

(11) Patento numeris: **3200**

(51) Int.Cl.⁵: **C07D 487/04,**
A61K 31/50

(21) Paraiškos numeris: **IP390**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 03 05**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 08 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1995 03 27**

(31,32,33) Prioritetas: **04-061780, 1992 03 18, JP 04-218904, 1992 08 18, JP**
05-014560, 1993 02 01, JP

(72) Išradėjas:
Akio Miyake, JP

Yasuhiko Kawano, JP

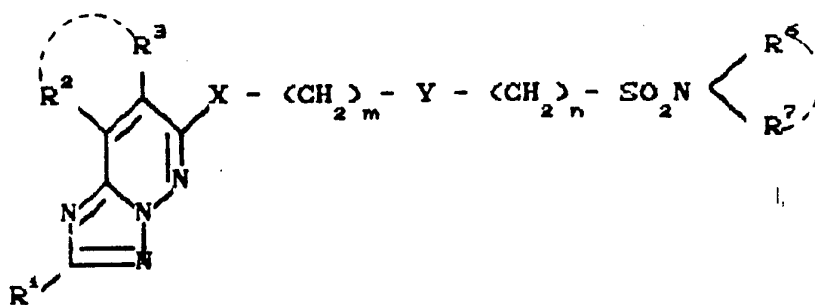
Yasuko Ashida, JP

(73) Patento savininkas:
TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., 1-1,Doshomachi 4-chome,Chuo-ku,
Osaka 541, JP

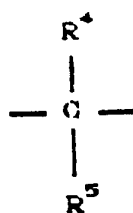
(74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A.Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001
Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Triazolpiridazino junginiai, jų gavimo būdas ir panaudojimas

(57) Referatas:
Naujas junginys, aprašomas I formule



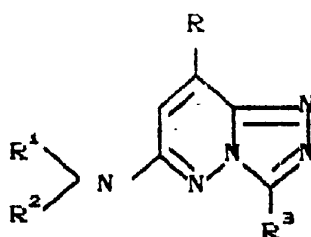
kurioje R^1 reiškia H, pasirinktinai pakeistą žemesnio alkilo grupę arba halogeną; R^2 ir R^3 kiekvienas reiškia vandenilį arba pasirinktinai pakeistą žemesnio alkilo grupę, arba R^2 ir R^3 gali, paėmus kartu su gretima $-C=C-$ grupe, sudaryti 5-7- narij žiedą; X reiškia O, SO arba SO_2 ; Y reiškia formulės



grupei (R^4 ir R^5 atitinkamai reiškia H arba pasirinktinai pakeistą žemesnio alkilo grupę) arba divalentę grupę, išvestą iš pasirinktinai pakeisto 3-7- nario homociklinio arba heterociklinio žiedo; R^6 ir R^7 kiekvienas reiškia H, pasirinktinai pakeistą žemesnio alkilo grupę, pasirinktinai pakeistą cikloalkilo grupę arba pasirinktinai pakeistą arilo grupę, arba R^6 ir R^7 paimtos kartu su gretimu N, gali sudaryti pasirinktinai pakeistą N turinčią heterociklinę grupę; m reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 4; n reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 4; arba jo druska, kurie turi puikų poveikį prieš trombocitų aktyvavimo faktorius, prieš leukotrieną ir prieš endoteliną, ir yra vertingi kaip antiastminiai agentai, ir jų gamyba, tarpiniai produktai ir farmaciniai mišiniai.

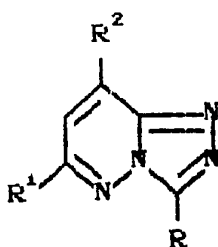
Šis išradimas skirtas triazolopiridazino dariniams ir jų druskoms, jų pagaminimui, tarpiniams produktams ir farmaciniams mišiniams. Šio išradimo triazolopiridazino darinys ir jo druska turi antialerginį, antiuždegiminį bei anti-PAF (trombocitų aktyvavimo faktorius) poveikius ir jų slopinančio poveikio bronchų spazmams ir bronchostenozei dėka gali būti naudojami kaip efektyvūs antiastminiai agentai.

Nors pastaruoju metu sintezuota daugybė triazolopiridazino junginių, skirtų naudoti kaip vaistus prieš įvairias ligas, JAV patente Nr. 3 915 968 atskleidžia junginį, turintį formulę

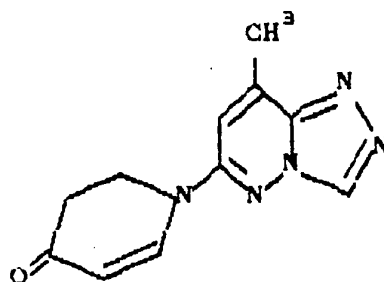


kur R ir R³ nepriklausomai reiškia vandenilio atomą arba žemesnio alkilo grupę (mažiausiai vienas iš R ir R³ yra žemesnis alkilas); R¹ ir R², paimti kartu su azoto atomu, reiškia heterociklinę grupę, pasirinktą iš pirolidino, piperidino, piperazino ir morfolino arba jų druskų;

JAV patentas Nr. 4 136 182 atskleidžia junginį, turintį formulę



kur R reiškia vandenilį, fenilą arba žemesnį alkil-
karbonilaminą; R¹ reiškia morfoliną arba piperidiną; R²
reiškia vandenilį arba žemesnį alkilą; tačiau su
sąlyga, kad mažiausiai vienas iš R ir R² yra ne
5 vandenilis ir kad, kai R yra fenilas, R¹ reiškia
morfoliną ir R² reiškia žemesnį alkilą arba jo druską;
EP-A Nr. 0248413 aprašo junginį pagal formulę



15 arba jo druską, pažymėdami, kad atitinkami junginiai
skirti naudoti kaip bronchus plečianti priemonė,
efektyvi bronchų spazmų palengvinimui.

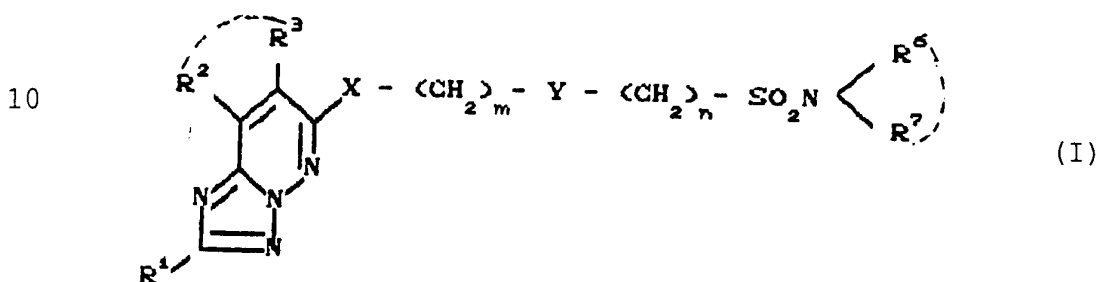
20 Nors dabar komerciškai turima didelė įvairovė
antiastminių vaistų, nė vienas nėra patenkinamas savo
ilgo veikimo, saugumo ir kitomis savybėmis. Todėl
reikia atskleisti naują junginį, kuris rodo didesnę
antialerginę, antiuždegiminę ir anti-PAF poveikį ir
25 kuris yra puikus antiastminis vaistas su ilgo veikimo,
saugumo ir kitomis savybėmis.

Šio darbo autoriai tyrė [1, 2, 4]triazolo[1, 5-
b]piridazino junginių cheminę modifikaciją 6-toje
30 pozicijoje ir rado, kad nauja [1, 2, 4]triazolo[1, 5-
b]piridazino junginių seka, struktūriškai skirtinga nuo
aukščiau paminėtų žinomų junginių, nelauktai parodė
stiprų antialerginę, antiuždegiminę ir anti-PAF poveikį
ir puikų ilgą veikimą bei saugumą. Jie taip pat rado,
35 kad šie junginiai slopina bronchų spazmus ir
bronchostenozę ir tuo būdu gali būti naudojami kaip

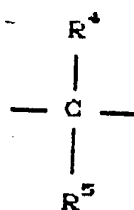
efektyvūs antiastminiai agentai. Remiantis šiais faktais šis išradimas ir buvo atliktas.

Ir taip, šis išradimas pateikia

(1) bendros I formulės junginį:



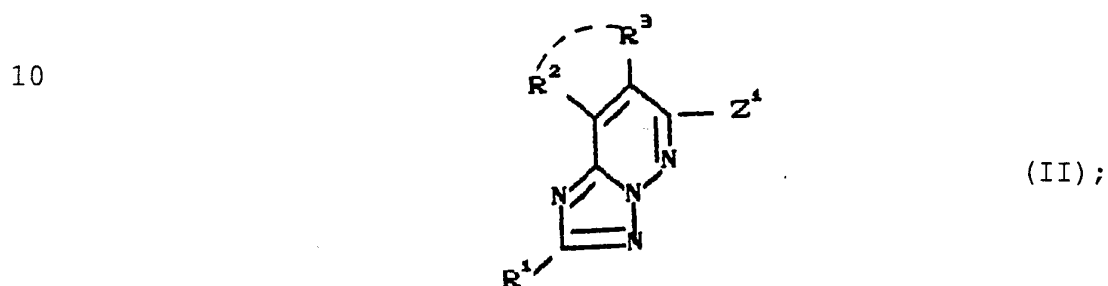
15 kur R^1 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą žemesnio alkilo grupę arba halogeno atomą; R^2 ir R^3 kiekvienas reiškia vandenilio atomą arba pasirinktinai pakeistą žemesnio alkilo grupę arba R^2 ir R^3 gali, paėmus kartu su gretima $-C=C-$ grupe, sudaryti 5 - 7 narių žiedą; X reiškia deguonies atomą arba $S(O)_p$ (p reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 2) Y reiškia formulės



30 grupę (R^4 ir R^5 kiekvienas yra vandenilio atomas arba pasirinktinai pakeista žemesnio alkilo grupė) arba divalentę grupę, išvestą iš pasirinktinai pakeisto 3-7- nario homociklinio arba heterociklinio žiedo; R^6 ir R^7 kiekvienas reiškia vandenilio atomą pasirinktinai pakeistą žemesnio alkilo grupę, pasirinktinai pakeistą cikloalkilo grupę arba pasirinktinai pakeistą arilo grupę, arba R^6 ir R^7 gali, paimti kartu su gretimu azoto

atomu, sudaryti pasirinktinai pakeistą azotą turinčią heterociklinę grupę; m reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 4; arba jo druską.

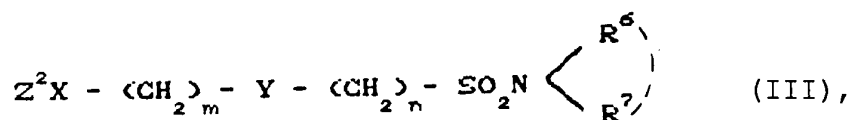
- 5 (2) aukščiau aprašyto 1 punkte junginio gavimo būdą, kuris susideda iš junginio, turinčio II formulę:



15

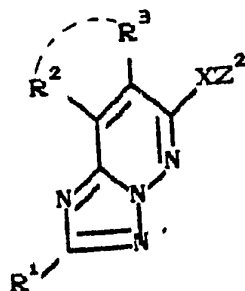
kurioje Z¹ reiškia reaktyvią grupę; R¹, R² ir R³ yra tokie kaip apibrėžta aukščiau, arba jo druskos, reakcijos su III formulės junginiu:

20



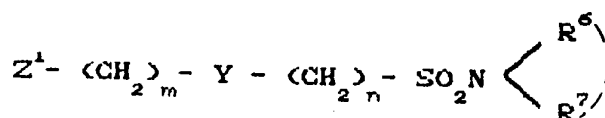
- 25 kurioje Z² reiškia grupę, atskylandčią veikiant su Z¹, X, Y, R⁶, R⁷, m ir n yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, arba jo druska,

- 30 (3) aukščiau 1 punkte aprašyto junginio gavimo būdas, kuris susideda iš junginio, turinčio IV formulę



(IV)

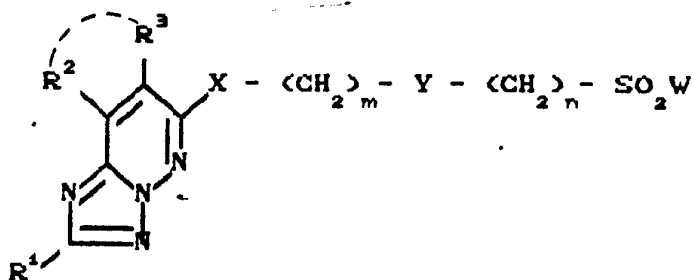
kurioje Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 ir X yra tokie, kaip apibrėžti aukščiau, arba jo druskos, reakcijos su V formulės



(V)

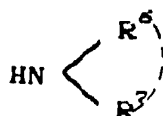
kurioje Z^1 , Y , R^6 ir R^7 , m ir n yra tokie, kaip apibrėžti aukščiau, junginiu arba jo druska,

(4) junginio, aprašyto aukščiau 1 punkte, gavimo būdas, kuris susideda iš VI bendros formulės



(VI),

kurioje W reiškia atskylančią grupę; R^1 , R^2 , R^3 , X , Y , m ir n yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, junginio arba jo druskos reakcijos su VII bendros formulės



(VII),

kurioje R^6 ir R^7 yra tokie, kaip apibrėžta aukščiau, junginiu arba jo druska,

5 (5) antiastminis mišinys, charakterizuojamas tuo, kad į jo sudėtį įeina I formulės junginys arba jo druska,

(6) anti-PAF mišinys, charakterizuojamas tuo, kad į jį įeina I formulės junginys arba jo druska,

10

(7) VI formulės junginys arba jo druska.

Reikėtų suprasti, kad, kur I formulės junginys arba jo druska turi savo struktūroje asimetrinę anglį, gali būti optiškai aktyvūs izomerai, taip pat raceminiai mišiniai, ir kad tie izomerai ir mišiniai taip pat įeina į šio išradimo sritį.

Naudojamas šiame aprašyme terminas "žemesnis alkilas" 20 reiškia *inter alia* tiesios arba šakotos grandinės C_{1-6} alkilo grupę. Į C_{1-6} alkilo grupę įeina metilas, etilas, n-propilas, i-propilas, n-butilas, i-butilas, tret-butilas, n-pentilas, n-heksilas ir t.t.

25 Terminas "cikloalkilas" reiškia *inter alia* C_{3-6} cikloalkilo grupę. Į C_{3-6} cikloalkilo grupę įeina ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas ir cikloheksilas.

Terminas "arilas" reiškia *inter alia* C_{6-14} arilo grupę. 30 Į C_{6-14} arilo grupę įeina fenilas, naftilas ir t.t.

Pakaitas (ai), kuriuo minėtas "žemesnis alkilas" ir "cikloalkilas" gali būti pasirinktinai pakeistas, skaičiumi gali svyruoti nuo 1 iki 4, ir yra parenkamas iš hidroksilo, amino, karboksilo, nitro, mono- arba di- 35 žemesnio alkilamino (pvz., mono- arba di- C_{1-6} alkilamino grupės, tokios kaip metilamino, etilamino, propilamino,

dimetilamino, dietilamino ir t.t.), žemesnio alkoksilo (pvz., C_{1-6} alkoksi grupės, tokios kaip metoksi, etoksi, propoksi, heksiloksi ir t.t.), žemesnio alkilkarboniloksilo (pvz., C_{1-6} alkilkarboniloksi grupės, tokios kaip acetoksilas, etilkarboniloksilas ir t.t.), halogeno (pvz., fluoro, chloro, bromo ir jodo) ir t.t. Pakaitas gali svyruoti nuo 1 iki 5 ir yra parenkama iš pasirinktinai pakeisto žemesnio alkilo, pasirinktinai pakeisto amino, acetamido, hidroksilo, karboksilo, nitro, žemesnio alkoksilo (pvz., C_{1-6} alkoksilo grupių, tokių kaip metoksilas, etoksilas, propoksilas ir t.t., žemesnio alkilkarboniloksilo (pvz., C_{1-6} alkilkarboniloksilo grupių, tokių kaip acetoksilas, etilkarboniloksilas ir t.t., halogeno atomų (pvz., fluoro, chloro, bromo ir jodo) ir t.t. Todėl pakaitas (ai), kuriuo žemesnis alkilas (pvz., C_{1-6} alkilo grupė, tokia kaip metilas, etilas, n-propilas ir t.t.), ką tik aukščiau paminėtos, gali būti pakeistas, skaičiumi gali svyruoti nuo 1 iki 4 ir yra parenkama iš hidroksilo, amino, mono- arba di-žemesnio alkilamino (pvz., mono- ar di- C_{1-6} alkilamino grupių, tokių kaip metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino ir t.t.), žemesnio alkoksilo (pvz., C_{1-6} alkoksilo grupių, tokių kaip metoksilas, etoksilas, propoksilas, heksiloksilas ir t.t.), halogeno (pvz., fluoro, chloro, bromo ir jodo) ir t.t. Pakaitas (ai), kuriuo gali būti pakeista aukščiau paminėta amino grupė, skaičiumi gali svyruoti nuo 1 iki 2 ir yra parenkama iš C_{1-6} alkilo (pvz., metilo, etilo, propilo ir t.t.) 5-7-nario ciklinio amino (pvz., pirolidino, morfolino, piperidino, piperazino ir t.t.) ir t.t.

Terminas "halogenas" reiškia, pvz., fluora, chlorą, bromą arba jodą.

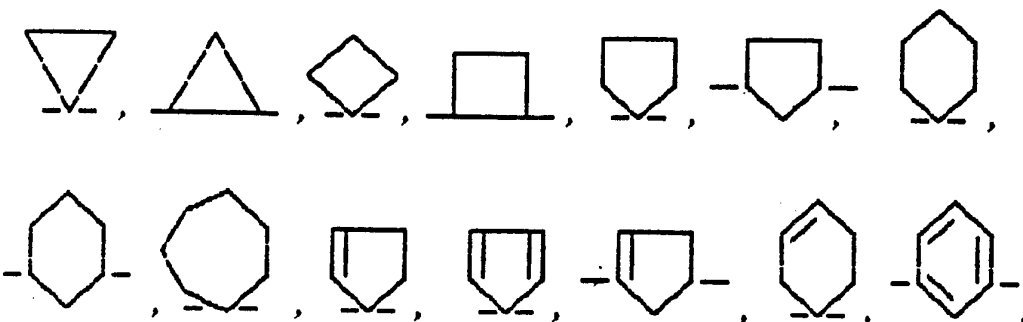
"5-7-naris žiedas, sudaryta sujungus su gretima $-C=C-$ grupe", reiškia 5-7-narį žiedą, tokį kaip, pvz.,

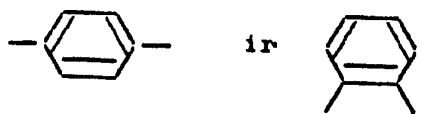
žiedai, kurie be anglies atomų gali turėti 1 - 4 hetero-atomus, parinktus iš azoto, deguonies, sieros ir t.t. Tuo būdu, ypač 5-7-narių angliavandenilio žiedai, pvz., C_{5-7} cikloalkenai, tokie kaip ciklopentenas, cikloheksenas, cikloheptenas, ir t.t., benzenas ir t.t., ir 5-6-nariai azotą turintys heterociklai, turintys anglies ir azoto atomų, tokie kaip pirolas, piridinas, piperidinas, ir t.t., gali būti paminėti kaip įprasti tipai.

Terminas "3-7-naris homociklinis žiedas" reiškia 3-7-nari homociklinį žiedą, sudarytą, pvz., vien iš anglies atomų. Tuo būdu, pvz., C_{3-7} cikloalkanai, tokie kaip ciklopropanas, ciklobutanas, ciklopentanas, cikloheksanas, cikloheptanas ir t.t. C_{3-7} cikloalkenai, tokie kaip ciklopropenas, ciklobutenas, cikloheksenas, cikloheptenas ir t.t., ir benzenas gali būti paminėti kaip įprasti tipai.

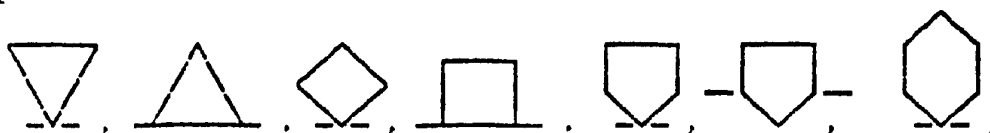
Divalentė grupė, gauta iš minėto "3-7-nario homociklinio žiedo", yra grupė, gaunama arba eliminuojant du vandenilio atomus nuo vieno anglies atomo 3-7-nariame homocikliniame žiede, arba eliminuojant po vieną vandenilio atomą nuo dviejų skirtingų anglies atomų.

Dėl konkretumo tokios grupės gali būti įtrauktos kaip pavyzdžiai:

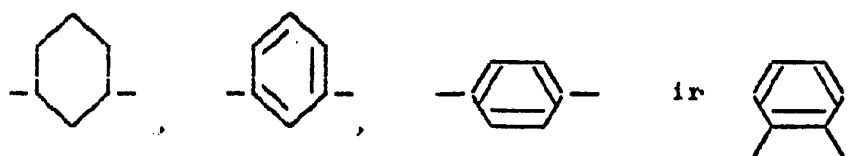




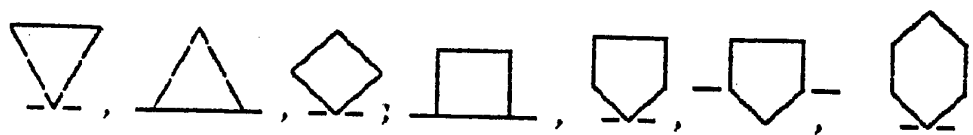
- 5 Ypač tokios grupės gali būti panaudotos kaip įprasti tipai:



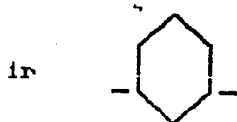
10



- 15 Ypač tinkami pavyzdžiai aukščiau paminėtose grupėse yra tokie:



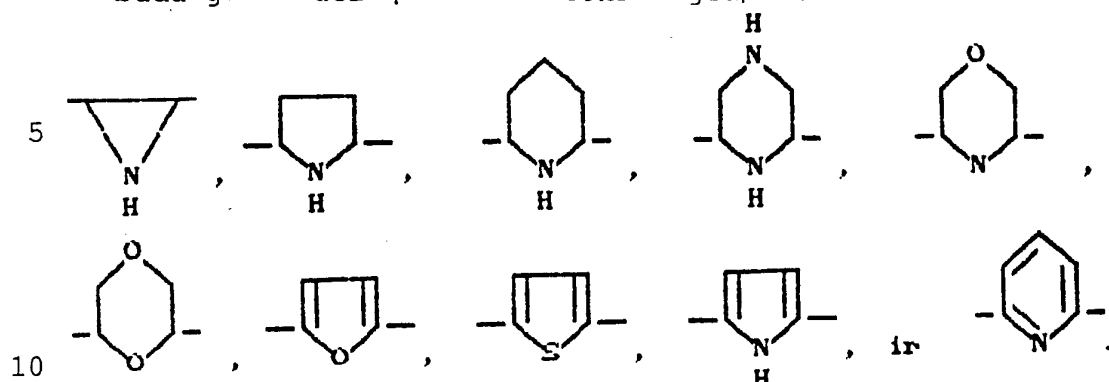
20



- 25 Terminas "3-7-naris heterociklinis žiedas" reiškia 3-7-nari heterociklinį žiedą, kuris gali turėti, pvz., be anglies atomų 1 - 4 hetero-atomus, parinktus iš azoto, deguonies, sieros ir kitų atomų. Tuo būdu, oksetanas, tetrahidrofuranas, tetrahidropiranas, pirolas, azetidinas, pirolidinas, piperidinas, piperazinas, tetra-
- 30 hidrotiofenas, homopiperidinas, morfolinas ir t.t. gali būti panaudoti.

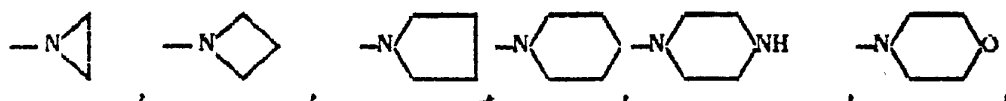
- 35 Divalentė grupė, išvesta iš minėto "3-7-nario heterociklinio žiedo", yra grupė, gaunama arba eliminuojant du vandenilio atomus nuo vieno anglies atomo 3- - 7-narių heterocikliniame žiede, arba eliminuojant po

vieną vandenilio atomą nuo dviejų skirtingų atomų. Tuo būdu gali būti ištrauktos tokios grupės:

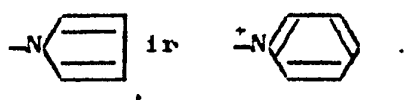


Terminas "azotą turinti heterociklinė grupė" reiškia grupę, gaunamą eliminuojant vieną vandenilio atomą nuo azoto atomo žiede, tokia kaip 3-13-naris azotą turintis heterociklinis žiedas, kuris be anglies atomų turi dar azoto atomą ir kuris taip pat gali turėti vieną - keturis heteroatomus, pvz., parinktus iš azoto, deguonies, sieros ir kitų atomų. Konkrečiai, gali būti panaudotos tokios 3-9-narės azotą turinčios heterociklinės grupės:

20



25



Pakaitas (ai), kuriuo minėtas "3-7-narių homociklinis žiedas", "3-7-narių heterociklinis žiedas" ir "azotą turinti heterociklinė grupė" gali būti pakeista, skaičiumi gali svyruoti nuo 1 iki 5-ių ir yra parenkamas iš pasirinktinai pakeisto žemesnio alkilo, pasirinktinai pakeisto amino, hidroksilo, karboksilo, nitro, žemesnio alkoksilo (pvz., C_{1-6} alkoksilo grupių, tokių kaip metoksilas, etoksilas, propoksilas ir t.t.), halogeno (pvz., fluoro, chloro, bromo ir jodo) ir t.t. Todėl pakaitas (ai), kuriuo žemesnis alkilas (pvz., C_{1-6}

alkilo grupė, tokia kaip metilas, etilas, n-propilas ir t.t.), ką tik paminėtas aukščiau, gali būti pakeistas, skaičiumi gali svyruoti nuo 1 iki 4 ir yra parenkamas iš hidroksilo, amino, mono- ar di-žemesnio alkilamino (pvz., mono- ar C_{1-6} alkilamino grupių, tokių kaip metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino ir t.t.), žemesnio alkoksilo (pvz., C_{1-6} alkoksilo grupių, tokių kaip metoksilas, etoksilas, propoksilas, heksiloksilas ir t.t.), žemesnio alilkarboniloksilo (pvz., C_{1-6} alkilkarboniloksilo grupės, tokios kaip acetoksilas, etilkarboniloksilas ir t.t.), halogeno (pvz., fluoro, chloro, bromo ir jodo) ir t.t. Pakaitai, kuriais amino grupė, minėta aukščiau, gali būti pakeista, skaičiumi gali svyruoti nuo 1 iki 2 ir yra parenkamos iš C_{1-6} alkilo (pvz., metilo, etilo, propilo ir t.t.), acilo (pvz., C_{1-6} acilo grupės, tokios kaip formilas, acetilas, propionilas, butirilas ir t.t.), 5- - 7- narių ciklinio amino (pvz., pirolidino, morfolino, piperidino, piperazino ir t.t.) ir t.t.

Formulėse, čia pateiktose aukščiau, R^1 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą žemesnio alkilo grupę arba halogeno atomą. Geriau, kai R^1 yra, pvz., vandenilio atomas arba C_{1-3} alkilo grupė (pvz., metilas, etilas, n-propilas ir t.t.) ir geriausiai čia tinka vandenilio atomas.

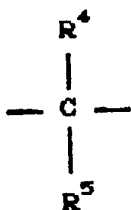
R^2 ir R^3 kiekvienas reiškia vandenilio atomą arba pasirinktinai pakeistą žemesnio alkilo grupę, arba R^2 ir R^3 gali, paimti kartu su gretima $-C=C-$ grupe, sudaryti 5-7-narių žiedą. R^2 geriau yra vandenilio atomas arba C_{1-3} alkilo grupė (pvz., metilas, etilas, n-propilas ir t.t.). R^2 geriausia yra vandenilio atomas. R^3 geriausia yra vandenilio atomas arba C_{1-3} alkilo grupė (pvz., metilas, etilas, n-propilas ir t.t.), bet geriausia - C_{1-3} alkilo grupė (pvz., metilas, etilas, n-propilas ir t.t.). Taip pat galima teikti pirmenybę

atvejui, kai R^3 sudaro 5-7-nari homociklinį žiedą su gretima $-C=C-$ grupe. Ypatingai čia tinkami cikloheksenas, benzenas ir panašiai.

- 5 X yra deguonies atomas arba $S(O)_p$ (p reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 2). X geriausia yra deguonies atomas arba S, geriausia - deguonies atomas.

Y reiškia formulės

10



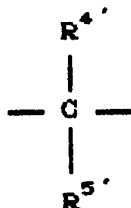
15

grupę (kurioje R^4 ir R^5 kiekvienas reiškia vandenilio atomą arba žemesnio alkilo grupę, kuri gali būti pakeista) arba divalentę grupę, gautą iš 3-7-nario homociklinio ir heterociklinio žiedo, kuris gali būti pakeistas.

20

y geriau yra formulės

25



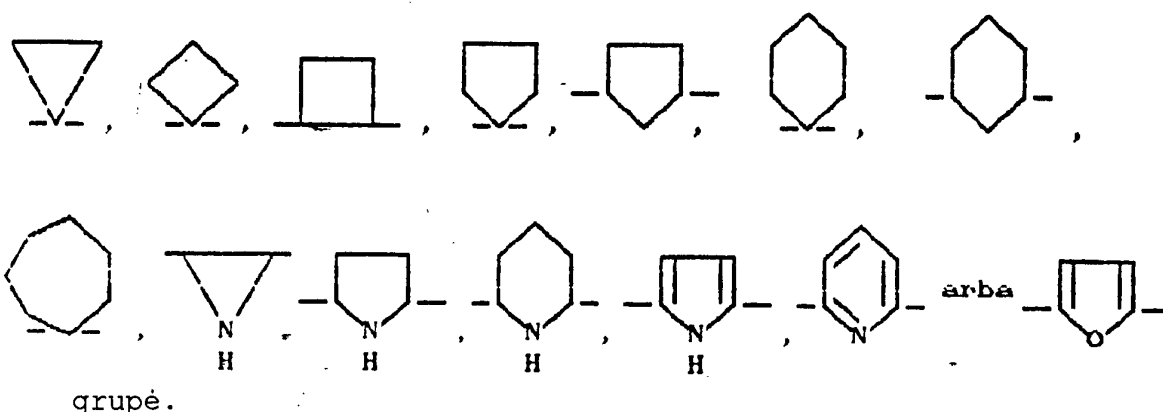
30

grupę, kurioje $R^{4'}$ ir $R^{5'}$ kiekvienas yra vandenilio atomas arba pasirinktinai pakeista C_{1-3} alkilo grupė. "Pasirinktinai pakeistos C_{1-3} alkilo grupės" " C_{1-3} alkilas", atstovaujamas $R^{4'}$ ir $R^{5'}$, gali, pvz., būti metilas, etilas, n-propilas arba i-propilas, ir pakaitai, kuriai toks C_{1-3} alkilas gali būti pakeistas, yra tie patys pakaitai, kurie nurodyti "žemesniam alkilui". Ypatingai tinkami atvejai, kai $R^{4'}$ ir $R^{5'}$ kiekvienas reiškia vandenilio atomą arba C_{1-3} alkilo

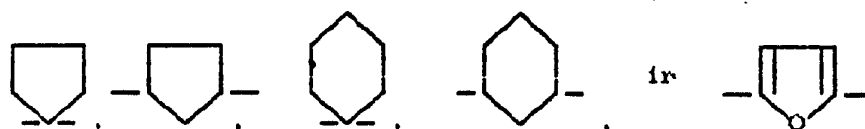
35

grupę (pvz., metilą, etilą, n-propilą ir t.t.). Geriausia, kai R^4 ir R^5 kiekvienas yra C_{1-3} alkilo grupė (pvz., metilas, etilas, n-propilas ir t.t.)

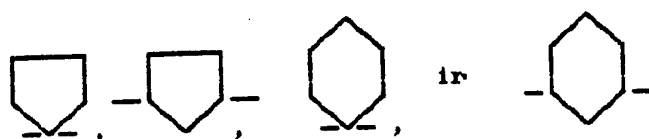
- 5 Taip pat reikėtų teikti pirmenybę atvejams, kai Y yra divalentė grupė, gauta iš 3-7-nario homociklinio arba heterociklinio žiedo, kuris gali būti pakeistas. Y geriau yra formulės



- 20 Tuo būdu, pvz., tokios grupės gali būti dažnai naudojamos kaip įprasti Y tipai:



- 25 Labiausiai tinkami Y pavyzdžiai yra



- 30 R^6 ir R^7 kiekvienas yra vandenilio atomas, pasirinktinai pakeista žemesnio alkilo grupė, pasirinktinai pakeista cikloalkilo grupė arba gal būt pakeista arilo grupė, ir R^6 bei R^7 gali, paimti kartu su gretimu azoto atomu, sudaryti azotą turinčią heterociklinę grupę, kuri gali
35 būti pakeista.

R^6 ir R^7 kiekvienas geriau yra vandenilio atomas, C_{1-3} alkilo grupė (pvz., metilas, etilas, n-propilas ir t.t.) ar panašiai, ir ypač reikėtų teikti pirmenybę vandenilio atomui.

5

m reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 4, dar geriau sveiką skaičių nuo 1 iki 4, geriau nuo 1 iki 3, o geriausia 1.

10

n reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 4, geriau sveiką skaičių nuo 1 iki 4, geriausia 1. Naudingiausias yra atvejis, kai $m=n=1$.

15

Šio išradimo I formulės junginio druska yra geriau fiziologiškai priimtina rūgšties druska. Tokios druskos yra druskos su neorganinėmis rūgštimis (pvz., druskos rūgštimi, fosforo rūgštimi, vandenilio bromido rūgštimi, sieros rūgštimi) ir druskos su organinėmis rūgštimis (pvz., acto rūgštimi, skruzdžių rūgštimi, propano rūgštimi, fumaro rūgštimi, maleino rūgštimi, gintaro rūgštimi, citrinos rūgštimi, obuolių rūgštimi, oksalo rūgštimi, benzoine rūgštimi, metansulfo rūgštimi, benzensulfo rūgštimi).

20

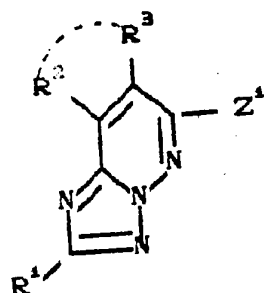
25

Jei šio išradimo I formulę turintis junginys yra su rūgštine grupe, tokia kaip $-COOH-$, jis gali sudaryti druską su neorganine baze (pvz., šarminiu metalu arba šarminiu žemės metalu kaip natris, kalis, kalcis arba magnis; arba amoniakas) arba organine baze (pvz., tri- C_{1-3} alkilaminu, tokiu kaip trietilaminu).

30

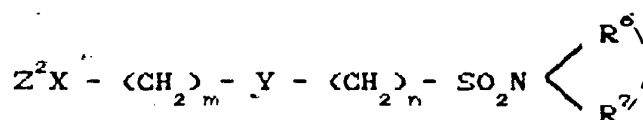
Šio išradimo (I) junginio arba jo druskos pagaminimo metodas yra aprašytas žemiau.

A) **metodas.** Šio išradimo I formulės junginys arba jo druska gali būti susintetinti, paveikiant II formulės



II,

kurioje Z^1 , R^1 , R^2 ir R^3 yra tokie, kaip apibrėžti anksčiau, junginį arba jo druską bendros formulės



III,

kurioje Z^2 , X , Y , R^6 , R^7 , m ir n yra tokie, kaip apibrėžti anksčiau, junginiu arba jo druska.

Reaktyvi grupė Z^1 gali, pvz., būti halogenas (pvz., chloras, bromas, jodas ir t.t.), C_{6-10} arilsulfonilas (pvz., benzensulfonilas, p-tolilsulfonilas ir t.t.) arba C_{1-4} alkilsulfonilas (pvz., metilsulfonilas ir t.t.).

Grupė, kuri atskyla paveikiant Z^1 , žymima Z^2 , gali, pvz., būti vandenilio atomas arba šarminis metalas, pvz., natris, kalis ir t.t., kai X yra deguonies atomas arba sieros atomas. Kai X yra $-SO-$ arba $-SO_2-$, yra naudojamas šarminis metalas, toks kaip natris, kalis ir t.t.

Šioje reakcijoje III formulę turintis junginys arba jo druska yra naudojami proporcija bendrai nuo 1 iki 5

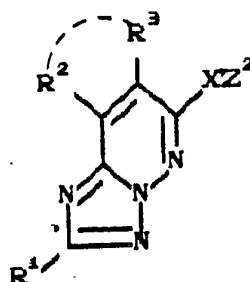
mol. ir geriausia nuo 1 iki 2 molių II junginio arba jo druskos moliui.

Bendrai ši kondensacijos reakcija geriausiai įvykdoma, dalyvaujant bazei, kuri yra šarminio metalo hidridai, tokie kaip natrio hidridas, kalio hidridas ir t.t., šarminio metalo alkoksidai, tokie kaip natrio metoksidas, natrio etoksidas, ir t.t., šarminio metalo hidroksidai, tokie kaip natriohidroksidas, kalio hidroksidas ir t.t., ir karbonatai, tokie kaip natrio karbonatas, kalio karbonatas ir dar keletas neišvardintų.

Ši reakcija gali būti įvykdyta tokiame tirpiklyje, kaip pvz., alkoholiuose, tokiuose kaip metanolis, etanolis ir t.t., eteriuose, tokiuose kaip dioksanas, tetrahidrofuranas ir t.t., aromatinuose angliavandeniliuose, tokiuose kaip benzenas, toluenas, ksilenas ir t.t., nitriluose, tokiuose kaip acetonitrilas ir t.t., amiduose, tokiuose kaip dimetilformamidas, dimetilacetamidas ir t.t., ir sulfoksiduose, tokiuose kaip dimetilsulfoksidas.

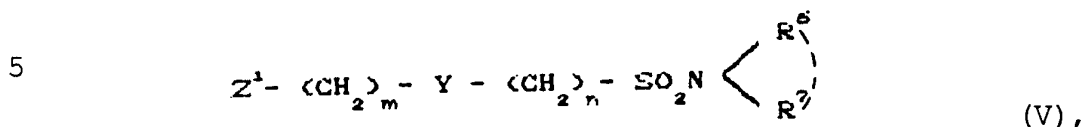
Reakcijos temperatūra yra bendrai 10 - 200°C, geriau 50 - 100°C. Reakcijos laikas yra bendrai nuo 30 minučių iki 24 valandų, geriau nuo 1 iki 6 valandų.

B) metodas. Šio išradimo I formulės junginys arba jo druska taip pat gali būti pagaminti paveikiant IV formulės



IV,

kurioje Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 ir X yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, junginį arba jo druską V formulės



kurioje Z^1 , Y , R^6 , R^7 , m ir n yra tokie, kaip apibrėžta čia anksčiau, junginiu arba jo druska.

10

Šioje reakcijoje V formulės junginys arba jo druska yra panaudojami proporcija 1 - 5 moliai, geriau 1 - 2 moliai IV junginio arba jo druskos moliui.

15

Paprastai ši kondensacijos reakcija vyksta dalyvaujant bazei, kuri gali būti šarminio metalo hidridai, tokie kaip natrio hidridas, kalio hidridas ir t.t., šarminio metalo alkoksidai, tokie kaip natrio metoksidas, natrio etoksidas ir t.t., šarminio metalo hidroksidai, tokie kaip natrio hidroksidas, kalio hidroksidas ir t.t., ir karbonatai, tokie kaip natrio karbonatas, kalio karbonatas ir t.t., ir dar keletas neišvardintų.

20

Ši reakcija gali būti vykdoma skiediklyje, pvz., alkoholiuose, tokiuose kaip metanolis, etanolis ir t.t., eteriuose, tokiuose kaip dioksanas, tetrahydrofuranas ir t.t., aromatiniuose angliavandeniliuose, tokie kaip benzenas, toluenas, ksilenas ir t.t., nitriluose, tokiuose kaip acetonitrilas ir t.t., amiduose, tokiuose kaip dimetilformamidas dimetilacetamidas ir t.t. ir sulfoksiduose, tokiuose kaip dimetilsulfoksidas.

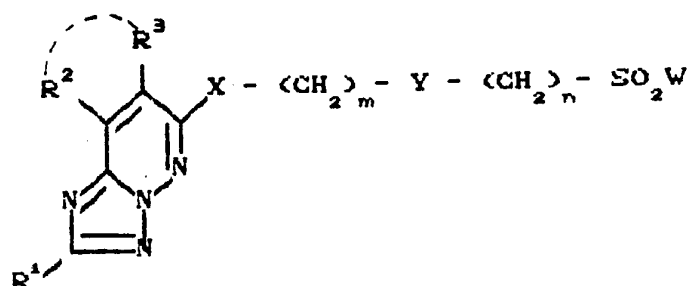
25

30

Reakcijos temperatūra bendrai yra 10 - 200°C, geriau 50 - 150°C. Reakcijos laikas yra bendrai nuo 30 minučių iki 24 valandų, geriau 1 - 10 valandų.

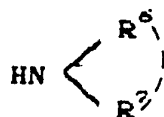
35

C) **metodas.** Be to, I formulės junginys arba jo druska gali būti susintetinta, paveikiant bendros VI formulės



VI,

kurioje W, R¹, R², R³, X, Y, m ir n yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau junginį arba jo druską bendros VII fomulės



VII,

kurioje R⁶ ir R⁷ yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, junginiu arba jo druska.

Atskylanti grupė W gali, pvz., būti halogenas (pvz., chloras, bromas, jodas ir t.t.), C₆₋₁₀ arilsulfonilas (pvz., benzenosulfonilas, p-tolilsulfonilas ir t.t.) arba C₁₋₄ alkilsulfonilas (pvz., metanosulfonilas ir t.t.). Ypač tinka halogeno atomas (pvz., chloras, bromas, jodas ir t.t.).

Šioje reakcijoje VII formulės junginys arba jo druska yra naudojama proporcija bendrai 1 - 5 molių, geriau 1 - 2 molių VI formulės junginio arba jo druskos moliui.

Ši reakcija gali būti atliekama tirpiklyje, pvz., alkoholiuose, tokiuose kaip metanolis, etanolis ir t.t., eteriuose, tokiuose kaip dioksanas, tetrahidrofuranas ir t.t., aromatinuose angliavandeniliuose,

tokiuose kaip benzenas, toluenas, ksilenas ir t.t.,
nitriluose, tokiuose kaip acetonitrilas ir t.t.,
amiduose, tokiuose kaip dimetilformamidas, dimetil-
acetamidas ir t.t., ir sulfoksiduose, tokiuose kaip
5 dimetilsulfoksidas.

Reakcijos temperatūra yra bendrai nuo -20 iki 100°C ,
geriau nuo -10 iki 50°C . Reakcijos laikas yra bendrai
10 nuo 30 minučių iki 5 valandų, geriau nuo 1 iki 3
valandų.

Taip susintetinti I formulės junginys arba jo druska
gali būti pakeisti per se žinomu būdu į druską, jei tai
yra laisva forma arba į laisvą formą, jei tai yra
15 druska. Gautas I formulės junginys arba jo druska gali
būti atskirti ir išvalyti nuo reakcijos mišinių per se
žinoma procedūra, tokia kaip ekstrahavimas tirpikliu,
pH pakeitimas, perpaskirstymas, nusodinimas, kristali-
nimas, rekristalinimas, chromatografija ir t.t.

20 Kur I formulės junginys arba jo druska yra optiškai
aktyvus junginys, jis gali būti išskirstytas į d- ir l-
formas bendrai priimta procedūra optiniam išskyrimui.

25 Pradinių junginių, turinčių formules II, III, IV, V, VI
ir VII, kaip ir jų druskų, naudojamų šio išradimo I
formulės junginio ir jo druskų gamyboje, gavimo būdas
yra aprašytas žemiau.

30 Kaip šių junginių druskos gali būti panaudotos druskos
su neorganinėmis rūgštimis (pvz., druskos rūgštimi,
fosforo rūgštimi, vandenilio bromido rūgštimi, sieros
rūgštimi ir t.t.) ir druskos su organinėmis rūgštimis
(pvz., acto rūgštimi, skruzdžių rūgštimi, propano
35 rūgštimi, fumaro rūgštimi, maleino rūgštimi, gintaro
rūgštimi, vyno rūgštimi, citrinos rūgštimi, obuolių
rūgštimi, oksalo rūgštimi, benzoine rūgštimi,

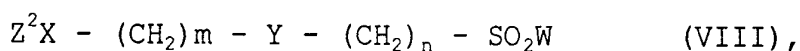
metansulforūgštimi, benzensulforūgštimi ir t.t.). Be to, kur šie junginiai turi rūgštinę grupę, tokią kaip -COOH, jie gali sudaryti druskas su neorganinėmis bazėmis (pvz., šarminiais metalais arba šarminiais žemės metalais, tokiais kaip natris, kalis, kalcis, magnis ir t.t., amoniakas ir t.t.) arba su organinėmis bazėmis (pvz., tri-C₁₋₃ alkilaminais, tokiais kaip trimetilaminas ir t.t.).

10 II formulės pradinis junginys arba jo druska gali būti susintetinti, pvz., pagal metodiką, aprašytą J. Org. Chem. 39, 2143 (1987), arba bet kurią analogišką metodiką.

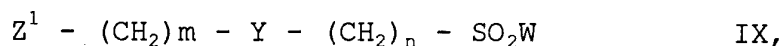
15 III formulės pradinis junginys arba jo druska ir V formulės pradinis junginys arba jo druska gali būti susintetinti pagal metodikas, aprašytas Chem. Ber. 91, 2130 (1958), J. Org. Chem. 52, 2162 (1987) ir Japonijos patente Nr. A-223287/1991, pvz., arba pagal bet kurią analogišką metodiką.

20 IV formulės pradinis junginys arba jo druska gali būti pagaminti pagal metodiką, aprašytą EP-A Nr. 381132, arba pagal bet kurią analogišką metodiką.

25 VI formulės pradinis junginys arba jo druska gali būti susintetinta, pvz., (1) paveikiant II formulės junginį arba jo druską bendros VIII formulės



30 kurioje X, Y, Z², W, m ir n yra tokie, kaip apibrėžta čia anksčiau, junginiu arba (2) paveikiant IV formulės junginį arba jo druską bendros IX formulės



kurioje Y, Z¹, W, m ir n yra tokie, kaip apibrėžta anksčiau, junginiu.

5 Anksčiau aprašytoje (1) reakcijoje VIII formulės junginys arba jo druska panaudojami proporcija bendrai 1 - 5 moliai, geriau 1 - 2 moliai II formulės junginio arba jo druskos moliui. Ši reakcija gali būti atlikta tuo pačiu būdu, kaip anksčiau minėta reakcija tarp II
10 formulės junginio arba jo druskos ir III formulės junginio arba jo druskos.

Aukščiau aprašytoje (2) reakcijoje IX formulės junginys arba jo druska gali būti naudojami proporcijomis 1 - 5 moliai, geriau 1 - 2 moliai IV formulės junginio arba
15 jo druskos moliui. Ši reakcija gali būti atliekama tuo pačiu metodu, kaip aprašyta aukščiau reakcija tarp IV formulės junginio arba jo druskos ir V formulės junginio arba jo druskos.

20 Pradinis VII formulės junginys arba jo druska, pradinis VIII formulės junginys arba jo druska ir pradinis IX formulės junginys arba jo druska gali būti atitinkamai pagaminti žinomais per se arba bet kuriais jiems analogiškais būdais.

25 Pradiniai junginiai ir jų druskos, atitinkamai susintetinti, kaip anksčiau aprašyta, gali būti atskirti ir išvalyti žinomomis procedūromis, tokiomis kaip ekstrahavimas tirpikliu, pH reguliavimas,
30 perskirstymas, nusodinimas, kristalinimas, rekristalinimas, chromatografija ir t.t., bet reakcijos mišinys gali būti tiesiog panaudotas kaip pradinė medžiaga kitam proceso žingsnyje be apriorinio išskyrimo.

35 Kai dėl reakcijų pagal šį išradimą ir ką tik paminėtų anksčiau pradinių medžiagų sintezės reakcijų, kur pradinės medžiagos turi amino, karboksilo ir/arba

hidroksilo grupės kaip pakaitalus, jos gali būti iš anksto apsaugotos blokuojančiomis grupėmis, kurios paprastai naudojamos peptidų chemijoje. Tokiais atvejais norimas junginys gali būti gautas, pašalinant apsaugines grupes kaip reikia po reakcijos.

Kaip tokios blokuojančios aminorūgščių grupės gali būti panaudotas formilai, gal būti pakeistas C_{1-6} alkilkarbonilais (pvz., acetilais, etilkarbonilais ir t.t.), fenilkarbonilais, C_{1-6} alkiloksikarbonilais (pvz., metoksikarbonilais, etoksikarbonilais ir t.t.), feniloksikarbonilais, C_{7-10} arilalkilkarbonilais (pvz., benzilkarbonilais ir t.t.), tritilais, ftaloilais, N,N-dimetilamino metilenais ir t.t. Pakaitai tose blokuojančiose grupėse skaičiumi gali svyruoti maždaug nuo 1 iki 3, įskaitant, tarp kitų, halogeno atomą (pvz., fluorą, chlorą, bromą ir jodą), C_{1-6} alkilkarbonilą (pvz., metilkarbonilą, etilkarbonilą, butilkarbonilą ir t.t.), nitro ir t.t.

Karboksilą blokuojanti grupė yra pasirinktinai pakeistas C_{1-6} alkilas (pvz., metilas, etilas, n-propilas, i-propilas, n-butilas, tret-butilas ir t.t.) fenilas, tritilas, sililas ir kitas grupės. Pakaitai tose blokuojančiose grupėse skaičiumi gali svyruoti nuo 1 iki 3 įskaitant, tarp kitų, halogeno atomą (pvz., fluorą, chlorą, bromą ir jodą), formilą, C_{1-6} alkilkarbonilą (pvz., acetilą, etilkarbonilą, butilkarbonilą ir t.t.) ir nitro.

Hidroksilą blokuojanti grupė yra pasirinktinai pakeistas C_{1-6} alkilas (pvz., metilas, etilas, n-propilas, i-propilas, n-butilas, tret-butilas ir t.t.), fenilas, C_{7-10} arilalkilas (pvz., benzilas ir t.t.), formilais, C_{1-6} alkilkarbonilais (pvz., acetilais, etilkarbonilais ir t.t.) feniloksikarbonilais, C_{7-10} arilalkilkarbonilais, (pvz., benzilkarbonilais ir t.t.), piranilą, furanilą, sililą ir kitas grupės. Pakaitai tose blokuojančiose

grupėse skaičiumi gali svyruoti nuo 1 iki 4-ių ir yra parenkami iš halogeno atomo (pvz., fluoro, chloro, bromo ir jodo), C_{1-6} alkilo (pvz., metilo, etilo, n-propilo ir t.t.), fenilo, C_{7-10} arilalkilo (pvz., benzilo ir t.t.), nitro ir t.t.

Šių apsauginių grupių eliminavimui gali būti panaudotos *per se* žinomos procedūros arba bet kurios analogiškos procedūros. Tokios procedūros apima rūgšties arba bazės panaudojimą, redukciją, UV apšvitinimą, paveikimą hidrazinu, fenilhidrazinu, natrio N-metilditiokarbamatu, tetrabutilamonio fluoridu arba paladžio acetatu ir t.t.

Šio išradimo I formulės junginys arba jo druska turi puikų antialerginį, antiuždegiminį ir anti-trombocitų aktyvacijos faktoriaus poveikį ir gali būti saugiai (toksiškumo matas $LD_{50} > 2000$ mg/kg) naudojamas kaip antiastminis agentas žinduoliams (pvz., žmonėms, pelėms, šunims, žiurkėms, jaučiams). Nors šio išradimo I formulės junginys arba jo druska, kaip tokie, gali būti naudojami miltelių forma, yra įprasta skirti juos, paruošus su farmaciniais nešikliais.

Tokių priemonių pavyzdžiai yra tabletės, kapsulės, granulės, smulkios granulės, milteliai, sirupai, injekcijos ir inhaliacijos. Šios priemonės paruošiamos pagal bendrai priimtus metodus. Nešiklių pavyzdžiai priemonėms, kurios naudojamos per burną, yra paprastai naudojami farmacinėje pramonėje nešikliai, tokie kaip krakmolas, manitolis, kristalinė celiuliozė ir natrio karboksimetilceliuliozė. Nešiklių injekcijoms pavyzdžiai yra distiliuotas vanduo, fiziologinis tirpalas, gliukozės tirpalas ir kraujas. Gali būti pridėti kiti paprastai naudojami farmacinėse priemonėse priedai, kai jie tinkami. Nors šių priemonių dozė priklauso nuo amžiaus, kūno svorio, simptomų, paskyrimo būdo bei

dažnio ir kitų faktorių, jos gali būti paskirtos po 0.1 - 100 mg/kg, geriau 1 - 50 mg/kg, dar geriau 1 - 10 mg/kg vieną arba dvi procijas per dieną suaugusiems. Paskyrimo būdas gali būti per burną arba parenteralus.

5

Toliau pateikiamais pavyzdžiais ir eksperimentais tik norima aprašyti šį išradimą detaliau, ir jokių būdu nereikėtų jų laikyti nusakančiais šio išradimo ribas. Šiuose pavyzdžiuose frakcijų, turinčių dominantią junginį, tyrimas atliekamas TLC (plono sluoksnio chromatografija) metodu, naudojant TLC Merck's 60 F 254 plokštelę ir UV detektorius. Kambario temperatūra reiškia 15 - 20°C.

10

15

Toliau naudojami sutrumpinimai turi tokias pateikiamas prasmes.

20

25

30

J : spin-spininės sąveikos konstanta
s : singletas
pls : platus singletas
t : tripletas
m : multipletas
Hz : hercas
d : dubletas
kv : kvartetas
BMR : Branduolių magnetinis rezonansas
DMSO : dimetilsulfoksidas
CDCl₃ : deuteriochloroformas
v/v : tūris/tūriui
% : svorio %
lyd.t. : lydymosi temperatūra
i.v. : injekcijas į veną
δ(m.d.) : cheminis postūmis (milioninė dalis)

1 pavyzdys

6-(2,2-dimetil-3-sulfamoil-1-propoksi)[1,2,4] triazolo
[1,5-b] piridazino sintezė

5

15-oje ml dimetilformamido suspenduota 0.42 g 60%
natrio hidrido alyvoje, po to pridėta 0.878 g 3-
hidroksi-2,2-dimetil-1-propanosulfonamido, ir mišinys
maišomas, esant sumažintam slėgiui, kambario
10 temperatūroje 30 minučių. Tada pridėta 0.773 g 6-
chloro[1,2,3] triazolo[1,5-b]-piridazino, ir mišinys
toliau maišomas kambario temperatūroje 1 valandą.
Pridėjus 40 ml ledinio vandens, reakcijos mišinio pH
buvo sureguliuotas iki pH 6 su 1N druskos rūgštimi,
15 gauti kristalai nufiltruoti ir perplauti 20 ml vandens
ir 20 ml etilo eterio. Perplauti kristalai
perkristalinti iš karšto etanolio, ir gauta 1.16 g
norimo junginio.

20 lyd.t. 181-184°C

Elementų analizė: $C_{10}H_{15}N_5O_3S$

Apsk., %; C, 42.10; H, 5.30; N, 24.55

25 Rasta, %; C, 41.87; H, 5.28; N. 24.59

2 pavyzdys

6-(2,2-dietil-3-sulfamoil-1-propoksi)[1,2,4] triazolo
30 [1,5-b] piridazino sintezė

20-yje ml dimetilformamido suspenduota 0.64 g 60%
natrio hidrido alyvoje, po to pridėta 1.56 g 3-
hidroksi-2,2-dietil-1-propanosulfonamido, ir mišinys
35 maišomas, esant sumažintam slėgiui, kambario tempera-
tūroje 30 minučių. Tada pridėta 1.24 g 6-chloro
[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino, ir mišinys toliau

maišomas kambario temperatūroje 1,5 valandos. Pridėjus 100 ml ledinio vandens, reakcijos mišinio pH pakeistas iki 6 su 1N druskos rūgštimi, gauti kristalai nufiltruoti ir perplauti 20 ml vandens ir 20 ml etilo eterio. Perplauti kristalai perkristalinti iš karšto etanolio, ir gauta 1.57 g norimo junginio.

lyd.t. 194-197°C

10 Elementų analizė: $C_{12}H_{10}N_5O_3S \cdot 0.5EtOH$

Apsk., %; C, 46.41; H, 6.59; N, 20.82

Rasta, %; C, 46.33; H, 6.68; N, 20.99

15 3 pavyzdys

6-(2,2-dietil-3-sulfamoil-1-propoksi)-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b]piridazino sintezė

20 5-iuose ml tetrahidrofurano ištirpinta 0.44 g 3-hidroksi-2,2-dimetil-1-propanosulfonamido, po to pridėta 0.5 ml N,N-dimetilformamido dimetilacetato. Mišiniui leista stovėti kambario temperatūroje 10 valandų, po to jis koncentruojamas sumažintame slėgyje.

25 Likutis ištirpintas 4-iuose ml dimetilformamido, po to pridėjus 0.2 g 60% natrio hidrido alyvoje, tirpalas maišomas, esant sumažintam slėgiui, kambario temperatūroje 30 minučių. Tada pridėta 0.37 g 6-chloro-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b]piridazino, ir mišinys v

30 landa maišomas kambario temperatūroje. Įpylus 50 ml ledinio vandens ir 30 ml 1N druskos rūgšties, reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 valandą, pH pakeistas iki 6 natrio bikarbonatu. Gauti kristalai nufiltruoti ir perkristalinti iš vandeninio metanolio,

35 gauta 0.12 g norimo junginio.

lyd.t. 216-218°C

Elementų analizė: $C_{11}H_{17}N_5O_3S$

Apsk., %; C, 44.14; H, 5.72; N, 23.39

5 Rasta, %; C, 44.13; H, 5.74; N, 23.19

4 pavyzdys

7,8-dimetil-6-(2,2-dimetil-3-sulfamoil-1-propoksi)
10 [1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

30-tyje ml dimetilformamido suspenduota 1.38 g 60%
natrio hidrido alyvoje, po to pridėta 2.51 g 3-
hidroksi-2,2-dimetil-1-propanosulfonamido, ir mišinys
15 maišomas, esant sumažintam slėgiui, kambario temperatūroje 1 valandą. Tada pridėta 2.56 g 6-chloro-7,8-dimetil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino, ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Pridėjus 100 ml ledinio vandens, reakcijos mišinio pH pakeistas
20 pH 6 su 5N druskos rūgštimi, ekstrahuotas su 3 dalimis etilo acetato-tetrahidrofurano (2:1). Ekstraktas buvo perplautas 20-čia ml prisotinto vandenilio natrio chlorido tirpalo ir išdžiovintas virš bevandenio magnio sulfato. Tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje,
25 ir likutis valytas chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, eliuojant dichlormetanu-metanolio (30:1). Frakcijos, turinčios reikalingą produktą, surinktos ir koncentruotos, ir gauta 0.63 g norimo junginio.

30 lyd.t. 175-177°C

Elementų analizė: $C_{12}H_{19}N_5O_3S$

Apsk., %; C, 45.99; H, 6.11; N, 22.35

35 Rasta, %; C, 46.27; H, 6.14; N, 22.16

5 pavyzdys

6-(2,2-dietil-3-sulfamoil-1-propoksi)-7-
metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

- 5
20-tyje ml dimetilformamido suspenduota 0.672 g 60%
natrio hidrido alyvoje, po to pridėta 1,72 g 3-
hidroksi-2,2-dietil-1-propanosulfonamido, ir mišinys
maišomas, esant sumažintam slėgiui, kambario tempera-
10 tūroje 1 valandą. Tada pridėta 1.35 g 6-chloro-7-
metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino, ir mišinys esant
azoto atmosferai, kambario temperatūroje 2 valandas.
Pridėjus 70 ml ledinio vandens, reakcijos mišinio pH
pakeistas iki 6 su 5N druskos rūgštimi ir ekstrahuotas
15 3 porcijomis etilo acetato-tetrahidrofurano (2:1)
mišinio. Ekstraktas išplautas prisotintu vandeniniu
natrio chlorido tirpalu ir išdžiovintas virš bevandenio
magnio sulfato. Tirpiklis nudistiliuotas sumažintame
slėgyje, ir likutis išvalytas chromatografiškai
20 silikagelio kolonėlėje, eliuojant dichlormetano-etilo
acetato-metanolio mišiniu (10:10:1). Frakcijos,
turinčios reikalingą produktą, surinktos bei koncen-
truotos, ir į likutį pridėta 50 ml 5N druskos rūgšties.
Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 30 minučių.
25 Atšaldžius mišinys koncentruotas sumažintame slėgyje,
likutis atskiestas vandeniu bei vandeniniu natrio
vandenilio karbonato tirpalu, ekstrahuotas 3 porcijomis
etilo acetato-tetrahidrofurano (1:1). Ekstraktas kartą
išplautas prisotintu vandeniniu natrio chlorido
30 tirpalu, išdžiovintas virš bevandenio magnio sulfato ir
koncentruotas sumažintame slėgyje. Likutis perkris-
talintas iš karšto etanolio, gauta 0.79 g norimo
junginio.

35 lyd.t. 189-192°C

Elementų analizė: $C_{13}H_{21}N_5O_3S \cdot 0.5EtOH$

Apsk., %; C, 47.98; H, 6.90; N, 19.90

Rasta, %; C, 47.44; H, 6.84; N, 19.93

5 6 pavyzdys

6-(2,2-dietil-3-sulfamoil-1-propoksi)-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

- 10 Į 1.38 g 3-(N,N-dimetilamino-metilen)aminosulfonil-2,2-dietil-1-propanolio tirpalą 30-tyje ml tetrahidrofurano pridėta 0.23 g 60% natrio hidrido alyvoje, ir mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 valandą. Tada pridėta 0.74 g 6-chloro-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino,
- 15 no, ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu maišant 1 valandą. Atšaldyto reakcijos mišinio pH pakeistas iki 6 su 1N druskos rūgštimi ir ekstrahuotas etil acetato-tetrahidrofurano mišiniu (1:1) bei ekstraktas perplautas vandeniu ir išdžiovintas, tirpiklis nudistiliuotas.
- 20 Į likutį pridėta 14 ml 6N druskos rūgšties, ir mišinys maišomas, esant 110°C temperatūrai, 30 minučių. Atšaldžius į reakcijos mišinį pridėta 100 ml vandens, gauti kristalai nufiltruoti ir perkristalinti iš metanolio, ir gauta 1.16 g norimo junginio.

25

lyd.t. 208-209°C

Elementų analizė: $C_{13}H_{21}N_5O_3S$

30

Apsk., %; C, 47.69; H, 6.46; N, 21.39

Rasta, %; C, 47.46; H, 6.44; N, 21.59

35

Šio produkto perkristalinimas iš karšto etanolio davė kristalus, turinčius etanolį, kaip gauta 5-ame pavyzdyje.

7 pavyzdys

6-(2,2-dimetil-4-sulfamoil-1-butoksi)-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

5

Panaudojant 4-hidroksi-3,3-dimetil-1-butanosulfonamidą ir 6-chloro-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridaziną, atliekama ta pati reakcija, kaip 5-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

10

lyd.t. 214-215⁰C

Elementų analizė: C₁₂H₁₉N₅O₃S

15

Apsk., %; C, 45.99; H, 6.11; N, 22.35

Rasta, %; C, 45.80; H, 5.91; N. 22.56

BMR (d₆-DMSO) δ, m.d.:

20

1.06 (6H, s), 1.80-1.95 (2H, m), 2.33 (3H, s),
2.97-3.09 (2H, m), 4.09 (2H, s), 6.75 (2H, s),
8.16 (1H, s), 8.38 (1H, s)

8 pavyzdys

25

6-(2,2-dimetil-5-sulfamoil-1-pentiloksi)-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

30

Panaudojant 5-hidroksi-4,4-dimetil-1-pentanosulfonamidą ir 6-chloro-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridaziną, atliekama ta pati reakcija, kaip 5-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

lyd.t. 171-172⁰C

35

Elementų analizė: C₁₃H₂₁N₅O₃S

Apsk., %; C, 47.69; H, 6.46; N, 21.39

Rasta, %; C, 47.45; H, 6.39; N, 21.18

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

5

1.05 (6H, s), 1.45-1.59 (2H, m), 1.66-1.82 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.96 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.08 (2H, s), 6.72 (2H, pls), 8.15 (1H, s), 8.37 (1H, s)

10

9 pavyzdys

6-(2,2-dimetil-6-sulfamoil-1-heksil-oksi)-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

15

Panaudojant 6-hidroksi-5,5-dimetil-1-heksanosulfonamidą ir 6-chloro-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridaziną, atliekama ta pati reakcija, kaip 5-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

20

lyd.t. 161-163°C

Elementų analizė: C₁₄H₂₃N₅O₃S

Apsk., %; C, 49.25; H, 6.79; N, 20.51

25

Rasta, %; C, 48.99; H, 6.68; N, 20.74

BMR (d₆-DMSO) δ, m.d.:

30

1.05 (6H, s), 1.38-1.60 (4H, m), 1.67-1.98 (4H, m), 2.37 (3H, s), 3.15 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.14 (2H, s), 4.77 (2H, pls), 7.78 (1H, s), 8.25 (1H, s)

10 pavyzdys

35

6-(2,2-dietil-6-sulfamoil-1-heksil-oksi)-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

Panaudojant 6-hidroksi-5,5-dietil-1-heksanosulfonamidą ir 6-chloro-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridaziną, atliekama ta pati reakcija, kaip 5-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

lyd.t. 132-133°C

Elementų analizė: C₁₆H₂₇N₅O₃S

Apsk., %; C, 52.01; H, 7.37; N, 18.95

Rasta, %; C, 51.89; H, 7.10; N, 19.08

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

0.85 (6H, t, J=7.4 Hz), 1.35-1.55 (8H, m), 1.78-1.98 (2H, m), 3.13 (2H, t, J=8.0 Hz), 4.18 (2H, s), 4.76 (2H, pls), 7.77 (1H, s), 8.25 (1H, s)

11 pavyzdys

6-(2,2-dietil-5-sulfamoil-1-pentiloksi)-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

Panaudojant 5-hidroksi-4,4-dietil-1-pentanosulfonamidą ir 6-chloro-7-metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridaziną, atliekama ta pati reakcija, kaip 5-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

lyd.t. 157-158°C

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

0.86 (6H, t, J=7.4Hz), 1.46 (4H, kv, J=7.4Hz), 1.48 (2H, t, J=7.6Hz), 1.79-1.98 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.07 (2H, t, J=7.6Hz), 4.21 (2H, s), 5.54 (2H, pls), 7.76 (1H, s), 8.24 (1H, s)

12 pavyzdys

6-(2,2-dietil-4-sulfamoil-1-butoksi)-7-
5 metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

Panaudojant 4-(N,N-dimetilaminometileno) aminosulfonil-
2,2-dietil-1-butanoli ir 6-chloro-7- metil[1,2,4] tri-
10 azolo[1,5-b] piridaziną, atliekama ta pati reakcija,
kaip 6-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

lyd.t. 148-149⁰C

15 Elementų analizė: C₁₄H₂₃N₅O₃S

Apsk., %; C, 49.25; H, 6.79; N, 20.51

Rasta, %; C, 48.99; H, 6.68; N, 20.24

20 BMR (d₆-DMSO) δ, m.d.:

0.84 (6H, t, J=7,0 Hz), 1.42 (4H, kv, J=7.0 Hz),
1.76-1.91 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.89-3.03 (2H,
m), 4.11 (2H, s), 6.77 (2H, pls), 8.15 (1H, s),
8.39 (1H, s)

25 13 pavyzdys

6-(2,2-pentametileno-3-sulfamoil-1-propoksi)-7-
30 metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

Panaudojant 3-(N,N-dimetilaminometileno) aminosulfonil-
2,2-pentametileno-1-propanoli ir 6-chloro-7- metil[1,
2,4] triazolo[1,5-b] piridaziną, atliekama ta pati reak-
cija, kaip 6-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą
35 junginį.

lyd.t. 268-270⁰C

Elementų analizė: $C_{14}H_{23}N_5O_3S$

Apsk., %; C, 49.54; H, 6.24; N, 20.63

5 Rasta, %; C, 49.19; H, 6.22; N, 20.40

BMR (d_6 -DMSO) δ , m.d.:

10 1.28-1.89 (10H, m), 2.34 (3H, s), 3.34 (2H, s),
4.43 (2H, s), 6.94 (2H, pls), 8.16 (1H, s), 8.39
(1H, s)

14 pavyzdys

15 6-(3,3-dimetil-5-sulfamoil-1-pentiloksi)-7-
metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

Panaudojant 5-(N,N-dimetilaminometileno) aminosulfonil-
3,3-dimetil-1-pentanolį ir 6-chloro-7- metil[1,2,4] tri-
20 azolo[1,5-b] piridaziną, atliekama ta pati reakcija,
kaip 6-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

lyd.t. 143-144⁰C

25 Elementų analizė: $C_{13}H_{21}N_5O_3S$

Apsk., %; C, 47.69; H, 6.46; N, 21.39

Rasta, %; C, 47.50; H, 6.53; N, 21.13

30 BMR (d_6 -DMSO) δ , m.d.:

1.00 (6H, s), 1.66-1.89 (4H, m), 2.30 (3H, s),
2.94-3.10 (2H, m), 4.43 (2H, t, J=6.8Hz), 8.77
(2H, pls), 8.16 (1H, s) 8.39 (1H, s)

15 pavyzdys

6-(4,4-dimetil-6-sulfamoil-1-heksil-oksi)-7-
metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

5

Panaudojant 6-(N,N-dimetilaminometileno) aminosulfonil-
4,4-dimetil-1-heksanolį ir 6-chloro-7- metil[1,2,4]
triazolo[1,5-b]piridaziną, atliekama ta pati reakcija,
kaip 6-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

10

lyd.t. 154-155°C

Elementų analizė: $C_{14}H_{23}N_5O_3S$

15

Apsk., %; C, 49.25; H, 6.79; N, 20.51

Rasta, %; C, 48.98; H, 7.02; N, 20.86

BMR (d_6 -DMSO) δ , m.d.:

20

0.91 (6H, s), 1.29-1.46 (2H, m), 1.57-1.88 (4H,
m), 2.30 (3H, s), 2.85-3.04 (2H, m), 4.35 (2H, t,
J=6.3 Hz), 6.75 (2H, pls), 8.15 (1H, s), 8.37 (1H,
s)

25

16 pavyzdys

6-(2,2-pentametilen-4-sulfamoil-1-butoksi)-7-
metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

30

Panaudojant 4-(N,N-dimetilaminometileno) aminosulfonil-
2,2-pentametilen-1-butanolių ir 6-chloro-7- metil[1,
2,4] triazolo[1,5-b]piridaziną, atliekama iš esmės ta
pati reakcija, kaip 6-tame pavyzdyje, siekiant gauti
norimą junginį.

35

lyd.t. 208-209°C

Elementų analizė: $C_{15}H_{23}N_5O_3S$

Apsk., %; C, 50.97; H, 6.56; N, 19.81

Rasta, %; C, 51.24; H, 6.55; N, 19.58

5

BMR (d_6 -DMSO) δ , m.d.:

1.32-1.65 (10H, m), 1.86-2.03 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.90-3.04 (2H, m), 4.16 (2H, s), 6.75 (2H, pls), 8.14 (1H, s) 8.38 (1H, s)

10

17 pavyzdys

6-(2-izopropil-3-sulfamoil-1-propoksi)-7-

15 metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

Panaudojant 3-(N,N-dimetilaminometileno) aminosulfonil-2-izopropil-1-propanolį ir 6-chloro-7- metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridaziną, atliekama ta pati reakcija, kaip 6-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

20

lyd.t. 196-197°C

Elementų analizė: $C_{12}H_{19}N_5O_3S$

25

Apsk., %; C, 45.99; H, 6.11; N, 22.35

Rasta, %; C, 45.85; H, 6.18; N, 22.00

BMR (d_6 -DMSO) δ , m.d.:

30

0.97 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz), 1.98-2.19 (1H, m), 2.25-2.43 (1H, m), 2.31 (3H, s), 3.03-3.27 (2H, m), 4.40-4.59 (2H, m), 6.93 (2H, pls), 8.16 (1H, s), 8.39 (1H, s)

18 pavyzdys

6-(2-etil-2-metil-3-sulfamoil-1-propoksi)-7-
metil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

5

Panaudojant 3-(N,N-dimetilaminometileno) aminosulfonil-
2-etil-2-metil-1-propanolį ir 6-chloro-7- metil[1,2,4]
triazolo[1,5-b]piridaziną, atliekama ta pati reakcija,
kaip 6-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

10

lyd.t. 189-190°C

Elementų analizė: $C_{12}H_{19}N_5O_3S$

15

Apsk., %; C, 45.99; H, 6.11; N, 22.35

Rasta, %; C, 46.17; H, 6.18; N. 22.19

BMR (d_6 -DMSO) δ , m.d.:

20

0.90 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.20 (3H, s), 1.66 (2H, q,
 $J=7.4$ Hz), 2.34 (3H, s), 3.22 (2H, d, $J=3.6$ Hz),
4.31 (2H, s), 6.93 (2H, pls), 8.16 (1H, s), 8.39
(1H, s)

25

19 pavyzdys

6-(2,2-dietil-3-sulfamoil-1-propoksi)-2,7-
dimetil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

30

Panaudojant 3-(N,N-dimetilaminometileno) aminosulfonil-
2,2-dietil-1-propanolį ir 6-chloro-2,7- dimetil[1,2,4]
triazolo[1,5-b]piridaziną, atliekama ta pati reakcija,
kaip 6-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

35

lyd.t. 221-222°C

Elementų analizė: $C_{14}H_{23}N_5O_3S$

Apsk., %; C, 49.25; H, 6.79; N, 20.51

Rasta, %; C, 49.36; H, 6.56; N, 20.71

5 BMR (d_6 -DMSO) δ , m.d.:

0.88-(6H, t, J=7.2 Hz), 1.62 (4H, kv, J=7.2 Hz),
2.31 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.21 (2H, s), 4.31
(2H, s), 6.93 (2H, pls), 8.02 (1H, s)

10

20 pavyzdys

2.7-dimetil-6-(2,2-dimetil-3-sulfamoil-1-
propoksi)[1,2,4] triazolo[1,5-b]piridazino sintezė

15

Panaudojant 3-(N,N-dimetilaminometileno)aminosulfonil-
2,2-dimetil-1-propanolį ir 6-chloro-2,7- dimetil[1,2,4]
triazolo[1,5-b]piridaziną, atliekama ta pati reakcija,
kaip 6-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

20

lyd.t. 217-218⁰C

Elementų analizė: C₁₂H₁₉N₅O₃S

25

Apsk., %; C, 45.99; H, 6.11; N, 22.35

Rasta, %; C, 46.02; H, 5.99; N, 22.36

21 pavyzdys

30

6-(2-etil-2-metil-3-sulfamoil-1-propoksi)-2,7-
dimetil[1,2,4] triazolo[1,5-b]piridazino sintezė

35

Panaudojant 3-(N,N-dimetilaminometileno)aminosulfonil-
2-etil-2-metil-1-propanolį ir 6-chloro-2,7- dimetil[1,
2,4] triazolo[1,5-b]piridaziną, atliekama ta pati reak-
cija, kaip 6-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą
junginį.

lyd.t. 194-195⁰C

Elementų analizė: C₁₃H₂₁N₅O₃S

5

Apsk., %; C, 47.69; H, 6.46; N, 21.39

Rasta, %; C, 47.63; H, 6.32; N. 21.57

22 pavyzdys

10

6-(2,2-dietil-3-sulfamoil-1-propoksi)-2,8-dimetil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

15

Panaudojant 3-(N,N-dimetilaminometileno) aminosulfonil-2,2-dietil-1-propanolį ir 6-chloro-2,8-dimetil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridaziną, atliekama ta pati reakcija, kaip 6-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

lyd.t. 159-160⁰C

20

Elementų analizė: C₁₄H₂₃N₅O₃S

Apsk., %; C, 49.25; H, 6.79; N, 20.51

Rasta, %; C, 49.04; H, 6.65; N. 20.36

25

23 pavyzdys

2.7-dimetil-6-(2,2-pentametileno-4-sulfamoil-1-butoksi)[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

30

Panaudojant 4-(N,N-dimetilaminometileno) aminosulfonil-2,2-pentametileno-1-butanolį ir 6-chloro-2,4-dimetil[1,2,4] triazolo[1,5-b] piridaziną, atliekama ta pati reakcija, kaip 6-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

35

lyd.t. 204-205⁰C

Elementų analizė: $C_{16}H_{25}N_5O_3S$

Apsk., %; C, 52.30; H, 6.86; N, 19.06

5 Rasta, %; C, 52.45; H, 6.90; N. 18.78

24 pavyzdys

6-(3-sulfamoil-1-propoksi)[1,2,4] triazolo[1,5-
10 b]piridazino sintezė

12-oje ml dimetilformamido suspenduota 0.48 g 60%
natrio hidrido alyvoje, po to pridėta 0.835 g 3-
hidroksi-1-propanosulfonamido ir mišinys maišomas,
15 esant sumažintam slėgiui, kambario temperatūroje 30
minučių. Pridėta 0.928 g 6-chloro[1,2,4] triazolo[1,5-
b]piridazino, ir mišinys toliau maišomas kambario
temperatūroje 18 valandų. Po to pridėjus 40 ml ledinio
vandens, reakcijos mišinio pH pakeistas iki 6 1N
20 druskos rūgštimi ir tada prisotintas natrio chloridu.
Vandens sluoksnis ekstrahuotas tetrahidrofuranu, ir
ekstraktas išdžiovintas virš magnio sulfato. Tada
tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje ir gautas
likutis perkristalintas iš etilo eterio. Perplauti
25 kristalai rekristalinti iš karšto metanolio, ir gauta
0.811 g norimo junginio.

lyd.t. 145-147°C

30 Elementų analizė: $C_8H_{11}N_5O_3S$

Apsk., %; C, 37.35; H, 4.31; N, 27.22

Rasta, %; C, 37.48; H, 4.33; N, 26.95

25 pavyzdys

6-[3-(N,N-dimetilsulfamoil)-1-propoksi][1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

5

10-oje dimetilformamido suspenduota 0.252 g 60% natrio hidrido alyvoje, po to pridėta 1.0 g N,N-dimetil-3-hidroksipropano-1-sulfonamido ir mišinys maišomas, esant sumažintam slėgiui, kambario temperatūroje 30 minučių. Tada pridėta 0.928 g 6-chloro[1,2,4] triazolo[1,5-b]piridazino, ir mišinys toliau maišomas kambario temperatūroje 1,5 valandos. Įdėjus 30 ml ledinio vandens, reakcijos mišinio pH pakeistas iki 4.0 1N druskos rūgštimi, ir gauti kristalai nufiltruoti ir perkristalinti iš karšto etanolio, gauta 1.255 g norimo junginio.

15

lyd.t. 145-147°C

20 Elementų analizė: $C_{10}H_{15}N_5O_3S$

Apsk., %; C, 42.10; H, 5.30; N, 24.55

Rasta, %; C, 42.17; H, 5.21; N, 24.69

25 26 pavyzdys

6-[3-(1-metil-4-piperazinilsulfonil)-1-propoksi][1,2,4] triazolo[1,5-b] piridazino sintezė

30 10-tyje ml dimetilformamido suspenduota 0.21 g 60% natrio hidrido alyvoje, po to pridėta 1.12 g 3-(1-metil-4-piperazinil-sulfonil)-1-propanolio, ir mišinys maišomas, esant sumažintam slėgiui, kambario temperatūroje 75 minutes. Tada pridėta 0.773 g 6-chloro[1,2,4] triazolo[1,5-b]piridazino, ir mišinys toliau maišomas kambario temperatūroje 1,5 valandos. Pridėjus 40 ml ledinio vandens, reakcijos mišinys

35

prisotintas natrio chloridu. Vandens sluoksnis ekstrahuotas tetrahidrofuranu, ir ekstraktas išdžiovintas virš magnio sulfato. Tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje ir likutis valytas silikagelio kolonėlėje, eliuojant dichlorometano-metanolio mišiniu (10:1). Frakcijos, turinčios reikalingą produktą, surinktos ir koncentruotos, gauta 1.032 g norimo junginio.

10 lyd.t. 140-141°C

Elementų analizė: $C_{13}H_{20}N_6O_3S$

Apsk., %; C, 45.87; H, 5.92; N, 24.69
15 Rasta, %; C, 45.67; H, 5.94; N, 24.90

27 pavyzdys

6-(3-sulfamoil-1-propiltio)[1,2,4] triazolo[1,5-b]piridazino sintezė
20

10-tyje ml metanolio ištirpinta 1.94 ml metil 3-merkaptopropionato, po to pridėta 7.5 ml 2N natrio metoksido metanolyje ir 0.773 g 6-chloro[1,2,3] triazolo[1,5-b]piridazino, ir tirpalas virinamas su grįžtamu šaldytuvu 30 minučių. Atšaldžius mišinys koncentruotas sumažintame slėgyje. Į likutį pridėta etilo acetato, ir gauti kristalai nufiltruoti. 20-tyje ml tetrahidrofurano suspenduoti kristalai, po to pridėta 0.997 g 2-jodopropano-1-sulfonamido, ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2.5 valandos. Atšaldžius tirpalas nudistiliuotas sumažintame slėgyje, likutis ištirtas 20 ml ledinio vandens ir pH pakeistas iki 4 1N druskos rūgštimi. Gauti kristalai nufiltruoti ir perkristalinti iš metanolio, gauta 0.856 g norimo junginio.

lyd.t. 130-131°C

Elementų analizė: $C_8H_{11}N_5O_2S_2$

5 Apsk., %; C, 35.15; H, 4.06; N, 25.62
 Rasta, %; C, 35.17; H, 4.06; N, 25.55

1 standartinis pavyzdys

10 Etil 4-chloro-2,2-dimetilbutirato pagaminimas

1 Į 22.2 ml diizopropilamino tirpalo 150-uose tetra-
hidrofurano buvo pridėta 93.6 ml 1.6M n-butiličio-
heksano maišant, -5 - 0°C temperatūroje ir mišinys
15 maišomas 30 minučių. Reakcijos mišinys atšaldytas iki -
78°C, ir 19.0 ml etilo izobutirato pridėta lašinant.
Tada mišinys toliau maišomas 45 minutes, po to lašinant
pridėta 11.9 ml 1-bromo-2-chloroetano 10-tyje ml
tetrahidrofurano. Reakcijos mišinys maišomas -78°C
20 temperatūroje 1 valandą ir paskui kambario tempe-
ratūroje 2 valandas. Po to pridėtas didelis kiekis
vandeninio amonio chlorido tirpalo, ir mišinys
ekstrahuotas etilo acetatu. Ekstraktas išplautas
vandeniu bei išdžiovintas virš $MgSO_4$, ir tirpiklis
25 nudistiliuotas. Pabaigoje likutis nudistiliuotas
sumažintame slėgyje, ir gauta 24.7 g pavadinimo
junginio bespalvio aliejaus pavidalu.

Vir.t. 54-56°C/0.25 mmHg

30

BMR ($CDCl_3$) δ , m.d.:

1.22 (6H, s), 1.26 (3H, t, $J=7.0$ Hz). 2.06 (2H, t,
 $J=8.1$ Hz), 3.51 (2H, t, $J=8.1$ Hz), 4.14 (2H, kv,
35 $J=7.0$ Hz)

2 standartinis pavyzdys

Etil-2,2-dimetil-4-tiocianobutirato sintezė

5 100-e ml dimetilformamido ištirpinta 22.1 g etil-4-chloro-2,2-dimetilbutirato bei 14.5 g kalio tiocianato, ir mišinys maišomas 100°C temperatūroje 7 valandas. Reakcijos mišinys supiltas į 500 ml vandens ir ekstrahuotas etilo eteriu. Ekstraktas išplautas
10 vandeniu bei išdžiovintas virš MgSO₄, ir tirpiklis nudistiliuotas. Likutis nudistiliuotas vakuume, ir gauta 16.4 g norimo junginio bespalvės alyvos pavidale.

Vir.t. 109-111°C/0.30 mmHg

15

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

1.24 (6H, s), 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz). 2.00-2.12 (2H, m), 2.86-2.97 (2H, m), 2.86-2.97 (2H, m),
20 4.15 (2H, kv, J=7.2 Hz)

3 standartinis pavyzdys

Etil-4-aminosulfonil-2,2-dimetil-butirato sintezė

25

200 ml acto rūgšties ir 200 ml vandens mišinys ištirpintas 42.5 gramuose etil-2,2-dimetil-4-tiociano-butirato ir, smarkiai maišant, chloro dujos burbuliuojamos tris valandas 10 - 15°C temperatūroje.
30 Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 30 minučių, po ko jis atskiestas 500 ml vandens ir ekstrahuotas dichlormetanu. Ekstraktas išplautas vandeniu bei išdžiovintas virš MgSO₄, tirpiklis destiliuotas. Likutis ištirpintas dichlorometane (250
35 ml), ir amonio dujos burbuliuojamos dvi valandas temperatūroje 10 -15°C. Netirpi dalis nufiltruota ir filtratas perplautas vandeniu bei išdžiovintas virš

MgSO₄. Tirpiklis nudestilliuotas. Likutis valytas chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, eliuojant heksano-etilo acetato mišiniu (3:1), gauta 40.7 g norimo junginio bespalvės alyvos pavidalu.

5

BMR (CDCl₃) δ:

1.23 (6H, s), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.00-2.13 (2H, m), 3.06-3.19 (2H, m), 4.14 (2H, kv, J=7.2 Hz), 4.86 (2H, pls)

10

4 standartinis pavyzdys

4-hidroksi-3,3-dimetil-1-butanosulfonamido sintezė

15

Į 0.35 g ličio aliuminio hidrido suspensiją 30-tyje ml tetrahidrofurano, maišant ir šaldant ledu, lašais pridėta 1.5 g etil 4-aminosulfonil-2,2-dimetilbutirato tirpalo 8-iuose ml tetrahidrofurano. Užbaigus lašinimą, mišinys maišomas 0°C temperatūroje 30 minučių, paskui kambario temperatūroje dar 30 minučių. Į šią reakcijos mišinį pridėta vandeninio tetrahidrofurano išskaidyti ličio aliuminio hidrido perteklių, ir mišinys neutralizuotas 2N druskos rūgštimi bei ekstrahuotas etilo acetatu. Ekstraktas išplautas vandeniu bei išdžiovintas virš MgSO₄, tirpiklis nudistiliuotas. Likutis valytas chromatografiškai silikagelio kolonėlėje, eliuojant heksano-etilo acetato mišiniu (1:1), gauta 0.94 g norimo junginio.

20

25

30

lyd.t. 75-76°C

Elementų analizė: C₆H₁₅NO₃S

35

Apsk., %; C, 39.75; H, 8.34; N, 7.73

Rasta, %; C, 39.80; H, 8.10; N, 7.92

5 standartinis pavyzdys

4-(N,N-dimetilaminometileno)aminosulfonil-2,2-dimetil-1-butanolio sintezė

5

I 2.3 g 4-hidroksi-3,3-dimetil-1-butanosulfonamido suspensiją 40-tyje ml tolueno pridėta 1.59 g N,N-dimetilformamido dimetilacetato, ir mišinys maišomas 70°C temperatūroje 40 minučių. Tirpiklis nudistiliuotas ir likutis perkristalintas iš etilo eterio, gauta 2.86 g pavadinimo junginio.

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

15 0.91 (6H, s), 1.69-1.84 (2H, m), 1.94 (1H, t, J=4.8 Hz), 2.98-3.11 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.34 (2H, d, J=4.8 Hz), 8.05 (1H, s)

6 standartinis pavyzdys

20

3-(N,N-dimetilaminometileno)aminosulfonil-2,2-dimetil-1-propanolio pagaminimas

25 6.0 g 3-hidroksi-2,2-dimetil-1-propanosulfonamido, 4.0 g N,N-3-dimetilformamido dimetil acetolio ir 60 ml tolueno mišinys buvo maišomas 100°C temperatūroje 30 minučių. Tada tirpiklis nudistiliuotas. Likutis valytas chromatografiškai silicio dioksido kolonėlėje, eliuojant etilo acetato-chloroformo-metanolio mišiniu (20:20:1), gauta 6.4 g norimo junginio bespalvio aliejaus pavidale.

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

35 0.84 (6H, t, J=7.4 Hz), 1.49 (4H, q, J=7.4 Hz), 3.05 (4H, s), 3.15 (3H, s), 3.64 (2H, s), 8.05 (1H, s)

7 standartinis pavyzdys

3-(N,N-dimetilaminometileno)aminosulfonil-2,2-pentametileno-1-propanolio sintezė

5

Panaudojant 3-hidroksi-2,2-pentametileno-1-propanosulfonamidą ir N,N-dimetilformamido dimetil acetatį, atliekama ta pati reakcija, kaip 5-ame standartiniame pavyzdyje, siekiant pagaminti norimą junginį.

10

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

1.36-1.73 (10H, m), 2.72 (1H, br), 3.05 (3H, s),
3.14 (2H, s), 3.15 (3H, s), 3.72 (3H, s), 8.05
(1H, s)

15

8 standartinis pavyzdys

4-(N,N-dimetilaminometileno)aminosulfonil-1-jodo-2,2-dimetilbutano sintezė

20

5.5. g 4-hidroksi-3,3-dimetil-1-butanosulfonamido, 3.98 g N,N-dimetilformamido dimetilacetato ir 50 ml benzeno mišinys maišomas 80°C temperatūroje 1 valandą. Tirpiklis nudistiliuotas ir likutis ištirpintas 50-tyje dichlorometano. Mišinys maišomas šaldant ledu, lašinant pridėta 6.6 g bevandenės trifluorometanosulfo rūgšties. Pabaigus lašinimą, mišinys maišomas 20 minučių, pabaigoje pridėta 4.7 ml 2,6-lutidino, ir reakcija toliau vykdoma 0°C temperatūroje 20 minučių. Reakcijos mišinys atskiestas 100 ml vandens ir ekstrahuotas etilo acetatu. Ekstraktas išplautas kalio bisulfato vandeniniu tirpalu, po to vandeniu, išdžiovintas, tirpiklis nudistiliuotas. Gauta alyva ištirpinta 100 ml acetono, po to pridėta 13.5 g natrio jodido, ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu maišant 2 valandas. Atšaldžius, reakcijos mišinys atskiestas vandeniu ir

35

ekstrahuotas etilo acetatu. Ekstraktas išplautas vandeniu, išdžiovintas, o tirpiklis nudistiliuotas. Likutis chromatografiškai valytas silikagelio kolonėlėje, eliuojant etilo acetato-heksano mišiniu (3:1).
5 Frakcijos, turinčios norimo produkto, surinktos ir koncentruotos, likutis perkristalintas iš izopropilo eterio, gauta 8.44 g norimo junginio.

lyd.t. 81-82°C

10

Elementų analizė: $C_9H_{19}IN_2O_2S$

Apsk., %; C, 31.22; H, 5.53; N, 8.09

Rasta, %; C, 31.67; H, 5.68; N, 8.18

15

BMR ($CDCl_3$) δ , m.d.:

1.07 (6H, s), 1.78-1.91 (2H, m), 2.92-3.04 (2H, m), 3.06 (3H, s), 3.12 (2H, s), 3.16 (3H, s), 8.05
20 (1H, s)

9 standartinis pavyzdys

1-ciano-4-(N.N-dimetilaminometilen)aminosulfonil-1-
25 jodo-2,2-dimetilbutano sintezė

1.85 g 4-(N.N-dimetilaminometilen)aminosulfonil-1-jodo-2,2-dimetilbutano, 0.49 g kalio cianido, 0.06 g 18-kraun-6 ir 30 ml dimetil sulfoksido maišoma 100°C temperatūroje 14 valandų. Atšaldžius, reakcijos mišinys atskiestas 100 ml vandens ir ekstrahuotas etilo acetatu. Ekstraktas išplautas vandeniu bei išdžiovintas virš $MgSO_4$, tirpiklis nudistiliuotas. Likutis valytas chromatografiškai silikagelio (70g) kolonėlėje, eliuojant etilo acetato-heksano mišiniu (9:1). Frakcijos,
35 turinčios norimą junginį, surinktos, koncentruotos, ir

likutis perkristalintas iš etilo eterio gauta 1.11 g norimo junginio.

lyd.t. 53-54°C

5

Elementų analizė: $C_{10}H_{19}N_3O_2S$

Apsk., %; C, 48.96; H, 7.81; N, 17.13

Rasta, %; C, 48.88; H, 7.82; N, 16.77

10

BMR ($CDCl_3$) δ , m.d.:

1.10 (6H, s), 1.82-1.94 (2H, m), 2.27 (2H, s),
2.96-3.07 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.15 (3H, s),
8.04 (1H, s)

15

10 standartinis pavyzdys

Metil 5-aminosulfonil-3,3-dimetil-valerato sintezė

20

0.49g ciano junginio, gauto 9-tame standartiniame pavyzdyje, ir 10 ml koncentruotos druskos rūgšties mišinys, maišomas 120-130°C temperatūroje 16 valandų, tada tirpiklis sausai nugarintas sumažintame slėgyje.

25

Likutis ištirpintas 12 ml metanolio, ir įlašinti 4 lašai koncentruotos sieros rūgšties. Mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 14 valandų. Metanolis nudistiliuotas, likutis praskiestas vandeniu ir ekstrahuotas etilo acetatu. Ekstraktas išplautas vandeniu ir išdžiovintas virš $MgSO_4$, tirpiklis nudistiliuotas. Likutis valytas chromatografiškai, silikagelio (60g) kolonėlėje eliuojant etilo acetato-heksano mišiniu (4:1), gauta 0.35 g norimo junginio alyvos pavidale.

30

35

BMR ($CDCl_3$) δ , m.d.:

1.05 (6H, s), 1.84-1.98 (2H, m), 2.25 (2H, s),
3.10-3.23 (2H, m), 3.68 (3H, s), 5.01 (2H, pls)

11 standartinis pavyzdys

5

5-(N,N-dimetilaminometilen)amino-sulfonil-3,3-dimetil-
1-pentanolio sintezė

10-tyje ml tetrahidrofurano ištirpinta 0.352 g metilo
10 esterio, gauto 10-tame standartiniame pavyzdyje ir, kol
tirpalas maišomas šaldant ledu, pridėta lašinant 0.101
g ličio aliuminio hidrido suspensija 20-tyje ml
tetrahidrofurano. Mišinys toliau maišomas toje pačioje
temperatūroje 40 minučių, po to pridėta vandeninio
15 tetrahidrofurano. Tada mišinys neutralizuotas 2N
druskos rūgštimi ir ekstrahuotas etilo acetatu.
Ekstraktas išplautas vandeniu bei išdžiovintas virš
MgSO₄, tirpiklis nudistiliuotas. Likutis ištirpintas 8-
iuose ml tolueno, po to pridėta 0.24 g N,N-
20 dimetilformamido dimetilacetato. Mišinys maišomas 80°C
temperatūroje 45 minutes, po to tirpiklis nudisti-
liuotas. Likutis valytas chromatografiškai silikagelio
(60 g) kolonėlėje, eliuojant chloroformo-metanolio
mišiniu (20:1), gauta 0.286 g norimo junginio alyvos
25 pavidale.

Elementų analizė: C₁₀H₂₂N₂O₃S

Apsk., %; C, 47.97; H, 8.86; N, 11.19
30 Rasta, %; C, 47.71; H, 8.62; N, 11.14

BMR, (CDCl₃) δ, m.d.:

0.94 (6H, s), 1.52 (2H, t, J=7.2 Hz), 1.67-1.81
35 (3H, m), 2.94-3.06 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.14
(3H, s), 3.70 (2H, t, J=7.2 Hz), 8.03 (1H, s)

12 standartinis pavyzdys

5-(N,N-dimetilaminometilen)aminosulfonil-1-jodo-3,3-dimetilpentano sintezė

5

10-tyje ml dichlormetano ištirpintas 0.25 g 5-(N,N-dimetilaminometilen)aminosulfonil-3,3-dimetil-1-pentanolis, gautas 11-tame standartiniame pavyzdyje ir, kol tirpalas buvo maišomas, šaldant ledu, įlašinta 0.24 ml bevandenės trifluorometanosulforūgšties. Pabaigus lašinimą, mišinys maišomas toje pačioje temperatūroje 20 minučių. Tada pridėta 0.18 ml 2,6-lutidino, ir mišinys toliau maišomas 20 minučių. Reakcijos mišinys tada buvo atskiestas vandeniu ir ekstrahuotas dichlormetanu. Ekstraktas išplautas vandeniniu kalio bisulfatu, po to vandeniu ir išdžiovintas virš $MgSO_4$, tirpiklis nudistiliuotas. Likutis ištirpintas 15-oje ml acetono, po to pridėta 0.5 g natrio jodido, ir mišinys virinamas su grižtamu šaldytuvu 2 valandas. Atšaldžius reakcijos mišinys atskiestas vandeniu ir ekstrahuotas etilo acetatu. Ekstraktas perplautas vandeniu ir išdžiovintas virš $MgSO_4$, tirpiklis nudistiliuotas. Likutis valytas chromatografiškai silikagelio (50 g) kolonėlėje, eliuojant etilo acetato-heksano mišiniu (4:1), gauta 0.267 g norimo junginio alyvos pavidale.

lyd.t. 105-106°C

Elementų analizė: $C_{10}H_{21}N_2O_2S$

30

Apsk., %; C, 33.34; H, 5.88; N, 7.78

Rasta, %; C, 33.57; H, 5.97; N, 8.09

13 standartinis pavyzdys

35

1-ciano-5-(N,N-dimetilaminometilen)aminosulfonil-3,3-dimetilpentano sintezė

7.2 g 5-(N,N-dimetilaminometilen)aminosulfonil-1-jodo-3,3-dimetilpentano, gauto 12-tame standartiniame pavyzdyje, 1.95 g kalio cianido, 0.26 g 18-kraun-6 ir 5 100 ml dimetilsulfoksido mišinys maišomas 90°C temperatūroje 5 valandas. Atšaldžius reakcijos mišinys atskiestas 300 ml vandens ir ekstrahuotas etilo acetatu. Ekstraktas išplautas vandeniu ir tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje. Likutis valytas 10 chromatografiškai silikagelio (100g) kolonėlėje, ir eliucija buvo etilo acetato-chloroformo mišiniu (5:1), gauta 4.23 g norimo junginio alyvos pavidale.

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

15 0.94 (6H, s), 1.57-1.80 (4H, m), 2.32 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.91-3.04 (2H, m), 3.05 (3H, s), 3.15 (3H, s), 8.05 (1H, s)

20 14 standartinis pavyzdys

Metil 6-aminosulfonil-4,4-dimetil-heksanato sintezė

3.6 g 1-ciano-5-(N,N-dimetilaminometilen)aminosulfonil-25 3,3-dimetilpentano, gauto 13-tame standartiniame pavyzdyje, ir 30 ml koncentruotos druskos rūgšties mišinys maišomas 120-130°C temperatūroje 10 valandų ir, šiam laikui baigiantis, buvo sukonzentruotas iki sausumo sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas 50-30 tyje ml metanolio, pridėta 0.3 ml koncentruotos sieros rūgšties, ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6 valandas. Tada metanolis nudistiliuotas, likutis praskiestas vandeniu ir ekstrahuotas etilo acetatu. Ekstraktas išplautas vandeniu ir išdžiovintas, 35 tirpiklis nudistiliuotas. Likutis valytas chromatografiškai, silikagelio (100g) kolonėlėje, eliuojant etilo

acetato-heksano mišiniu (2:1), gauta 2.95 g norimo junginio alyvos pavidale.

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

0.93 (6H, s), 1.54-1.85 (4H, m), 2.30 (2H, t, J=8.0 Hz), 3.10 (2H, d, J=8.0 Hz), 3.68 (3H, s), 4.89 (3H, pls)

15 15 standartinis pavyzdys

6-(N,N-dimetilaminometileno)aminosulfonil-4,4-dimetil-1-heksanolio sintezė

15 20-tyje ml tetrahidrofurano ištirpinta 3.3 g metil[6-aminosulfonil-4,4-dimetil-heksanoato, gauto 14-tame standartiniame pavyzdyje ir, tirpalą maišant bei šaldant ledu, pridėta lašinant 0.79 g ličio aliuminio hidrido suspensija 100-e ml tetrahidrofurano. Mišinys
20 maišomas toje pačioje temperatūroje 40 minučių, po to pridėta vandeninio tetrahidrofurano. Tada mišinys neutralizuotas 2N druskos rūgštimi ir ekstrahuotas etilo acetatu. Ekstraktas išplautas vandeniu ir išdžiovintas, tirpiklis nudistiliuotas. Likutis
25 ištirpintas 50-tyje ml tolueno, po to pridėta 1.85 ml N,N-dimetilformamido dimetilacetato, ir mišinys maišomas 80°C temperatūroje 1 valandą. Tada tirpiklis nudistiliuotas. Likutis valytas silikagelio (80 g) kolonėlėje, eliuojant chloroformo-metanolio mišiniu
30 (20:1), gauta 3.15 g norimo junginio alyvos pavidale.

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

0.90 (6H, s), 1.20-1.33 (2H, m), 1.46-1.78 (4H, m), 1.61 (1H, s), 2.98 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.05 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.62 (2H, t, J=6.4 Hz), 8.04 (1H, s)

35

16 standartinis pavyzdys

Etil-5-bromo-2,2-dimetilvalerato sintezė

5 Į 28.7 ml diizopropilamino tirpalą 150-tyje ml tetrahidrofurano pridėta 126 ml 1.6 M n-butiličio heksane, maišant -5 - 0°C temperatūroje. Mišinys toliau maišomas 30 minučių. Po to šis mišinys atšaldytas iki -
10 78°C, ir lašinant buvo pridėta 26.7 ml etilo izobutirato. Mišinys maišomas 1 valandą, po to sulašinta 41.8 g 1,3-dibromopropano. Reakcijos mišinys maišomas -78°C temperatūroje 1 valandą, ir dar kambario temperatūroje 2 valandas. Po to mišinys supiltas į
15 vandeninį amonio chlorido tirpalą ir ekstrahuotas etilo acetatu. Ekstraktas perplautas vandeniu ir išdžiovinintas, tirpiklis nudistiliuotas. Likutis perdistiliuotas vakuumu ir gauta 40.3 g norimo junginio bespalvės alyvos.

20

vir .t.76-78°C/0.27 mmHg

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

25 1.19 (6H, s), 1.25 (3H t, J=7.2 Hz), 1.31-1.60 (4H, m), 3.30-3.50 (2H, m), 4.12 (2H, kv, J=7.2 Hz)

17 standartinis pavyzdys

30

6-bromo-2,2-dimetiletilheksanoato sintezė

Panaudojant etil izobutiratą ir 1,4-dibromobutaną, vykdoma pati reakcija, kaip 16-tame standartiniame
35 pavyzdyje, siekant pagaminti norimą junginį.

vir.t.62-64°C/0.4 mmHg

BMR (CDCl₃) δ ,m.d.:

5 1.17 (6H, s), 1.25 (3H t, J=7.2 Hz), 1.33-1.63
 (4H, m), 3.33-3.50 (4H, m), 4.12 (2H, kv, J=7.2
 Hz)

18 standartinis pavyzdys

10 4-chloro-2,2-dietiletilbutirato pagaminimas

 Panaudojant etil 2-etilbutirata ir 1-bromo-2-chloro-
 etana, vykdoma ta pati reakcija, kaip 16-tame standar-
 tiniam pavyzdyje, siekiant pagaminti norima jungini.

15

vir.t.69-72⁰C/0.3 mmHg

BMR (CDCl₃) δ ,m.d.:

20 0.81 (6H, t, J=7.1 Hz), 1.26 (3H t, J=7.2 Hz),
 1.61 (4H, kv, J=7.2 Hz), 2.07 (2H, t, J=8.6 Hz),
 3.45 (2H, t, J=8.6 Hz), 4.15 (2H, kv, J=7.1 Hz)

19 standartinis pavyzdys

25

5-bromo-2,2-dietiletilvalerato pagaminimas

 Panaudojant etil 2-etilbutirata ir 1,3-dibromopropana,
 vykdoma ta pati reakcija, kaip 16-tame standartiniame
30 pavyzdyje, siekiant gauti norima jungini.

vir.t.98-102⁰C/0.3 mmHg

BMR (CDCl₃) δ ,m.d.:

35

0.79 (6H, t, J=7.4 Hz), 1.25 (3H t, J=7.0 Hz),
1.51-1.86 (8H, m), 3.39 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.14
(2H, kv, J=7.0 Hz)

5 20 standartinis pavyzdys

Etil 6-bromo-2,2-dietilheksanato pagaminimas

Panaudojant etil 2-etilbutirata ir 1,4-dibromobutana, ta pati reakcija, kaip 16-tame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norima jungini.

vir.t. 125-130°C/0.3 mmHg

15 BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

0.80 (6H, t, J=7.6 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.0 Hz),
1.49-1.78 (4H, m), 1.61 (4H, kv, J=7.6 Hz), 2.90-
3.02 (2H, m), 4.15 (2H, kv, J=7.0 Hz)

20

21 standartinis pavyzdys

Etil 2,2-dimetil-5-tiocianovalerato pagaminimas

25 120-tyje ml dimetilformamido ištirpinta 40.3 g etil 5-bromo-2,2-dimetilvalerato, gauto 16-tame standartiniame pavyzdyje, ir 18.2 g kalio tiocianato, ir mišinys maišomas 85°C temperatūroje 5 valandas. Tada reakcijos mišinys išpiltas į 500 ml vandens ekstrahuotas etilo eteriu, ekstraktas išplautas vandeniu ir išdžiovintas. Tirpiklis nudistiliuotas, likutis perdistiliuotas vakuume, gauta 35.7 g pavadinimo junginio alyvos pavidale.

35 vir.t. 116-118°C/0.3 mmHg

22 standartinis pavyzdys

Etil 2,2-dimetil-6-tiocianheksanato sintezė

5 Panaudojant etil 6-bromo-2,2-dimetilheksanatą, gautą 17-tame standartiniame pavyzdyje, ir kalio tiocianatą, vykdoma ta pati reakcija, kaip 21-ame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

10 vir.t. 123-125⁰C/0.4 mmHg

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

15 1.17 (6H, s), 1.25 (3H t, J=7.2 Hz), 1.33-1.65 (4H, m), 1.73-2.08 (2H, m), 2.94 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.12 (2H, kv, J=7.2 Hz)

23 standartinis pavyzdys

20 Etil 2,2-dietil-4-tiocianobutirato sintezė

25 Panaudojant etil 4-chloro-2,2-dietilbutiratą, gautą 18-tame standartiniame pavyzdyje, ir kalio tiocianatą, vykdoma ta pati reakcija, kaip 21-ame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

vir.t. 105-108⁰C/0.3 mmHg

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

30

0.81 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.83 (3H t, J=7.4 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.54-1.72 (4H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.80-2.92 (2H, m), 4.17 (2H, kv, J=7.0 Hz)

24 standartinis pavyzdys

Etil 2,2-dietil-5-tiocianovalerato sintezė

5 Panaudojant etil 5-bromo-2,2-dietilvalerata, gautą 19-tame standartiniame pavyzdyje, ir kalio tiocianata, vykdoma ta pati reakcija, kaip 21-ame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

10 vir.t. 125-130⁰C/0.3 mmHg

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

15 0.80 (6H, t, J=7.6 Hz), 1.27 (3H t, J=7.0 Hz),
1.49-1.78 (4H, m), 1.61 (4H, kv, J=7.6 Hz), 2.90-
3.02 (2H, m), 4.15 (2H, kv, J=7.0 Hz)

25 standartinis pavyzdys

20 Etil 2,2-dietil-4-tiocianoheksanato sintezė

Panaudojant etil 6-bromo-2,2-dietilheksanata, gautą 20-tame standartiniame pavyzdyje, ir kalio tiocianata, vykdoma ta pati reakcija, kaip 21-ame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

vir.t. 145-148⁰C/0.3 mmHg

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

30 0.78 (6H, t, J=7.6 Hz), 1.25 (3H, t, J=7.0 Hz),
1.21-1.68 (8H, m), 1.82 (2H, m), 2.95 (2H, t,
J=7.4 Hz), 4.14 (2H, kv, J=7.0 Hz)

35 26 standartinis pavyzdys

Etil 5-aminosulfonil-2,2-dimetilvalerato sintezė

150 ml acto rūgšties ir 150 ml vandens mišinyje
ištirpinti 35.68 g etil-2,2-dimetil-5-tiocianovalerato,
gauto 21-ame standartiniame pavyzdyje, ir, tirpalą
5 smarkiai maišant, chloro dujos burbuliuojamos į
tirpalą, 10-15°C temperatūroje 1.2 valandos. Mišinys
toliau maišomas 0°C temperatūroje 1 valandą, ir po to
ekstrahuotas dichlorometanu. Ekstraktas išplautas
vandeniu ir išdžiovintas, tirpiklis buvo nudisti-
10 liuotas. Likutis ištirpintas 200-tuose ml dichloro-
metano, ir amonio dujos burbuliuojamos į tirpalą, esant
0°C, 40 minučių. Netirpi dalis nufiltruota, filtratas
išplautas vandeniu ir išdžiovintas. Tirpiklis nudis-
tiliuotas. Likutis valytas chromatografiškai sili-
15 kagelio (150 g) kolonėlėje, ir eliuojant etilo acetato-
heksano mišiniu (1:1), gauta 30 g norimo junginio.

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

20 1.20 (6H, s), 1.26 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.61-1.93
(4H, m), 3.11 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.14 (2H, kv,
J=7.4 Hz), 4.88 (2H, pls)

27 standartinis pavyzdys

25

Etil 6-aminosulfonil-2,2-dimetil-heksanato sintezė

Panaudojant etil-2,2-dimetil-6-tioheksanatą, gautą 22-
ame standartiniame pavyzdyje, vykdoma ta pati reakcija,
30 kaip 26-tame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

35 1.17 (6H, s), 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.32-1.64
(4H, m), 1.85 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.12 (2H, t,
J=7.6 Hz), 4.12 (2H, kv, J=7.2 Hz), 4.84 (2H, pls)

28 standartinis pavyzdys

Etil 4-aminosulfonil-2,2-dimetil-butirato sintezė

5 Panaudojant etil 2,2-dietil-4-tiocianobutirata, gautą 23-iame standartiniame pavyzdyje, vykdoma ta pati reakcija, kaip 26-tame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

10 lyd.t. 93-94⁰C

Elementų analizė: C₁₀H₂₁NO₄S

Apsk., %; C, 47.79; H, 8.42; N, 5.57
15 Rasta, %; C, 47.73; H, 8.44; N, 5.70

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

0.83 (6H, t, J=7.4 Hz), 1.27 (3H, t, J=7.0 Hz),
20 1.61 (4H, kv, J=7.4 Hz), 2.03-2.16 (2H, m), 2.99-
3.13 (2H, m), 4.17 (2H, kv, J=7.0 Hz), 4.84 (2H,
pls)

29 standartinis pavyzdys

25

Etil 5-aminosulfonil-2,2-dietil-valerato sintezė

Panaudojant etil 2,2-dietil-5-tiocianovalerata, gautą 24-ame standartiniame pavyzdyje, vykdoma ta pati
30 reakcija, kaip 26-tame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

lyd.t. 66-67⁰C

35 Elementų analizė: C₁₁H₂₃NO₄S

Apsk., %; C, 49.79; H, 8.74; N, 5.28

Rasta, %; C, 49.43; H, 8.81; N, 5.18

BMR (CDCl₃) δ ,m.d.:

5 0.79 (6H, t, J=7.4 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz),
 1.61 (4H, kv, J=7.4 Hz), 1.66-1.85 (4H, m), 3.11
 (2H, t, J=6,6 Hz), 4.15 (2H, kv, J=7.2 Hz), 4.84
 (2H, pls)

10 30 standartinis pavyzdys

Etil 6-aminosulfonil-2,2-dietil-heksanoato sintezė

15 Panaudojant etil 2,2-dietilheksanoatą, gautą 25-tame
 standartiniame pavyzdyje, vykdoma ta pati reakcija,
 kaip 26-tame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti
 norimą junginį.

20 BMR (CDCl₃) δ ,m.d.:

 0.77 (6H, t, J=7.4 Hz), 1.25 (3H, t, J=7.2 Hz),
 1.19-1.40 (2H, m), 1.58 (4H, kv, J=7.4 Hz), 1.49-
 1.69 (2H, m), 1.85 (2H, m), 3.12 (2H, m), 4.13
 25 (2H, kv, J=7.2 Hz), 4.71 (2H, pls)

31 standartinis pavyzdys

5-hidroksi-4,4-dimetil-1-pentanosulfonamido sintezė

30

7.1 g etil 5-aminosulfonil-2,2-dimetil-valerato, gauto
 26-tame standartiniame pavyzdyje, tirpalas 20-tyje ml
 tetrahidrofurano pridėtas lašinant į 1.71 g ličio
 aliuminio hidrido suspensiją 100-e ml tetrahidrofurano,
 35 šaldant ledu ir maišant. Pabaigus lašinimą, mišinys
 maišomas 0°C temperatūroje 40 minučių ir, pridėjus
 vandeninio tetrahidrofurano ličio aliuminio hidrido

pertekliaus išskaidymui, mišinys neutralizuotas 2N druskos rūgštimi ir ekstrahuotas etilo acetatu. Ekstraktas išplautas vandeniu ir išdžiovintas virš $MgSO_4$, tirpiklis nudistiliuotas. Likutis valytas chromatografiškai silikagelio (100 g) kolonėlėje, eliuojant heksano-etilo acetato mišiniu (4:1), gauta 3.39 g norimo junginio alyvos pavidale.

BMR ($CDCl_3$) δ , m.d.:

10

0.90 (6H, s), 1.35-1.50 (2H, m), 1.75-1.97 (2H, m), 3.12 (2H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 3.35 (2H, s), 5.04 (2H, pls)

15

32 standartinis pavyzdys

6-hidroksi-5,5-dimetil-1-heksanosulfonamido sintezė

20

Panaudojant etil 6-aminosulfonil-2,2-dimetilheksanatą, gautą 27-tame standartiniame pavyzdyje, atliekama ta pati reakcija, kaip 31-ame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

BMR ($CDCl_3$) δ , m.d.:

25

0.87 (6H, s), 1.21-1.54 (4H, m), 1.76-1.94 (2H, m), 2.05 (1H, s), 3.16 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$), 3.31 (2H, s), 5.13 (2H, pls)

30

33 standartinis pavyzdys

4-hidroksi-3,3-dietil-1-butanosulfonamido sintezė

35

Panaudojant etil 4-aminosulfonil-2,2-dietilbutiratą, gautą 28-tame standartiniame pavyzdyje, atliekama iš esmės ta pati reakcija, kaip 31-ame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

lyd.t. 79-80°C

Elementų analizė: $C_8H_{19}NO_3S$

5

Apsk., %; C, 45.91; H, 9.15; N, 6.69

Rasta, %; C, 46.00; H, 9.20; N. 6.69

10 BMR ($CDCl_3$) δ ,m.d.:

0.74 (6H, t, $J=7.4$ Hz), 1.58 (4H kv, $J=7.4$ Hz),
1.50-1.66 (2H, m), 2.83-2.97 (2H, m), 3.11 (2H,
s), 6.71 (2H, pls)

15

34 standartinis pavyzdys

5-hidroksi-4,4-dietil-1-pentanosulfonamido sintezė

20 Panaudojant etil 5-aminosulfonil-2,2-dietilvalerata,
gautą 29-tame standartiniame pavyzdyje, atliekama ta
pati reakcija, kaip 31-ame standartiniame pavyzdyje,
siekiant gauti norimą junginį.

25 BMR ($CDCl_3$) δ ,m.d.:

0.79 (6H, t, $J=7.6$ Hz), 1.14-1.45 (6H m), 1.70-
1.89 (2H, m), 2.05 (1H, s), 3.12 (2H, t, $J=7.6$
Hz), 3.39 (2H, s), 5.18 (2H, pls)

30

35 standartinis pavyzdys

6-hidroksi-5,5-dietil-1-heksanosulfonamido sintezė

35 Panaudojant etil 6-aminosulfonil-2,2-dietilheksanata,
gautą 30-tame standartiniame pavyzdyje, atliekama ta

pati reakcija, kaip 31-ame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

lyd.t. 64-65⁰C

5

Elementų analizė: C₁₀H₂₃NO₃S

Apsk., %; C, 50.60; H, 9.77; N, 5.90

Rasta, %; C, 50.90; H, 9.58; N, 6.15

10

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

0.78 (6H, t, J=7.2 Hz), 1.15-1.49 (4H, m), 1.23 (4H, kv, J=7.2 Hz), 1.67 (1H, s), 1.85 (2H, m), 15 3.15 (2H, t, J=4.6 Hz), 3.35 (2H, s), 4.90 (2H, pls)

36 standartinis pavyzdys

20 4-(N,N-dimetilaminometileno)aminosulfonil-2,2-dietil-1-butanolio sintezė

I 2.0 g 4-hidroksi-3,3-dietil-1-butanosulfonamido, gauto 33-iame standartiniame pavyzdyje, tirpalą 30-tyje 25 ml tolueno pridėta 1.2 g N,N-dimetilformamido dimetil-acetato, ir mišinys maišomas 90⁰C temperatūroje 1 valandą. Tada tirpiklis nudistiliuotas, esant sumažintam slėgiui. Likutis chromatografiškai valytas silikagelio (70g) kolonėlėje, eliuojant etilo acetato-chloroformo-metanolio mišiniu (20:20:1), gauta 2.43 g 30 norimo junginio alyvos pavidale.

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

35 0.81 (6H, t, J=7.4 Hz), 1.15-1.38 (4H, m), 1.68-1.80 (2H, m), 1.96 (1H, pls), 2.96-3.07 (2H, m),

3.04 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.36 (2H, s), 8.05
(1H, s)

37 standartinis pavyzdys

5

5-(N,N-dimetilaminometileno)aminosulfonil-2,2-dietil-1-pentanolio sintezė

10 Panaudojant 5-hidroksi-4,4-dietil-1-pentanosulfonamidą, gautą 34-tame standartiniame pavyzdyje, atliekama ta pati 36-to pavyzdžio reakcija, kad būtų pagamintas norimas junginys.

lyd.t. 87-88°C

15

Elementų analizė: $C_{12}H_{26}N_2O_3S$

Apsk., %; C, 51.77; H, 9.41; N, 10.06

Rasta, %; C, 51.75; H, 9.47; N, 10.09

20

BMR ($CDCl_3$) δ , m.d.:

25 0.78 (6H, t, $J=7.4$ Hz), 1.18-1.41 (6H, m), 1.64 (1H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.99 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.04 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.37 (2H, s), 8.04 (1H, s)

38 standartinis pavyzdys

30

2-izopropil-1,3-propanodiolo sintezė

35 Į 4.17 g ličio aliuminio hidrido suspensiją tetrahydrofurane sulašinta 15 g dietilizopropilmalonato, šaldant ledu ir maišant. Pabaigus lašinimą, reakcijos mišinys maišomas 0°C temperatūroje 30 minučių, po to kambario temperatūroje 1 valandą. Į šį mišinį pridėta vandeninio tetrahydrofurano pertekliaus reagento išskaidymui. Tada

mišinys neutralizuotas 6N druskos rūgštimi, ir netirpios dalys nufiltruotos. Filtratas ekstrahuotas etilo acetatu ir ekstraktas išplautas vandeniu ir išdžiovintas virš MgSO_4 . Tirpiklis nudistiliuotas
5 sumažintame slėgyje, gauta 7.47 g norimo junginio.

BMR (CDCl_3) δ , m.d.:

0.92 (3H, s), 0.95 (3H, s), 1.49-1.65 (1H, m),
10 1.66-1.86 (1H, m), 2.32 (2H, pls), 3.72-3.93 (4H, m)

39 standartinis pavyzdys

15 2-etil-2-metil-1,3-propanodiolo sintezė

Panaudojant 2-etil-2-metilmalonatą, atliekama ta pati reakcija, kaip 38-tame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

20

lyd.t. $78-81^\circ\text{C}/0.3 \text{ mmHg}$

BMR (CDCl_3) δ , m.d.:

25 0.81 (3H, s), 0.87 (3H, t, $J=7.2 \text{ Hz}$), 1.38 (2H, kv, $J=7.2 \text{ Hz}$), 2.48 (2H, pls), 3.54 (4H, s)

40 standartinis pavyzdys

30 3-bromo-2-izopropil-1-propanolio sintezė

150 ml dichlormetano ištirpinta 11.8 g 2-izopropil-1,3-propanodiolio, gautame 38-tame standartiniame pavyzdyje, po to pridėta 26 g trifenilfosfino. Po to reakcijos
35 mišinys maišomas šaldant ledu, 30 minučių, paskui kambario temperatūroje 1 valandą. Po to reakcijos mišinys koncentruotas sumažintame slėgyje. Likutis

valytas chromatografiškai silikagelio (100g) kolonėlėje, eliuojant etilo acetato-heksano mišiniu (3:7), gauta 11.87 g pavadinimo junginio bespalvės alyvos pavidale.

5

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

0.94 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.40-1.69 (2H, m),
1.71-1.93 (1H, m), 3.61-3.92 (4H, m)

10

41 standartinis pavyzdys

3-bromo-2-etil-2-metil-1-propanolio sintezė

15

Panaudojant 2-etil-2-metil-1,3-propanodiolą, gautą 39-tame standartiniame pavyzdyje, atliekama ta pati reakcija, kaip 40-tame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

20

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

0.87 (3H, t, J=7.42 Hz), 0.96 (3H, s), 1.40 (2H, kv, J=7.4 Hz), 1.53 (1H, pls), 3.40 (2H, s), 3.48 (2H, s)

25

42 standartinis pavyzdys

3-acetoksi-2-izopropil-1-propanotiocianato sintezė

30

22 g 3-bromo-2-izopropil-1-propanolio, 16,5 g kalio tiocianato ir 100 ml dimetilformamido mišinys maišomas 100°C temperatūroje 15 valandų. Atšaldžius į reakcijos mišinį pridėta 200 ml dietilo eterio ir 200 ml vandens, organinis sluoksnis atskirtas. Vandens sluoksnis ekstrahuotas 150 ml dietilacetato, ir organiniai sluoksniai sujungti, perplauti prisotintu natrio chlorido vandeniniu tirpalu ir išdžiovinti. Tirpiklis nudisti-

35

liuotas sumažintame slėgyje. Į likutį pridėta 17.4 g
acto rūgšties anhidrido ir 18.3 g piridino, mišinys
maišomas kambario temperatūroje 3 valandas. Tada
tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje. Likutis
5 valytas chromatografiškai silikagelio (200 g)
kolonėlėje eliuojant etilo acetato-heksano mišiniu
(1:5), gauta 14.07 g norimo junginio bespalvės alyvos
pavidale.

10 BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

0.97 (3H, d, J=7.30 Hz), 1.01 (3H, d, J=7.3 Hz),
1.84-2.05 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.97-3.34 (2H,
m), 4.03-4.35 (2H, m)

15

43 standartinis pavyzdys

3-acetoksi-2-etil-2-metil-1-propanotiocianato sintezė

20 Panaudojant 3-bromo-2-etil-2-metil-1-propanolį, 42
standartinio pavyzdžio procedūra buvo kitaip pakartota,
kad duotų norimą junginį.

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

25

0.90 (3H, t, J=7.40 Hz), 1.03 (3H, s), 1.46 (2H,
kv, J=7.4 Hz), 2.09 (3H, s), 3.07 (2H, s), 3.94
(2H, s)

30 44 standartinis pavyzdys

3-acetoksi-2-izopropil-1-propano-sulfonamido sintezė

50 ml acto rūgšties ir 50 ml vandens mišinyje
35 ištirpinta 10 g 3-acetoksi-2-izopropil-1-propano tio-
cianato ir, smarkiai maišant, chloro dujos burbu-
liuojamos į tirpalą kambario temperatūroje 2 valandas.

Reakcijos mišinys ekstrahuotas dichlorometanu, ekstraktas perplautas prisotintu natrio chlorido vandeniniu tirpalu ir išdžiovintas. Tada tirpiklis nudistiliuotas sumažintame slėgyje. Likutis ištirpintas 100 ml
 5 dichlorometano ir šaldant amonio dujos burbuliuojamos i tirpalą 30 minučių, palaikant reakcijos temperatūrą žemiau 15°C. Nuosėdos nufiltruotos, filtratas sukonzentruotas. Likutis valytas silikagelio (100 g) kolonėlėje, eliuojant metanolio-chloroformo mišiniu
 10 (1:20), gauta 7.9 g norimo junginio bespalvės alyvos pavidale.

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

15 0.96 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.98 (3H, d, J=6.8 Hz),
 1.89-2.07 (1H, m), 2.08 (3H, s), 2.17-2.32 (1H, m),
 3.11-3.19 (2H, m), 4.21-4.29 (2H, m), 4.87
 (2H, pls)

20 45 standartinis pavyzdys

3-acetoksi-2-etil-2-metil-1-propanosulfonamido sintezė

Panaudojant 3-acetoksi-2-etil-2-metil-1-propanotiocianatą, atliekama ta pati reakcija, kaip 44-tame
 25 standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

30 0.90 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.16 (3H, s), 1.57 (2H, kv, J=7.4 Hz),
 2.09 (3H, s), 3.24 (2H, dd, J=2.5 Hz & 4.9 Hz),
 4.08 (2H, s), 4.86 (2H, pls)

35 46 standartinis pavyzdys

3-hidroksi-2-izopropil-1-propano-sulfonamido sintezė

50-tyje ml metanolio ištirpinta 7 g 2-izopropil-1-propano-sulfonamido ir maišant kambario temperatūroje buvo pridėti 6.5 g 28 sv./sv. % natrio metoksido, ir
 5 reakcija vyko 30 minučių. Tada reakcijos mišinys sukonzentruotas iki sausumo. Likutis valytas silikagelio (100 g) kolonėlėje, eliuojant chloroformo-metanolio mišiniu (9:1), gauta 4.4 g norimo junginio bespalvės alyvos pavidale.

10

lyd.t. 83-84°C

Elementų analizė $C_6H_{15}NO_3S$

15

Apsk., %; C, 39.67; H, 8.34; N, 7.73

Rasta, %; C, 39.72; H, 8.36; N, 7.78

BMR (d_6 DMSO) δ , m.d.:

20

0.87 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.87 (3H, d, J=7.0 Hz),
 1.79-2.09 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.43-3.59
 (2H, m), 4.55 (1H, pls), 6.77 (2H, pls)

25

47 standartinis pavyzdys

3-hidroksi-2-etil-2-metil-1-propanosulfonamido sintezė

30

Panaudojant 3-acetoksi-2-etil-2-metil-1-propanosulfonamidą, atliekama ta pati reakcija, kaip 46-to standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

BMR ($CDCl_3$) δ , m.d.:

35

0.90 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.07 (3H, s), 1.33-1.68 (2H, m), 2.71 (1H, pls), 3.22 (2H, kv, J=7.4 Hz), 3.61 (2H, s), 5.13 (2H, pls)

5 48 standartinis pavyzdys

Etil 1-(2-chloroetil)cikloheksanato sintezė

10 Panaudojant etil cikloheksanatą, atliekama ta pati reakcija, kaip 1-ame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

vir.t. 83-86°C/0.25 mmHg

15 BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

1.11-1,68 (8H, m), 1.27 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.01 (2H, t, J=6.7 Hz), 1.91-2.16 (2H, m), 3.45 (2H, t, J=6.7 Hz), 4.16 (2H, kv, J=7.2 Hz)

20

49 standartinis pavyzdys

Etil 1-(2-tiocianoetil)cikloheksanato sintezė

25 Panaudojant etil 1-(2-chloroetil)cikloheksanatą, atliekama ta pati reakcija, kaip 2-ame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

vir.t. 118-122°C/0.25 mmHg

30

BMR (CDCl₃) δ,m.d.:

1.29 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.14-1.66 (8H, m), 1.92-2.14 (4H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 4.19 (2H, kv, J=7.2 Hz)

35

50 standartinis pavyzdys

Etil 1-(2-aminosulfoniletil)cikloheksanato sintezė

- 5 Panaudojant etil 1-(2-tiocianoetil)cikloheksanata, atliekama ta pati reakcija, kaip 2-ame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

10

1.27 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.16-1.71 (10H, m), 1.94-2.14 (2H, m), 2.98-3.13 (2H, m), 4.17 (2H, kv, J=7.0 Hz), 4.69 (2H, pls)

- 15 51 standartinis pavyzdys

4-hidroksi-3,3-pentametilen-1-butanosulfonamido sintezė

- 20 Panaudojant etil 1-(2-aminosulfoniletil)cikloheksanata, atliekama ta pati reakcija, kaip 4-ame standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą junginį.

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

25

1.19-1.56 (10H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.05 (1H, s), 3.06-3.22 (2H, m), 3.43 (2H, s), 5.27 (2H, pls)

- 30 52 standartinis pavyzdys

3-(N,N-dimetilaminometilen)aminosulfonil-2-izopropil-1-propanolio sintezė

- 35 Panaudojant 3-hidroksi-2-izopropil-1-propanosulfonamidą, buvo atliekama ta pati reakcija, kaip 5-to standartinio pavyzdžio, siekiant gauti norimą junginį.

BMR (CDCl₃) δ ,m.d.:

5 0.91 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.94 (3H, d, J=6.6 Hz),
 1.64 (1H, pls), 1.82-2.11 (2H, m), 3.04 (3H, s),
 3.11 (2H, d, J=6.6 Hz), 3.15 (3H, s), 3.63-3.93
 (2H, m), 8.06 (1H, s)

10 53 standartinis pavyzdys

3-(N,N-dimetilaminometilen)aminosulfonil-2-etil-2-
metil-1-propanolio sintezė

15 Panaudojant 3-hidroksi-2-etil-2-metil-1-propanosulfon-
amida, atliekama ta pati reakcija, kaip 5-tame
standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą
junginį.

20 BMR (CDCl₃) δ ,m.d.:

 0.88 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.05 (3H, s), 1.32-1.73
 (2H, m), 3.04 (2H, kv, J=7.4 Hz), 3.05 (3H, s),
 3.15 (3H, s), 3.56-3.69 (2H, m), 8.05 (1H, s)

25 54 standartinis pavyzdys

4-(N,N-dimetilaminometilen)aminosulfonil-2,2-
pentametilen-1-butanolio sintezė

30 Panaudojant 4-hidroksi-3,3-pentametilen-1-butanosul-
fonamida, atliekama ta pati reakcija, kaip 5-tame
standartiniame pavyzdyje, siekiant gauti norimą
junginį.

35 BMR (CDCl₃) δ ,m.d.:

1.22-1.54 (10H, m), 1.80-1.94 (4H, m), 3.05 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.41 (2H, s), 8.05 (1H, s)

55 standartinis pavyzdys

5

N,N-dimetil-3-hidroksipropano-1-sulfonamido sintezė

Panaudojant 3-acetoksipropano-1-sulfonilchloridą ir dimetilamino hidrochloridą, atliekama ta pati reakcija, kaip 44-tame ir 46-tame standartiniuose pavyzdžiuose, siekiant gauti norimą junginį.

10

BMR (CDCl₃) δ, m.d.:

1.91 (1H, pls), 2.0-2.2 (2H, m), 2.89 (6H, s), 3.0-3.2 (2H, m), 3.7-3.9 (2H, m)

15

56 standartinis pavyzdys

3-(1-metil-4-piperazinilsulfonil)-1-propanolio sintezė

20

Panaudojant 3-acetoksipropano-1-sulfonilchloridą ir 1-metilpiperaziną, atliekama ta pati reakcija, kaip 44-tame ir 46-tame standartiniuose pavyzdžiuose, siekiant gauti norimą junginį.

25

lyd.t. 90-93°C

Elementų analizė C₈H₁₈N₂O₃S

30

Apsk., %; C, 43.22; H, 8.16; N, 12.60

Rasta, %; C, 43.01; H, 8.20; N, 12.53

1 kompozicijos pavyzdys

35

(1) 1-o pavyzdžio junginys	10.0 mg
(2) Laktozė	60.0 mg

(3) Grūdų krakmolas	35.0 mg
(4) Želatina	3.0 mg
(5) Magnio stearatas	2.0 mg

0.03 ml 10% želatinos vandeninio tirpalo (3.0 mg želatinos), 10.0 mg 1-o pavyzdžio junginio, 60.0 mg laktozės ir 35.0 mg grūdų krakmolo mišinys granuluotas, praleidžiant per 1 mm langelių tinklą, išdžiovinamas 40°C temperatūroje ir dar kartą praleistas per tinklą. Gautos granulės sumaišytos su 2.0 mg magnio stearato, ir mišinys suformuotas suspaudžiant. Gautos tabletės apvilktos cukrumi su vandenine suspensija, turinčia sacharozės, titano dioksido, talko ir gumiarabiko. Taip apvilktos tabletės poliruotos bičių vašku, kad gautume apvilktą tabletę.

2 kompozicijos pavyzdys

(1) 1-o pavyzdžio junginys	10.0 mg
(2) Laktozė	70.0 mg
(3) Grūdų krakmolas	50.0 mg
(4) Tirpus krakmolas	7.0 mg
(5) Magnio stearatas	3.0 mg

0.07 ml tirpaus krakmolo vandeninio tirpalo (7.0 mg krakmolo), 1-o pavyzdžio junginio ir 3.0 mg magnio stearato mišinys granuluotas, išdžiovinamas su 70.0 g laktozės ir 50.0 mg grūdų krakmolo. Mišinys suformuotas suspaudžiant ir gauta tabletė.

3 kompozicijos pavyzdys

(1) 1-o pavyzdžio junginys	5.0 mg
(2) Natrio chloridas	20.0 mg
(3) Distiliuotas vanduo	2.0 ml

Pirma, 5.0 mg junginio, gauto 1-ame pavyzdyje, ir 20.0 mg natrio chlorido ištirpinta distiliuotame vandenyje, ir tirpalas atskiestas vandeniu, kad tūris būtų 2.0 ml. Tirpalas nufiltruotas ir aseptiškai supiltas į 2 ml
5 ampulę. Ampulė sterilizuota ir užlydyta, kad tirpalas būtų paruoštas injekcijoms.

Eksperimentas

10 I formulės junginio arba jo druskos pagal šį išradimą farmakologinio testo rezultatai yra parodyti žemiau.

Poveikis trombocitų aktyvacijos faktoriumi (PAF) sukeltai jūros kiaulytės bronchostenozei

15 Buvo naudojamos vyr. lyties Hartley jūros kiaulytės (kūno svoriai apie 500 g). Bronchostenozė, sukelta PAF, 1 $\mu\text{g/kg}$ i.v., jūros kiaulytėse buvo matuojama, panaudojant Konzett-Roessler metodą. Jūros kiaulytei, fiksuotai ant nugaros, buvo atlikta tracheotomija, nuskausminant uretanu (1.5g/kg i.v.), ir trachėja buvo
20 sujungta per vamzdelį su respiratoriumi. Tracheotominio vamzdelio šoninė šaka buvo sujungta su davikliu (Model 7020, Ugobasile). Palaikant oro tūrį per maitinimą 3-7 ml, ventiliacijos dažnį 70/min. ir plaučių apkrovimo slėgį 10 cm H_2O , oro gausaus išskyrimo tūris buvo matuojamas rektigrafu (Recte-Hori-8s, Santi-ei Sokki) per daviklį. Įvedus galaminą (1 mg/kg i.v.), buvo paskirtas ištirpintas fiziologiniame skystyje PAF (1
25 $\mu\text{g/kg}$), kuris buvo įvestas per kaklo venos vamzdelį ir indukuota bronchostenozė buvo matuojama 15 minučių. Vaistai, suspenduoti 5% gumiarabiko tirpale, buvo įvesti per burną 30 mg/kg arba 10 mg/kg doze vieną valandą prieš PAF poveikį. Rezultatai pateikti 1-oje
30 lentelėje.
35

1 lentelė

Poveikis PAF-indukuotai jūros kiaulytėse
bronchostenozei

5

Pavyzdžio Nr.	% PAF-indukuotos bronchostenozės slopinimas	
	30 mg/kg, p.o.	10 mg/kg, p.o.
1	59	-
2	57	-
3	65	43
4	-	45
5	-	72
7	-	51
10	-	75
11	-	77
12	-	61

Iš pirmos lentelės bus akivaizdu, kad šio išradimo I formulės junginys arba jo druska turi puikų anti-PAF aktyvumą.

10

Poveikis jūros kiaulytės bronchostenozei, sukeltai leukotrienu C_4 (LTC_4)

15 Buvo naudojamos vyr. lyties Hartley jūros kiaulytės (kūno svoriai apie 500 g). Bronchostenozė, sukelta LTC_4 20 mg/kg i.v., jūros kiaulytėse buvo matuojama, panaudojant Konzett-Roessler metoda. Jūros kiaulytei, fiksuotai ant nugaros, buvo atlikta tracheotomija, nuskausminant uretanu (1.5g/kg i.v.), ir trachėja buvo
20 sujungta per vamzdelį su respiratoriumi. Trachėjinio vamzdelio šoninė šaka buvo sujungta su davikliu (Model 7020, Ugobasile). Palaikant oro tūrį per maitinimą 3-7 ml, ventiliacijos dažnį 70/min. ir plaučių apkrovimo slėgį 10 cm H_2O , oro gausaus išskyrimo tūris buvo
25 matuojamas rektigrafu (Recte-Hori-8s, Santi-ei Sokki) per daviklį. Įvedus galaminą (1 mg/kg i.v.), buvo

paskirtas išstirpintas fiziologiniame skystyje LTC₄ (20 µg/kg), kuris buvo įvestas per kaklo venos vamzdelį ir indukuota bronchostenozė buvo matuojama 15 minučių. Vaistai, suspenduoti 5% gumiarabiko tirpale, buvo įvesti per burną vieną valandą prieš LTC₄ poveikį. Rezultatai pateikti 2-oje lentelėje.

2 lentelė

Poveikis jūros kiaulyčių bronchostenozei, sukeltai LTC₄

	Dozė mg/kg	Gyvulėlių skaičius	% Kvėpuojamojo oro gausumo padidėjimas	% slopi- nimas
Kontrolinis	-	6	58.4 ± 1.1	-
pavyzdys Nr.5	1	6	43.9 ± 4.8*	25
	3	6	26.7 ± 4.3**	54
	10	6	18.9 ± 3.8**	68

*P<0.005,

**P<0.01 vs kontrolė

Iš 2-os lentelės bus aišku, kad šio išradimo I formulės junginys arba jo druska turi puikų anti-LTC₄ poveikį.

Poveikis jūros kiaulytės bronchostenozei, sukeltai endotelinu-1 (ET-1)

20

Buvo naudojamos vyr. lyties Hartley jūros kiaulytės (kūno svoriai apie 500 g). Bronchostenozė, sukelta ET-1, 5 µg/kg i.v., jūros kiaulytėse buvo matuojama, panaudojant Konzett-Roessler metoda. Jūros kiaulytei, fiksuotai ant nugaros, buvo atlikta tracheotomija, nuskausminant uretanu (1.5g/kg i.v.), ir trachėja buvo sujungta per vamzdelį su respiratoriumi. Trachėjinio vamzdelio šoninė šaka buvo sujungta su davikliu (Model 7020, Ugobasile). Palaikant oro tūrį per maitinimą 3-7 ml, ventiliacijos dažnį 70/min. ir plaučių apkrovimo

30

slėgį 10 cm H₂O, oro gausaus išskyrimo tūris buvo matuojamas rektigrafu (Recte-Hori-8s, Santi-ei Sokki) per daviklį. Įvedus galaminą (1 mg/kg i.v.), buvo paskirtas ištirpintas fiziologiniame skystyje ET-1, (5
5 µg/kg), kuris buvo įvestas per kaklo venos vamzdelį ir indukuota bronchostenozė buvo matuojama 15 minučių. Vaistai, suspenduoti 5% gumiarabiko tirpale, buvo įvesti per burną vieną valandą prieš ET-1 poveikį. Rezultatai pateikti 3-oje lentelėje.

10

3 lentelė

Poveikis jūros kiaulyčių bronchostenozei, sukeltai endotelinu -1 (ET-1)

15

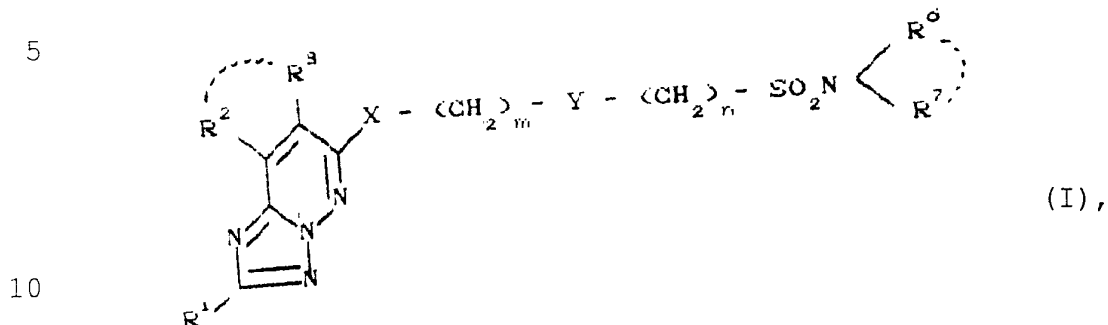
	Dozė mg/kg	Gyvulėlių skaičius	% Kvėpuojamojo oro gausumo padidėjimas	% slopi- nimas
Kontrolinis	-	6	49.5 ± 5.5	-
pavyzdys Nr.5	1	6	32.6 ± 7.4*	34
	3	6	19.1.7 ± 4.3**	61
	10	6	7.2 ± 1.0**	86

**P<0.01 vs kontrolė

Iš 3-ios lentelės bus aišku, kad šio išradimo I
20 formulės junginys arba jo druska turi puikų anti-ET-1 poveikį.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, kurio bendra formulė



kurioje R^1 reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą žemesnio alkilo grupę arba halogeno atomą; R^2 ir R^3 kiekvienas reiškia vandenilio atomą arba pasirinktinai pakeistą žemesnio alkilo grupę, arba R^2 ir R^3 gali, paėmus kartu su gretima $-C=C-$ grupe, sudaryti 5- 7- nari žiedą; X reiškia deguonies atomą arba $S(O)_p$ (p reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 2);

20 Y reiškia formulės



grupe (R^4 ir R^5 kiekvienas yra vandenilio atomas arba pasirinktinai pakeista žemesnio alkilo grupė) arba divalentę grupę, išvestą iš pasirinktinai pakeisto 3- 7- nario homociklinio arba heterociklinio žiedo; R^6 ir R^7 kiekvienas reiškia vandenilio atomą, pasirinktinai pakeistą žemesnio alkilo grupę, pasirinktinai pakeistą cikloalkilo grupę arba pasirinktinai pakeistą arilo grupę, arba R^6 ir R^7 , paimitos kartu su gretimu azoto atomu, gali sudaryti pasirinktinai pakeistą azoto

30

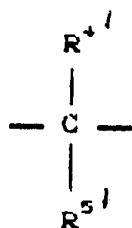
35

turinčią heterociklinę grupę; m reiškia sveiką skaičių nuo 0 iki 4; arba jo druska.

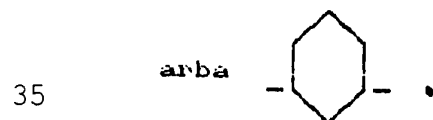
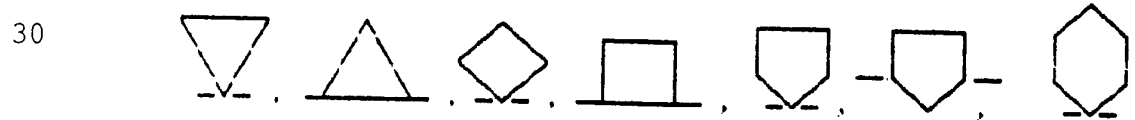
2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
5 tuo, kad R^1 reiškia vandenilio atomą arba C_{1-3} alkilo grupę.

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
10 tuo, kad R^2 ir R^3 atitinkamai reiškia vandenilio atomą, C_{1-3} alkilo grupę arba jie, paimti kartu su gretima -C=C-, sudaro ciklohekseną arba benzolą.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
15 tuo, kad Y reiškia grupę, kurios formulė



($R^{4'}$ ir $R^{5'}$ nepriklausomai reiškia vandenilio atomą arba C_{1-3} alkilo grupę, kuri gali būti pakeista nuo vieno iki keturių pakaitų, parinktų iš grupės, sudarytos iš
25 hidroksilo, amino, karboksilo, nitro, mono- arba di- C_{1-6} alkilamino, C_{1-6} alkoksi, C_{1-6} alkilkarboniloksi ir halogeno) arba grupę formulės:



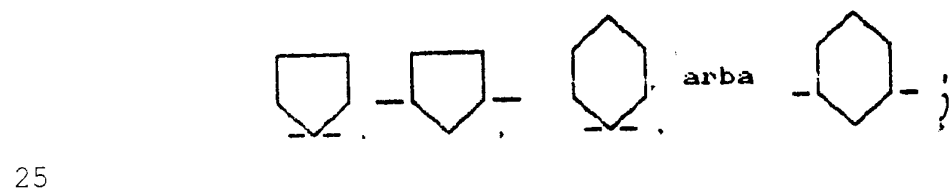
5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad R^6 ir R^7 atitinkamai reiškia vandenilio atomą
arba C_{1-3} alkilo grupę.

5 6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad X reiškia deguonies atomą.

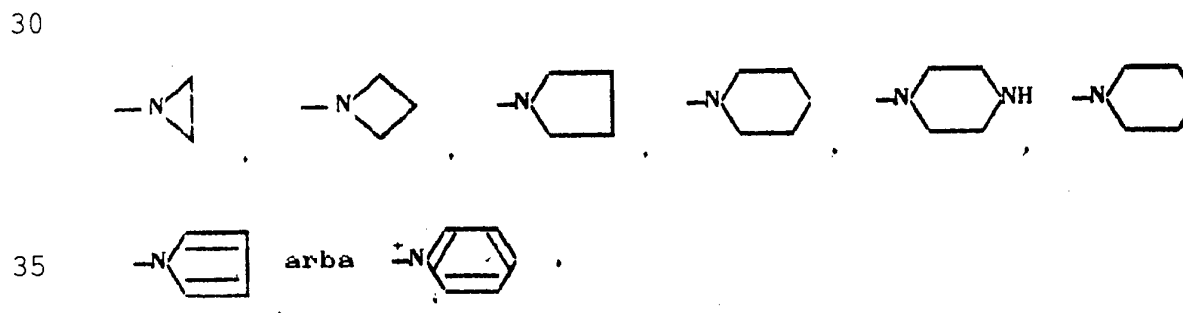
7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
tuo, kad R^1 , R^2 ir R^3 nepriklausomai reiškia vandenilio
10 atomą arba C_{1-3} alkilo grupę; Y reiškia grupę formulės



($R^{4''}$ ir $R^{5''}$ atitinkamai reiškia vandenilio atomą arba
20 C_{1-3} alkilo grupę) arba grupę formulės:



R^6 ir R^7 atitinkamai reiškia vandenilio atomą arba C_{1-3}
alkilo grupę arba jie, paimti kartu su gretimumu azoto
atomu, gali sudaryti grupę formulės:

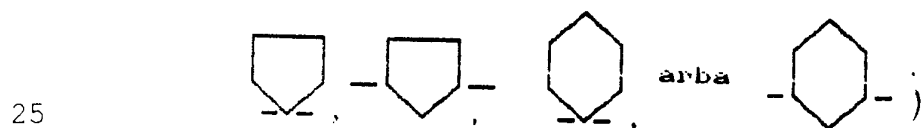


kuri gali būti pakeista nuo vieno iki penkių pakaitų, parinktų iš grupės, susidedančios iš pasirinktinai pakeisto C_{1-6} alkilo, pasirinktinai pakeisto amino, hidroksilo, karboksilo, nitro, C_{1-6} alkoksi ir halogeno;
 5 X reiškia deguonies arba sieros atomą; m reiškia sveiką skaičių nuo 1 iki 3; n reiškia sveiką skaičių nuo 1 iki 4.

8. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
 10 tuo, kad R^1 , R^2 ir R^3 nepriklausomai reiškia vandenilio atomą arba C_{1-3} alkilo grupę; Y reiškia grupę formulės:



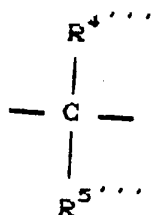
20 ($R^{4''}$ ir $R^{5''}$ atitinkamai reiškia vandenilio atomą arba C_{1-3} alkilo grupę) arba grupę formulės



R^6 ir R^7 atitinkamai reiškia vandenilio atomą arba C_{1-3} alkilo grupę; X reiškia deguonies atomą; m reiškia sveiką skaičių nuo 1 iki 3; n reiškia sveiką skaičių
 30 nuo 1 iki 4.

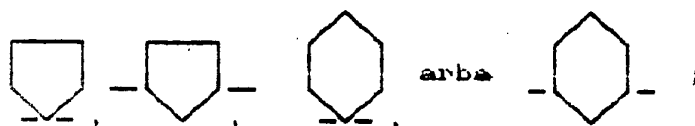
9. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s
 tuo, kad R^1 ir R^2 abu yra vandenilio atomai; R^3 yra C_{1-3} alkilo grupė; Y reiškia grupę formulės

5



10 (R^{4'''} ir R^{5'''} reiškia C₁₋₃ alkilo grupę) arba grupę formulės:

15



R⁶ ir R⁷ abu yra vandenilio atomai; X reiškia deguonies atomą; m yra 1; n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 4.

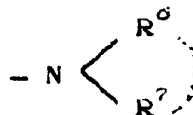
20

10. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo, kad R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ ir R⁷ atitinkamai reiškia vandenilio atomą arba C₁₋₃ alkilo grupę; X reiškia deguonies atomą; m yra 1; n yra sveikas skaičius nuo 1 iki 4.

25

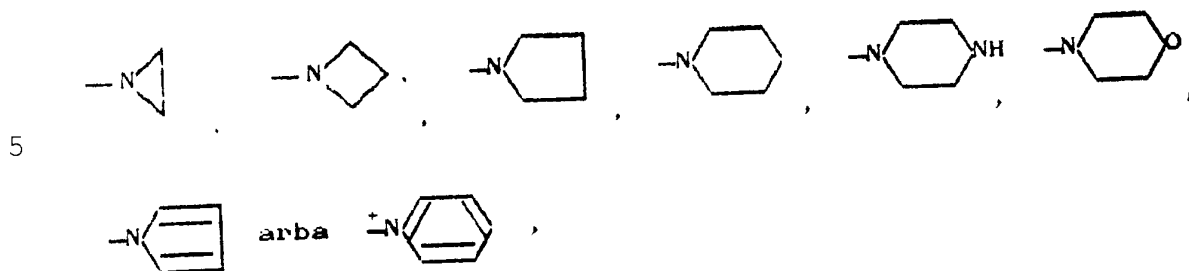
11. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n - t i s tuo kad R¹, R², R³, R⁴ ir R⁵ atitinkamai reiškia vandenilio atomą arba C₁₋₃ alkilo grupę; ir

30



reiškia grupę formulės:

35



10 kuri gali būti pakeista nuo vieno iki penkių pakaitalų, parinktų iš grupės, sudarytos iš pasirinktinai pakeisto C_{1-6} alkilo, pasirinktinai pakeisto amino, hidroksilo, karboksilo, nitro, C_{1-6} alkoksi ir halogeno.

15 12. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 ir R^7 reiškia vandenilio atomą; X reiškia sieros atomą; m ir n abu yra 1.

20 13. Junginys pagal 1 punktą 6-(2,2-dietil-3-sulfamoil-1-propoksi)-7-metil[1,2,4] triazol[1,5-b] piridazinas.

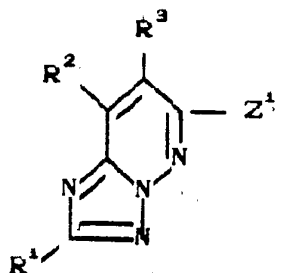
14. Junginys pagal 1 punktą 6-(2,2-dietil-6-sulfamoil-1-heksiloksi)-7-metil[1,2,4] triazol[1,5-b] piridazinas.

25 15. Junginys pagal 1 punktą 6-(2,2-dietil-5-sulfamoil-1-pentiloksi)-7-metil[1,2,4] triazol[1,5-b] piridazinas.

30 16. Junginys pagal 1 punktą 6-(2,2-dietil-4-sulfamoil-1-butoksi)-7-metil[1,2,4] triazol[1,5-b] piridazinas.

17. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vykdo reakciją junginio, kurio bendra formulė

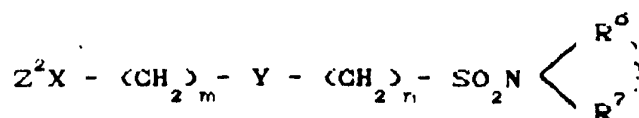
5



(II),

10 kurioje Z^1 reiškia reaktyvią grupę; R^1 , R^2 ir R^3 yra tokie, kaip apibrėžti 1 punkte, arba jo druskos su junginiu, kurio bendra formulė (III)

15



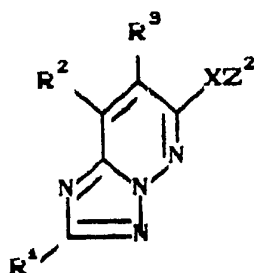
(III),

20

kurioje Z^2 reiškia grupę, kuri lieka sureagavus su Z^1 ; X , Y , R^6 , R^7 , m ir n yra apibrėžti 1 punkte, arba jo druska.

18. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s - k i r i a n t i s tuo, kad vykdo reakciją junginio, kurio bendra formulė

25



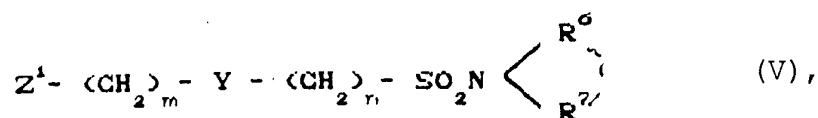
(IV),

30

35

kurioje Z^2 reiškia grupę, kuri lieka sureagavus su Z^1 ; R^1 , R^2 , R^3 ir X yra tokie, kaip apibrėžti 1 punkte, arba jo druskos su junginiu, kurio bendra formulė

5

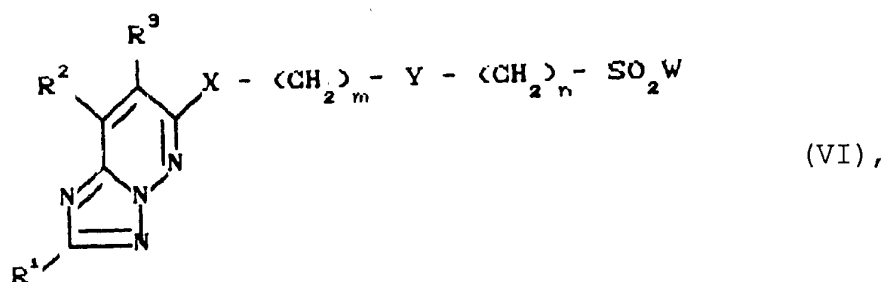


kurioje Z^1 reiškia reaktyvią grupę; ir Y , R^6 , R^7 , m ir n yra tokie, kaip apibrėžti 1 punkte, arba jo druska.

10

19. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s - k i r i a n t i s tuo, kad vykdo reakciją junginio, kurio bendra formulė

15



20

kurioje W reiškia pasiliekančią grupę; R^1 , R^2 , R^3 , X , Y , m ir n yra tokie, kaip apibrėžti 1 punkte, arba jo druskos su junginiu, kurio bendra formulė

25

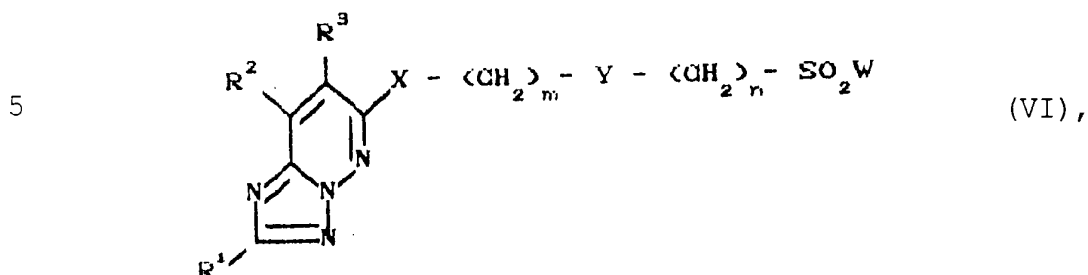


30

kurioje R^6 ir R^7 yra tokie, kaip apibrėžti 1 punkte, arba jo druska.

35

20. Junginys, kurio bendra formulė (VI)



10 kurioje W reiškia pasiliekančią grupę; R^1 , R^2 , R^3 , X, Y, m ir n yra tokie, kaip apibrėžti 1 punkte, arba jo druska.

15 21. Antiastminė kompozicija, susidedanti iš aktyvaus komponento ir fiziologiškai priimtino nešiklio, b e - s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyvus komponentas yra efektyvus kiekis junginio pagal 1 punktą.

20 22. Anti-trombocitų aktyvacijos faktoriaus kompozicija, susidedanti iš aktyvaus komponento ir fiziologiškai priimtino nešiklio, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad aktyvus komponentas yra efektyvus kiekis junginio pagal 1 punktą.

25 23. Bronchostenozės inhibitorius, susidedantis iš aktyvaus komponento ir fiziologiškai priimtino nešiklio, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvus komponentas yra efektyvus kiekis junginio pagal 1 punktą.

30

24. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas kaip efektyvaus komponento antiastminėje kompozicijoje.

35 25. Antialerginis mišinys, susidedantis iš aktyvaus komponento ir fiziologiškai priimtino nešiklio, b e - s i s k i r i a n t i s tuo, kad aktyvus komponentas yra efektyvus kiekis junginio pagal 1 punktą.

Punktų 1, 17-21, 24 prioritetas nuo

1992 03 18

Punktų 2-9, 13-16, 22, 23, 25 prioritetas nuo

1993 02 01

Punktų 10-12 prioritetas nuo

1993 03 05