

(19)



(10)

LT 4728 B

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

- (11) Patent numeris: **4728**
- (21) Paraiškos numeris: **2000 004**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2000 01 18**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2000 07 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2000 11 27**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/ES98/00212**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1998 07 21**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **2000 01 18**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **P9701627, 1997 07 21, ES**
- (72) Išradėjas:
Jordi Corbera-Arjona, ES
David Vano-Domenech, ES
Jordi Frigola-Constansa, ES
- (73) Patent savininkas:
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A.,
Avenida Mare de Deu de Montserrat 221, E-08041 Barcelona, ES
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:

Acilpiperazinilpirimidinų dariniai, jų gavimas ir panaudojimas vaistams

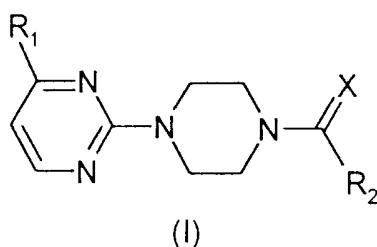
- (57) Referatas:

Acilpiperazinilpirimidinų dariniai, turintys bendrąją formulę (I), kurioje X yra O arba S, R₁ yra alkoksigrupė arba trifluormetilas, R₂ yra alkilas, cikloalkilas, heterocikloalkilas, arilas, arilalkilas, heteroarilas arba heteroarilalkilas, yra tinkami centrinės nervų sistemos gydymui. (I) formulės junginiai, kuriuose X yra O, yra gaunami veikiant pirimidino darinį piperazino dariniu arba veikiant piperazinipirimidino darinį karboksirūgštimi, jos druska arba jos dariniu. (I) formulės junginiai, kuriuose X yra S, gali būti gaunami veikiant (I) formulės

junginį, kuriame X yra O, Lawesson'o reagentu arba fosforo pentasulfidu. (I) formulės junginiai turi sedatyvinį, priešspazminį, hipnozinį arba bendrąjį anestezinį aktyvumą ir gali būti naudojami žmonėms ir/arba gyvūnams gydyti.

IŠRADIMO SRITIS

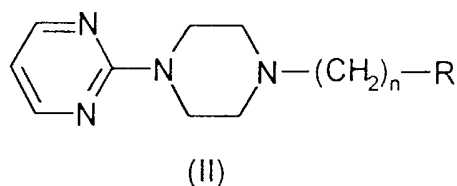
Šis išradimas yra susijęs su naujais (I) bendrosios formulės acil-piperazinilpirimidiniais, jų fiziologiškai tinkamomis druskomis, jų gavimo būdais ir jų, kaip vaistų, panaudojimu žmonėms gydyti ir/arba kaip veterinarijų vaistų, bei su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina minėti junginiai.



Šio išradimo naujieji junginiai gali būti panaudoti farmacijos pramonėje kaip tarpiniai junginiai vaistams pagaminti.

IŠRADIMO KILMĖ

Mūsų patentuose EP 382 637 ir EP 497 659 aprašėme įvairius alkil-piperazinilpirimidinų darinius, kurių bendroji formulė (II), turinčius anksiolitines ir/arba trankviliantines savybes.



Europos patente EP-0 115 713 aprašomi (piperazinil-1)-2-pirimidinais su pakaitais 4-oje piperazino padėtyje, kurie yra alkilkarbonilo grupė, alkilkarbonilo grupė, kurioje, kaip pakaitas, yra aminogrupė arba pakeista aminogrupė, alkilkarboksigrupė arba alkilkarboksilato grupė, arba pakeista karbonilalkilo grupė, turintys psichotropinį aktyvumą, pasireiškiantį per dopaminerginį mechanizmą;

PCT paraiškoje WO 94/14779 aprašomi (piperazinil-1)-4-pirimidinai su pakaitais 4-oje piperazino padėtyje, kurie yra tik tiesiosios arba šakotosios alkilo grandinės, turinčios iki 4 anglies atomų, ir jų gale gali būti fenilo grupė, kurioje gali būti pakaitų, pasižymintys antagonistiniu aktyvumu prieš 5-HT₁ receptorių, ir jie gali būti naudojami gydant arba apsaugant nuo per didelės vazodilatacijos;

US-4.547.505 patente aprašomi nauji farmakologiškai aktyvūs junginiai, kurių bendroji formulė apima piperaziną, kurio vienas iš azoto atomų turi pakaitus, būtent pirimidiną ir kitus, o antrasis azoto atomas yra pakeistas acilo grupe su pakaitais, ir šie junginiai pasižymi analgetiniu aktyvumu.

Mes dabar atradome, kad pakaito įvedimas į 4-tą pirimidino padėtį ir alkilo radikalo pakeitimas acilo radikalu duoda naujus (I) bendrosios formulės junginius. Šie junginiai turi naudingas biologines savybes, kurios padaro juos ypatingai tinkamus naudoti žmonių ir gyvūnų gydymui. Šio išradimo junginiai yra tinkami kaip agentai, kurie veikia žinduolių, įskaitant žmogų, centrinę nervų sistemą. Konkrečiau, naujieji junginiai yra tinkami kaip sedatyvai, antispazminiai agentai, migdomieji agentai ir bendrieji anestetikai.

TRUMPAS FIGŪRŲ APRAŠYMAS

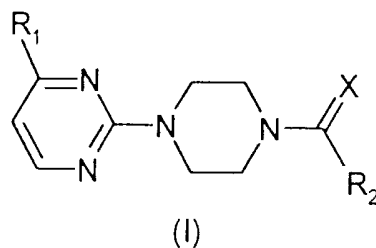
Fig.1 parodyti kai kurių šio išradimo junginių sedatyvinio aktyvumo, nustatyto pagal judrumo sumažėjimą, rezultatai.

SMULKUS IŠRADIMO APRAŠYMAS

Šiame išradime pateikiami nauji junginiai, kurie gali sukelti suvokimo slopinimą, veikdami kaip migdomieji agentai, priešspazminiai agentai, analgetikai, raumenų relaksantai, kosulį slopinantys agentai, anksiolitikai, priešpsichoziniai vaistai, antidepresantai, vaistai prieš galvos smegenų išemiją, priešmigreniniai agentai, agentai nuo miego sutrikimų, agentai nuo neurodegeneracinių ligų, agentai nuo žinių įsisavinimo sutrikimų ir

IŠRADIMO SRITIS

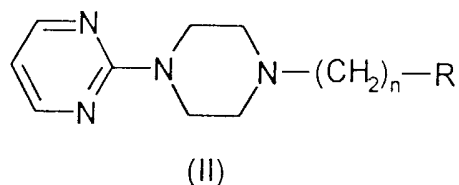
Šis išradimas yra susijęs su naujais (I) bendrosios formulės acil-piperazinilpirimidiniais, jų fiziologiškai tinkamomis druskomis, jų gavimo būdais ir jų, kaip vaistų, panaudojimu žmonėms gydyti ir/arba kaip veterinarijų vaistų, bei su farmacinėmis kompozicijomis, į kurias įeina minėti junginiai.



Šio išradimo naujieji junginiai gali būti panaudoti farmacijos pramonėje kaip tarpiniai junginiai vaistams pagaminti.

IŠRADIMO KILMĖ

Mūsų patentuose EP 382 637 ir EP 497 659 aprašėme įvairius alkil-piperazinilpirimidinų darinius, kurių bendroji formulė (II), turinčius anksiolitines ir/arba trankviliantines savybes.



Europos patente EP-0 115 713 aprašomi (piperazinil-1)-2-pirimidinais su pakaitais 4-oje piperazino padėtyje, kurie yra alkilkarbonilo grupė, alkilkarbonilo grupė, kurioje, kaip pakaitas, yra aminogrupė arba pakeista aminogrupė, alkilkarboksigrupė arba alkilkarboksilato grupė, arba pakeista karbonilalkilo grupė, turintys psichotropinį aktyvumą, pasireiškiantį per dopaminerginį mechanizmą;

Šiame išradime terminas "C₁₋₄ alkoksi-" reiškia radikalą, kuriame R₃ yra soti linijinė arba šakota anglies grandinė, turinti 1-4 atomus, tokį kaip, pavyzdžiui, metoksi-, etoksi-, propoksi-, izopropoksi-, butoksi-, antr.-butoksi- arba tret-butoksi-radikalas.

Terminas "aklilas" reiškia radikalą, išvestą iš sotaus linijinio arba šakoto angliavandenilio. Terminas "C₁₋₆ alkilas" reiškia linijinės arba šakotosios grandinės alkilo radikalą, turintį 1-6 anglies atomus, tokį kaip, pavyzdžiui, metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, izobutilas, antr-butilas, tret-butilas, pentilas, izopentilas, neopentilas ir heksilas.

Terminas "C₃₋₆ sotus cikloalkilas" reiškia sotų žiedą iš 3-6 anglies atomų, tokį kaip, pavyzdžiui, ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas arba cikloheksilas.

Terminas "heterocikloalkilas" reiškia žiedą iš 3-6 atomų, kuriame yra heteroatomas, kaip antai deguonies atomas arba sieros atomas, tokį kaip 2-aziridinilas, 2-tetrahidrofurilas, 3-tetrahidrofurilas, 2-tetrahidrotienilas, 3-tetrahidrotienilas, arba azoto atomas, kuris gali būti su pakaitu arba be pakaito, tokį kaip, pavyzdžiui, 2-azetidinilas, 2-piperidinilas, 3-piperidinilas arba 4-piperidinilas.

Terminas "arilas" reiškia fenilo radikalą be pakaito arba su 1, 2 arba 3 vienodais arba skirtingais pakaitais, tokiais kaip fluoras, chloras, bromas, amino-, acetamido-, nitro-grupė, metilas, trifluormetilas arba metoksigrupė, tokius kaip, pavyzdžiui, 2-fluorfenilas, 3-fluorfenilas, 4-fluorfenilas, 2-chlorfenilas, 3-chlorfenilas, 4-chlorfenilas, 2-bromfenilas, 3-bromfenilas, 4-bromfenilas, 2-aminofenilas, 3-aminofenilas, 4-aminofenilas, 2-nitrofenilas, 3-nitrofenilas, 4-nitrofenilas, 2-acetamidofenilas, 3-acetamidofenilas, 4-acetamidofenilas, 2-metilfenilas, 3-metilfenilas, 4-metilfenilas, 2-(trifluormetil)fenilas, 3-(trifluormetil)fenilas, 4-(trifluormetil)fenilas, 2-metoksifenilas, 3-metoksifenilas, 4-metoksifenilas, 2,3-difluorfenilas, 3,4-difluorfenilas, 2,4-difluorfenilas, 2,3-dibromfenilas, 3,4-dibromfenilas, 2,4-dibromfenilas, 2,3-dimetilfenilas, 3,4-dimetilfenilas, 2,4-dimetilfenilas, 2,3-dimetoksifenilas, 3,4-dimetoksifenilas, 2,4-dimetoksifenilas.

Terminas "arilalkilas" reiškia linijinę arba šakotąją anglies atomų grandinę, kurioje kaip pakaitas yra aukščiau apibūdintas arilo radikalas, kuriame yra pakaitų, tokį kaip fenilmetilą, 1-feniletilą, 2-feniletilą, 3-feniletilą, 3-fenilpropilą, o taip pat kitus radikalus, kurių aromatiniam žiede yra pakaitų, tokių kaip fluoras, chloras, bromas, amino-, acetamido-, nitro-grupė, metilas, trifluormetilas arba metoksigrupė.

Terminas "heteroarilas" reiškia pakeistą arba nepakeistą 5- arba 6-narį heteroaromatinį žiedą arba nepakeistas arba pakeistas kondensuotas 9-10-nares heteroaromatines sistemas, turinčias 1 arba 2 heteroatomus, tokius kaip azotas, deguonis arba siera, o pakaitais yra grupės, kaip antai fluoras, chloras, bromas, amino-, acetamido-, nitro-grupė, metilas, trifluormetilas arba metoksigrupė, tokius kaip, pavyzdžiui, 2-furilas, 3-furilas, 2-tienilas, 3-tienilas, 3-metil-2-tienilas, 5-metil-2-tienilas, 3-metoksi-2-tienilas, 3-chlor-2-tienilas, 5-chlor-2-tienilas, 2-pirolilas, 3-pirolilas, 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas, 2-indolilas, 3-indolilas, 2-benzo[b]tienilas, 3-benzo[b]tienilas, 3-chlor-2-benzo[b]tienilas, pirazolilas, imidazolilas, pirimidinilas, piridazinilas, pirazinilas, benzimidazolilas, chinolilas, oksazolilas ir tiazolilas.

Terminas "heteroarilalkilas" reiškia alkilo grupę iš 1-3 anglies atomų, kurioje, kaip pakaitas, yra aukščiau apibūdintas heteroarilo radikalas, kuriame yra pakaitų, tokį kaip 2-tienilmetilą, 2-benzo[b]tienilmetilą ir 3-(4-chlorpirazolil)propilą.

Naujuosiuose (I) bendrosios formulės junginiuose gali būti asimetrinių anglies atomų, ir todėl jie gali būti pagaminami kaip optiniai izomerai arba kaip racematai. (I) formulės junginių racematai gali būti išskirstomi į jų optinius izomerus įprastais metodais, tokiais kaip atskyrimas panaudojant chiralinę chromatografiją arba frakcinę kristalizaciją, pavyzdžiui, iš jų diastereoizomerinių druskų. Panašiu būdu, jie taip pat gali būti gaunami asimetrinės sintezės metodu naudojant chiralinius pradinius junginius.

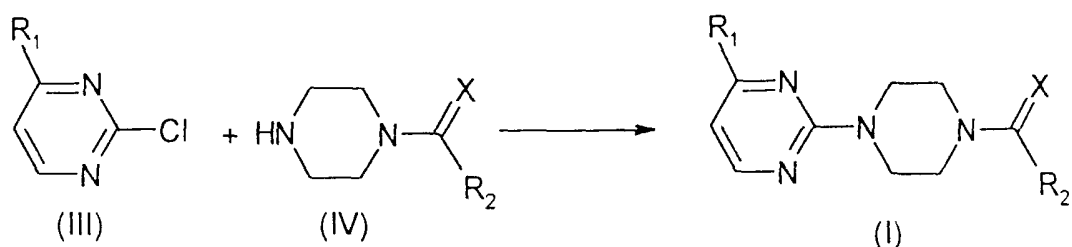
Šis išradimas taip pat yra susijęs su (I) bendrosios formulės junginių fiziologiškai priimtinais druskomis, ypatingai adityvinėmis druskomis su mineralinėmis rūgštimis, tokiomis kaip vandenilio chlorido rūgštis, vandenilio bromido rūgštis, fosfato rūgštis, sulfato rūgštis, nitrato rūgštis, ir adityvinėmis

druskomis su organinėmis rūgštimis, tokiomis kaip p-toluensulfonrūgštis arba metansulfonrūgštis.

Naujieji (I) bendrosios formulės dariniai, kuriuose X yra deguonies atomas, o R_1 ir R_2 turi aukščiau apibūdintas reikšmes, gali būti pagaminami pagal A arba B metodus, kurie yra aprašyti žemiau.

A METODAS:

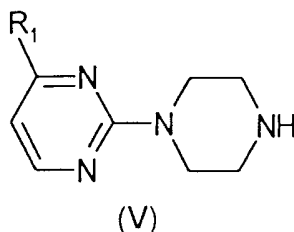
Bendrosios formulės (I) junginiai gali būti pagaminami veikiant chlorpirimidino darinį (III), kuriame R_1 turi anksčiau apibūdintą reikšmę, (IV) bendrosios formulės piperazino dariniu, kuriame X ir R_2 turi anksčiau apibūdintą reikšmę.



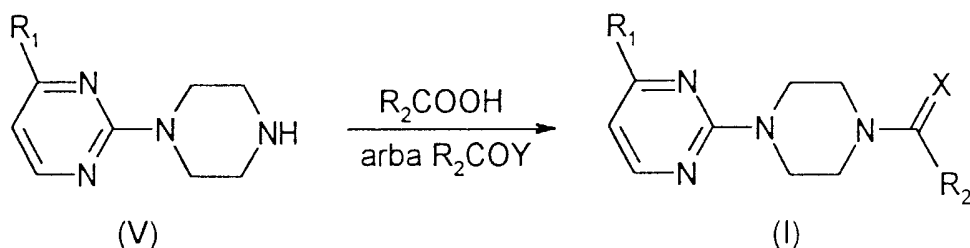
Reakcija vykdoma organiniame tirpiklyje, pavyzdžiui chlorintame angliavandenilyje, kaip antai dichlormetane arba chloroforme, tiesiosios grandinės arba cikliniame eteri, kaip antai 1,2-dimetoksietane, tetrahydrofurane arba dioksane, aprotiniame poliniame tirpiklyje, kaip antai piridine, dimetilsulfoksido arba dimetilformamide, arba bet kokio kito tipo tirpiklyje, tinkančiame vykdyti aromatinio nukleofilinio pakeitimo reakcijai. Reakcija gali būti vykdoma esant mineralinės arba organinės bazės, tokios kaip alifatinis aminas, geriausia trietilaminas arba N-metilmorfolinas, maišant temperatūrų intervale nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros, laiko tarpą nuo dešimties minučių iki dvidešimt keturių valandų; geriausios sąlygos yra laiko tarpas tarp trisdešimties minučių iki penkių valandų.

B METODAS:

Veikiant (V) formulės aminorą:



kuriame R_1 turi anksčiau apibūdintą reikšmę, karboksirūgštimi, kurios bendroji formulė $R_2\text{COOH}$ (VI), kurioje R_2 turi anksčiau apibūdintą reikšmę, arba šios rūgšties druska, arba jos dariniu $R_2\text{COY}$ (VII).



Druskų pavyzdžiais yra šarminių metalų druskos, kaip antai natrio druskos ir kalio druskos, žemės šarminių metalų druskos, kaip antai kalcio druskos ir magnio druskos, amonio druskos ir organinių bazių, kaip antai trietilamino, trimetilamino, piridino ir pikolino, druskos.

Bendrosios formulės $R_2\text{COY}$ (VII) darinių pavyzdžiais yra dariniai, kuriuose Y yra halogeno atomas, geriausia chloro atomas arba bromo atomas, azido grupė ($-\text{N}_3$), 1-imidazolilas, $\text{O}-\text{CO}-\text{R}_4$, kurioje R_4 gali būti turintis 1-6 anglies atomus alkilo arba arilo radikalas, geriausia kaip pakaitą turintis vieną arba daugiau halogeno atomų, arba OR_5 grupė, kur R_5 reiškia vieno arba dviejų žiedų aromatinę grupę, kaip pakaitą turinčią vieną arba keletą halogeno atomų arba nitrogrupių, ir geriausios grupės yra 4-nitrofenilas, 2,4-dinitrofenilas, pentachlorfenilas, pentafluorfenilas, 1-benzotriazolilas arba N-sukcinimidas. Panašiu būdu, vietoj aukščiau minėtų darinių panaudojimo, (I) bendrosios formulės junginiai gali būti gaunami tiesiogiai veikiant aminą (V) karboksirūgštimi, kurios bendroji formulė (VI). Šiuo atveju geriausia reakciją vykdyti esant reagentams, kurie aktyvuoja karbonilo grupes, kaip antai N,N'-dicikloheksilkarbodiimidui, diizopropilkarbodiimidui arba 3-(3-dimetilamino)propil-1-etilkarbodiimidui. Ši reakcija taip pat gali būti vykdoma naudojant minėtus karbodiimidus esant 1-benzotriazolo arba N-hidroksisukcinimido. (VI) bendrosios formulės rūgštys ir (V) formulės aminas

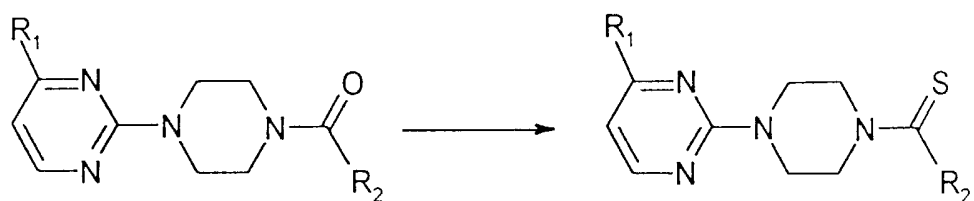
taip pat gali reaguoti tiesiogiai esant N,N'-karbonildiimidazolo arba propanfosfonio rūgšties anhidrido.

Reakcija vykdoma organiniame tirpiklyje, pavyzdžiui chlorintame angliavandenilyje, kaip antai dichlormetane arba chloroforme, tiesiosios grandinės arba cikliniame eteryje, kaip antai 1,2-dimetoksietane, tetrahidrofurane arba dioksane, aprotoniniame poliniame tirpiklyje, kaip antai piridine, dimetilsulfoksido arba dimetilformamide, arba bet kokio kito tipo tirpiklyje, tinkančiame vykdyti aromatinio nukleofilinio pakeitimo reakcijai. Reakcija gali būti vykdoma esant mineralinės arba organinės bazės, tokios kaip alifatinis aminas, geriausia trietilaminas arba N-metilmorfolinas, maišant temperatūrų intervale nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros, laiko tarpą nuo dešimties minučių iki dvidešimt keturių valandų; geriausios sąlygos yra laiko tarpas tarp trisdešimties minučių iki penkių valandų.

C METODAS:

Naujieji (I) formulės dariniai, kuriuose X yra siera, o R_1 ir R_2 turi anksčiau apibūdintas reikšmes, gali būti pagaminami pagal tokį metodą.

Veikiant (I) bendrosios formulės junginį, kuriame R_1 ir R_2 turi anksčiau apibūdintas reikšmes, o X yra deguonies atomas, Lawesson'o reagentu (2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfaetan-2,4-disulfidu) arba fosforo pentasulfidu, gaunami atitinkami tioamidai, kuriuose X yra sieros atomas:



Reakcija vykdoma organiniame tirpiklyje, kaip antai toluene, benzene, heptane, piridine arba tetrahidrofurane. Reakcijos mišinys nepertraukiamai maišomas temperatūrų intervale nuo kambario temperatūros iki tirpiklio virimo temperatūros laiko tarpą nuo vienos iki dvidešimt keturių valandų; geriausia reakciją vykdyti 80 °C temperatūroje nuo vienos iki šešiolikos valandų.

D METODAS:

(I) bendrosios formulės junginių druskos gali būti pagaminamos veikiant mineraline rūgštimi, kaip antai vandenilio chlorido rūgštimi, vandenilio bromido rūgštimi, fosfato rūgštimi, sulfato rūgštimi, nitrato rūgštimi, arba organine rūgštimi, kaip antai *p*-toluensulfonrūgštimi arba metansulfonrūgštimi, tinkamame tirpiklyje, kaip antai metanolyje, etanolyje, etilo eteryje, etilacetate, acetonitrile arba acetone; atitinkamos druskos gaunamos panaudojant įprastas nusodinimo arba perkristalinimo metodikas.

Išradime pateikiamos farmacinės kompozicijos, į kurias kartu su farmaciškai priimtina pagalbine medžiaga įeina bent vienas (I) bendrosios formulės junginys arba bent viena iš jo fiziologiškai priimtinių druskų. Išradimas taip pat yra susijęs su (I) bendrosios formulės junginio ir jo fiziologiškai priimtinių druskų panaudojimu kuriant vaistus, veikiančius žinduolių, įskaitant žmogų, centrinę nervų sistemą, konkrečiau su jo panaudojimu vaistų, turinčių sedatyvinį, antispazminį, migdomąjį ir bendrąjį anestezinį veikimą, gamyboje.

Toliau duodamuose pavyzdžiuose parodytas naujųjų šio išradimo junginių gavimas. Taip pat aprašomos kai kurios būdingos formos, tinkamos panaudoti įvairiose srityse, bei vaistų receptūros, tinkančios šio išradimo junginiams.

A METODAS:**1 pavyzdys: 2-[4-(2-furilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino gavimas**

1,0 g (6,92 mmol) 2-chlor-4-metoksipirimidino, 1,49 g (8,30 mmol) 1-(2-furilkarbonil)piperazino ir 1,39 g (13,84 mmol) trietilamino tirpalas 20 ml *n*-butanolio nesmarkiai virinamas su grįžtamu šaldytuvu per naktį. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje, negryna liekana praskiedžiama chloroformu ir plaunama vandeniu. Organinė fazė džiovinama Na₂SO₄, ir

nugarinus iki sausos liekanos gaunamas negrynas produktas, kuris gryninamas naudojant chromatografiją per silikgelį; eliuuojama etilacetatu/petrolio eteriu 70:30 ir gaunama alyva, kuri bestovint sukietėja. Ši kieta medžiaga suspenduojama petrolio eteryje ir gaunama 1,4 g (4,86 mmol) 2-[4-(2-furilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino. Lyd. temp. = 85-86 °C.

B METODAS:

3 pavyzdys: 4-metoksi-2-[4-(2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino gavimas

1,0 g (5,15 mmol) 4-metoksi-2-(1-piperazinil)pirimidino ir 1 ml (7,18 mmol) trietilamino tirpalas 30 ml CH_2Cl_2 atšaldomas iki 0 °C ir lėtai pridedama 0,76 g (5,18 mmol) 2-tienilkarbonilchlorido. Tirpalas palaikomas 0 °C temperatūroje vieną valandą, po to temperatūrai leidžiama pakilti iki kambario temperatūros. Organinė fazė plaunama H_2O , džiovinama Na_2SO_4 ir sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis. Negryna liekana ištirpinama etilo eteryje ir iškristalinama 1,0 g (3,28 mmol) 4-metoksi-2-[4-(2-tienkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino. Lyd. temp. = 71-73 °C.

12 pavyzdys: 4-metoksi-2-[4-(3-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino gavimas

I atšaldytą iki 0 °C 1,0 g (7,81 mmol) 3-tienilkarboksirūgštis ir 1 ml (7,86 mmol) trietilamino tirpalą 30 ml CH_2Cl_2 pridedama 0,84 g (7,81 mmol) etilchlorformiato. Mišinys palaikomas 0 °C temperatūroje 20 minučių, po to į šį tirpalą supilama 1,5 g (7,81 mmol) 4-metoksi-2-(1-piperazinil)pirimidino ištirpinto 10 ml CH_2Cl_2 . Temperatūrai leidžiama pakilti iki kambario temperatūros, tirpalas nepertraukiamai maišomas 2 val., organinė fazė plaunama H_2O , džiovinama Na_2SO_4 ir sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis. Gauta alyva veikiama etilo eteriu ir gaunama kieta medžiaga, kurią perkristalinus iš etanolio/ H_2O gaunama 0,8 g (2,63 mmol) 4-metoksi-2-[4-(3-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino. Lyd. temp. = 90-92 °C.

20 pavyzdys: 2-[4-(2-indolilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino gavimas

Į 0,83 g (5,15 mmol) indolil-2-karboksirūgšties tirpalą 15 ml sauso THF pridedama 0,83 g (5,15 mmol) N,N'-karbonildiimidazolo. Po 30 min. į šį tirpalą pridedama 1,0 g (5,15 mmol) 4-metoksi-2-(1-piperazinil)pirimidino ir maišoma per naktį. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje ir pridedama H₂O. Susidaro nuosėdos, kurias nufiltravus ir išdžiovinus gaunama 1,7 g (5,04 mmol) 2-[4-(2-indolilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino. Lyd. temp. = 202-203 °C.

C METODAS:**54 pavyzdys: 4-metoksi-2-(4-tiobenzoil)-1-piperazinil)pirimidino gavimas**

0,56 g (1,9 mmol) 2-(4-benzoil-1-piperazinil)-4-metoksipirimidino ištirpinama 25 ml sauso tolueno ir pridedama 0,46 g (1,14 mmol) Lawesson'o reagento (2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfaetan-2,4-disulfido). Mišinys kaitinamas 80-90 °C temperatūroje 16 val. Pridedama etilo eterio, liekana plaunama šarminiu vandeniu, organinis ekstraktas džiovinamas Na₂SO₄ ir sumažintame slėgyje nugarinamas tirpiklis. Gauta negryna liekana perkristalinama iš etilacetato-petrolio eterio ir gaunama 160 mg (0,5 mmol) 2-(4-tiobenzoil-1-piperazinil)-4-metoksipirimidino. Lyd. temp. = 125-129 °C.

D METODAS:**2 pavyzdys: 2-[4-(2-furilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochlorido gavimas**

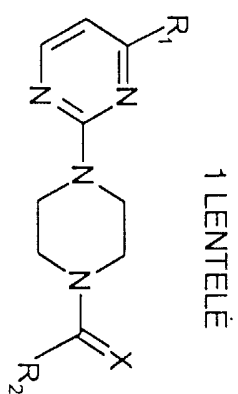
1,0 g (3,47 mmol) 2-[4-(2-furilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino ištirpinama etilacetate ir pridedama keletas lašų etilo eterio/vandenilio chlorido rūgšties tirpalo; susidaro nuosėdos, kurios nufiltruojamos, išdžiovinamos ir gaunama 1,79 g (3,29 mmol) 2-[4-(2-furilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochlorido. Lyd. temp. = 162-164 °C.

**4 pavyzdys: 4-metoksi-2-[4-(2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino
hidrochlorido gavimas**

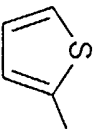
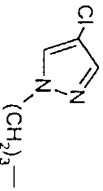
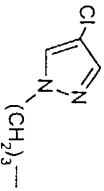
1,0 g (3,29 mmol) 4-metoksi-2-[4-(2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino ištirpinama acetone ir pridedama keletas lašų etilo eterio/vandenilio chlorido rūgšties tirpalo; susidaro nuosėdos, kurias nufiltruojamos, išdžiovinamos ir gaunama 1,05 g (3,08 mmol) 4-metoksi-2-[4-(2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino hidrochlorido. Lyd. temp. = 143-145 °C.

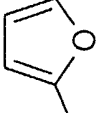
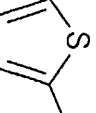
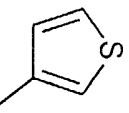
**13 pavyzdys: 4-metoksi-2-[4-(3-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino
hidrochlorido gavimas**

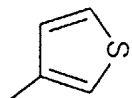
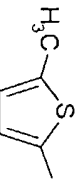
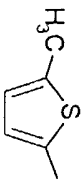
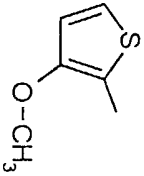
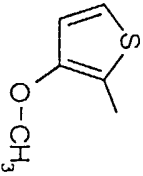
0,8 g (2,63 mmol) 4-metoksi-2-[4-(3-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino ištirpinama etanolyje ir pridedama keletas lašų etanolio eterio/vandenilio chlorido rūgšties tirpalo; susidaro nuosėdos, kurias nufiltruojamos, išdžiovinamos ir gaunama 0,6 g (1,76 mmol) 4-metoksi-2-[4-(3-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino hidrochlorido. Lyd. temp. = 154-156 °C.

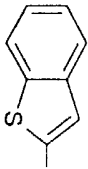
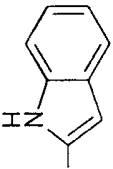
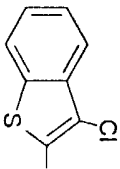
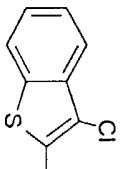


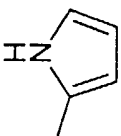
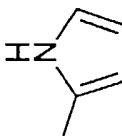
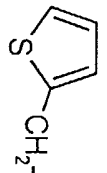
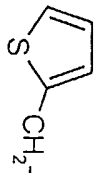
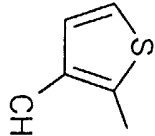
Pvz.	R ₁	R ₂	X	Bazė ar drusk a	Meto -dika	Lyd. temp. (°C)	¹ H BMR (MHz) (tirpiklis) δ	IR, cm ⁻¹
1	CH ₃ O-		O	bazė	A	85-86	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,90 (platus singletas, 11H), 6,04 (d, J=5,5 Hz, 1H), 6,51 (dd, J=3,5 Hz, J'=1,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,51 (platus singletas, 1H), 8,07 (d, J=5,5 Hz, 1H).	(KBr) 1623, 1598, 1583, 1561, 1502, 1439, 1264, 1025.
2	CH ₃ O-		O	HCl	D	162-164	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,83 (m, 4H), 5,51 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,36 (d, J=6,3 Hz, 1H), 6,66 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,16 (d, J=6,3 Hz, 1H).	(KBr) 2900-2200 (plat), 1642, 1605, 1483, 1262.
3	CH ₃ O-		O	bazė	B	71-73	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,83 (m, 4H), 3,89 (a.c., 7H, (δ=3,89, s)), 6,04 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=5,1 Hz, J'=3,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1598, 1561, 1432, 1257, 989.

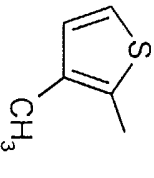
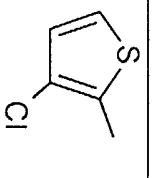
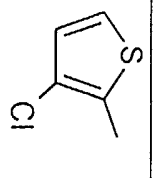
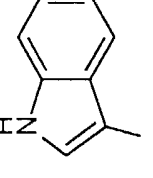
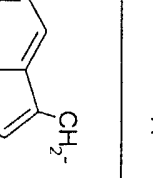
4	CH ₃ O-		O	HCl	D	143-145	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,80 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,37 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,15 (dd, J=4,9 Hz, J'=3,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J=3,6 Hz, J'=1,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J=4,9 Hz, J'=1,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J=6,5 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1637, 1614, 1597, 1484, 1437, 1409, 1210.
5	CH ₃ O-	CH ₃	O	bazè	A	119-120	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,15 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,02 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1654, 1595, 1561, 1423, 1345, 1249, 988.
6	CH ₃ O-		O	bazè	B	alyva	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,21 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,20 (t, J=6,5 Hz, 2H), 6,03 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,05 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(plèvelè) 1651, 1644, 1588, 1470, 1339.
7	CH ₃ O-		O	HCl	D	148-149	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 1,98 (kv., J=6,9 Hz, 2H), 2,33 (t, J=7,0 Hz, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,82 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 4,10 (t, J=6,9 Hz, 2H), 6,36 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,14 (d, J=6,6 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1641, 1610, 1484, 1437, 1353, 1270, 1216.
8	CH ₃ O-		O	bazè	B	99-102	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,52 (m, 2H), 3,73-4,00 (a.c., 9H, (δ=3,88, s)), 6,03 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 5H), 8,06 (d, J=5,5 Hz, 1H).	(KBr) 1625, 1606, 1597, 1558, 1461, 1428, 1266, 988.

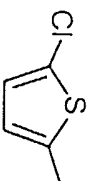
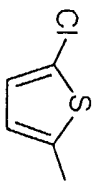
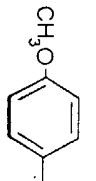
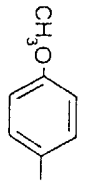
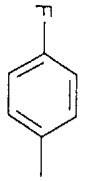
9	CH ₃ O-		O	bazè	B	76-78	(300 MHz) (CDCl ₃) 0,80 (m, 2H), 1, 02 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 3,68-3,92 (a.c., 11H, (δ=3,89, s)), 6,02 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1638, 1589, 1567, 1470, 1444, 1335, 1235, 1225.
10	CF ₃ -		O	bazè	A	112-113	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,84-4,00 (a.c., 8H), 6,51 (dd, J=3,5 Hz, J'=1,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=3,5 Hz, J'=1,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J=1,7 Hz, J'=1,0 Hz, 1H), 8,51 (d, J=4,8 Hz, 1H).	(KBr) 1620, 1592, 1509, 1332, 1268, 1138.
11	CF ₃ -		O	bazè	B	136-137	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,86 (a.c., 4H), 3,96 (a.c., 4H), 6,82 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=5,0 Hz, J'=3,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J=3,7 Hz, J'=1,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, J=5,0 Hz, J'=1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, J=4,8 Hz, 1H).	(KBr) 1594, 1521, 1430, 1336, 1262, 1151.
12	CH ₃ O-		O	bazè	B	90-92	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,72 (m, 4H), 3,80-3,96 (a.c., 7H), (δ=3,89, s)), 6,03 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,56 (platus singletas, 1H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1623, 1595, 1582, 1561.

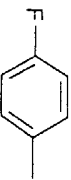
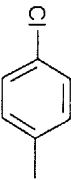
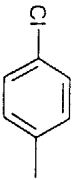
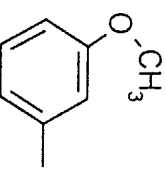
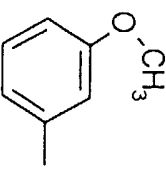
13	CH ₃ O-		O	HCl	D	154-156	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,66 (m, 4H), 3,78 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 6,32 (d, J=6,1 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,63 (platus singletas, 1H), 7,85 (platus singletas, 1H), 8,14 (d, J=6,1 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1642, 1617, 1598.
14	CH ₃ O-		O	bazè	B	90-92	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,51 (s, 3H), 3,79-3,93 (a.c., 11H), (δ=3,89, s), 6,03 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H), 7,15 (d, J=3,5 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1625, 1590, 1562, 1510, 1471, 1414, 1261.
15	CH ₃ O-		O	HCl	D	115-119	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,46 (s, 3H), 3,79(m, 4H), 3,91 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 6,37 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,84 (m, J=3,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J=3,6 Hz, 1H) 8,14 (d, J=6,4 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1641, 1615, 1602, 1488, 1412, 1260.
16	CH ₃ O-		O	bazè	B	99-101	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,69 (a.c., 4H), 3,85-3,93 (a.c., 10H, (δ=3,90, du singletai)), 6,02 (d, J=5,7 Hz, 1H), 6,80 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1623, 1594, 1656.
17	CH ₃ O-		O	HCl	D	162-165	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,60 (a.c., 4H), 3,82-3,90 (a.c., 7H, (δ=3,88, s)), 3,94 (s, 3H), 6,33 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J=6,3 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1640, 1610, 1479, 1442, 1406.

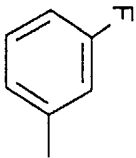
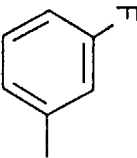
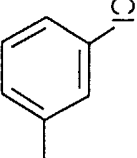
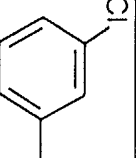
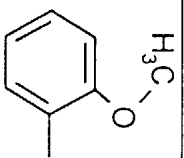
18	CH ₃ O-		O	bazè	B	173-174	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,86 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,92 (m, 4H), 6,05 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,42 (a.c., 2H), 7,53 (s, 1H), 7,85 (a.c., 2H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1604, 1589, 1559, 1459, 1259, 991.
19	CH ₃ O-		O	HCl	D	155-156	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,84 (m, 4H), 3,89-3,97 (a.c., 7H, (δ= 3,93, s)), 6,32 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,45 (a.c., 2H), 7,81 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,15 (d, J=6,3 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1644, 1611, 1487.
20	CH ₃ O-		O	bazè	B	202-203	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,92 (s, 3H), 3,93-4,10 (a.c., 8H), 6,05 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J=1,4 Hz, 1H), 7,15 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,30 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J=5,6 Hz, 1H), 9,42 (platus singletas, 1H).	(KBr) 3260, 1605, 1578, 1571, 1438, 1336, 1251.
21	CH ₃ O-		O	bazè	B	175-176	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,59 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,92 (m, 6H), 6,04 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,50 (a.c., 2H), 7,86 (a.c., 2H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1638, 1588, 1564, 1263.
22	CH ₃ O-		O	HCl	D	164-165	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,45-4,00 (a.c., 11H, (δ=3,91, s)), 6,31 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,60 (a.c., 2H), 7,88 (m, 1H), 8,12-8,18 (a.c., 2H, (δ=8,15, d, J=6,4 Hz)).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1640, 1629, 1625, 1609, 1418, 1219.

23	CH ₃ O-		O	bazè	B	142-143	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,90 (s, 3H), 3,92 (a.c., 8H), 6,03 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,26 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 8,07 (d, J=5,6 Hz, 1H), 9,87 (m, 1H).	(KBr) 3258, 1586, 1566, 1467, 1433.
24	CH ₃ O-		O	HCl	D	180-182 (skyla)	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,86 (a.c., 4H), 3,94 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 6,13 (m, 1H), 6,41 (d, J=6,7 Hz, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 8,15 (d, J=6,7 Hz, 1H), 11,52 (m, 1H).	(KBr) 3162, 2800-2200 (plati), 1630, 1605, 1487, 1428.
25	CH ₃ O-		O	bazè	B	69-71	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,57 (m, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,97 (s, 2H), 6,02 (d, J=5,7 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 8,05 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1634, 1561, 1440, 1337, 1236.
26	CH ₃ O-		O	HCl	D	172-175	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,63 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 4,03 (s, 2H), 6,38 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,39 (dd, J=4,8 Hz, J'=1,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J=6,6 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1667, 1636, 1606, 1411, 1216, 1208.
27	CH ₃ O-		O	bazè	B	87-89	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,29 (s, 3H), 3,68 (m, 4H), 3,86 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,03 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J=5,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1634, 1586, 1567, 1468, 1453, 1260.

28	CH ₃ O-		O	HCl	D	144-146	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,62 (m, 2H), 3,89 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 6,37 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,14 (d, J=6,6 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1617, 1604, 1486, 1427, 1413, 1258.
29	CH ₃ O-		O	bazè	B	86-88	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,55-3,85 (a.c., 4H), 3,89 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 6,04 (d, J=5,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,40 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1622, 1587, 1561, 1509.
30	CH ₃ O-		O	HCl	D	144-147	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,50-3,70 (a.c., 4H), 3,87 (m, 4H), 3,91 (s, 3H), 6,31 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J=6,2 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1636, 1608, 1481, 1443, 1407.
31	CH ₃ O-		O	bazè	B	229-231	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,80 (m, 4H), 3,84-3,93 (a.c., 7H), (δ=3,88, s), 6,03 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,96 (platus singletas, 1H).	(KBr) 3181, 1610, 1590, 1559, 1467, 1339, 998.
32	CH ₃ O-		O	bazè	B	135-137	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,53 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,78 (a.c., 4H), 3,86 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 6,01 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 8,03 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1619, 1590, 1561, 1553, 1454, 990.

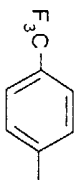
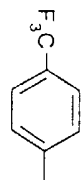
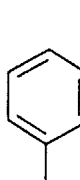
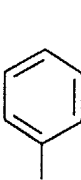
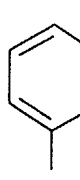
33	CH ₃ O-		O	bazè	B	99-100	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,81 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 6,04 (d, J=5,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1610, 1594, 1584, 1561, 1442, 1258.
34	CH ₃ O-		O	HCl	D	159-162	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,80 (m, 4H), 3,91 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 6,35 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J=4,0 Hz, 1H), 8,15 (d, J=6,3 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1639, 1613, 1592, 1436.
35	CH ₃ O-		O	bazè	B	127-129	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,58-3,96 (a.c., 14H, (δ=3,84, s, δ=3,87, s)), 6,02 (d, J=5,7 Hz, 1H), 6,92 (m, J=8,8 Hz, 2H), 7,41 (m, J=8,8 Hz, 2H), 8,05 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1624, 1587, 1562, 1433, 1252.
36	CH ₃ O-		O	HCl	D	162-164	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,76-3,88 (a.c., 7H, (δ=3,85, s)), 3,93-4,36(a.c., 7H (δ=4,07, s)), 6,29 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,6 Hz, 2H), 8,10 (d, J=6,8 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1631, 1615, 1484, 1428, 1413, 1260, 1244.
37	CH ₃ O-		O	bazè	B	123-126	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,37-4,03 (a.c., 11H, (δ=3,89, s)), 6,04 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,12 (m, J=8,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J=8,8 Hz, 2H), 8,06 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1631, 1584, 1565, 1428, 1340, 1249.

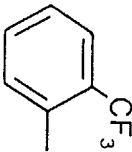
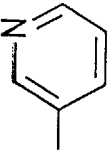
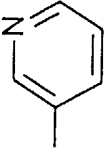
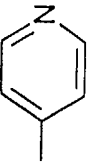
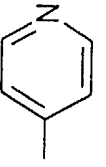
38	CH ₃ O-		O	HCl	D	152-156	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,80 (m, 4H), 3,98-4,28 (a.c., 7H, (δ =4,07, s)), 6,31 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,13 (t, J=8,6 Hz, 2H), 7,44 (dd, J=8,6 Hz, J'=5,3 Hz, 2H), 8,11 (d, J=6,8 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1630 (intensyvii juosta), 1485, 1439, 1415, 1355, 1266, 1005.
39	CH ₃ O-		O	bazė	B	143-144	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,50 (m, 2H), 3,66-4,01 (a.c., 9H, (δ =3,89, s)), 6,04 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,40 (AB sistema, J=8,7 Hz, 4H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1630, 1580, 1558, 1470, 1439, 1262.
40	CH ₃ O-		O	HCl	D	166-168	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,80 (m, 4H), 3,97-4,38 (a.c., 7H, (δ =4,09, s)), 6,32 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,37 ir 7,43 (AB sistema, J=8,6 Hz, 4H), 8,11 (d, J=6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1631, 1609, 1492, 1431, 1420, 1359, 1262.
41	CH ₃ O-		O	bazė	B	78-81	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,50 (m, 2H), 3,66-4,02 (a.c., 12H, (δ =3,83 s, ir δ =3,88, s)), 6,03 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,99 (a.c., 3H), 7,33 (t, J=8,0 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1630, 1584, 1562, 1430, 1338, 1236.
42	CH ₃ O-		O	HCl	D	158-161	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,61-4,38 (a.c., 14H, (δ =3,83, s ir δ =4,08, s)), 6,30 (d, J=6,9 Hz, 1H), 6,96 (a.c., 3H), 7,34 (t, J=8,1 Hz, 1H), 8,10 (d, J=6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1636, 1605, 1490, 1418, 1270.

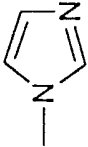
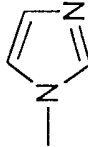
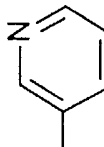
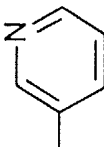
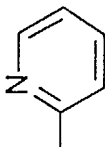
43	CH ₃ O-		O	bazè	B	106-107	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,49 (m, 2H), 3,66-4,02 (a.c., 9H, (δ =3,89, s)), 6,04 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,19 (a.c., 3H), 7,41 (m, 1H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1639, 1593, 1582, 1459, 1439, 1342.
44	CH ₃ O-		O	HCl	D	153-156	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,56-4,43 (a.c., 11H, (δ =4,09, s)), 6,32 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,18 (a.c., 3H), 7,43 (m, 1H), 8,11 (d, J=6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1639, 1610, 1489, 1415, 1288, 1266.
45	CH ₃ O-		O	bazè	B	94-96	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,49 (m, 2H), 3,70-4,00 (a.c., 9H, (δ =3,89, s)), 6,04 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,29-7,45 (a.c., 4H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1645, 1593, 1561, 1433, 1256.
46	CH ₃ O-		O	HCl	D	166-170	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,60-3,97 (a.c., 4H), 3,98-4,37 (a.c., 7H, (δ =4,08, s)), 6,31 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,42 (a.c., 3H), 8,11 (d, J=7,0 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1632, 1611, 1597, 1488, 1414, 1286.
47	CH ₃ O-		O	bazè	B	113-115	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,33 (m, 2H), 3,72-3,99 (a.c., 12H, (δ =3,84, s if δ =3,88, s)), 6,02 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,05 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1619, 1584, 1562, 1241.

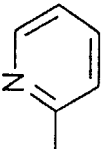
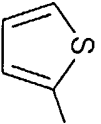
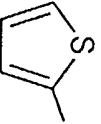
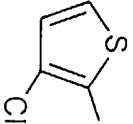
48	CH ₃ O-		O	HCl	D	163-164	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,51 (m, 2H), 3,75-4,33 (a.c., 12H, (δ=3,85, s ir δ=4,09, s)), 6,28 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 8,10 (d, J=8,3 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1644, 1628, 1611, 1490, 1261.
49	CH ₃ O-		O	bazè	B	102-103	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,40 (platus, 2H), 3,77-3,98 (a.c., 9H, (δ=3,89, s)), 6,03 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1641, 1595, 1561, 1466.
50	CH ₃ O-		O	HCl	D	148-152	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,58 (platus, 2H), 3,82-4,39 (a.c., 9H, (δ=4,08, s)), 6,31 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 8,11 (d, J=6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1643, 1612, 1490, 1430, 1418, 1287, 1260.
51	CH ₃ O-		O	bazè	B	112-115	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,32 (m, 2H), 3,71-4,00 (a.c., 9H, (δ=3,88, s)), 6,03 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,30-7,46 (a.c., 4H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1640, 1593, 1561.
52	CH ₃ O-		O	HCl	D	152-154	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,49 (m, 2H), 3,73-4,40 (a.c., 9H, (δ=4,08, s)), 6,30 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,25-7,48 (a.c., 4H), 8,10 (d, J=6,7 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1643, 1609, 1492, 1431, 1415, 1288, 1258.

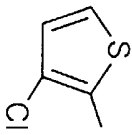
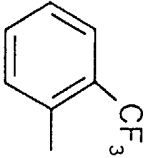
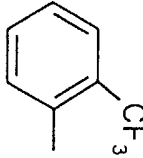
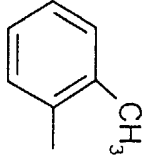
53	CH ₃ O-		O	bazè	B	90-91	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,82-2,13 (a.c., 3H), 2,31 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,67-3,82 (a.c., 4H), 3,82-3,98 (a.c., 7H), (δ =3,87, s)), 4,63 (dd, J=7,4 Hz, J'=5,3 Hz, 1H), 6,00 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1653, 1596, 1586, 1564, 1505, 1239, 987.
54	CH ₃ O-		S	bazè	C	125-129	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,68 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 6,06 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,29-7,41 (a.c., 5H), 8,08 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1589, 1561, 1470, 1233.
55	CH ₃ O-		O	HCl	D	149-151	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,84-2,14 (a.c., 2H), 2,30 (m, 1H), 3,41-4,53 (a.c., 13H, (δ =4,06, s)), 4,57 (t, J=6,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J=6,9 Hz, 1H), 8,12 (d, J=6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1644, 1609, 1491, 1241, 1217.
56	CH ₃ O-		S	HCl	D	151-154	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,87 (plat, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,22 (plat, 4H), 4,53 (plat, 2H), 6,33 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,27-7,44 (a.c., 5H), 8,12 (d, J=6,2 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1637, 1604, 1494, 1212.
57	CH ₃ O-		O	HCl	D	136-138	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,61-4,37 (a.c., 11H, (δ =4,08, s)), 6,30 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,43 (m, 5H), 8,10 (d, J=7,2 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1643, 1637, 1629, 1611, 1488, 1265.

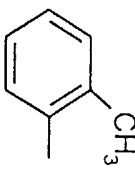
58	CH ₃ O-		O	bazè	B	123-126	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,45 (m, 2H), 3,74-3,99 (a.c., 9H, (δ=3,88, s)), 6,04 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,56 ir 7,71 (AB sistema, J=8,0 Hz, 4H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1645, 1593, 1561, 1433, 1256.
59	CH ₃ O-		O	HCl	D	140-143	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,57-4,29 (a.c., 11H, (δ=4,08, s)), 7,31 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,55 ir 7,73 (AB sistema, J=8,2 Hz, 4H), 8,11 (d, J=6,7 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1640, 1611, 1491, 1327, 1264.
60	CH ₃ O-		O	bazè	B	alyva	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,49 (m, 2H), 3,73-4,00 (a.c., 9H, (δ=3,88, s)), 6,04 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,53-7,78 (a.c., 4H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(plėvelė) 1643, 1587, 1567, 1332.
61	CH ₃ O-		O	HCl	D	177-179	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,55-4,40 (a.c., 11H, (δ=4,08, s)), 6,32 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 8,11 (d, J=7,1 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1637, 1611, 1490, 1333, 1322, 1264.
62	CH ₃ O-		O	bazè	B	93-97	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,24 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,82-3,96 (a.c., 7H, (δ=3,87, s)), 6,03 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,54 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,62 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J=7,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1641, 1587, 1569, 1436, 1341, 1314, 1251.

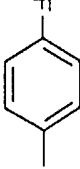
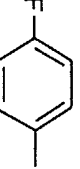
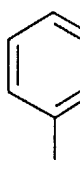
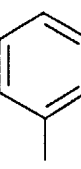
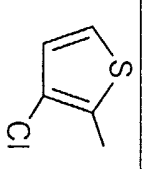
63	CH ₃ O-		O	HCl	D	155-158	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,42 (platus singletas, 2H), 3,70-4,43 (a.c., 9H, (δ =4,07, s)), 6,30 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,74 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J=7,1 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati juosta), 1645, 1604, 1486, 1317, 1126.
64	CH ₃ O-		O	bazė	B	102-105	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,51 (m, 2H), 3,69-4,00 (a.c., 9H, (δ =3,88, s)), 6,04 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J=7,7 Hz, J'=5,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,70 (m, 2H).	(KBr) 1623, 1589, 1566, 1439.
65	CH ₃ O-		O	2HCl	D	148-151	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,66-4,42 (a.c., 11H, (δ =3,92, s)), 6,32 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, J=7,9 Hz, J'=5,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J=6,3 Hz, 1H), 8,22 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,81 (d, J=5,4 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1641, 1609, 1493, 1442, 1268.
66	CH ₃ O-		O	bazė	B	149-152	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,43 (m, 2H), 3,75-3,98 (a.c., 9H, (δ =3,88,s)), 6,05 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 8,06 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,73 (m, 2H).	(KBr) 1638, 1589, 1561, 1340.
67	CH ₃ O-		O	2HCl	D	157-161	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,42 (m, 2H), 3,73-4,05 (a.c., 9H, (δ =3,94, s)), 6,37 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J=5,5 Hz, 2H), 8,14 (d, J=6,5 Hz, 1H), 8,96 (d, J=5,5 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1634, 1610, 1488, 1415, 1356, 1287, 1265.

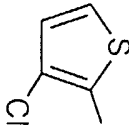
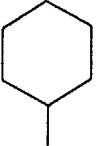
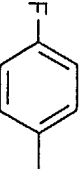
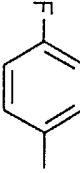
68	CH ₃ O-		O	bazè	B	127-131	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,68 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,92(m, 4H), 6,06 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1691, 1599, 1556, 1430, 1418, 1241, 988.
69	CH ₃ O-		O	HCl	D	160-163	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,68 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,98(m, 4H), 6,35 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,17 (d, J=6,0 Hz, 1H), 9,54 (s, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1733, 1639, 1612, 1490, 1416.
70	CF ₃ -		O	bazè	B	125-126	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,41-4,15 (a.c., 8H), 6,84 (d, J=4,8 Hz, 1H), 7,40 (ddd, J=7,9 Hz, J'=4,8 Hz, J''=0,9 Hz, 1H), 7,80 (ddd, J=7,9 Hz, J'=2,1 Hz, J''=1,8 Hz, 1H), 8,53 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,71 (m, 2H).	(KBr) 1631, 1593, 1502, 1434, 1331, 1257, 1158.
71	CF ₃ -		O	HCl	D	149-154	(300 MHz) (DMSO-d ₆ , TFA) 3,46 (m, 2H), 3,67-4,03 (a.c., 6H), 7,03 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,05 (dd, J=8,0 Hz, J'=5,6 Hz, 1H), 8,56 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,68 (d, J=4,8 Hz, 1H), 8,95 (d, J=5,6 Hz, 1H), 9,04 (s, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1634, 1595, 1524, 1435, 1338, 1273, 1186, 981.
72	CH ₃ O-		O	bazè	B	108-111	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,69 (m, 2H), 3,81-4,02 (a.c., 9H, (δ=3,88, s)), 6,02 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,70 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,82 (dt, J=8,0 Hz, J'=1,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,7 Hz, 1H), 8,61 (d, J=5,1 Hz, 1H).	(KBr) 1623, 1595, 1585, 1565, 1473, 1263.

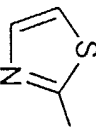
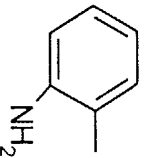
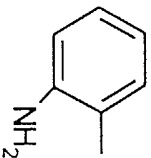
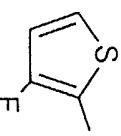
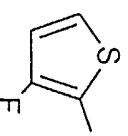
73	CH ₃ O-		O	2HCl	D	157-161	(300 MHz) (DMSO-d ₆ , TFA) 3,67 (platus), 3,79-4,07 (a.c., 9H), (δ=3,99, s)), 6,48 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,19 (d, J=6,5 Hz, 1H), 8,68 (d, J=4,6 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1650, 1606, 1495, 1444, 1265.
74	C ₂ H ₅ O-		O	bazè	B	97-99	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,37 (t, J=7,1 Hz, 3H), 3,77-3,93 (a.c., 8H), 4,33 (kv., J=7,1 Hz, 2H), 6,01 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,33 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1605, 1583, 1560, 1449, 1438, 1258, 1237.
75	C ₂ H ₅ O-		O	HCl	D	138-139	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,45 (t, J=7,1 Hz, 3H), 3,80-4,40 (a.c., 1H), 4,50 (kv., J=7,1 Hz, 2H), 6,27 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=4,9 Hz, J=3,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J=3,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,10 (d, J=6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1609, 1434, 1257, 994.
76	C ₂ H ₅ O-		O	bazè	B	91-94	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,36 (t, J=7,1 Hz, 3H), 3,45-3,97 (a.c., 8H), 4,32 (kv., J=7,1 Hz, 2H), 6,01 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,40 (d, J=5,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1625, 1558, 1436, 1255.

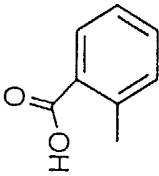
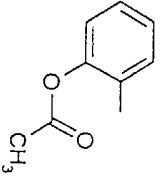
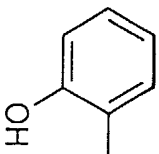
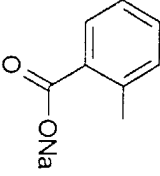
77	C ₂ H ₅ O-		O	HCl	D	167-169	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,46 (t, J=7,0 Hz, 3H), 3,81 (platus, 4H), 3,93-4,42 (a.c., 4H), 4,51 (kv., J=7,0 Hz, 2H), 6,28 (d, J=6,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J=5,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J=5,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J=6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1639, 1617, 1604, 1460, 1440, 1292, 1260, 1203.
78	C ₂ H ₅ O-		O	baze	B	99-101	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,36 (t, J=7,1 Hz, 3H), 3,23 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,88 (a.c., 4H), 4,31 (kv., J=7,1 Hz, 2H), 6,00 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,05 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 1624, 1582, 1437, 1258.
79	C ₂ H ₅ O-		O	HCl	D	146-148	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,45 (t, J=7,1 Hz, 3H), 3,42 (platus, 2H), 3,68-4,41 (a.c., 6H), 4,50 (m, 2H), 6,27 (d, J=6,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,74 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,07 (d, J=6,7 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1640, 1602, 1437, 1320, 1259.
80	CH ₃ O-		O	baze	B	70-73	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,33 (s, 3H), 3,30 (platus, 2H), 3,74 (platus, 2H), 3,83-3,98 (a.c., 7H, (δ=3,87, s)), 6,03 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,15-7,34 (m, 4H), 8,05 (d, J=5,5 Hz, 1H).	(KBr) 1621, 1598, 1559, 1430, 1263.

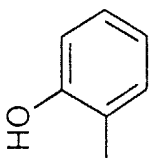
81	CH ₃ O-		O	HCl	D	151-153	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,30 (s, 3H), 3,48 (platus, 2H), 3,90-4,35 (a.c., 9H, (δ=4,08, s)), 6,29 (d, J=6,0 Hz, 1H), 7,13-7,32 (a.c., 4H), 8,10 (d, J=6,0 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1643, 1630, 1610, 1491, 1415, 1263.
----	--------------------	---	---	-----	---	---------	--	--

82	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ O		O	bazè	B	112-115	(300 MHz) (CDCl_3) 1,31 (d, $J=6,0$ Hz, 6H), 3,40-4,00 (a.c., 8H), 5,24 (h, $J=6,0$ Hz, 1H), 5,96 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,13 (t, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,46 (m, $J=8,8$ Hz, $J'=5,4$ Hz, 2H), 8,03 (d, $J=5,7$ Hz, 1H).	(KBr) 1632, 1583, 1557, 1450, 1236.
83	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ O		O	HCl	D	163-166	(300 MHz) (CDCl_3) 1,41 (d, $J=6,0$ Hz, 6H), 3,65-4,40 (a.c., 8H), 5,39 (m, 1H), 6,22 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 8,07 (d, $J=6,9$ Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1636, 1608, 1458, 1432, 1259.
84	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ O		O	bazè	B	---	(300 MHz) (CDCl_3) 1,29 (d, $J=6,0$ Hz, 6H), 3,24 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,89 (m, 4H), 5,24 (h, $J=6,0$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,73 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=5,7$ Hz, 1H).	(KBr) 1651, 1581, 1563, 1317.
85	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ O		O	HCl	D	159-161	(300 MHz) (CDCl_3) 1,42 (d, $J=5,6$ Hz, 6H), 3,43 (platus, 2H), 3,67-4,44 (a.c., 6H), 5,40 (m, 1H), 6,22 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,75 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=6,9$ Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plat), 1640, 1604, 1473, 1317, 1122.
86	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ O		O	bazè	B	68-70	(300 MHz) (CDCl_3) 1,33 (d, $J=6,1$ Hz, 6H), 3,40-4,07 (a.c., 8H), 5,26 (h, $J=6,1$ Hz, 1H), 5,97 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J=5,7$ Hz, 1H).	(KBr) 1631, 1583, 1557, 1445.

87	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ O		O	HCl	D	148-150	(300 MHz) (CDCl_3) 1,42 (d, $J=6,1$ Hz, 6H), 3,66-4,44 (a.c., 8H), 5,39 (h, $J=6,1$ Hz, 1H), 6,23 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J=5,7$ Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1644, 1612, 1462, 1446, 1313, 1282, 1250.
88	$\text{CH}_3\text{O}-$		O	bazè	B	109-111	(300 MHz) (CDCl_3) 1,28 (m, 3H), 1,46-1,89 (a.c., 7H), 2,50 (tt, $J=11,2$ Hz, $J=3,3$ Hz, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 6,02 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=5,5$ Hz, 1H).	(KBr) 1629, 1591, 1556, 1339, 1239, 992.
89	$\text{CH}_3\text{O}-$		O	HCl	D	121-124	(300 MHz) (CDCl_3) 1,27 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,75 (a.c., 5H), 2,47 (m, 1H), 3,75 (platus singletas, 4H), 3,92 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,29 (m, 2H), 6,30 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=7,0$ Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1632, 1604, 1487, 1431, 1212.
90	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-$		O	bazè	B	136-138	(300 MHz) (CDCl_3) 1,37 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 3,38-4,00 (a.c., 8H), 4,32 (kv., $J=7,0$ Hz, 2H), 6,01 (d, $J=5,7$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,45 (m, 2H), 8,06 (d, $J=5,7$ Hz, 1H).	(KBr) 1616, 1590, 1557, 1432.
91	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-$		O	HCl	D	155-157	(300 MHz) (CDCl_3) 1,46 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 3,67-4,38 (a.c., 8H), 4,51 (kv., $J=7,0$ Hz, 2H), 6,28 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 7,14 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,45 (m, 2H), 8,11 (d, $J=6,8$ Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1636, 1606, 1458, 1436, 1258.

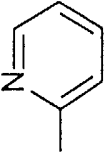
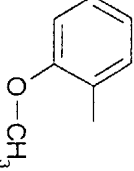
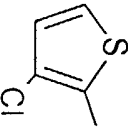
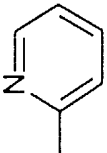
92	CH ₃ O-		O	bazè	B	106-108	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,85-3,99 (a.c., 9H, (δ=3,90, s)), 4,50 (m, 2H), 6,03 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J=3,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J=3,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1596, 1565, 1496, 1442, 1257, 1004.
93	CH ₃ O-		O	bazè	B	145-147	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,70 (platus, 4H), 3,83-3,90 (a.c., 7H, (δ=3,88, s)), 4,35 (s, 2H), 6,03 (d, J=5,6 Hz, 1H), 6,74 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 8,06 (d, J=5,6 Hz, 1H).	(KBr) 3444, 3323, 1617, 1586, 1566, 1498, 1467, 1260.
94	CH ₃ O-		O	2HCl	D	155-157	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,61 (platus, 4H), 3,94 (s, 7H), 6,37 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,10 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,38 (t, J=7,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J=6,5 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2200 (plati), 1614, 1493, 1439, 1257.
95	CH ₃ O-		O	bazè	B	alyva	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,73 (platus, 4H), 3,86-3,99 (a.c., 7H, (δ=3,89,s)), 6,03 (d, J= 5,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=5,4 Hz, J'=3,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1626, 1586, 1469, 1443.
96	CH ₃ O-		O	HCl	D	156-157	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,86 (platus singletas, 4H), 4,08 (s, 5H), 4,23-4,45 (m, 2H), 6,31 (d, J=6,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J=5,5 Hz, J'= 3,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J=6,9 Hz, 1H).	(KBr) 2800-2200 (plati), 1618, 1482, 1413, 1262, 995.

97	CH ₃ O-		O	---	B	186-188	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,25 (m, 2H), 3,65-3,99 (a.c., 9H, (δ=3,86,s)), 6,02 (d, J=5,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,45 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,57 (t, J=7,6 Hz, 1H), 8,06 (m, 2H).	(KBr) 3600-2500 (plat), 1711, 1583, 1444, 1342, 1266.
98	CH ₃ O-		O	bazè	B	139-142	(300 MHz) (CDCl ₃) 2,27 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,74-3,94 (a.c., 9H, (δ=3,87, s)), 6,03 (d, J=5,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 8,05 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 1764, 1637, 1566, 1429, 1338, 1259, 1194.
99	CH ₃ O-		O	bazè	B	186-188	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,80 (m, 4H), 3,86-3,95 (a.c., 7H, (δ=3,89)), 6,04 (d, J=5,7 Hz, 1H), 6,87 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 8,06 (d, J=5,7 Hz, 1H).	(KBr) 3500-2500 (plat), 1566, 1443, 1335, 1229.
100	CH ₃ O-		O	---	D	---	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3,06 (m, 2H), 3,38-3,72 (a.c., 4H), 3,79 (s, 3H), 3,92 (m, 2H), 6,04 (d, J=5,4 Hz, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,06 (d, J=5,4 Hz, 1H).	(KBr) 1624, 1563, 1382.

101	CH ₃ O-		O	HCl	D	158-159	(300 MHz) (DMSO-d ₆) 3.34 (m, 2H), 3.62-4.01 (a.c., 9H, (δ=3.93)), 6.36 (d, J=6.3 Hz, 1H), 6.84 (t, J=7.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 8.13 (d, J=6.3 Hz, 1H).	(KBr) 3500-2500 (plat), 1622, 1493, 1361, 1289, 1211.
-----	--------------------	---	---	-----	---	---------	--	---

• •

• •

102	CH ₃ O-		O	HCl	D	151-153	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,93 (platus s., 4H), 4,00-4,40 (a.c., 7H, ($\delta=4,07,s$)), 6,29 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,72 (platus d, J=7,2 Hz, 1H), 7,84 (dt, J=7,6 Hz, J'=1,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J=6,8 Hz, 1H), 8,69 (d, J=5,0 Hz, 1H).	(KBr) 3500-2500 (plati), 1616, 1486, 1413, 1311, 1212.
103	CH ₃ O-		O	NO ₃ H	D	137-139	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,31-3,64 (a.c., 2H), 3,70-4,24 (a.c., 12H, ($\delta=3,85,s$) ($\delta=4,08,s$)), 6,30 (d, J=6,9 Hz, 1H), 6,95 (8,2 Hz, 1H), 8,23 (d, J=6,9 Hz, 1H).	(KBr) 3500-2500 (plati), 1646, 1485, 1281, 1000, 750.
104	CH ₃ O-		O	NO ₃ H	D	129-313	(300 MHz) (CDCl ₃) 3,81 (platus, 4H), 4,02 (platus, 4H), 4,08 (s, 3H), 6,33 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J=5,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J=7,0 Hz, 1H).	(KBr) 3500-2500 (plati), 1643, 1486, 1411, 1258, 770.
105	CH ₃ CH ₂ O-		O	bazē	B	87-90	(300 MHz) (CDCl ₃) 1,36 (t, J=7,0 Hz, 3H), 3,68 (m, 2H), 3,78-3,99 (a.c., 6H), 4,33 (kv, J=7,0 Hz, 2H), 6,00 (d, J=5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,82 (dt, J=7,9 Hz, J'=1,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,60 (J=4,8 Hz, 1H).	(KBr) 1634, 1578, 1557, 1447, 1237, 1000.

Migdomojo aktyvumo nustatymas bandyme su pelėmis

Buvo tiriamas šio išradimo produktų migdomasis aktyvumas, įvertinant jų sugebėjimą padidinti barbitalio sukkelto miego laiką, pagal David Sudgen (*J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1983**, 227, 3) aprašytą modifikuotą metodą.

Praėjus 15 min. po barbitalio (150 mg/kg, i.v.) suleidimo, pelėms buvo suleidžiamas tiriamasis produktas imant 100 mg/kg (i.p.) pradinę dozę. Aktyviausiems produktams nustatoma 50 % efektyvumo dozė (DE₅₀). Kai kurių išradimo produktų rezultatai parodyti 2 lentelėje, etalonu imant meprobamata.

2 lentelė. Sugebėjimas pailginti barbitalio sukkelto miego laiką

Pavyzdys	% aktyvumas (miegas) 100 mg/kg dozė	DE ₅₀ (mg/kg)
2	93	14,4
4	100	8,7
8	97	9,7
9	67	28,1
10	74	11,6
11	89	10,5
12	77	41,3
15	86	8,2
17	56	84,2
18	82	27,3
22	57	75
24	69	41,5
26	60	74,1
30	75	37,2
32	73	56,5
34	98	7
55	70	31
57	100	1,6
59	101	14
61	102	4,5
63	103	4
65	100	7,7
67	96	15
69	97	10
73	98	9,5
81	99	8,3
83	100	5,3
87	101	10
89	102	8

2 lentelė. (tęsinys)

Pavyzdys	% aktyvumas (miegas) 100 mg/kg dozė	DE ₅₀ (mg/kg)
91	81	10
92	98	8
94	84	5,2
96	97	3
Meprobamatas	54	84,5

Bendrasis anestezinis aktyvumas

Bendrasis anestezinis aktyvumas buvo tiriamas bandyme su pelėmis, suleidžiant tiriamąjį produktą į uodegos veną. Buvo registruojama miego pradžia ir trukmė. Kai kurių šio patento produktų rezultatai parodyti 3 lentelėje, ir galima matyti, kad jie rodo aiškų anestezinį aktyvumą etaloninio junginio (propofolio) atžvilgiu; gyvuliukai po to atsigauna.

3 lentelė. Anestezinis aktyvumas bandyme su pelėmis (ivedama i.v. būdu)

Pavyzdys	Dozė (mg/kg)	Pradžia (sek.)	Trukmė (min.)
2	80	tuoju pat	5,3
	40	12	0,6
4	80	tuoju pat	7,4
	40	15	1,3
15	80	20	1,9
	40	15	1,4
30	80	30	7,9
	40	30	1,8
34	80	tuoju pat	1,5
	40	nėra	0
57	80	tuoju pat	11
59	80	20	3,4
61	80	10	1,6
65	80	20	8,6
63	80	tuoju pat	14,8
71	80	60	5,6
73	80	tuoju pat	9
77	80	tuoju pat	10
79	80	tuoju pat	19
81	80	tuoju pat	10
85	80	tuoju pat	8,4
87	80	tuoju pat	10
89	80	tuoju pat	4

3 lentelė (tęsinys)

91	80	tuoj pat	7
92	80	tuoj pat	5
96	80	tuoj pat	6
101	80	tuoj pat	2
propofolis	103	30	6,2
	120	20	3,9
	80	nėra	0

Sedatyvinis aktyvumas

Buvo tiriamas kai kurių produktų sedatyvinis poveikis į pelių lokomocinį aktyvumą, imant skirtingas produkto dozes. Eksperimentas atliekamas pagal T.G. Heffneren *J. Pharm. Exp. Ther.*, **1989**, 251, 105-112 aprašytą metodiką. Lokomocinio aktyvumo matavimai atliekami padalinant žiurkes į keturias grupes ir nustatant gyvuliukų judėjimą automatizuotu būdu panaudojant videoinstaliaciją ir SMART programą (Letica S.A) vaizdo analizei. Aktyvumo matavimai pradėti praėjus 5 min. po produkto i.p. įvedimo ir tęsėsi 20 min. Rezultatai (fig.1) rodo tirtųjų junginių sedatyvinį aktyvumą.

Raumenų atpalaidavimo aktyvumas

Išradimo produktų raumenų atpalaidavimo aktyvumas buvo tiriamas įvertinant jų poveikį į pelių pilvo ir kūno tonusą pagal S. Irwing (Gordon Res. Conf. On Medicinal Chem., 1959, p. 133) aprašytą metodą.

Pelės gavo 80 mg/kg tiriamųjų produktų dozę i.p. būdu, ir praėjus skirtingiems laikams (1/2, 1, 2, 3, 4 ir 5 val.) po suleidimo, įvertinamas kūno tonusas ir pilvo tonusas, nustatant raumenų įtempimą palyginus su kontroliniais gyvuliukais.

Rezultatai, pateikti 4 lentelėje, rodo, kad daug produktų yra pastebimai aktyvūs kaip raumenų relaksantai. Šis efektas trunka ilgiau nei propofolio arba zolpidemo atveju, kurie naudoti kaip etaloniniai produktai.

4 lentelė. Miorelaksantinis aktyvumas Irwing'o pelių teste
[Dozė = 80 mg/kg, i.p.]

Pavyzdys	Raumenų atpalaidavimo % praėjus:					
	½ val.	1 val.	2 val.	3 val.	4 val.	5 val.
4	100	90	10	0	0	0
34	60	70	80	85	40	40
57	100	100	100	80	55	0
63	100	100	90	75	20	0
71	100	100	100	40	10	0
73	100	100	100	0	0	0
75	100	100	100	80	80	60
77	100	100	100	60	0	0
79	100	100	100	65	0	0
83	90	90	90	70	50	0
92	100	100	100	0	0	0
propofolis	100	100	70	0	0	0

Analgetinis aktyvumas

Šio išradimo produktų analgetinis aktyvumas buvo tiriamas nustatant jų poveikį fenilbenzochinono sukeltų traukulių teste bandyme su pelėmis pagal Siegmund E. ir bendr. (Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 95: 729-731) aprašytą metodiką.

Pelės gavo skirtingas dozes tiriamųjų produktų, o po valandos jos gavo 5 mg/kg fenilbenzochinono i.p. injekciją. Po to penkiolika minučių buvo registruojami pelių traukuliai ir lyginami su kontrolinės grupės traukuliais. Parodyta 4 pavyzdžio junginio DE₅₀ (50 % efektyvumo dozė). Šis junginys rodė geresnį analgetinį aktyvumą nei aspirinas tiek suleidžiant po oda, tiek ir įvedant peroraliniu būdu.

5 lentelė. Analgetinis aktyvumas. Apsaugojimas nuo fenilbenzochinono sukeltų traukulių bandyme su pelėmis

Pavyzdys	DE ₅₀ (mg/kg, s.c.)	DE ₅₀ (mg/kg, p.o.)
aspirinas	84	120
4	48	72

Farmacinės receptūros**1. Injekcijoms (im/iv):**

4 pavyzdžio junginys	5 mg
Natrio chloridas	c.s.
HCl 0,1 N arba NaOH	c.s.
Vanduo injekcijoms c.s.p.	3 ml

2. Kapsulės:

4 pavyzdžio junginys	0,5-4,0 mg
Koloidinis silicio dioksidas	0,5 mg
Magnio stearatas	1,0 mg
Laktozė c.s.p.	100 mg

3. Tabletės:

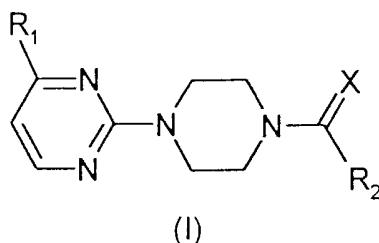
4 pavyzdžio junginys	0,5-4,0 mg
Koloidinis silicio dioksidas	0,5 mg
Magnio stearatas	1,0 mg
Natrio kroskarmeliozė	60 mg
Laktozė c.s.p.	100 mg

B formulė (drėgnas granuliavimas)

4 pavyzdžio junginys	0,5-4,0 mg
Koloidinis silicio dioksidas	0,5 mg
Magnio stearatas	1,0 mg
Povidonas K-30	5,0 mg
Natrio karbometilkrakmolas	60 mg
Mikrokristalinė celiuliozė	20 mg
Laktozė c.s.p.	100 mg

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Acilpiperazinilpirimidino darinys, kurio bendroji formulė (I):



kurioje:

X yra deguonies arba sieros atomas;

R₁ yra C₁₋₄ alkoksi- arba trifluormetilo radikalas;

R₂ yra C₁₋₆ alkilo radikalas; C₃₋₆ sotus cikloalkilas; heterocikloalkilas, susidedantis iš 3-6 atomus turinčio žiedo, kuriame heteroatomas yra pasirinktas iš deguonies, sieros arba azoto atomo, kuris gali turėti N-pakaitą C_{1-C₆} alkilą; fenilas, kuriame gali būti 1, 2 arba 3 vienodi arba skirtingi pakaitai, pasirinkti iš fluoro, chloro, bromo, amino-, acetamido-, nitro-grupės, metilo, trifluormetilo ir metoksigrupės; arilalkilas, susidedantis iš C₁₋₃ alkilo grupės, pakaitu turinčios fenilo radikala, kuriame gali būti 1, 2 arba 3 vienodi arba skirtingi pakaitai, pasirinkti iš fluoro, chloro, bromo, amino-, acetamido-, nitro-grupės, metilo, trifluormetilo ir metoksigrupės; heteroarilas, susidedantis iš 5- arba 6-nario heteroatominio žiedo, kuriame gali būti pakaitų, arba kondensuotų 9-10-narių heteroaromatinių sistemų, kuriose gali būti pakaitų, ir 1 arba 2 heteroatomai, pasirinkti iš deguonies, sieros arba azoto, o pakaitai pasirinkti iš aukščiau minėtų fluoro, chloro, bromo, amino-, acetamido-, nitro-grupės, metilo, trifluormetilo ir metoksigrupės; ir heteroarilalkilas, susidedantis iš 1-3 anglies atomų alkilo grupės, pakaitu turinčios heteroarilo radikala, susidedantį iš 5- arba 6-nario heteroatominio žiedo, kuriame gali būti pakaitų, arba kondensuotų 9-10 narių heteroaromatinių sistemų, kuriose gali būti pakaitų, ir 1 arba 2 heteroatomai, pasirinkti iš deguonies, sieros arba azoto, o pakaitai pasirinkti iš aukščiau minėtų fluoro, chloro, bromo, amino-,

acetamido-, nitro-grupės, metilo, trifluormetilo ir metoksigrupės; ir jų fiziologiškai priimtinos druskos.

2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_1 yra metoksi-, etoksi-, propoksi-, izopropoksi-, butoksi-, *antr*-butoksi arba *tret*-butoksi-grupės.

3. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_2 yra metilas, etilas, propilas, izopropilas, butilas, *antr*-butilas, *tret*-butilas, pentilas, izopentilas, neopentilas arba heksilas.

4. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_2 yra ciklopropilas, ciklobutilas, ciklopentilas arba cikloheksilas.

5. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_2 yra 2-aziridinilas, 2-tetrahidrofurilas, 3-tetrahidrofurilas, 2-tetrahidrotienilas, 3-tetrahidrotienilas, 2-azetidinilas, 2-pirolidinilas, 3-pirolidinilas, 2-piperidinilas, 3-piperidinilas arba 4-piperidinilas.

6. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_2 yra 2-fluorfenilas, 3-fluorfenilas, 4-fluorfenilas, 2-chlorfenilas, 3-chlorfenilas, 4-chlorfenilas, 2-bromfenilas, 3-bromfenilas, 4-bromfenilas, 2-aminofenilas, 3-aminofenilas, 4-aminofenilas, 2-nitrofenilas, 3-nitrofenilas, 4-nitrofenilas, 2-acetamidofenilas, 3-acetamidofenilas, 4-acetamidofenilas, 2-metilfenilas, 3-metilfenilas, 4-metilfenilas, 2-(trifluormetil)fenilas, 3-(trifluormetil)fenilas, 4-(trifluormetil)fenilas, 2-metoksifenilas, 3-metoksifenilas, 4-metoksifenilas, 2,3-difluorfenilas, 3,4-difluorfenilas, 2,4-difluorfenilas, 2,3-dibromfenilas, 3,4-dibromfenilas, 2,4-dibromfenilas, 2,3-dimetilfenilas, 3,4-dimetilfenilas, 2,4-dimetilfenilas, 2,3-dimetoksifenilas, 3,4-dimetoksifenilas, 2,4-dimetoksifenilas.

7. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_2 yra fenilmetilas, 1-feniletilas, 2-feniletilas, 3-fenilpropilas, kurių aromatiniam žiede gali būti pakaitų.

8. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_2 yra 2-furilas, 3-furilas, 2-tienilas, 3-tienilas, 3-metil-2-tienilas, 5-metil-2-tienilas, 3-metoksi-2-tienilas, 3-chlor-2-tienilas, 5-chlor-2-tienilas, 2-pirolilas, 3-pirolilas, 2-piridilas, 3-piridilas, 4-piridilas, 2-indolilas, 3-indolilas, 2-benzo[b]tienilas, 3-benzo[b]tienilas, 3-chlor-2-benzo[b]tienilas, pirazolilas, imidazolilas,

pirimidinilas, piridazinilas, pirazinilas, benzimidazolilas, chinolilas, oksazolilas arba tiazolilas.

9. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad R_2 yra 2-tienilmetilas, 2-benzo[b]tienilmetilas arba 3-(4-chlorpirazolil)propilas.

10. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jį pasirenka iš tokios grupės:

- 2-[4-(2-furilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(2-furilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 4-metoksi-2-[4-(2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidinas,
- 4-metoksi-2-[4-(2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino hidrochloridas,
- 2-(4-acetil-1-piperazinil)-4-metoksipirimidinas,
- 2-{4-[4-(4-chlorpirazolil)butanoil]-1-piperazinil}-4-metoksipirimidinas,
- 2-{4-[4-(4-chlorpirazolil)butanoil]-1-piperazinil}-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 2-(4-benzoil-1-piperazinil)-4-metoksipirimidinas,
- 2-(4-ciklopropilkarbonil-1-piperazinil)-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(2-furilkarbonil)-1-piperazinil]-4-(trifluormetil)pirimidinas,
- 2-[4-(2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-(trifluormetil)pirimidinas,
- 4-metoksi-2-[4-(3-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidinas,
- 4-metoksi-2-[4-(3-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(5-metil-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(5-metil-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 4-metoksi-2-[4-(3-metoksi-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidinas,
- 4-metoksi-2-[4-(3-metoksi-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(2-benzo[b]tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(2-benzo[b]tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(2-indolilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(3-chlor-2-benzo[b]tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,

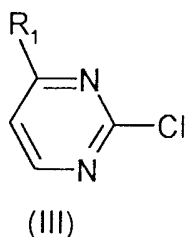
- 2-[4-(3-chlor-2-benzo[b]tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 4-metoksi-2-[4-(2-pirolilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidinas,
- 4-metoksi-2-[4-(2-pirolilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino hidrochloridas,
- 4-metoksi-2-[4-(2-tienilacetil)-1-piperazinil]pirimidinas,
- 4-metoksi-2-[4-(2-tienilacetil)-1-piperazinil]pirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(3-metil-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(3-metil-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(3-chlor-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(3-chlor-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(3-indolilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(3-benzo[b]tienilacetil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(5-chlor-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(5-chlor-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 4-metoksi-2-[4-(4-chlorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 4-metoksi-2-[4-(4-chlorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(4-fluorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(4-fluorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(4-chlorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(4-chlorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 4-metoksi-2-[4-(3-metoksibenzoil)-1-piperazinil]pirimidinas,
- 4-metoksi-2-[4-(3-metoksibenzoil)-1-piperazinil]pirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(3-fluorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(3-fluorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(3-chlorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(3-chlorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 4-metoksi-2-[4-(2-metoksibenzoil)-1-piperazinil]pirimidinas,
- 4-metoksi-2-[4-(2-metoksibenzoil)-1-piperazinil]pirimidino hidrochloridas,

- 2-[4-(2-fluorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(2-fluorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrokloridas,
- 2-[4-(2-klorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(2-klorbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrokloridas,
- 4-metoksi-2-[4-(2-tetrahidrofurilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidinas,
- 4-metoksi-2-(4-tiobenzoil-1-piperazinil)pirimidinas,
- 4-metoksi-2-[4-(2-tetrahidrofurilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino hidrokloridas,
- 4-metoksi-2-(4-tiobenzoil-1-piperazinil)pirimidino hidrokloridas,
- 2-(4-benzoil-1-piperazinil)-4-metoksipirimidinas,
- 4-metoksi-2-{4-[4-(trifluormetil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidinas,
- 4-metoksi-2-{4-[4-(trifluormetil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidino hidrokloridas,
- 4-metoksi-2-{4-[3-(trifluormetil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidinas,
- 4-metoksi-2-{4-[3-(trifluormetil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidino hidrokloridas,
- 4-metoksi-2-{4-[2-(trifluormetil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidinas,
- 4-metoksi-2-{4-[2-(trifluormetil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidino hidrokloridas,
- 4-metoksi-2-(4-nikotinoil-1-piperazinil)pirimidinas,
- 4-metoksi-2-(4-nikotinoil-1-piperazinil)pirimidino dihidrokloridas,
- 2-(4-izonikotinoil-1-piperazinil)-4-metoksipirimidinas,
- 2-(4-izonikotinoil-1-piperazinil)-4-metoksipirimidino dihidrokloridas,
- 2-[4-(1-imidazolilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(1-imidazolilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrokloridas,
- 2-(4-nikotinoil-1-piperazinil)-4-(trifluormetil)pirimidinas,
- 2-(4-nikotinoil-1-piperazinil)-4-(trifluormetil)pirimidino hidrokloridas,
- 4-metoksi-2-[4-(2-piridilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidinas,
- 4-metoksi-2-[4-(2-piridilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino dihidrokloridas,
- 4-etoksi-2-[4-(2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidinas,
- 4-etoksi-2-[4-(2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino hidrokloridas,

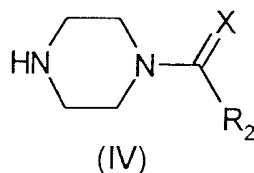
- 2-[4-(3-chlor-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-etoksipirimidinas,
- 2-[4-(3-chlor-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-etoksipirimidino hidrochloridas,
- 4-etoksi-2-{4-[2-(trifluormetil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidinas,
- 4-etoksi-2-{4-[2-(trifluormetil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(2-metilbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(2-metilbenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(4-fluorbenzoil)-1-piperazinil]-4-izopropoksipirimidinas,
- 2-[4-(4-fluorbenzoil)-1-piperazinil]-4-izopropoksipirimidino hidrochloridas,
- 4-izopropoksi-2-{4-[2-(trifluormetil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidinas,
- 4-izopropoksi-2-{4-[2-(trifluormetil)benzoil]-1-piperazinil}pirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(3-chlor-2-tienkarbonil)-1-piperazinil]-4-izopropoksipirimidinas,
- 2-[4-(3-chlor-2-tienkarbonil)-1-piperazinil]-4-izopropoksipirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(cikloheksilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(cikloheksilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 4-etoksi-2-[4-(4-fluorbenzoil)-1-piperazinil]pirimidinas,
- 4-etoksi-2-[4-(4-fluorbenzoil)-1-piperazinil]pirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(2-tiazolilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(2-aminobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(2-aminobenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(3-fluor-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(3-fluor-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 2-[4-(4-metoksi-2-pirimidinil)-1-piperazinilkarbonil]benzenkarboksirūgštis,
- 2-[4-(2-acetoksibenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- 2-[4-(2-hidroksibenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidinas,
- natrio 2-[4-(4-metoksi-2-pirimidinil)-1-piperazinilkarbonil]benzoatas,
- 2-[4-(2-hidroksibenzoil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino hidrochloridas,
- 4-metoksi-2-[4-(2-piridilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidino hidrochloridas,

- 4-metoksi-2-[4-(2-metoksibenzoil)-1-piperazinil]-4-pirimidino nitratas
- 2-[4-(3-chlor-2-tienilkarbonil)-1-piperazinil]-4-metoksipirimidino nitratas ir
- 4-etoksi-2-[4-(2-piridilkarbonil)-1-piperazinil]pirimidinas.

11. (I) bendrosios formulės junginio pagal 1 punktą, kuriame X yra deguonies atomas, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima chlorpirimidino darinio, kurio formulė (III):

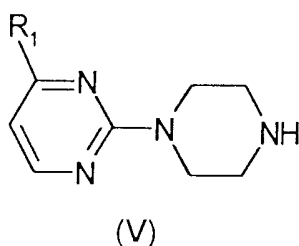


kurioje R_1 turi 1 punkte apibūdintą reikšmę,
sąveiką su piperazino dariniu, kurio bendroji formulė (IV):



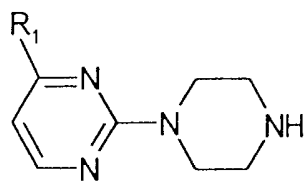
kurioje R_2 turi 1 punkte apibūdintą reikšmę, o X reiškia deguonies atomą.

12. (I) bendrosios formulės junginio pagal 1 punktą, kuriame X yra deguonies atomas, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima amino, kurio formulė (V):



kurioje R_1 turi 1 punkte apibūdintą reikšmę,
sąveiką su karboksirūgštimi, kurios formulė $R_2\text{COOH}$ (VI), arba šios rūgšties druska, kur R_2 turi 1 punkte apibūdintą reikšmę.

13. (I) bendrosios formulės junginio pagal 1 punktą, kuriame X yra deguonies atomas, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima amino, kurio formulė (V):



(V)

kurioje R_1 turi 1 punkte apibūdintą reikšmę,

sąveiką su dariniu $R_2\text{COX}$ (VII), kur R_2 turi 1 punkte apibūdintą reikšmę, o Y reiškia halogeno atomą, azido grupę, 1-imidazolilo grupę, O-CO- R_4 grupę, kurioje R_4 yra alkilo radikalas, turintis 1-6 anglies atomus, arba arilo radikalas, kuriame kaip pakaitai gali būti vienas arba keletas halogeno atomų, arba OR_5 grupę, kur R_5 reiškia vieno arba dviejų žiedų aromatinę grupę, kaip pakaitą turinčią vieną arba keletą halogeno atomų arba nitrogrupių, arba N-sukcinimidą.

14. (I) bendrosios formulės junginio pagal 1 punktą, kuriame X yra sieros atomas, gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima (I) bendrosios formulės junginio, kuriame X yra deguonies atomas, sąveiką su Lawesson'o reagentu (2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfaetan-2,4-disulfidu) arba su fosforo pentasulfidu.

15. (I) bendrosios formulės junginio pagal 1 punktą fiziologiškai priimtinių druskų gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jis apima (I) bendrosios formulės junginio sąveiką su mineraline rūgštimi arba organine rūgštimi tinkamame tirpiklyje.

16. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje, apart farmaciškai priimtinių pagalbinių medžiagų, yra bent vieno (I) bendrosios formulės junginio pagal 1-10 punktą arba jo fiziologiškai priimtinos druskos.

17. (I) bendrosios formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinių druskų pagal bet kurį iš 1-10 punktų panaudojimas vaisto, veikiančio žinduolių, įskaitant žmogų, centrinę nervų sistemą, gamyboje.

18. (I) bendrosios formulės junginio arba jo farmaciškai priimtinių druskų pagal bet kurį iš 1-10 punktų panaudojimas vaisto, turinčio sedatyvinį, priešspazminį, analgetinį, raumenis atpalaiduojantį, kosulį stabdantį, anksiolitinį, priešpsichozinį, antidepresantinį, prieš galvos smegenų išemiją,

priešmigreninį aktyvumą, gamyboje, vaisto, skirto miego sutrikimams, neurodegeneracinėms ligoms, žinių įsisavinimo sutrikimams ir Alchaimerio ligai gydyti, bei migdomųjų arba bendrųjų anestetinių agentų, skirtų žinduoliams, įskaitant žmogų, gamyboje.