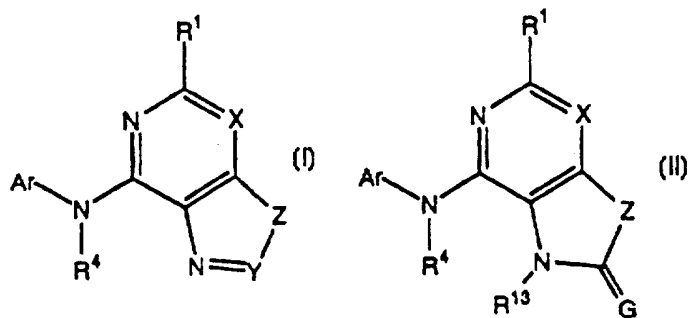


- (11) Patent numeris: **4533** (51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **C07D 473/00**  
**C07D 405/12**
- (21) Paraiškos numeris: **98-133** **A61K 31/44**  
**A61K 31/505**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1998 09 21**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 04 26**
- (45) Patent paskelbimo data: **1999 08 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US97/04852**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 03 25**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 09 21**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **014157, 1996 03 27, US**  
**646612, 1996 05 08, US**  
**030536, 1996 10 31, US**  
**039124, 1997 02 25, US**
- (72) Išradėjas:  
**Rajagopal Bakthavatchalam, US**  
**Argyrios Georgios Arvanitis, US**  
**James Peter Beck, US**  
**Gary Avonn Cain, US**  
**Robert John Chorvat, US**  
**Paul Joseph Gilligan, US**  
**Richard Eric Olson, US**
- (73) Patent savininkas:  
**Du Pont Pharmaceuticals Company,**  
**11007 Market Street, Wilmington, Delaware 19898, US**
- (74) Patentinis patikėtinis:  
**Reda Žabalienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT**
- 

- (54) Pavadinimas:  
**Kondensuoti arilaminopiridinai ir pirimidinai**

(57) Referatas:

Šiame išradime pateikiami kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus (CRF) antagonistai, kurių formulės (I) arba (II):



skirti panaudoti nerimo, depresijos ir kitų psichinių ir neurologinių sutrikimų gydymui.

### Išradimo sritis

Šis išradimas yra susijęs su naujais junginiais, farmacinėmis kompozicijomis ir su jų panaudojimu psichinių sutrikimų ir neurologinių ligų, įskaitant gilią depresiją, sutrikimus, susijusius su nerimu, potrauminį stresą, antbranduolinį paralyžių ir maitinimo sutrikimus, gydymui.

### Išradimo prielaidos

Kortikotropiną išlaisvinantis faktorius (toliau žymimas CRF) - 41 aminorūgštį turintis peptidas - yra peptido - proopiomelanokortino (POMC) darinio sekrecijos iš priekinės hipofizės pirminis fiziologinis reguliatorius [J. Rivier et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)* 80:4851 (1983); W. Vale et al., *Science* 213:1394 (1981)]. Apart jo endokrininio vaidmens hipofizėje, CRF imunohistocheminė lokalizacija parodė, kad šis hormonas turi platų nehipotalaminį pasiskirstymą centrinėje nervų sistemoje, ir sukelia platų spektrą autonominių, elektrofiziologinių ir elgsenos efektų, susijusių su nervinių signalų perdavimo arba neuromoduliacijos vaidmeniu smegenyse [W. Vale et al., *Rec. Prog. Horm. Res.* 39:245 (1983); G.F. Koob, *Persp. Behav. Med.* 2:39 (1985); E.B. De Souza et al., *J. Neurosci.* 5:3189 (1985)]. Taip pat yra duomenų, kad CRF vaidina svarbų vaidmenį sujungiant į visumą imuninės sistemos atsaką į fiziologinius, psichologinius ir imunologinius stresorius [J.E. Blalock, *Physiological Reviews* 69:1 (1989); J.E. Morley, *Life Sci.* 41:527 (1987)].

Klinikiniai duomenys rodo, kad CRF vaidina vaidmenį psichiniuose sutrikimuose ir neurologinėse ligose, įskaitant depresiją, sutrikimus, susijusius su nerimu, ir maitinimo sutrikimus. Taip pat daroma prielaida, kad CRF vaidina vaidmenį Alchaimerio ligos, Parkinsono ligos, Hantingtono ligos, progresinio antbranduolinio paralyžiaus ir amiotropinės lateralinės sklerozės etiologijoje ir patofiziologijoje, nes šie sutrikimai yra susiję su CRF neuronų

disfunkcija centrinėje nervų sistemoje [apžvalgą žr. E.B. De Souza, *Hosp. Practice* 23:59 (1988)].

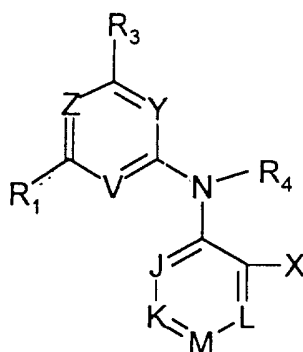
Afekto psichozės arba gilios depresijos atveju CRF koncentracija vaistų negavusių individų galvos-nugaros smegenų skystyje (CSF) yra labai padidėjusi [C.B. Nemeroff et al., *Science* 226:1342 (1984); C.M. Banki et al., *Am. J. Psychiatry* 144:873 (1987); R.D. France et al., *Biol. Psychiatry* 28:86 (1988); M. Arato et al., *Biol. Psychiatry* 25:355 (1989)]. Be to, CRF receptorių tankis yra labai sumažėjęs savižudžių kaktos smegenų žievėje, o tai sutampa su CRF hipersekrecija [C.B. Nemeroff et al., *Arch. Gen. Psychiatry* 45:577 (1988)]. Be to, depresija sergančių pacientų atveju stebimas neryškus adrenokortikotropino (ACTH) atsakas į CRF (įvestas i.v. būdu) [P.W. Gold et al., *Am. J. Psychiatry* 141:619 (1984); F. Holsboer et al., *Psychoneuroendocrinology* 9:147 (1984); P.W. Gold et al., *New Eng. J. Med.* 314:1129 (1986)]. Priešklinikiniai tyrimai su žiurkėmis ir primatais (ne žmonėmis) taip pat paremia hipotezę, kad CRF hipersekrecija gali būti susijusi su žmonių depresiją lydinčiais simptomais [R.M. Sapolsky, *Arch. Gen. Psychiatry* 46:1047 (1989)]. Yra preliminarinių duomenų, kad tricikliniai antidepresantai gali pakeisti CRF kiekius ir tokiu būdu moduluoti CRF receptorių skaičius smegenyse [Grigoriadis et al., *Neuropsychopharmacology* 2:53 (1989)].

Taip pat buvo padaryta prielaida, kad CRF vaidina vaidmenį susirgimų, susijusių su nerimu, etiologijoje. CRF sukelia nerimo efektus gyvuliukams, ir buvo pademonstruotos sąveikos tarp benzodiazepininių/nebenzodiazepininių nerimą slopinančių vaistų ir CRF įvairiuose elgsenos nerimo modeliuose [D.R. Britton et al., *Life Sci.* 31:363 (1982); C.W. Berridge and A.J. Dunn, *Regul. Peptides* 16:83 (1986)]. Preliminariniai tyrimai, panaudojant gerai žinomą CRF receptoriaus antagonistą  $\alpha$ -spiralinį avies CRF (9-41) įvairiuose elgsenos modeliuose, rodo, kad šis antagonistas sukelia "panašius į anksiolitikų" efektus, kurie yra kokybiškai panašūs į benzodiazepinų efektus [C.W. Berridge and A.J. Dunn, *Horm. Behav.* 21:393 (1987), *Brain Research Reviews* 15:71 (1990)]. Visi neurocheminiai, endokrininiai ir receptoriaus surišimo tyrimai parodė, kad yra sąveika tarp CRF ir benzodiazepininių

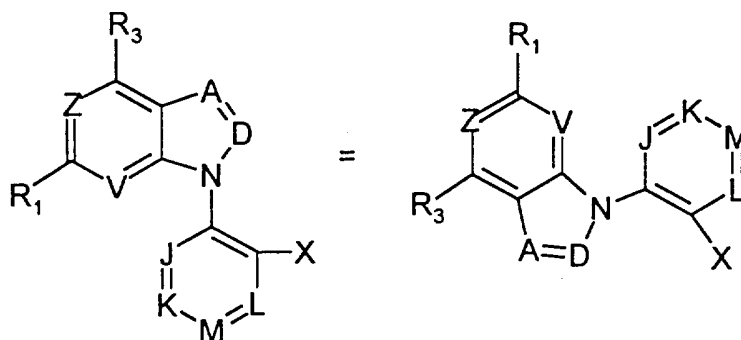
anksiolitikų, ir tai duoda papildomą patvirtinimą, kad CRF dalyvauja tokiuose sutrikimuose. Chlordiazepoksidą susilpnina CRF "anksiogeninius" efektus tiek konflikto teste [K.T. Britton et al., *Psychopharmacology* 86:170 (1985); K.T. Britton et al., *Psychopharmacology* 94:306 (1988), tiek ir akustinio išgąsdinimo teste [N.R. Swerdlow et al., *Psychopharmacology* 88:147 (1986)] bandymuose su žiurkėmis. Benzodiazepininis receptoriaus antagonistas (Ro15-1788), kuris vienas neturi poveikio į elgseną konflikto teste, panaikina CRF efektus nuo dozės priklausančiu būdu, tuo tarpu kai benzodiazepininis inversinis agonistas (FG7142) sustiprina CRF poveikį [K.T. Britton et al., *Psychopharmacology* 94:306 (1988)].

Mechanizmai ir poveikio vietos, per kurias standartiniai anksiolitikai ir antidepresantai duoda terapinius efektus, vis dar nėra išaiškinti. Tačiau daroma prielaida, kad jie dalyvauja CRF hipersekrecijos, stebimos tokių sutrikimų atveju, mažinime. Ypatingai įdomu tai, kad preliminariniai CRF receptoriaus antagonistų ( $\alpha$ -spiralinio CRF<sub>9-41</sub>) tyrimai įvairiuose elgsenos modeliuose parodė, kad šis CRF antagonistas sukelia "panašius į anksiolitikų" efektus, kurie yra kokybiškai panašūs į benzodiazepinų efektus [apžvalgą žr. G.F. Koob and K.T. Britton, In: *Corticotropin-Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of Neuropeptide*, E.B. De Souza and C.B. Nemeroff eds., CRC Press, p.221 (1990)].

DuPont Merck PCT paraiškoje US94/11050 aprašomas kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus antagonistai - junginiai, kurių formulė:

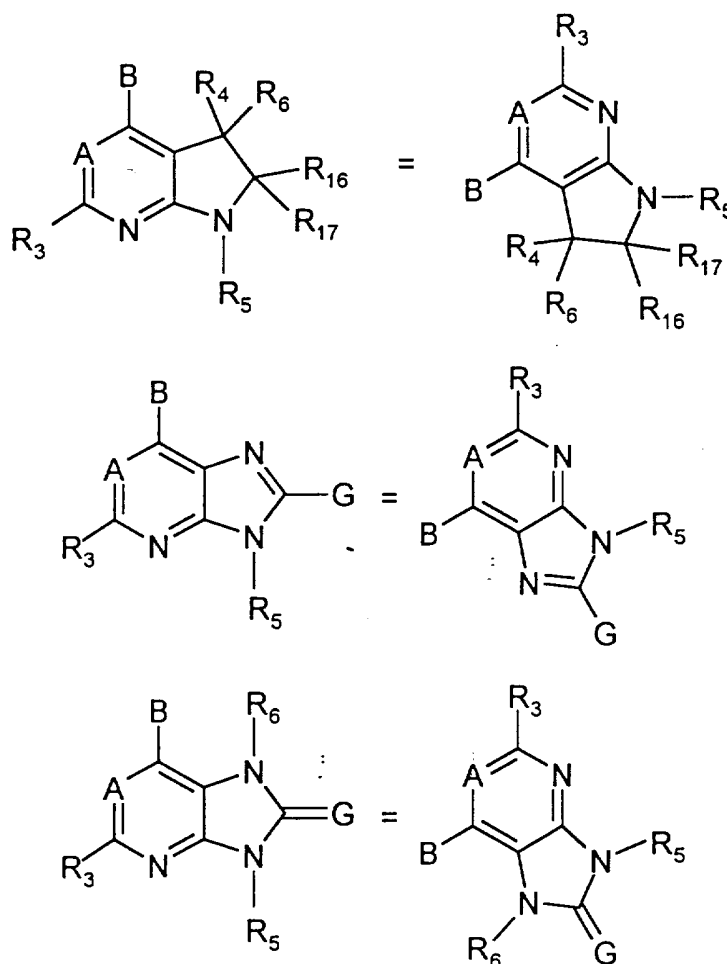


ir jų panaudojimą psichinių sutrikimų ir neurologinių ligų gydymui. Į šį aprašymą įeina kondensuoti piridinai ir pirimidinai, kurių formulė:



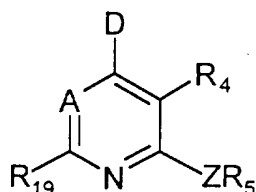
kurioje: V yra CR<sup>1a</sup> arba N; Z yra CR<sup>2</sup> arba N; A yra CR<sup>30</sup> arba N; ir D yra CR<sup>28</sup> arba N.

Pfizer WO 95/33750 aprašo kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus antagonistus - junginius, tinkamus CVS ir stresinių sutrikimų gydymui. Aprašyme duoti junginiai, kurių formulės:



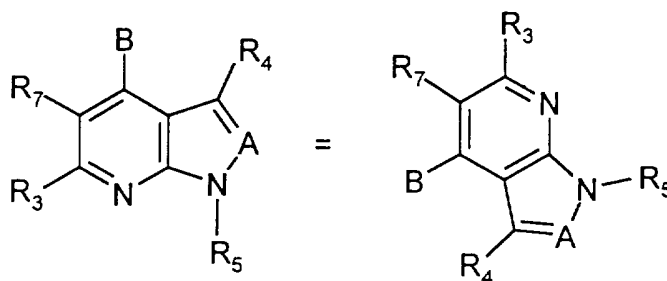
kuriose: A yra CR<sub>7</sub> arba N; B yra -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>; R<sub>1</sub> yra pakeistas arba nepakeistas alkilas; R<sub>2</sub> yra pakeistas arba nepakeistas alkilas, arilas arba heteroarilas; R<sub>3</sub> yra metilas, halogenas, cianogrupė, metoksigrupė ir t.t.; R<sub>4</sub> yra H, pakeistas

arba nepakeistas alkilas, halogenas, aminogrupė, nitrogrupė ir t.t.;  $R_5$  yra pakeistas arba nepakeistas arilas arba heteroarilas;  $R_6$  yra H arba pakeistas arba nepakeistas alkilas;  $R_7$  yra H, metilas, halogenas, cianogrupė ir t.t.;  $R_{16}$  ir  $R_{17}$  kartu paimti sudaro okso (=O) grupę; o G yra =O, =S, =NH, =NCH<sub>3</sub>, vandenilį, metilą, metoksigrupę ir t.t. Pfizer WO 95/33750 taip pat aprašo tarpinius junginius, kurių formulė:



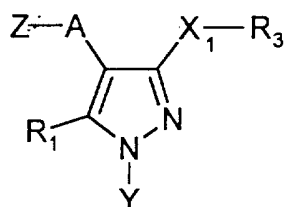
kurioje: A gali būti N, D gali būti OH,  $R_4$  gali būti nitrogrupė,  $R_{19}$  yra metilas arba etilas, Z gali būti NH arba N(CH<sub>3</sub>), o  $R_5$  yra pakeistas fenilas arba pakeistas piridilas, ir juose yra 2 arba 3 pakaitai, pasirinkti iš C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilo, chloro arba bromo.

Pfizer WO 95/34563 aprašo kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus antagonistus - junginius, įskaitant tokius, kurių formulė:



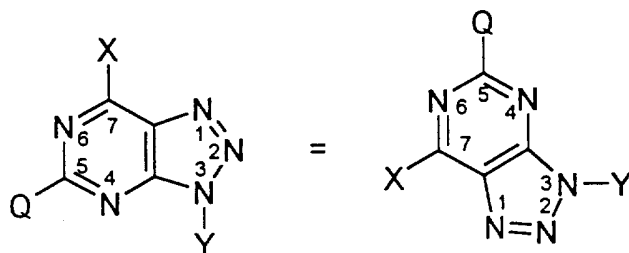
kurioje A, B ir R grupių reikšmės yra panašios į nurodytas WO 95/33750.

Pfizer WO 95/33727 aprašo kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus antagonistus - junginius, kurių formulė:



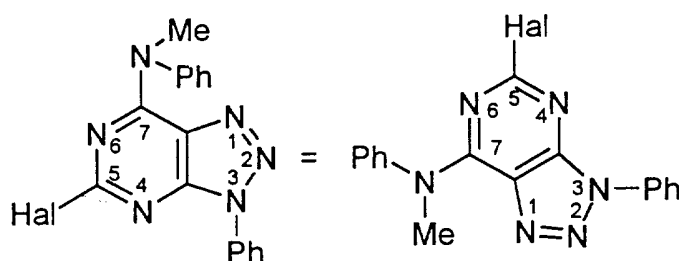
kurioje A yra CH<sub>2</sub>, o Z gali būti heteroarilo liekana.

Ganguly et al., U.S. Patent 4,076,711 aprašo triazolo[4,5-d]pirimidinus, kurių formulė:



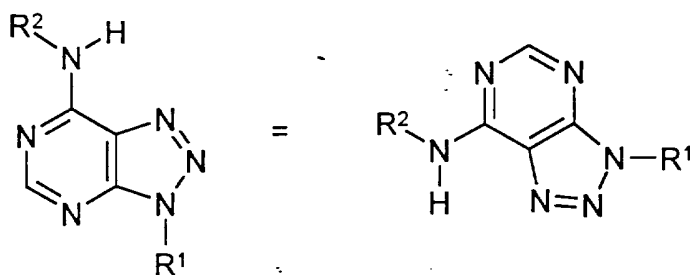
kurioje: X yra halogenas,  $-NR_1R$  arba alkoksigrupė, kuriose kiekvienas  $R_1$  ir R yra H arba alkilas; Y yra alkilas, cikloalkilas, hidroksicikloalkilas, fenilas, bicikloalkilas arba fenilalkilas, arba bicikloalkilalkilas; o Q yra H arba Y. Patente konstatuojama, kad šie junginiai tinka psoriazės gydymui.

Tanji et al., Chem. Pharm. Bull. 39(11), 3037-3040 (1991) aprašo triazolo[4,5-d]pirimidinus, kurių formulė:



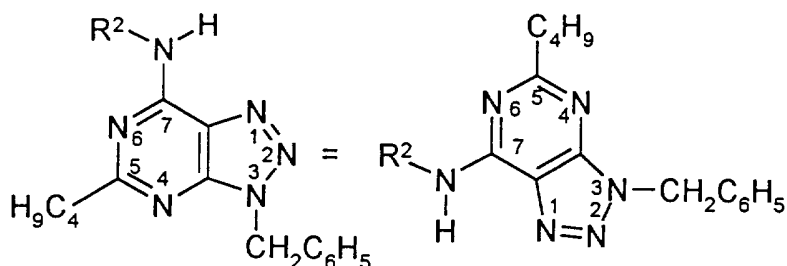
kurioje: Hal yra I, Br arba Cl, Ph yra fenilas, o Me yra metilas. Junginių panaudojimas neaprašytas.

Settimo et al., Il Farmaco, Ed. Sc., 35 (4), 308-323 (1980) aprašo 8-azaadeninus (triazolo[4,5-d]pirimidinus), kurių formulė:



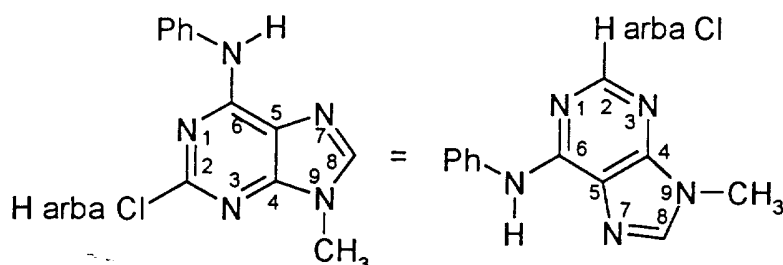
kurioje  $R^1$  yra H arba benzilas, o  $R^2$  yra p-metilfenilas.

Biagi et al., Il Farmaco, 49 (3), 183-186 (1994) aprašo N(6)-pakeistus 2-n-butil-9-benzil-8-azaadeninus, kurių formulė:



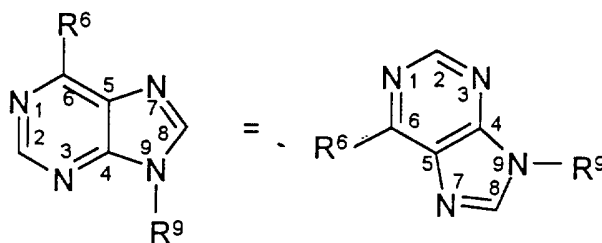
kurioje R<sup>2</sup> gali būti alkilas, fenilas arba benzilas. Straipsnyje konstatuojama, kad šie junginiai yra afiniški adenosino receptoriams.

Thompson et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 2877-2882 aprašo N<sup>6</sup>,9-dipakeistus adeninus, kurių formulė:



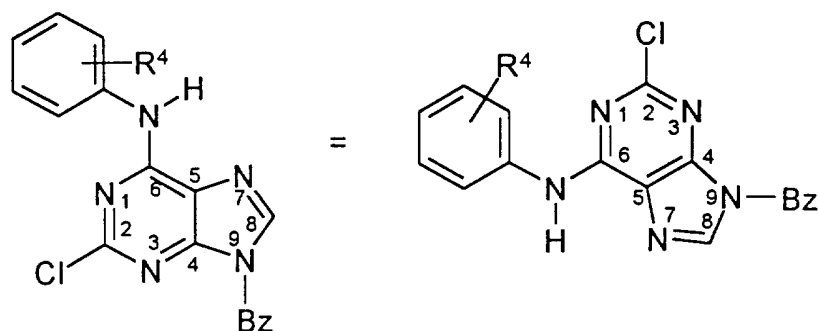
kurioje Ph yra fenilas arba (jeigu nėra pakaito prie C-2) - 2-fluorfenilas. Straipsnyje konstatuojama, kad šie junginiai turi selektyvų afiniškumą A<sub>1</sub> adenosino receptoriui.

Kelley et al., J. Med. Chem. 1990, 31, 606-612, aprašo junginį



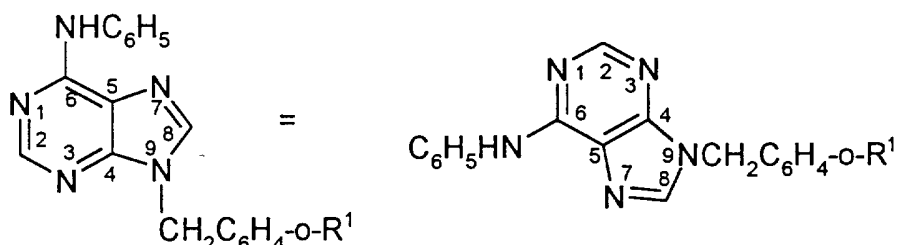
kuriame R<sup>6</sup> yra NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, o R<sup>9</sup> yra CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, ir teigia, kad šis junginys buvo neaktyvus, tiriant jo antikonvulsinį aktyvumą. Straipsnyje konstatuojama, kad įvairūs aukščiau duoto junginio 6-(alkilamino)-9-benzil-9H-purino analogai pasižymi prieškonvulsiniu aktyvumu.

Kelley et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 1360-1363 aprašo 6-anilino-9-benzil-2-chlor-9H-purinus, kurių formulė:



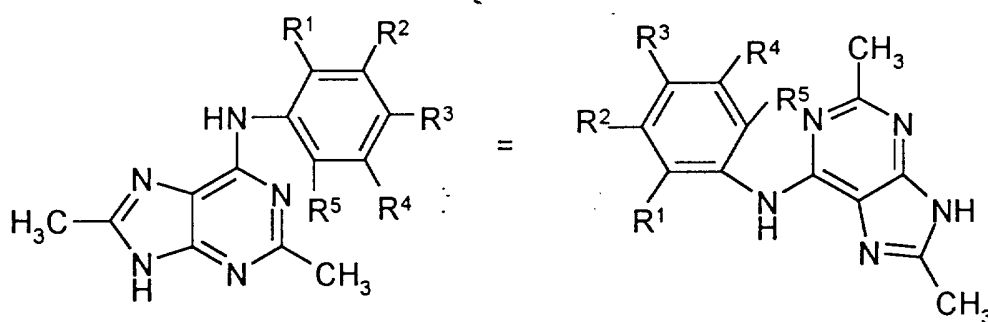
kurioje Bz yra benzilas arba (jeigu  $R_4$  yra H) p-metilbenzilas, o  $R_4$  yra H arba alkilas, alkoksigrupė, halogenas, cianogrupė, nitrogrupė ir t.t. Aprašomi junginių priešrinovirusinio aktyvumo bandymai.

Kelley et al., J. Heterocyclic Chem., 28, 1099 (1991) aprašo 6-pakeistus 9-(3-formamidobenzil)-9H-purinus, kurių formulė:



kurioje  $R^1$  yra  $NH_2$  arba  $NHCHO$ . Junginys, kuriame  $R^1$  yra  $NHCHO$ , susirišimo su benzodiazepino receptoriais teste buvo neaktyvus, tačiau įvairūs analogai buvo aktyvūs.

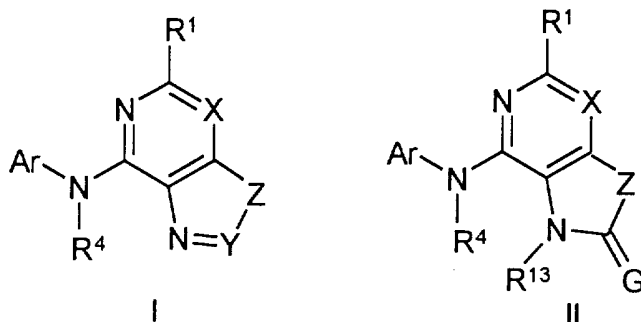
Khairy et al., J. Heterocyclic Chem., 22, 853 (1985) aprašo kai kurių 9-aril-9H-purin-6-aminų, kurių formulė:



kurioje R grupės yra H, metilas, etilas, izopropilas, chloras arba fluoras, sintezę.

## IŠRADIMO SANTRAUKA

Šis išradimas yra klasė naujų junginių, kurie yra CRF receptoriaus antagonistai ir kurie gali būti atvaizduoti formule I arba formule II:



arba jų farmaciškai tinkamos druskos, arba jų provaistų formos, kuriose:

- X yra N arba CR<sup>1</sup>;
- Y yra N arba CR<sup>2</sup>;
- Z yra NR<sup>3</sup>, O arba S(O)<sub>n</sub>;
- G yra O arba S;
- Ar yra fenilas, naftilas, piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, chinolinilas, izochinolinilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, benzofuranilas, benzotienilas, benzotiazolilas, izoksazolilas arba pirazolilas, ir kiekvienoje iš šių grupių, kaip pakaitai, gali būti nuo 1 iki 5 R<sup>5</sup> grupių;
- R<sup>1</sup> bet kuriuo atveju yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenilas, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkinilas, halogenas, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, -OR<sup>11</sup>, SH arba -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>;
- R<sup>2</sup> yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas, halogenas, CN, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, -OR<sup>7</sup>, SH arba -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>;
- R<sup>3</sup> yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkenilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkinilas, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkilas arba C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkilas, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilo, halogeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilo, cianogrupės, -OR<sup>7</sup>, SH, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>13</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, -N(COR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, arilo, heteroarilo ir heterociklilo, kur arile, heteroarile arba heterociklile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilo,

$C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ ,  $SH$ ,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CONR^6R^7$ ;

- $R^4$  yra  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas, alilas arba propargilas, ir  $C_1$ - $C_4$ -alkile, alile arba propargile, kaip pakaitas, gali būti  $C_3$ - $C_6$ -alkilas, o  $C_1$ - $C_4$ -alkile, kaip pakaitas, gali būti  $-OR^7$ ,  $-S(O)R^{12}$  arba  $-CO_2R^7$ ;
- $R^5$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra  $C_1$ - $C_{10}$ -alkilas,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkenilas,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkinilas,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas,  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkilas,  $-NO_2$ , halogenas,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $NR^8CO_2R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-OR^7$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-CO(NOR^9)R^7$ ,  $CO_2R^7$  arba  $-S(O)_nR^7$ , kur  $C_1$ - $C_{10}$ -alkile,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkenile,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkinile,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkile,  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_4$ -alkilo,  $-NO_2$ , halogeno,  $-CN$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $NR^8CO_2R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-OR^7$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CO(NOR^9)R^7$  arba  $-S(O)_nR^7$ ;
- $R^6$  ir  $R^7$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $C_2$ - $C_8$ -alkoksialkilas,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas,  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkilas, arilas, aril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-; arba  $NR^6R^7$  yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N-metilpiperazinas, morfolinas arba tiomorfolinas;
- $R^8$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra  $H$  arba  $C_1$ - $C_4$ -alkilas;
- $R^9$  ir  $R^{10}$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkilo arba  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo;
- $R^{11}$  yra  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas arba  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas;
- $R^{12}$  yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas arba  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas;
- $R^{13}$  yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $C_2$ - $C_8$ -alkoksialkilas,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas,  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkilas, arilas, aril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-;
- arilas yra fenilas arba naftilas, ir juose gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_6$ -alkilo,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ ,  $SH$ ,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,

$-\text{NR}^6\text{R}^7$  ir  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ;

heteroarilas yra piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, chinolinilas, izochinolinilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, benzofuranilas, benzotienilas, benzotiazolilas, izoksazolilas, pirazolilas, triazolilas, tetrazolilas arba indazolilas, ir kiekvienne iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkilo,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-\text{OR}^7$ ,  $\text{SH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$ ,  $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  ir  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ;

heterociklilas yra sotas arba dalinai sotas heteroarilas, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkilo,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-\text{OR}^7$ ,  $\text{SH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$ ,  $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  ir  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ;

$n$  yra nepriklausomai bet kuriuo atveju 0, 1 arba 2;

su sąlyga, kad  $\text{R}^4$  I formulėje nėra H:

(a) kai X yra N, Y yra N, Z yra  $\text{NR}^3$ ,  $\text{R}^1$  yra H,  $\text{R}^3$  yra H arba benzilas, o Ar yra p-metilfenilas;

(b) kai X yra N, Y yra N, Z yra  $\text{NR}^3$ ,  $\text{R}^1$  yra butilas,  $\text{R}^3$  yra benzilas, o Ar yra fenilas;

(c) kai X yra N, Y yra CH, Z yra  $\text{NR}^3$ ,  $\text{R}^3$  yra metilas,  $\text{R}^1$  yra H, o Ar yra fenilas arba 2-fluorfenilas;

(d) kai X yra N, Y yra CH, Z yra  $\text{NR}^3$ ,  $\text{R}^3$  yra metilas,  $\text{R}^1$  yra Cl, o Ar yra fenilas;

(e) kai X yra N, Y yra CH, Z yra  $\text{NR}^3$ ,  $\text{R}^1$  yra Cl,  $\text{R}^3$  yra benzilas o Ar yra fenilas arba pakeistas fenilas;

(f) kai X yra N, Y yra CH, Z yra  $\text{NR}^3$ ,  $\text{R}^3$  yra p-metilbenzilas, o Ar yra fenilas;

(g) kai X yra N, Y yra  $\text{CR}^2$ , Z yra  $\text{NR}^3$ ,  $\text{R}^2$  yra  $\text{CH}_3$ ,  $\text{R}^3$  yra H, o Ar yra fenilas arba fenilas, kuriame kaip pakaitai yra metilas, etilas, izopropilas, fluoras arba chloras;

(h) kai X yra N, Y yra N, Z yra  $\text{NR}^3$ ,  $\text{R}^3$  yra ciklopropilmetilas,  $\text{R}^1$  yra H, o Ar yra 2-brom-4-izopropilfenilas arba

(i) kai X yra N, Y yra N, Z yra S,  $\text{R}^1$  yra H, o Ar yra 2-brom-4-izopropilfenilas.

Tinkamiausi šio išradimo junginiai yra tokie I ir II formulės junginiai, jų farmaciškai tinkamos druskos ir jų provaistų formos, kuriuose nepriklausomai arba konkuruojančiai:

- X yra N arba  $\text{CR}^1$ ;
- Y yra N arba  $\text{CR}^2$ ;
- Z yra  $\text{NR}^3$ , O arba  $\text{S(O)}_n$ ;
- G yra O arba S;
- Ar yra fenilas arba piridilas, kuriuose kaip pakaitai gali būti nuo 1 iki 3  $\text{R}^5$  grupių;
- $\text{R}^1$  nepriklausomai bet kuriuo atveju yra H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas, halogenas, CN,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilas,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OR}^{11}$  arba  $-\text{S(O)}_n\text{R}^{12}$ ;
- $\text{R}^2$  yra H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilas, halogenas, CN,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilas,  $-\text{OR}^7$  arba  $-\text{S(O)}_n\text{R}^{12}$ ;
- $\text{R}^3$  yra H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -alkilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -alkenilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -alkinilas,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -cikloalkilas arba  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{12}$ -cikloalkilalkilas, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkilo,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{S(O)}_n\text{R}^{13}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ , arilo ir heteroarilo, kur arile arba heteroarile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilo, halogeno, cianogrupės,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{S(O)}_n\text{R}^7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^7$  ir  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ;
- $\text{R}^4$  yra H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas, alilas arba propargilas;
- $\text{R}^5$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -alkenilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -alkinilas,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilas,  $\text{C}_4$ - $\text{C}_8$ -cikloalkilalkilas,  $-\text{NO}_2$ , halogenas,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilas,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{CO(NOR}^9\text{)R}^7$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^7$  arba  $-\text{S(O)}_n\text{R}^7$ , kur  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkile,

C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkenile, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-alkinile, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkile, C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkilalkile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilo, -NO<sub>2</sub>, halogeno, -CN, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CO(NOR<sup>9</sup>)R<sup>7</sup> arba -S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> ir R<sup>7</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alkoksialkilas, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkilas, arilas, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-; arba NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N-metilpiperazinas, morfolinas arba tiomorfolinas;

R<sup>8</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H arba C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas;

R<sup>9</sup> ir R<sup>10</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilo arba C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilo;

R<sup>11</sup> yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas arba C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas;

R<sup>12</sup> yra C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas arba C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas;

R<sup>13</sup> yra C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alkoksialkilas, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkilas, arilas, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-;

arilas yra fenilas arba naftilas, ir juose gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilo, halogeno, cianogrupės, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> ir -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

heteroarilas yra piridilas, pirimidinilas, triazīnilas, furanilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, izoksazolilas, pirazolilas, triazolilas, tetrazolilas arba indazolilas, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilo, halogeno, cianogrupės, -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> ir -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

n nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra 0, 1 arba 2.

Iš tinkamiausių junginių labiausiai tinkami yra tokie I formulės junginiai, jų farmaciškai tinkamos druskos ir jų provaistų formos, kuriuose Z yra NR<sup>3</sup>.

Šis išradimas taip pat apima žinduolių afekto psichozės, nerimo, depresijos, žarnyno suerzinimo sindromo, potrauminio streso,

antbranduolinio paralyžiaus, imuninės supresijos, Alchaimerio ligos, skrandžio ir žarnų ligos, nervinės anoreksijos arba kitokių mitybinių sutrikimų, vaistų arba alkoholio abstinencijos simptomų, narkomanijos vaistams, uždegiminių sutrikimų arba vaisingumo problemų gydymo būdą, kuris apima I arba II formulės junginio terapiškai efektyvaus kiekio skyrimą tokiam žinduoliui.

Šis išradimas taip pat apima farmacinės kompozicijas, kurios susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir terapiškai efektyvaus kiekio kurio nors vieno iš aukščiau aprašytų junginių.

Šis išradimas taip pat apima tarpinius junginius, kurie tinka junginiams-CRF antagonistams pagaminti, ir tokių tarpinių junginių gavimo būdus, atskleistus toliau duodamame aprašyme ir apibrėžtyje.

Šio išradimo junginiai-CRF antagonistai (ir ypač žymėtieji šio išradimo junginiai) yra taip pat naudingi kaip standartai ir reagentai, nustatant potencialaus vaisto sugebėjimą prisijungti prie CRF receptoriaus.

### SMULKUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Daug šio išradimo junginių turi vieną arba daugiau asimetrinių centrų arba plokštumų. Jeigu nenurodyta kitaip, visos chiralinės (enantiomerinės ir diastereomerinės) ir raceminės formos įeina į šį išradimą. Junginiuose taip pat gali būti daug olefinų, C=N dvigubų jungčių ir panašių geometrinių izomerų, ir visus tokius stabilus izomeras taip pat apima šis išradimas. Gali būti išskiriami optiškai aktyvių arba raceminių formų junginiai. Specialistai žino kaip pagaminti optiškai aktyvias formas, pavyzdžiui, išskirstant racemines formas arba susintetinant iš optiškai aktyvių pradinių medžiagų. Išradimas apima visas chiralines (enantiomerines ir diastereomerines) ir racemines formas ir visas struktūros geometrinių izomerų formas, jeigu nėra nurodyta specifinė stereochemija arba izomero forma.

Terminas "alkilas" apima ir šakotosios, ir tiesiosios grandinės alkilus, turinčius nurodytą atomų skaičių. "Alkenilas" apima tiesiosios arba šakotosios konfigūracijos angliavandenilių grandines ir vieną arba daugiau

anglis-anglis nesočių jungčių, kurios gali būti bet kurioje stabilioje grandinės vietoje, tokius kaip etenilas, propenilas ir pan. "Alkinilas" apima tiesiosios arba šakotosios konfigūracijos angliavandenilių grandinės ir vieną arba daugiau anglis-anglis trigubų jungčių, kurios gali būti bet kurioje stabilioje grandinės vietoje, tokius kaip etenilas, propinilas ir pan. "Halogenalkilas" apima ir šakotosios, ir tiesiosios grandinės alkilus, turinčius nurodytą atomų skaičių, kuriuose pakaitais yra 1 arba daugiau halogenų; "alkoksigrupė" reiškia nurodyto anglies atomų skaičiaus alkilo grupę, prijungtą per deguonies tiltelį; "cikloalkilas" apima sočias žiedines grupes, įskaitant mono-, bi- arba policiklines žiedines sistemas, tokias kaip ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas, cikloheksilas ir t.t. "Hal" arba "halogenas" apima fluorą, chlorą, bromą ir jodą.

Čia naudojamas terminas "pakeistas" reiškia, kad vienas arba daugiau vandenilių prie nurodyto atomo yra pakeisti kuria nors iš nurodytų grupių, su sąlyga, kad nurodyto atomo normalus valentingumas yra neviršytas ir kad pakeistas junginys yra stabilus. Kai pakaitas yra ketogrupė (t.y.  $=O$ ), tada prie atomo yra pakeisti 2 vandeniliai.

Pakaitų ir/arba kintamųjų kombinacijos yra leistinos tik tokios, jeigu jos duoda stabilus junginius. Terminas "stabilus junginys" arba "stabili struktūra" reiškia junginį, kuris yra pakankamai atsparus išskyrimui iš reakcijos mišinio ir išgryninimui iki tinkamo laipsnio, o taip pat ir pavertimui į efektyvų terapinį agentą.

Terminas "tinkama aminorūgšties blokavimo grupė" reiškia bet kokią organinėje sintezėje žinomą grupę, skirtą apsaugoti šios rūgšties aminogrupei arba karboksigrūpei. Tokios aminogrupę blokuojančios grupės apima grupes, išvardintas Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, New York (1991) ir "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981), kurios duodamos kaip literatūros šaltiniai. Gali būti naudojama bet kokia žinoma aminogrupę blokuojanti grupė. Aminogrupę blokuojančių grupių pavyzdžiais yra (bet jomis neapsiribojama) tokios grupės: 1) acilo tipo grupės, tokios kaip formilas, trifluoracetilas, ftalilas ir p-toluensulfonilas; 2) aromatinio karbamato

tipo grupės, tokios kaip benziloksikarbonilas (Cbz) ir pakeisti benziloksikarbonilai, 1-(p-bifenil)-1-metiletoksikarbonilas ir 9-fluorenilmetiloksikarbonilas (Fmoc); 3) alifatinio karbamato tipo grupės, tokios kaip tret-butiloksikarbonilas (Boc), etoksikarbonilas, diizopropilmetoksikarbonilas ir aliloksikarbonilas; 4) ciklinio alkilkarbamato tipo grupės, tokios kaip ciklopentiloksikarbonilas ir adamantiloksikarbonilas; 5) alkilo tipo grupės, tokios kaip trifenilmetilas ir benzilas; 6) trialksililantai, tokie kaip trimetilsilanas; ir 7) tiolą turinčios grupės, tokios kaip feniltiokarbonilas ir ditasukcinoilas.

Čia naudojamas terminas "aminorūgštis" reiškia organinį junginį, turintį ir bazinę aminogrupę, ir rūgštinę karboksigrupę. Šis terminas apima gamtines aminorūgštis, modifikuotas ir neįprastas aminorūgštis, o taip pat aminorūgštis, kurios atsiranda biologiškai laisvoje arba sujungtoje formoje, bet kurios paprastai nebūna baltymuose. Šis terminas apima modifikuotas ir neįprastas aminorūgštis, tokias kaip aprašytos, pavyzdžiui, Roberts and Vellaccio (1983) The Peptides, 5: 342-429, kuris čia duodamas kaip literatūros šaltinis. Modifikuotos arba neįprastos aminorūgštys, kurios gali būti panaudotos šio išradimo praktikoje, apima (bet jomis neapsiribojama) D-aminorūgštis, hidroksiliziną, 4-hidroksiproliną, N-Cbz-blokuotą aminorūgštį, ornitiną, 2,4-diaminosviesto rūgštį, homoargininą, norleuciną, N-metilaminosviesto rūgštį, naftilalaniną, fenilgliciną, β-fenilproliną, tret-leuciną, 4-aminocikloheksilalaniną, N-metil-norleuciną, 3,4-dehidroproliną, N,N-dimetilaminogliciną, N-metilaminogliciną, 4-aminopiperidin-4-karboksirūgštį, 6-aminoheksano rūgštį, trans-4-(aminometil)-cikloheksankarboksirūgštį, 2-, 3- ir 4-(aminometil)-benzenkarboksirūgštį, 1-aminociklopentankarboksirūgštį, 1-aminociklopropankarboksirūgštį ir 2-benzil-5-aminopentano rūgštį.

Čia naudojamas terminas "aminorūgšties liekana" reiškia aminorūgšties dalį (kaip čia apibrėžta), kuri yra peptide.

Čia naudojamas terminas "peptidas" reiškia junginį, kuris susideda iš dviejų arba daugiau aminorūgščių (kaip čia apibrėžta), kurios yra sujungtos peptidine jungtimi. Terminas "peptidas" taip pat apima junginius, turinčius ir peptidinius, ir nepeptidinius komponentus, tokius kaip pseudopeptidų arba

peptidų imitatorių liekanas, arba kitų neaminorūgščių komponentus. Toks junginys, kuris turi ir peptidinius ir nepeptidinius komponentus, taip pat gali būti apibrėžiamas kaip "peptido analogas".

Terminas "peptidinė jungtis" reiškia kovalentinį amidinį ryšį, susidariusį atskėlus vandens molekulę nuo vienos aminorūgšties karboksigrupės ir antros aminorūgšties amino grupės.

Terminas "farmaciškai tinkama druska" apima I ir II formulių junginių druskas su rūgštimis arba bazėmis. Farmaciškai tinkamų druskų pavyzdžiais yra (bet jomis neapsiribojama) bazinių liekanų, tokių kaip aminogrupės, mineralinių arba organinių rūgščių druskos; rūgštinių liekanų, tokių kaip karboksigrupės, šarminių metalų arba organinės druskos; ir pan.

Šio išradimo junginių farmaciškai tinkamos druskos gali būti pagaminamos, veikiant šių junginių laisvos rūgšties arba bazės formas stochiometrinio kiekiu atitinkamos bazės arba rūgšties vandenyje arba organiniame tirpiklyje, arba jų mišinyje; paprastai geriau tinka nevandeninė terpė, tokia kaip eteris, etilacetatas, etanolis, izopropanolis arba acetonitrilas. Tinkamų druskų sąrašą galima rasti Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mac Publishing Company, Easton, PA, 1985, p.1418, kuris čia duodamas kaip literatūros šaltinis.

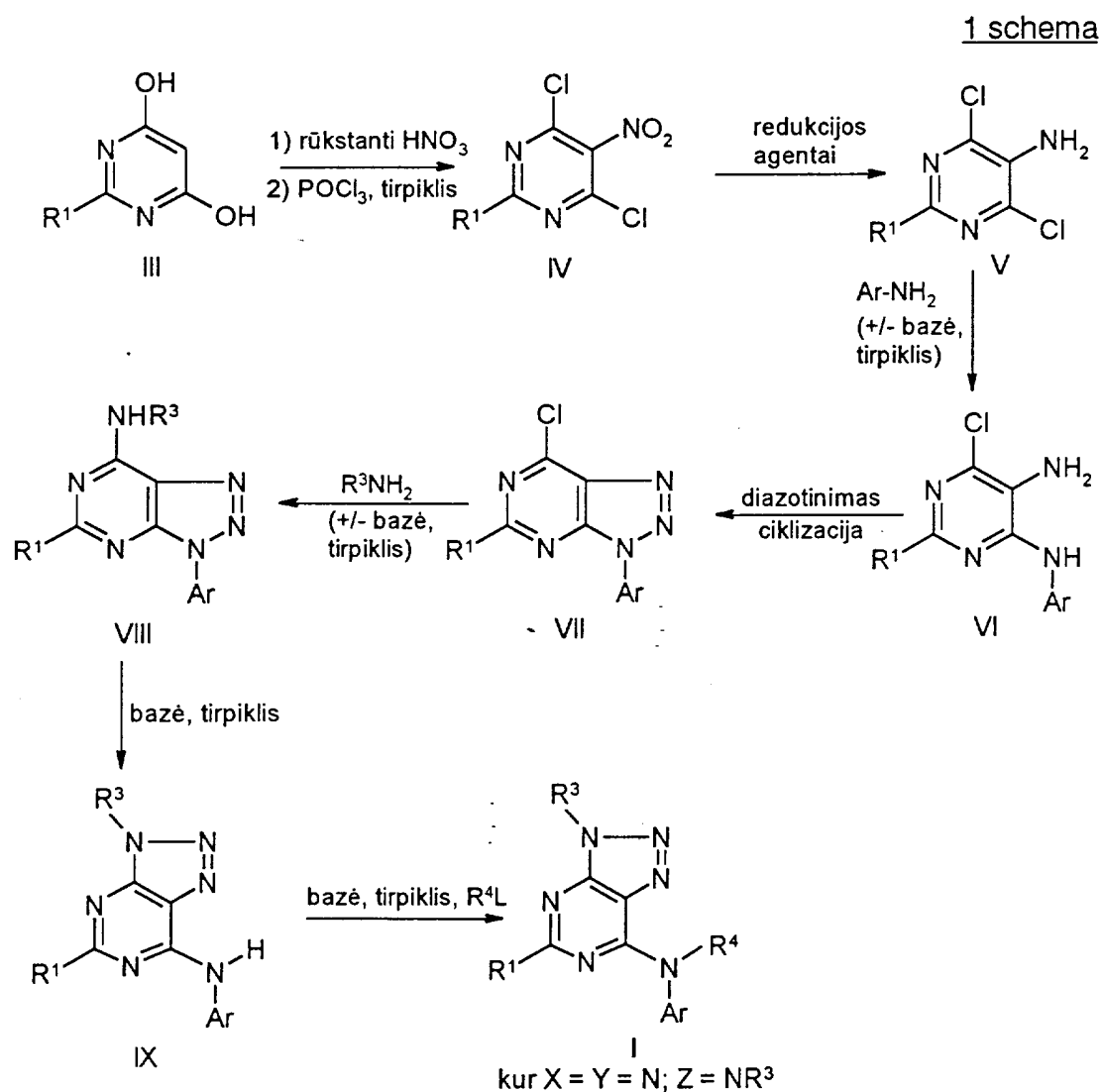
"Provaistais" laikomi bet kokie kovalentiškai prijungti nešikliai, kurie išskiria veiklųjį pirminį I arba II formulės vaistą *in vivo*, kai tokį vaistą vartoja žinduolis. I ir II formulių junginių provaistai yra pagaminami, modifikuojant junginiuose esančias funkcines grupes taip, kad tokios modifikacijos yra suskaldomos arba įprastomis manipuliacijomis, arba *in vivo* iki pradinių junginių. Provaistai apima junginius, kuriuose hidroksilo, amino arba sulfhidrilo grupės yra prijungtos prie kokios nors grupės taip, kad jeigu provaistus vartoja žinduolis, jie suskyla ir atitinkamai susidaro laisvos hidroksilo, amino arba sulfhidrilo grupės. Provaistų pavyzdžiais yra (bet jais neapsiribojama) I ir II formulės junginių alkoholio ir amino funkcinių grupių acetato, formiato ir benzoato dariniai; ir pan.

Terminas šio išradimo junginio "terapiškai efektyvus kiekis" reiškia kiekį, kuris efektyviai antagonizuoja nenormalų CRF kiekį arba gydo subjekto afektinės psichozės, nerimo arba depresijos simptomus.

## Sintezė

Šio išradimo bicikliniai kondensuoti pirimidinai ir piridinai gali būti pagaminti pagal vieną iš toliau duodamų bendrųjų schemų (1-9 schemas).

(I) formulės junginiai, kuriuose  $X = Y = N$  ir  $Z = NR^3$ , gali būti pagaminti kaip parodyta 1 schemeje.



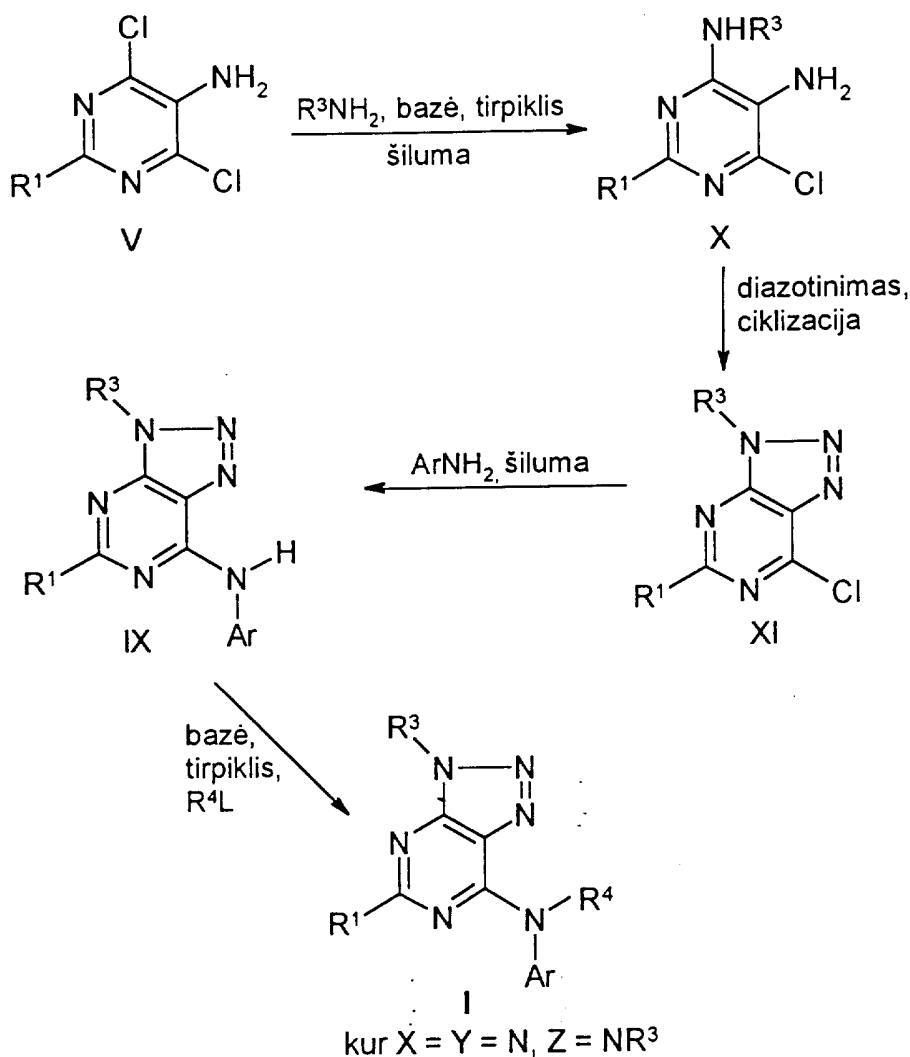
4,6-Dihidroksipirimidinus (III) galima nitrinti, panaudojant rūkstančią nitrato rūgštį, o po to paversti tarpiniais junginiais (IV), veikiant fosforo

oksichloridu, jeigu reikia, dalyvaujant katalizatoriui, tokiam kaip dialkylanilinais (žr.: Brown, D.J. et al. *J. Chem. Soc.*, 1954, 3832). (V) formulės pirimidinų aminogrupė gali būti gauta iš atitinkamų nitro junginių (IV), veikiant redukcijos agentais, tokiais kaip (bet jais neapsiribojama) natrio ditionatas, geležis arba cinkas, arba katalitiškai hidrinant (žr.: Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, New York, 1989, 411). (VI) formulės junginiams gauti gali būti panaudojama reakcija su  $\text{Ar-NH}_2$ . Sąlygos, palengvinančios šią transformaciją, yra galimas protoninių arba aprotoninių rūgščių arba bazių, tokių kaip šarminių metalų hidridai, trialkilaminai, šarminių metalų karbonatai arba šarminių metalų bis(trimetilsilil)amidai, kuriuose šis metalas gali būti natriis, litis arba kalis, pridėjimas. Šios reakcijos gali būti vykdomos tarp grynų medžiagų arba galima pridėti tirpiklio, tokio kaip (bet jais neapsiribojama) cikliniai eteriai, pvz. tetrahidrofuranas, dialkilformamidai, etilenglikolis, 2-etoksietanolis, halogenangliavandeniniai, alkanonitrilai arba alkilalkoholiai, kambario temperatūroje arba aukštesnėse temperatūrose iki panaudoto tirpiklio virimo temperatūros. Patyręs organinės sintezės specialistas nesunkiai suras optimalias tokių virsmų kombinacijas daugeliui (VI) formulės junginių pagaminti. Ciklizacija į (VII) formulės triazolopirimidinus gali būti nesunkiai realizuojama diazotinant ir ciklinant (VI) formulės diaminojunginius šarminio metalo nitritu esant rūgščiai vandeniniame tirpale, pridėjus arba ne pridėjus organinio kotirpiklio, tokio kaip halogenangliavandeniniai arba cikliniai eteriai. Tada paveikus (VII) formulės junginį pirminiais aminais, galima gauti tarpinius junginius (VIII), panaudojant reakcijos sąlygas, panašias į (V) pavertimo į (VI) sąlygas. Pergrupuotas (IX) formulės triazolpirimidinas gali būti gaunamas iš (VIII) formulės triazolpirimidino, veikiant baze, tokia kaip (bet jomis neapsiribojama) šarminių metalų hidridai, žemės šarminių metalų hidridai, šarminių metalų dialkilamidai, inertiniuose tirpikliuose, tokiuose kaip dialkilformamidai, dialkilacetamidai, 0-200 °C temperatūrų intervale. Pagaliau, veikiant tinkamu  $\text{R}^4\text{L}$ , kuriame L yra tinkama atskylanti grupė, tokia kaip halogenas, metansulfonatas, p-toluensulfonatas arba triflatas, esant arba nesant bazės, tokios kaip (bet jomis neapsiribojama) šarminių metalų

hidridai, žemės šarminių metalų hidridai, šarminių metalų dialkilamidai, inertiniuose tirpikliuose, tokiuose kaip dialkilformamidai arba dialkilacetamidai, 0-200 °C temperatūrų intervale galima gauti (I) formulės junginius.

Kitu būdu šio išradimo (I) formulės junginiai, kuriuose  $X = Y = N$  ir  $Z = NR^3$ , gali būti pagaminti taip, kaip parodyta 2 schemeje.

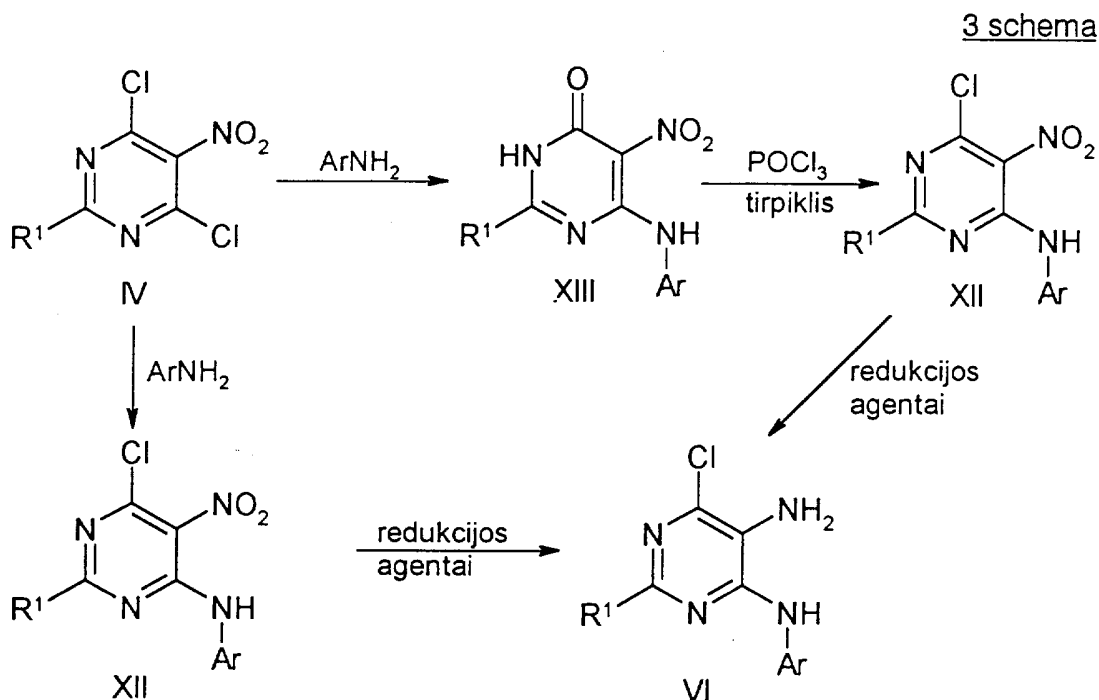
2 schema



Veikiant (V) formulės junginį pirminiais aminais galima gauti diamino pakeistus pirimidinus (X). Sąlygos, kuriomis palengvinama ši transformacija, detalizuotos anksčiau (VII) konversijos į (VIII) atveju. (XI) formulės triazolopirimidinių ciklizacija gali būti nesunkiai atlikta jau aprašytomis 1 schemeje (VI) konversijos į (VII) sąlygomis. Atskylanti grupė, tokia kaip halogenas (bet ja neapsiribojama), tada gali būti pakeičiama, prijungiant  $Ar$ -

NH<sub>2</sub>, ir gaunamas (IX) formulės junginys, panaudojant sąlygas, aprašytas (V) konversijos į (VI) atveju. (IX) formulės junginiai gali būti paverčiami (I) tuo pačiu būdu, kaip parodyta 1 schemeje.

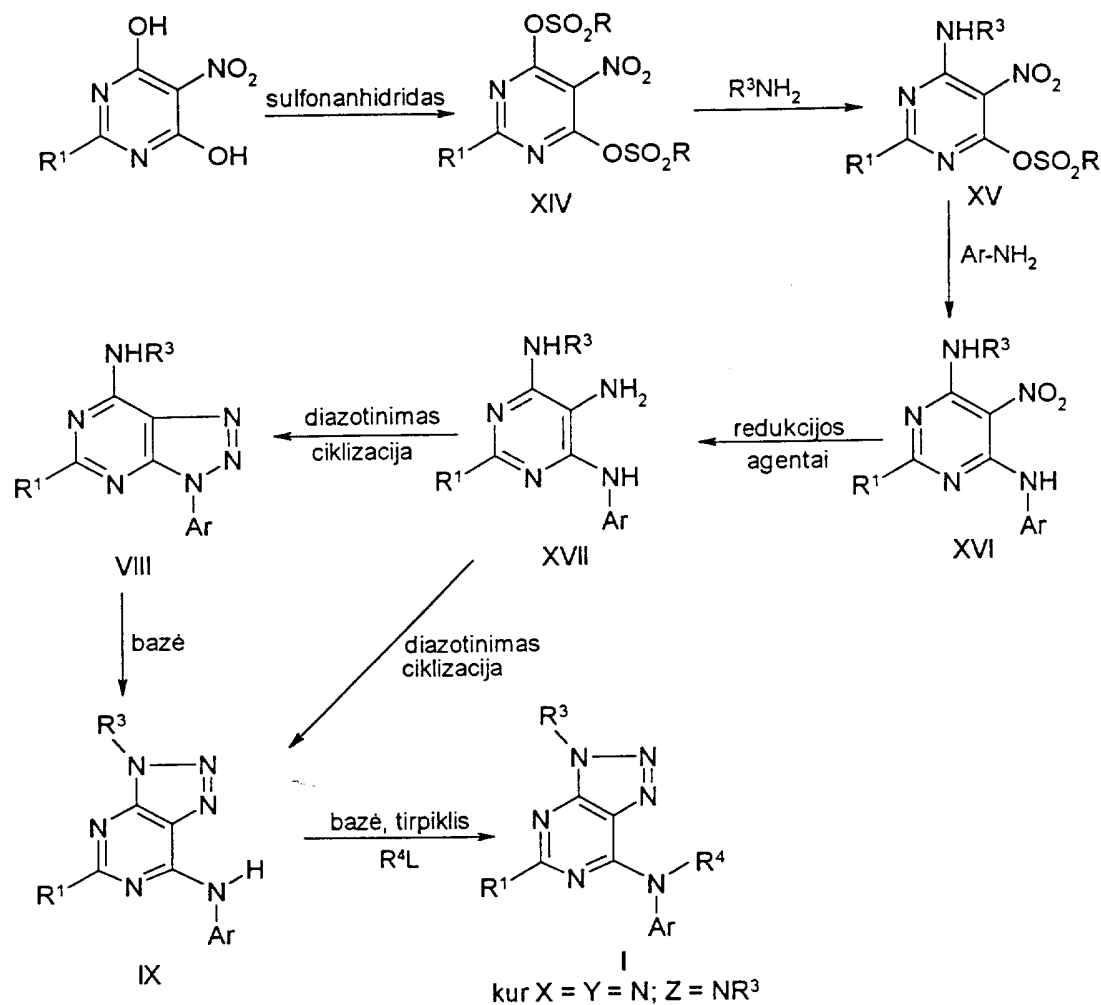
(VI) formulės junginiai taip pat gali būti pagaminami kitu keliu (3 schema), panaudojant Ar-NH<sub>2</sub> prijungimą prie (IV), gaunant (XII) formulės junginius.



Galima suredukuoti (XII) nitrogrupę, ir gauti (VI) formulės junginius sąlygomis, panašiomis į 1 schemeje aprašytas (IV) transformacijos į (V) sąlygas. Kitu būdu, kaip parodyta 3 schemeje, prijungus Ar-NH<sub>2</sub> prie (IV) formulės junginių, galima gauti *in situ* pirimidonus (XIII). Pavyzdžiui, veikiant (IV) formulės dichlorpirimidinus vienu ekvivalentu Ar-NH<sub>2</sub>, esant tirpikliui, tokiam kaip (bet jais neapsiribojama) dialkilsulfoksidai, dialkilformamidai ir alkilo alkoholiai, lengvai gaunami pirimidonai (XIII). (XIII) formulės junginiai gali būti paversti į (IV), veikiant fosforo oksichloridu, jeigu reikia, pridėjus katalizatoriaus, tokio kaip dialkylanilina, esant arba nesant inertinio tirpiklio. (VI) formulės junginiai paverčiami į (I) formulės struktūras taip, kaip parodyta 1 schemeje.

4 schemeje parodytas kitas šio išradimo kondensuotų triazolopirimidinų gavimo kelias.

4 schema

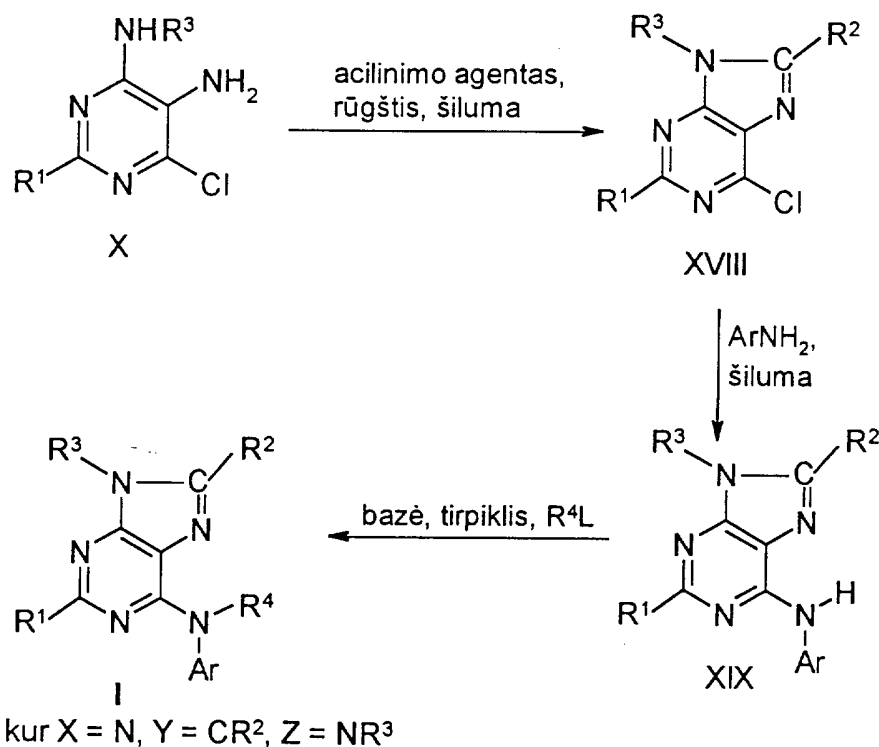


4,6-Dihidroksi-5-nitropirimidinai gali būti veikiami arilsulfonanhidridais, arilsulfonilchloridais, alkilsulfonanhidridais, arba alkilsulfonilchloridais, esant arba nesant bazėms, tokioms kaip šarminių metalų hidridai, žemės šarminių metalų hidridai, šarminių metalų dialkilamidai, inertiniuose tirpikliuose, tokiuose kaip dialkilformamidai, dialkilacetamidai, 0-200 °C temperatūrų intervale, ir gaunami (XIV) formulės tarpiniai junginiai. Paveikus (XIV) formulės junginius pirminiais aminais, gaunami aminonitropirimidinai (XV). Paveikus (XV) Ar-NH<sub>2</sub>, galima gauti (XVI) formulės junginius. (XVI) formulės junginius galima suredukuoti į aminodarinius (XVII), panaudojant reagentus, aprašytus 1 schemoje (IV) konversijos į (V) atveju. Tarpinis junginys (XVII) gali būti paverstas į (VIII) ir (IX) mišinį diazotinant ir ciklinant. (VIII) formulės junginius galima paversti į (IX), veikiant baze, tokia kaip (bet jomis neapsiribojama) šarminių metalų hidridai, žemės šarminių metalų hidridai, šarminių metalų

dialkilamidai, inertiniame tirpiklyje. (IX) formulės junginiai paverčiami (I) formulės junginiais 1 schemeje parodytu būdu.

(I) formulės kondensuoti imidazolopirimidinai, kuriuose  $X = N$ ,  $Y = CR^2$ , o  $Z = NR^3$ , gali būti pagaminami iš junginio (X) taip, kaip parodyta 5 schemeje.

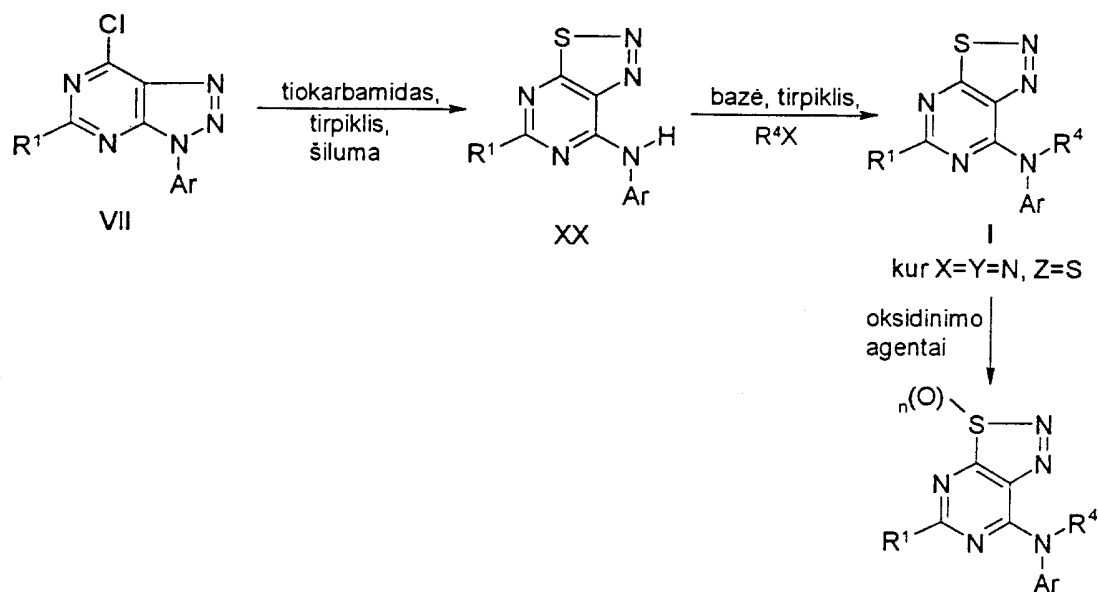
5 schema



Veikiant (X) acilinimo agentu, tokiu kaip (bet jais neapsiribojama) alkilanhidridai, halogenalkilanhidridai, dialkilamidai, halogenalkilamidai, trialkilortoesteriai  $R^2(OR)_3$  (kuriuose R yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas), guanidiniai, bromcianas,  $R^2COOH$ , karbamidai arba tiokarbamidai, esant arba nesant rūgšties (tokios kaip HOAc, HCl,  $H_2SO_4$ ), be tirpiklio arba su organiniu kotirpikliu, tokiu kaip alkilalkoholiai, cikliniai eteriai arba aromatiniai tirpikliai, 0-200 °C intervale, galima gauti (XVIII). Veikiant (XVIII)  $Ar-NH_2$ , galima gauti (XIX) formulės junginius. Pagaliau, alkilinant (XIX) junginį, galima gauti imidazolpirimidiną (I, kuriame  $X = N$ ,  $Y = CR^2$ ,  $Z = NR^3$ ).

(II) formulės (kurioje  $X = Y = N$ , o  $Z = S$ ) 1,2,3-tiadiazolo[5,4-d]pirimidinai gali būti pagaminami taip, kaip parodyta 6 schemeje.

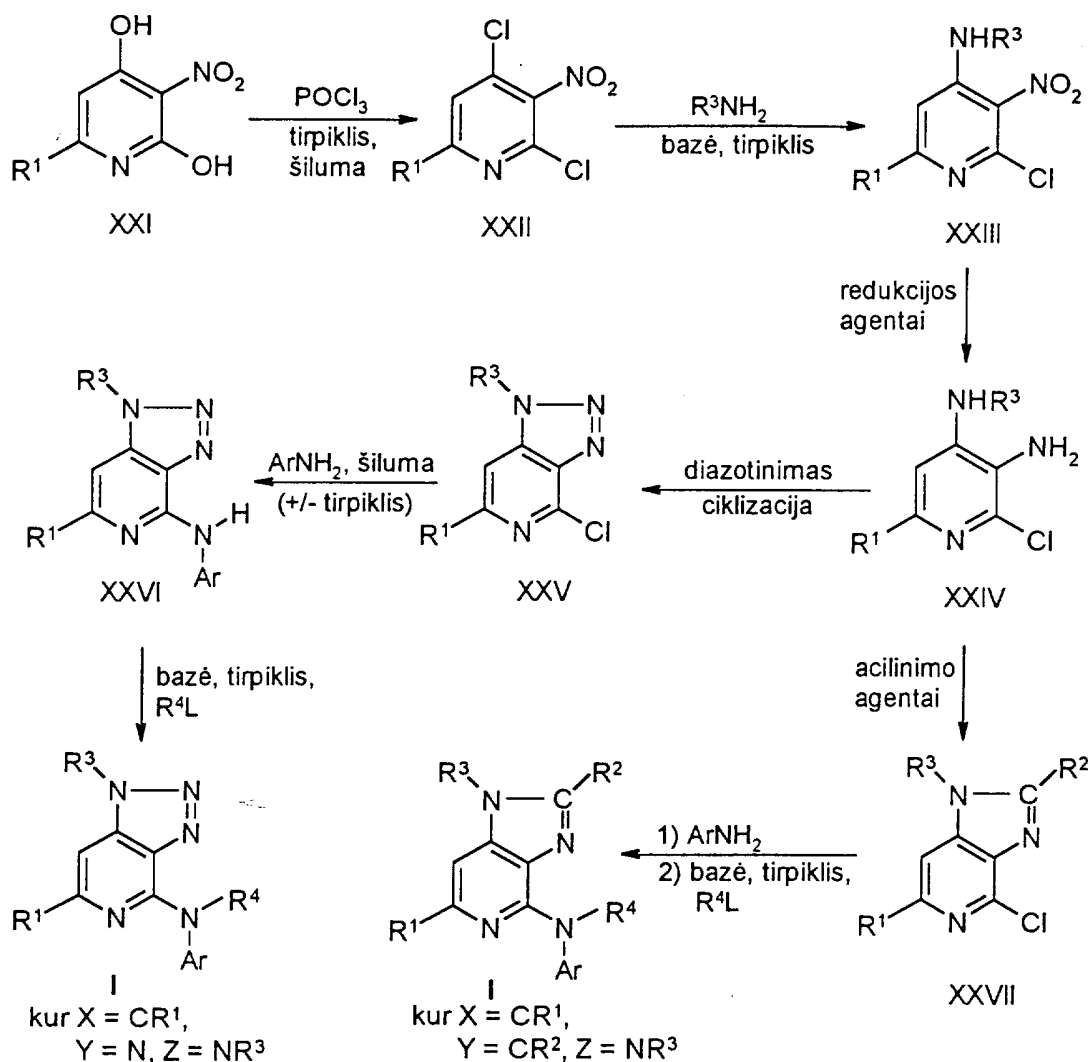
6 schema



(VII) formulės junginiai su tiokarbamidu gali reaguoti kaitinant tirpikliuose, tokiuose kaip (bet jais neapsiribojama) cikliniai eteriai, pvz. tetrahidrofuranas, dialkilformamidai, pvz. dimetilformamidas, dialkilacetamidai, etilenglikolis, 2-etoksietanolis, halogenangliavandeniliai, pvz. metileno chloridas, alkanonitrilai, pvz. acetonitrilas, arba alkilalkoholiai, pvz. metanolis, etanolis, susidarant junginiui (XX), kurį alkilinant, gaunamas tiadiazolpirimidinas (I) (kuriame  $X = Y = N$ , o  $Z = S$ ). (I) formulės junginius galima paversti sulfoksidaus bei sulfonais, panaudojant įvairius oksidavimo agentus, tokius kaip (bet jais neapsiribojama)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{KMnO}_4$  arba m-perchlorbenzenkarboksirūgštis.

Šio išradimo triazolpiridinų sintezės būdas parodytas 7 schemeje.

7 schema



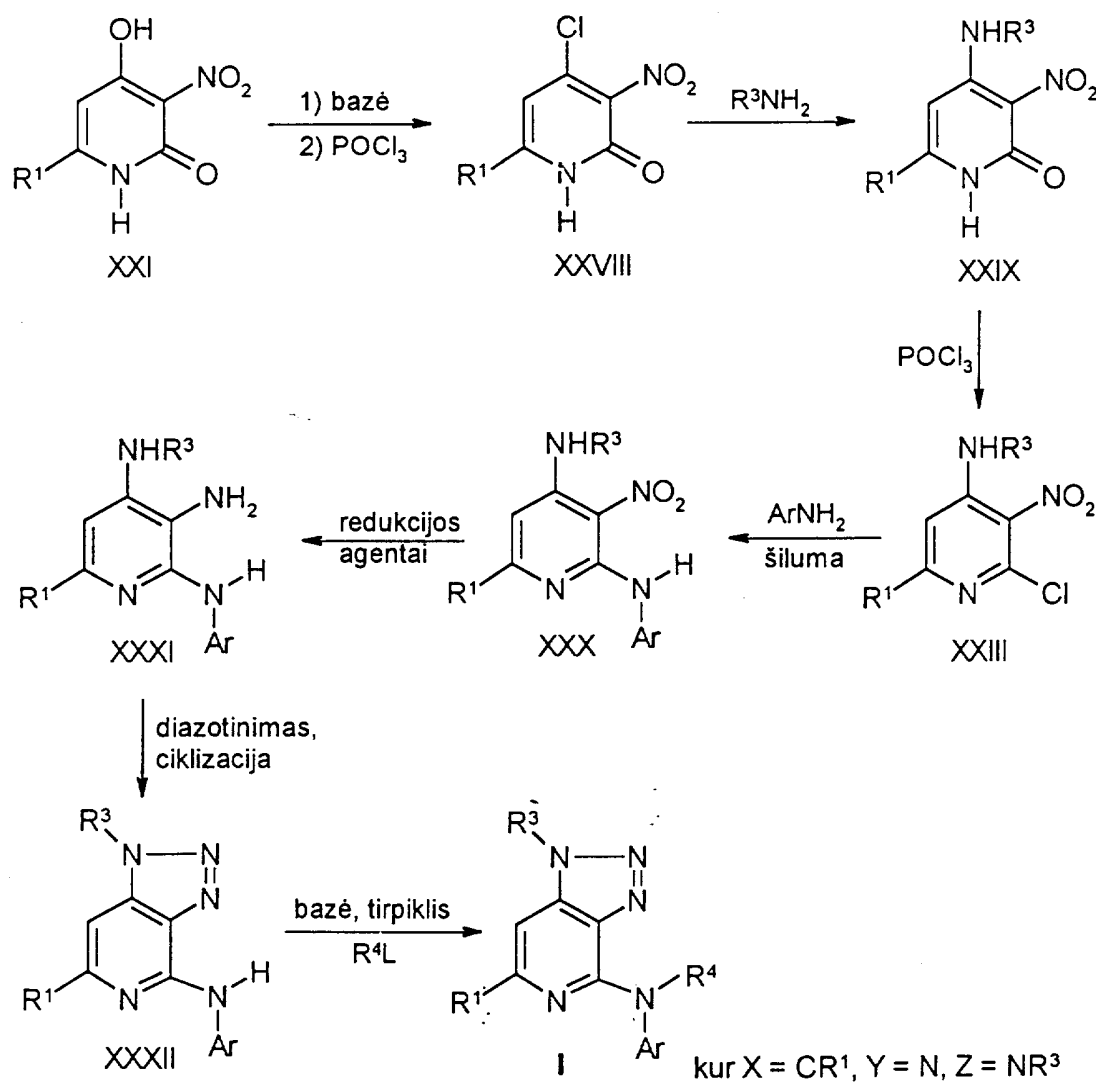
(XXI) junginio hidroksigrupės gali būti paverstos chloro grupėmis, veikiant fosforo oksichloridu, jeigu reikia, pridėjus katalizatoriaus, tokio kaip dialkylanilinas (žr.: Brown, D.J. et al. *J. Chem. Soc.*, 1954, 3832), ir gaunamas (XXII) formulės junginys. Prijungus pirminius aminus prie (XXII) junginio, galima gauti alkilaminonitropiridinus (XXIII). (XXIII) junginio nitrogrupė gali būti redukuojama, panaudojant sąlygas kaip ir (IV) transformacijos į (V) atveju, ir gaunamas (XXIV). (XXIV) diazotinimas ir ciklizacija gali duoti chlortriazolpiridino darinius (XXV), kaip aprašyta 1 schemeje (VI) konversijos į (VII) atveju. Tada chloro grupė gali būti pakeista prijungiant  $Ar-NH_2$ , susidarant junginiams (XXVI), o po to veikiant  $R^4L$ , gaunamas (I).

Šio išradimo imidazolpiridinai gali būti pagaminami iš (XXIV) junginio, kaip parodyta 7 schemeje, sąlygomis, nurodytomis 5 schemeje (X)

konversijos į (XVIII) atveju. Veikiant (XXVII) junginį  $\text{Ar-NH}_2$  1 schemeje nurodytomis sąlygomis, galima gauti I formulės junginius (kuriuose  $\text{R}^4 = \text{H}$ ). Alkilinant  $\text{R}_4\text{L}$ , galima gauti I formulės imidazolpiridinus (kuriuose  $\text{R}^4$  nėra lygus H).

Kitu būdu, triazolpiridiniai gali būti sintetinami taip, kaip parodyta 8 schemeje.

8 schema

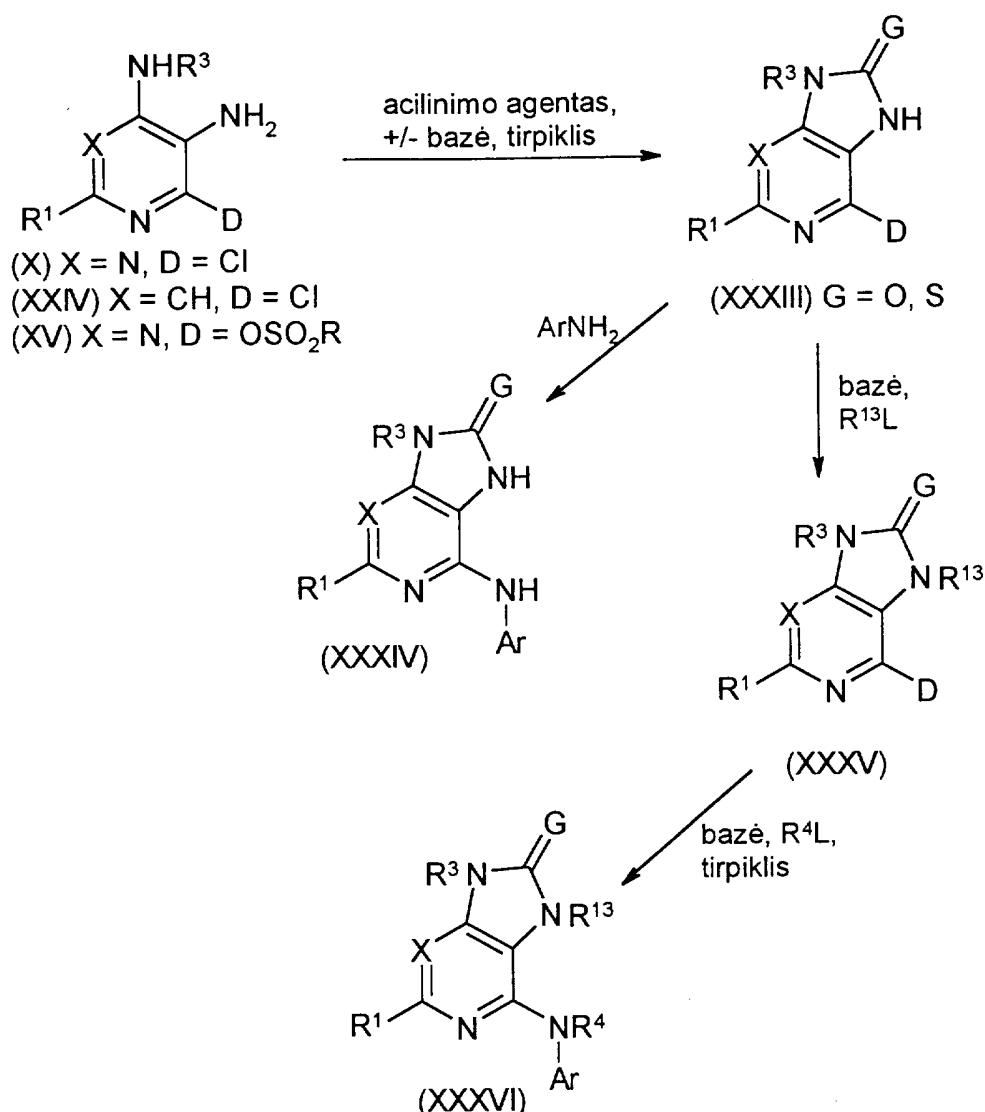


Veikiant (XXI) formulės junginius alifatiniu arba aromatinu aminu tinkamame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip (bet jais neapsiribojama) alkilalkoholiai, pvz. metanolis, etanolis, propanolis, butanolis, alkilalkanoatai, pvz. etilacetatas, alkanonitrilai, pvz. acetonitrilas, dialkilformamidai, pvz. DMF, gaunama atitinkama amonio druska, kurią veikiant  $\text{POCl}_3$  25-120 °C temperatūrų intervale, gaunami (XXVIII) formulės junginiai. Veikiant (XXVIII)

formulės junginius atitinkamais pirminiais aminais organiniame tirpiklyje, tokiame kaip (bet jais neapsiribojama) alkilalkoholiai, pvz. metanolis, etanolis, propanolis, butanolis, alkilalkanoatai, pvz. etilacetatas, alkanonitrilai, pvz. acetonitrilas, dialkilformamidai, pvz. DMF, dialkilsulfoksidai, 25-120 °C temperatūrų intervale, gaunami (XXIX) formulės junginiai. Šie junginiai paverčiami į (XXIII), veikiant  $\text{POCl}_3$  25-120 °C temperatūrų intervale. (XXIII) formulės junginiai gali būti kopuliuojami su  $\text{Ar-NH}_2$  tirpiklyje arba be tirpiklio 25-200 °C temperatūrų intervale, ir gaunamas produktas (XXX). Jį galima paversti tarpiniais junginiais (XXXI), redukuojant nitrogrupę įvairiose redukcijos sąlygose, tokiose kaip aprašyta 1 scheme (IV) konversijos į (V) atveju. Galutinė ciklizacija atliekama taip, kaip aprašyta 1 scheme (VI) konversijos į (VII) atveju.

(II) bendrosios formulės junginius galima pagaminti pagal metodikas, nurodytas 9 scheme.

9 schema



(X), (XV) arba (XXIV) formulių tarpiniai junginiai gali būti paverčiami (XXXIII) formulės junginiais, veikiant acilinimo agentu, esant arba nesant bazės, inertiniame tirpiklyje, reakciją vykdant -78 - 200 °C temperatūrų intervale. Acilinimo agentais yra (bet jais neapsiribojama) fosgenas, tiofosgenas, difosgenas, trifosgenas, karbonildiimidazolas, tiokarbonildiimidazolas, dialkylkarbonatai (tokie kaip dietilkarbonatas) arba  $\text{R}^a\text{R}^b\text{N(C=G)OR}^c$  (kuriuose G = O, S;  $\text{R}^a$ ,  $\text{R}^b$  ir  $\text{R}^c$ , nepriklausomai vienas nuo kito, yra  $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-alkilas}$ ). Bazėmis yra (bet jomis neapsiribojama) šarminių metalų alkoksida, šarminių metalų hidridai, trialkilaminai, piridinas, 4-dimetilaminopiridinas, šarminių metalų dialkilamidai arba šarminių metalų bis(trimetilsilil)amidai. Inertiniais tirpikliais yra (bet jais neapsiribojama) halogenangliavandeniliai, alkanonitrilai, dialkilformamidai, dialkilacetamidai,

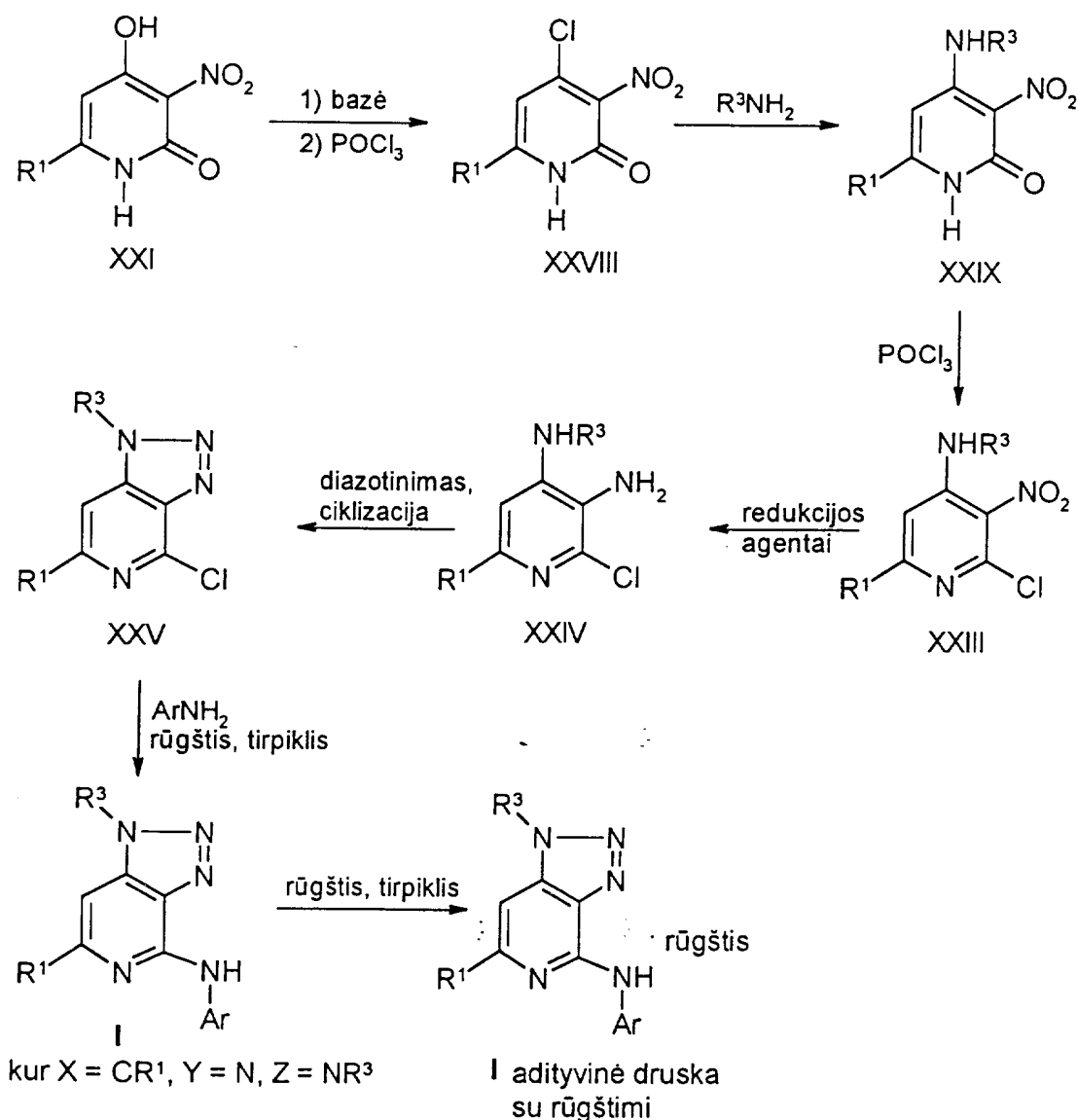
dialkilo eteriai, cikliniai eteriai, kaip antai tetrahidrofuranas arba dioksanas, arba alkilalkoholiai. Tarpiniai junginiai (XXXIII) gali būti paverčiami (XXXIV) formulės (II formulės, kurioje  $R^4 = H$ ) junginiais, veikiant  $ArNH_2$ , panaudojant 1 schemeje aprašytas junginio (V) konversijos į (VI) sąlygas.

(XXXV) formulės junginiai gali būti pagaminami iš (XXXIII) struktūros junginių, veikiant  $R^{13}L$  (kur L yra atskylanti grupė, tokia kaip halogenas, alkansulfonatas arba arilsulfonatas), esant arba nesant bazės, inertiniame tirpiklyje. Bazės ir inertiniai tirpikliai gali būti tie, kurie išvardinti aukščiau (XXXIII) sintezės atveju. (XXXV) formulės tarpiniai junginiai gali būti veikiami  $ArNH_2$ , ir gaunami (XXXVI) formulės (II formulės, kurioje  $R^4 = H$ ) junginiai, panaudojant 1 schemeje aprašytas (V) junginio konversijos į (VI) sąlygas. (XXXVI) formulės junginiai gali būti paverčiami (XXXVII) formulės (II formulės, kurioje  $R^4$  nelygus H) junginiais, veikiant  $R^4L$  (kur L yra atskylanti grupė, tokia kaip halogenas, alkansulfonatas arba arilsulfonatas), esant arba nesant bazės, inertiniame tirpiklyje. Bazės ir inertiniai tirpikliai gali būti tie, kurie išvardinti aukščiau (XXXIII) sintezės atveju.

Kaip parodyta 10 schemeje, veikiant (XXI) formulės junginius alifatinio arba aromatinio aminu tinkamame organiniame tirpiklyje, tokiame kaip (bet jais neapsiribojama) alkilalkoholiai, pvz. metanolis, etanolis, propanolis, butanolis, alkilalkanoatai, pvz. etilacetatas, alkanonitrilai, pvz. acetonitrilas, dialkilformamidai, pvz. DMF) gaunama atitinkama amonio druska, kurią veikiant  $POCl_3$  25-120 °C temperatūrų intervale, gaunami (XXVIII) formulės junginiai. Veikiant (XXVIII) formulės junginius atitinkamais pirminiais aminais  $R^3NH_2$  organiniame tirpiklyje, tokiame kaip (bet jais neapsiribojama) alkilalkoholiai, pvz. metanolis, etanolis, propanolis, butanolis, alkilalkanoatai, pvz. etilacetatas, alkanonitrilai, pvz. acetonitrilas, dialkilformamidai, pvz. DMF, dialkilsulfoksidai) 25-120 °C temperatūrų intervale, gaunami (XXIX) formulės junginiai. Šie junginiai paverčiami į (XXIII), veikiant  $POCl_3$  25-120 °C temperatūrų intervale. (XXIII) formulės junginiai gali būti paverčiami tarpiniais junginiais (XXIV), redukuojant nitrogrupę įvairiose redukcijos sąlygose, tokiose kaip aprašyta 1 schemeje (IV) konversijos į (V) atveju. (XXIV) diazotinimas ir ciklizacija gali duoti chlortriazolopiridiną (XXV), kaip aprašyta 1

schemoje (VI) konversijos į (VII) atveju. Po to chloro grupė gali būti pakeičiama, prijungiant  $\text{Ar-NH}_2$ , esant rūgščiai, tokiai kaip (bet jomis neapsiribojama)  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{AcOH}$ , metansulfonrūgštis, p-toluensulfonrūgštis, inertiniuose tirpikliuose, tokiuose kaip toluenas, ksilenai, 0-200 °C temperatūrų intervale, ir gaunamas produktas I. I junginio druskos gali būti pagaminamos veikiant laisvą bazę tinkama rūgštimi tinkamame organiniame tirpiklyje.

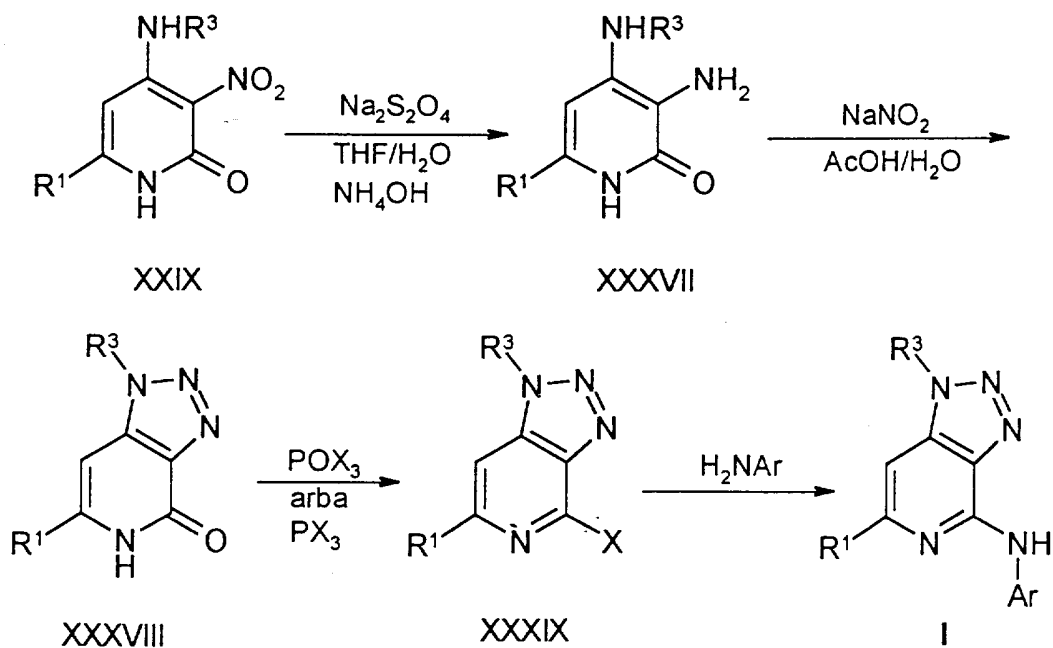
10 schema



Kaip parodyta 11 schemoje, (XXIX) formulės 4-amino-3-nitropiridono reakcija su redukcijos agentu, tokiu kaip  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ , duoda atitinkamą (XXXVII) formulės 4-amino-3-aminopiridoną. Ši transformacija gali būti atliekama įvairiomis redukcijos sąlygomis, tokiomis kaip katalitinis hidrinimas, redukcija

metalais (Fe, Sn, Zn), redukcija hidridais ( $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$ ) ir t.t., kurios yra žinomos šios srities specialistams. 4-Amino-3-aminopiridonas gali būti paverčiamas į (XXXVIII) formulės triazolopiridoną, veikiant šarminio metalo nitritu, tokiu kaip  $\text{NaNO}_2$  rūgštinėse sąlygose. Gautas triazolopiridonas gali būti paverčiamas atitinkamu (XXXIX) formulės ( $X = \text{Cl}, \text{Br}$ ) halogen-triazolopiridinu, veikiant halogeninimo agentu, tokiu kaip  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PBr}_3$ ,  $\text{POBr}_3$ . Kitu atveju,  $X$  gali būti atitinkama atskylanti grupė, gauta veikiant šį triazolopiridoną triflo, 4-metilbenzensulfonrūgšties arba metansulfonrūgšties anhidridais, esant bazei. Šis triazolopiridinas gali būti kopuliuojamas su arilaminais  $\text{ArNH}_2$  rūgštinės, bazinės arba terminės katalizės sąlygomis, paverčiant į I formulės junginius.

11 schema



### 1 pavyzdys

***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-5-metil-3-propil-3*H*-1,2,3-triazolo  
[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** Į rūkstančią nitrato rūgštį (120 ml) 0 °C temperatūroje, šaldant

kolbą, dalimis pridedama 4,6-dihidroksi-2-metilpirimidino (60 g). Sudėjus visą medžiagą, reakcijos mišinys maišomas 1 val. 0 °C temperatūroje, o po to dar 1 val. kambario temperatūroje. Tada reakcijos mišinys išpilamas ant ledo (200 g), ir leidžiama ledui ištirpti. Švelniai rožinės spalvos kieta medžiaga nufiltruojama ir perplaunama šaltu vandeniu (100 ml). Išdžiovinus šią kietą medžiagą vakuumu per naktį, gaunamas 4,6-dihidroksi-2-metil-5-nitropirimidinas (72,5 g).

**B dalis:** Į fosforo oksichloridą (400 ml) azoto atmosferoje dalimis sudedamas A dalies produktas, o po to sulašinamas N,N-dietilanilinas (80 ml). Reakcijos mišinys maišant pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 2,5 val., atšaldomas iki kambario temperatūros, išpilamas ant ledo (2,0 kg), ir maišoma 1 val. Vandeninis sluoksnis išekstrahuojamas dietilo eteriu (4 x 500 ml), ir ekstraktai sumaišomi. Sumaišyti ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu (500 ml), džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami, ir nugarinus gaunamas 4,6-dichlor-2-metil-5-nitropirimidinas, kuris yra geltona kieta medžiaga (68,8 g), turinti nemalonų kvapą.

**C dalis:** B dalies produktas (42 g) sudedamas į acto rūgštį (77 ml) ir metanolį (350 ml). Į šį mišinį dalimis pridedama geležies miltelių (42 g), pamaišoma 2 val. 60-65 °C temperatūroje, atšaldoma iki kambario temperatūros ir nufiltruojama. Filtratas nugarinamas iki rudos kietos medžiagos, kuri ekstrahuojama etilacetatu (2 x 500 ml), plaunama 1N NaOH (250 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (500 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojamas, ir nugarinus gaunamas 5-amino-4,6-dichlor-2-metilpirimidinas, kuris yra gelsva kieta medžiaga (25,4 g).

**D dalis:** C dalies produktas (14,2 g) ir 2-brom-4-izopropilanilinas (17,1 g) ištirpinami 2-etoksietanolyje (60 ml), ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 135 °C temperatūroje 30 val. Reakcijos mišinys atšaldomas, nugarinamas tirpiklis, liekana ekstrahuojama dichlormetanu, ekstraktas plaunamas vandeniu ir džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu. Ekstraktas nufiltruojamas,

nugarinamas tirpiklis, ir liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant metanolį +  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:100), ir gaunamas 5-amino-4-(2-brom-4-izopropilfenil)-amino-6-chlor-2-metilpirimidinas, kuris yra kreminės spalvos kieta medžiaga (16,05 g).

**E dalis:** D dalies produktas (12,5 g) ištirpinamas dichlormetane (125 ml) ir 50 % vandeninėje acto rūgštyje (125 ml). Į maišomą šį mišinį kambario temperatūroje sulašinamas natrio nitrito (2,55 g) tirpalas vandenyje (10 ml). Pabaigus lašinti, reakcijos mišinys maišomas dar 15 min. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu, džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu ir nugarinamas iki liekanos. Išgryninus šią liekaną sparčiosios kolonelių chromatografijos metodu ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), gaunama rusva alyva. Iškristalinus šią alyvą iš 1:1 heksano + pentano (15 ml), gaunamas 3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-7-chlor-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidinas, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (12,15 g).

**F dalis:** E dalies produktas (0,65 g) ištirpinamas dichlormetane (20 ml) ir po to kambario temperatūroje pridedama 1,0 g 1-propilamino. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 1 val., plaunamas vandeniu, džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu ir nugarinamas iki baltos kietos medžiagos. Perkristalinus negryną kietą medžiagą iš 2-propanolio (2 ml), gaunamas baltų adatų pavidalo 3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-5-metil-*N*-propil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas (0,58 g; lyd. temp.: 156-157 °C). Elementinė analizė pagal  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_6$ : teoriškai C: 52,45, H: 5,45, N: 21,59; rasta: C: 52,47, H: 5,33, N: 21,46.

**G dalis: produkto F pergrupavimas:** F dalies produktas (0,40 g) ištirpinamas sausame DMF (10 ml), ir kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridedama NaH (0,103 g, 60 % alyvoje). Mišinys pamaišomas kambario temperatūroje 14 val. ir paskirstomas tarp etilacetato (25 ml) ir vandens (25 ml). Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ir nugarinamas vakuume iki kietos medžiagos. Perkristalinus šią

kieta medžiaga iš 2-propanolio (0,5 ml), gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (0,35 g; lyd. temp.: 80-81 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{17}H_{21}BrN_6$ : teoriškai C: 52,45, H: 5,45, N: 21,59; rasta: C: 52,19, H: 5,37, N: 21,48.

### 2 pavyzdys

#### ***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-etil-5-metil-3-propil-3*H*-1,2,3-triazolo [4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

1 pavyzdžio tikslinis junginys (0,30 g) ištirpinamas sausame DMF (10 ml) ir kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridedama NaH (62 mg; 60 % alyvoje). Reakcijos mišinys pamaišomas 5 min., po to pridedama Etl (0,2 ml), ir maišoma dar 24 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp etilacetato (25 ml) ir vandens (25 ml), organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas, ir nugarinus vakuume gaunama gelsva alyva. Išgryninus mėginį sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (1:100 MeOH+  $CH_2Cl_2$ ), gaunamas tikslinis junginys, kuris yra bespalvė alyva (0,16 g). Elementinė analizė pagal  $C_{19}H_{25}BrN_6$ : teoriškai C: 54,68, H: 6,05; rasta: C: 54,66, H: 6,02.

### 3 pavyzdys

#### ***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-butil-*N*-etil-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo [4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas veikiamas 1-butilaminu taip pat, kaip aprašyta F dalyje, ir gaunamas 3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-butil-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas, kuris yra balta kieta medžiaga (lyd. temp.: 149-151 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{18}H_{23}BrN_6$ : teoriškai C: 53,60, H: 5,76, N: 20,84; rasta: C: 53,46, H: 5,62, N: 20,80.

**B dalis:** 3 pavyzdžio A dalies produktas (0,34 g) ištirpinamas sausame DMF (10 ml), ir kambario temperatūroje azoto atmosferoje pridedama NaH (67 mg; 60 % alyvoje). Reakcijos mišinys maišomas 24 val., po to pridedama

Etl (0,1 ml) ir vėl maišoma 24 val. Tikslinis junginys išskiriamas taip pat, kaip aprašyta 2 pavyzdyje, ir gaunama bespalvė alyva (0,21 g). Elementinė analizė pagal  $C_{20}H_{27}BrN_6$ : teoriškai C: 55,69, H: 6,32, N: 19,48; rasta: C: 55,61, H: 6,19, N: 19,23.

#### 4 pavyzdys

##### ***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-(ciklopropilmetil)-*N*-etil-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas veikiamas aminometilciklopropanu taip pat, kaip aprašyta F dalyje, ir gaunamas 3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-(ciklopropilmetil)-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas, kuris yra balta adatų pavidalo medžiaga (lyd. temp.: 166-167 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{18}H_{21}BrN_6$ : teoriškai C: 53,87, H: 5,27, N: 20,94; rasta: C: 54,11, H: 5,32, N: 21,08.

**B dalis:** Naudojant 1 pavyzdžio G dalyje aprašytą metodiką, pergrupuojamas 4 pavyzdžio A dalies produktas, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp.: 100-101 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{18}H_{21}BrN_6$ : teoriškai C: 53,87, H: 5,27, N: 20,94; rasta: C: 53,93, H: 5,28, N: 20,78.

**C dalis:** Naudojant 2 pavyzdyje aprašytą metodiką, aukščiau aprašytas B dalies produktas alkilinamas, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra bespalvė alyva. Elementinė analizė pagal  $C_{20}H_{25}BrN_6$ : teoriškai C: 55,95, H: 5,88, N: 19,57; rasta: C: 56,11, H: 6,04, N: 19,23.

#### 5 pavyzdys

##### ***N*-[2-brom-4-(1-metil)etilfenil]-5-metil-3-[(1-metoksimetil)-2-metoksietil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** Į tritilo chlorido (8,36 g) ir trietilamino tirpalą 75 ml sauso DMF pridedama serinolio (3,42 g). Pamaišius kambario temperatūroje per naktį, reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas du kartus toluenu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami kalio karbonatu ir sausai nugarinami. Perkristalinius iš verdančio 1:1 benzeno/heksano (du išskyrimai), gaunamas N-trifenilmetilserinolis (7,59 g).

**B dalis:** Į N-trifenilmetilserinolio (6,34 g) ir natrio hidroksido miltelių (7,60 g) suspensiją 95 ml sauso DMSO pridedama metilo jodido (2,60 ml). Pamaišius per naktį, dar pridedama metilo jodido (0,35 ml). Pamaišius dar 24 val., reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas toluenu, toluenu/eteriu ir po to eteriu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami kalio karbonatu, ir sukonzentravus gaunamas 1,3-dimetoksi-2-trifenilmetilaminopropanas (7,00 g), kuris yra tiršta klampi alyva.

**C dalis:** Į B dalies produkto (1,45 g) tirpalą metanolyje (32 ml) pridedama 1M HCl eteryje (8,4 ml). Pamaišius per naktį, į reakcijos mišinį pridedama heksano ir ekstrahuojama 1:1 metanoliu/vandeniu. Metanolio/vandens sluoksnis plaunamas du kartus heksanu, ir sausai nugarinus gaunamas 1,3-dimetoksi-2-aminopropano hidrochloridas (600 mg), kuris yra vaško pavidalo kieta medžiaga.

**D dalis:** C dalies produktas (576 mg), 3-[2-brom-4-(1-metil)etilfenil]-7-chlor-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidinas (0,733 g, iš 1 pavyzdžio E dalies) ir trietilaminas (0,56 ml) maišomi per naktį kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys supilamas į vandeninį natrio dihidrofosfatą ir ekstrahuojamas tris kartus dichlormetanu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami magnio sulfatu ir koncentruojami. Perkristalinius iš eterio/heksano, o po to iš verdančio metanolio, gaunamas N-(1-metoksimetil-2-metoksietil)-3-[2-brom-4-(1-metil)etilfenil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas (855 mg), kuris yra kristalai, besilydantys 156,0-158,5 ° temperatūroje.

Išskaičiuota pagal  $C_{19}H_{25}N_6O_2Br$ : C, 50,79 %; H, 5,62 %; N, 18,70 %. Rasta: C, 50,48 %; H, 5,65 %; N, 18,41 %.

**E dalis:** D dalies produktas (449 mg), sausas t-butanolis (8 ml) ir 1M kalio t-butoksidas (2 ml) virinami su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Reakcijos mišinys supilamas į sotų vandeninį amonio chloridą ir ekstrahuojamas dichlormetanu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami magnio sulfatu ir sausai sukonzentruojami. Liekana perkristalinama dalinai nugarinant dichlormetano/eterio/heksano tirpalą, ir gaunamas tikslinis junginys (403 mg), kuris yra amorfinė balta kieta medžiaga, besilydanti 53,5-60,0 °C temperatūroje. Išskaičiuota pagal  $C_{19}H_{25}N_6O_2Br$ : C, 50,79 %; H, 5,62 %; N, 18,70 %. Rasta: C, 50,92 %; H, 5,62 %; N, 18,77 %.

### 6 pavyzdys

#### ***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-(2-metoksietil)-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas veikiamas 2-metoksietilaminu taip kaip aprašyta F dalyje, ir gaunamas 3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-(2-metoksietil)-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas, kuris yra balta kieta medžiaga (lyd. temp. 134-136 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{17}H_{21}BrN_6O$ : teoriškai: C: 50,38; H: 5,22; N: 20,74; rasta: C: 50,37; H: 5,32; N: 20,52.

**B dalis:** Naudojant 1 pavyzdžio G dalyje aprašytą metodiką, 6 pavyzdžio A dalies produktas pergrupuojamas, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp.: 94-95 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{17}H_{21}BrN_6O$ : teoriškai: C: 50,38; H: 5,22; N: 20,74; rasta: C: 50,40; H: 5,31; N: 20,65.

### 7 pavyzdys

***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-etil-3-(2-metoksietil)-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

Naudojant 2 pavyzdžio metodiką, 6 pavyzdžio B dalies produktas alkilinamas, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra bespalvė alyva. Elementinė analizė pagal  $C_{19}H_{25}BrN_6O$ : teoriškai: C: 52,66; H: 5,81; N: 19,39; rasta: C: 52,85; H: 5,96; N: 19,02.

**8 pavyzdys**

***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-etil-3-(3-metoksipropil)-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas veikiamas 3-metoksipropilaminu taip kaip aprašyta F dalyje, ir gaunamas 3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-etil-(3-metoksipropil)-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas, kuris yra balta kieta medžiaga (lyd. temp. 109-110 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{18}H_{23}BrN_6O$ : teoriškai: C: 51,56; H: 5,54; N: 20,04; rasta: C: 51,57; H: 5,40; N: 20,23.

**B dalis:** 8 pavyzdžio A dalies produktas pergrupuojamas ir alkilinamas taip pat, kaip aprašyta 3 pavyzdžio B dalyje, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra bespalvė alyva. Elementinė analizė pagal  $C_{20}H_{27}BrN_6O$ : teoriškai: C: 53,69; H: 6,08; N: 18,79; rasta: C: 53,63; H: 5,98; N: 18,59.

**9 pavyzdys**

**(+/-)-*N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas (0,72 g) ištirpinamas etanolio (10 ml) ir trietilamino (0,21 g) mišinyje ir pridedama 2-amino-1-metoksibutano (0,23 g). Reakcijos mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 8 val., nugarinamas tirpiklis, liekana paskirstoma tarp etilacetato (25 ml) ir vandens

(25 ml), organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ir nugarinamas iki liekanos. Išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (1:100 MeOH+CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), gaunamas (+/-)-3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas, kuris yra balta kieta medžiaga (lyd. temp.: 132-134 °C). Elementinė analizė pagal C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>O: teoriškai: C: 52,66; H: 5,81; N: 19,39; rasta: C: 52,52; H: 5,72; N: 19,46.

**B dalis:** 9 pavyzdžio A dalies produktas pergrupuojamas pagal 1 pavyzdžio G dalyje aprašytą metodiką, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp.: 115-116 °C). Elementinė analizė pagal C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BrN<sub>6</sub>O: teoriškai: C: 52,66; H: 5,81; N: 19,39; rasta: C: 52,61; H: 5,70; N: 19,41.

#### 10 pavyzdys

**(+/-)-*N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-etil-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

Naudojant 2 pavyzdžio metodiką, 9 pavyzdžio B dalies produktas alkilinamas, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra bespalvė alyva. Elementinė analizė pagal C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>BrN<sub>6</sub>O: teoriškai: C: 54,66; H: 6,35; N: 18,21; rasta: C: 54,76; H: 6,86; N: 17,85.

#### 11 pavyzdys

**(S)-*N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-(1-metoksimetil)-2-feniletil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas veikiamas (S)-(+)-2-amino-1-metoksi-3-fenilpropano hidrochloridu taip pat, kaip aprašyta 9 pavyzdžio A dalyje, ir gaunamas (S)-3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-[1-(1-metoksimetil)-2-feniletil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas, kuris yra balta

kieta medžiaga (lyd. temp.: 67-69 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{24}H_{27}BrN_6O$ : teoriškai: C: 58,18; H: 5,49; N: 16,96; rasta: C: 57,79; H: 5,39; N: 16,17.

**B dalis:** 11 pavyzdžio A dalies produktas pergrupuojamas pagal 1 pavyzdžio G dalyje aprašytą metodiką, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra bespalvė alyva. Elementinė analizė pagal  $C_{24}H_{27}BrN_6O$ : teoriškai: C: 58,18; H: 5,49; N: 16,96; rasta: C: 57,94; H: 5,49; N: 16,43.

### 12 pavyzdys

**(S)-metilo 7-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-5-metil-a-[2-(metiltio)etil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-acetatas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas veikiamas L-metionino metilo esterio hidrochloridu taip pat, kaip aprašyta 9 pavyzdžio A dalyje, ir gaunamas (S)-metilo 3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-5-metil-a-[2-(metiltio)etil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-acetatas, kuris yra balta kieta medžiaga (lyd. temp.: 135-137 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{20}H_{25}BrN_6O_2S$ : teoriškai: C: 48,68; H: 5,12; N: 17,03; rasta: C: 48,73; H: 5,21; N: 16,90.

**B dalis:** 12 pavyzdžio A dalies produktas pergrupuojamas pagal 1 pavyzdžio G dalyje aprašytą metodiką, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra bespalvė alyva. Elementinė analizė pagal  $C_{20}H_{25}BrN_6O_2S$ : teoriškai: C: 48,68; H: 5,12; N: 17,03; rasta: C: 48,55; H: 5,19; N: 16,82.

### 13 pavyzdys

**(+/-)-N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-etilpentil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas veikiamas 3-aminoheptanu taip pat, kaip aprašyta F dalyje, ir gaunamas 3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-N-[1-etilpentil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp.: 137-138 °C). Elementinė analizė pagal

$C_{21}H_{29}BrN_6$ : teoriškai: C: 56,63; H: 6,56; N: 18,87; rasta: C: 56,53; H: 6,54; N: 18,79.

**B dalis:** Naudojant 1 pavyzdžio G dalyje aprašytą metodiką, 13 pavyzdžio A dalies produktas pergrupuojamas, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra bespalvė alyva. Elementinė analizė pagal  $C_{21}H_{29}BrN_6$ : teoriškai: C: 56,63; H: 6,56; N: 18,87; rasta: C: 56,78; H: 6,58; N: 18,79.

#### 14 pavyzdys

**(+/-)-*N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-etil-3-[1-etilpentil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

Naudojant 2 pavyzdyje aprašytą metodiką, 13 pavyzdžio B dalies produktas alkilinamas, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra bespalvė alyva. Masių spektras (ESI): 473,4.

#### 15 pavyzdys

***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-propilbutil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas veikiamas 4-aminoheptanu taip pat, kaip aprašyta 9 pavyzdžio A dalyje, ir gaunamas 3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-[1-propilbutil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp.: 162-163 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{21}H_{29}BrN_6$ : teoriškai: C: 56,63; H: 6,56; N: 18,87; rasta: C: 56,64; H: 6,56; N: 18,81.

**B dalis:** Naudojant 1 pavyzdžio G dalyje aprašytą metodiką, 15 pavyzdžio A dalies produktas pergrupuojamas, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp.: 69-70 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{21}H_{29}BrN_6$ : teoriškai: C: 56,63; H: 6,56; N: 18,87; rasta: C: 56,69; H: 6,48; N: 18,97.

**16 pavyzdys*****N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-butilpentil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas veikiamas 5-aminononanu taip pat, kaip aprašyta 9 pavyzdžio A dalyje, ir gaunamas 3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-[1-butilpentil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp.: 132-133 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{23}H_{33}BrN_6$ : teoriškai: C: 58,35; H: 7,04; N: 17,75; rasta: C: 58,19; H: 7,00; N: 17,97.

**B dalis:** Naudojant 1 pavyzdžio G dalyje aprašytą metodiką, 16 pavyzdžio A dalies produktas pergrupuojamas, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra bespalvė alyva. Elementinė analizė pagal  $C_{23}H_{33}BrN_6$ : teoriškai: C: 58,35; H: 7,04; N: 17,75; rasta: C: 58,58; H: 7,12; N: 17,47.

**17 pavyzdys*****(+/-)*-N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-etilbutil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas veikiamas 3-aminoheksanu taip pat, kaip aprašyta 9 pavyzdžio A dalyje, ir gaunamas 3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-[1-etilbutil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp.: 154-155 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{20}H_{27}BrN_6$ : teoriškai: C: 55,69; H: 6,32; N: 19,48; rasta: C: 55,57; H: 6,31; N: 19,41.

**B dalis:** Naudojant 1 pavyzdžio G dalyje aprašytą metodiką, 17 pavyzdžio A dalies produktas pergrupuojamas, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 87-88 °C).

Elementinė analizė pagal  $C_{20}H_{27}BrN_6$ : teoriškai: C: 55,69; H: 6,32; N: 19,48; rasta: C: 55,70; H: 6,36; N: 19,40.

### 18 pavyzdys

**(+/-)-7-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-5-metil-a-propil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-etanolis**

**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas veikiamas DL-2-amino-1-pentanolio taip pat, kaip aprašyta 9 pavyzdžio A dalyje, ir gaunamas 3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-5-metil-a-propil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-etanolis, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp.: 154-155 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{19}H_{25}BrN_6O$ : teoriškai: C: 52,66; H: 5,83; N: 19,39; rasta: C: 52,54; H: 5,64; N: 19,12.

**B dalis:** Naudojant 1 pavyzdžio G dalyje aprašytą metodiką, 18 pavyzdžio A dalies produktas pergrupuojamas, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra bespalvė alyva. Elementinė analizė pagal  $C_{19}H_{25}BrN_6O$ : teoriškai: C: 52,66; H: 5,83; N: 19,39; rasta: C: 52,46; H: 5,83; N: 19,18.

### 19 pavyzdys

***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-etilpropil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas veikiamas 3-aminopentanu taip pat, kaip aprašyta 9 pavyzdžio A dalyje, ir gaunamas 3-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-[1-etilpropil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp.: 171-172 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{19}H_{25}BrN_6$ : teoriškai: C: 54,68; H: 6,05; N: 20,14; rasta: C: 54,54; H: 5,73; N: 20,18.

**B dalis:** Naudojant 1 pavyzdžio G dalyje aprašytą metodiką, 19 pavyzdžio A dalies produktas pergrupuojamas, ir gaunamas tikslinis

junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 117-118 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{21}H_{29}BrN_6$ : teoriškai: C: 56,63; H: 6,56; N: 18,87; rasta: C: 54,86; H: 5,93; N: 20,17.

### 20 pavyzdys

#### ***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-etil-3-[1-etilpropil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

Naudojant 2 pavyzdžio metodiką, 19 pavyzdžio B dalies produktas alkilinamas, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra bespalvė alyva. Elementinė analizė pagal  $C_{21}H_{29}BrN_6$ : teoriškai: C: 56,63; H: 6,56; N: 18,87; rasta: C: 56,63; H: 6,33; N: 18,78.

### 21 pavyzdys

#### ***N*-(2-brom-4,6-dimetilfenil)-5-metil-3-[1-propilbutil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio D dalies produktas (9 g) ištirpinamas etanolyje (100 ml) ir *N,N*-diizopropiletilamine (8 g). Į šį mišinį pridedama 4-aminoheptano (7,65 g) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 7 dienas. Etanolis nugarinamas vakuume, ir liekana paskirstoma tarp etilacetato (250 ml) ir vandens (150 ml). Etilacetato sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu (100 ml), džiovinamas ir nugarinamas vakuume iki gelsvos kietos medžiagos. Perkristalinus iš 2-propanolio (20 ml), gaunamas 5-amino-4-chlor-6-(4-heptil)amino-2-metilpirimidinas, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (12,5 g; lyd. temp. 162-163 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{12}H_{21}ClN_4$ : teoriškai: C: 56,13; H: 8,24; N: 21,82; rasta: C: 55,94; H: 8,22; N: 21,78.

**B dalis:** Naudojant 1 pavyzdžio E dalies metodiką, 21 pavyzdžio A dalies produktas ciklizuojamas, ir gaunamas 7-chlor-5-metil-3-[1-propilbutil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidinas, kuris yra gelsva kieta medžiaga (lyd.

temp. 92-93 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{12}H_{18}ClN_5$ : teoriškai: C: 53,83; H: 6,79; N: 26,16; rasta: C: 53,81; H: 6,60; N: 25,98.

**C dalis:** Aukščiau aprašytas B dalies produktas (0,27 g) sumaišomas su 4-brom-2,6-dimetilanilinu (0,2 g) ir kaitinama 150 °C temperatūroje 4 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp dichlormetano (20 ml) ir vandens (20 ml), organinis sluoksnis plaunamas vandeniu, džiovinamas ir nugarinamas vakuume iki liekanos. Ši liekana gryninama sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (1:100 MeOH+CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (0,26 g; lyd. temp. 141-142 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{20}H_{27}BrN_6$ : teoriškai: C: 55,69; H: 6,32; N: 19,48; rasta: C: 56,05; H: 6,26; N: 19,71.

## **22 pavyzdys**

### **5-metil-*N*-[4-(1-metiletil)-2-(metiltio)fenil]-3-[1-propilbutil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

21 pavyzdžio B dalies produktas veikiamas 4-izopropil-2-metiltioanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalies metodiką, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra gelsva alyva. Elementinė analizė pagal  $C_{22}H_{32}N_6S$ : teoriškai: C: 64,04; H: 7,83; N: 20,37; rasta: C: 64,12; H: 7,54; N: 20,41.

## **23 pavyzdys**

### ***N*-[2-brom-(4-trifluormetil)fenil]-5-metil-3-[1-propilbutil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

21 pavyzdžio B dalies produktas sujungiamas su 2-brom-4-trifluormetilanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalies metodiką, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 84-85 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{19}H_{22}BrF_3N_6$ : teoriškai: C: 48,42; H: 4,70; N: 17,83; rasta: C: 48,58; H: 4,50; N: 17,78.

**24 pavyzdys*****N*-[2-brom-4,6-(dimetoksi)fenil]-5-metil-3-[1-propilbutil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

21 pavyzdžio B dalies produktas sujungiamas su 2-brom-4,6-dimetoksianilinu pagal 21 pavyzdžio C dalies metodiką, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 146-147 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{20}H_{27}BrN_6O_2$ : teoriškai: C: 51,84; H: 5,87; N: 18,14; rasta: C: 51,95; H: 5,68; N: 18,15.

**25 pavyzdys*****N*-[2,6-dimetil-4-(metiltio)fenil]-5-metil-3-[1-propilbutil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

21 pavyzdžio B dalies produktas sujungiamas su 2,6-dimetil-4-metiltioanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalies metodiką, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra kreminės spalvos kieta medžiaga (lyd. temp. 139-140 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{21}H_{30}N_6S$ : teoriškai: C: 63,28; H: 7,60; N: 21,09; rasta: C: 62,98; H: 7,32; N: 21,38.

**26 pavyzdys*****N*-(4-acetil-2-bromfenil)-3-[1-etilpropil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio D dalies produktas veikiamas 3-aminopentanu pagal 21 pavyzdžio A dalies metodiką, ir gaunamas 5-amino-4-chlor-2-metil-6-(3-pentil)aminopirimidinas, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 155-165 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{10}H_{17}ClN_4$ : teoriškai: C: 52,51; H: 7,49; N: 24,50; rasta: C: 52,43; H: 7,31; N: 24,59.

**B dalis:** Aukščiau aprašytas A dalies produktas ciklizuojamas pagal 1 pavyzdžio E dalies metodiką, ir gaunamas 7-chlor-5-metil-3*H*-1,2,3-

triazolo[4,5-d]pirimidinas, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 96-97 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{10}H_{14}ClN_5$ : teoriškai: C: 50,11; H: 5,90; N: 29,22; rasta: C: 50,40; H: 5,78; N: 29,53.

**C dalis:** Aukščiau aprašytas B dalies produktas sujungiamas su 4-acetil-2-bromanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalies metodiką, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra gelsva kieta medžiaga (lyd. temp. 153-154 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{18}H_{21}BrN_6O$ : teoriškai: C: 51,81; H: 5,07; N: 20,14; rasta: C: 51,86; H: 5,87; N: 19,84.

### 27 pavyzdys

**(+/-)-N-(4-acetil-2-bromfenil)-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio D dalies produktas veikiamas 2-amino-1-metoksibutanu pagal 21 pavyzdžio A dalies metodiką, ir gaunamas 5-amino-4-chlor-6-(1-metoksi-2-butil)amino-2-metilpirimidinas, kuris yra geltonai oranžinė kieta medžiaga (lyd. temp. 128-130 °C).

**B dalis:** Aukščiau aprašytas A dalies produktas ciklizuojamas pagal 1 pavyzdžio E dalies metodiką, ir gaunamas 7-chlor-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidinas, kuris yra nevisai balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 66-87 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{10}H_{14}ClN_5O$ : teoriškai: C: 46,97; H: 5,53; N: 27,39; rasta: C: 47,22; H: 5,43; N: 27,47.

**C dalis:** Aukščiau aprašytas B dalies produktas sujungiamas su 4-acetil-2-bromanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalies metodiką, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra gelsva kieta medžiaga (lyd. temp. 133-134 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{18}H_{21}BrN_6O_2$ : teoriškai: C: 49,89; H: 4,90; rasta: C: 50,13; H: 4,99.

**28 pavyzdys**

**(+/-)-N-(4-brom-2,6-dimetilfenil)-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

27 pavyzdžio B dalies produktas sujungiamas su 4-brom-2,6-dimetilanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalies metodiką, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 137-138 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{18}H_{23}BrN_6O_2$ : teoriškai: C: 51,56; H: 5,54; N: 20,04; rasta: C: 51,75; H: 5,43; N: 19,99.

**29 pavyzdys**

**(+/-)-N-[2,6-dimetil-4-(metiltio)fenil]-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

27 pavyzdžio B dalies produktas sujungiamas su 2,6-dimetil-4-metiltioanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalies metodiką, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 128-129 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{19}H_{26}BrN_6OS$ : teoriškai: C: 59,04, H: 6,78; rasta: C: 58,49, H: 6,48.

**30 pavyzdys**

**(+/-)-N-(2-brom-4,6-dimetoksifenil)-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

27 pavyzdžio B dalies produktas veikiamas 2-brom-4,6-dimetoksianilinu pagal 21 pavyzdžio C dalies metodiką, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 154-155 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{18}H_{23}BrN_6O_3$ : teoriškai: C: 47,90, H: 5,14, N: 18,62; rasta: C: 48,28, H: 5,20, N: 18,91.

**31 pavyzdys**

**(+/-)-N-(2-chlor-4,6-dimetoksifenil)-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

27 pavyzdžio B dalies produktas veikiamas 2-chlor-4,6-dimetoksianilinu pagal 21 pavyzdžio C dalies metodiką, ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 149-150 °C). Elementinė analizė pagal C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: teoriškai: C: 53,14, H: 5,70, N: 20,66; rasta: C: 53,36, H: 5,72, N: 20,49.

**32 pavyzdys**

**(+/-)-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 4,6-Dichlor-2-metil-5-nitropirimidinas (10 g, 48 mmol) ištirpinamas DMSO/vandenyje (480 ml / 48 ml), o po to švirkštu per 30 min. sulašinamas 2,4,6-trimetilanilinas (7,43 ml, 52,8 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas kambario temperatūroje 18 val. ir nufiltruojamas. Kieta medžiaga plaunama vandeniu tol, kol filtrato tūris pasiekia 600 ml. Atskiriama 150 ml filtrato, praskiedžiama 1,5 l vandens, 100 ml sotaus NaCl tirpalo ir ekstrahuojama 4 x 100 ml metileno chlorido. Ši procedūra kartojama tol, kol apdorojamas visas likęs filtratas. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami vakuume. Negryna kieta medžiaga chromatografuojama per silikagelį (350 g, 97/3 metileno chloridas / metanolis), ir gaunamas norimas produktas, kuris yra geltona kristalinė medžiaga, 10,53 g (76 %). <sup>1</sup>H BMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ 12,23 (pl.s, 1H), 10,60 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (s, 6H).

**B dalis:** A dalies produktas (3,1 g, 11 mmol) suspenduojamas fosforo oksichloride (25 ml) ir kaitinamas iki virimo temperatūros su grįžtamu šaldytuvu 1 val. Susidaro tamsus homogeninis reakcijos mišinys. Šis mišinys lėtai ir atsargiai sulašinamas į 700 ml ledo ir vandens mišinį, pamaišomas

kambario temperatūroje 30 min., praskiedžiamas 200 ml metileno chlorido ir supilamas į dalinamąjį piltuvą. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 3 x 50 ml metileno chlorido. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami, ir sukonzentravus vakuume iki pastovaus svorio gaunama 3,18 g (97 %) produkto, kuris yra ryškiai geltona kieta medžiaga.  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  8,79 (pl.s, 1H), 6,96 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (s, 6H).

**C dalis:** B dalies produktas (2,73 g, 8,9 mmol) suspenduojamas 60 ml metanolio, po to pridedama acto rūgštis (3,4 ml), atšaldoma iki 0 °C ledo/acetono vonioje ir pridedama geležies (1,84 g). Heterogeninis reakcijos mišinys pamaišomas 5 min. 0 °C temperatūroje, po to pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val., atšaldomas ir nufiltruojamas per celitą. Celito sluoksnis plaunamas 500 ml etilacetato. Tamsus filtratas sukonzentruojamas vakuume iki beveik sausos liekanos, vėl ištirpinamas etilacetate/vandenyje ir ekstrahuojamas. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas etilacetatu kelis kartus. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos per silikagelį (300 g, 1/1 etilacetatas/heksanai) gaunama 2,18 g (88 %) produkto, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga.  $^1\text{H}$  BMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  6,93 (s, 2H), 6,25 (pl.s, 1H), 3,13 (pl.s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 6H).

**D dalis:** C dalies produktas (1,28 g, 4,60 mmol) ištirpinamas metileno chloride (20 ml), po to pridedama 50 % vandeninės acto rūgštis (14 ml) ir natrio nitrito (388 mg, 4,89 mmol) tirpalo vandenyje (1 ml). Reakcijos mišinys maišomas 3 val. kambario temperatūroje, supilamas į dalinamąjį piltuvą, praskiedžiamas 100 ml vandens ir 30 ml metileno chlorido ir ekstrahuojamas. Vandeninis sluoksnis vėl ekstrahuojamas 3 x 30 ml metileno chlorido. Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami vakuume. Po chromatografijos per silikagelį (200 g, 2/8 etilacetatas/heksanai) gaunama 1,32 g (88 %) produkto, kuris yra nevisai balta kristalinė kieta medžiaga; lyd.

temp. 186-188 °C. Cl-ASGMS: apskaičiuota pagal  $C_{14}H_{15}N_5Cl$  (M+H): 288,1016. Rasta: 288,1008.

**E dalis:** D dalies produktas (425 mg, 1,48 mmol) veikiamas trietilaminu (0,247 ml, 1,78 mmol) ir 2-amino-1-metoksibutanu (0,183 ml, 1,78 mmol) etanolyje (10 ml), virinant su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Reakcijos mišinys tiesiogiai sukonzentruojamas vakuumu iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (150 g, 1/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 392 mg (75 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 156-157,5 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{19}H_{26}N_6O_1$ : C, 64,38; H, 7,39; N, 23,71; rasta: C, 64,27; H, 7,47; N, 23,62.

**F dalis:** E dalies produktas (250 mg, 0,70 mmol) veikiamas natrio hidridu (42 mg, 1,40 mmol, 80 %) sausame dimetilformamide (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 72 val kambario temperatūroje ir 24 val. 50 °C temperatūroje, po to praskiedžiamas 100 ml vandens ir ekstrahuojamas 3 x 30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (50 g, 1/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 239 mg (96 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 144,5-147 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{19}H_{26}N_6O_1$ : C, 64,38; H, 7,39; N, 23,71; rasta: C, 64,32; H, 7,33; N, 23,78.

### **33 pavyzdys**

**(+/-)-N-etil-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

32 pavyzdžio F dalies produktas (125 mg, 0,35 mmol) veikiamas natrio hidridu (13 mg, 0,42 mmol, 80 %) ir etiljodidu (42 µl, 0,42 mmol) sausame dimetilformamide (3 ml), ir reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 48 val. Šis mišinys praskiedžiamas 50 ml vandens ir ekstrahuojamas 4 x 30 ml metileno chlorido. Sumaišyti organiniai ekstraktai

džiovinami magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (50 g, 3/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 111 mg (80 %) norimo produkto, kuris yra skaidri klampi alyva. CI-ASGMS: apskaičiuota pagal  $C_{21}H_{31}N_6O_1$  (M+H): 383,2559; rasta: 383,2567.

### **34 pavyzdys**

#### **3-[1-(1-etil)propil]-5-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 32 pavyzdžio D dalies produktas (500 mg, 1,74 mmol) veikiamas trietilaminu (0,29 ml, 2,09 mmol) ir 3-aminopentanu (0,243 ml, 2,09 mmol) etanolyje (10 ml), virinant su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Reakcijos mišinys tiesiogiai sukonzentruojamas vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (100 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 462 mg (79 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 184,5-186,5 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{19}H_{26}N_6$ : C, 67,43; H, 7,74; N, 24,83; rasta: C, 67,11; H, 7,59; N, 24,59.

**B dalis:** A dalies produktas (300 mg, 0,89 mmol) veikiamas natrio hidridu (53 mg, 1,78 mmol, 80 %) sausame dimetilformamide (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 72 val. 50 °C temperatūroje, po to praskiedžiamas 125 ml vandens ir ekstrahuojamas 3 x 40 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (75 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 239 mg (80 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 160-162 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{19}H_{26}N_6$ : C, 67,43; H, 7,74; N, 24,83; rasta: C, 67,07; H, 7,85; N, 24,51.

### **35 pavyzdys**

**(+/-)-3-[1-(1-etil)butil]-5-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 32 pavyzdžio D dalies produktas (525 mg, 1,82 mmol) veikiamas trietilaminu (0,305 ml, 3,64 mmol) ir 3-aminoheksanu (0,219 ml, 3,64 mmol) etanolyje (8 ml), 50 °C temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys tiesiogiai sukonzentruojamas vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (140 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 450 mg (70 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 170,5-172 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{20}H_{28}N_6$ : C, 68,15; H, 8,02; N, 23,84; rasta: C, 68,10; H, 7,80; N, 23,94.

**B dalis:** A dalies produktas (300 mg, 0,85 mmol) veikiamas natrio hidridu (64 mg, 2,13 mmol, 80 %) sausame dimetilformamide (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 24 val. kambario temperatūroje ir 24 val. 50 °C temperatūroje, po to praskiedžiamas 125 ml vandens ir ekstrahuojamas 4 x 30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (60 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 266 mg (89 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 156-157,5 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{19}H_{26}N_6$ : C, 68,15; H, 8,01; N, 23,84; rasta: C, 68,51; H, 8,10; N, 23,94.

**36 pavyzdys**

**(+/-)-3-[1-(1-etil)pentil]-5-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 32 pavyzdžio D dalies produktas (500 mg, 1,74 mmol) veikiamas trietilaminu (0,290 ml, 4,35 mmol) ir 3-aminoheptanu (0,343 ml, 4,35 mmol) etanolyje (8 ml), 50 °C temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys tiesiogiai sukonzentruojamas vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (125 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama

465 mg (73 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 141,5-142,5 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{21}H_{30}N_6$ : C, 68,82; H, 8,25; N, 22,93; rasta: C, 69,11; H, 8,10; N, 23,04.

**B dalis:** A dalies produktas (300 mg, 0,82 mmol) veikiamas natrio hidridu (49 mg, 1,64 mmol, 80 %) sausame dimetilformamide (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 24 val. 50 °C temperatūroje, po to praskiedžiamas 125 ml vandens ir ekstrahuojamas 4 x 30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (75 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 236 mg (79 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 129-130,5 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{21}H_{30}N_6$ : C, 68,82; H, 8,25; N, 22,93; rasta: C, 68,73; H, 8,23; N, 22,90.

### 37 pavyzdys

#### **5-metil-3-[1-(1-propil)butil]-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 32 pavyzdžio D dalies produktas (255 mg, 0,87 mmol) veikiamas trietilaminu (0,145 ml, 1,74 mmol) ir 4-aminoheptanu (0,120 ml, 1,74 mmol) etanolyje (5 ml), 50 °C temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys tiesiogiai sukonzentruojamas vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (60 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 233 mg (73 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 145-146,5 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{21}H_{30}N_6$ : C, 68,82; H, 8,25; N, 22,93; rasta: C, 69,09; H, 8,21; N, 23,04.

**B dalis:** A dalies produktas (230 mg, 0,63 mmol) veikiamas natrio hidridu (47 mg, 1,58 mmol, 80 %) sausame dimetilformamide (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 24 val. kambario temperatūroje ir 24 val. 50 °C temperatūroje, po to praskiedžiamas 125 ml vandens ir ekstrahuojamas 4 x

30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (60 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 211 mg (92 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 143-144,5 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{21}H_{30}N_6$ : C, 68,82; H, 8,25; N, 22,93; rasta: C, 69,08; H, 8,10; N, 23,03.

### **38 pavyzdys**

#### **3-(2-metoksietil)-5-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 32 pavyzdžio D dalies produktas (1,07 g, 3,70 mmol) veikiamas trietilaminu (0,620 ml, 4,44 mmol) ir 2-metoksietilaminu (0,386 ml, 4,44 mmol) etanolyje (20 ml), virinant su grįžtamu šaldytuvu 3 val. Reakcijos mišinys tiesiogiai sukonzentruojamas vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (150 g, 1/1 heksanai/etilacetatas) gaunama 1,18 g (97 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 141-143,5 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{17}H_{22}N_6O_1$ : C, 62,56; H, 6,79; N, 25,75; rasta: C, 62,54; H, 6,78; N, 25,70.

**B dalis:** A dalies produktas (325 mg, 1,00 mmol) veikiamas natrio hidridu (60 mg, 2,00 mmol, 80 %) sausame dimetilformamide (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 72 val. kambario temperatūroje ir 24 val. 50 °C temperatūroje, po to praskiedžiamas 125 ml vandens ir ekstrahuojamas 4 x 30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (50 g, 1/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 321 mg (99 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 171,5-173,5 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{17}H_{22}N_6O_1$ : C, 62,56; H, 6,79; rasta: C, 62,24; H, 6,89.

### **39 pavyzdys**

***N*-etil-3-(2-metoksietil)-5-metil-*N*-(2,4,6-trimetilfenil)-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-  
d]pirimidin-7-aminas**

38 pavyzdžio B dalies produktas (150 mg, 0,46 mmol) veikiamas natrio hidridu (17 mg, 0,55 mmol, 80 %) ir etiljodidu (55 µl, 0,69 mmol) sausame dimetilformamide (3 ml), ir reakcijos mišinys maišomas 48 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 50 ml vandens ir ekstrahuojamas 4 x 30 ml metileno chlorido. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (50 g, 1/1 heksanai/etilacetatas) gaunama 144 mg (88 %) norimo produkto, kuris yra skaidri klampi alyva. Cl-ASGMS: apskaičiuota pagal  $C_{19}H_{27}N_5O_1$  (M+H): 355,2246; rasta: 355,2240.

**40 pavyzdys**

***N*-(2-Metil-4-bromfenil)-3-[1-(1-propil)butil]-5-meti-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-  
d]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 4,6-Dichlor-2-metil-5-nitropirimidinas (5,2 g, 25 mmol) ištirpinamas DMSO (480 ml), o po to švirkštu per 30 min. sulašinamas 2-metil-4-bromanilinas (4,65 ml, 25 mmol). Reakcijos mišinys pamaišomas kambario temperatūroje 18 val., po to pridedama 800 ml vandens. Nufiltravus susidariusias nuosėdas ir išdžiovinus iki pastovaus svorio, gaunama 7,02 g (83 %) norimo pirimidono, kuris yra geltona kieta medžiaga.

**B dalis:** A dalies produktas (6,95 g, 20,5 mmol) veikiamas fosforo oksichloridu (120 ml) ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 20 min. Reakcijos mišinys atšaldomas ir lėtai supilamas į 3 l ledo/vandens. Gautos nuosėdos nufiltruojamos ir išdžiovinamos. Po chromatografijos per silikagelį (500 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunamas išgrynintas produktas (5,4 g, 74 %), kuris yra geltona kieta medžiaga.

**C dalis:** B dalies produktas (5,4 g, 15,2 mmol) suspenduojamas 120 ml metanolio, po to pridedama acto rūgštis (6,8 ml), atšaldoma iki 0 °C ledo/acetono vonioje ir pridedama geležies (4,23 g) tokiomis pačiomis sąlygomis, kaip aprašyta 32 pavyzdžio C dalyje. Gauta ruda kieta medžiaga naudojama tolimesnėje reakcijoje tiesiogiai.

**D dalis:** C dalies produktas (15,2 mmol) ištirpinamas metileno chloride (100 ml), po to pridedama 50 % vandeninės acto rūgštis (50 ml) ir natrio nitrito (1,15 g, 16,70 mmol) tirpalo vandenyje (5 ml) tokiomis pačiomis sąlygomis, kaip aprašyta 32 pavyzdžio D dalyje. Po šio negryno produkto chromatografijos per silikagelį (400 g, 2/8 etilacetatas/heksanai), gaunama 3,15 g (62 % pagal C dalies produktą) produkto, kuris yra nevisai balta kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 145-147,5 °C.

**E dalis:** D dalies produktas (600 mg, 1,78 mmol) veikiamas trietilaminu (300 µl, 2,14 mmol) ir 4-aminoheptanu (246 µl, 2,14 mmol) etanolyje (10 ml) 50 °C temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys tiesiogiai sukonzentruojamas vakuumo iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (125 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 600 mg (81 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 155-156 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{19}H_{25}N_6Br_1$ : C, 54,68; H, 6,05; N, 20,14; rasta: C, 54,36; H, 5,71; N, 20,24.

**F dalis:** E dalies produktas (350 mg, 0,84 mmol) veikiamas natrio hidridu (63 mg, 2,10 mmol, 80 %) sausame dimetilformamide (5 ml). Reakcijos mišinys maišomas 24 val kambario temperatūroje ir 24 val. 50 °C temperatūroje, po to praskiedžiamas 125 ml vandens ir ekstrahuojamas 4 x 30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (60 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 333 mg (95 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 126,5-128 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{19}H_{25}N_6Br_1$ : C, 54,68; H, 6,05; N, 20,14; rasta: C, 54,90; H, 6,04; N, 20,40.

**41 pavyzdys****(+/-)-3-[1-(1-etil)butil]-5-meti-*N*-(2-metil-4-bromfenil)-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 40 pavyzdžio D dalies produktas (600 mg, 1,78 mmol) veikiamas trietilaminu (0,300 ml, 2,14 mmol) ir 3-aminoheksanu (0,214 ml, 2,14 mmol) etanolyje (10 ml) 50 °C temperatūroje 18 val. Reakcijos mišinys tiesiogiai sukonzentruojamas vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (75 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 616 mg (86 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 117,5-119,5 °C. Analizė: apskaičiuota pagal C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>6</sub>Br: C, 53,60; H, 5,76; N, 20,84; rasta: C, 53,53; H, 5,72; N, 20,95.

**B dalis:** A dalies produktas (450 mg, 1,12 mmol) veikiamas natrio hidridu (84 mg, 2,80 mmol, 80 %) sausame dimetilformamide (10 ml). Reakcijos mišinys maišomas 72 val. kambario temperatūroje, po to praskiedžiamas 125 ml vandens ir ekstrahuojamas 4 x 30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (75 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 425 mg (94 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 99-101 °C.

**42 pavyzdys****(+/-)-*N*-(4-brom-2-metilfenil)-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-meti-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 40 pavyzdžio D dalies produktas (800 mg, 2,37 mmol) veikiamas trietilaminu (0,400 ml, 2,84 mmol) ir 2-amino-1-metoksibutanu (0,341 ml, 2,84 mmol) etanolyje (20 ml) kambario temperatūroje 48 val. Reakcijos mišinys tiesiogiai sukonzentruojamas vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (150 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama

697 mg (72 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 144,5-146 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{17}H_{21}N_6BrO_1$ : C, 50,38; H, 5,22; N, 20,74; rasta: C, 50,35; H, 5,23; N, 20,58.

**B dalis:** A dalies produktas (550 mg, 1,36 mmol) veikiamas natrio hidridu (102 mg, 3,40 mmol, 80 %) sausame dimetilformamide (8 ml). Reakcijos mišinys maišomas 72 val. kambario temperatūroje, po to praskiedžiamas 125 ml vandens ir ekstrahuojamas 4 x 30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (75 g, 8/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 520 mg (94 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga.

#### 43 pavyzdys

#### **(+/-)-3-[1-(1-etil)pentil]-5-meti-*N*-[(2,4,6-trimetil)-3-piridil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** Į 2,4-dichlor-2-metil-5-nitropirimidiną (10,10 g, 48,60 mmol) sausame tetrahidrofurane (200 ml) ir trietilamine (6,8 ml, 48,6 mmol), per 10 min. kambario temperatūroje švirkštu sulašinamas 3-amino-2,4,6-trimetipiridino (3,30 g, 24,3 mmol) tirpalas tetrahidrofurane (30 ml). Reakcijos mišinys pamaišomas 72 val., praskiedžiamas 1 l vandens ir ekstrahuojamas 4 x 200 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (300 g, 1/1 etilacetatas/heksanai), gaunama 4,8 g (64 %) išgryninto produkto, kuris yra balta kieta medžiaga.  $^1H$  BMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,79 (pl.s, 1H), 6,97 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

**B dalis:** A dalies produktas (4,8 g, 15,60 mmol) veikiamas geležimi (4,36 g, 78,00 mmol) metanolyje (110 ml) ir acto rūgštyje (6 ml) tokiomis pačiomis sąlygomis, kaip aprašyta 32 pavyzdžio C dalyje. Po

chromatografijos per silikagelį (250 g, 9/1 metileno chloridas / metanolis) gaunama 3,1 g (72 %) išgryninto produkto, kuris yra balta kieta medžiaga.  $^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,94 (s, 1H), 6,26 (pl.s, 1H), 3,36 (pl.s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

**C dalis:** B dalies produktas (2,1 g, 7,56 mmol) veikiamas natrio nitritu (547 mg, 8,32 mmol) metileno chloride (44 ml) ir 50 % vandeninėje acto rūgštyje (25 ml) tokiomis pačiomis sąlygomis, kaip aprašyta 32 pavyzdžio D dalyje. Po chromatografijos per silikagelį (125 g, 1/1 etilacetatas/heksanai), gaunama 1,7 g (78 %) produkto, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 204,5-206 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{Cl}_1$ : C, 54,08; H, 4,55; N, 29,11; rasta: C, 53,94; H, 4,43; N, 28,79.

**D dalis:** C dalies produktas (300 mg, 1,04 mmol) veikiamas trietilaminu (175  $\mu\text{l}$ , 1,25 mmol) ir 3-aminoheptanu (243  $\mu\text{l}$ , 1,25 mmol) etanolyje (10 ml) virinant su grįžtamu šaldytuvu 2,5 val. Reakcijos mišinys tiesiogiai sukonzentruojamas vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (20 g, 1/2 heksanai/etilacetatas) gaunama 356 mg (93 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 122-130 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_7$ : C, 65,37; H, 7,95; N, 26,68; rasta: C, 65,35; H, 7,95; N, 26,82.

**E dalis:** D dalies produktas (160 mg, 0,44 mmol) veikiamas natrio hidridu (27 mg, 0,88 mmol, 80 %) sausame dimetilformamide (4 ml). Reakcijos mišinys maišomas 24 val: kambario temperatūroje ir 100 val. 50 °C temperatūroje, po to praskiedžiamas 100 ml vandens ir ekstrahuojamas 3 x 30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po preparatinės HPLC [(25-65 %) acetonitrilas : trifluoracto rūgštis / vanduo : trifluoractorūgštis, Dynamix C18 kolonėlė] gaunama 60 mg (38 %) išgryninto produkto, kuris yra amorfinė putų pavidalo medžiaga. CI-ASGMS: apskaičiuota pagal  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_7$  (M+H): 368,2545; rasta: 368,2563.

**44 pavyzdys**

**(+/-)-*N*-etil-3-[1-(1-etil)pentil]-5-meti-*N*-[(2,4,6-trimetil)-3-piridil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

43 pavyzdžio E dalies produktas (29 mg, 0,08 mmol) veikiamas natrio hidridu (3 mg, 0,1 mmol, 80 %) ir etilo jodidu (9,6 ml, 0,12 mmol) sausame dimetilformamide (1 ml) ir maišomas 168 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 10 ml vandens ir ekstrahuojamas 4 x 5 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (10 g, 1/1 heksanai/etilacetatas) gaunama 19,7 mg (63 %) norimo produkto, kuris yra skaidri klampi alyva. CI-ASGMS: apskaičiuota pagal  $C_{22}H_{33}N_7$  (M+H): 396,2876; rasta: 396,2876.

**45 pavyzdys**

**(+/-)-3-[1-(1-etil)butil]-5-meti-*N*-[(2,4,6-trimetil)-3-piridil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 43 pavyzdžio C dalies produktas (546 mg, 1,89 mmol) veikiamas trietilaminu (0,316 ml, 2,27 mmol) ir 3-aminoheksanu (0,210 g, 2,07 mmol) etanolyje (15 ml), virinant su grįžtamu šaldytuvu 2,5 val. Reakcijos mišinys tiesiogiai sukonzentruojamas vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (50 g, etilacetatas) gaunama 530 mg (79 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 155,5-158 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{19}H_{27}N_7$ : C, 64,56; H, 7,71; N, 27,74; rasta: C, 64,59; H, 7,62; N, 27,91.

**B dalis:** A dalies produktas (400 mg, 1,13 mmol) veikiamas natrio hidridu (94 mg, 3,11 mmol, 80 %) sausame dimetilformamide (12 ml). Reakcijos mišinys maišomas 72 val. 50 °C temperatūroje, po to praskiedžiamas 100 ml vandens ir ekstrahuojamas 4 x 30 ml etilacetato.

Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (50 g, 1/3 heksanai/etilacetatas) gaunama 355 mg (89 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 132-140,5 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{19}H_{27}N_7$ : C, 64,56; H, 7,71; N, 27,74; rasta: C, 64,52; H, 7,58; N, 27,97.

#### **46 pavyzdys**

#### ***N*-etil-3-[1-(1-etil)butil]-5-meti-*N*-[(2,4,6-trimetil)-3-piridil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

45 pavyzdžio B dalies produktas (250 mg, 0,71 mmol) veikiamas natrio hidridu (26 mg, 0,85 mmol, 80 %) ir etilo jodidu (0,85 ml, 1,07 mmol) sausame dimetilformamide (7 ml) ir maišomas 15 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 150 ml vandens ir ekstrahuojamas 3 x 30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (20 g, 1/3 heksanai/etilacetatas) gaunama 221 mg (81 %) norimo produkto, kuris yra skaidri klampi alyva.

#### **47 pavyzdys**

#### **3-[1-(1-propil)butil]-5-meti-*N*-[(2,4,6-trimetil)-3-piridil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 43 pavyzdžio C dalies produktas (700 mg, 2,42 mmol) veikiamas trietilaminu (0,405 ml, 2,91 mmol) ir 4-aminoheptanu (335 mg, 2,91 mmol) etanolyje (20 ml), virinant su grįžtamu šaldytuvu 2,5 val. Reakcijos mišinys tiesiogiai sukonzentruojamas vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (50 g, 1/3 heksanai/etilacetatas) gaunama 845 mg (96 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp.

135,5-137,5 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{20}H_{29}N_7$ : C, 65,37; H, 7,95; N, 26,68; rasta: C, 65,71; H, 7,70; N, 26,95.

**B dalis:** A dalies produktas (600 mg, 1,63 mmol) veikiamas natrio hidridu (147,5 mg, 4,89 mmol, 80 %) sausame dimetilformamide (15 ml). Reakcijos mišinys maišomas 15 val. 50 °C temperatūroje, po to praskiedžiamas 200 ml vandens ir ekstrahuojamas 5 x 30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (50 g, 1/3 heksanai/etilacetatas) gaunama 560 mg (93 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 128-130 °C. CI-ASGMS: apskaičiuota pagal  $C_{20}H_{29}N_7$  (M+H): 368,2561; rasta: 368,2563.

#### 48 pavyzdys

***N*-etil-3-[1-(1-propil)butil]-5-meti-*N*-[(2,4,6-trimetil)-3-piridil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

47 pavyzdžio B dalies produktas (400 mg, 1,09 mmol) veikiamas natrio hidridu (40 mg, 1,31 mmol, 80 %) ir etilo jodidu (0,130 ml, 1,63 mmol) sausame dimetilformamide (10 ml) ir maišomas 15 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 150 ml vandens ir ekstrahuojamas 3 x 30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (20 g, 1/3 heksanai/etilacetatas) gaunama 373 mg (87 %) norimo produkto, kuris yra skaidri klampi alyva.

#### 49 pavyzdys

***(+/-)*-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-meti-*N*-[(2,4,6-trimetil)-3-piridil]-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** 43 pavyzdžio C dalies produktas (700 mg, 2,42 mmol) veikiamas trietilaminu (0,405 ml, 2,91 mmol) ir 2-aminometoksibutanu (0,350 ml, 2,91 mmol) etanolyje (20 ml), virinant su grįžtamu šaldytuvu 2,5 val. Reakcijos mišinys tiesiogiai sukonzentruojamas vakuume iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (50 g, 1/1 heksanai/tetrahidrofuranas) gaunama 845 mg (98 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 132-136,5 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{18}H_{25}N_7O_1$ : C, 60,82; H, 7,1; N, 27,58; rasta: C, 61,13; H, 6,89; N, 27,54.

**B dalis:** A dalies produktas (600 mg, 1,68 mmol) veikiamas natrio hidridu (151,2 mg, 5,04 mmol, 80 %) sausame dimetilformamide (15 ml). Reakcijos mišinys maišomas 15 val. 50 °C temperatūroje, po to praskiedžiamas 100 ml vandens ir ekstrahuojamas 4 x 30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (50 g, 1/1 heksanai/tetrahidrofuranas) gaunama 500 mg (83 %) išgryninto produkto, kuris yra kristalinė kieta medžiaga; lyd. temp. 141,5-144 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{18}H_{25}N_7O_1$ : C, 60,82; H, 7,1; N, 27,58; rasta: C, 60,94; H, 6,95; N, 27,46.

#### 50 pavyzdys

**(+/-)-N-etil-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-meti-N-[(2,4,6-trimetil)-3-piridil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-aminas**

49 pavyzdžio B dalies produktas (350 mg, 0,99 mmol) veikiamas natrio hidridu (36 mg, 1,19 mmol, 80 %) ir etilo jodidu (0,119 ml, 1,49 mmol) sausame dimetilformamide (10 ml) ir maišomas 15 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys praskiedžiamas 150 ml vandens ir ekstrahuojamas 3 x 30 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojami ir sukonzentruojami iki sausos liekanos. Po chromatografijos per silikagelį (20 g, 1/1

heksanai/tetrahidrofuranas) gaunama 338 mg (89 %) norimo produkto, kuris yra skaidri klampi alyva.

### **51 pavyzdys**

#### ***N*-(2,4-dibromfenil)-5-metil-3-(1-propil)butil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

**A dalis:** Į 4,6-ditoziloksi-2-metil-5-nitropirimidino (10,5 g) ir *N,N*-diizopropiletilamino (3,8 ml) tirpalą dichlormetane (219 ml) pridedama 4-aminoheptano (2,5 g). Reakcijos mišinys maišomas azoto atmosferoje kambario temperatūroje 5 val., po to ekstrahuojamas vandeniu. Organinis sluoksnis džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu, ir sukonzentravus gaunamas *N*-(1-propil)butil-2-metil-5-nitro-4-toziloksipirimidin-6-aminas, kuris yra gelsva kieta medžiaga (9,1 g).

**B dalis:** A dalies produktas (9,0 g), bevandenis toluenas (200 ml), *N,N*-diizopropiletilaminas (3,8 ml) ir 2,4-dibromanilinas (5,5 g) kaitinami 65 °C temperatūroje azoto atmosferoje 16 val. Reakcijos mišinys supilamas į sotų vandeninį NH<sub>4</sub>Cl ir ekstrahuojama dichlormetanu (3 kartus). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, ir sukonzentravus gaunamas *N*-4-(2,4-dibromfenil)-*N*-[6-(1-propil)butil]-2-metil-5-nitro-pirimidin-4,6-diaminas, kuris yra geltona kieta medžiaga (6,5 g).

**C dalis:** B dalies produktas (6,5 g), 1,4-dioksanas (65 ml), vanduo (65 ml), natrio ditionitas (18,0 g) ir 40 % amonio hidroksidas (6,5 ml) maišomi kambario temperatūroje 3 val. Reakcijos mišinys supilamas į sotų vandeninį NH<sub>4</sub>Cl ir ekstrahuojama etilacetatu (3 kartus). Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, ir sukonzentruojami. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant EtOAc/heksaną (2:8), ir gaunamas *N*-[4-(2,4-dibromfenil)]-*N*-[6-(1-propil)butil]-2-metil-5-aminopirimidin-4,6-diaminas, kuris yra gelsva kieta medžiaga (5,1 g).

**D dalis:** C dalies produktas (5,0 g) ištirpinamas 2:1:1 dichlormetano, acto rūgšties ir vandens mišinyje. Į šį tirpalą pridedama natrio nitrito (0,9 g), ir gautas tirpalas maišomas 2 val. kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys supilamas į tokį patį tūrį vandens ir ekstrahuojamas dichlormetanu (3 kartus). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami sočiu vandeniniu  $\text{NaHCO}_3$ , po to džiovinami bevandeniu magnio sulfatu ir sukonzentruojami. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant etilacetatą/heksaną (2:8), ir gaunamas *N*-(1-propil)butil-3-(2,4-dibromfenil)-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas, kuris yra balta kieta medžiaga (3,9 g). Chromatografijoje taip pat išskiriamas nedidelis kiekis tikslinio junginio - *N*-(2,4-dibromfenil)-5-metil-3-(1-propil)butil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-amino (0,18 g).

**E dalis:** Į D dalies produkto (3,9 g) tirpalą bevandeniame DMF (82 ml) pridedama natrio hidrido (0,24 g). Gautas tirpalas pamaišomas 16 val. azoto atmosferoje ir paskirstomas tarp etilacetato ir vandens. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu ir sukonzentruojamas. Perkristalinus gautą kietą medžiagą iš verdančio 2-propanolio, gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (3,6 g).

## **52 pavyzdys**

### ***N*-[4-acetil-2-bromfenil]-5-metil-3-(1-propil)butil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

Į 51 pavyzdžio E dalies produktą (0,33 g), ištirpintą toluene (5 ml), pridedama bis(trifenilfosfin)paladžio dichlorido (11,9 mg), tetrakis(trifenilfosfin)paladžio (19,6 mg) ir 1-etoksiviniltributilalavo (299 mg). Reakcijos mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu ir maišomas per naktį. Po to vakuume nugarinamas tirpiklis, ir liekana paskirstoma tarp eterio ir vandeninio sotaus NaF. Po to mišinys nufiltruojamas ir atskiriami sluoksniai.

Organinis sluoksnis plaunamas 1N HCl, džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu ir sukonzentruojamas. Liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu per silikagelio kolonėlę, naudojant etilacetatą/heksaną (2:8), ir gaunamas tikslinis junginys.

### 53 pavyzdys

#### ***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-(*N,N*-dimetilamino-metil)butil]-5-metil-3*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*d*]pirimidin-7-aminas**

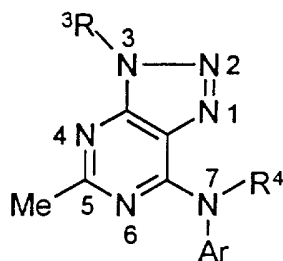
**A dalis:** *N*-CBZ-*d*, 1-norvalino (TCI Amerika) tirpalas THF (0,5 M) veikiamas iš eilės 1-hidroksibenzotriazolo hidratu (1,2 ekv.), dimetilamino hidrochloridu (1,3 ekv.), trietilaminu (1,4 ekv.) ir dicikloheksilkarbodiimidu (1,2 ekv.). Pamašius per naktį, mišinys nufiltruojamas, ir po apdorojimo vandeniniais tirpalais ir chromatografijos, gaunamas *N,N*-dimetil-*N'*-CBZ-*d*,*l*-norvalinamidas, kuris yra alyva (TLC  $R_f$  = 0,10, 30:70 etilacetatas-heksanas).

**B dalis:** A dalies CBZ junginys ištirpinamas metanolyje (1M) ir pridedama 5 % Pd ant anglies. Mišinys hidrinamas įprastu būdu Parr'o purtyklėje (50 psi, per naktį). Gautas mišinys nufiltruojamas per celitą, ir nugarinus gaunamas pakankamai grynas alyvos pavidalo produktas - *N,N*-dimetil-*d*,*l*-norvalinamidas (TLC bazinė linija 30:70 etilacetate-heksane).

**C dalis:** B dalies aminos paverčiamas tiksliniu junginiu, naudojant 32 arba 51 pavyzdyje aprašytą metodiką. Spektrų duomenys:  $^1\text{H}$  BMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,61 (1H, d,  $J$  = 8,4 Hz), 8,20 (1H, pl.s), 7,48 (1H, d,  $J$  = 1,8 Hz), 7,26 (1H, dd,  $J$  = 8,4, 1,8 Hz), 5,08-4,98 (1H, m), 3,27 (1H, dd,  $J$  = 12,6, 9,7 Hz), 2,91 (1H, heptetas,  $J$  = 7,0 Hz), 2,68 (3H, s), 2,67 (1H, dd,  $J$  = 12,6 Hz), 2,22 (6H, s), 2,21-2,11 (1H, m), 1,99-1,89 (1H, m), 1,29-1,19 (1H, m), 1,27 (6H, d,  $J$  = 7,0 Hz), 1,16-1,05 (1H, m), 0,88 (3H, t,  $J$  = 7,1 Hz). MS ( $\text{NH}_3\text{-Cl}$ ):  $m/e$  464 (3), 463 (25), 462 (100), 461 (29), 460 (98).

54-208 pavyzdžių junginiai gali būti pagaminami 1-53 pavyzdžiuose aprašytais metodais.

1 lentelė

**3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidinai**

| Pvz.<br>Nr. | Ar                                             | R <sup>3</sup>                                       | R <sup>4</sup> |
|-------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------|
| 54          | 2-Br-4-i-Pr-Ph                                 | C(Me) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> | H              |
| 55          | 2-Br-4-i-Pr-Ph                                 | ciklopentilas                                        | H              |
| 56          | 2-Br-4,6-(OMe) <sub>2</sub> -Ph                | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 57          | 2-Cl-4,6-(OMe) <sub>2</sub> -Ph                | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 58          | 4-i-Pr-2-SMe-Ph                                | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 59          | 4-i-Pr-2-SO <sub>2</sub> Me-Ph                 | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 60          | 4-(COMe)-2-Br-Ph                               | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 61          | 2-Br-4-CF <sub>3</sub> -Ph                     | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 62          | 4-Br-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                 | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 63          | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-SO <sub>2</sub> Me-Ph | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 64          | 2,4,6-(Me) <sub>3</sub> Ph                     | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 65          | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph   | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 66          | 2-Br-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                 | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 67          | 4-Br-2-Me-Ph                                   | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 68          | 4-N(Et) <sub>2</sub> -2-Me-Ph                  | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 69          | 4-I-2-Me-Ph                                    | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 70          | 2-I-4-i-Pr-Ph                                  | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 71          | 2-Br-4-SMe-Ph                                  | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 72          | 2-Br-4-SO <sub>2</sub> Me-Ph                   | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 73          | 2-Br-4-N(Me) <sub>2</sub> -6-OMe-Ph            | CH(Bz)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>              | H              |
| 74          | 2-Br-4,6-(OMe) <sub>2</sub> -Ph                | CH(Et)Bu <sup>n</sup>                                | H              |

|     |                                                |                       |   |
|-----|------------------------------------------------|-----------------------|---|
| 75  | 2-Cl-4,6-(OMe) <sub>2</sub> -Ph                | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 76  | 4-i-Pr-2-SMe-Ph                                | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 77  | 4-i-Pr-2-SO <sub>2</sub> Me-Ph                 | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 78  | 4-(COMe)-2-Br-Ph                               | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 79  | 2-Br-4-CF <sub>3</sub> -Ph                     | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 80  | 4-Br-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                 | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 81  | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-SO <sub>2</sub> Me-Ph | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 82  | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-SMe-Ph                | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 83  | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph   | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 84  | 2-Br-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                 | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 85  | 4-Br-2-Me-Ph                                   | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 86  | 4-N(Et) <sub>2</sub> -2-Me-Ph                  | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 87  | 4-I-2-Me-Ph                                    | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 88  | 2-I-4-i-Pr-Ph                                  | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 89  | 2-Br-4-SO <sub>2</sub> Me-Ph                   | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 90  | 2-Br-4-N(Me) <sub>2</sub> -6-OMe-Ph            | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 91  | 2,4-[SMe] <sub>2</sub> -Ph                     | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 92  | 2,4-[SO <sub>2</sub> Me] <sub>2</sub> -Ph      | CH(Et)Bu <sup>n</sup> | H |
| 93  | 2-Br-4,6-(OMe) <sub>2</sub> -Ph                | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |
| 94  | 2-Cl-4,6-(OMe) <sub>2</sub> -Ph                | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |
| 95  | 4-i-Pr-2-SMe-Ph                                | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |
| 96  | 4-i-Pr-2-SO <sub>2</sub> Me-Ph                 | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |
| 97  | 4-(COMe)-2-Br-Ph                               | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |
| 98  | 4-Br-2-CF <sub>3</sub> -Ph                     | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |
| 99  | 4-Br-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                 | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |
| 100 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-SMe-Ph                | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |
| 101 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-SO <sub>2</sub> Me-Ph | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |
| 102 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph   | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |
| 103 | 2-Br-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                 | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |
| 104 | 4-N(Et) <sub>2</sub> -2-Me-Ph                  | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |
| 105 | 2-I-4-i-Pr-Ph                                  | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |
| 106 | 2-Br-4-SMe-Ph                                  | CH(Et)Pr <sup>n</sup> | H |

|     |                                                  |                                                   |   |
|-----|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---|
| 107 | 2-Br-4-SO <sub>2</sub> Me-Ph                     | CH(Et)Pr <sup>n</sup>                             | H |
| 108 | 2-Br-4,6-(OMe) <sub>2</sub> -Ph                  | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 108 |                                                  | (lyd. temp. 163-165 °C)                           |   |
| 109 | 2-Cl-4,6-(OMe) <sub>2</sub> -Ph                  | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 109 |                                                  | (lyd. temp. 166-167 °C)                           |   |
| 110 | 4-i-Pr-2-SMe-Ph                                  | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 110 |                                                  | (lyd. temp. 89-90 °C)                             |   |
| 111 | 4-i-Pr-2-SO <sub>2</sub> Me-Ph                   | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 112 | 4-(COMe)-2-Br-Ph                                 | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 113 | 2-Br-4-CF <sub>3</sub> -Ph                       | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 114 | 4-Br-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                   | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 114 |                                                  | (lyd. temp. 160-162 °C)                           |   |
| 115 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-SMe-Ph                  | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 116 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-SO <sub>2</sub> Me-Ph   | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 117 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph     | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 118 | 2-Br-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                   | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 119 | 4-N(Et) <sub>2</sub> -2-Me-Ph                    | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 120 | 4-I-2-Me-Ph                                      | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 121 | 2-I-4-i-Pr-Ph                                    | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 122 | 2-Br-4-SMe-Ph                                    | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 123 | 2-Br-4-SO <sub>2</sub> Me-Ph                     | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 124 | 2-Br-4-N(Me) <sub>2</sub> -6-OMe-Ph              | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 125 | 2-4-[S(O) <sub>2</sub> Me] <sub>2</sub> -Ph      | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | H |
| 126 | 2-Cl-4,6-(OMe) <sub>2</sub> -Ph                  | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 127 | 4-i-Pr-2-S(O) <sub>2</sub> Me-Ph                 | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 128 | 4-(COMe)-2-Br-Ph                                 | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 129 | 4-Br-2-CF <sub>3</sub> -Ph                       | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 130 | 4-Br-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                   | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 131 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-S(O) <sub>n</sub> Me-Ph | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 132 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph     | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 133 | 2-Br-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                   | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 134 | 4-Cl-2-Me-Ph                                     | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |

|     |                                                  |                                                   |   |
|-----|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---|
| 135 | 4-N(Et) <sub>2</sub> -2-Me-Ph                    | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 136 | 4-I-2-Me-Ph                                      | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 137 | 2-I-4-i-Pr-Ph                                    | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 138 | 2-Br-4-N(Me) <sub>2</sub> -6-OMe-Ph              | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 139 | 2-4-[SMe] <sub>2</sub> -Ph                       | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 140 | 2,4-[S(O)Me] <sub>2</sub> -Ph                    | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 141 | 2,4-[S(O) <sub>2</sub> Me] <sub>2</sub> -Ph      | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H |
| 142 | 4-i-Pr-2-S(O)nMe-Ph                              | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 143 | 2-Br-4-CF <sub>3</sub> -Ph                       | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 144 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-S(O)Me-Ph               | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 145 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-S(O) <sub>2</sub> Me-Ph | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 146 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-CF <sub>3</sub> -Ph     | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 147 | 2,6-(Et) <sub>2</sub> -4-Br-Ph                   | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 148 | 2-Br-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                   | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 148 | (lyd. temp. 156-157 °C)                          |                                                   |   |
| 149 | 4-Cl-2-Me-Ph                                     | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 150 | 4-N(Et) <sub>2</sub> -2-Me-Ph                    | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 151 | 4-I-2-Me-Ph                                      | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 151 | (lyd. temp. 122-123 °C)                          |                                                   |   |
| 152 | 2-I-4-i-Pr-Ph                                    | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 153 | 2-Br-4-SMe-Ph                                    | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 154 | 2-Br-4-S(O) <sub>2</sub> Me-Ph                   | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 155 | 2-Br-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                      | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 156 | 2-Me-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                      | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 156 | (lyd. temp. 159-162 °C)                          |                                                   |   |
| 157 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-NMe <sub>2</sub> -Ph    | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 158 | 2-Br-4-OMe-Ph                                    | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 159 | 2-N(Me) <sub>2</sub> -4-Me-Ph                    | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 160 | 2-MeS-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                  | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 161 | 2-MeS(O)-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph               | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 162 | 2-MeS(O) <sub>2</sub> -4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |
| 163 | 2-(CH <sub>3</sub> CO)-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | H |

|     |                                                  |                                                                     |    |
|-----|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----|
| 164 | 2-Br-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                      | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>                             | Et |
| 165 | 2-Me-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                      | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>                             | Et |
| 166 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-NMe <sub>2</sub> -Ph    | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>                             | Et |
| 167 | 2-Br-4-OMe-Ph                                    | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>                             | Et |
| 168 | 2-N(Me) <sub>2</sub> -4-Me-Ph                    | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>                             | Et |
| 169 | 2-MeS-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                  | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>                             | Et |
| 170 | 2-MeS(O)-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph               | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>                             | Et |
| 171 | 2-MeS(O) <sub>2</sub> -4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>                             | Et |
| 172 | 2-(CH <sub>3</sub> CO)-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>                             | Et |
| 173 | 2-Br-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                      | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | H  |
| 174 | 2-Me-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                      | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | H  |
| 175 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-NMe <sub>2</sub> -Ph    | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | H  |
| 176 | 2-Br-4-OMe-Ph                                    | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | H  |
| 177 | 2-N(Me) <sub>2</sub> -4-Me-Ph                    | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | H  |
| 178 | 2-MeS-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                  | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | H  |
| 179 | 2-MeS(O)-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph               | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | H  |
| 180 | 2-MeS(O) <sub>2</sub> -4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | H  |
| 181 | 2-(CH <sub>3</sub> CO)-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | H  |
| 182 | 2-Br-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                      | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et |
| 183 | 2-Me-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                      | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et |
| 184 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-NMe <sub>2</sub> -Ph    | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et |
| 185 | 2-Br-4-OMe-Ph                                    | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et |
| 186 | 2-N(Me) <sub>2</sub> -4-Me-Ph                    | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et |
| 187 | 2-MeS-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                  | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et |
| 188 | 2-MeS(O)-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph               | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et |
| 189 | 2-MeS(O) <sub>2</sub> -4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et |
| 190 | 2-(CH <sub>3</sub> CO)-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>                 | Et |
| 191 | 2-Br-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                      | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H  |
| 192 | 2-Me-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                      | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H  |
| 193 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-NMe <sub>2</sub> -Ph    | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H  |
| 194 | 2-Br-4-OMe-Ph                                    | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H  |
| 195 | 2-N(Me) <sub>2</sub> -4-Me-Ph                    | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H  |

|     |                                                  |                                                                     |    |
|-----|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----|
| 196 | 2-MeS-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                  | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )              | H  |
| 197 | 2-MeS(O)-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph               | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H  |
| 198 | 2-MeS(O) <sub>2</sub> -4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H  |
| 199 | 2-(CH <sub>3</sub> CO)-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | H  |
| 200 | 2-Br-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                      | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et |
| 201 | 2-Me-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                      | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et |
| 202 | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-NMe <sub>2</sub> -Ph    | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et |
| 203 | 2-Br-4-OMe-Ph                                    | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et |
| 204 | 2-N(Me) <sub>2</sub> -4-Me-Ph                    | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et |
| 205 | 2-MeS-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                  | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> )              | Et |
| 206 | 2-MeS(O)-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph               | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et |
| 207 | 2-MeS(O) <sub>2</sub> -4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et |
| 208 | 2-(CH <sub>3</sub> CO)-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | Et |

### 209 pavyzdys

#### ***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-2-metil-9-(1-propilbutil)-9*H*-purin-6-aminas**

**A dalis:** 21 pavyzdžio A dalies produktas (0,74 g) veikiamas trietilortoformiatu (7,68 g) ir konc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3 lašai) ir kaitinamas iki 100 °C 4 val. Trietilortoformiato perteklius nugarinamas vakuume, ir išgryninus liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu gaunamas 6-chlor-2-metil-9-(1-propilbutil)-9*H*-purinas, kuris yra bespalvis skystis (0,32 g).

**B dalis:** Ankščiau aprašytas A dalies produktas sujungiamas su 2-brom-4-izopropilanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra ruda alyva. Elementinė analizė pagal C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>5</sub>: teoriškai C:59,46, H:6,80, N:15,76; rasta C:59,56, H:6,83, N:15,67.

### 210 pavyzdys

#### **(+/-)-*N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-9-(1-etilpentil)-2-metil-9*H*-purin-6-aminas**

**A dalis:** 1 pavyzdžio D dalies produktas veikiamas 3-aminoheptanu pagal 21 pavyzdžio A dalyje aprašytą metodiką, ir gaunamas 5-amino-4-chlor-6-(3-heptil)amino-2-metilpirimidinas, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 116-117 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{12}H_{21}ClN_4$ : teoriškai C:56,13, H:8,24, N:21,82; rasta C:56,16, H:8,26, N:21,82.

**B dalis:** Aukščiau aprašytas A dalies produktas veikiamas trietilortoformiatu pagal 209 pavyzdžio A dalyje aprašytą metodiką, ir gaunamas 6-chlor-9-(1-etilpentil)-2-metil-9*H*-purinas, kuris yra gelsvas skystis.

**C dalis:** Aukščiau aprašytas B dalies produktas sujungiamas su 2-brom-4-izopropilanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra bespalvė alyva. Elementinė analizė pagal  $C_{22}H_{30}BrN_5$ : teoriškai C:59,46, H:6,80, N:15,76; rasta C:59,30, H:6,82, N:15,50.

### 211 pavyzdys

**(+/-)-*N*-[2-brom-4-(trifluormetil)fenil]-9-[1-(metoksimetil)propil]-2-metil-9*H*-purin-6-aminas**

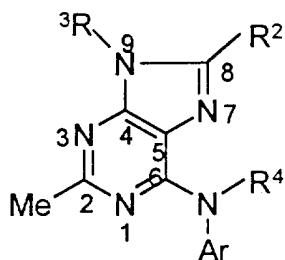
**A dalis:** 27 pavyzdžio A dalies produktas veikiamas trietilortoformiatu pagal 209 pavyzdžio A dalyje aprašytą metodiką, ir gaunamas 6-chlor-9-[1-(metoksimetil)propil]-2-metil-9*H*-purinas, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (lyd. temp. 105-106 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{11}H_{15}ClN_4O$ : teoriškai C:51,87, H:5,95, N:22,00; rasta C:51,85, H:5,81, N:21,96.

**B dalis:** Aukščiau aprašytas A dalies produktas sujungiamas su 2-brom-4-trifluormetillanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (lyd. temp. 123-124 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{18}H_{19}BrF_3N_5O$ : teoriškai C:47,18, H:4,19, N:15,28; rasta C:47,28, H:3,97, N:15,50.

212-217 pavyzdžių junginiai gali būti pagaminami pagal 209-211 pavyzdžiuose aprašytas metodikas.

2 lentelė

**9H-imidazo[4,5-d]pirimidinai**



| Pvz.<br>Nr. | Ar                             | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                    | R <sup>4</sup> |
|-------------|--------------------------------|----------------|---------------------------------------------------|----------------|
| 212         | 2-Br-4-i-Pr-Ph                 | Me             | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H              |
| 213         | 2,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph    | Me             | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H              |
| 214         | 4-Br-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | Me             | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | H              |
| 215         | 2-Br-4-i-Pr-Ph                 | Me             | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>            | H              |
| 216         | 2,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph    | Me             | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>            | H              |
| 217         | 4-Br-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | Me             | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>            | H              |

**218 pavyzdys**

***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-*N*-etil-5-metil-[1,2,3]tiadiazolo  
[5,4-d]pirimidin-7-aminas**

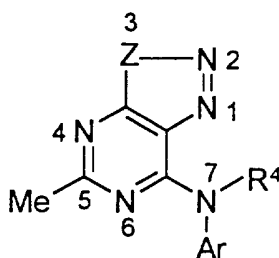
**A dalis:** 1 pavyzdžio E dalies produktas (1,1 g) ištirpinamas etanolyje (15 ml) ir pridedama tiokarbamido (0,27 g). Reakcijos mišinys pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 1 val., vakuume nugarinamas tirpiklis, liekana paskirstoma tarp CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ir vandens, plāunama sočiu NaCl tirpalu, džiovinama ir nugarinama iki liekanos. Išgryninus šią liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), gaunamas tikslinis junginys, kuris yra balta kristalinė kieta medžiaga (1,01 g, lyd. temp. 81-82 °C). Elementinė analizė pagal C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>5</sub>S: teoriškai C:46,16, H:3,87, N:19,23, S: 8,80; rasta C:46,15, H:3,85, N:19,09; S:8,60.

**B dalis:** Naudojant 2 pavyzdyje aprašytą metodiką, A dalies produktas alkilinamas ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra gelsva alyva. Elementinė analizė pagal  $C_{16}H_{18}BrN_5S$ : teoriškai C:48,98, H:4,62, N:17,85; rasta C:49,23, H:4,71, N:17,72.

219 ir 220 pavyzdžių junginiai gali būti pagaminami pagal 218 pavyzdyje aprašytą metodiką.

3 lentelė

**[1,2,3]-Tiadiazolo[5,4-d]pirimidinai**



| Pvz. Nr. | Ar             | Z | R <sup>4</sup>                      |
|----------|----------------|---|-------------------------------------|
| 219      | 2-Br-4-i-Pr-Ph | S | n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>     |
| 220      | 2-Br-4-i-Pr-Ph | S | CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub> |

**221 pavyzdys**

***N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-1-(1-etilpropil)-6-metil-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridin-4-aminas**

**A dalis:** 2,4-Dihidroksi-6-metil-3-nitropiridinas sujungiamas su fosforo oksichloridu pagal 1 pavyzdžio B dalyje aprašytą metodiką, ir gaunamas 2,4-dichlor-3-nitro-6-metilpiridinas, kuris yra gelsva kieta medžiaga (lyd. temp. 69-70 °C).

**B dalis:** Ankščiau aprašytas A dalies produktas (10,35 g) ištirpinamas etanolyje (100 ml), pridedama trietilamino (5,05 g), o po to kambario temperatūroje ir azoto atmosferoje pridedama 3-aminopentano. Reakcijos mišinys maišomas kambario temperatūroje 4 dienas, vakuume nugarinamas

etanolis, ir liekana paskirstoma tarp etilacetato (150 ml) ir vandens (150 ml). Organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas, nugarinamas iki liekanos, ir išgryninus šią liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu gaunamas 2-chlor-6-metil-3-nitro-4-(3-pentil)aminopiridinas, kuris yra gelsva kieta medžiaga (2,8 g; 84-85 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{11}H_{16}ClN_3O_2$ : teoriškai C:51,27, H:6,27, N:16,30; rasta C:51,28, H:6,09, N:16,07.

**C dalis:** Ankščiau aprašytas B dalies produktas redukuojamas pagal 1 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas 3-amino-2-chlor-6-metil-4-(3-pentil)aminopiridinas, kuris yra kreminės spalvos kieta medžiaga (lyd. temp. 165-166 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{11}H_{18}ClN_3$ : teoriškai C:58,01, H:7,98, N:18,45; rasta C:57,86, H:7,83, N:18,44.

**D dalis:** Ankščiau aprašytas C dalies produktas ciklizuojamas pagal 1 pavyzdžio E dalyje aprašytą metodiką, ir gaunamas 4-chlor-1-(1-etilpropil)-6-metil-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridinas, kuris yra švelniai rožinės spalvos kieta medžiaga (lyd. temp. 78-79 °C).

**E dalis:** Ankščiau aprašytas D dalies produktas sujungiamas su 2-brom-4-izopropilanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra kreminės spalvos kieta medžiaga (lyd. temp. 144-145 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{20}H_{26}BrN_5$ : teoriškai C:57,69, H:6,29, N:16,82; rasta C:57,82, H:6,29, N:16,90.

### 222 pavyzdys

#### ***N*-(2-brom-4,6-dimetoksifenil)-1-(1-etilpropil)-6-metil-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridin-4-aminas**

221 pavyzdžio D dalies produktas sujungiamas su 2-brom-4,6-dimetoksilanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (lyd. temp. 166-167

°C). Elementinė analizė pagal  $C_{19}H_{24}BrN_5O_2$ : teoriškai C:52,54, H:5,58, N:16,12; rasta C:52,63, H:5,53, N:16,16.

### 223 pavyzdys

#### ***N*-(2-chlor-4,6-dimetoksifenil)-1-(1-etilpropil)-6-metil-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridin-4-aminas**

221 pavyzdžio D dalies produktas sujungiamas su 2-chlor-4,6-dimetoksilanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra nevisai balta kieta medžiaga (lyd. temp. 168-169 °C).

### 224 pavyzdys

#### ***N*-(2-brom-4,6-dimetoksifenil)-6-metil-1-(1-propilbutil)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridin-4-aminas**

**A dalis:** 221 pavyzdžio A dalies produktas veikiamas 4-aminoheptanu pagal 221 pavyzdžio B dalyje aprašytą metodiką, ir gaunamas 2-chlor-4-(4-heptil)amino-6-metil-3-nitropiridinas, kuris yra geltona alyva. Elementinė analizė pagal  $C_{13}H_{20}ClN_3O_2$ : teoriškai C:54,64, H:7,05, N:14,70; rasta C:54,93, H:7,03, N:14,62.

**B dalis:** Ankščiau aprašytas A dalies produktas redukuojamas pagal 1 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas 3-amino-2-chlor-4-(4-heptil)amino-6-metilpiridinas, kuris yra kreminės spalvos kieta medžiaga (lyd. temp. 139-140 °C).

**C dalis:** Ankščiau aprašytas B dalies produktas ciklizuojamas pagal 1 pavyzdžio E dalyje aprašytą metodiką, ir gaunamas 4-chlor-6-metil-1-(1-propilbutil)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridinas, kuris yra oranžinės spalvos kieta medžiaga (lyd.temp.90-91 °C).

**D dalis:** Ankščiau aprašytas C dalies produktas sujungiamas su 2-brom-4,6-dimetoksianilinu pagal 21 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra plytos raudonumo kieta medžiaga (lyd. temp. 140-141 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{21}H_{28}BrN_5O_2$ : teoriškai C:54,55, H:6,10, N:15,15; rasta C:54,83, H:5,95, N:15,11.

#### 225 pavyzdys

***N*-(2-chlor-4,6-dimetoksifenil)-6-metil-1-(1-propilbutil)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridin-4-aminas**

224 pavyzdžio C dalies produktas sujungiamas su 2-chlor-4,6-dimetoksianilinu pagal 21 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra plytos raudonumo kieta medžiaga (lyd. temp. 157-158 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{21}H_{28}ClN_5O_2$ : teoriškai C:60,35, H:6,75, N:16,76; rasta C:60,43, H:6,74, N:16,99.

#### 226 pavyzdys

***(+/-)*-N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-1-(1-etilpentil)-6-metil-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridin-4-aminas**

**A dalis:** 221 pavyzdžio A dalies produktas veikiamas 3-aminoheptanu pagal 221 pavyzdžio B dalyje aprašytą metodiką, ir gaunamas 2-chlor-4-(3-heptil)amino-6-metil-3-nitropiridinas, kuris yra geltona kieta medžiaga (lyd. temp. 48-49 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{13}H_{20}ClN_3O_2$ : teoriškai C:54,64, H:7,05, N:14,70; rasta C:54,79, H:6,95, N:14,67.

**B dalis:** Ankščiau aprašytas A dalies produktas redukuojamas pagal 1 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas 3-amino-2-chlor-4-(3-heptil)amino-6-metilpiridinas, kuris yra kreminės spalvos kieta medžiaga (lyd. temp. 139-140 °C).

**C dalis:** Ankščiau aprašytas B dalies produktas ciklizuojamas pagal 1 pavyzdžio E dalyje aprašytą metodiką, ir gaunamas 4-chlor-1-(1-etilpropil)-6-metil-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridinas, kuris yra spalvotas skystis. Elementinė analizė pagal  $C_{13}H_{19}ClN_4$ : teoriškai C:58,53, H:7,19, N:21,00; rasta C:58,69, H:7,06, N:20,76.

**D dalis:** Ankščiau aprašytas C dalies produktas sujungiamas su 2-brom-4-izopropilanilinu pagal 21 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra švelniai rožinės spalvos kieta medžiaga (lyd. temp. 73-74 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{22}H_{30}BrN_5$ : teoriškai C:59,46, H:6,80, N:15,76; rasta C:59,56, H:6,70, N:15,70.

#### 227 pavyzdys

**(+/-)-*N*-(2-brom-4,6-dimetoksifenil)-1-(1-etilpentil)-6-metil-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridin-4-aminas**

226 pavyzdžio C dalies produktas sujungiamas su 2-brom-4,6-dimetoksianilinu pagal 21 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra plytos raudonumo kieta medžiaga (lyd. temp. 127-128 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{21}H_{28}BrN_5O_2$ : teoriškai C:54,55, H:6,10, N:15,15; rasta C:54,78, H:5,84, N:14,92.

#### 228 pavyzdys

**(+/-)-*N*-(2-chlor-4,6-dimetoksifenil)-1-(1-etilpentil)-6-metil-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridin-4-aminas**

226 pavyzdžio C dalies produktas sujungiamas su 2-chlor-4,6-dimetoksianilinu pagal 21 pavyzdžio C dalyje aprašytą metodiką ir gaunamas tikslinis junginys, kuris yra plytos raudonumo kieta medžiaga (lyd. temp. 155-156 °C). Elementinė analizė pagal  $C_{21}H_{28}ClN_5O_2$ : teoriškai C:60,35, H:6,75, N:16,76; rasta C:60,36, H:6,65, N:16,84.

**229 pavyzdys*****N*-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-6-metil-1-(1-propilbutil)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridin-4-aminas**

**A dalis: 4-Chlor-6-metil-3-nitropiridonas:** 4-Hidroksi-6-metil-3-nitropiridonas (4,0 g, 23,52 mmol) veikiamas cikloheksilaminu (2,8 ml, 24,46 mmol) MeOH (50 ml) tol, kol viskas ištirpsta. MeOH nugarinamas vakuume, gauta druska išdžiovinama ir veikiama POCl<sub>3</sub> (30 ml) 25 °C temperatūroje 30 val. Tada reakcijos mišinys supilamas į ledo ir vandens mišinį (400 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (2 x 200 ml). Sumaišyti EtOAc ekstraktai plaunami vandeniu (100 ml), 1N NaOH (20 ml), vandeniu (100 ml) ir sočiu NaCl tirpalu, džiovinami (MgSO<sub>4</sub>) ir nugarinami vakuume. Perplovus liekaną 20 % EtOAc heksanuose (2 x 30 ml), gaunamas produktas (2,9 g).

**B dalis: 6-Metil-3-nitro-4-(1-propilbutilamino)piridonas:** 4-Chlor-6-metil-3-nitropiridonas (2,9 g, 15,40 mmol) veikiamas 1-propilbutilaminu (4 ml, 26,8 mmol) CH<sub>3</sub>CN (30 ml) 25 °C temperatūroje 64 val. ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 2 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp EtOAc (200 ml) ir vandens (50 ml). EtOAc sluoksnis plaunamas vandeniu (2 x 50 ml), sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO<sub>4</sub>) ir nugarinamas vakuume. Perplovus liekaną 20 % EtOAc heksanuose (2 x 20 ml), gaunamas produktas (3,7 g).

**C dalis: 2-Chlor-6-metil-3-nitro-*N*-(1-propilbutil)piridin-4-aminas:** 6-Metil-3-nitro-4-(1-propilbutilamino)piridonas (3,7 g, 13,84 mmol) veikiamas POCl<sub>3</sub> (14 ml) 25 °C temperatūroje 20 val. Tada mišinys supilamas į ledo ir vandens mišinį (200 ml) ir ekstrahuojamas EtOAc (300 ml). EtOAc sluoksnis plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas (MgSO<sub>4</sub>) ir nugarinamas vakuume. Liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuavimo tirpiklis 20 % EtOAc heksanuose), ir gaunamas produktas (3,3 g).

**D dalis: *N*-[2-Brom-4-(1-metiletil)fenil]-6-metil-3-nitro-*N*-(1-propilbutil)piridin-2,4-diaminas:** 2-Chlor-6-metil-3-nitro-*N*-(1-propilbutil)-

piridin-4-aminas (0,5 g, 1,75 mmol) ir 2-brom-4-izopropilanilinas (0,74 g, 3,5 mmol) kaitinami 140 °C temperatūroje 4,5 val. Atšaldžius, mišinys ištirpinamas CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ir nufiltruojamas per trumpą silikagelio kolonėlę. Filtratas sukonzentruojamas, ir po chromatografijos per silikagelį (eliuavimo tirpiklis 5 % EtOAc heksanuose) gaunamas produktas (0,7 g).

**E dalis: N-[2-Brom-4-(1-metiletil)fenil]-6-metil-N-(1-propilbutil)-piridin-2,3,4-triaminas:** N-[2-Brom-4-(1-metiletil)fenil]-6-metil-3-nitro-N-(1-propilbutil)piridin-2,4-diaminas (0,7 g, 1,51 mmol) suspenduojamas tarp dioksano (30 ml) ir vandens (30 ml), turinčio konc. NH<sub>4</sub>OH (1,2 ml). Į šį mišinį pridedama Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (2,1 g, 12,06 mmol), ir maišoma 25 °C temperatūroje 2 val. Tada pridedama dar 1 g Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, o po to 10 ml dioksano ir 10 ml vandens. Pamašius 1 val. 25 °C temperatūroje, mišinys paskirstomas tarp EtOAc (120 ml) ir vandens (20 ml). EtOAc plaunamas vandeniu (100 ml), sočiu NaCl, džiovinamas (MgSO<sub>4</sub>) ir nugarinamas vakuume. Liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuavimo tirpiklis 20 % EtOAc heksanuose), ir gaunamas produktas (0,5 g).

**F dalis: N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-6-metil-1-(1-propilbutil)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-aminas:** N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-6-metil-N-(1-propilbutil)-piridin-2,3,4-triaminas (0,5 g, 1,15 mmol) ištirpinamas CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 ml) ir 50 % AcOH (4 ml) ir veikiamas NaNO<sub>2</sub> (0,0846 g, 1,22 mmol) 25 °C temperatūroje 16 val. Mišinys paskirstomas tarp EtOAc (100 ml) ir vandens (20 ml). EtOAc plaunamas vandeniu (20 ml), sočiu NaCl, džiovinamas ir nugarinamas vakuume. Liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuavimo tirpiklis 20 % EtOAc heksanuose), ir gaunamas produktas (0,2 g). Analizė: apskaičiuota pagal C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>BrN<sub>5</sub>: C, 59,46; H, 6,80; N, 15,76; Br, 17,98; rasta: C, 59,76; H, 6,83; N, 15,67; Br, 18,17.

### 231 pavyzdys

**N-[4-(1-metiletil)-2-sulfonilmetilfenil]-6-metil-1-(1-propilbutil)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-aminas**

*N*-[4-(1-metiletil)-2-tiometilfenil]-6-metil-1-(1-propilbutil)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridin-4-aminas (0,15 g, 1 ekv.) (230 pavyzdys), susintetintas panašiomis sąlygomis kaip ir 229 pavyzdyje, ištirpinamas metanolyje (3 ml), pridedama vandens (2 ml), o po to NaIO<sub>4</sub> (0,114 g, 1,5 ekv.). Mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 20 val., po to ekstrahuojamas EtOAc (80 ml). Šis EtOAc plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ir nugarinamas vakuume. Liekana ištirpinama CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, pridedama KMnO<sub>4</sub> (0,15 g, 2,5 ekv.) tirpalo vandenyje (2 ml), o po to benziltriethylamonio chlorido (0,15 g, 1,5 ekv.). Mišinys pamaišomas 25 °C temperatūroje 20 val., po to ekstrahuojamas EtOAc (80 ml), ir šis EtOAc plaunamas vandeniu, sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ir nugarinamas vakuume. Liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuavimo tirpiklis 10 % EtOAc heksanuose), ir gaunamas produktas (0,2 g). Analizė: apskaičiuota pagal C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: C, 62,27; H, 7,51; N, 15,79; S, 7,24; rasta: C, 62,62; H, 7,38; N, 15,58; S, 7,44.

### **232 pavyzdys**

#### ***N*-[4-(4-acetil-2-bromfenil)-6-metil-1-(1-propilbutil)-1*H*-1,2,3-triazolo [4,5-*c*]piridin-4-aminas**

**A dalis:** Nitropiridino (0,8 g, 2,9 mmol) ir 2-brom-4-jodanilino (1,7 g, 5,7 mmol) kopuliavimui panaudota standartinė metodika. Prieš chromatografuojant per silikagelį (eliuentas 5 % EtOAc heksane), preadsorbavus negryną medžiagą ant 12 g silikagelio, gaunama oranžinė kieta medžiaga - 1,47 g norimo produkto.

**B dalis:** Į šį kopuliuotą 2-brom-4-jodanilidonitropiridiną (0,60 g, 1,1 mmol) sausoje kolboje, azoto atmosferoje pridedama bis(trifenilfosfin)paladžio(II) chlorido (18 mg, 0,026 mmol) bevandeniame toluene (5 ml). Pridedama 1-etoksiviniltributilalavo (0,46 ml, 1,36 mmol) ir maišant virinama su grįžtamu šaldytuvu 1,5 val. Ištirpinama etilacetate, po to netirpios medžiagos nufiltruojamos per celitą. Šios kietos medžiagos

plaunamos etilacetatu 2 kartus. Filtratai sukonzentruojami vakuume iki beveik sausos liekanos. Ši liekana maišoma su 70 ml 1M vandenilio chlorido rūgšties 0,5 val. Įpilama dar šiek tiek etilacetato ir atskiriami sluoksniai. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 2 x 20 ml etilacetato. Sumaišyti organiniai sluoksniai sukonzentruojami iki beveik sausos liekanos. Ši liekana maišoma sočiame kalio fluoride (20 ml) 0,5 val. Atskiriami sluoksniai. Vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas 2 x 20 ml etilacetato. Sumaišyti ekstraktai plaunami 10 ml vandens ir 20 ml sotos NaCl tirpalo. Negryna medžiaga chromatografuojama per silikagelį ir gaunama kieta medžiaga - 0,37 g (73 %) norimo produkto.

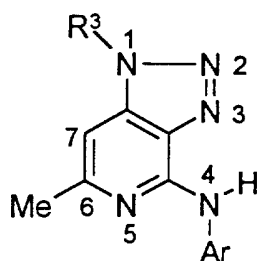
**C dalis:** Naudojant B dalyje gautą produktą (0,70 g, 1,5 mmol), 10 ml tetrahidrofurano, 10 ml vandens, 0,70 ml amonio hidroksido tirpalo (38-40 %) ir natrio ditionitą (2,1 g, 12 mmol), pagal standartinę metodiką suredukuojamas nitroanilinopiridinas. Gauta negryninta kieta medžiaga (0,65 g) yra pakankamo grynumo tolimesnės reakcijos vykdymui.

**D dalis:** Pagal standartinę metodiką C dalyje gautas produktas (0,63 g, 1,45 mmol) ciklizuojamas, panaudojant 10 ml metileno chlorido, 10 ml acto rūgšties/vandens (50 %) ir natrio nitrito (0,18 g, 2,59 mmol) tirpalą 1 ml vandens. Po chromatografijos per silikagelį (10 % etilacetatas heksane) gaunama balta kieta medžiaga - 0,31 g (48 %) norimo produkto; lyd. temp. 165-166 °C. Analizė: apskaičiuota pagal  $C_{21}H_{26}BrN_5O$ : C, 56,76; H, 5,91; N, 15,76; Br, 17,98; rasta: C, 56,75; H, 5,76; N, 15,71; Br, 17,72. Gautas norimo junginio izomeras, kuris yra balta kieta medžiaga - 90 mg, lyd. temp. 133-136 °C. Analizė: apskaičiuota: rasta: C, 57,11; H, 5,82; N, 15,69; Br, 18,23.

Kiti 4 lentelėje parodytų pavyzdžių junginiai pagaminami pagal 229 pavyzdyje aprašytą bendrąją metodiką.

4 lentelė

**1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridinai**



| Pvz.<br>Nr. | R <sup>3</sup>                                    | Ar                                            | Lyd. temp. °C |
|-------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------|
| 233         | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | 2-Br-4-i-Pr-Ph                                | 121-123       |
| 234         | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | 4-i-Pr-2-SMe-Ph                               | 97-100        |
| 235         | CH(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | 2-Br-4-(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )Ph   | 96-96         |
| 236         | CH(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | 4-(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )-2-SMe-Ph |               |
| 237         | CH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>   | 4-(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )-2-SMe-Ph |               |
| 238         | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | 2-Br-4-I-Ph                                   | 161-164       |
| 239         | CH(n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> | 2,4-(Br) <sub>2</sub> -Ph                     | 125-127       |
| 240         | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                     |               |
| 241         | i-Pr                                              | 2-Br-4-i-Pr-Ph                                |               |
| 242         | i-Pr                                              | 4-i-Pr-2-SMe-Ph                               |               |
| 243         | c-Pr                                              | 2-Br-4-i-Pr-Ph                                |               |
| 244         | c-Pr                                              | 4-i-Pr-2-SMe-Ph                               |               |
| 245         | i-Pr                                              | 2,4-(Br) <sub>2</sub> -Ph                     |               |
| 246         | c-Pr                                              | 2,4-(Br) <sub>2</sub> -Ph                     |               |
| 247         | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | 2,4-(Br) <sub>2</sub> -Ph                     |               |
| 248         | CH(Et) <sub>2</sub>                               | 2,4-(Br) <sub>2</sub> -Ph                     |               |
| 249         | CH(Et)CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>           | 2-COMe-4-Br-Ph                                |               |
| 250         | CH(Et) <sub>2</sub>                               | 4-COMe-2-Br-Ph                                |               |
| 251         | CH(Et) <sub>2</sub>                               | 2-Br-4-SO <sub>2</sub> Me-Ph                  |               |
| 252         | CH(Et) <sub>2</sub>                               | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                     |               |
| 253         | CH(CH <sub>2</sub> CN) <sub>2</sub>               | 2-Br-4-(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )Ph   |               |
| 254         | CH(Et)CH <sub>2</sub> CN                          | 2-Br-4-(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )Ph   |               |
| 255         | CH(Et)CH <sub>2</sub> CONMe <sub>2</sub>          | 2-Br-4-(i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )Ph   |               |
| 256         | CH(CH <sub>2</sub> CN) <sub>2</sub>               | 2-Br-4,6-(OMe) <sub>2</sub> Ph                |               |
| 257         | CH(Et)CH <sub>2</sub> CN                          | 2-Br-4,6-(OMe) <sub>2</sub> Ph                |               |

258 CH(Et)CH<sub>2</sub>CONMe<sub>2</sub> 2-Br-4,6-(OMe)<sub>2</sub>Ph

### 259 pavyzdys

#### ***N*-(2-chlor-4,6-dimetilfenil)-1-[1-metoksimetil-(2-metoksietil)]-6-metil-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridin-4-aminas**

**A dalis:** Į tritilo chlorido (65 g) ir trietilamino (51,0 g) tirpalą 600 ml sauso DMF pridedama serinolio (24 g). Pamaišius kambario temperatūroje 48 val., reakcijos mišinys supilamas į vandenį ir ekstrahuojamas kelis kartus dietilo eteriu. Sumaišyti organiniai sluoksniai džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, ir sukonzentravus iki sausos liekanos gaunamas *N*-trifenilmetilserinolis (71,0 g).

**B dalis:** Į *N*-trifenilmetilserinolio (37,0 g) ir natrio hidroksido miltelių (45,0 g) suspensiją 400 ml sauso DMSO pridedama metiljodido (90 ml). Pamaišius kambario temperatūroje 24-36 val., reakcijos mišinys supilamas į vandenį (800 ml) ir ekstrahuojamas dietilo eteriu (3 x 500 ml). Sumaišyti organiniai sluoksniai plaunami vandeniu (4 x 250 ml), džiovinami bevandeniu magnio sulfatu, ir sukonzentravus gaunamas 1,3-dimetoksi-2-trifenilmetilaminopropanas (36,0 g), kuris yra tiršta klampi alyva.

**C dalis:** Į B dalies produktą (36,0 g) tirpalą metanolyje (400 ml) pridedama 1M HCl eteryje (350 ml). Pamaišius per naktį, reakcijos mišinys supilamas į vandenį (800 ml) ir ekstrahuojamas heksanu (3 x 250 ml). Sukonzentravus metanolio/vandens sluoksnį iki sausos liekanos, gaunamas 1,3-dimetoksi-2-aminopropano hidrochloridas (14,0 g), kuris yra vaško pavidalo kieta medžiaga.

**D dalis: 4-Chlor-6-metil-3-nitro-2-piridonas:** 4-Hidroksi-6-metil-3-nitro-2-piridonas (50,0 g) veikiamas cikloheksilaminu (40 g) MeOH (300 ml) ir kaitinama tol, kol viskas ištirpsta. MeOH nugarinamas vakuume, gauta druska išdžiovinama ir veikiama POCl<sub>3</sub> (360 ml) 25 °C temperatūroje 48 val.

$\text{POCl}_3$  perteklius nugarinamas vakuume, liekana supilama į ledo ir vandens mišinį (1000 ml) ir ekstrahuojama EtOAc (4 x 250 ml). Sumaišyti EtOAc ekstraktai plaunami vandeniniu  $\text{NaHCO}_3$ , sočiu NaCl tirpalu (3 x 100 ml), džiovinami ( $\text{MgSO}_4$ ) ir nugarinami vakuume. Perplovus liekaną 20 % EtOAc heksanuose (2 x 100 ml), gaunamas produktas, kuris yra geltona kietą medžiaga (41,3 g; lyd. temp. 225 °C).

**E dalis: 4-[1-metoksimetil-(2-metoksietil)amino-6-metil-3-nitro-2-piridonas:** 4-Chlor-6-metil-3-nitro-2-piridonas (12,12g; iš D dalies) veikiamas 1,3-dimetoksi-2-aminopropano hidrochloridu (10,0 g; iš C dalies)  $\text{CH}_3\text{CN}$  (200 ml) ir diizopropiletilaminu (20,0 g) 25 °C temperatūroje 24 val. ir virinama su grįžtamu šaldytuvu 3 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp EtOAc (200 ml) ir vandens (50 ml). EtOAc sluoksnis plaunamas vandeniu (2 x 50 ml), sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ( $\text{MgSO}_4$ ), ir nugarinus vakuume gaunamas produktas, kuris yra geltona kietą medžiaga (9,4 g; lyd. temp. 172-173 °C).

**F dalis: 2-Chlor-N-[1-metoksimetil-(2-metoksietil)-6-metil-3-nitropiridin-4-aminas:** 4-[1-metoksimetil-(2-metoksietil)amino-6-metil-3-nitro-2-piridonas (9,4 g; iš E dalies) veikiamas  $\text{POCl}_3$  (55 ml) 25 °C temperatūroje 24 val.  $\text{POCl}_3$  perteklius nugarinamas vakuume, liekana supilama į ledo ir vandens mišinį (200 ml) ir ekstrahuojama  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 150 ml). Sumaišyti  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ekstraktai plaunami vandeniu, džiovinami ( $\text{MgSO}_4$ ), ir nugarinus vakuume gaunamas produktas, kuris yra geltona kietą medžiaga (9,0 g; lyd. temp. 85-87 °C).

**G dalis: 2-Chlor-4-[1-metoksimetil-(2-metoksietil)amino-6-metilpiridin-3-aminas:** F dalies produktas (9,0 g) sudedamas į acto rūgšties (80 ml) ir metanolio (400 ml) mišinį. Į šį mišinį dalimis pridedama geležies miltelių (9,0 g), pamaišoma 5 val. 60-65 °C temperatūroje, atšaldoma iki kambario temperatūros ir nufiltruojama per celitą. Filtratas nugarinamas iki rudos alyvos, kuri ekstrahuojama etilacetatu (2 x 150 ml), plaunama  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml) ir sočiu NaCl tirpalu (100 ml). Organinis sluoksnis džiovinamas

bevandeniu magnio sulfatu, nufiltruojamas, ir nugarinus gaunamas produktas, kuris yra gelsva kieta medžiaga (5,6 g; lyd. temp. 100 °C).

**H dalis: 4-Chlor-1-[1-metoksimetil-(2-metoksietil)-6-metil-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridinas:** G dalies produktas (5,4 g) ištirpinamas dichlormetano (100 ml) ir 50 % vandeninės acto rūgšties (100 ml) mišinyje. Į šį maišomą mišinį kambario temperatūroje sulašinamas natrio nitrito (1,7 g) tirpalas vandenyje (10 ml). Pabaigus lašinti, reakcijos mišinys pamašomas dar 15 min. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas vandeniu, džiovinamas bevandeniu magnio sulfatu ir nugarinama iki liekanos. Išgryninus šią liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), gaunamas produktas, kuris yra gelsva kieta medžiaga (5,4 g; lyd. temp. 49-50 °C).

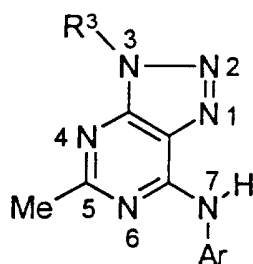
**I dalis: N-(2-chlor-4,6-dimetilfenil)-1-[1-metoksimetil-(2-metoksietil)-6-metil-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-aminas:** Ankščiau aprašytas H dalies produktas (2,0 g) jungiamas su 2-chlor-4,6-dimetilanilinu (1,4 g), esant p-toluensulfonrūgščiai (1,7 g) toluene (25,0 ml) 110 °C temperatūroje 4 val. Reakcijos mišinys paskirstomas tarp EtOAc (50 ml) ir vandeninio  $\text{NaHCO}_3$  (50 ml), organinis sluoksnis plaunamas sočiu NaCl tirpalu, džiovinamas ir nugarinamas vakuume iki liekanos. Išgryninus šią liekaną sparčiosios kolonėlių chromatografijos metodu (1:100: MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ir perkristalinus iš eterio/pentano, gaunamas norimas junginys, kuris yra balta kieta medžiaga (1,7 g; lyd. temp. 83-84 °C). Elementinė analizė pagal  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_2$ : teoriškai C: 58,53, H: 6,20, N: 17,96, Cl: 9,09; rasta: C: 58,69, H: 6,32, N: 17,97, Cl: 9,18.

**J dalis: N-(2-chlor-4,6-dimetilfenil)-1-[1-metoksimetil-(2-metoksietil)-6-metil-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino metansulfonato druska:** I dalies produktas (850 mg) ištirpinamas dichlormetane (5,0 ml) ir po to pridedama metansulfonrūgšties (250 mg). Nugarinus tirpiklį ir liekaną perkristalinus iš 2-propanolio (2,5 ml), gaunama

metansulfonato druska (920 mg; lyd. temp. 179-180 °C), kuri yra balta kristalinė kieta medžiaga. Elementinė analizė pagal  $C_{20}H_{28}ClN_5O_5S$ : teoriškai C: 49,43, H: 5,82, N: 14,41; rasta: C: 49,42, H: 5,79, N: 14,37.

5 ir 6 lentelėse išvardinti junginiai buvo pagaminti pagal 1-53 ir 526 pavyzdžiuose aprašytus metodus.

5 lentelė

**3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidinai**

| Pvz. Nr. | Ar                                            | R <sup>3</sup>      | Lyd.temp. (°C) |
|----------|-----------------------------------------------|---------------------|----------------|
| 260      | 2-Br-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                | CH(Et) <sub>2</sub> | 134-135        |
| 261      | 2-Cl-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                | CH(Et) <sub>2</sub> | 133-134        |
| 262      | 4-Br-2-Cl-6-Me-Ph                             | CH(Et) <sub>2</sub> | 132-133        |
| 263      | 2,4-(Cl) <sub>2</sub> -6-Me-Ph                | CH(Et) <sub>2</sub> | 132-133        |
| 264      | 2,4-(Br) <sub>2</sub> -6-F-Ph                 | CH(Et) <sub>2</sub> | 186-188        |
| 265      | 4-Br-2-Me-Ph                                  | CH(Et) <sub>2</sub> | 125-127        |
| 266      | 4-NMe <sub>2</sub> -2-Me-Ph                   | CH(Et) <sub>2</sub> | 136-137        |
| 267      | 4-Cl-2-Me-Ph                                  | CH(Et) <sub>2</sub> | 116-118        |
| 268      | 4-I-2-Me-Ph                                   | CH(Et) <sub>2</sub> | 139-140        |
| 269      | 4-NMe <sub>2</sub> -2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(Et) <sub>2</sub> | 160-161        |
| 270      | 2-Cl-4-Me-Ph                                  | CH(Et) <sub>2</sub> | 100-101        |
| 271      | 2-Br-4-OMe-Ph                                 | CH(Et) <sub>2</sub> | 146-147        |
| 272      | 2-Br-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                   | CH(Et) <sub>2</sub> | 166-167        |
| 273      | 2-Me-4-CH <sub>2</sub> OMe-Ph                 | CH(Et) <sub>2</sub> | alyva          |
| 274      | 2-CN-4-Me-Ph                                  | CH(Et) <sub>2</sub> | 221-223        |
| 275      | 4-CN-2-Me-Ph                                  | CH(Et) <sub>2</sub> | 216-218        |
| 276      | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                     | CH(nPr)Me           | 140,5-142      |

|     |                                               |                       |           |
|-----|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------|
| 277 | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph                  | CH(nPr)Me             | 131-133   |
| 278 | 2-Cl-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph                  | CH(nPr)Me             | amorfinis |
| 279 | 2-Cl-4,6-(OMe) <sub>2</sub> -Ph               | CH(nPr)Me             | 144-145   |
| 280 | 2,4,5-Me <sub>3</sub> -Ph                     | CH(nPr)Me             | 110-112   |
| 281 | 4-Cl-2-Me-Ph                                  | CH(nPr)Me             | 99-101    |
| 282 | 4-Br-2-Me-Ph                                  | CH(nPr)Me             | 83-84,5   |
| 283 | 4-I-2-Me-Ph                                   | CH(nPr)Me             | 104-105   |
| 284 | 2,4-Me <sub>2</sub> -Ph                       | CH(nPr)Me             | 74,5-76,5 |
| 285 | 2-Br-4-CH(Me) <sub>2</sub> -Ph                | CH(nPr)Me             | amorfinis |
| 286 | 2-Br-4-Cl-Ph                                  | CH(nPr)Me             | 104-108   |
| 287 | 2-Br-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                   | CH(nPr)Me             | amorfinis |
| 288 | 4-NMe <sub>2</sub> -2-Me-Ph                   | CH(nPr)Me             | amorfinis |
| 289 | 2,4-(Me) <sub>2</sub> -Ph                     | CH(Et)n-Pr            | 88-89     |
| 290 | 4-OMe-2-Me-Ph                                 | CH(Et)n-Pr            | 111-112   |
| 291 | 2,4-(SMe) <sub>2</sub> -Ph                    | CH(Et)n-Pr            | 65-66     |
| 292 | 2-Br-4-CF <sub>3</sub> -Ph                    | CH(Et)n-Pr            | 91-92     |
| 293 | 4-Ac-2-Br-Ph                                  | CH(Et)n-Pr            | 138-139   |
| 294 | 4-NMe <sub>2</sub> -2-Me-Ph                   | CH(Et)n-Pr            | 116,5-118 |
| 295 | 4-Cl-2-Me-Ph                                  | CH(Et)n-Pr            | amorfinis |
| 296 | 4-I-2-Me-Ph                                   | CH(Et)n-Pr            | 110-111,5 |
| 297 | 2,6-Me <sub>2</sub> -4-I-Ph                   | CH(Et)n-Pr            | 158-160   |
| 298 | 4-Ac-2-Me-Ph                                  | CH(Et)n-Pr            | 107-110,5 |
| 299 | 2-NMe <sub>2</sub> -4-Me-Ph                   | CH(Et)n-Pr            | 106-107   |
| 300 | 4-NMe <sub>2</sub> -2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(Et)n-Pr            | 146-148   |
| 301 | 2,4-(SMe) <sub>2</sub> -Ph                    | CH(n-Pr) <sub>2</sub> | 105-106   |
| 302 | 4-OMe-2-Me-Ph                                 | CH(n-Pr) <sub>2</sub> | 109-110   |
| 303 | 2-Br-4-N(Me) <sub>2</sub> -Ph                 | CH(n-Pr) <sub>2</sub> | 102-103   |
| 304 | 2,4-(Me) <sub>2</sub> -Ph                     | CH(n-Pr) <sub>2</sub> | 97-98     |
| 305 | 4-Ac-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                | CH(n-Pr) <sub>2</sub> | 162-164   |
| 306 | 4-Cl-2-Me-Ph                                  | CH(n-Pr) <sub>2</sub> | 126-127,5 |
| 307 | 4-NMe <sub>2</sub> -2-Me-Ph                   | CH(n-Pr) <sub>2</sub> | 129-130,5 |
| 308 | 4-I-2-Me-Ph                                   | CH(n-Pr) <sub>2</sub> | 98,5-101  |

|     |                                               |                           |           |
|-----|-----------------------------------------------|---------------------------|-----------|
| 309 | 2-Me-4-CH <sub>2</sub> OMe-Ph                 | CH(n-Pr) <sub>2</sub>     | alyva     |
| 310 | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph                  | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 140-141   |
| 311 | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph                  | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 139-140   |
| 312 | 2-Cl-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph                | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 141-142   |
| 313 | 4-Br-2-Cl-6-Me-Ph                             | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 121-122   |
| 314 | 2,4-(Cl) <sub>2</sub> -6-Me-Ph                | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 109-110   |
| 315 | 2,4-(Br) <sub>2</sub> -6-F-Ph                 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 147-148   |
| 316 | 2-Br-3,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph              | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 166-167   |
| 317 | 3-Br-2,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph              | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 147-148   |
| 318 | 4-Br-2,6-(F) <sub>2</sub> -Ph                 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 148-149   |
| 319 | 2-Br-4-Cl-6-F-Ph                              | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 139-140   |
| 320 | 2-Br-4,6-(F) <sub>2</sub> -Ph                 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 124-125   |
| 321 | 4-CN-2,6-(Cl) <sub>2</sub> -Ph                | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 180-181   |
| 322 | 2,4-(SMe) <sub>2</sub> -Ph                    | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 75-77     |
| 323 | 2-Br-4-N(Me) <sub>2</sub> -Ph                 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 110-112   |
| 324 | 2-Cl-4-CN-6-Me-Ph                             | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 145-146   |
| 325 | 2-Cl-4-CN-Ph                                  | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 140       |
| 326 | 2,4,5-(Me) <sub>3</sub> -Ph                   | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 108-109   |
| 327 | 2,4-(Me) <sub>2</sub> -Ph                     | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 104-105   |
| 328 | 4-Br-2,6-(Et) <sub>2</sub> -Ph                | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 151-152   |
| 329 | 4-Br-2,6-(Cl) <sub>2</sub> -Ph                | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 109-110   |
| 330 | 2-Br-4,6-(Cl) <sub>2</sub> -Ph                | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 113-114   |
| 331 | 2,6-(Br) <sub>2</sub> -4-Cl-Ph                | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 153-154   |
| 332 | 4-Br-2-Me-6-NO <sub>2</sub> -Ph               | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 150-151   |
| 333 | 4-OMe-2-Me-Ph                                 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 128-129   |
| 334 | 2,5-Cl <sub>2</sub> -4-NMe <sub>2</sub> -Ph   | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 84-85     |
| 335 | 2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph                       | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 114-116   |
| 336 | 2-Br-4-Cl-Ph                                  | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 133,5-135 |
| 337 | 4-Cl-2-Me-Ph                                  | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | amorfinis |
| 338 | 4-I-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph                   | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 148,5-150 |
| 339 | 4-NMe <sub>2</sub> -2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 144-146   |
| 340 | 2-Cl-4-Me-Ph                                  | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe | 88-89     |

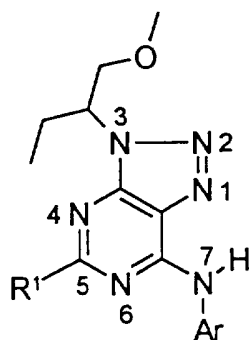
|     |                               |                                                       |           |
|-----|-------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------|
| 341 | 2-Br-4-OMe-Ph                 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe                             | 118-120   |
| 342 | 2-Me-4-CH <sub>2</sub> OMe-Ph | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe                             | alyva     |
| 343 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph     | CH(Et)CH <sub>2</sub> OEt                             | 127-130   |
| 344 | 2-Cl-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph  | CH(Et)CH <sub>2</sub> OEt                             | 61-62     |
| 345 | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph  | CH(Et)CH <sub>2</sub> OEt                             | 104-107   |
| 346 | 2,4-Me <sub>2</sub> -Ph       | CH(Et)CH <sub>2</sub> OEt                             | alyva     |
| 347 | 2-Br-4-Me-Ph                  | CH(Et)CH <sub>2</sub> OEt                             | 100-102   |
| 348 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph     | CH(Et)CH <sub>2</sub> OEt                             | 94-96,5   |
| 349 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph     | CH(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )CH <sub>2</sub> OMe | 136-138   |
| 350 | 2-Cl-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph  | CH(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )CH <sub>2</sub> OMe | amorfinis |
| 351 | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph  | CH(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )CH <sub>2</sub> OMe | 139-140,5 |
| 352 | 2,4-Me <sub>2</sub> -Ph       | CH(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )CH <sub>2</sub> OMe | alyva     |
| 353 | 2-Br-4-Me-Ph                  | CH(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )CH <sub>2</sub> OMe | 100,5-102 |
| 354 | 2,4,5-Me <sub>3</sub> -Ph     | CH(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )CH <sub>2</sub> OMe | 122-124   |
| 355 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph     | CH(CHMe <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OMe             | 94-96,5   |
| 356 | 2-Cl-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph  | CH(CHMe <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OMe             | 155-156   |
| 357 | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph  | CH(CHMe <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OMe             | 156-159   |
| 358 | 2,4-Me <sub>2</sub> -Ph       | CH(CHMe <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OMe             | 99-103    |
| 359 | 2-Br-4-Me-Ph                  | CH(CHMe <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OMe             | 93-95     |
| 360 | 2,4,5-Me <sub>3</sub> -Ph     | CH(CHMe <sub>2</sub> )CH <sub>2</sub> OMe             | 130-131   |
| 361 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph     | CH(antr.-Bu)CH <sub>2</sub> OMe                       | 168-170,5 |
| 362 | 2-Cl-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph  | CH(antr.-Bu)CH <sub>2</sub> OMe                       | 136-139   |
| 363 | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph  | CH(antr.-Bu)CH <sub>2</sub> OMe                       | 139-142   |
| 364 | 2,4-Me <sub>2</sub> -Ph       | CH(antr.-Bu)CH <sub>2</sub> OMe                       | 85-87     |
| 365 | 2-Br-4-Me-Ph                  | CH(antr.-Bu)CH <sub>2</sub> OMe                       | 78,5-80   |
| 366 | 2,4,5-Me <sub>3</sub> -Ph     | CH(antr.-Bu)CH <sub>2</sub> OMe                       | 150-153   |
| 367 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph     | CH(izoBu)CH <sub>2</sub> OMe                          | 126,6-129 |
| 368 | 2-Cl-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph  | CH(izoBu)CH <sub>2</sub> OMe                          | 103-10    |
| 369 | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph  | CH(izoBu)CH <sub>2</sub> OMe                          | 127,5-130 |
| 370 | 2,4-Me <sub>2</sub> -Ph       | CH(izoBu)CH <sub>2</sub> OMe                          | amorfinis |
| 371 | 2-Br-4-Me-Ph                  | CH(izoBu)CH <sub>2</sub> OMe                          | 99-100,5  |
| 372 | 2,4,5-Me <sub>3</sub> -Ph     | CH(izoBu)CH <sub>2</sub> OMe                          | 134-138   |

|     |                                               |                                      |           |
|-----|-----------------------------------------------|--------------------------------------|-----------|
| 373 | 2-Cl-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph                  | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 98-99     |
| 374 | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph                  | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 115-116   |
| 375 | 4-OMe-2-Ph-Ph                                 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 55-57     |
| 376 | 3-Br-2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 151-152   |
| 377 | 4-Br-2,6-Et <sub>2</sub> -Ph                  | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 154-155   |
| 378 | 2,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph                   | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 136-137   |
| 379 | 4-Br-2-Me-Ph                                  | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 104-108   |
| 380 | 2-Br-4-Cl-Ph                                  | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 123-125   |
| 381 | 2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph                       | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 87,5-90   |
| 382 | 4-NMe <sub>2</sub> -2-Me-Ph                   | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 159-162   |
| 383 | 4-Cl-2-Me-Ph                                  | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 100-102   |
| 384 | 4-I-2-Me-Ph                                   | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 116-117,5 |
| 385 | 2,6-Me <sub>2</sub> -4-I-Ph                   | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | amorfinis |
| 386 | 2-NMe <sub>2</sub> -4-Me-Ph                   | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 100-102   |
| 387 | 2-Br-4-Me-Ph                                  | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 106-108   |
| 388 | 2-Cl-4-Me-Ph                                  | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 114-115   |
| 389 | 4-NMe <sub>2</sub> -2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 71-73     |
| 390 | 2-Br-4-OMe-Ph                                 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 127-128   |
| 391 | 2-Br-4-NMe <sub>2</sub> -Ph                   | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | 139-141   |
| 392 | 2-Me-4-CH <sub>2</sub> OMe-Ph                 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub> | alyva     |
| 393 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                     | CH(Et)CH <sub>2</sub> Ph             | amorfinis |
| 394 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                     | 2-OMe-6-Me-Ph                        | 202-205   |
| 395 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                     | CH(Et)CH <sub>2</sub> OH             | amorfinis |
| 396 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                     | CH(Me)izoBu                          | 126-127   |
| 397 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                     | CH(Me)izoPr                          | 161-162   |
| 398 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                     | ciklopentilas                        | 174-175   |
| 399 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                     | cikloheksilas                        | 198-199   |
| 400 | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                     | 4-metilcikloheksilas                 | 178-180   |

Pastaba: (+), (-), (R) arba (S) pažymėti atitinkami izomerai.

6 lentelė

**3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidinai**



| Pvz. Nr. | Ar                           | R <sup>1</sup>                | Lyd.temp.(°C) |
|----------|------------------------------|-------------------------------|---------------|
| 401      | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph    | H                             | 146-147       |
| 402      | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph | H                             | 139-140       |
| 403      | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph    | CF <sub>3</sub>               | 176-177       |
| 404      | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph | CF <sub>3</sub>               | 183-184       |
| 405      | 2-Cl-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph | CF <sub>3</sub>               | 174-175       |
| 406      | 2,4-Cl <sub>2</sub> -6-Me-Ph | CF <sub>3</sub>               | 160-161       |
| 407      | 2-Cl-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 111-112       |
| 408      | 2-Cl-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph | MeOCH <sub>2</sub>            | 87-88         |

#### 409 pavyzdys

#### **6-[N-(2-chlor-4,6-dimetilfenil)]-9-[(1-metoksimetil)propil]-2-metil-9H-purin-6,8-diaminas**

**A dalis:** 2-Metil-4-chlor-6-(1-metoksimetil)propilamino-5-aminopiridinas (450 mg, 1,84 mmol) veikiamas bromcianu (234 mg, 2,2 mmol), 24 val. virinant su grįžtamu šaldytuvu metanolyje. Tirpiklis nugarinamas vakuume, gauta negyna alyva ištirpinama etilacetate, ir tirpalas plaunamas 3 kartus sočiu vandeniniu NaHCO<sub>3</sub>. Organinis sluoksnis džiovinamas, po to nugarinamas vakuume, negynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (20 g, grynas etilacetatas), ir gaunama 240 mg (48 %) 8-amino-6-chlor-9-[(1-metoksimetil)propil]-2-metil-9H-purino.

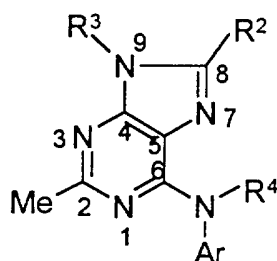
**B dalis:** B dalies produktas (50 mg, 0,20 mmol) veikiamas 2-chlor-4,6-dimetilanilinu (30 mg, 0,20 mmol), 24 val., virinant su grįžtamu šaldytuvu 1,0

N HCl. Reakcijos mišinys atšaldomas, supilamas į sotų vandeninį  $\text{NaHCO}_3$  ir ekstrahuojamas (3 kartus po 50 ml) etilacetatu. Organinės frakcijos sumaišomos, džiovinamos ir nugarinamos vakuume. Gautas negrynas produktas chromatografuojamas per silikagelį (20 g, grynas etilacetatas), ir gaunama 55 mg (71 %) tikslinio junginio. Analizė: išskaičiuota pagal  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{OCl}$ : C 58,76, H 6,44, N 21,65; rasta: C 58,50, H 6,32, N 21,72.

7 lentelėje išvardinti junginiai gali būti pagaminami pagal 209-211 ir 409 pavyzdžiuose aprašytus metodus.

7 lentelė

### 9H-imidazo[4,5-d]pirimidinai



| Pvz. Nr. | Ar                             | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>                                     | Lyd.temp.(°C) |
|----------|--------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------|---------------|
| 410      | 2,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph    | H               | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>             | 212-213       |
| 411      | 2,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph    | NH <sub>2</sub> | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>             | alyva         |
| 412      | 2-Cl-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | NH <sub>2</sub> | CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | alyva         |
| 413      | 2,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph    | NH <sub>2</sub> | CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | alyva         |

### 414 pavyzdys

#### (S)-(-)-N-(2-chlor-4,6-dimetilfenil)-6-metil-1-(1-metoksimetil-3-metoksipropil)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-aminas

**A dalis:** L-dimetilaspartato hidrochloridas (5 g, 25,3 mmol) ir trifenilmetilchloridas (7,65 g, 27,5 mmol) suspenduojami sausame  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 ml) 0 °C temperatūroje. Į šią suspensiją sulašinamas  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,5 ml, 32,3 mmol), o po to N-metilmorfolinas (2,5 ml, 27,5 mmol). Mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val. ir 25 °C temperatūroje - 30 min. Tada jis paskirstomas tarp EtOAc (200 ml) ir vandens (50 ml), organinis ekstraktas plaunamas

vandeniui (50 ml), sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinamas ( $\text{MgSO}_4$ ) ir nugarinamas vakuume. Pagal BMR analizės duomenis produktas - dietilo N-trifenilmetilaspartatas - yra >90 % grynumo.

BMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,16-7,51 (m, 15H), 3,68 (s, 3H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,93 (d, 1H,  $J = 9,9$  Hz), 2,63-2,69 (dd, 1H,  $J_1 = 14,6$ ,  $J_2 = 5,1$  Hz), 2,48-2,55 (dd, 1H,  $J_1 = 14,6$  Hz,  $J_2 = 7$  Hz).

**B dalis:** (S)-Dietilo N-trifenilmetilaspartatas (~25 mmol) ištirpinamas sausame THF (150 ml) ir atšaldoma iki 0 °C. Į šį tirpalą sulašinamas 1M  $\text{LiAlH}_4$  tirpalas THF (50 ml, 50 mmol), reakcijos mišinys pamaišomas 2 val. ir paliekamas sušilti iki 25 °C. Tada jis atšaldomas ir skaldomas vandeniu (5 ml) ir 1N NaOH (4 ml), praskiedžiamas eteriu (200 ml), ir iškritusios į nuosėdas kietos medžiagos nufiltruojamos. Sukoncentravus filtratą vakuume, gaunamas produktas - 2-N-trifenilamino-1,4-butandiolis (>90 % grynumo pagal BMR analizės duomenis).

BMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,17-7,57 (m, 15H), 3,68-3,77 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,19 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 2,76-2,86 (m, 2H), 2,2-2,7 (pl., 3H), 1,54-1,63 (m, 1H), 1,36-1,54 (m, 1H).

**C dalis:** (S)- 2-N-trifenilamino-1,4-butandiolis (~25 mmol), ištirpintas sausame THF (50 ml), 0 °C temperatūroje supilamas į 60 % NaH alyvoje (2,34 g, 58,5 mmol) suspensiją sausame THF (50 ml), ir mišinys maišomas 9 °C temperatūroje 30 min. ir 25 °C temperatūroje - 1 val. Tada jis atšaldomas ledo vonioje, ir sulašinamas  $\text{CH}_3\text{I}$  (3,6 ml, 58,5 mmol). Šis mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min. ir 25 °C temperatūroje - 2 val., NaH perteklius suskaldomas vandeniu, o THF nugarinamas. Liekana paskirstoma tarp EtOAc (200 ml) ir vandens (50 ml), organinis ekstraktas plaunamas vandeniu (50 ml), sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinamas ( $\text{MgSO}_4$ ) ir nugarinamas vakuume. Pagal BMR analizės duomenis produktas - 2-N-trifenilamino-1,4-dimetoksibutanas - yra >90 % grynumo.

BMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,15-7,59 (m, 15H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H,  $J_1 = 9,5$  Hz,  $J_2 = 3,3$  Hz), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,4-2,46 (pl., 1H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,57-2,8 (m, 2H).

**D dalis:** (S)-2-N-trifenilamino-1,4-dimetoksibutanas (~25 mmol) ištirpinamas  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) ir metanolio (50 ml) mišinyje ir pridedama 1M HCl eteryje (50 ml). Reakcijos mišinys pamaišomas 25 °C temperatūroje 16 val., tirpiklis nugarinamas, ir liekana plaunama 1:1 eteriu/heksnu (3 x 50 ml). Likusi alyva - 2-amino-1,4-dimetoksibutano hidrochloridas - išdžiovinama vakuume (3,87 g, 88 %).

BMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,2-8,5 (pl., 3H), 3,5-3,7 (m, 5H), 3,41 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,05-2,2 (m, 1H), 1,90-2,01 (m, 1H).

**E dalis:** (S)-6-Metil-3-nitro-4-(1-metoksimetil-3-metoksipropil-amino)piridonas: 1-metoksimetil-3-metoksipropilaminas (4,19 g, 22,3 mmol) ir 4-chlor-6-metil-3-nitropiridonas (3,87 g, 22,3 mmol) sumaišomi  $\text{CH}_3\text{CN}$  (70 ml), ir pridedama diizopropiletilamino (9,4 ml, 53,6 mmol). Reakcijos mišinys maišomas 25 °C temperatūroje 16 val. ir virinamas su grįžtamu šaldytuvu 2,5 val. Tirpiklis nugarinamas, liekana ištirpinama  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 ml), ir  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  plaunamas vandeniu (80 ml). Šis vanduo ekstrahuojamas  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml), sumaišyti organiniai ekstraktai džiovinami ( $\text{MgSO}_4$ ) ir nugarinami vakuume. Perkristalinus liekaną iš EtOAc ir perplovus 40 % EtOAc heksanuose, gaunamas produktas (4,8 g, 75 %).

BMR ( $\text{DMSO}$ )  $\delta$  9,13 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz), 5,9 (s, 1H), 3,92-4,02 (m, 1H), 3,20-3,25 (m, 2H), 3,28-3,4 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,65-1,90 (m, 2H).

**F dalis:** (S)-2-Chlor-6-metil-3-nitro-N-(1-metoksimetil-3-metoksipropil)piridin-4-aminas: 4-[3-(1,4-dimetoksibutyl)amino]-6-metil-3-nitropiridonas (4,8 g, 16,82 mmol) ištirpinamas  $\text{POCl}_3$  (50 ml) ir maišomas 25 °C temperatūroje 40 val. Tada reakcijos mišinys supilamas į ledo/vandens mišinį (500 ml), leidžiama sureaguoti, pridėjus EtOAc (150 ml)

neutralizuojama kietu  $\text{NaHCO}_3$  ir ekstrahuojama EtOAc (2 x 300 ml). Šis EtOAc džiovinamas ( $\text{MgSO}_4$ ), ir nugarinus vakuume gaunamas produktas.

BMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,08 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz), 6,65 (s, 1H), 3,85-3,95 (m, 1H), 3,30-3,50 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,80-2,02 (m, 2H).

**G dalis: (S)-3-Amino-2-chlor-4-N-(1-metoksimetil-3-metoksipropil)-6-metil-piridin-4-aminas:**

2-Chlor-6-metil-3-nitro-*N*-(1-metoksimetil-3-metoksipropil)piridin-4-aminas (~16,82 mmol) virinamas su grįžtamu šaldytuvu su Fe milteliais (10 g) metanolyje (120 ml), esant ledinės acto rūgšties (10 ml), 2 val. Po to geležis nufiltruojama per celitą, celitas plaunamas metanoliu (80 ml), ir filtratas nugarinamas vakuume. Liekana ištirpinama 10 % HCl (120 ml) ir pridedama EtOAc (160 ml). Mišinys neutralizuojamas kietu  $\text{NaHCO}_3$ , ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc (2 x 100 ml). Sumaišyti organiniai ekstraktai plaunami sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinami ( $\text{MgSO}_4$ ) ir nugarinami vakuume (4,1 g).

BMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,4 (s, 1H), 5,2-5,35 (pl.s, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,2-3,8 (m, 6H), 3,38 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 1,8-2,0 (m, 2H).

**H dalis: (S)-4-Chlor-1-(1-metoksimetil-3-metoksipropil)-6-metil-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridinas:** 3-amino-2-chlor-6-metil-4-*N*-(1-metoksimetil-3-metoksipropil)piridin-4-aminas (4,1 g, 14,98 mmol) ištirpinamas  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) ir 50 % acto rūgšties (40 ml) mišinyje ir atšaldomas iki 0 °C ledo vonioje. Į šį tirpalą sulašinamas  $\text{NaNO}_2$  (1,84 g, 26,86 mmol) tirpalas vandenyje (10 ml), ir reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 30 min. ir 25 °C temperatūroje - 1,5 val. Tada acto rūgštis neutralizuojama kietu  $\text{NaHCO}_3$  ir pridedama vandens (80 ml). Mišinys ekstrahuojamas EtOAc (2 x 100 ml), organiniai ekstraktai sumaišomi, plaunami sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinami ir nugarinami vakuume. Liekana chromatografuojama per silikagelį (eliuentas - 40 % EtOAc heksanuose), ir gaunamas produktas (4,05 g, bendra 8 stadijų išeiga 56 %).

BMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (s, 1H), 5,04-5,13 (m, 1H), 3,98 (dd, 1H,  $J_1 = 9,9$  Hz,  $J_2 = 8,4$  Hz), 3,84 (dd, 1H,  $J_1 = 10,2$  Hz,  $J_2 = 4,4$  Hz), 3,39 (dt, 1H,  $J_1 = 9,9$  Hz,

$J_2 = 4,8 \text{ Hz}$ ), 3,25 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,91 (dt, 1H,  $J_1 = 9,5 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 4,0 \text{ Hz}$ ), 2,68 (s, 3H), 2,22-2,6 (m, 2H).

**I dalis:** (S)-4-Chlor-1-(1-metoksimetil-3-metoksipropil)-6-metil-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridinas (2,0 g, 7 mmol) ir 2-chlor-4,6-dimetilanilinas (1,094 g, 7 mmol) ištirpinami sausame THF ir atšaldoma iki 0 °C ledo vonioje. Į šį tirpalą sulašinamas 1M natrio heksametildisilazido (16 ml, 16 mmol) tirpalas, ir šis tirpalas maišomas 0 °C temperatūroje 45 min. Tada jis skaldomas vandeniu (30 ml) ir mišinys paskirstomas tarp EtOAc ir vandens (20 ml). Šis organinis ekstraktas plaunamas sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinamas ( $\text{MgSO}_4$ ) ir nugarinamas vakuume. Liekana gryninama chromatografuojant per silikagelį (eliuentas - 40 % EtOAc heksanuose), ir perkristalinus iš heksanų gaunamas produktas (2,42 g, 85 %); lyd. temp. 108-109 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -32,38^\circ$  ( $c = 0,200 \text{ g/dl}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 99,6 % pagal chiralinę HPLC. Šis produktas buvo paverstas jo metansulfonato druska; lyd. temp. 98-100 °C (perkristalinus iš eterio/heksanų mišinio),  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -29,00^\circ$  ( $c = 0,200 \text{ g/dl}$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

#### 414A pavyzdys

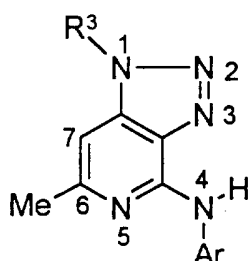
##### **(R,S)-*N*-(2-chlor-4,6-dimetilfenil)-6-metil-1-(1-metoksimetil-3-metoksipropil)-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*c*]piridin-4-aminas**

**A dalis:** (R,S)-2-Aminobutirolaktono hidrobromidas (8,0 g, 44 mmol) ir trifenilmetilchloridas (12,8 g, 46 mmol) suspenduojami sausame  $\text{CH}_3\text{CN}$  (80 ml) 25 °C temperatūroje. Į šią suspensiją sulašinamas  $\text{Et}_3\text{N}$  (13,6 ml, 100 mmol), reakcijos mišinys pamašomas 25 °C temperatūroje 4 val. ir paskirstomas tarp EtOAc (120 ml) ir vandens (50 ml). Organinis sluoksnis plaunamas vandeniu (50 ml), sočiu NaCl tirpalu (50 ml), džiovinamas ( $\text{MgSO}_4$ ) ir nugarinamas vakuume. Perkristalinus liekaną iš EtOAc/heksanų mišinio, gaunamas 2-trifenilmetilaminobutirolaktonas (10,5 g).

**B dalis:** Ličio aliuminio hidridas (1,4 g, 36 mmol) suspenduojamas sausame THF (50 ml) ir atšaldoma iki 0 °C ledo vonioje. Į šią suspensiją per 20 min. sulašinamas 2-trifenilmetilaminobutirolaktono (11 g, 31,9 mmol) tirpalas sausame THF (70 ml). Pabaigus lašinti, reakcijos mišinys maišomas 0 °C temperatūroje 1 val., 25 °C temperatūroje 3 val., reakcija stabdoma, pridedant iš eilės vandens (2 ml), 1N NaOH (2 ml), vėl vandens (3 ml), ir mišinys praskiedžiamas eteriu (150 ml). Iškritusios kietos medžiagos nufiltruojamos, ir vakuume sukonzentravus filtratą, gaunamas (R,S)-2-N-trifenilamino-1,4-butandiolis. Ši medžiaga naudojama tokioje pačioje sintezės schemoje, kuri aprašyta anksčiau chiralinės medžiagos atveju (414 pavyzdys, C-I dalys), ir gaunama raceminė medžiaga.

8 lentelėje išvardinti junginiai pagaminti 221-232, 259, 414 ir 414A pavyzdžiuose aprašytais metodais.

8 lentelė

**1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridinali**

| Pvz. Nr. | R <sup>3</sup>      | Ar                               | Lyd.temp.(°C) |
|----------|---------------------|----------------------------------|---------------|
| 415      | CH(Et) <sub>2</sub> | 4-Br-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph   | 191-192       |
| 416      | CH(Et) <sub>2</sub> | 2,6-(Me) <sub>2</sub> -4-SMe-Ph  | 172-173       |
| 417      | CH(Et) <sub>2</sub> | 2-Cl-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph   | 171-172       |
| 418      | CH(Et) <sub>2</sub> | 2,4-(Cl) <sub>2</sub> -6-Me-Ph   | 164-165       |
| 419      | CH(Et) <sub>2</sub> | 2,4-(Me) <sub>2</sub> -Ph        | 90-91         |
| 420      | CH(Et) <sub>2</sub> | 2-Me-4-OMe-Ph                    | 104-105       |
| 421      | CH(Et) <sub>2</sub> | 2-Br-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph   | 178-179       |
| 422      | CH(Et) <sub>2</sub> | 4-CN-2,6-(Cl) <sub>2</sub> -Ph   | 189-190       |
| 423      | CH(Et) <sub>2</sub> | 3-Br-2,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph | 156-157       |

|     |                                        |                                              |         |
|-----|----------------------------------------|----------------------------------------------|---------|
| 424 | CH(Et) <sub>2</sub>                    | 4-Br-2-SMe-Ph                                | 112-114 |
| 425 | CH(Et) <sub>2</sub>                    | 2-CN-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph                 | 181-183 |
| 426 | CH(Et) <sub>2</sub>                    | 2-Br-5-F-4-Me-Ph                             | 132-134 |
| 427 | CH(Et) <sub>2</sub>                    | 4-Br-5-F-2-Me-Ph                             | 115-116 |
| 428 | CH(Et) <sub>2</sub>                    | 2,4-Br <sub>2</sub> -Ph                      | 164-166 |
| 429 | CH(Et) <sub>2</sub>                    | 4-Ac-2-SMe-Ph                                | 142-144 |
| 430 | CH(Et) <sub>2</sub>                    | 4-Br-2-Cl-Ph                                 | 152-153 |
| 431 | CH(Et) <sub>2</sub>                    | 2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph                      | 134-135 |
| 432 | CH(Et) <sub>2</sub>                    | 2,4-Me <sub>2</sub> -6-SMe-Ph                | 135-136 |
| 433 | CH(Et) <sub>n</sub> -Pr                | 2,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph                  | 117-118 |
| 434 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 4-Br-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph               | 165-166 |
| 435 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 2-Cl-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph               | 126-127 |
| 436 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 3-Br-2,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph             | 117-118 |
| 437 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 2,4-(Cl) <sub>2</sub> -6-Me-Ph               | 131-134 |
| 438 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 2-Br-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph               | 127-128 |
| 439 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 4-Br-2-Cl-6-Me-Ph                            | 136-137 |
| 440 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 4-Br-2,6-(Cl) <sub>2</sub> -Ph               | 119-120 |
| 441 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 2,4-(Me) <sub>2</sub> -Ph                    | 76-77   |
| 442 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 4-MeO-2-Me-Ph                                | 76-77   |
| 443 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 2,4,5-(Me) <sub>3</sub> -Ph                  | 94-95   |
| 444 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 2-Cl-4,6-(OMe) <sub>2</sub> -Ph              | 167-168 |
| 445 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 2,4,5-(Cl) <sub>3</sub> -Ph                  | 151-152 |
| 446 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 2,5-(Cl) <sub>2</sub> -4-NO <sub>2</sub> -Ph | 157-158 |
| 447 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 2-CN-4,5-(OMe) <sub>2</sub> -Ph              | 162-163 |
| 448 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 2-Me-4,5-(OMe) <sub>2</sub> -Ph              | 118-119 |
| 449 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OMe              | 2,6-Cl <sub>2</sub> -4-OMe-Ph                | 136-137 |
| 450 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 4-Br-2-OMe-6-Me-Ph                           | 159-162 |
| 451 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 4-Br-5-F-2-Me-Ph                             | 111-113 |
| 452 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 2-CN-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph                 | 154-156 |
| 453 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 2-OMe-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph                | 115-116 |
| 454 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 2-Ac-4-Cl-6-Me-Ph                            | 127-129 |
| 455 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 2-Br-4,6-F <sub>2</sub> -Ph                  | 138-140 |

|     |                                        |                                              |            |
|-----|----------------------------------------|----------------------------------------------|------------|
| 456 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                    | 119-121    |
| 457 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 4-Br-2-SMe-Ph                                | 70-73      |
| 458 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 2,4-Br <sub>2</sub> -Ph                      | 119-120    |
| 459 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                    | 113-115    |
| 460 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                    | 113-115    |
| 461 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 2,4-Me <sub>2</sub> -6-SMe-Ph                | 104-106    |
| 462 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 4-Br-2-Me-Ph                                 | amorphinis |
| 463 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 4-I-2-Me-Ph                                  | 103-105    |
| 464 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 3-F-2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                | amorphinis |
| 465 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 4-Cl-2-Me-Ph                                 | 104-105    |
| 466 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 4-Br-2,6-F <sub>2</sub> -Ph                  | 138-140    |
| 467 | CH(Et)CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> | 4-Cl-2-CN-6-Me-Ph                            | 177-180    |
| 468 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 2,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph                  | 115-116    |
| 469 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 4-Br-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph               | 145-146    |
| 470 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 2,4-(Cl) <sub>2</sub> -6-Me-Ph               | 111-112    |
| 471 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 3-Br-2,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph             | 105-106    |
| 472 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 2,4,5-(Me) <sub>3</sub> -Ph                  | 110-111    |
| 473 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 2-Br-4-CH(Me) <sub>2</sub> -Ph               | 107-108    |
| 474 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 2-Br-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph               | 83-84      |
| 475 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 2,4-(Me) <sub>2</sub> -Ph                    | 72-73      |
| 476 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 4-MeO-2-Me-Ph                                | 65-67      |
| 477 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 4-GH(Me) <sub>2</sub> -Ph                    | alyva      |
| 478 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 2,5-Cl <sub>2</sub> -4N(Me) <sub>2</sub> -Ph | 110-111    |
| 479 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 2-Me-4,5-(OMe) <sub>2</sub> -Ph              | 111-112    |
| 480 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 4-Cl-2,5-(OMe) <sub>2</sub> -Ph              | 167-168    |
| 481 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 2-Cl-4,5-(Me) <sub>2</sub> -Ph               | 169-170    |
| 482 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 2,6-(Cl) <sub>2</sub> -4-OMe-Ph              | 145-146    |
| 483 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 4-t-Bu-2,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph             | 134-135    |
| 484 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 4-Cl-2-Me-5-NO <sub>2</sub> -Ph              | 163-164    |
| 485 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 4-Br-2-Cl-5-Me-Ph                            | 159-160    |
| 486 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 2-Cl-4-OMe-6-Me-Ph                           | 117-118    |
| 487 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>   | 4-Cl-2,5-Me <sub>2</sub> -Ph                 | 115-116    |

|     |                                                          |                                              |           |
|-----|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------|
| 488 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>                     | 2-Cl-4-CN-6-Me-Ph                            | 127-128   |
| 489 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>                     | 4-Br-2,6-(Et) <sub>2</sub> -Ph               | 168-169   |
| 490 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>                     | 4-Br-2-Cl-6-Me-Ph                            | 104-105   |
| 491 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>                     | 2-Cl-4,6-(OMe) <sub>2</sub> -Ph              | 139-140   |
| 492 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>                     | 2-Br-4,6-(OMe) <sub>2</sub> -Ph              | 155-156   |
| 493 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>                     | 5-Cl-4-NMe <sub>2</sub> -2-OMe-Ph            | 110-111   |
| 494 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>                     | 2,4-(Cl) <sub>2</sub> -5-CF <sub>3</sub> -Ph | 162-163   |
| 495 | CH(CH <sub>2</sub> OMe) <sub>2</sub>                     | 4-Cl-2-OMe-5-CF <sub>3</sub> -Ph             | 161-162   |
| 496 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 4-Cl-2-Et-6-Me-Ph                            | 101-103   |
| 497 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2-F-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph                  | 172-174   |
| 498 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2,4-Me <sub>2</sub> -6-SMe-Ph                | 147-148   |
| 499 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2-Br-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph                 | 144-147   |
| 500 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 4-Cl-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph                 | 97-100    |
| 501 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 4-Br-2-Et-6-Me-Ph                            | 111-113   |
| 502 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                    | 115-116   |
| 503 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph                 | amorfinis |
| 504 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 4-Br-2-OMe-6-Me-Ph                           | 131-133   |
| 505 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2-Cl-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph                 | 127-129   |
| 506 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2-I-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph                  | 150-152   |
| 507 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2-Cl-4-I-6-Me-Ph                             | 119-120   |
| 508 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 3-F-2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                | amorfinis |
| 509 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2-Cl-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph                 | 127-129   |
| 510 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2-Cl-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph                 | 108-109   |
| 511 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2-Br-6-F-4-Me-Ph                             | 150-152   |
| 512 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2-Cl-5-F-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph             | 107-108   |
| 513 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 3-F-2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                | 117-119   |
| 514 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 3-F-2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph                | 117-119   |
| 515 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2-Cl-5-F-4,6-Me <sub>2</sub> -Ph             | 107-109   |
| 516 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph                 | -         |
| 517 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 4-Br-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph                 | amorfinis |
| 518 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2,4,5-Me <sub>3</sub> -Ph                    | alyva     |
| 519 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OMe | 2,4,5-Me <sub>3</sub> -Ph                    | alyva     |

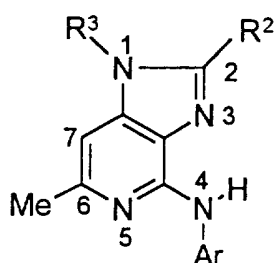
|     |                                                          |                                |         |
|-----|----------------------------------------------------------|--------------------------------|---------|
| 520 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> OMe | 2,4,6-Me <sub>3</sub> -Ph      | 128-130 |
| 521 | CH(CH <sub>2</sub> OMe)C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> OMe | 4-Cl-2,6-Me <sub>2</sub> -Ph   | 114-115 |
| 522 | CH(Bz)CH <sub>2</sub> OMe                                | 2,4,6-(Me) <sub>3</sub> -Ph    | 55-57   |
| 523 | CH(Bz)CH <sub>2</sub> OMe                                | 2,4-(Cl) <sub>2</sub> -6-Me-Ph | 64-65   |

Pastaba: (+), (-), (R) arba (S) reiškia atitinkamus izomerus.

9 lentelėje išvardinti junginiai pagaminti 209-211 pavyzdžiuose aprašytais metodais, naudojant tarpinį junginį, aprašytą 259 pavyzdžio G dalyje.

9 lentelė

**1H-imidazo[4,5-c]piridinai**



| Pvz.<br>Nr. | Ar                             | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup>                                     | Lyd.temp.(°C) |
|-------------|--------------------------------|----------------|----------------------------------------------------|---------------|
| 524         | 2-Cl-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | H              | CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 129-130       |
| 525         | 2-Cl-4,6-(Me) <sub>2</sub> -Ph | Me             | CH(CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> | 156-157       |

**526 pavyzdys**

Šis pavyzdys iliustruoja alternatyvų 32 junginio gavimo būdą.

**A dalis: (±)-1-Metoksi-2-būtanolmetansulfonatas (1).** Į 1-metoksi-2-butanolio (52,08 g, 57,23 ml, 0,5 mol) ir Et<sub>3</sub>N (108,2 ml, 0,75 mol, 1,5 ekv.) tirpalą CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) 0 °C temperatūroje N<sub>2</sub> atmosferoje sulašinamas metansulfonilchloridas (68,73 g, 46,44 ml, 0,6 mol, 1,2 ekv.). Reakcijos mišinys sušildomas iki 25 °C ir maišomas 25 °C temperatūroje dar 4 val., po to skaldomas H<sub>2</sub>O (300 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 ml). Sumaišyti CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ekstraktai plaunami H<sub>2</sub>O (2 x 200 ml) ir sočiu vandeniniu NaCl (200 ml), džiovinami (MgSO<sub>4</sub>) ir

sukoncentruojami vakuume. Gerai išdžiovinus liekaną vakuume, gaunamas gelsvos alyvos pavidalo norimas metansulfonatas **1** (85-90,0 g, teoriškai 91 g, 93-98 %), kuris yra pakankamai grynas ir yra naudojamas kitoje reakcijoje negrynintas.

Analitiškai grynas **1** junginio mėginys gautas po chromatografijos per silikagelio kolonėlę; šis mėginys yra bespalvė alyva.

**B dalis: (±)-1-Metoksi-2-butilazidas (2).** Negryninto metansulfonato **1** (90,0 g, 0,495 mol) tirpalas DMF (500 ml) 25 °C temperatūroje N<sub>2</sub> atmosferoje veikiamas NaN<sub>3</sub> (48,22 g, 0,74 mol, 1,5 ekv.). Gautas reakcijos mišinys maišant šildomas 55-60 °C temperatūroje 6-8 val., o po to skaldomas H<sub>2</sub>O (500 ml). Tada gelsvas tirpalas ekstrahuojamas EtOAc arba Et<sub>2</sub>O (4 x 200 ml). Sumaišyti EtOAc (arba Et<sub>2</sub>O) ekstraktai plaunami H<sub>2</sub>O (3 x 500 ml), džiovinami (MgSO<sub>4</sub>) ir sukoncentruojami vakuume. Rasta, kad likusiame tirpale yra norimas azidas **2** (60,3 g, teoriškai 64,5 g, 94 %), kuris yra pakankamai grynas ir yra naudojamas kitoje reakcijoje negrynintas.

Analitiškai grynas **2** junginio mėginys gautas po chromatografijos per SiO<sub>2</sub> kolonėlę, šis mėginys yra bespalvis skystis, turintis žemą virimo temperatūrą.

**C dalis: (±)-4-Amino-5-karbamoil-1-(1-metoksi-2-)butil-1H-1,2,3-triazolas (3).** Cianoacetamido (46,5 g, 0,553 mol, 1,2 ekv.) suspensija absoliučiam EtOH (200 ml) 25 °C temperatūroje N<sub>2</sub> atmosferoje veikiama EtONa (62,73 g, 0,922 mol, 2,0 ekv.), ir gautas mišinys N<sub>2</sub> atmosferoje pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 15 min. Tada atšaldytas mišinys veikiamas 1-metoksi-2-butilazido **2** (59,5 g, 0,467 mol) tirpalu Et<sub>2</sub>O, ir mišinys dar praskiedžiamas EtOH (260 ml) 25 °C temperatūroje. Gautas reakcijos mišinys maišant virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6-8 val, po to atšaldomas iki kambario temperatūros. Tirpiklis nugarinamas vakuume, ir liekana veikiama H<sub>2</sub>O (300 ml) ir EtOAc (300 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc (5 x 100 ml). Sumaišyti EtOAc ekstraktai plaunami sočiu vandeniniu NaCl (50 ml), džiovinami ir sukoncentruojami vakuume.

Likusi geltona kieta medžiaga perkristalinama iš MeOH (100-150 ml), ir gaunamas norimas 1,2,3-triazolas **3** (70,7 g, teoriškai 98,2 g, 72 %), kuris yra balti kristalai.

**D dalis: (±)-9-(1-Metoksi-2-)butil-2-metil-8-azaadeninas (4).** A metodas: Junginio **3** (10,65 g, 0,05 mol) tirpalas absoliučiam EtOH (50 ml) 25 °C temperatūroje N<sub>2</sub> atmosferoje veikiamas EtONa (6,8 g, 0,1 mol, 2,1 ekv.) ir EtOAc (8,8 g, 10,0 ml, 0,5 mol, 10 ekv.), ir gautas reakcijos mišinys maišant virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6-8 val., po to skaldomas H<sub>2</sub>O (50 ml). Tirpalas sukonzentruojamas vakuume, norint pašalinti didžiąją dalį EtOH. Liekana veikama H<sub>2</sub>O (50 ml), parūgštinama konc. HCl (pH 6-7), ir ekstrahuojama EtOAc (5 x 50 ml). Sumaišyti EtOAc ekstraktai plaunami sočiu vandeniniu NaCl (20 ml), džiovinami (MgSO<sub>4</sub>) ir sukonzentruojami vakuume. Likusi gelsva kieta medžiaga perkristalinama iš 80 % EtOAc-heksano arba EtOH, ir gaunamas 8-azaadeninas **4** (8,4 g, teoriškai 11,85 g, 71 %), kuris yra balti kristalai.

B metodas: Cianoacetamido (47,1 g, 0,561 mol, 1,2 ekv.) suspensija absoliučiam EtOH (200 ml) 25 °C temperatūroje N<sub>2</sub> atmosferoje veikama EtONa (95,3 g, 1,4 mol, 3,0 ekv.), ir gautas mišinys N<sub>2</sub> atmosferoje pavirinamas su grįžtamu šaldytuvu 15 min. Tada atšaldytas mišinys veikiamas 1-metoksi-2-butilazido **2** (60,3 g, 0,467 mol) tirpalu EtOAc (arba Et<sub>2</sub>O) absoliučiam EtOH (170 ml) 25 °C temperatūroje, ir gautas reakcijos mišinys maišant virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4-6 val., po to atšaldomas iki kambario temperatūros. Į reakcijos mišinį pridedama EtOAc (120 ml) ir gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu dar 6-10 val. Atšaldytas reakcijos mišinys veikiamas H<sub>2</sub>O (200 ml), ir norint pašalinti didžiąją dalį EtOH tirpalas koncentruojamas vakuume. Liekana veikama H<sub>2</sub>O (100 ml), parūgštinama konc. HCl (pH 6-7), ir ekstrahuojama EtOAc (6 x 150 ml). Sumaišyti EtOAc ekstraktai plaunami sočiu vandeniniu NaCl (100 ml), džiovinami (MgSO<sub>4</sub>) ir sukonzentruojami vakuume. Likusi gelsva kieta medžiaga perkristalinama iš 80 % EtOAc-heksano arba EtOH, ir gaunamas 8-

azaadeninas **4** (70,8 g, teoriškai 110,7 g, 64 % dviems stadijoms), kuris yra balti kristalai.

**E dalis: (±)-4-Chlor-(1-metoksi-2-)butil-2-metil-8-azaadeninas (5).**

A metodas: Junginio **4** (6,78 g, 0,017 mol) tirpalas POCl<sub>3</sub> (30 ml) virinamas su grįžtamu šaldytuvu 3 val. POCl<sub>3</sub> perteklius nugarinamas vakuume, o liekana veikiama H<sub>2</sub>O (50 ml) ir EtOAc (50 ml). Atskiriami sluoksniai, ir vandeninis sluoksnis ekstrahuojamas EtOAc (3 x 50 ml). Sumaišyti EtOAc ekstraktai plaunami H<sub>2</sub>O (2 x 50 ml) ir sočiu vandeniniu NaCl (30 ml), džiovinami (MgSO<sub>4</sub>) ir sukonzentruojami vakuume. Po sparčiosios chromatografijos (SiO<sub>2</sub>, gradientinis eliuavimas 10-20 % EtOAc heksane) gaunamas **5** (6,65 g, teoriškai 7,30 g, 91 %), kuris yra bespalvė alyva, sukietėjanti laikant vakuume.

B metodas: Junginio **4** (170 mg, 0,72 mmol) tirpalas 25 °C temperatūroje N<sub>2</sub> atmosferoje veikiamas POCl<sub>3</sub> (2 ml) ir *N,N*-dietilanilinu (0,5 ml), ir gautas mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu 4-6 val. POCl<sub>3</sub> perteklius nugarinamas vakuume, o liekana gryninama sparčiosios chromatografijos metodu (SiO<sub>2</sub>, gradientinis eliuavimas 10-20 % EtOAc heksane), ir gaunamas **5** (159 mg, teoriškai 184 mg, 86 %), kuris yra bespalvė alyva, sukietėjanti vakuume. B metodu gautas produktas visais palyginimo atžvilgiais yra identiškas A metodu gautam produktui.

**F dalis: (±)-1-(1-Metoksi-2-)butil-2-metil-4-[(2,4,6-trimetil)fenil]-amino-8-azaadeninas (6).**

Junginio **5** (7,0 g, 0,0274 mol) tirpalas toluene (50 ml) 25 °C temperatūroje N<sub>2</sub> atmosferoje veikiamas 2,4,6-trimetilfenilaminu (8,1 g, 0,06 mol, 2,2 ekv.). Gautas reakcijos mišinys N<sub>2</sub> atmosferoje virinamas su grįžtamu šaldytuvu 6-8 val. Nufiltruojama balta kieta medžiaga (2,4,6-trimetilanilino HCl druska), ir ši medžiaga perplaunama toluenu (10-20 ml). Filtratas sukonzentruojamas vakuume. Perkristalinus likusią gelsvą kieta medžiagą iš 30 % EtOAc heksane, gaunamas norimas junginys **6** (7,9 g, teoriškai 9,7 g, 81 %), kuris yra balti kristalai.

## JUNGINIŲ PANAUDOJIMAS

**CRF-R1 receptoriaus surišimo bandymas biologinio aktyvumo įvertinimui**

Toliau aprašomas ląstelių membranų, turinčių klonuotus žmogaus CRF-R1 receptorių, skirtų panaudoti standartiniame surišimo bandyme, išskyrimas, bei pats bandymas.

Informacinė RNR buvo išskirta iš žmogaus hipokampo. Ši iRNR buvo atvirkščiai transkribuota naudojant oligo (dt) 12-18, o koduojanti sritis buvo amplifikuota PCR nuo startinio iki stop-kodono. Gautas PCR fragmentas buvo klonuotas į pGEMV EcoRV vietą, iš kurio buvo išpjautas įstatytas fragmentas, panaudojant XhoI + XbaI, ir klonuotas į pm3ar vektoriaus (kuris turi CMV promotorių, SV40 "t" brendimo ir ankstyvojo poliA signalus, Epštieno-Baro viruso replikacijos pradžią ir atsparumo higromicinui markerį) XhoI + XbaI vietas. Gautas ekspresijos vektorius, pavadintas phCRFR, buvo transfekuotas 293EBNA ląstelėse, ir atrinktos išlaikančios episomą ląstelės, esant 400 µM higromicino. Ląstelės, išgyvenusios higromicine 4 selekcijos savaites, buvo sumaišytos, adaptuotos augimui suspensijoje ir panaudotos membranų, skirtų žemiau aprašytam bandymui, generavimui. Po to atskiros porcijos, kuriose yra apie  $1 \times 10^8$  suspenduotų ląstelių, buvo centrifuguojamos, gaunant ląstelių nuosėdas, ir šios nuosėdos užšaldomos.

Surišimo bandymui ankščiau aprašytos užšaldytos nuosėdos, turinčios transfekuotas hCRFR1 receptoriais 293EBNA ląsteles, homogenizuojamos 10 ml ledu atšaldyto audinių buferio (50 mM HEPES buferis, pH 7,0, kuriame yra 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM EGTA, 1 µg/l aprotinino, 1 µg/l leupeptino ir 1 µg/l pepstatino). Šis homogenatas centrifuguojamas, esant 40000 x g, 12 min., ir gautos nuosėdos rehomogenizuojamos 10 ml audinių buferio. Po dar vieno 12 min. trunkančio centrifugavimo, esant 40000 x g, nuosėdos resuspenduojamos taip, kad baltymo koncentracija būtų 360 µg/ml, ir šis homogenatas naudojamas bandyme.

Surišimo bandymas vykdomas 96 duobučių plokštelėse, kurių kiekvienos duobutės talpa yra 300 µl. Į kiekvieną duobutę įpilama 50 µl tam

tikros koncentracijos tiriamojo vaisto tirpalo (galutinės vaistų koncentracijos yra  $10^{-10}$  -  $10^{-5}$  M ribose), 100  $\mu$ l  $^{125}$ I-avies-CRF ( $^{125}$ I-o-CRF) (galutinė koncentracija 150 pM) ir 150  $\mu$ l ankščiau aprašyto ląstelių homogenato. Tada plokštelės inkubuojamos kambario temperatūroje 2 val., inkubatas nufiltruojamas per GF/F filtrus (prieš tai išmirkytus 0,3 % polietilenimine), naudojant atitinkamą ląstelių surinktuvą. Filtrai 2 kartus perplaunami ledu atšaldytu bandymo buferiu, po to išimami atskiri filtrai ir matuojamas jų radioaktyvumas gama skaitikliu.

$^{125}$ I-o-CRF surišimo su ląstelių membranomis inhibicijos kreivės, esant įvairiems tiriamojo vaisto praskiedimams, analizuojamos pagal iteracinę kreivės aproksimacijos programą LIGAND [P.J. Munson and D. Rodbard, *Anal. Biochem.* 107:220 (1980)], duodančią inhibicijos  $K_i$  reikšmes, kurios naudojamos biologinio aktyvumo įvertinimui.

Laikoma, kad junginys yra aktyvus, jeigu jo CRF inhibicijos  $K_i$  reikšmė yra mažesnė nei 10000 nM.

### CRF stimuliuotos adeninciklazės aktyvumo inhibavimas

CRF stimuliuotos adeninciklazės aktyvumo inhibavimas buvo atliktas taip, kaip aprašė G.Battaglia et al. *Synapse* 1:572 (1987). Trumpai tariant, bandymai buvo atliekami 37 °C temperatūroje 10 min. 200 ml buferio, turinčio 100 mM Tris-HCl (pH 7,4 37 °C temperatūroje), 10 mM  $MgCl_2$ , 0,4 mM EGTA, 0,1 % BSA, 1 mM izobutilmetilksantino (IBMX), 250 vienetų/ml fosfokreatinkinazės, 5 mM kreatinfosfato, 100 mM guanozin-5'-trifosfato, 100 nM oCRF, antagonistinių peptidų (koncentracijų intervalas  $10^{-9}$ - $10^{-6}$  M) ir 0,8 mg pradinio audinio drėgnos masės (apie 40-60 mg baltymo). Reakcijos buvo inicijuojamos, pridedant 1 mM ATP/ $^{32}$ P]ATP (apie 2-4 mCi/mėgintuvėliui) ir sustabdomos, pridedant 100 ml 50 mM Tris-HCl, 45 mM ATP ir 2 % natrio dodecilsulfato. Norint kontroliuoti cAMP regeneraciją, į kiekvieną mėgintuvėlį prieš atskyrimą buvo pridedamas 1  $\mu$ l [ $^3$ H]cAMP (apie 40000 dpm). [ $^{32}$ P]cAMP buvo atskiriamas nuo [ $^{32}$ P]ATP, eliuojant iš pradžių

per Dowex, o po to per aliuminio oksido kolonėles. Visą laiką regeneracija buvo didesnė už 80 %.

Šiame bandyme buvo tirti kai kurie šio išradimo junginiai ir nustatyta, kad jie yra aktyvūs.

### **Biologiniai bandymai *in vivo***

Šio išradimo junginių aktyvumas *in vivo* gali būti nustatomas, naudojant bet kurį iš biologinių bandymų, priimtų ir prieinamų šios srities specialistams. Tokių bandymų iliustracijos apima "akustinio išgąsdinimo testą", "lipimo laiptais testą" ir "chroniško vartojimo testą". Šie ir kiti modeliai, tinkantys šio išradimo junginių ištyrimui, aprašyti C.W. Berridge and A.J. Dunn *Brain Research Reviews* 15:71 (1990).

Junginių biologiniai tyrimai gali būti atliekami su bet kokių rūšių graužikais arba smulkiaisiais žinduoliais. Nemanoma, kad tokių bandymų atskleidimas apriboja išradimą.

Šio išradimo junginiai tinka gydymui sutrikimų, susijusių su nenormaliais kortikotropiną išlaisvinančio faktoriaus kiekiais pacientų, kankinamų depresijos, afektinės psichozės ir/arba nerimo, organizmuose.

Šio išradimo junginius tokių sutrikimų gydymui galima naudoti bet kokiais būdais, kurie įgalina veikliojo agento kontaktą su šio agento poveikio vieta žinduolio organizme. Junginiai gali būti vartojami bet kokiais įprastais vaistų vartojimo būdais, arba kaip atskiras terapinis agentas, arba terapinių agentų kombinacijoje. Jie gali būti vartojami vieni, bet paprastai jie vartojami su farmaciniu nešikliu, pasirenkamu remiantis norimu vartojimo būdu ir standartine farmacine praktika.

Vartojamos dozės gali keistis priklausomai nuo panaudojimo ir žinomų faktorių, tokių kaip konkretaus agento farmakodinaminis charakteris ir jo vartojimo būdas, recipiento amžius, svoris ir sveikatos stovis, simptomų prigimtis ir laipsnis, mišraus gydymo rūšis, gydymo dažnis ir pageidautinas efektas. Naudojant minėtų ligų arba būklių gydymui, šio išradimo junginiai gali būti skiriami kasdien nuo 0,002 iki 200 mg veikliojo ingrediento

kilogramui kūno svorio dozėmis. Paprastai 0,01-10 mg/kg dozė, padalinta atskiromis dozėmis 1-4 kartus per dieną, arba prailguoto veikimo vaistinės formos yra efektyvios ir duoda norimą farmakologinį efektą.

Tinkamos vartojimui dozuotos formos (kompozicijos) turi nuo 1 mg iki 100 mg veikliojo ingrediento dozuotame vienetu. Šiose farmacinėse kompozicijose veikliojo ingrediento kiekis sudaro maždaug 0,5-95 masės %, skaičiuojant nuo bendos kompozicijos masės.

Veiklusis ingredientas gali būti vartojamas peroraliniu būdu kietose dozuotose formose, tokiose kaip kapsulės, tabletės ir milteliai; arba skystose formose, tokiose kaip eleksyrai, sirupai ir/arba suspensijos. Šio išradimo junginius galima vartoti ir parenteriniu būdu steriliose skystose dozuotose formose.

Gali būti naudojamos želatinos kapsulės, kuriose yra veiklusis ingredientas ir tinkamas nešiklis, toks kaip (bet jais neapsiribojama) laktozė, krakmolai, magnio stearatas, stearino rūgštis arba celiuliozės dariniai. Panašūs skiedikliai gali būti naudojami ir presuotoms tabletėms pagaminti. Ir tabletės, ir kapsulės gali būti pagaminamos kaip prailguoto veikimo produktai, užtikrinantys nepertraukiamą vaisto išskyrimą per tam tikrą laiką. Presuotos tabletės gali būti padengtos cukrumi arba plėvele, norint paslėpti nemalonų skonį arba apsaugoti veikliuosius ingredientus nuo atmosferos poveikio, arba gauti selektyvų tablečių suirimą virškinimo trakte.

Skystose peroralinio vartojimo dozuotose formose gali būti spalvą ir skonį suteikiančių agentų, kad jos būtų labiau priimtinos pacientui.

Bendru atveju, tinkamais nešikliais parenteriniam tirpalams yra vanduo, farmaciškai tinkami aliejai, fiziologinis tirpalas, vandeniniai dekstrozės (gliukozės) ir giminingų cukrų tirpalai ir glikoliai, tokie kaip propilenglikolis arba polietilenglikolis. Geriausia, kai parenteriniam vartojimui skirtame tirpale yra vandenyje tirpi veikliojo ingrediento druska, tinkamas stabilizavimo agentas ir, jeigu reikia, buferinės medžiagos. Tinkamais stabilizavimo agentais yra antioksidantai, tokie kaip natrio-vandenilio sulfatas, natrio sulfatas arba askorbo rūgštis, tiek vieni, tiek ir jų mišiniai. Taip pat naudojama citrinos rūgštis ir jos druskos, bei EDTA. Be to, parenteriniuose

tirpaluose gali būti apsauginių medžiagų, tokių kaip benzalkonio chloridas, metil- arba propil-parabenas ir chlorbutanolis.

Tinkami farmaciniai nešikliai yra aprašyti "Remington's Pharmaceutical Sciences", A. Osol, kuris yra standartinis šios srities literatūros šaltinis.

Tinkamas šio išradimo junginių vartojimui farmacinės dozuotas formas iliustruoja toliau duodami pavyzdžiai:

#### Kapsulės

Daug kapsulių gaminama užpildant susidedančias iš dviejų dalių kietas želatinos kapsules, kad kiekvienoje iš jų būtų 100 mg veikliojo ingrediento miltelių, 150 mg laktozės, 50 mg celiuliozės ir 6 mg magnio stearato.

#### Minkštos želatinos kapsulės

Pagaminamas veikliojo ingrediento mišinys maistiniame aliejuje, tokiame kaip sojos pupelių, medvilnės sėklų arba alyvų aliejus ir suleidžiamas siurbliu į želatiną, pagaminant minkštas želatinos kapsules, turinčias 100 mg veikliojo ingrediento. Kapsulės plaunamos ir išdžiovinamos.

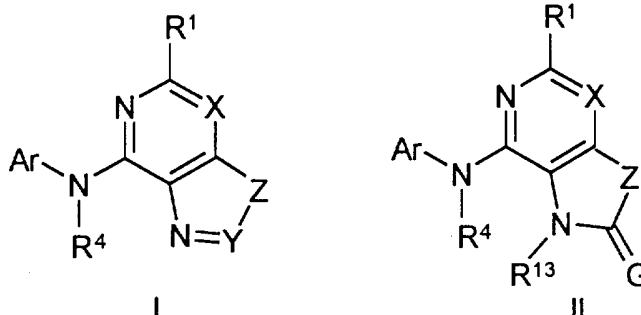
#### Tabletės

Daug tablečių gaminama įprastais būdais taip, kad dozuotame vienetė būtų 100 mg veikliojo ingrediento, 0,2 mg koloidinio silicio dioksido, 5 mg magnio stearato, 275 mg mikrokristalinės celiuliozės, 11 mg krakmolo ir 98,8 mg laktozės. Gali būti uždedamos reikiamos dangos, suteikiančios malonų skonį arba uždelstą adsorbiciją.

Šio išradimo junginiai taip pat gali būti naudojami kaip reagentai arba standartai neurologinės funkcijos, disfunkcijos ir ligos biocheminiams tyrimams.

## IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. CRF antagonistas, kurio formulė I arba formulė II:



arba jo farmaciškai tinkama druska, arba jo provaisto forma, kuriose:

- X yra N arba CR<sup>1</sup>;
- Y yra N arba CR<sup>2</sup>;
- Z yra NR<sup>3</sup>, O arba S(O)<sub>n</sub>;
- G yra O arba S;
- Ar yra fenilas, naftilas, piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, chinolinilas, izochinolinilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, benzofuranilas, benzotienilas, benztiazolilas, izoksazolilas arba pirazolilas, ir kiekvienoje iš šių grupių, kaip pakaitai, gali būti nuo 1 iki 5 R<sup>5</sup> grupių;
- R<sup>1</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenilas, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkinilas, halogenas, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, -OR<sup>11</sup>, SH arba -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>;
- R<sup>2</sup> yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas, halogenas, CN, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, -OR<sup>7</sup>, SH arba -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>;
- R<sup>3</sup> yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkenilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkinilas, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkilas arba C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkilas, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilo, halogeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilo, cianogrupės, -OR<sup>7</sup>, SH, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>13</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, -N(COR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, arilo, heteroarilo ir heterociklilo, kur arile, heteroarile arba heterociklile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilo,

C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilo, halogeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilo, cianogrupės, -OR<sup>7</sup>, SH, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>13</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, -N(COR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ir -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

R<sup>4</sup> yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, alilas arba propargilas, ir C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkile, alile arba propargile, kaip pakaitas, gali būti C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alkilas, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkile, kaip pakaitas, gali būti -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup> arba -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;

R<sup>5</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkenilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkinilas, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkilas, -NO<sub>2</sub>, halogenas, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CO(NOR<sup>9</sup>)R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> arba -S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>, kur C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkile, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkenile, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkinile, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkile ir C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilo, -NO<sub>2</sub>, halogeno, -CN, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CO(NOR<sup>9</sup>)R<sup>7</sup> arba -S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> ir R<sup>7</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alkoksialkilas, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkilas, arilas, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-; arba NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N-metilpiperazinas, morfolinas arba tiomorfolinas;

R<sup>8</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H arba C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas;

R<sup>9</sup> ir R<sup>10</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilo arba C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilo;

R<sup>11</sup> yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas arba C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas;

R<sup>12</sup> yra C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas arba C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas;

R<sup>13</sup> yra C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alkoksialkilas, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkilas, arilas, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-;

arilas yra fenilas arba naftilas, ir juose gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilo, halogeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilo, cianogrupės, -OR<sup>7</sup>, SH, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>13</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, -N(COR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>,

$-NR^6R^7$  ir  $-CONR^6R^7$ ;

heteroarilas yra piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, chinolinilas, izochinolinilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, benzofuranilas, benzotienilas, benzotiazolilas, izoksazolilas, pirazolilas, triazolilas, tetrazolilas arba indazolilas, ir kiekvienne iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_6$ -alkilo,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ , SH,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$  ir  $-CONR^6R^7$ ;

heterociklilas yra sotas arba dalinai sotas heteroarilas, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_6$ -alkilo,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ , SH,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$  ir  $-CONR^6R^7$ ;

n nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra 0, 1 arba 2;  
su sąlyga, kad  $R^4$  I formulėje yra ne H:

(a) kai X yra N, Y yra N, Z yra  $NR^3$ ,  $R^1$  yra H,  $R^3$  yra H arba benzilas, o Ar yra p-metilfenilas;

(b) kai X yra N, Y yra N, Z yra  $NR^3$ ,  $R^1$  yra butilas,  $R^3$  yra benzilas, o Ar yra fenilas;

(c) kai X yra N, Y yra CH, Z yra  $NR^3$ ,  $R^3$  yra metilas,  $R^1$  yra H, o Ar yra fenilas arba 2-fluorfenilas;

(d) kai X yra N, Y yra CH, Z yra  $NR^3$ ,  $R^3$  yra metilas,  $R^1$  yra Cl, o Ar yra fenilas;

(e) kai X yra N, Y yra CH, Z yra  $NR^3$ ,  $R^1$  yra Cl,  $R^3$  yra benzilas, o Ar yra fenilas arba pakeistas fenilas;

(f) kai X yra N, Y yra CH, Z yra  $NR^3$ ,  $R^3$  yra p-metilbenzilas, o Ar yra fenilas;

(g) kai X yra N, Y yra  $CR^2$ , Z yra  $NR^3$ ,  $R^2$  yra  $CH_3$ ,  $R^3$  yra H, o Ar yra fenilas arba fenilas, kuriame kaip pakaitai yra metilas, etilas, izopropilas, fluoras arba chloras;

(h) kai X yra N, Y yra N, Z yra  $\text{NR}^3$ ,  $\text{R}^3$  yra ciklopropilmetilas,  $\text{R}^1$  yra H, o Ar yra 2-brom-4-izopropilfenilas arba

(i) kai X yra N, Y yra N, Z yra S,  $\text{R}^1$  yra H, o Ar yra 2-brom-4-izopropilfenilas.

2. CRF antagonistas, jo farmaciškai tinkama druska arba jo provaisto forma pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose:

X yra N arba  $\text{CR}^1$ ;

Y yra N arba  $\text{CR}^2$ ;

Z yra  $\text{NR}^3$ , O arba  $\text{S(O)}_n$ ;

G yra O arba S;

Ar yra fenilas arba piridilas, kuriuose kaip pakaitai gali būti nuo 1 iki 3  $\text{R}^5$  grupių;

$\text{R}^1$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas, halogenas, CN,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilas,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{OR}^{11}$  arba  $-\text{S(O)}_n\text{R}^{12}$ ;

$\text{R}^2$  yra H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilas, halogenas, CN,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilas,  $-\text{OR}^7$  arba  $-\text{S(O)}_n\text{R}^{12}$ ;

$\text{R}^3$  yra H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -alkilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -alkenilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -alkinilas,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -cikloalkilas arba  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{12}$ -cikloalkilalkilas, ir kiekviena iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkilo,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{S(O)}_n\text{R}^{13}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ , arilo ir heteroarilo, kur arile arba heteroarile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilo, halogeno, cianogrupės,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{S(O)}_n\text{R}^7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^7$  ir  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ;

$\text{R}^4$  yra H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas, alilas arba propargilas;

$\text{R}^5$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -alkenilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -alkinilas,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilas,  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{12}$ -cikloalkilalkilas,  $-\text{NO}_2$ , halogenas,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilas,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{CO(NOR}^9\text{)R}^7$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^7$  arba  $-\text{S(O)}_n\text{R}^7$ , kur  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkile,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -alkenile,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ -alkinile,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkile,  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{12}$ -cikloalkilalkile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš

$C_1$ - $C_4$ - alkilo,  $-NO_2$ , halogeno,  $-CN$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-OR^7$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-CO(NOR^9)R^7$  arba  $-S(O)_nR^7$ ;

$R^6$  ir  $R^7$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $C_2$ - $C_8$ -alkoksialkilas,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas,  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkilas, arilas, aril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-; arba  $NR^6R^7$  yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N-metilpiperazinas, morfolinas arba tiomorfolinas;

$R^8$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra  $H$  arba  $C_1$ - $C_4$ -alkilas;

$R^9$  ir  $R^{10}$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkilo arba  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo;

$R^{11}$  yra  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas arba  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas;

$R^{12}$  yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas arba  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas;

$R^{13}$  yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $C_2$ - $C_8$ -alkoksialkilas,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas,  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkilas, arilas, aril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-;

arilas yra fenilas arba naftilas, ir juose gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_4$ -alkilo, halogeno, cianogrupės,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^{12}$ ,  $-CO_2R^8$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{12}$  ir  $-NR^6R^7$ ;

heteroarilas yra piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, izoksazolilas, pirazolilas, triazolilas, tetrazolilas arba indazolilas, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_4$ -alkilo, halogeno, cianogrupės,  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^{12}$ ,  $-CO_2R^8$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{12}$  ir  $-NR^6R^7$ ;

$n$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra 0, 1 arba 2.

3. CRF antagonistas pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš grupės, susidedančios iš:

N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-5-metil-3-propil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,

N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-N-etil-5-metil-3-propil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,

N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-butil-N-etil-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-(ciklopropilmetil)-N-etil-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2-brom-4-(1-metil)etilfenil]-5-metil-3-[(1-metoksimetil)-2-metoksietil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-(2-metoksietil)-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-N-etil-3-(2-metoksietil)-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-N-etil-3-(3-metoksipropil)-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-N-etil-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(S)-N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-(1-metoksimetil)-2-feniletil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(S)-metil-7-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-5-metil-a-2-(metiltio)etil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-acetato,  
(+/-)-N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-etilpentil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-N-etil-3-[1-etilpentil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-propilbutil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-butilpentil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-etilbutil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-7-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-5-metil-a-propil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-3-etanolio,

N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-etilpropil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-N-etil-3-[1-etilpropil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-(2-brom-4,6-dimetilfenil)-5-metil-3-[1-propilbutil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
5-metil-N-[4-(1-metiletil-2-(metiltio)fenil]-3-[1-propilbutil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2-brom-4-(trifluormetil)fenil]-5-metil-3-[1-propilbutil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2-brom-4,6-(dimetoksi)fenil]-5-metil-3-[1-propilbutil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2,6-dimetil-4-(metiltio)fenil]-5-metil-3-[1-propilbutil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-(4-acetil-2-bromfenil)-3-[1-etilpropil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-N-(4-acetil-2-bromfenil)-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-N-(4-brom-2,6-dimetilfenil)-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-N-[2,6-dimetil-4-(metiltio)fenil]-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-N-(2-brom-4,6-dimetoksifenil)-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-N-(2-chlor-4,6-dimetoksifenil)-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-N-etil-3-[1-(1-metoksi-metil)propil]-5-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
3-[1-(1-etil)propil]-5-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,

(+/-)-3-[1-(1-etil)butil]-5-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-3-[1-(1-etil)pentil]-5-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
5-metil-3-[1-(1-propilbutil)-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
3-(2-metoksietil)-5-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-etil-3-(2-metoksietil)-5-metil-N-(2,4,6-trimetilfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-(2-metil-4-bromfenil)-3-[1-(1-propil)butil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-3-[1-(1-etil)butil]-5-metil-N-(2-metil-4-bromfenil)-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-N-(4-brom-2-metilfenil)-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-3-[1-(1-etil)pentil]-5-metil-N-[2,4,6-trimetil]-3-piridil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-N-etil-3-[1-(1-etil)pentil]-5-metil-N-[2,4,6-trimetil]-3-piridil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-3-[1-(1-etil)butil]-5-metil-N-[(2,4,6-trimetil)-3-piridil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-etil-3-[1-(1-etil)butil]-5-metil-N-[2,4,6-trimetil]-3-piridil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
3-[1-(1-propil)butil]-5-metil-N-[(2,4,6-trimetil)-3-piridil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-etil-3-[1-(1-propil)butil]-5-metil-N-[2,4,6-trimetil]-3-piridil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-N-[2,4,6-trimetil]-3-piridil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
(+/-)-N-etil-3-[1-(1-metoksimetil)propil]-5-metil-N-[(2,4,6-trimetil)-3-piridil]-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,

N-(2,4-dibromfenil)-5-metil-3-(1-propil)butil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[4-acetil-2-bromfenil]-5-metil-3-(1-propil)butil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-3-[1-(N,N-dimetilamino-metil)butil]-5-metil-3H-1,2,3-triazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-2-metil-9-(1-propilbutil)-9H-purin-6-amino,  
(+/-)-N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-9-(1-etilfenil)-2-metil-9H-purin-6-amino,  
(+/-)-N-[2-brom-4-(trifluormetil)fenil]-9-(1-metoksimetil)propil]-2-metil-9H-purin-6-amino,  
N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-N-etil-5-metil-[1,2,3]tiadiazolo[4,5-d]pirimidin-7-amino,  
N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-1-(1-etilpropil)-6-metil-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino,  
N-(2-brom-4,6-dimetoksifenil)-1-(1-etilpropil)-6-metil-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino,  
N-(2-chlor-4,6-dimetoksifenil)-1-(1-etilpropil)-6-metil-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino,  
N-(2-brom-4,6-dimetoksifenil)-6-metil-1-(1-propilbutil)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino,  
N-(2-chlor-4,6-dimetoksifenil)-6-metil-1-(1-propilbutil)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino,  
(+/-)-N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-1-(1-etilpentil)-6-metil-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino,  
(+/-)-N-(2-brom-4,6-dimetoksifenil)-1-(1-etilpentil)-6-metil-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino,  
(+/-)-N-(2-chlor-4,6-dimetoksifenil)-1-(1-etilpentil)-6-metil-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino,  
N-[2-brom-4-(1-metiletil)fenil]-6-metil-1-(1-propilbutil)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino,  
N-[4-(1-metiletil)-2-sulfonilmetilfenil]-6-metil-1-(1-propilbutil)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino,

N-[4-(4-acetil-2-bromfenil)-6-metil-1-(1-propilbutil)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino,

N-(2-chlor-4,6-dimetilfenil)-1-[1-metoksimetil-(2-metoksietil)]-6-metil-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino,

N-(2-chlor-4,6-dimetilfenil)-1-[1-metoksimetil-(2-metoksietil)]-6-metil-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino metansulfonato druskos,

6-[N-(2-chlor-4,6-dimetilfenil)]-9-[(1-metoksimetil)propil]-2-metil-9H-purin-6,8-diamino,

(S)-(-)-N-(2-chlor-4,6-dimetilfenil)-6-metil-1-(1-metoksimetil-3-metoksipropil)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino ir

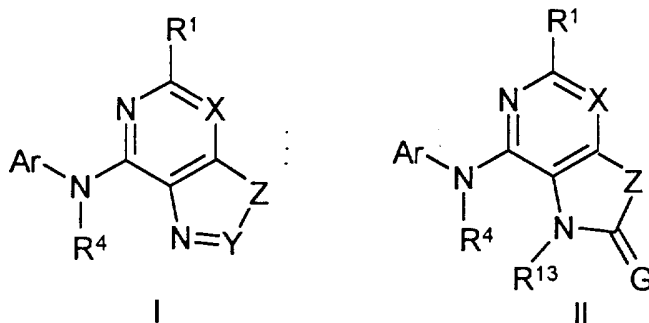
(R,S)-N-(2-chlor-4,6-dimetilfenil)-6-metil-1-(1-metoksimetil-3-metoksipropil)-1H-1,2,3-triazolo[4,5-c]piridin-4-amino.

4. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir junginio pagal 1 punktą terapiškai aktyvaus kiekio.

5. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir junginio pagal 2 punktą terapiškai aktyvaus kiekio.

6. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji susideda iš farmaciškai tinkamo nešiklio ir junginio pagal 3 punktą terapiškai aktyvaus kiekio.

7. CRF antagonistas, kurio formulė I arba II:



arba jo farmaciškai tinkamos druskos, arba jo provaisto formas, kuriose:

X yra N arba CR<sup>1</sup>;

Y yra N arba CR<sup>2</sup>;

Z yra NR<sup>3</sup>, O arba S(O)<sub>n</sub>;

- G yra O arba S;
- Ar yra fenilas, naftilas, piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, chinolinilas, izochinolinilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, benzofuranilas, benztienilas, benztiazolilas, izoksazolilas arba pirazolilas, ir kiekvienoje iš šių grupių, kaip pakaitai, gali būti nuo 1 iki 5  $R^5$  grupių;
- $R^1$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_2$ - $C_4$ -alkenilas,  $C_2$ - $C_4$ -alkinilas, halogenas, CN,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $-NR^9R^{10}$ ,  $-NR^9COR^{10}$ ,  $-OR^{11}$ , SH arba  $-S(O)_nR^{12}$ ;
- $R^2$  yra H,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas, halogenas, CN,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^9COR^{10}$ ,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $-OR^7$ , SH arba  $-S(O)_nR^{12}$ ;
- $R^3$  yra H,  $C_1$ - $C_{10}$ -alkilas,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkenilas,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkinilas,  $C_3$ - $C_8$ -cikloalkilas arba  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkilas, ir kiekviena iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_6$ -alkilo,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ , SH,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CONR^6R^7$ , arilo, heteroarilo ir heterociklilo, kur arile, heteroarile arba heterociklile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_6$ -alkilo,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ , SH,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$  ir  $-CONR^6R^7$ ;
- $R^4$  yra H,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas, alilas arba propargilas, ir  $C_1$ - $C_4$ -alkile, alile arba propargile, kaip pakaitas, gali būti  $C_3$ - $C_6$ -alkilas, o  $C_1$ - $C_4$ -alkile, kaip pakaitas, gali būti  $-OR^7$ ,  $-S(O)_nR^{12}$  arba  $-CO_2R^7$ ;
- $R^5$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra  $C_1$ - $C_{10}$ -alkilas,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkenilas,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkinilas,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas,  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkilas,  $-NO_2$ , halogenas,  $-CN$ ,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $-NR^6R^7$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-NR^8CO_2R^7$ ,  $-COR^7$ ,  $-OR^7$ ,  $-CONR^6R^7$ ,  $-CO(NOR^9)R^7$ ,  $CO_2R^7$  arba  $-S(O)_nR^7$ , kur  $C_1$ - $C_{10}$ -alkile,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkenile,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkinile,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkile ir  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet

kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilo, -NO<sub>2</sub>, halogeno, -CN, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CO(NOR<sup>9</sup>)R<sup>7</sup> arba -S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>;

R<sup>6</sup> ir R<sup>7</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alkoksialkilas, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkilas, arilas, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-; arba NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N-metilpiperazinas, morfolinas arba tiomorfolinas;

R<sup>8</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H arba C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas;

R<sup>9</sup> ir R<sup>10</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilo arba C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilo;

R<sup>11</sup> yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas arba C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas;

R<sup>12</sup> yra C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas arba C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas;

R<sup>13</sup> yra C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alkoksialkilas, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkilas, arilas, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-; arilas yra fenilas arba naftilas, ir juose gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilo, halogeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilo, cianogrupės, -OR<sup>7</sup>, SH, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>13</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, -N(COR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ir -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

heteroarilas yra piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, chinolinilas, izochinolinilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, benzofuranilas, benzotienilas, benzotiazolilas, izoksazolilas, pirazolilas, triazolilas, tetrazolilas arba indazolilas, ir kiekvienne iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilo, halogeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilo, cianogrupės, -OR<sup>7</sup>, SH, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>13</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, -N(COR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> ir -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>;

heterociklilas yra sotus arba dalinai sotus heteroarilas, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-

alkilo,

$C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ ,  
 $SH$ ,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  
 $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$  ir  $-CONR^6R^7$ ;

$n$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra 0, 1 arba 2;

su sąlyga, kad  $R^4$  I formulėje nėra H:

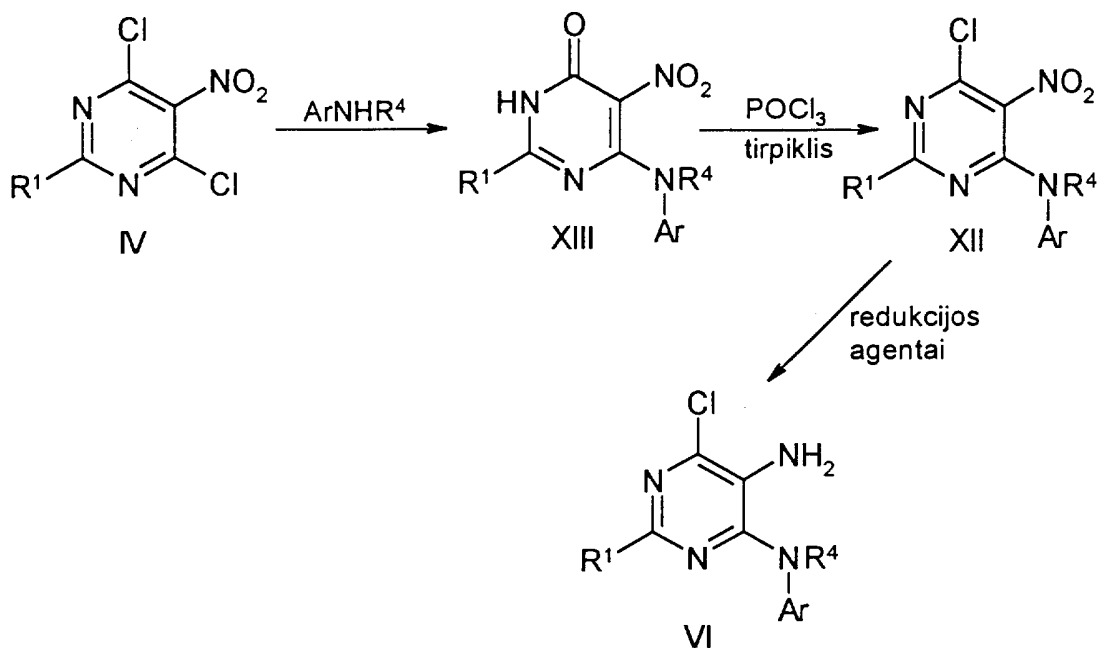
(a) kai X yra N, Y yra N, Z yra  $NR^3$ ,  $R^3$  yra ciklopropilmetilas,  $R^1$  yra H,  
o Ar yra 2-brom-4-izopropilfenilas, arba

(b) kai X yra N, Y yra N, Z yra S,  $R^1$  yra H, o Ar yra 2-brom-4-izopropilfenilas, skirtas panaudoti žinduolių afekto psichozės, nerimo, depresijos, žarnyno suerzinimo sindromo, potrauminio streso, antbranduolinio paralyžiaus, imuninės supresijos, Alchaimerio ligos, skrandžio ir žarnų ligos, nervinės anoreksijos arba kitokių mitybinių sutrikimų, vaistų arba alkoholio abstinencijos simptomų, narkomanijos vaistams, uždegiminių sutrikimų arba vaisingumo problemų gydymui.

8. CRF antagonistas pagal 2 punktą skirtas panaudoti žinduolių afekto psichozės, nerimo arba depresijos gydymui.

9. CRF antagonistas pagal 3 punktą skirtas panaudoti žinduolių afekto psichozės, nerimo arba depresijos gydymui.

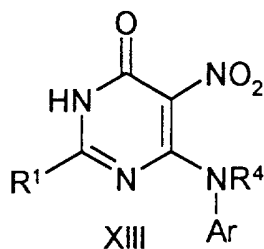
10. 5-Amino-4-chlor-6-arilamino-2-pakeisto pirimidino, kurio formulė VI, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima 4,6-dichlor-5-nitro-2-pakeisto pirimidino, kurio formulė IV, reakciją su arilaminu, kurio formulė  $ArNHR^4$ , tirpiklyje, pasirinktame iš dialkilsulfoksidų, dialkilformamidų ir alkilalkoholių, susidarant pirimidonui, kurio formulė XIII, šio pirimidono reakciją su fosforo oksichloridu, susidarant 4-chlor-6-arilamino-5-nitro-2-pakeistam pirimidinui, kurio formulė XII, ir šio XII formulės pirimidino sąveiką su redukcijos agentu, kaip parodyta šioje scheme:



kurioje:

- Ar yra fenilas, naftilas, piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, chinolinilas, izochinolinilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, benzofuranilas, benzotienilas, benzitiazolilas, izoksazolilas arba pirazolilas, ir kiekviename iš jų, kaip pakaitai, gali būti nuo 1 iki 5  $R^5$  grupių;
- $R^1$  yra H,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_2$ - $C_4$ -alkenilas,  $C_2$ - $C_4$ -alkinilas, halogenas, CN,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ ,  $-\text{OR}^{11}$ , SH arba  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ ;
- $R^4$  yra H,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas, alilas arba propargilas, ir  $C_1$ - $C_4$ -alkile, alile arba propargile, kaip pakaitas, gali būti  $C_3$ - $C_6$ -alkilas, o  $C_1$ - $C_4$ -alkile, kaip pakaitas, gali būti  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$  arba  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ;
- $R^5$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra  $C_1$ - $C_{10}$ -alkilas,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkenilas,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkinilas,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas,  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkilas,  $-\text{NO}_2$ , halogenas,  $-\text{CN}$ ,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^7$  arba  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ , kur  $C_1$ - $C_{10}$ -alkile,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkenile,  $C_2$ - $C_{10}$ -alkinile,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkile ir  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_4$ -alkilo,  $-\text{NO}_2$ , halogeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ ,  $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$  arba  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ ;

- $R^6$  ir  $R^7$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $C_2$ - $C_8$ -alkoksialkilas,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas,  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkilas, arilas, aril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-; arba  $NR^6R^7$  yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N-metilpiperazinas, morfolinas arba tiomorfolinas;
- $R^8$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H arba  $C_1$ - $C_4$ -alkilas;
- $R^9$  ir  $R^{10}$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H,  $C_1$ - $C_4$ -alkilo arba  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo;
- $R^{11}$  yra H,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas arba  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas;
- $R^{12}$  yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas arba  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas;
- $R^{13}$  yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $C_2$ - $C_8$ -alkoksialkilas,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas,  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkilas, arilas, aril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-;
- arilas yra fenilas arba naftilas, ir juose gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_6$ -alkilo,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ , SH,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$  ir  $-CONR^6R^7$ ;
- heteroarilas yra piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, chinolinilas, izochinolinilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, benzofuranilas, benzotienilas, benzotiazolilas, izoksazolilas, pirazolilas, triazolilas, tetrazolilas arba indazolilas, ir kiekviena iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_6$ -alkilo,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ , SH,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$  ir  $-CONR^6R^7$ ;
- n nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra 0, 1 arba 2.
11. Pirimidonas, kurio formulė XIII:



kurioje:

- Ar yra fenilas, naftilas, piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, chinolinilas, izochinolinilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, benzofuranilas, benzotienilas, benzotiazolilas, izoksazolilas arba pirazolilas, ir kiekviena iš jų, kaip pakaitai, gali būti nuo 1 iki 5 R<sup>5</sup> grupių;
- R<sup>1</sup> yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenilas, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkinilas, halogenas, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, -OR<sup>11</sup>, SH arba -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>;
- R<sup>4</sup> yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, alilas arba propargilas, ir C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkile, alile arba propargile, kaip pakaitas, gali būti C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas, o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkile, kaip pakaitas, gali būti -OR<sup>7</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup> arba -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>;
- R<sup>5</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkenilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkinilas, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkilas, -NO<sub>2</sub>, halogenas, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CO(NOR<sup>9</sup>)R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup> arba -S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>, kur C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkile, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkenile, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkinile, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkile ir C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilo, -NO<sub>2</sub>, halogeno, -CN, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -COR<sup>7</sup>, -OR<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -CO(NOR<sup>9</sup>)R<sup>7</sup> arba -S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>;
- R<sup>6</sup> ir R<sup>7</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-alkoksialkilas, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilas, C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkilas, arilas, aril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas)-; arba NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N-metilpiperazinas, morfolinas arba tiomorfolinas;
- R<sup>8</sup> nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H arba C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas;

$R^9$  ir  $R^{10}$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H,  $C_1$ - $C_4$ -alkilo arba  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo;

$R^{11}$  yra H,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas arba  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas;

$R^{12}$  yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas arba  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas;

$R^{13}$  yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $C_2$ - $C_8$ -alkoksialkilas,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas,  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkilas, arilas, aril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-;

arilas yra fenilas arba naftilas, ir juose gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_6$ -alkilo,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ , SH,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$  ir  $-CONR^6R^7$ ;

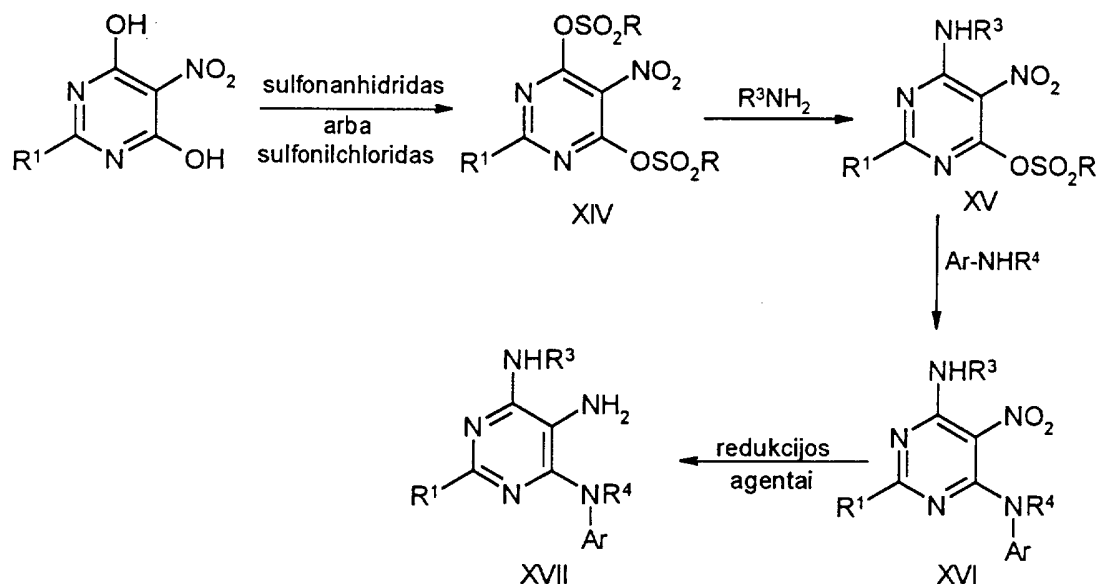
heteroarilas yra piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, chinolinilas, izochinolinilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, benzofuranilas, benzotienilas, benzotiazolilas, izoksazolilas, pirazolilas, triazolilas, tetrazolilas arba indazolilas, ir kiekvienne iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_6$ -alkilo,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ , SH,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$  ir  $-CONR^6R^7$ ;

n nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra 0, 1 arba 2;

su sąlyga, kad: kai Ar yra fenilas, turintis 2 arba 3 pakaitus, pasirinktus iš  $C_1$ - $C_4$ -alkilo, chloro ir bromo, arba piridilas, turintis 2 arba 3 pakaitus, pasirinktus iš  $C_1$ - $C_4$ -alkilo, chloro ir bromo, o  $R^1$  yra metilas arba etilas,  $R^4$  nėra H arba metilas.

12. Junginio, kurio formulė XVII, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad 4,6-dihidroksi-5-nitropirimidiną veikia arilsulfonanhidridu, arilsulfonilchloridu, alkilsulfonanhidridu arba alkilsulfonilchloridu ir gauna junginį, kurio formulė XIV, pastarąjį junginį veikia aminu, kurio formulė  $R^3NH_2$ , ir gauna junginį, kurio formulė XV, pastarąjį junginį veikia arilaminu, kurio

formulė  $\text{ArNHR}^4$ , ir gauna junginį, kurio formulė XVI, po to šį junginį veikia redukcijos agentu, kaip parodyta šioje schemeje:



kurioje:

- Ar yra fenilas, naftilas, piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, chinolinilas, izochinolinilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, benzofuranilas, benzotienilas, benzotiazolilas, izoksazolilas arba pirazolilas, ir kiekvienoje iš šių grupių, kaip pakaitai, gali būti nuo 1 iki 5 R<sup>5</sup> grupių;
- R yra aril- arba alkilsulfonanhidrido arba sulfonylchlorido angliavandenilio liekana;
- R<sup>1</sup> yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkenilas, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-alkinilas, halogenas, CN, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilas, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, -NR<sup>9</sup>COR<sup>10</sup>, -OR<sup>11</sup>, SH arba -S(O)<sub>n</sub>R<sup>12</sup>;
- R<sup>3</sup> yra H, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-alkilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkenilas, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-alkinilas, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-cikloalkilas arba C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>-cikloalkilalkilas, ir kiekviena iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilo, halogeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilo, cianogrupės, -OR<sup>7</sup>, SH, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>13</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, -N(COR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>8</sup>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -NR<sup>8</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, -CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, arilo, heteroarilo ir heterociklilo, kur arile, heteroarile arba heterociklile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkilo, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cikloalkilo, halogeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-halogenalkilo, cianogrupės, -OR<sup>7</sup>, SH, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>13</sup>, -COR<sup>7</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -NR<sup>8</sup>COR<sup>7</sup>, -N(COR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>,

$-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  ir  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ;

- $\text{R}^4$  yra H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas, alilas arba propargilas, ir  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkile, alile arba propargile, kaip pakaitas, gali būti  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilas, o  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkile, kaip pakaitas, gali būti  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$  arba  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ;
- $\text{R}^5$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -alkilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -alkenilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -alkinilas,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilas,  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{12}$ -cikloalkilalkilas,  $-\text{NO}_2$ , halogenas,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilas,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ ,  $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^7$  arba  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ , kur  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -alkile,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -alkenile,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -alkinile,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -cikloalkile ir  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{12}$ -cikloalkilalkile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilo,  $-\text{NO}_2$ , halogeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ ,  $\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{OR}^7$ ,  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{CO}(\text{NOR}^9)\text{R}^7$  arba  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ ;
- $\text{R}^6$  ir  $\text{R}^7$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ -alkoksialkilas,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilas,  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{12}$ -cikloalkilalkilas, arilas, aril( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas)-; arba  $\text{NR}^6\text{R}^7$  yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N-metilpiperazinas, morfolinas arba tiomorfolinas;
- $\text{R}^8$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra H arba  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas;
- $\text{R}^9$  ir  $\text{R}^{10}$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilo arba  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilo;
- $\text{R}^{11}$  yra H,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilas arba  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilas;
- $\text{R}^{12}$  yra  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas arba  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilas;
- $\text{R}^{13}$  yra  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_8$ -alkoksialkilas,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilas,  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{12}$ -cikloalkilalkilas, arilas, aril( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas)-;
- alkilas alkilsulfonanhidriduose ir alkilsulfonilchloriduose yra tiesiosios arba šakotosios grandinės  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas, kuriame kaip pakaitai gali būti 1-3 fluoro atomai;
- arilas yra fenilas arba naftilas, ir juose gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkilo,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-\text{OR}^7$ , SH,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,

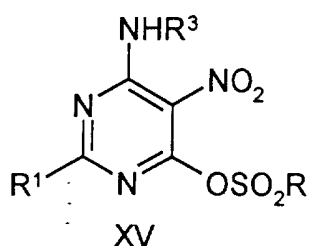
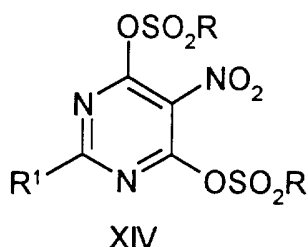
$-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$ ,  $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  
 $-\text{NR}^6\text{R}^7$  ir  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ;

heteroarilas yra piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, chinolinilas, izochinolinilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, benzofuranilas, benzotienilas, benzotiazolilas, izoksazolilas, pirazolilas, triazolilas, tetrazolilas arba indazolilas, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkilo,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-\text{OR}^7$ ,  $\text{SH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$ ,  $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  ir  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ;

heterociklilas yra sotas arba dalinai sotas heteroarilas, kuriame gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkilo,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-\text{OR}^7$ ,  $\text{SH}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$ ,  $-\text{COR}^7$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^7$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^8\text{COR}^7$ ,  $-\text{N}(\text{COR}^7)_2$ ,  $-\text{NR}^8\text{CONR}^6\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^8\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{NR}^6\text{R}^7$  ir  $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ ;

$n$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra 0, 1 arba 2.

13. Junginys, kurio formulė XIV arba XV:



kuriose:

$R$  yra žemiau apibūdintas arilas arba tiesiosios arba šakotosios grandinės  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas, kuriame kaip pakaitai gali būti 1-3 fluoro atomai;

$R^1$  yra  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -alkenilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ -alkinilas, halogenas,  $\text{CN}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -halogenalkilas,  $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ ,  $-\text{NR}^9\text{COR}^{10}$ ,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $\text{SH}$  arba  $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{12}$ ;

$R^3$  yra  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ -alkilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -alkenilas,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_{10}$ -alkinilas,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_8$ -cikloalkilas arba  $\text{C}_4$ - $\text{C}_{12}$ -cikloalkilalkilas, ir kiekviename iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -alkilo,

$C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ ,  $SH$ ,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$ ,  $-CONR^6R^7$ , arilo, heteroarilo ir heterociklilo, kur arile, heteroarile arba heterociklile gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_6$ -alkilo,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ ,  $SH$ ,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$  ir  $-CONR^6R^7$ ;

$R^6$  ir  $R^7$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $C_2$ - $C_8$ -alkoksialkilas,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas,  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkilas, arilas, aril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-; arba  $NR^6R^7$  yra piperidinas, pirolidinas, piperazinas, N-metilpiperazinas, morfolinas arba tiomorfolinas;

$R^8$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra  $H$  arba  $C_1$ - $C_4$ -alkilas;

$R^9$  ir  $R^{10}$  nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra pasirinkti iš  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkilo arba  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo;

$R^{11}$  yra  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas arba  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas;

$R^{12}$  yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas arba  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas;

$R^{13}$  yra  $C_1$ - $C_4$ -alkilas,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilas,  $C_2$ - $C_8$ -alkoksialkilas,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilas,  $C_4$ - $C_{12}$ -cikloalkilalkilas, arilas, aril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-, heteroarilas arba heteroaril( $C_1$ - $C_4$ -alkilas)-;

arilas yra fenilas arba naftilas, ir juose gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_6$ -alkilo,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ ,  $SH$ ,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$  ir  $-CONR^6R^7$ ;

heteroarilas yra piridilas, pirimidinilas, triazinilas, furanilas, chinolinilas, izochinolinilas, tienilas, imidazolilas, tiazolilas, indolilas, pirolilas, oksazolilas, benzofuranilas, benzotienilas, benzotiazolilas, izoksazolilas, pirazolilas, triazolilas, tetrazolilas arba indazolilas, ir kiekviena iš jų gali būti 1-3 pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet

kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_6$ -alkilo,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ ,  $SH$ ,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$  ir  $-CONR^6R^7$ ;

heterociklilas yra sotas arba dalinai sotas heteroarilas, kuriame gali būti 1-3

pakaitai, nepriklausomai pasirinkti bet kuriuo atveju iš  $C_1$ - $C_6$ -alkilo,  $C_3$ - $C_6$ -cikloalkilo, halogeno,  $C_1$ - $C_4$ -halogenalkilo, cianogrupės,  $-OR^7$ ,  $SH$ ,  $-S(O)_nR^{13}$ ,  $-COR^7$ ,  $-CO_2R^7$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-NR^8COR^7$ ,  $-N(COR^7)_2$ ,  $-NR^8CONR^6R^7$ ,  $-NR^8CO_2R^{13}$ ,  $-NR^6R^7$  ir  $-CONR^6R^7$ ;

n nepriklausomai ir bet kuriuo atveju yra 0, 1 arba 2.