

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69523

Patent dodatkowy
do patentu _____

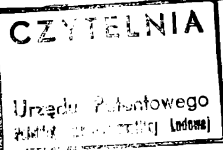
Zgłoszono: 31.X.1967 (P 123 334)

Pierwszeństwo: 02.XI.1966 Węgry

Opublikowano: 15.07.1974

Kl. 12p,10/10

MKP C07d 51/46



Współtwórcy wynalazku: Zoltán Mészáros, József Knoll, Péter Szentmiklósi

Właściciel patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyszeti Termékek Gyára R. T.
Budapest (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych homopirymidazolu

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych homopirymidazolu.

Pierwsze pochodne homopirymidazolu (również nazywane pirydo-(1,2a)-pirymidynami) albo ich pochodne nitrowe, etylowe, oraz alkilowe wytwarzano na drodze 5 reakcji 2-aminopirydyny z malonianem etylu, lub z alkilomalonianem etylu i następującym bezpośrednio po reakcji, nitrowaniu otrzymanego produktu. (B. 54,814 (1921), B. 57, 1168, 1924).

Później stwierdzono (J. Am. Chem. Soc. 70, 3348 (1948), że zachodząca cyklizacja podczas reakcji podstawionej 2-aminopirydyny z estrem kwasu etoksymetylenomalonowego, w zależności od położenia podstawników, prowadzi do uzyskania różnych produktów. Z 2-aminopirydyn, podstawionych w pozycji 4 i 5 powstaje pierścień homopirymidazolowy, podczas gdy z pochodnych, podstawionych w pozycji 6 otrzymuje się 10 pochodne 1,8-naftyrydyny, z wydajnością odpowiadającą 90—95%. W przypadku reakcji pochodnych, posiadających określone podstawniki (4-Cl, 6-Br) otrzymuje się jedynie substancje smołowe.

Przebieg obu reakcji ilustruje schemat przedstawiony na rysunku.

Jak wynika z dalszych publikacji [J. Org. Chem. 15 (1950) 377] — przeprowadzano reakcje 2-aminopirydyn z malonianem etylu, przy czym ponownie stwierdzono, że reakcje 2-aminopirydyn, podstawionych w 25 pozycji 6 (na przykład pochodne 6-aminowe, 6-acetyloaminowe, 6-etoksylowa), dają w wyniku pochodne 1,8-naftyrydyny. Reakcja 6-metylo-pochodnej nie prowa-

2 dzi do uzyskania żadnego, pożytecznego produktu. Dalsze doniesienie literaturowe [J. Chem. Soc. 74, 4905 i 5491 (1952)] podaje opis reakcji 2-aminopirydyny z estrem kwasu akrylowego, kwasem α -bromoakrylowym oraz z estrem kwasu etoksymetylenomalonowego. Reakcję prowadzi się w wysokiej temperaturze pod chłodnicą zwrotną. W literaturze spotyka się również opis 15 hydrolizy estrów homopirymidazolowych, prowadzonej w łagodnych warunkach, przy czym bez podania szczegółów, wspomina się o katalitycznym uwodornianiu ketokarboetoksyhomopirymidazolu.

Przyjmując strukturę „malonylo- α -aminopirydyny” [J. Am. Chem. Soc. 74, 4910 i 5945 (1952)] wytwarzano 15 różne chlorowcopochodne homopirydazolu, a mianowicie: 2-chloro- oraz 2,4-chloropochodne „malonyloaminopirydyny (autorzy przyjęli inną strukturę). Reakcja 2-aminopirydyny z estrem kwasu α -fenyloomalonowego w podwyższonej temperaturze, dała w wyniku 3-fenylo- 20 dion-2,4-homopirymidazol (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 2 698 846).

Znany jest również sposób [J. Am. Chem. Soc. 80, 3066-69 (1958)], według którego reakcja 2-aminopirydyny nie prowadzi do otrzymania pochodnej 1,8-naftyrydyny, lecz daje w wyniku pierścień homopirymidazolowy. 3,4- i 6-metylo-2-aminopirydynę poddano reakcji z etoksymetylenoacetylooctanem i cyjanooctanem, 25 po czym otrzymane w ten sposób 2-pirydyloaminometylenoacetylooctany, względnie cyjanooctany poddano destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując 30 pochodne homopirymidazolu jako podstawione 9-metylo-

wą, 8-metylową, względnie 3-acetylową, 3-cyjanową oraz 4-ketopochodną. Nie opublikowano opisu warunków prowadzenia doświadczenia.

Istnieje ponadto jeszcze duża ilość opublikowanych prac, które omawiają pochodne homopiryimidazolu [B. 58 (1925) 352, Gaz. Chim. Ital. 67 327 (1937)], J. Am. Chem. Soc. 70, 3348 (1948), J. Chem. Soc. (1951) 551; Ž. obszcz. Chim. 21 1145 (1951); Rec. Trav. Chim. 73, 376 (1954); Proc. Ind. Acad. Sci. 42a 289 (1955) oraz 31 (1959); Arch. Pharm. 291/3 298 (1958)]; Org. Chem. 23, 1338 (1958), niemiecki opis patentowy nr 1 171 928 i belgijski opis patentowy Nr 621 702.

Pochodne homopiryimidazolu znalazły zastosowanie jako uczulacze dla celów fotograficznych (opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3 072 485). W aspekcie farmakologicznym zbadano jedynie chlorowodorek 2-(2-dwumetyloaminoetoksy)-3-(4-metoksybenzylo)-4-ketohomopiryimidazolu. Jak wynika z publikacji, produkt uwalnia histaminę i wywiera wpływ na centralny układ nerwowy [J. of. Pharm. 54, tom. 6.888 (1965)].

Stwierdzono, że nowe pochodne homopiryimidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R¹, R² i R³ oznaczają atomy wodoru, R⁴ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aryloalkilowy lub arylowy, R⁵ oznacza atom wodoru, grupę o wzorze —COOH, —COOAlkil, —CONH₂, —CONH—Alkil, —CONH—Aryl, —CON(Alkil)₂ lub —CO—NH—OH, R⁶ oznacza atom tlenu, grupę alkoksylową lub hydroksylową, n oznacza 0 lub liczbę 1, i jeśli n=0, wówczas atom azotu w położeniu — 1 i atom węgla w położeniu — 10 są połączone wiązaniem podwójnym, a jeśli n = 1 wówczas w przypadku czwartorzędowego atomu azotu w położeniu — 1, R⁷ oznacza grupę alkilową lub aryloalkilową, albo w przypadku trójwartościowego atomu azotu w położeniu — 1, R⁷ oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub aryloalkilową, a linie kreskowane razem z liniami ciągłymi oznaczają ewentualne wiązanie podwójne, oraz sole i czwartorzędowe sole tych pochodnych, są cennymi związkami, które mogą znaleźć zastosowanie farmakologiczne, dzięki ich działaniu wzmagającym narkozę, przeciwpalnemu, jak i przeciwbólowemu. W przypadku określonych pochodnych zaobserwowano również działanie algolityczne. Wymienione związki działają w niewyjaśniony dotąd sposób, bez uszkodzenia specyficznych receptorów.

Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, polega według wyanlasku na tym, że pochodną aminopiryimidynową o wzorze 2, w którym R i R¹—R³ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji kondensacji ze związkiem o wzorze 3, w którym R⁸ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aryloalkilowy lub arylowy, R⁹ oznacza atom wodoru, grupę karboksylową lub grupę pochodnej kwasu karboksylowego, R¹⁰ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę alkoksylową lub hydroksylową, R¹¹ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę alkoksylową lub hydroksylową, po czym otrzymany, produkt ewentualnie po jego wyodrębnieniu, poddaje się reakcji cyklizacji w obecności kwasu fosforowego i kwaśnego środka kondensującego, otrzymują związek o ogólnym wzorze 4, w którym R, R¹, R², R³, R⁸ i R⁹ mają wyżej podane znaczenie, lub jego sól, i/albo nienasycony produkt o wzorze 4 częściowo lub całkowicie redukuje się, albo do cząsteczki tego zwią-

ku znanymi sposobami wprowadza się jeden lub kilka podstawników R⁴, R⁵, R⁶ i/lub R⁷, i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przekształca się w jego sól lub w jego sól czwartorzędową, z soli uwalnia się związek o wzorze 1, lub sól tego związku przekształca się w inną sól.

Jako kwaśny środek kondensujący znajduje zastosowanie tlenochlorek fosforu, trójchlorek fosforu, chlorek tionylu i/albo kwas solny.

Jako odpowiednie związki o ogólnym wzorze 3, stosuje się kwas malonowy, kwas acetylooctowy, kwas benzoilooctowy, jak i pochodne wymienionych kwasów. Można również stosować podstawione pochodne. Zamiast kwasu karboksylowego można zastosować estry, halogenki, bezwodniki lub amidy.

Związki o ogólnym wzorze 4, o ile to pożądane, można poddać uwodornianiu w obecności katalizatora. Proces ten można przeprowadzić także po uprzednio dokonanej wymianie podstawników R⁸, R⁹ i/albo atomu tlenu. W podobny sposób można również przedtem wprowadzić podstawnik R⁷ do cząsteczki. Jako katalizator znajdują zastosowanie znane katalizatory uwodorniania. Podczas przebiegu procesu uwodorniania w obecności palladu może nastąpić całkowite wysycenie pierścienia A, przy czym otrzymuje się pochodną czterowodorohomopiryimidazolową. Uwodornianie korzystnie przeprowadza się w środowisku absolutnego alkoholu, albo wodnego roztworu alkoholu, dalej w wodzie, propanolu, izopropanolu, chloroformie jako w rozpuszczalniku lub rozcieńczalniku.

Proces można prowadzić w temperaturze pokojowej albo wyższej dochodzącej do 75°C, pod ciśnieniem atmosferycznym albo pod ciśnieniem wynoszącym 1—10 atm.

Podstawniki R⁸, R⁹ lub atom tlenu związku o ogólnym wzorze 4, można za pomocą znanych metod przeprowadzić w pożądane grupy. W przypadku związków o ogólnym wzorze 4, albo ich pochodnych o nasyconym pierścieniu A, grupę ketonową (= O) można przeprowadzić w grupy hydroksylowe lub w grupy alkoksylowe (—O-alkil) poprzez redukcję za pomocą kompleksowego związku wodoru metalu, przy czym odpowiednim związkiem jest wodorek borowy metalu alkalicznego, albo wodorek litowoglinowy.

O ile to pożądane, atom azotu w pozycji — 1 pierścienia B związku o wzorze 4, można podstawić. W tym celu nienasyconą, albo częściowo lub całkowicie nasyconą cząsteczkę poddaje się reakcji z odczynnikiem, odpowiednim do wprowadzenia grupy alkilowej, albo grupy aryloalkilowej. Proces podstawiania można przeprowadzić również po dokonaniu zmian dalszych podstawników. Do wymienionej reakcji można zastosować na przykład halegenki alkilowe, albo halegenki aryloalkilowe, przy czym reakcje prowadzi się korzystnie w obecności środka wiążącego kwas.

W przypadku związków o ogólnym wzorze 4, w którym R⁹ oznacza grupę estru kwasu karboksylowego, można na drodze zmydlenia otrzymać wolny kwas albo sól danego kwasu. Poprzez reakcję z amoniakiem wprowadza się grupę amidu kwasowego, przez reakcję z alkilaminą — grupę N-podstawionego amidu kwasowego, a przez reakcję z kompleksowymi wodorokami metali szczególnie z wodorokami boru i metali ziem alkalicznych — grupę hydroksymetylową.

Nienasycone związki o ogólnym wzorze 4, w którym R⁹ oznacza grupę estru kwasu karboksylowego, można poprzez reakcję z wodorkiem sodowoborowym z równoczesną redukcją grupy ketonowej i wewnątrzcząsteczkowym etylowaniem przeprowadzić w pochodne, podstawione grupą etoksylogową zamiast grupy ketonowej. Występują one w postaci wolnych kwasów. Związki o ogólnym wzorze 1 można poddać reakcji z kwasami organicznymi, albo nieorganicznymi, przy czym powstają sole. Przez reakcję z środkami czwartorzędującymi otrzymuje się czwartorzędowe sole amoniowe. Z soli tych można uwolnić wolne zasady, jak i otrzymać dalsze sole. W ten sposób można wytwarzać na przykład sole kwasu solnego, siarkowego, fosforowego, mrówkowego, szczawiowego, salicylowego, winowego, lub czwartorzędowe bromki, jodki, chlorki, siarczany, azotany alkali. Nieoczekiwanie okazało się, że w szczególnych warunkach reakcji z 2-aminopirydyn, podstawionych w pozycji 6, tworzą się odpowiednie pochodne homopirydazolowe, podstawione w pozycji 6, z prawie ilościową wydajnością. Jest to sprzeczne z danymi, opisanymi dotychczas w literaturze.

Sposób według wynalazku umożliwia otrzymanie związków częściowo nowych oraz otrzymanie pierścienia homopirydazolowego według nowej metody. Sposobem według wynalazku zamknięcie pierścienia przeprowadza się w obecności kwaśnego środka kondensującego i kwasu fosforowego. Zaskakującym jest fakt, że sam kwaśny środek kondensujący nie wystarcza. Na przykład, w obecności samego tlenochlorku fosforu praktycznie nie można przeprowadzić cyklizacji. Niezbędna jest mała ilość kwasu fosforowego. Dla uzyskania prawie ilościowej wydajności na jeden mol odczynnika trzeba użyć 2/3 mola kwasu fosforowego. Przewadzenie procesu w obecności kwasu polifosforowego jest korzystne. Zamiast kwasu polifosforowego można zastosować kwas fosforowy, pięciotlenek fosforu, albo też mieszaninę tych związków. Po dokonaniu zamknięcia pierścienia, w sposobie według wynalazku mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się alkoholem, na przykład metanolem, izopropanolem, butanolem. Korzystnie jest stosować etanol. Rozkłada się przy tym nadmiar tlenochlorku fosforu. Z mieszaniny reakcyjnej po pewnym okresie odstania, lub też chłodzenia wydziela się produkt. Z surowego produktu usuwa się produkty uboczne za pomocą ekstrakcji chloroformem albo innym rozpuszczalnikiem, na przykład za pomocą ekstrakcji chloroformem albo innym rozpuszczalnikiem, na przykład za pomocą acetonu, benzenu, dwuchlorometanu, dwuchloroetanu, octanu etylu. Produkt można również oczyścić przez przekrystalizowanie.

Dalsze szczegóły sposobu podano w poniżej przytoczonych przykładach.

Przykład I. 139,2 g estru dwuetylowego kwasu α,α' -pikoliloaminometylenomalowego (temperatura topnienia: 113—114°C), 230 g tlenochlorku fosforu oraz 35 g kwasu polifosforowego (0,35 mola) utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, stale mieszając, w czasie trzech godzin. Następnie w temperaturze 30—40°C dodaje się powoli 500 ml absolutnego etanolu, przy czym mieszanina reakcyjna ogrzewa się. Podczas dalszego mieszania ochładza się do temperatury pokojowej, po czym odstawia mieszaninę reakcyjną do lodówki na przeciąg jednej nocy. Wytrącone kryształy

odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa absolutnym alkoholem i suszy. Otrzymuje się 130 g chlorowodoru 3-karboetoksy-4-keto-6-metylohomopirydazolu, w postaci lekko żółtych kryształów. Temperatura topnienia wynosi 218—220°C.

Produkt można oczyścić za pomocą ekstrakcji z 300 ml chloroformu, przy czym uzyskuje się 120 g oczyszczonego, białego produktu o temperaturze topnienia 223—224°C. Wydajność wynosi: 89,5%.

W wodnym roztworze otrzymuje się z kwasem pikrynowym krystaliczny pikrynian w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 170—173°C.

Produkt jest rozpuszczalny w wodzie, można sporządzić jego 25% roztwór wodny. Trudno rozpuszczalny (1 do 2%) jest w etanolu, metanolu, chloroformie, butanolu, w lodowatym kwasie octowym, dwumetyloformamidzie. nierozpuszczalny — w acetonie, dwuchlorometanie, dwuchloroetanie, octanie etylu, benzenie.

Wyniki analizy:

otrzymano: C 53,65%, H 4,83%, N 10,54%, Cl 13,34%
obliczono: C 53,64%, H 4,87%, N 10,42%, Cl 13,19%.

Poddając reakcji zasadę z kwasem salicylowym w alkoholu otrzymuje się salicylan o temperaturze topnienia 83—85°C.

Przykład II. 54,1 g 2-amino-6-metylopirydydy, 108,1 g estru kwasu etoksymetylenomalowego ($n_D^{20} = 1,4580 - 1,4623$), 306,7 g tlenochlorku fosforu i 35 g kwasu polifosforowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w czasie trzech godzin. Dalsza przeróbka następuje według sposobu podanego w przykładzie I. Jako produkt otrzymuje się chlorowodorek 3-karboetoksy-4-keto-6-metylohomopirydazolu.

268,7 g chlorowodoru 3-karboetoksy-4-keto-6-metylohomopirydazolu rozpuszcza się w 2000 ml wody, po czym doprowadza się do wartości pH = 9 za pomocą 10% roztworu węgla sodowego. Produkt występuje w postaci połyskujących kryształów, które odsąca się, przemywa i suszy. Otrzymuje się 220 g zasady, której temperatura topnienia w zależności od zawartości wody waha się między 55 i 85°C, na ogół jednak wynosi 61 do 62°C. Wysuszona nad pięciotlenkiem fosforu zasada wykazuje temperaturę topnienia równą 94—95°C. Poddając przekrystalizowaniu z absolutnego alkoholu produkt o temperaturze topnienia 61—62°C otrzymuje się 3-karboetoksy-4-keto-6-metylohomopirydazol, którego temperatura topnienia wynosi również od 94 do 95°C.

Wyniki analizy:

otrzymano: C 62,06%, H 5,12%, N 12,10%
obliczono: C 62,10%, H 5,17%, N 12,06%.

W celu uwolnienia zasady można zamiast węgla sodowego zastosować wodorotlenek sodowy, wodorotlenek potasowy albo kwaśny węgiel sodowy.

26,9 g chlorowodoru 3-karboetoksy-4-keto-6-metylohomopirydazolu rozpuszcza się w 300 ml absolutnego alkoholu, po czym zadaje 19,6 g stężonego kwasu siarkowego i utrzymuje w stanie wrzenia w czasie 5 minut. Wytrącony produkt odsąca się na zimno i przemywa absolutnym alkoholem. Otrzymuje się 30 g soli kwasu siarkowego 3-karboetoksy-4-keto-6-metylohomopirydazolu o temperaturze topnienia 182 — 185°C.

Po przekrystalizowaniu z bezwodnego alkoholu otrzymuje się śnieżnobiały produkt w ilości 28 g o temperaturze topnienia 185—186°C. Jest on rozpuszczalny w wodzie. Po przeprowadzonej reakcji 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-homopirymidazolu z jodkiem metylu, bromkiem metylu względnie siarczanem dwumetylu w temperaturze pokojowej i po odstawieniu w ciemności, odsadza się wytrącone kryształy, przy czym otrzymuje się następujące produkty:

Jodek 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-keto-homopirymidazoliowy w postaci żółtych kryształów, o temperaturze topnienia: 236—237°C.

Wyniki analizy:

Otrzymano: C 41,42%, H 3,8 %, N 7,6 %, J 33,2 %
obliczono: C 41,72%, H 4,04%, N 7,48%, J 33,91%.

Bromek 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-keto-homopirymidazoliowy o temperaturze topnienia: 203—204°C, a zawartość Br = 24,17%; obliczono: 24,45%.

Siarczan metylo-1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-keto-homopirymidazoliowy o temperaturze topnienia: 178—180°C, rozpuszczalny w wodzie.

Otrzymano: S 8,76%
Obliczono: S 8,92%.

Do 37,4 g jodku 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-keto-homopirymidazoliowego dodaje się 17,0 g wodnego roztworu azotanu srebrowego. Wytrącony osad odsadza się, a przesącz zagęszcza do sucha. Otrzymaną suchą pozostałość przekrystalizowuje się z alkoholu. Uzyskuje się 14,6 g azotanu 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-keto-homopirymidazoliowego, w postaci krystalicznych igiełek. Temperatura topnienia wynosi: 176°C. Produkt jest rozpuszczalny w wodzie.

Otrzymano: N 13,71%
Obliczono: N 13,59%.

Przykład III. 26,9 g chlorowodoru 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-homopirymidazolu poddaje się uwodornianiu w obecności 150 ml absolutnego etanolu, 7,0 g czerni palladowej (około 10% palladu) i 1 ml 25% kwasu solnego. Po pobraniu dwóch moli wodoru w temperaturze pokojowej, mieszaninę reakcyjną przesącza się, a przesącz zagęszcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 27,0 g surowego chlorowodoru 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu w postaci kryształów. Temperatura topnienia wynosi 165—170°C. Produkt rozpuszcza się w 50 ml wody, odbarwia za pomocą węgla kostnego, alkalizuje za pomocą 10% roztworu węgla sodowego i poddaje ekstrakcji chloroformem. Połączone wyciągi chloroformowe zagęszcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały olej rozpuszcza się w acetonie, po czym nasycza roztwór bezwodnym kwasem solnym. Wytrącone kryształy odsadza się następnego dnia, przemycia acetonem i suszy. Otrzymuje się 18 g chlorowodoru 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu w postaci śnieżnobiałych kryształów. Temperatura topnienia wynosi 171—172°C. Produkt rozpuszcza się łatwo w wodzie, etanolu, metanolu, chloroformie, dwuchloroetanie, dwumetyloformamidzie. Praktycznie nierozpuszczalny w benzenie, octanie, etylu, toluenie, benzynie.

Wyniki analizy:

Otrzymano: Cl 12,64%, C 53,06%, H 6,54%, N 10,30%
Obliczono: Cl 13,0 %, C 52,80%, H 6,28%, N 10,27%.

Z soli można otrzymać wolną zasadę, 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolową działając w wodnym roztworze sodowym. Temperatura topnienia zasady wynosi 60—61°C, a po przekrystalizowaniu z octanu etylu temperatura topnienia produktu odpowiada 62—63°C. Jest on wyjątkowo dobrze rozpuszczalny w etanolu, wodzie, metanolu, acetonie, benzenie, chloroformie, czterochlorku węgla, dwumetyloformamidzie, octanie etylu, dwuchloroetanie, dwuchlorometanie.

Wyniki analizy:

Otrzymano: C 60,94%, H 6,82%, N 11,85%
Obliczono: C 60,71%, H 7,04%, N 12,04%.

Ogrzewając zasadę z jodkiem metylu otrzymuje się jodek 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-keto-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazoliowy, w postaci zielono-żółtych kryształów, o temperaturze topnienia 205—206°C.

Wyniki analizy:

Otrzymano: J 32,90%
Obliczono: J 33,55%.

Przykład IV. 23,6 g 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu rozpuszcza się w 200 ml wody. Następnie dodaje się w temperaturze pokojowej, stale mieszając, w czasie jednej godziny 1,9 g wodoru sodowo-borowego, rozpuszczonego w 10 ml wody. Temperatura wzrasta spontanicznie do 36°C. Po upływie jednej godziny odsadza się wydzielone kryształy, przemycia wodą i suszy. Otrzymuje się 20,5 g 3-karboksylanu-4-etoksy-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazoliowego o temperaturze topnienia 200—201°C, z wydajnością odpowiadającą 86%. Przekrystalizowany produkt wykazuje temperaturę topnienia 205—206°C.

Wyniki analizy:

Otrzymano: C 60,42%, H 7,61%, N 11,94%
Obliczono: C 60,50%, H 7,56%, N 11,76%.

Przykład V. 26,4 g estru dwuetylowego kwasu α -pirydyloaminometylenomalonowego, 46,0 g tlenochloru fosforu i 5 g kwasu polifosforowego poddaje się reakcji według sposobu, podanego w przykładzie I. Otrzymuje się w wyniku 25,5 g chlorowodoru 3-karboetoksy-4-ketohomopirymidazolu, o temperaturze topnienia 205—210°C. Produkt surowy miesza się z 100 ml chloroformu w temperaturze pokojowej w czasie 10 minut, następnie sączy i suszy. Otrzymuje się 22,5 g oczyszczonej soli o temperaturze topnienia 220—221°C. Produkt jest rozpuszczalny w wodzie.

Działając na otrzymaną sól w wodnym roztworze węglanem sodowym uwalnia się zasadę, którą poddaje krystalizacji z alkoholu. Uzyskany produkt 3-karboetoksy-4-ketohomopirymidazol wykazuje temperaturę topnienia 111—112°C.

Przykład VI. 108,2 g 2-amino-6-metylopirydiny, 130,1 g acetylooctanu etylu, 613,4 g tlenochloru fosforu i 70 g kwasu polifosforowego poddaje się reakcji według sposobu podanego w przykładzie I. W wyniku reakcji otrzymuje się 140 g produktu o zabarwieniu

lekką różową, który przekształca się z alkoholu i przemywa chloroformem. Otrzymuje się 105 g chlorowodoru 2,6-dwumetylo-4-ketohomopirymidazolu o temperaturze topnienia 298—300°C. Produkt jest rozpuszczalny w wodzie (6%), trudno rozpuszczalny w metanolu, etanolu, praktycznie nierozpuszczalny w acetonie, octanie etylu, benzenie, chloroformie, czterochlorku węgla.

Wyniki analizy:

Otrzymano: C 57,53%, H 5,51%, N 13,54%, Cl 16,80%
Obliczono: C 56,87%, H 5,26%, N 13,27%, Cl 16,82%.

Działając na sól w wodnym roztworze węglanem sodowym uwalnia się zasadę 2,6-dwumetylo-4-ketohomopirymidazolową o temperaturze topnienia 106—107°C. Po przekształceniu z acetonu otrzymuje się śnieżno-biały produkt krystaliczny o temperaturze topnienia 108—109°C.

Wyniki analizy:

Otrzymano: N 15,80%
Obliczono: N 16,08%.

Przykład VII. 23,6 g 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu w 100 ml stężonego wodnego roztworu wodorotlenku amonowego odstawia się na przeciąg 24 godzin. Wytrącone kryształy po ochłodzeniu odsączają się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i suszy, otrzymując 19,0 g produktu surowego o temperaturze topnienia 196—198°C. Po przekształceniu z metanolu otrzymuje się 15,0 g amidu kwasu 4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolo-karboksyowego-3 o temperaturze topnienia 198°C.

Działając kwasem solnym na zasadę w roztworze metanolowym uzyskuje się chlorowoderek amidu kwasu 4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolo-karboksyowego-3 o temperaturze topnienia 235—236°C.

Wyniki analizy:

Otrzymano: N 17,04%
Obliczono: N 17,23%.

Przykład VIII. 63,2 g chlorowodoru 2,6-dwumetylo-4-ketohomopirymidazolu w 350 ml chloroformu, 2 ml alkoholu zakwaszonego kwasem solnym i 20 g czerni palladowej poddaje się uwodornianiu w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym, albo pod ciśnieniem wynoszącym 1—9 atm. Po pobraniu 2 moli wodoru, odsączają się katalizator, a przesącz przemywa i następnie zagęszcza do sucha. Otrzymuje się 65 g surowego produktu chlorowodoru 2,6-dwumetylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu o temperaturze topnienia 285—288°C. Surowy produkt oczyszcza się przez przekształcenie z 70% wodnego roztworu alkoholu. Oczyszczony produkt wykazuje temperaturę topnienia 289—290°C.

Wyniki analizy:

Otrzymano: C 55,88%, H 6,60%, N 12,95%
Obliczono: C 56,00%, H 6,52%, N 13,04%.

Przykład IX. 23,06 g 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu w roztworze składającym się z 6,0 g wodorotlenku sodowego i 100 ml wody miesza się w przeciągu czterech godzin. Następnie zakwasza mieszaninę kwasem solnym do uzyskania wartości pH = 2—3. Wytrącone kryształy odsą-

czą się i suszy. Otrzymuje się 35,5 g 3-karboksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu. Produkt jest łatwo rozpuszczalny w większości rozpuszczalników. Temperatura topnienia soli sodowej wynosi 245°C.

Wyniki analizy:

Otrzymano: N 13,25%
Obliczono: N 13,45%.

Przykład X. 11,4 g wodoru sodowo-borowego rozpuszcza się w temperaturze 15—20°C w 350 ml wody, po czym stale mieszając dodaje się 41,4 g amidu kwasu 4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolo-karboksyowego-3. Otrzymuje się klarowny roztwór, z którego w przeciągu krótkiego czasu wytrąca się produkt. Po dwugodzinnym mieszaniu odsączają pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 34,0 g amidu kwasu 4-hydroksy-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolo-karboksyowego-3 o temperaturze topnienia 225—227°C. Temperatura topnienia krystalicznego produktu, przekształconego z absolutnego alkoholu wynosi 228—229°C.

Wyniki analizy:

Otrzymano: C 57,12%, H 7,63%, N 19,94%
Obliczono: C 57,58%, H 7,74%, N 20,07%.

Chlorowoderek otrzymuje się przez reakcję z kwasem solnym w alkoholu. Temperatura topnienia produktu wynosi: 220—221°C.

Przykład XI. 6,0 g wodorotlenku sodowego rozpuszcza się w 150 ml wody, po czym dodaje się 23,2 g karboetoksy-4-keto-6-metylohomopirymidazolu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w czasie dwóch godzin, po czym zakwasza 10% roztworem kwasu solnego do uzyskania wartości pH roztworu równej 3—4. Krystaliczny osad odsączają pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i suszy. Temperatura topnienia wynosi 180—181°C.

Otrzymany produkt surowy roztwarza się w roztworze kwaśnego węglanu sodowego, następnie odbarwia za pomocą węgla kostnego i wytrąca kwasem solnym. Otrzymuje się 15,0 g 3-karboksy-4-keto-6-metylohomopirymidazolu o temperaturze topnienia 190—191°C.

Wyniki analizy:

Otrzymano: C 58,60%, H 4,00%, N 13,62%
Obliczono: C 58,82%, H 3,95%, N 13,72%.

Przykład XII. 125,1 g estru dwumetylowego kwasu α,α' -pikolilo-aminometylenomalonowego (96—97°C), 230 g tlenochlorku fosforu, 15 g kwasu polifosforowego oraz 200 ml benzenu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, stale mieszając w czasie trzech godzin. Dalszą przeróbkę prowadzi się według sposobu podanego w przykładzie I.

W wyniku reakcji otrzymuje się 100 g chlorowodoru 3-karboetoksy-4-keto-6-metylohomopirymidazolu o temperaturze topnienia 190—191°C.

Następnie otrzymany produkt przeprowadza się w zawiesinę w 200 ml chloroformu, miesza w czasie 30 minut, po czym odsączają pod zmniejszonym ciśnieniem i suszy. Otrzymuje się 95 g oczyszczonej soli o temperaturze topnienia 195—196°C.

Wyniki analizy:

Otrzymano: C 51,64%, H 3,81%, N 10,7%, Cl 13,76%
 Obliczono: C 51,80%, H 3,95%, N 11,0%, Cl 13,90%.

Przykład XIII. 20,8 g 3-karboksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu stapia się i utrzymuje w stanie stopionym w temperaturze 140 — 150°C w przeciągu około 10 minut do chwili wywiązania się dwutlenku węgla ze stopu. Pozostałość stanowi brunatny olej, który poddaje się destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. W temperaturze 145—150°C (2 mm Hg) uzyskuje się frakcję destylatu w postaci bezbarwnego oleju, który w przeciągu krótkiego czasu zestala się na krystaliczną papkę. W ten sposób uzyskuje się 4-keto-6-metylo-6,7,8,9- czterowodorohomopirymidazol o temperaturze topnienia 58—60°C, z wydajnością 80,5%.

Wyniki analizy:

Otrzymano: C 65,81%, H 7,10%, N 16,87%
 Obliczono: C 65,91%, H 7,37%, N 17,08%.

16,4 g otrzymanego produktu rozpuszcza się w 40 ml absolutnego alkoholu i następnie wprowadza chlorowodor. Wytrąconą krystaliczną sól odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 17,0 g chlorowodoru 4-keto-6-metylo-6,7,8,9- czterowodorohomopirymidazolu o temperaturze topnienia 206—207°C.

Przykład XIV. 32,84 g 4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu, 200 ml bezwodnego alkoholu, 20 ml kwasu solnego oraz 10 g czerni palladowej (o zawartości palladu około 8%), poddaje się uwodnianiu pod ciśnieniem 4—9 atm, w temperaturze 30—35°C w czasie 4 godzin. Mieszaninę reakcyjną odsąca pod zmniejszonym ciśnieniem i przesącz zagęszcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną suchą pozostałość o zabarwieniu żółtawym i konsystencji miodu, rozpuszcza się w 50 ml wody. Następnie uzyskuje się pH = 9 za pomocą 20% roztworu węgla sodowego. Otrzymany roztwór wytrząsa się dwukrotnie z chloroformem, biorąc go za każdym razem 100 ml. Z kolei połączone wyciągi chloroformowe suszy nad siarczanem sodowym i zagęszcza do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Brunatną, oleistą pozostałość poddaje się destylacji frakcjonowanej pod ciśnieniem 1,5 mm Hg. W temperaturze wrzenia 135—140°C pod podanym powyżej ciśnieniem, otrzymuje się 4-hydroksy-6- metylo-6,7,8,9- czterowodorohomopirymidazol w ilości 24,6 g.

Wyniki analizy:

Otrzymano: C 65,00%, H 8,40%, N 16,95%
 Obliczono: C 65,12%, H 8,50%, N 16,88%.

Podając otrzymany produkt reakcji z kwasem solnym w środowisku bezwodnego alkoholu otrzymuje się chlorowodorek 4-hydroksy-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu w postaci śnieżnobiałych kryształów.

Przykład XV. 16,4 g 4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu rozpuszcza się w 50 ml wody, po czym stale mieszając wkrapla w temperaturze pokojowej, w czasie 30 minut przygotowany roztwór, składający się z 5,68 g wodoru sodowo-borowego w 50 ml wody. Z kolei mieszaninę reakcyjną miesza się w czasie jednej godziny, po czym doprowadza się pH

roztworu do wartości równej 3—4 za pomocą 10% roztworu kwasu solnego. Następnie alkalinizuje się mieszaninę reakcyjną za pomocą 20% roztworu sodu do uzyskania wartości pH = 9, po czym wytrząsa dwukrotnie z chloroformem, biorąc go za każdym razem po 100 ml. Połączotne wyciągi chloroformowe suszy i zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem, a uzyskaną suchą pozostałość poddaje frakcjonowanej destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem. W temperaturze 140 — 145°C i pod ciśnieniem 2 mm Hg otrzymuje się frakcję, stanowiącą produkt główny 4-hydroksy-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazol w ilości 12,0 g.

Podając otrzymany produkt reakcji z jodkiem metylu w temperaturze pokojowej uzyskuje się krystaliczny jodek 1,6-dwumetylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazoliowy o temperaturze topnienia 220 — 222°C.

Wyniki analizy:

Otrzymano: J 42,2%
 Obliczono: J 42,2%.

15,3 g otrzymanego jodku rozpuszcza się w 50 ml wody i następnie doprowadza pH roztworu do wartości 9 za pomocą 20% roztworu sodu. Po dwukrotnym wytrząsaniu z chloroformem, biorąc go każdorazowo po 100 ml, zagęszcza się połączone wyciągi chloroformowe pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Suchą pozostałość roztwarza się w 20 ml alkoholu i nasycza bezwodnym chlorowodorem.

Otrzymuje się w wyniku 8,5 g chlorku 1,6-dwumetylo-4-keto-6-metylo-6,7,8,9- czterowodorohomopirymidazoliowego, o temperaturze topnienia 212°C.

Wyniki analizy:

Otrzymano: Cl 16,3%
 Obliczono: Cl 16,5%.

Przykład XVI. 23,6 g 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu rozpuszcza się w 25 ml wody i następnie dodaje 7,6 g chlorowodoru hydroksyloaminy. Bezpośrednio potem dodaje się roztwór, składający z 8,0 g wodorotlenku sodowego i 50 ml wody. Otrzymany roztwór o zabarwieniu lekko żółtym odstawia na przeciąg 24 godzin. Następnie roztwór zakwasza się 50% roztworem kwasu octowego. Wytrącony kwas hydroksamowy odsąca się, przemywa wodą i suszy. Temperatura topnienia wynosi: 174—175°C. Wydajność wynosi 78,5%. Produkt oczyszcza się poprzez przekrystalizowanie z metanolu, przy czym otrzymuje się kwas 4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolo-3-hydroksamowy, w postaci białych kryształów, o temperaturze topnienia 199—200°C.

Wyniki analizy:

Otrzymano: C 53,63% H 6,08% N 18,89%
 Obliczono: C 53,81% H 5,86% N 18,83%.

Otrzymany kwas można przeprowadzić w rozpuszczalną w wodzie sól sodową.

Przykład XVII. 118,0 g (0,5 mola) 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9- czterowodorohomopirymidazolu i 69,0 g (0,5 mola) amidu kwasu salicylowego (o temperaturze topnienia 145°C) razem stapia się na gorącej łaźni wodnej, po czym stop chłodzi się i pozostawia aż do zestalenia. Surowy produkt, a mianowicie 187,6 g

soli kwasu 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolosalicylowego otrzymuje się w postaci żółtych kryształów.

Po przekrystalizowaniu go z trzykrotnej ilości czterochlorku węgla otrzymuje się 160 g produktu o temperaturze topnienia 94—85°C.

Analiza elementarna:

Obliczono: C 61,25% H 6,48% N 11,75%
Znaleziono: C 61,05% H 6,19% N 11,75%.

Przykład XVIII. 25,46 g 3-karbometoksy-4-keto-6-metylohomopirymidazolu uwodornia się w obecności 150 ml absolutnego etanolu, 1,0 ml stężonego kwasu solnego, 10,9 g czerni palladowej (zawierającej około 10% palladu) pod ciśnieniem atmosferycznym. Po wchłonięciu 2 moli wodoru (po około 30 minutowym uwodornianiu), mieszaninę reakcyjną przesącza się, przesącz zubożniony się 5% roztworem wodorowęglanu sodowego, po czym oddestylowuje się alkohol. Pozostałą po oddestylowaniu warstwę wodną przesącza się, a przesącz ekstrahuje się 150 ml benzenu. Ekstrakt suszy się i zateża do sucha. Jako surowy produkt otrzymuje się 19,0 g 3-karbometoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu o temperaturze topnienia 105°C. Produkt przekrystalizowany z octanu etylu wykazuje temperaturę topnienia 114°C.

Analiza elementarna produktu wykazuje:

Obliczono: C 59,46% H 6,35% N 12,60%
Znaleziono: C 59,32% H 6,48% N 13,14%

Przykład XIX. 29,7 g (0,1 mola) chlorowodoru 3-karbobutoksy-4-keto-6-metylohomopirymidazolu uwodornia się w obecności 250 ml absolutnego etanolu, 1,0 ml stężonego kwasu solnego, 15 g czerni palladowej pod ciśnieniem 5—10 atmosfer nadciśnieniowych. Po wchłonięciu 2 moli wodoru (w ciągu 40 minut) mieszaninę reakcyjną przesącza się, przesącz zubożniony się 10% roztworem wodorowęglanu sodowego, po czym oddestylowuje się alkohol. Otrzymany jako pozostałość lekko opalizujący roztwór wodny, po dodaniu niewielkiej ilości węgla aktywnego przesącza się i przesącz ekstrahuje dwukrotnie porcjami 200 ml benzenu. Warstwy benzenowe łączy się, suszy i zateża pod próżnią do sucha. Otrzymany jako pozostałość żółty olej krystalizuje po ochłodzeniu. Otrzymuje się 21 g 3-karbobutoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu o temperaturze topnienia 45—46°C. Produkt przekrystalizowany z octanu etylu wykazuje temperaturę topnienia 50—51°C.

Analiza elementarna produktu:

Obliczono: C 63,82% H 7,62% N 10,61%
Znaleziono: C 63,34% H 7,49% N 10,93%.

Przykład XX. 28,3 g (0,1 mola) 3-karbopropoksy-4-keto-6-metylohomopirymidazolu uwodornia się analogicznie jak w przykładzie XVIII a produkt podaje się obróbce chemicznej. Otrzymuje się 19,5 g 3-karbopropoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu o temperaturze topnienia 45—46°C.

Analiza elementarna produktu:

Obliczono: C 62,52%, H 7,25%, N 11,19%
Znaleziono: C 61,78%, H 7,44%, N 11,80%.

Przykład XXI. 28,3 g (0,1 mola) 3-karboizopropoksy-4-keto-6-metylohomopirymidazolu uwodornia się analogicznie jak w przykładzie XVIII, a produkt pod-

daje się obróbce chemicznej. Otrzymuje się 19,5 g 3-karboizopropoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu o temperaturze topnienia 80—81°C (przekrystalizowanego z octanu etylu). Analiza elementarna produktu:

Obliczono: C 62,52% H 7,06% N 11,52%
Znaleziono: C 62,68% H 7,06% N 11,52%.

Przykład XXII. 120 g (3,0 mole) wodorotlenku sodowego rozpuszcza się w 200 ml wody, a do roztworu dodaje się 472 g (2,0 mole) 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu. Otrzymany klarowny roztwór miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej a następnie zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym do odczynu o wartości pH = 3—3,5. Wytrącony produkt odsącza się, przemycza wodą i suszy. Otrzymuje się 380 g (91,5% wydajności teoretycznej) kwasu 4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolokarboksyłowego-3 o temperaturze topnienia 140—141°C (z rozkładem). Licząc łącznie z produktem pozostałym w ługu macierzystym wydajność reakcji jest ilościowa. Produkt przekrystalizowany z czterokrotnej ilości benzenu lub oczyszczony drogą przejściowych przemian wykazuje temperaturę topnienia 141—145,5°C.

Analiza elementarna produktu:

Obliczono: C 57,68% H 6,22% N 13,35%
Znaleziono: C 57,69% H 6,22% N 13,35%.

Przykład XXIII. 236,3 g 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu rozpuszcza się w 1000 ml bezwodnego etanolu, a do roztworu dodaje się 132 g siarczanu metylu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze 40—45°C, po czym pozostawia się ją na noc, a następnie odsącza i suszy. Otrzymuje się 320 g metylo-siarczanu 1,6-dwumetylokarboetoksy-4-keto-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazoliowego o temperaturze topnienia 163—165°C w postaci białych kryształów. Produkt przekrystalizowany z dwukrotnej ilości izopropanolu wykazuje temperaturę topnienia 164—165°C.

Analiza elementarna produktu:

Obliczono: C 46,35% H 6,07% S 8,85% N 7,75%
Znaleziono: C 45,86% H 6,08% S 8,96% N 7,75%.

Reakcję tę można prowadzić też w środowisku innych rozpuszczalników, na przykład w benzenie, izopropanolu i im podobnych.

Otrzymany związek jest świetnie rozpuszczalny w wodzie, a w doświadczeniach prowadzonych w ostrych warunkach wykazuje niezwykle nieznaczny toksycyzm. Związek ten jest dobrze wchłaniany. Toksycyzm LD₅₀ oznaczona na szczurach wynosi: dożylnie 220 mg/kg, doustnie 1600 mg/kg i podskórnice 750 mg/kg.

Związek wykazuje świetne działanie przeciwbólowe, o wartości pośredniej względem silnych i słabych środków usmierających ból. Ponadto w specjalny sposób podwyższa on tiobarbituranowy stan narkotyczny, a także działanie narkotycznych środków przeciwbólowych.

Wskutek doskonałej wchłaniania związku wywiera on podany doustnie stosunkowo szybkie działanie przeciwbólowe, a w porównaniu ze znanymi środkami przeciwbólowymi działanie jego jest bardziej długotrwałe.

Podając związek dożylnie obserwuje się przemijające obniżenie ciśnienia krwi przy dziesiątej części dawki wartości LD₅₀ (1—3 minut).

Przykład XXIV. 118 g 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu rozpuszcza się w 500 ml bezwodnego benzenu, a do roztworu dodaje się 85,0 g siarczanu etylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym zatęża ją pod próżnią do sucha. Otrzymany jako pozostałość żółty olej rozpuszcza się w 150 ml izopropanolu i pozostawia aż do wykrystalizowania. W następnym dniu kryształy odsącza się i suszy, otrzymując 85 g prawie białego produktu o temperaturze topnienia 143—144°C. Etylosiarczan 1-etylo-3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazoliowy krystalizowany kilkakrotnie z izopropanolu, otrzymany w postaci śnieżnobiałego produktu krystalicznego, wykazuje temperaturę topnienia 146—147°C. Z ługu macierzystego mogą być odzyskane dalsze ilości tego produktu.

Analiza elementarna produktu:

Obliczono: C 49,20% H 6,70% N 7,18% S 8,20%
Znaleziono: C 49,56% H 6,55% N 7,18% S 8,21%.

Przykład XXV. 25,0 g (0,1 mola) 3-karbopropoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu rozpuszcza się w 200 ml bezwodnego benzenu, a do roztworu dodaje się 13,2 g (0,105 mola) siarczanu metylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 2 godzin, a po ochłodzeniu produkt odsącza się i krystalizuje z izopropanolu. Otrzymuje się 31,5 g metylosiarczanu 1,6-dwumetylo-3-karbopropoksy-4-keto-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazoliowego w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 175°C.

Analiza elementarna:

Obliczono: C 47,81% H 6,04% N 7,42% S 8,50%
Znaleziono: C 47,70% H 6,10% N 7,58% S 8,65%.

Przykład XXVI. Z 25,0 g (0,1 mola) 3-karboizopropoksy-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu postępuje się analogicznie jak w przykładzie XXV. Otrzymuje się 32,5 g metylosiarczanu 1,6-dwumetylo-3-karboizopropoksy-4-keto-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazoliowego w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 186°C.

Analiza elementarna produktu:

Obliczono: C 47,81% H 6,40% N 7,42% S 8,50%
Znaleziono: C 48,15% H 6,64% N 7,78% S 8,45%.

Przykład XXVII. 8,0 g wodorotlenku sodowego rozpuszcza się w 250 ml wody, po czym z roztworu tego i z 47,7 g 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-1,6,7,8,9,10-sześciowodorohomopirymidazolu w temperaturze 40—45°C sporządza się zawiesinę. Intensywnie mieszając wprowadza się do zawiesiny w ciągu 1 godziny równolegle 50,5 g siarczanu metylu i roztwór sporządzony ze 100 ml wody i 16,0 g wodorotlenku sodowego. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny, aż do ochłodzenia się jej do temperatury pokojowej. Roztwór ekstrahuje się chloroformem, ekstrakt chloroformowy suszy się i zatęża pod próżnią do sucha. Otrzymany jako pozostałość olej destyluje się dwukrotnie z porcjami po 50 ml octanu etylu, w celu usunięcia śladów chloroformu. Ponownie

otrzymuje się żółty olej (w ilości 50,5 g), który po ochłodzeniu szybko krystalizuje. Produkt surowy w postaci żółtych kryształów wykazuje temperaturę topnienia 105—108°C. Można go oczyścić drogą przekryształizowania z dwukrotnej ilości bezwodnego octanu etylu, po czym otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-keto-1,6,7,8,9,10-sześciowodorohomopirymidazol w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 116°C.

Przykład XXVIII. 632,4 g metylosiarczanu 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-keto-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazoliowego rozpuszcza się w 1500 ml wody, a do tego roztworu mieszając wkrapla się w ciągu 1,5 godziny roztwór 37,84 g wodorotlenku sodowego w 300 ml wody. Temperatura reakcji podwyższa się samorzutnie od temperatury 20°C do 45°C. Po dalszym 2 godzinnym mieszanii, mieszanina ochładza się do temperatury 20—25°C. Całość zakwasza się rozcieńczonym kwasem solnym do odczynu o pH = 3 w celu rozszczepienia nadmiaru borowodoru sodowego, a następnie zobojętnia wodorowęglanem sodowym. Roztwór wodny po dodaniu niewielkiej ilości węgla aktywnego przesącza się, a potem ekstrahuje dwoma porcjami po 150 ml chloroformu. Ekstrakt chloroformowy zatęża się do sucha, a otrzymany jako pozostałość olej destyluje się dwukrotnie z porcjami po 150 ml octanu etylu. Otrzymany ponownie żółty olej krystalizuje po ochłodzeniu, a produkt wykazuje temperaturę topnienia 109°C. Po przekryształizowaniu z bezwodnego octanu etylu otrzymuje się 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-keto-1,6,7,8,9,10-sześciowodorohomopirymidazol w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 116°C.

Analiza elementarna produktu:

Obliczono: C 61,80% H 7,97% N 11,14%
Znaleziono: C 62,04% H 8,15% N 11,18%.

Przykład XXIX. 8,0 g (0,2 mola) wodorotlenku sodowego rozpuszcza się w 250 ml wody, a z tego roztworu i z 47,7 g (0,2 mola) 3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-1,6,7,8,9,10-sześciowodorohomopirymidazolu sporządza się zawiesinę. Mieszając w temperaturze 40—45°C do zawiesiny tej w ciągu 1 godziny wkrapla się równolegle 61,7 g siarczanu etylu i roztwór 16,0 g wodorotlenku sodowego w 100 ml wody. Po 1 godzinnym pozostawieniu mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 20—25°C. Całość ekstrahuje się dwukrotnie porcjami po 250 ml chloroformu, a następnie zatęża roztwór chloroformowy do sucha. Otrzymany jako pozostałość olej wykrystalizowuje. Otrzymuje się 1-etylo-3-karboetoksy-4-keto-6-metylo-1,6,8,9,10-sześciowodorohomopirymidazol w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 100—102°C. Po przekryształizowaniu z octanu etylu otrzymuje się produkt w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 112°C.

Przykład XXX. 116,1 g (0,5 mola) 3-karboetoksy-4-keto-6-metylohomopirymidazolu rozpuszcza się w 500 ml jodku metylu w temperaturze pokojowej, i pozostawia się roztwór w zamkniętym naczyniu w ciemności w ciągu 5 dni w temperaturze pokojowej, wstrząsając go kilkakrotnie w ciągu tego czasu. Wytrącone kryształy odsącza się, nalewa i przemywa warstwę metanolu zakrywającą kryształy i suszy. Jako produkt otrzymuje się 140 g jodek 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-

4-ketohomopirymidazoliowy w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 230—231°C. Produkt przekrystalizowany z trzykrotnej ilości wody wykazuje temperaturę 236—237°C.

Analiza elementarna produktu:

Obliczono: C 41,72% H 4,04% N 7,488% J 33,91%
Znaleziono: C 41,72% H 3,80% N 7,60% J 33,20%.

Drogą redukcji tego produktu wytwarza się jodek 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-keto- 6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazoliowy o temperaturze topnienia 205°C.

Przykład XXXI. 2,32 g (0,01 mola) 3-karboetoksy-4-keto-6-metylohomopirymidazolu (w postaci zasady) pozostawia się w ciągu 5 dni w temperaturze pokojowej w ciemności w naczyniu zamkniętym w 5 ml acetonowego roztworu bromku metylu (o zawartości około 0,5 g CH₃Br/ml). Zasada rozpuszcza się powoli, a równocześnie wytrąca produkt. Jako produkt otrzymuje się 2,1 g bromku 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-ketohomopirymidazolu o temperaturze topnienia 203—204°C.

Analiza elementarna produktu (C₁₃H₁₅N₂O₃Br; 327,194):

Obliczono: C 47,76% H 4,59% N 8,55% Br 24,45%
Znaleziono: C 47,62% H 4,57% N 8,39% Br 24,17%.

Drogą redukcji tego produktu wytwarza się bromek 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-keto-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazoliowy.

Przykład XXXII. 23,2 g (0,1 mola) 3-karboetoksy-4-keto-6-metylohomopirymidazolu rozpuszcza się w 100 ml acetonu, a do roztworu dodaje się 13,99 g (0,11 mola, 10,5 ml) siarczanu metylu.

Wielokrotnie wstrząsając utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w temperaturze pokojowej w ciągu 3 dni. Kryształy odsąca się, przykrywa warstwą acetonu i suszy. Otrzymuje się 17 g metylosiarczanu 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-ketohomopirymidazoliowego o temperaturze topnienia 177—178°C. Po przekrystalizowaniu z dwukrotnych ilości alkoholu produkt wykazuje temperaturę topnienia 179—180°C. Produkt jest dobrze rozpuszczalny w wodzie.

Analiza elementarna produktu (C₁₄H₁₈N₂O₇S; 358,374):

Obliczono: C 46,85% H 5,03% N 7,80% S 8,92%
Znaleziono: C 46,72% H 4,95% N 7,68% S 8,76%.

Drogą redukcji produktu wytwarza się metylosiarczan 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-keto- 6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazoliowy o temperaturze topnienia 163°C.

Przykład XXXIII. 17,0 g (0,1 mola) azotanu srebra rozpuszcza się w 100 ml wody, a do roztworu mieszając w temperaturze pokojowej dodaje się w ciągu 15 minut 37,49 g (0,1 mola) dokładnie sproszkowanego jodku 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-ketohomopirymidazoliowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym osad jodku srebrowego odsąca i przemywa wodą. Jasnobrunatny przesącz zatęża się pod próżnią na łaźni wodnej do sucha, otrzymując jako pozostałość 30 g barwnych kryształów. Po dwukrotnym kolejnym przekrystalizowaniu z pięciokrotnej ilości alkoholu

otrzymuje się 14 g azotanu 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-ketohomopirymidazoliowego o temperaturze topnienia 176°C. Produkt jest dobrze rozpuszczalny w wodzie, a w roztworach wodnych wykazuje odczyn o wartości pH = 6—7.

Analiza elementarna produktu (C₁₃H₁₅N₃O₆; 309,286):

Obliczono: C 50,59% H 4,88% N 13,59%
Znaleziono: C 50,51% H 4,86% N 13,71%.

Drogą redukcji produktu wytwarza się azotan 1,6-dwumetylo-3-karboetoksy-4-keto- 6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazoliowy.

Przykład XXXIV. 39,0 g etylosiarczanu 1-etylo-3-karboetoksy-4-keto-6-metylo- 6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazoliowego rozpuszcza się w 150 ml wody, po czym mieszając wkrapla się w ciągu 30 minut roztwór 3,8 g (0,1 mola) borowodoru sodowego w 30 ml wody. Temperatura reakcji samorzutnie podwyższa się do temperatury 45°C. Mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze w ciągu 1 godziny, a następnie zakwasza chłodnym kwasem solnym do odczynu o wartości pH = 3 i później zobojętnia roztworem wodorowęglanu sodowego. Zobojętniony roztwór po dodaniu małych ilości węgla aktywnego przesącza się, po czym ekstrahuje dwukrotnie porcjami po 150 ml chloroformu. Ekstrakt poddaje się obróbce analogicznej jak w przykładzie XXIX, otrzymując jako produkt 1-etylo-6-metylo-3-karboetoksy-4-keto- 1,6,7,8,9,10-sześciowodorohomopirymidazol o temperaturze topnienia 112°C.

Analiza elementarna produktu:

Obliczono: C 63,10% H 8,32% N 10,50%
Znaleziono: C 62,30% H 8,17% N 10,38%.

Przykład XXXV. 10,4 g (0,05 mola) kwasu 6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolokarboksyłowego-3 rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego chloroformu, roztwór chłodzi się do temperatury 0°C, po czym do roztworu dodaje się 5,1 g (0,05 mola) trójetyloaminy i 5,4 g (0,005 mola) chloromrówczanu etylowego. Podczas dodawania chloromrówczanu etylowego roztwór ogrzewa się samorzutnie do temperatury 10—15°C, po czym ponownie chłodzi się go do temperatury od —5°C do 0°C i zadaje w ciągu 30 minut (kroplami roztworu 6,1 g (0,05 mola) 2,6-ksylidyny w 10 ml chloroformu, utrzymując temperaturę reakcji nie przekraczającą temperatury 0°C. Całość miesza się w tej temperaturze w ciągu 1 godziny, po czym mieszaninę pozostawia się aż do ogrzania się do temperatury pokojowej i miesza nadal w ciągu 4 godzin. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się następnie w ciągu nocy, po czym wytrząsa się kolejno z dwoma porcjami po 50 ml 5% roztworu węgla sodowego i porcją 50 ml wody. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym i zatęża. Otrzymany jako pozostałość, opalizujący olej rozpuszcza się w 100 objętościach benzenu, a roztwór rozcieńcza się 3 objętościami eteru naftowego. Wytrącone kryształy odsąca się i przekrystalizowuje dwukrotnie z 10 objętości alkoholu izopropylowego. Otrzymuje się 4,7 g (33% wydajności teoretycznej) 2,6-ksylidynu kwasu 6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolokarboksyłowego-3 w postaci matowego produktu o temperaturze 173—174°C.

Analiza elementarna tego produktu wykazuje:

Obliczono: C 68,07% H 6,07% N 14,88%
Znaleziono: C 68,21% H 6,58% N 14,82%.

Przykład XXXVI. Do roztworu 47,2 g (0,2 mola) 3-etoksykarbonylo-4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolu w 200 ml wody dodaje się wodny roztwór hydroksyloaminy, sporządzony z 13,9 g (0,2 mola) chlorowodoru hydroksyloaminy. Do otrzymanego roztworu dodaje się 120 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Po upływie 1—2 godzin całość zakwasza się 5% kwasem solnym, wytrącony kwas 4-keto-6-metylo-6,7,8,9-czterowodorohomopirymidazolohydroksamowy-3 odsącza się, suszy i przekrystalizowuje z metanolu. Otrzymuje się z wydajnością równą 84% wydajności teoretycznej białe kryształy produktu o temperaturze topnienia 201—202°C.

Przykład XXXVII. 23 g (0,1 mola) 3-etoksykarbonylo-6-metylo-4-keto-homopirymidazolu rozpuszcza się w 150 ml absolutnego alkoholu i do roztworu dodaje się 450 ml stężonego roztworu wodorotlenku amonowego, pozostawiając całość w temperaturze pokojowej w ciągu nocy. Następnego dnia wytrącone kryształy odsącza się, przemywa wodą do odczynu obojętnego i suszy. Po dwukrotnym przekrystalizowaniu z dwumetyloformamidu otrzymuje się 13,3 g (65% wydajności teoretycznej) żółto zabarwionego, matowego imidu kwasu 4-keto-6-metylohomopirymidazolokarboksyloowego-3 o temperaturze rozkładu 260—261°C.

Analiza elementarna produktu wykazuje:

Obliczono: C 59,11% H 4,47% N 20,69%
Znaleziono: C 60,16% H 4,85% N 20,93%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych homopirymidazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R¹, R² i R³ oznaczają atomy wodoru, R⁴ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aryloalkilowy lub aryłowy, R⁵ oznacza atom wodoru, grupę o wzorze —COOH, —COO Alkil, —CONH₂, —CONH—Alkil, —CONH—Aryl, —CON(Alkil)₂ lub —CO—NH—OH, R⁶ oznacza atom tlenu, grupę alkoksyłową lub hydroksyłową, n oznacza 0 lub liczbę 1, i jeśli n = 0, wówczas atom azotu w położeniu —1 i atom węgla w położeniu —10 są połączone wiązaniem podwójnym, a jeśli n = 1, wówczas w przypadku czwartorzędowego atomu azotu w położeniu —1, R⁷ oznacza grupę alkilową lub aryloalkilową, albo w przypadku trójwartościowego atomu azotu w położeniu —1, R⁷ oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub aryloalkilową, a linie kreskowane razem z ciągłymi oznaczają ewentualne wiązanie podwójne, ewentualnie w postaci soli i czwartorzędowych soli tych pochodnych, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R, R¹, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji kondensacji ze związkiem o wzorze 3, w którym R⁸ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aryloalkilowy lub aryłowy, R⁹ oznacza atom wodoru, grupę karboksylową lub grupę pochodnej kwasu karboksylowego, R¹⁰ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę alkoksyłową lub hydroksyłową, R¹¹ oznacza atom wodoru, chlorowca, grupę alkoksyłową lub hydroksyłową, po czym otrzymany produkt, ewentualnie po jego wyodrębnieniu, poddaje się reakcji cyklizacji w obecności kwasu fosforowego i kwaś-

nego środka kondensującego, otrzymując związek o wzorze 4, w którym R, R¹, R², R³, R⁸ i R⁹ mają wyżej podane znaczenie, lub jego sól, i/albo nienasycony produkt o wzorze 4, częściowo lub całkowicie redukuje się, albo do cząsteczki tego związku znanymi sposobami wprowadza się jeden lub kilka podstawników R⁴, R⁵ i R⁶ i/lub R⁷, i otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przekształca się w jego sól lub w jego sól czwartorzędową, z soli uwalnia się związek o wzorze 1 lub sól tego związku przekształca się w inną sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwaśny środek kondensujący stosuje się tlenochlorek fosforu, trójchlorek fosforu, chlorek tionylu i/lub kwas solny.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek o wzorze 3 stosuje się kwas malonowy, kwas acetylooctowy, kwas benzoilooctowy lub pochodne tych kwasów.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że częściowo lub całkowicie nasyca się pierścień — A związku o wzorze 4, w którym R, R¹, R², R³, R⁸ i R⁹ mają znaczenie podane w zastrz. 1, drogą uwodornienia w obecności katalizatora, i to ewentualnie po przekształceniu podstawnika R⁸, R⁹ i/lub atomu tlenu w podstawnik R⁴, R⁵ i/lub R⁶, względnie po wprowadzeniu podstawnika R⁷.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że całkowicie nasyca się pierścień — A związku o wzorze 4, w którym R, R¹, R², R³, R⁸ i R⁹ mają znaczenie podane w zastrz. 1, drogą katalitycznego uwodornienia w obecności palladu, otrzymując pochodne czterowodoropirymidazolu.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że w związku o wzorze 4, w którym R, R¹, R², R³, R⁸ i R⁹ mają znaczenie podane w zastrz. 1, lub w jego pochodnej o nasyconym pierścieniu — A przekształca się atom tlenu w podstawnik R⁶ drogą redukcji kompleksowymi borowodorokami metalu alkalicznego, przy czym R⁶ oznacza grupę hydroksyłową lub grupę —OMe, gdzie Me oznacza metal alkaliczny.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że do związku o wzorze 4, w którym R, R¹, R², R³, R⁸ i R⁹ mają znaczenie podane w zastrz. 1, lub do jego częściowo lub całkowicie nasyconej pochodnej, po ewentualnym wprowadzeniu podstawnika R⁵ względnie R⁶, wprowadza się podstawnik R⁷ przez reakcję ze związkami alkilującymi, korzystnie z halogenkami alkilu, albo ze związkami aryloalkilującymi, korzystnie z halogenkami aryloalkilu, ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4, w którym R, R¹, R², R³, R⁸ mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R⁹ oznacza grupę estrową kwasu karboksylowego, poddaje się jednej z reakcji, takich jak zmydlanie, w przypadku wytwarzania wolnych kwasów lub ich soli, reakcji z amoniakiem w przypadku wytwarzania amidu kwasu, reakcji z alkiloaminą w przypadku wytwarzania N-podstawionych amidów kwasu, lub reakcji z kompleksowymi wodorokami metali w przypadku wytwarzania oksymetylo-pochodnej.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w zawierającym nasycony pierścień A związku o wzorze 4, w którym R, R¹, R², R³ i R⁸ mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R⁹ oznacza grupę estrową kwasu

karboksylowego, drogą jednoetapowej reakcji z boro-
wodorkiem sodowym wytwarza się grupę C_2H_5O-
jako podstawnik R^6 i grupę $-COOH$ jako podstaw-
nik R^5 , to znaczy równocześnie z redukcją ketonu w
jednym etapie reakcji przeprowadza się wewnątrz-
cząsteczkowe etylowanie.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
związek o wzorze 1, w którym R , R^1-R^7 i n mają
znaczenie podane w zastrz. 1, drogą reakcji z organicz-
nymi lub nieorganicznymi kwasami przekształca się w

sole addycyjne z kwasami, albo drogą reakcji ze środ-
kami czwartorzędowymi przekształca się w czwarto-
rzędowe sole amoniowe.

11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że
związek o wzorze 1, w którym R , R^1-R^7 i n mają
znaczenie podane w zastrz. 1, przekształca się w chlo-
rowodorek, siarczan, fosforan, mrówczan, szczawian lub
winian, albo w czwartorzędowy chlorek alkilowy, bro-
mek alkilowy, jodek alkilowy, siarczan alkilowy lub
azotan alkilowy.

ERRATA

Na stronie 3 w łamie 5 w wierszu 47, 48 i 49 od góry

jest: ... na przykład za pomocą ekstrakcji chloroformem albo innym rozpuszczalnikiem, na przykład za pomocą acetonu ...

powinno być: ... na przykład za pomocą acetonu

—.—

W łamie 13 w wierszu 1

jest: soli kwasu

powinno być: soli sodowej kwasu

—.—

W łamie 16 w wierszu 10 od góry

jest: Przykład XXVIII. 632,4 g metylosiarczanu

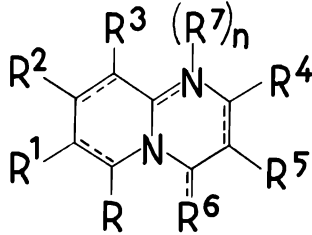
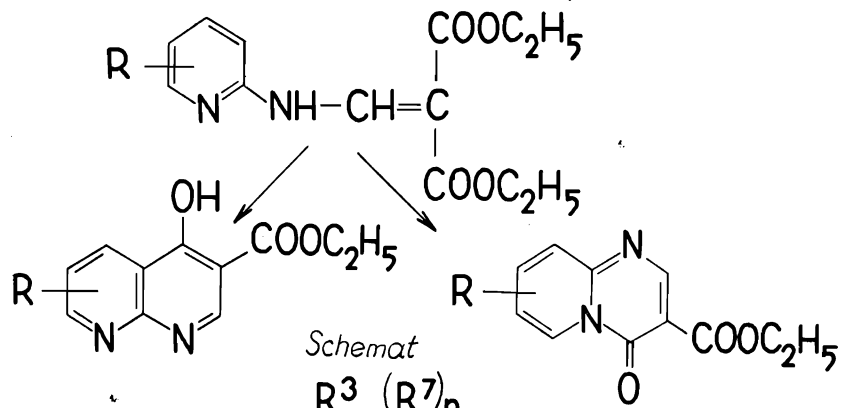
powinno być: Przykład XXVIII. 362,4 g metylosiarczanu

—.—

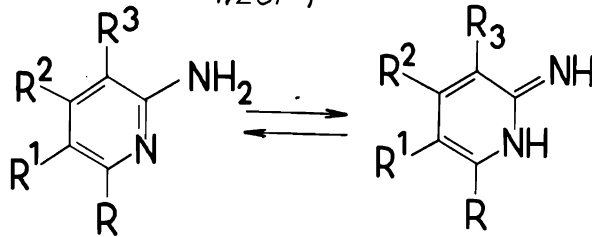
W łamie 18 w wierszu 57 od góry

jest: ... opalizujący olej rozpuszcza się w 100 ...

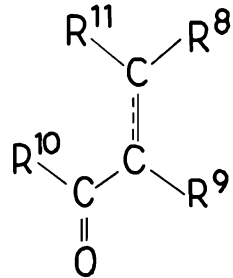
powinno być: ... opalizujący olej rozpuszcza się w 10



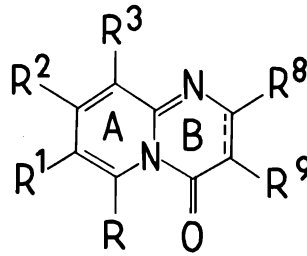
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4