 6,6a,7,8-tetrahydro-5H-naphtho[1,2-e]pyrimido[4,5-b][1,4]diazepines under microwave irradiation as potential anti-tumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2010, 45(7), 2841–2846 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.03.004>
57. SHAW, S., et al. Optimization of Potent and Selective Tricyclic Indole Diazepinone Myeloid Cell Leukemia-1 Inhibitors Using Structure-Based Design. *Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 61(6), 2410–2421 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01155>
58. PUTEY, A., et al. Synthesis and biological evaluation of tetrahydro[1,4]diazepino[1,2-a]indol-1-ones as cyclin-dependent kinase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 83, 617–629 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.06.063>
59. SHENG, Z., et al. Acid-induced atypical spontaneous conversion of 5-amino-2,6-dioxooctahydro-1H-pyrrolo[2,1-d][1,5]oxazocine into 4-(hydroxymethyl)-2,5-dioxooctahydro-1H-pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine. *Research on Chemical Intermediates* [interaktyvus]. 2015, 41(10), 7179–7187 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s11164-014-1805-4>

60. VOSKRESSENSKY, L. G., et al. Synthesis of pyrrolo[1,2-*a*][1,6]benzodiazonines from pyrrolo[1,2-*a*][1,4]benzodiazepines and alkynes containing electron-acceptor substituents. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* [interaktyvus]. 2013, 49, 1024–1032 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s10593-013-1340-z>
61. DAGAR, A. ir I. KIM. Expansion of diazepine heterocyclic chemical space: via sequential Knoevenagel condensation-intramolecular aza-Wittig reaction: 2-acyl-4-aryl-5*H*-pyrrolo[1,2-*d*][1,4]diazepines. *Organic and Biomolecular Chemistry* [interaktyvus]. 2020, 18(48), 9836–9851 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1039/d0ob02002h>
62. BASOLO, L., et al. Access to a Novel Class of Tetracyclic 1,4-Benzodiazepin-5-ones Starting from α -Amino Acids by Pd-Catalyzed Amination/1,3-Dipolar Cycloaddition as the Key Steps. *European Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2010, 2010(9), 1694–1703 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1002/ejoc.200901290>
63. XIANG, J., et al. Synthesis of novel 6,7-dihydro-5*H*-pyrimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-8(9*H*)-ones. *Journal of Heterocyclic Chemistry* [interaktyvus]. 2011, 48(5), 1091–1094 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1002/jhet.615>
64. LI, G., et al. Rapid access to multi-substituted pyrimido[4,5-*b*][1,4]diazepine-2,4,6- trione and pyrimido[4,5-*b*][1,4]diazepine-2,4-dione as novel and versatile scaffolds for drug discovery. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2012, 53(39), 5193–5196 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.143>
65. BERTELLI, L., et al. 1,2,3-Triazolo[1,5-*a*][1,4]- and 1,2,3-triazolo[1,5-*a*][1,5]benzodiazepine derivatives: synthesis and benzodiazepine receptor binding. *Il Farmaco* [interaktyvus]. 1998, 53(4), 305–311 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: [https://doi.org/10.1016/s0014-827x\(98\)00025-1](https://doi.org/10.1016/s0014-827x(98)00025-1)
66. BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (US). *Heterocyclic compounds containing an indole core*. [interaktyvus]. BOYER, S., et al. US patent, WO 2011/071716 A1. 2011 06 16. World Intellectual Property Organization [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: <https://patents.google.com>
67. LEGERÉN, L. ir D. DOMÍNGUEZ. Intramolecular *N*-arylation in heterocyclization: synthesis of new pyrido-fused pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazepinones. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2010, 51(31), 4053–4057 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.05.121>
68. GOUDA, A. M., A. H. ABDELAZEEM, E. A. ARAFA, ir K. R. A. ABDELLATIF. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel pyrrolizine derivatives as potential anticancer agents. *Bioorganic Chemistry* [interaktyvus]. 2014, 53, 1–7 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2014.01.001>
69. BELAL, A., et al. Design, synthesis and molecular docking of new fused 1*H*-pyrroles, pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidines and pyrrolo[3,2-*e*][1,4]diazepine derivatives as potent EGFR/CDK2 inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2022, 37(1), 1884–1902 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2096019>
70. MALIK, N., I. D. IYAMU, K. A. SCHEIDT ir G. E. SCHILTZ. Synthesis of a novel fused pyrrolodiazepine-based library with anti-cancer activity. *Tetrahedron Letters* [interaktyvus]. 2018, 59(15), 1513–1516 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.03.021>

71. SECRIERU, A., P. M. O'NEILL ir M. L. S. CRISTIANO. Revisiting the structure and chemistry of 3(5)-substituted pyrazoles. *Molecules* [interaktyvus]. 2020, 25(1), 42 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25010042>
72. ALTHAUS, J., T. HAKE, W. HANEKAMP ir M. LEHR. 1-(5-Carboxyindazol-1-yl)propan-2-ones as dual inhibitors of cytosolic phospholipase A₂ α and fatty acid amide hydrolase: bioisosteric replacement of the carboxylic acid moiety. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2016, 31(51), 131–140 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1080/14756366.2016.1178246>
73. KIMURA, T., et al. Synthesis of 9-substituted 2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazole derivatives and evaluation of their anti-prion activity in TSE-infected cells. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2011, 46(11), 5675–5679 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.08.039>
74. HAFEZ, H. N. ir A. B. A. EL-GAZZAR. Synthesis and biological evaluation of N-Pyrazolyl derivatives and pyrazolopyrimidine bearing a biologically active sulfonamide moiety as potential antimicrobial agent. *Molecules* [interaktyvus]. 2016, 21(9), 1156 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.3390/molecules21091156>
75. SCHWARZKOPF, J., et al. Inhibitors of cytosolic phospholipase A₂ α with carbamate structure: Synthesis, biological activity, metabolic stability, and bioavailability. *Medicinal Chemistry Research* [interaktyvus]. 2014, 23(12), 5250–5262 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s00044-014-1070-5>
76. DAVOUST, M., J. F. BRIÈRE ir P. METZNER. A diastereoselective and concise synthesis of functionalised vinyl epoxides with a Morita-Baylis-Hillman backbone. *Organic & Biomolecular Chemistry* [interaktyvus]. 2006, 4(16), 3048–3051 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1039/b607040j>
77. HANSEN, T., et al. Regioselectivity of Epoxide Ring-Openings via S_N2 Reactions Under Basic and Acidic Conditions. *European Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2020, 25, 3822–3828 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000590>
78. DHAKE, K., P. TAMBADE, R. S. SINGHAL ir B. M. BHANAGE. An efficient, catalyst- and solvent-free N-formylation of aromatic and aliphatic amines. *Green Chemistry Letters and Reviews* [interaktyvus]. 2011, 4(2), 151–157 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1080/17518253.2010.524168>
79. DYKER, G., A. THÖNE ir G. HENKEL. Reactions of glycidyl derivatives with ambident nucleophiles; part 2: Amino acid derivatives. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2007, 3, 28 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1186/1860-5397-3-28>
80. OUELLETTE, R. J. ir J. D. RAWN. Amines and Amides. *Organic Chemistry Study Guide* [interaktyvus]. 2015, 465–494 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-801889-7.00023-6>
81. ARBAČIAUSKIENĖ, E., et al. Pd-catalyzed cross-coupling reactions of halogenated 1-phenylpyrazol-3-ols and related triflates. *Tetrahedron* [interaktyvus]. 2009, 65(37), 7817–7824 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.07.017>
82. CIUCANU, I. Per-O-methylation reaction for structural analysis of carbohydrates by mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* [interaktyvus]. 2006, 576(2), 147–155 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.06.009>

83. MUMTAZ, M. W., et al. Biodiesel production through chemical and biochemical transesterification: Trends, technicalities, and future perspectives. *Clean Energy for Sustainable Development* [interaktyvus]. 2017, 465–485 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-805423-9.00015-6>
84. KASULA, M., et al. A conformational mimetic approach for the synthesis of carbocyclic nucleosides as anti-HCV leads. *ChemMedChem* [interaktyvus]. 2013, 8(10), 1673–1680 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1002/cmdc.201300277>
85. POUDYAL, B. ir G. BHARGHAV. A review of pyrazole and its derivative. *National Journal of Pharmaceutical Sciences* [interaktyvus]. 2021, 1(1), 34–41 [žiūrėta 2023-05-21]. E-ISSN: 2788-9270. Prieiga per: www.pharmajournal.net
86. LYALIN, B. V., et al. Electrooxidation is a promising approach to functionalization of pyrazole-type compounds. *Molecules* [interaktyvus]. 2021, 26(16), 4749 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26164749>
87. JANIN, Y. L. Preparation and chemistry of 3/5-halogenopyrazoles. *Chemical Reviews* [interaktyvus]. 2012, 112(7), 3924–3958 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/cr200427q>
88. ROGERS, D. A., et al. Organic Dye-Catalyzed, Visible-Light Photoredox Bromination of Arenes and Heteroarenes Using *N*-Bromosuccinimide. *ACS Omega* [interaktyvus]. 2018, 3(10), 12868–12877 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02320>
89. WANG, C., et al. Discovery of (1*H*-Pyrazolo[3,4-*c*]pyridin-5-yl)sulfonamide Analogues as Hepatitis B Virus Capsid Assembly Modulators by Conformation Constraint. *Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2020, 63(11), 6066–6089 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00292>
90. BERGSTRÖM, M., G. SURESH, V. R. NAIDU, ir C. R. UNELIUS. *N*-Iodosuccinimide (NIS) in Direct Aromatic Iodination. *European Journal of Organic Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 22, 3234–3239 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700173>
91. LORPAIBOON, W. ir P. BOVONSOMBAT. Halogen bond-induced electrophilic aromatic halogenations. *Organic and Biomolecular Chemistry* [interaktyvus]. 2021, 19(35), 7518–7534 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1039/d1ob00936b>
92. SLINGLETON, K. E., R. G. COOKS ir K. V WOOD. Utilization of Natural Isotopic Abundance Ratios in Tandem Mass Spectrometry. *Analytical Chemistry* [interaktyvus]. 1983, 55(4), 762–764 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/ac00255a039>
93. WANG, W., et al. Structure-activity relationships of tetrahydrocarbazole derivatives as antifungal lead compounds. *MedChemComm* [interaktyvus]. 2013, 4(2), 353–362 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1039/c2md20211e>
94. SANTO, R. D., et al. Design, Synthesis and QSAR Studies on *N*-Aryl Heteroarylisopropanolamines, a New Class of Non-Peptidic HIV-1 Protease Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2002, 10(8), 2511–2526 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00119-0](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00119-0)
95. CHENG, C., et al. Bromomethylthioindole Inspired Carbazole Hybrids as Promising Class of Anti-MRSA Agents. *ACS Medicinal Chemistry Letters* [interaktyvus]. 2016, 7(12), 1191–1196 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.6b00289>
96. MAGGIOS, B., et al. Synthesis and antiproliferative activity of 3-(2-chloroethyl)-5-methyl-6-phenyl-8-(trifluoromethyl)-5,6-dihydropyrazolo[3,4-*f*][1,2,3,5]tetrazepin-4-(3*H*)-one. *European*

- Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2015, 96, 98–104 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.004>
97. PANICE, M., R., et al. New 3-tetrazolyl- β -carbolines and β -carboline-3-carboxylates with anti-cancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2019, 179, 123–132 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.085>
 98. MILIŠIŪNAITĖ, V., et al. Synthesis and anti-mitotic activity of 2,4- or 2,6-disubstituted- and 2,4,6-trisubstituted-2*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridines. *European Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 150, 908–919 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.037>
 99. EBENEZER, O., M. SHAPI ir J. A. TUSZYNSKI. A Review of the Recent Development in the Synthesis and Biological Evaluations of Pyrazole Derivatives. *Biomedicines* [interaktyvus]. 2022, 10(5), 1124 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051124>
 100. ANSARI, A., A. ALI, M. ASIF ir SHAMSUZZAMAN. Review: biologically active pyrazole derivatives. *New Journal of Chemistry* [interaktyvus]. 2017, 41(1), 16–41 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1039/c6nj03181a>
 101. MILIŠIŪNAITĖ, V., et al. Synthesis and anthelmintic activity of benzopyrano[2,3-*c*]pyrazol-4(2*H*)-one derivatives. *Molecular Diversity* [interaktyvus]. 2020, 24(4), 1025–1042 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1007/s11030-019-10010-3>
 102. JIAO, F., et al. Assessing the anthelmintic activity of pyrazole-5-carboxamide derivatives against *Haemonchus contortus*. *Parasites & Vectors* [interaktyvus]. 2017, 10(1), 272 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2191-8>
 103. LE, T. G., et al. Optimization of Novel 1-Methyl-1*H*-Pyrazole-5-carboxamides Leads to High Potency Larval Development Inhibitors of the Barber's Pole Worm. *Journal of Medicinal Chemistry* [interaktyvus]. 2018, 61(23), 10875–10894 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01544>
 104. MENEELY, P. M., C. L. DAHLBERG ir J. K. ROSE. Working with Worms: *Caenorhabditis elegans* as a Model Organism. *Current Protocols in Essential Laboratory Techniques* [interaktyvus]. 2019, 19(1) [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1002/cpet.35>
 105. NOIPHUNG, J., M. I. PRASANTH, T. TENCOMNAO ir W. LAIWATTANAPASAL. Paper-Based Analytical Device for Real-Time Monitoring of Egg Hatching in the Model Nematode *Caenorhabditis elegans*. *ACS Sensors* [interaktyvus]. 2020, 5(6), 1750–1757 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1021/acssensors.0c00412>
 106. LINDAHL, B. D. ir R. D. FINLAY. Activities of chitinolytic enzymes during primary and secondary colonization of wood by basidiomycetous fungi. *New Phytologist* [interaktyvus]. 2005, 169(2), 389–397 [žiūrėta 2023-05-21]. Prieiga per: doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2005.01581.x>

Publikacijų sąrašas

Straipsniai recenzuojamuose periodiniuose leidiniuose

1. Dzedulionytė, K., **Veikšaitė, M.**, Morávek, V., Malinauskienė, V., Račkauskienė, G., Šačkus, A., Žukauskaitė, A., Arbačiauskienė, E. Convenient Synthesis of *N*-Heterocycle-Fused Tetrahydro-1,4-diazepinones. *Molecules*. 2022, 27, 8666. Doi: 10.3390/molecules27248666.

Mokslinių tyrimų rezultatų skelbimas konferencijose

1. **Veikšaitė, M.**, Dzedulionytė, K., Žukauskaitė, A., Arbačiauskienė E., Šačkus, A. Convenient synthesis of *N*-heterocycle-fused tetrahydro-1,4-diazepinones. International Scientific Conference. *Chemistry and Chemical Technology*. 2022.
2. **Veikšaitė, M.**, Dzedulionytė, K., Moravek, V., Žukauskaitė, A., Arbačiauskienė E., Šačkus, A. Synthesis of *N*-heterocycle-fused tetrahydro-1,4-diazepinones. International Conference. *Chemistry and Chemical technology*. 2023.
3. **Veikšaitė, M.**, Dzedulionytė, K., Moravek, V., Žukauskaitė, A., Arbačiauskienė E., Šačkus, A. International. Novel *N*-heterocycle-fused tetrahydro-1,4-diazepinones: synthesis and characterisation. Conference of Life Sciences. *The COINS*. 2023.
4. **Veikšaitė, M.**, Dzedulionytė, K., Moravek, V., Žukauskaitė, A., Arbačiauskienė E., Šačkus, A. Naujų su 1,4-diazepinonais kondensuotųjų *N*-heterociklinių junginių sintezė. Studentų mokslinė konferencija. *Chemija ir cheminė technologija*. 2023.