

2

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWAURZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

67 984

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 11.X.1966 (P. 116 837)

Pierwszeństwo: 22.X.1965 dla zastrz. 1—12
05.VIII.1966 dla zastrz. 13
Szwajcaria

Opublikowano: 10.VIII.1973

Kl. 12p,7/01

MKP C07d 51/42

CZYTELNIA

UKD Patentowego

Właściciel patentu: Ciba Société Anonyme, Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, chlorowca, niższy rodnik alkilowy, grupę aminową ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi, niższą grupą alkilenoaminową, grupą oksa- lub aza- niskoalkilooaminową, R_2 oznacza atom wodoru, chlorowca, niższy rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkoksylowym, grupą aminową ewentualnie alkilowaną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi, niższą grupą alkilenoaminową, grupą oksa, lub aza- niskoalkilenoaminową, R_3 oznacza atom wodoru lub chlorowca, symbol Et oznacza rodnik 1,2-etyleny ewentualnie alkilowany niższym rodnikiem, a Alk oznacza niższy rodnik alkilenowy zawierający co najmniej 2 atomy węgla w łańcuchu, ewentualnie w postaci ich N-tlenków i soli

Jako niższe rodniki alkilowe w związkach o wzorze 1, odpowiednie są rodniki jak metylowy, etylowy, proste lub rozgałęzione i związane w dowolnych pozycjach rodniki propylowe, butylowe lub pentylowe. Rodniki te występują również w związkach o wzorze 1 w niższych grupach alkoksylowych i alkoksylowych, przy czym przede wszystkim w grupach tych występują rodniki metylowe, etylowe lub propylowe. Niższymi rodnikami alkenylowymi, również i w niższych grupach alkenyloksyalkilowych są zwłaszcza rodniki allilowe i metallilowe albo krotonylowe.

Rodnikami alkilenowymi, które w niższych grupach alkoksylowych i alkenoksylowych łączą atom

2

tleny z pierścieniem pirymidynowym, są korzystnie rodniki alkilenowe o 1—5, a zwłaszcza o 1—3 atomach węgla, takie jak rodniki metylenowe, związane w dowolnych pozycjach rodniki etylenowe, propylenowe, butylenowe, lub pentylenowe. Niższymi grupami alkoksylowymi są zwłaszcza grupy o ogólnym wzorze $RO - (CH_2)_n -$, w którym R oznacza rodnik alkilowy, o 1—3 atomach węgla, a n oznacza liczbę całkowitą 1—3.

Podstawnikami chlorowcowymi są atomy bromu, a zwłaszcza chloru. Jako podstawniki w grupach aminowych oznaczonych symbolami R_1 i R_2 odpowiednie są zwłaszcza rodniki zawierające nie więcej niż 8 atomów węgla, takie jak rodnik metylowy, etylowy, allilowy, propylowy, izopropylowy, proste lub rozgałęzione, w dowolnej pozycji związane rodniki butylowe, pentylowe, lub heksylowe oraz grupy takie jak grupa 3-oksabutylova, 3-oksapentylowa, 3-oksahexylowa, butylen (1,4), pentylen — (1,5), heksylen — (1,5), heksylen — (1,6), heksylen — (2,5), heptylen — (1,7), heptylen — (2,7), heptylen — (2,6), 3-oksapentylen — (1,5), 3-azapentylen — (1,5), niższa grupa 3-alkilo-3-azapentylenowa — (1,5), na przykład 3-metylo-3-azapentylen — (1,5), niższa grupa 3-hydroksyalkilo-3-azapentylenowa — (1,5), taka jak 3-hydroksyetylo-3-azapentylen — (1,5), 3-oks- lub -azaheksylen — (1,6).

Korzystnie jest, gdy grupa aminowa jest grupą drugorzędową, zwłaszcza niższą grupą alkilooaminową, np. metylo-, etylo-, a zwłaszcza grupą propylo-, bu-

tylo-, lub pentyloaminową, zawierającą rozgałęzione rodniki alkilowe np. grupę izopropylową lub II-rzęd.-butylową. Jednak szczególnie odpowiednie są trzeciorzędowe grupy aminowe, zwłaszcza niższe grupy dwualkiloaminowe, takie jak grupy dwumetylo-, dwuetylo-, N-metylo-, N-etylo-, dwupropylo-, dwuizopropylo-, dwubutylo-, dwu-II-rzęd. butylo- lub dwuaminyloaminowe lub grupy piroolidynowe, piperidynowe, piperazynowe, niższe grupy N-alkilo- lub N-hydroksyalkilopiperazynowe, niższe grupy N-alkilo- lub N-hydroksyalkilopiperazynowe albo morfolinowe.

Oznaczone symbolem Et reszty alkilenowe ewentualnie alkilowane niższymi rodnikami oznaczają metylowany rodnik etylenu, zwłaszcza rodnik etylenu nie zawierający podstawników.

Jako niższe rodniki alkilenowe oznaczone symbolem Alk odpowiednie są rodniki zawierające 2—6 atomów węgla, jak np. butylen — (2,4), butylen — (1,4), pentylen — (1,5), pentylen — (2,5), heksylen — (1,6), lub heksylen — (2,6), a zwłaszcza etylen — (1,2).

Pierścień dwuazacykloalkanowy o wzorze 2, w którym rodniki alkilenowe oznaczone symbolem Et oddzielają atomy azotu co najmniej dwoma atomami węgla, zawiera więc co najmniej 6 członów pierścienia, ale korzystnie nie więcej niż 8. Rodnikami alkilenowymi są zwłaszcza proste lub rozgałęzione rodniki alkilenowe o najwyżej 6 atomach węgla, jak np. wyżej wymienione rodniki. Pierścień dwuazacykloalkanowy jest przede wszystkim pierścieniem piperazynowym, ewentualnie podstawionym niższymi rodnikami alkilowymi, zwłaszcza metylowymi.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości lecznicze. Działają one zwłaszcza na bakterie gruźlicy, a szczególnie pierwotniaki, zwłaszcza pasożyty zimnicy, np. u myszy i na pierwotniaki piroplazmozy, np. pierwotniaki z rodzaju Babesia, Bavesiella i Thieileria. Skuteczne są one również przeciwko takim pierwotnikom piroplazmozy, które są odporne na działanie znanych środków do zwalczania zimnicy. Związki te mogą więc być odpowiednie do leczenia zwierząt lub jako środki lecznicze do zwalczania zimnicy, babezjozy, teileriozy, anaplazmozy i innych zakażeń. Mogą one również stanowić dodatki do karmy zwierzęcej. Poza tym związki te działają hamująco na tworzenie się guzów i np. u szczurów wykazują działanie przeciwwzapalne. W związku z tym, związki te mogą być stosowane przy leczeniu zwierząt lub jako środki przeciwwzapalne. Poza tym stanowią one cenne produkty pośrednie.

Szczególnie cenne, zwłaszcza ze względu na ich skuteczność przeciwko pierwotnikom piroplazmy i pierwotnikom z rodzaju Babesia oraz jako środki działające przeciwwzapalnie, są związki o wzorze 1, w którym co najmniej jeden z pierścieni pirymidynowych zawiera w położeniu 2 i/lub 6 wolną lub podstawioną w wyżej podany sposób grupę aminową, a zwłaszcza związki o wzorze 1a, w którym co najmniej jedna z grup Ra i Rb oznacza wolną lub podstawioną grupę aminową, zwłaszcza jedną z wyżej podanych, korzystnie niższą grupę mono- lub dwualkiloaminową, piroolidynową, piperidynową, morfolinową, piperazynową lub niższą grupę N-alkilo- albo N-hydroksyalkilopiperazynową, np. taką jak wyżej podane, a zwłaszcza grupę dwuetyloaminową lub korzystnie dwumetyloaminową, podczas gdy ewentualnie pozostałe podstaw-

niki oznaczają wodór lub korzystnie niższe rodniki alkilowe ewentualnie podstawione niższymi rodnikami alkoksylowymi, zwłaszcza jeden z wyżej wymienionych, korzystnie rodnik propylowy, etylowy, metoksyetylowy, etoksyetylowy, a zwłaszcza metylowy, zaś podstawnik Rc oznacza atom wodoru, zaś symbol Alk oznacza niższy rodnik alkilenowy o 2—6 atomach węgla korzystnie o 2—4 atomach węgla, a zwłaszcza resztę propylenową, szczególnie resztę propyleno — (1,5), a zwłaszcza butyleno — (1,4).

Szczególnie cenne są związki o wzorze 1, odpowiadające związkowi o wzorze 1b, w którym Ra oznacza wolne grupy aminowe lub piroolidyno-, piperidyno-, morfolino-, piperazynowe i niższe grupy N-alkilo- lub N-hydroksyalkilo-piperazynowe, a zwłaszcza niższe grupy mono- lub dwualkiloaminowe, np. wyżej wymienione, w szczególności zaś grupy dwuetyloaminowe korzystnie dwumetyloaminowe, a Rb oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, taki jak rodnik propylowy, etylowy, a zwłaszcza metylowy, zaś Alk oznacza propylen — (1,2), propylen — (2,3), etylen — (1,2), korzystnie propylen — (1,3) i butylen — (1,4).

Szczególnie cenne jako środki przeciw zimnicy i środki przeciwwzapalne są: N,N'-dwu-(γ)-6-metyloamino-2-metylopirymidyno-4-amino(-propylo) - piperazyna, N,N'-dwu-(γ)-6-amino-2-metylopirymidyno-4-amino(-propylo)-(piperazyna), a zwłaszcza N,N'-dwu-(γ)-6-dwumetyloamino-2-metylopirymidyno-4-amino(-propylo)-piperazyna o wzorze 3. Ostatni z wymienionych związków podawany podskórnie myszom w dawkach 20—40 mg/kg wykazuje wyraźne działanie przeciw zimnicy, a podawany szczerom podskórnie w dawkach 30—50 mg/kg przy kaolinowym zapaleniu opłucnej i w dawkach 10—30 mg/kg również podskórnie przy żar-niniakach wykazuje wyraźne działanie przeciwwzapalne. Silnym działaniem przeciw zimnicy wyróżnia się N,N'-dwu-(δ)-6-dwumetyloamino-2-metylopirymidyno-4-amino(-butylo)-piperazyna o wzorze 4.

Cenne są również, aczkolwiek nie w tej mierze jak wyżej wymienione związki o wzorach 1 i 2, ponieważ takie pochodne związków o wzorze 1, w których reszty oznaczające jak wyżej podano grupy aminowe, oznaczają wodór lub niższy rodnik alkilowy, albo niższy rodnik alkoksyalkilowy, które omówiono powyżej.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1 otrzymuje się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 5 poddaje się reakcji z dwoma równoważnikami moliowymi związku o ogólnym wzorze 6, w których to wzorach Alk, Et, R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a przy czym jeden z podstawników oznaczonych symbolem X lub Y oznacza wolną grupę aminową, podczas gdy drugi oznacza zdolną do reakcji zestryfikowaną grupę wodorotlenową, z tym, że jeśli X oznacza grupę aminową, wówczas Y może oznaczać również grupę merkaptu lub czwartorzędową grupę aminową. Inny sposób polega na tym, że związek o wzorze 7, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z związkiem o ogólnym wzorze 8, w którym Z oznacza zdolną do reakcji zestryfikowaną grupę wodorotlenową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, lub też w związku o ogólnym wzorze 9, w którym R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a symbole Alk_o i Et_o mają znaczenie podane wyżej w odniesieniu do grup

Alk, i Et, z tym, że co najmniej w jednym z tych podstawników, sąsiadującym z atomem azotu, rodnik metylenowy jest zastąpiony przez grupę karbonylową, redukuje się grupę karbonylową lub grupy karbonylowe do grup metylenowych, albo też związek o ogólnym wzorze 10, w którym R_1 , R_2 , R_3 i Alk mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 11, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.

Zdolną do reakcji, zestryfikowaną grupą wodorotlenową, jest zwłaszcza grupa wodorotlenowa zestryfikowana mocnym kwasem nieorganicznym lub mocnym organicznym kwasem sulfonowym, a więc korzystnie grupa ta oznacza atom chlorowca, takiego jak chlor, brom lub jod albo grupę sulfonyloksylową, taką jak grupa benzenosulfonyloksylowa. Grupa merkaptto oznacza grupę wolną lub korzystnie zestryfikowaną, np. za pomocą niższego rodnika alkilowego lub aralkilowego, np. grupa merkaptobenzylowa, a czwartorzędową grupą amoniową jest np. niższa grupa trójkiloeamoniowa. Korzystnie jest, gdy reszta Y oznacza atom chlorowca takiego jak brom, a zwłaszcza chlor. Jeżeli pirymidyna zawiera przy tym jeszcze w innym położeniu, np. w położeniu 2, grupę dającą się wymieniać, wówczas należy zwrócić uwagę na to, aby nie była ona bardziej podatna do reakcji niż grupa w położeniu 4. W przypadku występowania w położeniach 2 i 4 jednakowych dających się wymieniać grup, zazwyczaj grupa w położeniu 4 jest bardziej podatna do reakcji.

W otrzymanych związkach o wzorze 1 można w ramach sposobu według wynalazku zmieniać podstawniki w znany sposób, tak więc, np. atomy chlorowca można wymieniać na grupy aminowe, przez reakcję z amoniakiem lub aminami, albo za pomocą środków redukujących, np. wodorem w obecności katalizatora wymienić atomy chlorowca na atomy wodoru.

W celu otrzymania związków zawierających rodnik 2-aminopirymidylu-(4)-, a zwłaszcza związków o wzorze 1, w którym reszta R_2 oznacza grupę aminową, korzystnie reakcji poddaje się 2,4-dwuchlorowcopirymidynę, zwłaszcza o wzorze 12, z N,N'-dwuaminoalkilodiazacykloalkanem, zwłaszcza o wzorze 13, w których to wzorach Hal oznacza atom chlorowca, a R_1 i Alk mają wyżej podane znaczenie i po podstawieniu atomów chloru w położeniu 4 grupą aminową dwuazacykloalkanu, wymienia się atom chlorowca w położeniu 2 na grupę aminową, oznaczoną symbolem R_2 . W celu wytwarzania związków zawierających rodnik 6-aminopirymidylu-(4)-, zwłaszcza związków o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę aminową, korzystnie wychodzi się bezpośrednio ze związków 6-amino-4-halogenopirymidynowych.

Wymienione reakcje prowadzi się w zwykły sposób, ewentualnie w obecności rozcieńczalników i/lub środków kondensujących i/lub katalizatorów, w temperaturze obniżonej, zwykłej lub podwyższonej, ewentualnie w zamkniętym naczyniu, i/lub w atmosferze gazu obojętnego.

W zależności od sposobu postępowania otrzymuje się związki o postaci wolnej lub jako sole. Z zasad można wytwarzać sole, odpowiednie do stosowania w lecznictwie, np. z kwasami jak kwasy chlorowodorowe, kwasy siarkowe, kwasy fosforowe, kwas azotowy, nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aro-

matyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, szczawiowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, hydroksymaleinowy, dwuhydroksymaleinowy lub pirogonowy, kwas fenylecetowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy, embonowy lub p-aminosalicylowy, metanesulfonowy, etanesulfonowy, hydroksyetasulfonowy, etylenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenesulfonowy, lub sulfanilowy, jak i metioninę, tryptofan lizynę lub argininę. Otrzymane sole można przeprowadzać w wolne związki.

Wyżej wymienione, jak i inne sole można również stosować do oczyszczania wolnych związków. Ze względu na duże pokrewieństwo między związkami w wolnej postaci i ich solami określenie „wolne związki” obejmuje również sole tych związków.

Stosowane zgodnie z wynalazkiem produkty wyjściowe można również wytwarzać w warunkach procesu według wynalazku ewentualnie stosować je w postaci soli, np. związek o wzorze 6, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a Y oznacza grupę o wzorze -(R)N-Alk-Z, w którym R, Alk i Z mają wyżej podane znaczenie, można poddać reakcji ze związkiem o wzorze 14, w którym symbol Et ma wyżej podane znaczenie i otrzymany produkt pośredni o wzorze 7, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, poddać wyżej opisanej reakcji.

Otrzymane związki o wzorze 1, można przeprowadzać w znany sposób w ich odpowiednie N-tlenki, np. za pomocą reakcji z nadtlakiem wodoru lub organicznymi nadkwasami takimi jak kwas nadbenzoesowy lub nadoctowy. Związki otrzymane w postaci racematów można również rozdzielać znanymi metodami na optyczne antypody. Produkty wyjściowe, stosowane zgodnie z wynalazkiem, są związkami znanymi lub też wytwarza się je znanymi sposobami.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku i ich sole mogą być stosowane jako środki lecznicze np. w postaci preparatów leczniczych, w których związki te lub ich sole zawarte są w mieszaninie z nośnikiem odpowiednim do podawania dojelitowego lub pozajelitowego, organicznym lub nieorganicznym, stałym lub ciekłym. Do wytwarzania tych preparatów stosuje się nośniki, które nie reagują z omawianymi związkami, takie jak np. woda, cukier mlekowy, krochmal, stearynian magnezowy, talk, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikole polialkilenowe, cholesteryna, lub inne znane nośniki. Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać tabletek, drażetek, a jako ciecz mogą stanowić roztwory, zawiesiny lub emulsje, ewentualnie sterylizowane i/lub zawierające środki pomocnicze, takie jak konserwujące, stabilizujące, zwilżające albo emulgujące oraz sole do zmiany ciśnienia osmotycznego lub substancje buforowe i ewentualnie inne środki lecznicze.

Niżej podane przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. 14,2 2-6-dwumetylo-4-chloropirymidyny i 10 g N,N'-dwy-aminopropylpiperazyny ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 180°C. Otrzymany produkt rozpuszcza się w rozcieńczonym kwasie octowym, roztwór traktuje węglem aktywowanym

i alkaliczuje. Wytrącony N,N'-dwy-(γ)-2,6-dwumetylopi-
rymidylo-4-amino(-propylo)-piperazynę o wzorze 15
odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny meta-
nolu z wodą. Produkt topnieje w temperaturze 146—
148°C.

Przykład II. Mieszaninę 17,1 g 2-metylo-6- dwu-
metyloamino-4-chloropirymidyny, 10 g N,N'-dwy- γ -
aminopropylpiperazyny i 50 cm³ sulfolanu ogrzewa
się w ciągu 4 godzin w temperaturze 190°C. Po ochłó-
dzeniu produkt wlewa się do wody i roztwór słabo
alkaliczuje. Osad odsącza się i przekrystalizowuje z
mieszaniny metanolu z wodą. Otrzymana N,N'-dwy-
(γ)-2-metylo-6- dwumetyloaminopirymidylo-4- amino
(-propylo)-piperazyna o wzorze 16 topnieje w tempe-
raturze 191—194°C.

Przykład III. 15,7 g 2-metylo-6-metyloamino-4-
chloropirymidyny i 10 g N,N'-dwy- γ -aminopropylpi-
perazyny miesza się z 75 g fenolu i 250 mg chlorku
amonowego i mieszając ogrzewa w ciągu 4 godzin w
temperaturze 180—190°C. Ochłodzoną masę miesza
się następnie z 1 litrem 2N roztworu wodorotlenku
sodowego, osad odsącza i przekrystalizowuje z dwu-
metyloformamidu. Otrzymuje się N,N'-dwy-(γ)- 2-me-
tylo-6-aminopirymidylo-4- amino(-propylo)-piperazy-
nę o wzorze 17. Topnieje ona w temperaturze 204—
206°C.

Przykład IV. Mieszaninę 14,3 g 2-metylo-6-ami-
no-4-chloropirymidyny, 10 g N,N'-dwy- γ -aminopro-
pylopiperazyny, 75 g fenolu i 250 mg chlorku
amonowego ogrzewa się w ciągu 4 godzin w tem-
peraturze 180—190°C, pozostawia do ochłodzenia i
wlewa do 1 litra 2N wodorotlenku sodowego. Osad
odsącza się i przekrystalizowuje z metanolu. Otrzyma-
na N,N'-dwy-(γ)- 2-metylo-6-aminopirymidylo-4-ami-
no (-propylo)-piperazyna o wzorze 18 topnieje w tem-
peraturze 200—202°C.

Przykład V. 18,8 g 2-metoksymetylo-6-metylo-
amino-4-chloropirymidyny, 10 g N,N'-dwy- γ -amino-
propylpiperazyny i 23,5 g fenolu ogrzewa się w cią-
gu 4 godzin w temperaturze 190°C, chłodzi mieszaninę
do temperatury 100°C i miesza z 500 ml 2N roztworu
wodorotlenku sodowego. Wytrąconą N,N'-dwy-(γ)- 2-
metoksymetylo-6- metyloaminopirymidylo-4- amino
(-propylo)-piperazyna o wzorze 19 topnieje w tempe-
raturze 178—182°C.

Przykład VI. Mieszaninę 16,3 g 2-dwumetyloa-
mino-6-metylo-4-chloropirymidyny, 10 g N,N'-dwy- γ -
aminopropylpiperazyny, 30 g fenolu i 250 mg chlorku
amonowego ogrzewa się w ciągu 4 godzin do tem-
peratury 180°C. Otrzymaną zasadę wyodrębnia się w
sposób opisany w przykładzie IV, a następnie roz-
puszcza się w etanolu i przez dodanie etanolowego
roztworu kwasu solnego otrzymuje się czterochloro-
wodorek N,N'-(dwy- γ)-(2-metyloamino-6-metyloami-
no-6-metylopirymidylo-4-amino(-propylo)-piperazyny o
wzorze 20. Produkt ten przekrystalizowany z etanolu
topnieje w temperaturze powyżej 300°C.

Przykład VII. 20 g N,N'-dwy- γ -aminopropyl-
piperazyny i 28 ml trójetyloaminy rozpuszcza się w
60 ml metanolu i w temperaturze 60°C wkrapla roz-

twór 2-metylo-4,6-dwuchloropirymidyny. Mieszaninę
ogrzewa się w ciągu 8 godzin pod chłodnicą zwrotną,
oddestylowuje metanol i pozostałość traktuje 2N roz-
tworem wodorotlenku sodu i odsącza otrzymaną N,N'-
-dwy-(γ)-2-metylo-6-chloropirymidylo-4-amino (-pro-
pylo)-piperazynę o wzorze 21. Po przekrystalizowaniu
z mieszaniny metanolu z wodą produkt topnieje w
temperaturze 157—160°C.

Przykład VIII. 5,6 g substancji opisanej w przy-
kładzie VII w 50 ml morfoliny ogrzewa się w ciągu
4 godzin w temperaturze 190°C. Pozostałość traktuje
się 2N roztworem wodorotlenku sodowego i odsącza
wydzieloną N,N'-dwy-(γ)- 2-metylo-6-morfolinopirymi-
dylo-4-amino(-propylo)-piperazynę o wzorze 22. Po
przekrystalizowaniu z dwumetyloformamidu produkt
topi się w temperaturze 178—180°C.

Przykład IX. Przez reakcję analogiczną do
opisanej w przykładzie VIII, stosując N-metylopipe-
razynę, otrzymuje się N,N'-dwy- γ -[2-metylo-6-(N-me-
tylopiperazyno)-pirymidylo-4-amino(-propylo)piperazy-
nę o wzorze 23. Po przekrystalizowaniu z metanolu
rozcieńczonego wodą produkt ten topnieje w tempera-
turze 68—70°C.

Przykład X. W sposób analogiczny do opisa-
nego w przykładzie VIII, stosując piperydynę, otrzymuje
się N,N'-dwy-(γ)-2-metylo-6-piperydynopirymidylo-4-
amino(-propylo)-piperazynę o wzorze 24. Produkt ten
po przekrystalizowaniu z dwumetyloformamidu top-
nieje w temperaturze 154—156°C.

Przykład XI. W sposób analogiczny do opisa-
nego w przykładzie VIII, stosując pirolidynę, otrzy-
muje się N,N'-dwy-(γ)-2-metylo-6-pirolidynopirymidylo-
4-amino(-propylo)-piperazynę o wzorze 25. Po prze-
krystalizowaniu z dwumetyloformamidu produkt ten
topnieje w temperaturze 145—147°C.

Przykład XII. 43,6 g 2,4,5,6-czterochloropirymi-
dyny rozpuszcza się w 300 ml etanolu i w temperatu-
rze pokojowej wkrapla roztwór 20 g N,N'-dwy- γ -ami-
nopropylpiperazyny w 100 ml etanolu. Miesza się
w ciągu 2 godzin i odsącza wytrąconą N,N'-dwy-[(γ)-(2,
5, 6-trójkchloropirymidylo-4-amino)-propylo]-piperazynę
o wzorze 26. Po przekrystalizowaniu z dwumetylofor-
mamidu produkt ten topnieje w temperaturze 280°C
z objawami rozkładu.

Przykład XIII. 19,6 g związku opisanego w przy-
kładzie XII i 200 ml nasyconego roztworu dwumetylo-
aminy w metanolu ogrzewa się w ciągu 8 godzin w
autoklawie w temperaturze 120°C, oddestylowuje się
metanol i pozostałość traktuje wodą. Odsącza się wy-
trącony sześciochlorowodorek, N,N'-dwy-[(γ)-[2,6-dwy
(dwumetyloamino)-5-chloropirymidylo-4- amino]-pro-
pylo]-piperazyny o wzorze 27. Po przekrystalizowaniu
z dwumetyloformamidu produkt ten topnieje w tem-
peraturze 153—155°C.

Przykład XIV. W sposób analogiczny do opisa-
nego w przykładzie XIII, stosując morfolinę, otrzy-
muje się N,N'-dwy-[(γ)-(2,6-dwumorfolino-5-chloropi-
rymidylo-4-amino(-propylo)-piperazynę o wzorze 28
Po przekrystalizowaniu z metanolu produkt ten top-
nieje w temperaturze 207—210°C.

Przykład XV. 17,29 g N,N'-dwu-β-aminoetylopi-
perazyny i 28 ml trójetiloaminy rozpuszcza się w 60
ml metanolu i dodaje kroplami roztwór 32,6 g 3-mety-
lo-4,6-dwuchloropirymidyny w 80 ml metanolu w tem-
peraturze 60°C. Ogrzewa się w ciągu 8 godzin pod
chłodnicą zwrotną i oddestylowuje metanol, pozosta-
łość rozpuszcza w 200 ml etanolu, dodaje węgla akty-
wowanego, odsącza i gorący przesącz traktuje wodą
aż do wystąpienia zmętnienia. Po ochłodzeniu wykry-
stalizowuje N,N'-dwu[β-(2-metylo-6-chloropirymidyl-
4-amino)-etylo]-piperazyna o wzorze 29 i o temperatu-
rze topnienia 166—169°C.

Przykład XVI. 7,9 g substancji opisanej w
w przykładzie XV i 40 ml N-metylopiperazyny ogrzewa
się w ciągu 4 godzin w autoklawie w temperaturze
180°C, po czym oddestylowuje się nadmiar N-metylo-
piperazyny, a pozostałość rozpuszcza w wodzie. Po
dodaniu 2 N roztworu wodorotlenku sodowego wy-
trąca się N,N'-dwu[β-(2-metylo-6-N-metylopiperazyno-
pirymidyl-4-amino)-etylo]-piperazyna o wzorze 30
i o temperaturze topnienia 168—170°C.

Przykład XVII. W sposób analogiczny do opi-
sanego w przykładzie XVI, stosując morfolinę, otrzy-
muje się N,N'-dwu-β-(2-metylo-6-morfolinopirymidyl-
4-amino)-etylo]-piperazynę o wzorze 31. Po prze-
krystalizowaniu z dwumetyloformamidu produkt ten
topnieje w temperaturze 227—229°C.

Przykład XVIII. Mieszaninę 28,4 g 2,6-dwumetylo-
4-chloropirymidyny, 17,2 g N,N'-dwu-β-aminoetylo-
piperazyny, 75 g fenolu i 250 mg chlorku amonowego
ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 170°C
i miesza z 1 litrem 2N roztworu wodorotlenku sodowe-
go. Odsącza się wydzieloną N,N'-dwu-β-(2,6-dwumetylo-
pirymidyl-4-amino)-etylo]-piperazynę o wzorze 32.
Po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z wo-
dą produkt ten topnieje w temperaturze 151—153°C.

Przykład XIX. 31,4 g 2-metylo-6-metyloamino-
4-chloropirymidyny i 17,2 g N,N'-dwu-β-aminoetylopi-
perazyny miesza się z 31,3 g fenolu i 200 mg chlorku
amonowego ogrzewa w ciągu 4 godzin w temperatu-
rze 185°C. Ochłodzoną mieszaninę miesza się z 400
ml 2N roztworu wodorotlenku sodowego i odsącza
wydzieloną N,N'-dwu-β-(2-metylo-6-metyloaminopirymidyl-
4-amino)-etylo]-piperazynę o wzorze 33 i o
temperaturze topnienia 225—228°C.

Przykład XX. Mieszaninę 34,3 g 2-metylo-6-dwu-
metyloamino-4-chloropirymidyny, 17,2 g N,N'-dwu-β-
aminoetylopiperazyny i 47 g fenolu ogrzewa się w
ciągu 4 godzin w temperaturze 190°C. Postępując da-
lej w sposób opisany w przykładzie XIX, otrzymuje
się N,N'-dwu-β-(2-metylo-6-dwumetyloaminopirymi-
dyl-4-amino)-etylo]-piperazynę o wzorze 34. Po prze-
krystalizowaniu z mieszaniny metanolu z wodą pro-
dukt ten topnieje w temperaturze 117—120°C.

Przykład XXI. Mieszaninę 14,2 g 2-6-dwumetylo-
4-chloropirymidyny 11,4 g N,N'-dwu-δ-aminobutylopi-
perazyny, 37,5 fenolu i 200 mg chlorku amonowego
ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 170°C
i traktując 2N roztworem wodorotlenku sodowego wy-

osabnia N,N'-dwu-δ-(2,6-dwumetylopirymidyl-4-ami-
no)-butylo]-piperazynę o wzorze 35. Dwuchlorowodo-
rek tego związku topnieje w temperaturze 268—271°C.

Przykład XXII. Przez reakcję 6,8 g 2-metylo-
6-dwumetyloamino-4-chloropirymidyny z 4,6 g N,N'-
dwu-δ-aminobutylopiperazyny i 11,7 g fenolu w spo-
sób opisany w przykładzie XXI, otrzymuje się N,N'-
dwu-δ-(2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidyl-4-
amino)-butylo]-piperazynę o wzorze 36. Po przekry-
stalizowaniu z mieszaniny metanolu z wodą produkt ten
topnieje w temperaturze 110—112°C.

Przykład XXIII. N,N'-dwu-δ-(2-metylo-6-chlo-
ropirymidyl-4-amino)-butylo]-piperazynę o wzorze 37
otrzymuje się przez reakcję 32,6 g 2-metylo-4,6-dwu-
chloropirymidyny i 22,8 g N,N'-dwu-δ-aminobutylo-
piperazyny w 150 ml metanolu, w obecności 28 ml
trójetiloaminy. Reakcję prowadzi się w ciągu 8 go-
dzin, ogrzewając pod chłodnicą zwrotną, po czym od-
destylowuje się metanol i produkt przekrystalizowuje
z mieszaniny metanolu z wodą. Topnieje on w tem-
peraturze 145—148°C.

Przykład XXIV. 14,2 g 2,6-dwumetylo-4-chloro-
pirymidyny, 11,4 g N,N'-dwu-γ-aminopropyl-2,5-dwu-
metylopiperazyny, 35 g fenolu i 200 mg chlorku
amonowego ogrzewa się w ciągu 4 godzin w tempera-
turze 190°C. N,N'-dwu-[γ-(2,6-dwumetylopirymidyl-
4-amino)-propyl]-2,5-dwumetylopiperazynę o wzorze
38 wyodrębnia się przez traktowanie 500 ml 2N roz-
tworu wodorotlenku sodowego. Produkt ten topnieje
w temperaturze 183—185°C.

Przykład XXV. Przez reakcję 15,7 g 2-metylo-
6-metylo-amino-4-chloropirymidyny, 11,4 g N,N'-dwu-
γ-amino-propyl-2,5-dwumetylopiperazyny, 35 g fe-
nolu i 200 mg chlorku amonowego, w sposób opisany
w przykładzie XXIV, otrzymuje się N,N'-dwu-[γ-(2-me-
tylo-6-metyloaminopirymidyl-4-amino)-propyl]-2,5-
dwumetylopiperazynę o wzorze 39. Po przekrystalizo-
waniu z mieszaniny metanolu z wodą produkt ten top-
nieje w temperaturze 170—175°C.

Przykład XXVI. N,N'-dwu-[γ-(2-metylo-6-dwu-
metyloaminopirymidyl-4-amino)-propyl]-2,5-dwu-
metylopiperazynę o wzorze 40, otrzymuje się w sposób
analogiczny do opisanego w przykładzie XXIV, sto-
sując 17,2 g 2-metylo-4-dwumetyloamino-6-chloropirymidyny,
11,4 N,N'-dwu-γ-aminopropyl-2,5-dwumetylo-
piperazyny i 23,4 g fenolu. Temperatura topnienia
tego związku wynosi 136—139°C.

Przykład XXVII. N,N'-dwu-[γ-(2-metylo-6-chlo-
ropirymidyl-4-amino)-propyl]-2,5-dwumetylopipe-
razynę o wzorze 41, otrzymuje się przez reakcję 16,3 g
2-metylo-4,6-dwuchloropirymidyny i 11,4 g N,N'-
dwu-γ-aminopropyl-2,5-dwumetylopiperazyny w 100
ml metanolu w obecności 14 ml trójetiloaminy. Po
przekrystalizowaniu z roztworem metanolu w wodzie
związek ten topnieje w temperaturze 170—172°C.

Przykład XXVIII. Mieszaninę 11,4 g 2-metylo-
6-dwumetyloamino-4-chloropirymidyny, 8,7 g N,N'-
dwu-γ-amino-β-dwumetylopropylopi-
perazyny, 15,7 g

fenolu i 100 mg chlorku amonowego ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 190°C i po ochłodzeniu miesza z 250 ml 2N roztworu wodorotlenku sodowego. Odsącza się wydzieloną N,N'-dwu-[γ-(2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo-4-amino) - β-dwumetylopropylo]-piperazynę o wzorze 42 i przekrystalizowuje z mieszaniny metanolu z wodą. Produkt ten topnieje w temperaturze 175—177°C.

Przykład XXIX. 39,2 g chlorowodoru estru kwasu p-toluenosulfonowego N-[2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo(4)]-ε-aminopentyli i 8,6 g piperazyny ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 120°C, a następnie w ciągu 4 godzin w temperaturze 180°C. Mieszaninę rozpuszcza się w wodzie, alkalizuje i oleisty produkt ekstrahuje chlorkiem etylenu, suszy wyciąg, sączy i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w etanolu i traktuje etanolem kwasu solnego. Wykryształizowuje N,N'-dwu-[ε-(2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo-4-amino)-pentylo] - piperazynę o wzorze 43. Po przekrystalizowaniu z etanolu produkt topnieje w temperaturze 206—209°C.

Związek użyty jako produkt wyjściowy wytwarza się przez ogrzewanie 2-metylo-6-dwumetyloamino-4-chloropirymidyny z 5-amino-1-propylenem i przekształcenie otrzymanej 2-metylo-6-dwumetyloamino-4-(ε-hydroksypentylo)-aminopirymidyny w ester kwasu p-toluenosulfonowego. Estryfikację tę prowadzi się za pomocą chlorku kwasu tolueno-4-sulfonowego.

Przykład XXX. 9,2 g N,N'-dwu-[γ-(2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo-4-amino)-propylo] - piperazyny rozpuszcza się w 250 ml chlorku metylenu i do roztworu dodaje porcjami w temperaturze pokojowej 17,2 g kwasu m-chloronadbenzoesowego. Po kilku godzinach odsącza się cztero-N-tlenek N,N'-dwu-[γ-(2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo-4-amino) - propylo]-piperazyny. Po wytrawieniu eterem i przekrystalizowaniu z mieszaniny dwumetyloformamidu z wodą produkt topnieje w temperaturze 168—170°C.

Przykład XXXI. 40,1 g estru propyloвого kwasu tolueno-4-sulfo - N-[2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo(4)]-γ-aminopiperazyny ogrzewa się w ciągu 4 godzin w temperaturze 120°C, a następnie w ciągu dalszych 4 godzin w temperaturze 180°C. Oziębiony, wyodrębniony osad zadaje się 250 ml 2N roztworu wodorotlenku sodu. Wytrąconą N,N'-dwu-[γ-(2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo-4-amino)-propylo] - piperazynę o wzorze 3 odsącza się i krystalizuje z mieszaniny alkoholu z wodą otrzymując produkt o temperaturze topnienia 191—194°C.

Produkt wyjściowy zastosowany w tym przykładzie wytwarza się w sposób następujący:

51,3 g 2-metylo-6-dwumetyloamino-4-chloropirymidyny i 45 g 3-aminopropanolu ogrzewa się w temperaturze 160°C w ciągu 4 godzin i po oziębieniu produkt reakcji rozpuszcza się w wodzie, roztwór alkalizuje 2N roztworem wodorotlenku sodu, a następnie ekstrahuje chlorkiem metylenu, ekstrakt suszy, sączy i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymany produkt po krystalizacji z etanolu, topi się w temperaturze 78°C.

42 g otrzymanej w powyższy sposób 2-metylo-6-dwumetyloamino - 4-hydroksypropyloaminopirymidyny rozpuszcza się w pirydynie, dodaje w temperaturze

10—15°C 42 g p-toluenosulfochlorku i miesza w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę wlewa się do 100 ml stężonego kwasu solnego zawierającego 300 g lodu, po czym wydzieleny olej 5 ekstrahuje chlorkiem metylenu, ekstrakt suszy, odsącza i ponownie odparowuje do suchości. Suchą pozostałość krystalizuje się z toluenu otrzymując chlorowodorek estru N-[2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo(4)-γ-aminopropylowego] kwasu p-toluenosulfonowego o temperaturze topnienia 135—137°C.

Przykład XXXII. Do 6,3 g glinowodoru litu w 500 ml czterowodorofuranu wprowadza się porcjami 24,9 g N,N'-dwu-[2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo(4)-karbamyletylo]-piperazyny, po czym ogrzewa się w ciągu kilkunastu godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie postępując w znany sposób, traktuje 15 związek wodą i roztworem ługu. Po oddestylowaniu czterowodorofuranu, osad krystalizuje się z mieszaniny alkoholu z wodą, otrzymując N,N'-dwu-[γ-(2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo-4-aminopropylo] - piperazynę o wzorze 3.

Produkt wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący: 97 g N,N'-dwu-γ-aminopropylo-piperazyny i 56 g wodorotlenku potasu wprowadza się do 200 ml gli- 25 kolu, po czym mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, aż do zakończenia wywiązywania się amoniaku, a następnie rozcieńcza się mieszaninę wodą w ilości jak 1 : 2 i przy intensywnym chłodzeniu zakwa- 30 sza 20% roztworem kwasu siarkowego i odsącza wydzieleny osad siarczanu N,N'-dwu-β-karboksyetylo-piperazyny, który topi się z rozkładem w temperaturze 278—281°C.

23 g otrzymanego kwasu dwukarboksylowego ze 100 35 ml chlorku tionylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną aż do ustania wywiązywania się dwutlenku siarki, po czym oddestylowuje się całkowicie pozostały nadmiar chlorku tionylu, a uzyskany osad rozpuszcza w 50 ml pirydyny. Następnie do uzyskanego roztworu chłodząc 40 wprowadza się porcjami 30,49 g 2-metylo-6-dwumetyloamino-4-aminopirydyny o temperaturze topnienia jej chlorowodoru 67—68°C, otrzymanej przez ogrzewanie 2-metylo-6-dwumetyloaminy-4-chloropirymidyny w etanolem roztworze amoniaku, prowadzone w auto- 45 klawie w temperaturze 173—175°C. Reakcję prowadzi się przy mieszanii w ciągu kilkunastu godzin, po czym mieszaninę poreakcyjną wlewa się na mieszaninę 200 ml wody lodowej ze 100 ml stężonego kwasu solnego. Po doprowadzeniu odczynu mieszaniny do wartości 50 pH 5, za pomocą stężonego roztworu wodorotlenku sodu wydziela się osad N,N'-dwu-[2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo-4-karbamyletylo] - piperazyny, który po odsączeniu poddaje się dalszym wyżej wymienionym reakcjom.

Przykład XXXIII. Mieszaninę 16,7 g N-(dwu-β-chloroetylo) - N'-[2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo(4)]-1,3-dwuaminopropanu z 10,5 g N-[2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo(4)]-1,3-dwuaminopropanu i 50 ml sulfolanu, ogrzewa się w temperaturze 190°C, w ciągu 4 godzin, a następnie odsącza wytworzony produkt, otrzymując po krystalizacji z miesza- 60 niny metanolu z wodą N,N'-dwu-[γ-(2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo-4-aminopropylo]-piperazynę, o temperaturze topnienia 191—193°C, o wzorze 3.

Produkty wyjściowe wytwarza się według niżej podanego sposobu: 40,1 g chlorowodoru estru N-[2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo-(4)]-γ-aminopropylowego kwasu p-toluenosulfonowego oraz 50 ml dwuetanoloaminy ogrzewa się w temperaturze 150°C w ciągu 4 godzin. Produkt poreakcyjny oziębia się i po rozpuszczeniu w wodzie roztwór doprowadza się do odczynu alkalicznego, a następnie poddaje ekstrakcji chlorkiem metylenu. Po wysuszeniu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymany osad rozpuszcza się w etanolu i uzyskany roztwór wysyca gazowym chlorowodorem. Otrzymany tym sposobem chlorowodorek N-dwuetanolo - N'-[2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo-(4)]-1,3-dwuaminopropanu o temperaturze topnienia 138–140°C ogrzewa się następnie ze 100 ml chlorku tionylu w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym pod obniżonym ciśnieniem oddestylowuje się ilościowo nadmiar chlorku tionylu, a uzyskaną pozostałość raz ekstrahuje chlorkiem metylenu, ekstrakt przemywa mieszaniną eteru z roztworem wodorotlenku sodu, a następnie suszy i oddestylowuje rozpuszczalnik.

Jako pozostałość otrzymuje się N-(dwi-β-chloroetylo)-N'-[2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo-(4)]-1,3-dwuaminopropan, który bez dalszego oczyszczania można stosować do dalszych reakcji. N-2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo-(4)-1,3-dwuaminopropan otrzymuje się w wyniku reakcji 34,2 g 2-metylo-6-dwumetyloamino-4-chloropirymidyny z 37 g 1,3-dwuaminopropanem prowadzonej w temperaturze wrzenia mieszaniny, w ciągu 4 godzin. Chlorowodorek wytworzonego związku ma temperaturę topnienia 221–225°C.

Tabletki zawierające 100 mg czynnej substancji otrzymuje się w następujący sposób:

składnik	na 1 tabletkę
N,N'-dwi-(2-metylo-6-dwumetyloamino-pirymidylo-4-amino)-propylo-piperazyna	100 mg
Cukier mlekowy	50 „
Krochmal pszenny	50 „
Koloidalna krzemionka	13 „
Krochmal maranta	24 „
Talk	12 „
Stearynian magnezowy	1 „
	250 mg

N,N'-dwi-[γ-(2-metylo-6-dwumetyloaminopirymidylo-4-amino)-propylo]-piperazynę miesza się z cukrem mlekowym, częścią krochmalu pszenicznego i koloidalną krzemionką i mieszaninę przetłacza przez sito. Pozostałą część krochmalu pszenicznego rozgotowuje się z 5-krotną ilością wody na łaźni wodnej i wygniata ze sproszkowaną mieszaniną aż do otrzymania plastycznej masy. Masę tę przeciska się przez sito o otworach około 3 mm, suszy i wysuszony granulát ponownie przesiewa. Następnie dodaje się krochmal maranta, talk i stearynian magnezowy i z otrzymanej mieszaniny formuje tabletki o ciężarze po 250 mg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru, chlorowca, niższy rodnik alkilowy, grupę aminową ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi, niższą grupę alkilenoaminową, niskoalkilenoaminową grupę -oksa lub -aza, R₂ oznacza atom wodoru, chlorowca, niższy rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony niższym rodnikiem alkoksylowym, grupę aminową ewentualnie alkilowaną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi, niższą grupą alkilenoaminową, niskoalkilenoaminową grupą -oksa lub -aza, R₃ oznacza atom wodoru lub chlorowca, symbol Et oznacza rodnik 1,2-etyleny ewentualnie alkilowany niższym rodnikiem, a Alk oznacza niższy rodnik alkilowy zawierający co najmniej 2 atomy węgla w łańcuchu ewentualnie w postaci ich N-tlenków i soli, **znamienny tym, że** związek o ogólnym wzorze 5, poddaje się reakcji z 2 molami związku o ogólnym wzorze 6, w których to wzorach symbole Alk, Et, R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a jeden z symboli X lub Y oznacza wolną grupę aminową podczas gdy drugi oznacza zdolną do reakcji zestyfikowaną grupę wodorotlenową lub gdy X oznacza grupę aminową, wówczas Y oznacza grupę merkaptu lub czwartorzędową grupę amoniową, albo związek o ogólnym wzorze 7, w którym symbole Alk, Et, R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 8, w którym R₁, R₂, R₃ i Alk mają wyżej podane znaczenie, a Z oznacza zdolną do reakcji zestyfikowaną grupę hydroksylową, albo w związku o ogólnym wzorze 9, w którym symbole R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a symbole Alk₀ i Et₀ mają znaczenie wyżej podane dla symboli Alk i Et, z tym że co najmniej w jednym z tych podstawników, sąsiadującym z atomem azotu, rodnik metylenowy jest zastąpiony przez grupę karbonylową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, redukuje się grupę karbonylową lub grupy karbonyłowe do grup metylenowych, albo też związek o wzorze ogólnym 10, w którym symbole Alk, R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 11, w którym symbole R₁, R₂, R₃, Alk, Et i Z mają wyżej podane znaczenie i w otrzymanych związkach o wzorze 1, atomy chlorowca umiejscowione w pozycjach 2 i/lub 6 pierścienia pirymidynowego zastępuje się ewentualnie grupami aminowymi, niższymi grupami mono-lub dwualkiloaminowymi, mono- lub dwualkiloaminowymi albo alkilenoaminowymi lub grupami mono- albo dwucykloaminowymi, niższymi grupami oksa- lub azaalkiloaminowymi lub też atomy chlorowca w pozycji 2 i/lub 6 zastępuje się grupami wodorotlenowymi lub niższymi grupami alkoksylowymi i/lub otrzymane sole przeprowadza ewentualnie w wolne zasady albo otrzymane zasady przeprowadza w sole i/lub otrzymane związki o wzorze 1 przeprowadza ewentualnie w odpowiadające im związki utlenione przy azocie.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym, że** związek o ogólnym wzorze 9, w którym wszystkie symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się redukcji za pomocą środka stosowanego do redukcji grupy amidowej.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się za pomocą glinowodoru litu lub środka o analogicznych właściwościach redukujących.

4. Sposób według zastrz. 1-3, **znamienny tym**, że 2,4-dwuchlorowcopirymidynę lub 6-amino-4-chlorowcopirymidynę poddaje się reakcji z niższą N,N'-dwuaminoalkilopiperazyną i w otrzymanym związku atom chlorowca w pozycji 2 pierścienia pirymidynowego zastępuje się grupą aminową.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związku o wzorze 1, drogą reakcji związku o wzorze 7 ze związkiem o wzorze 8, w których to wzorach symbole R_1 , R_2 , R_3 , Alk, Et i Z mają wyżej podane znaczenie, stosuje się związek wyjściowy o wzorze 7, wytwarzany przez kondensację związku o wzorze 8, ze związkiem o wzorze 14, w których to wzorach R_1 , R_2 , R_3 , Alk, Z i Et mają wyżej podane znaczenie, przy czym jeśli reakcję prowadzi się w proporcji molowej odpowiednio jak 1:2, wówczas otrzymuje się mieszaninę zawierającą związki o wzorze 7 i 8, odpowiednią do uzyskania związku o wzorze 1 o wyżej podanym znaczeniu symboli.

6. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się związki wyjściowe o wzorach 5, 7, 11 lub 14, odpowiednio ze związkami o wzorach 6, 8, 10 i 8, w których to wzorach symbol Et oznacza resztę 1,2-etyleny, Alk oznacza niższą resztę alkilenową o 2-6 atomach węgla, R_3 oznacza atom wodoru, z tym że co najmniej jedna z reszt R_1 lub R_2 oznacza wolną lub podstawioną grupę aminową podczas gdy druga oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony niższą grupą alkoksylową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie.

7. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się związki o wzorach 5, 7, 11 lub 14 odpowiednio ze związkami o wzorach 6, 8, 10 i 8, w których to wzorach symbol Et oznacza resztę 1,2-etyleny, Alk oznacza niższą resztę alkilenową o 2-6 atomach węgla, R_3 oznacza atom wodoru, z tym że co najmniej jedna z reszt R_1 lub R_2 oznacza niższą grupę mono- lub dwualkiloaminową, podczas gdy pozostała ewentualna oznacza atom wodoru, niski rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony niższą grupą alkoksylową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie.

8. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się związki o wzorach 5, 7, 11 lub 14, odpowiednio ze związkami o wzorach 6, 8, 10 i 8, w

których to wzorach symbol Et oznacza resztę 1,2-etyleny, Alk oznacza resztę 1,2-propyleny, 2,3-propyleny lub 1,3-propyleny, R_3 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza atom wodoru lub niższą resztę alkilową, R_1 oznacza wolną grupę aminową lub pirolidynową, piperidynową, piperazynową lub N'-niższą alkilopiperazynową, N'-hydroksyniskoalkilopiperazynową.

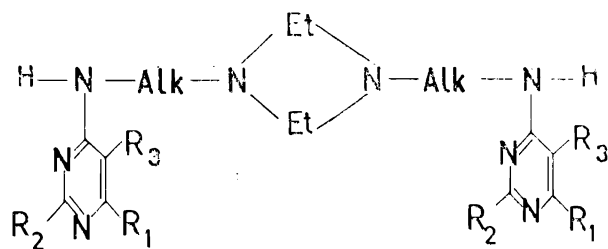
9. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się związki o wzorach 5, 7, 11 lub 14, odpowiednio ze związkami o wzorach 6, 8, 10, w których to wzorach symbol Et oznacza resztę 1,2-etyleny, Alk oznacza resztę 1,2-propyleny, 2,3-propyleny lub 2,3-propyleny, R_3 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza atom wodoru lub niższą resztę alkilową, R_1 oznacza niską grupę mono- lub dwualkiloaminową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie.

10. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się związki o wzorach 5, 7, 11 lub 14, odpowiednio ze związkami o wzorach 6, 8, 10 i 8, w których to wzorach symbol Et oznacza resztę 1,2-etyleny, Alk oznacza resztę 1,3-propyleny, R_3 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę metylową, R_1 oznacza grupę aminową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie.

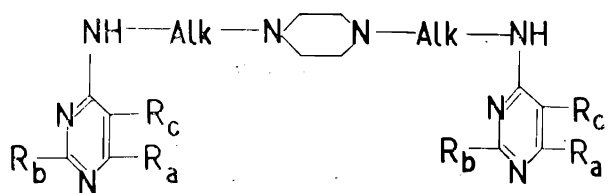
11. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się związki o wzorach 5, 7, 11 lub 14, odpowiednio ze związkami o wzorach 6, 8, 10 i 8, w których to wzorach symbol Et oznacza resztę 1,2-etyleny, Alk oznacza resztę 1,3-propyleny, R_3 oznacza metylową, R_1 oznacza grupę metyloaminową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie.

12. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się związki o wzorach 5, 7, 11 lub 14, odpowiednio ze związkami o wzorach 6, 8, 10 i 8, w których to wzorach symbol Et oznacza resztę 1,2-etyleny, Alk oznacza resztę 1,3-propyleny, R_3 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza grupę metylową, R_1 oznacza grupę dwumetyloaminową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie.

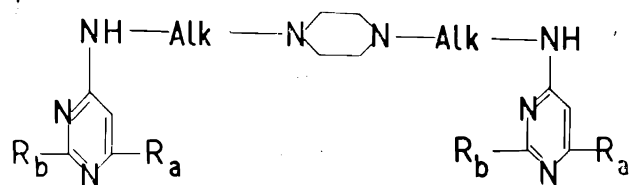
13. Sposób według zastrz. 1-5, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się związki o wzorach 5, 7, 11 lub 14, odpowiednio ze związkami o wzorach 6, 8, 10 i 8, w których to wzorach symbol Et oznacza resztę 1,2-etyleny, Alk oznacza resztę 1,4-butyleny, R_3 oznacza atom wodoru, R_2 oznacza rodnik metylowy, R_1 oznacza grupę dwumetyloaminową, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie.



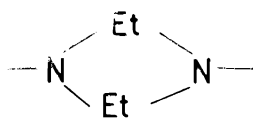
Wzór 1



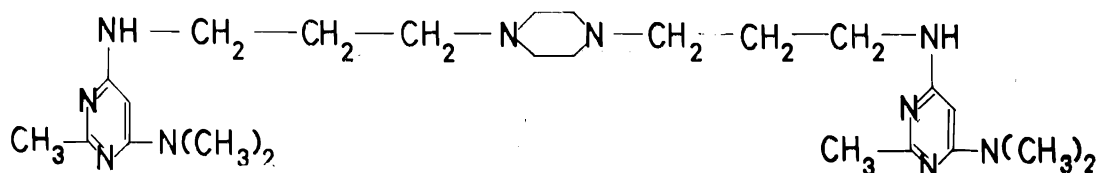
Wzór 1a



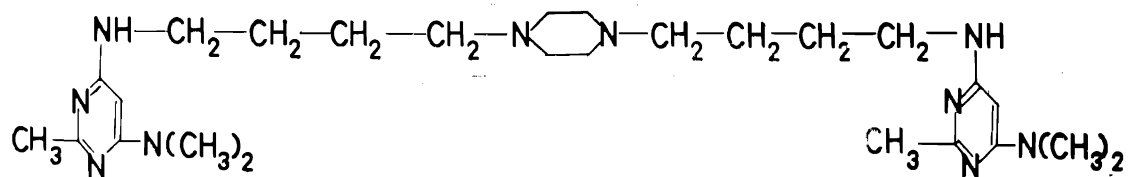
Wzór 1b



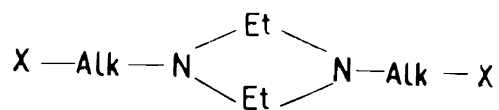
Wzór 2



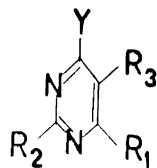
Wzór 3



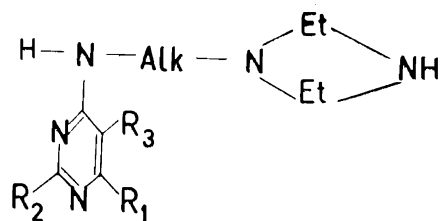
Wzór 4



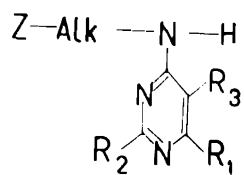
Wzór 5



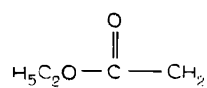
Wzór 6



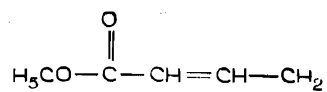
Wzór 7



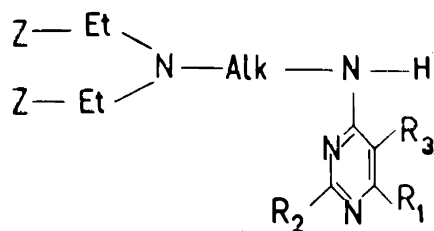
Wzór 8



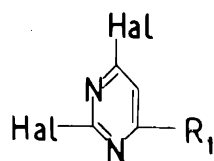
WZÓR 9



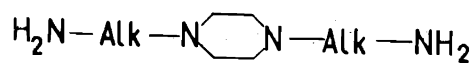
WZÓR 10



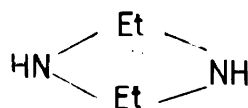
Wzór 11



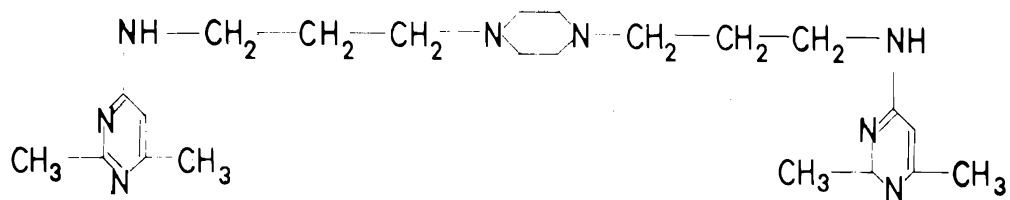
Wzór 12



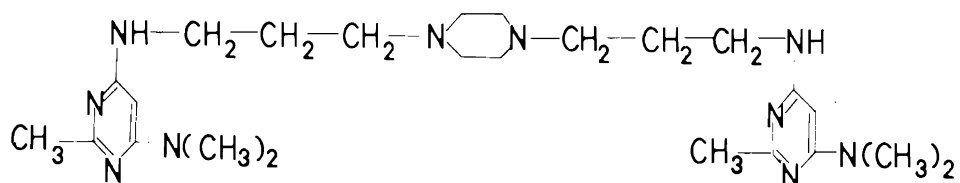
Wzór 13



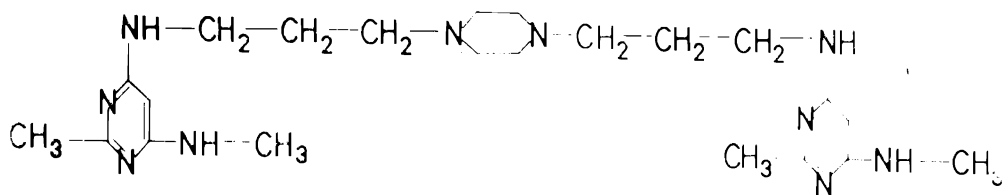
Wzór 14



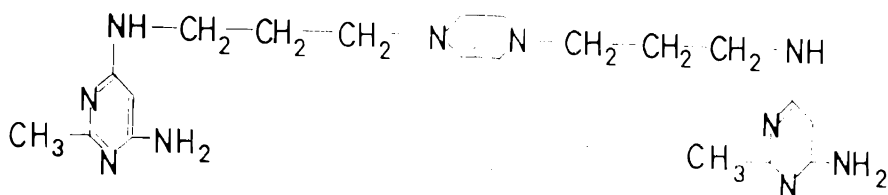
Wzór 15



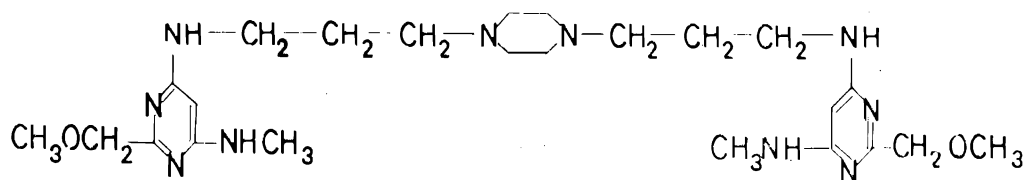
Wzór 16



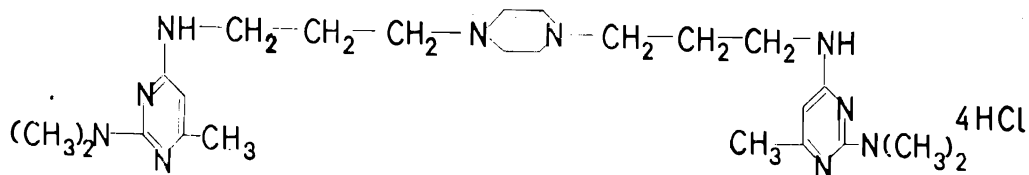
Wzór 17



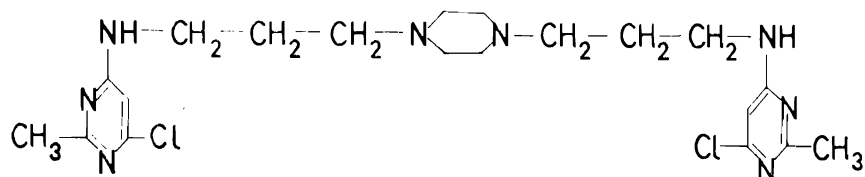
Wzór 18



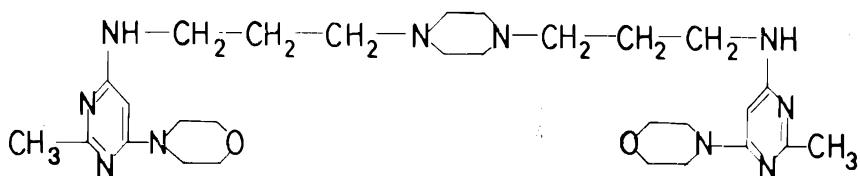
Wzór 19



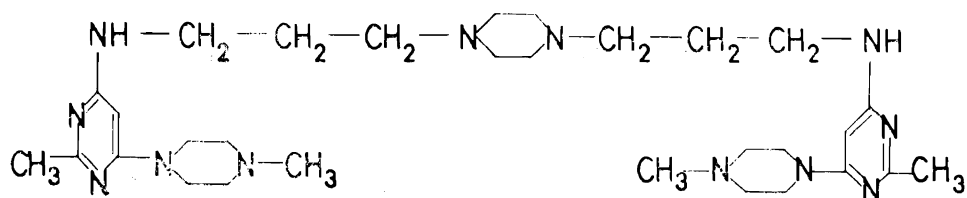
Wzór 20



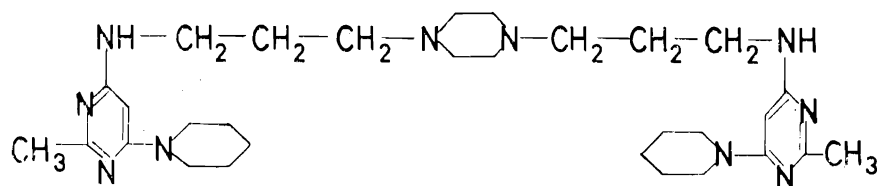
Wzór 21



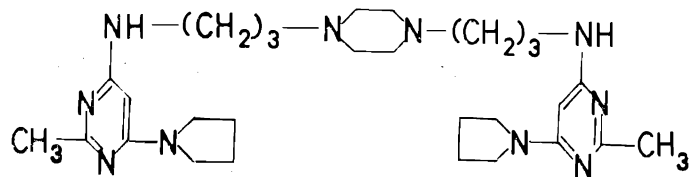
Wzór 22



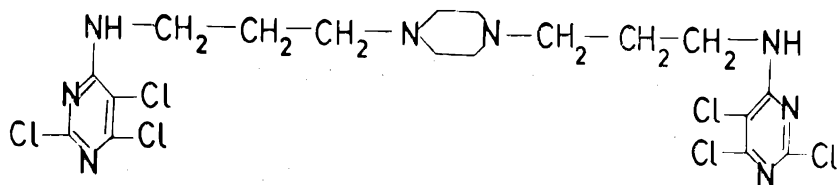
Wzór 23



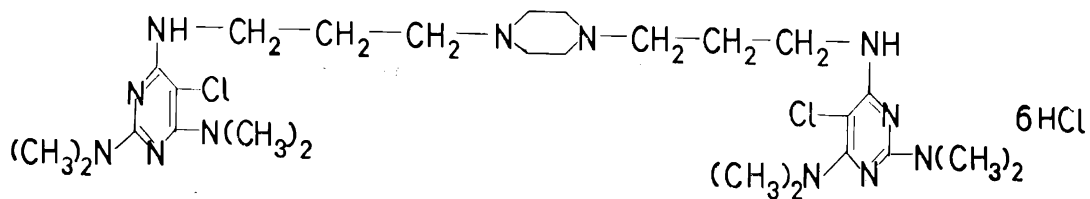
Wzór 24



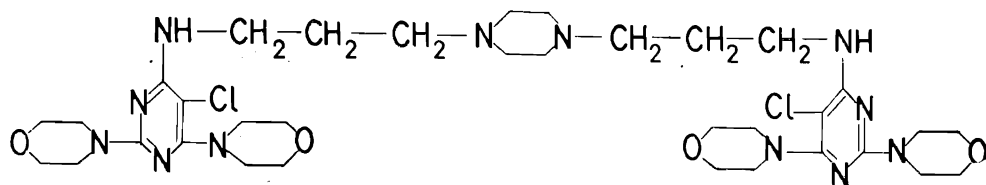
Wzór 25



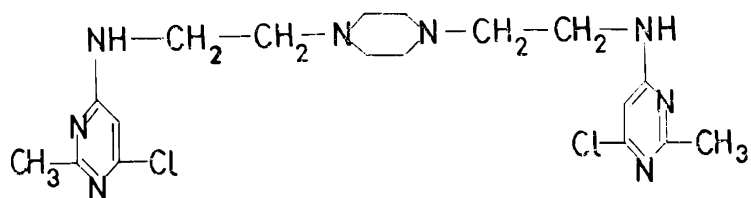
Wzór 26



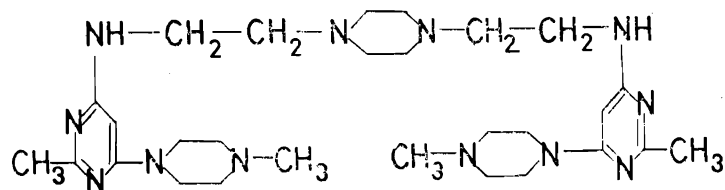
Wzór 27



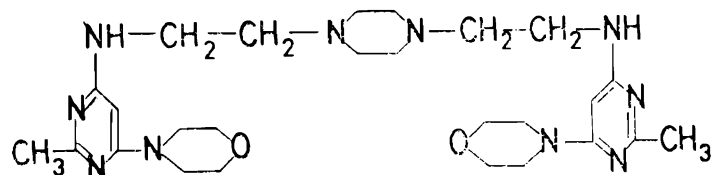
Wzór 28



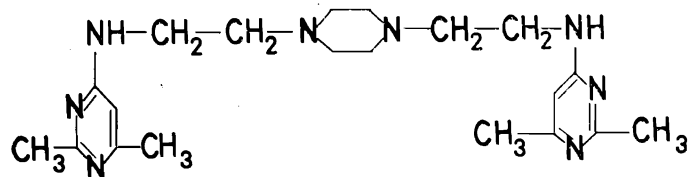
Wzór 29



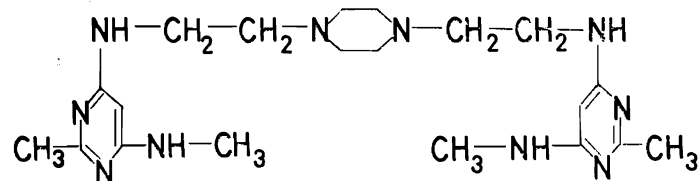
Wzór 30



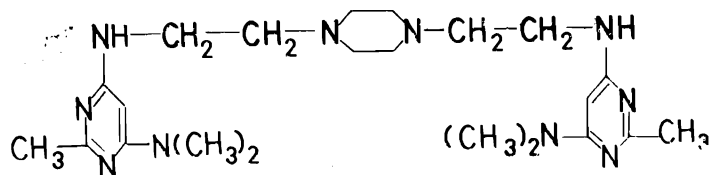
Wzór 31



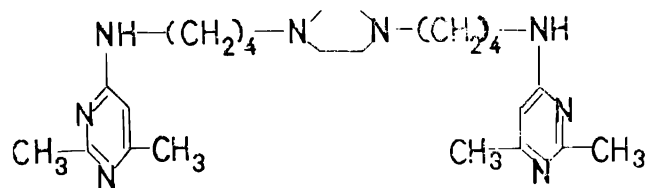
Wzór 32



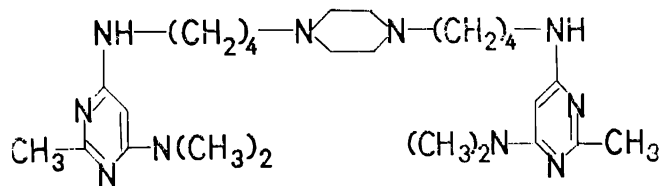
Wzór 33



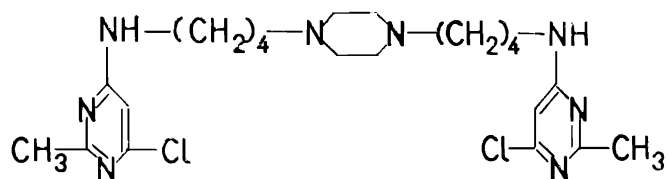
Wzór 34



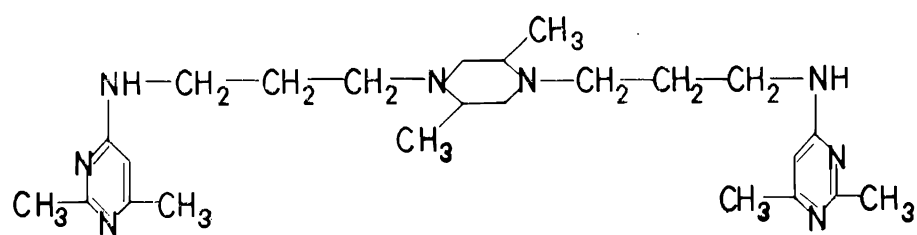
Wzór 35



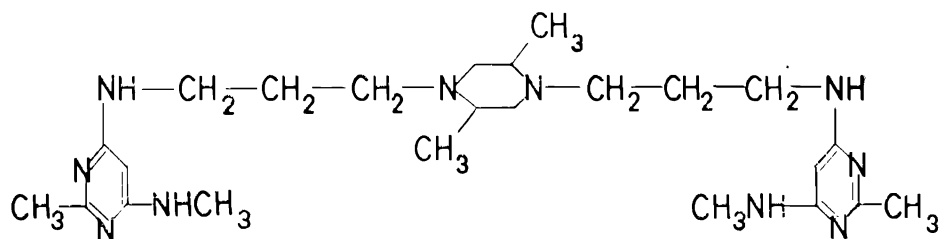
Wzór 36



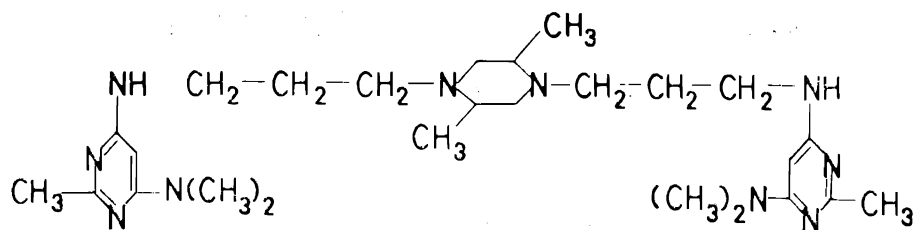
Wzór 37



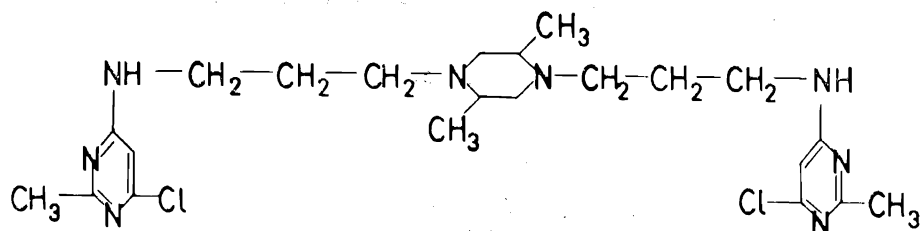
Wzór 38



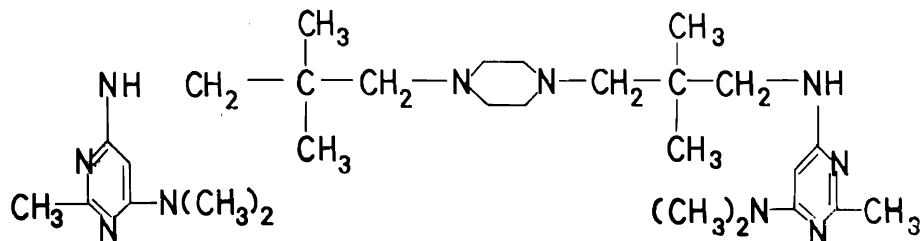
Wzór 39



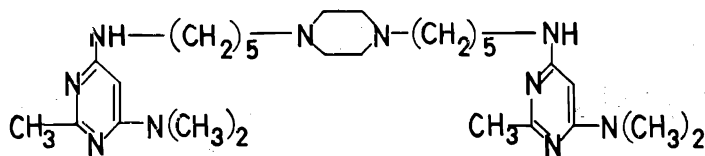
Wzór 40



Wzór 41



Wzór 42



Wzór 43

ERRATA

Łam. 7, wiersz 24

jest: tylo-6-aminopirymidyl

powinno być: tylo-6-metyloaminopirymidyl

Łam 16, wiersz 29

jest: -etyleny, Alk oznacza resztę 1,3-propylenu, R₂ oznaczapowinno być: -etyleny, R₃ oznacza atom wodoru, R₂ oznacza grupę