

atom chloru w położeniu — 4 wymienia się już w temperaturze 0—40°C, następnie wymienia się dopiero atom chloru w położeniu 2 w podwyższonej temperaturze.

Jeżeli jako produkt końcowy otrzymuje się związki o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ i/lub R₂ oznaczają wolną grupę piperazynową, to związki te ewentualnie można następnie acylować. Kolejno następujące acylowanie prowadzi się korzystnie za pomocą odpowiedniego halogenku kwasowego, bezwodnika kwasu lub za pomocą odpowiedniego kwasu i oddzielnika wody, albo w obecności środków odciągających wodę, takich jak N, N'-dwucykloheksylokarbodwuimid; a przy tym grupę karbamiłową wprowadza się korzystnie na drodze reakcji z cyjanianem metalu alkalicznego w słabo kwaśnym roztworze.

Stosowane w sposobie według wynalazku wyjściowe związki o wzorach 2 otrzymuje się metodami znanymi w literaturze fachowej. I tak np. podczas reakcji 2,4-dwuchloropirydo[3,2-d]pirymidyny [J. Amer. Chem. Soc. 78, 973 (1956), J. Chem. Soc. 1956, 1045 oraz J. Chem. Soc. 1956 4433] z odpowiednią aminą w niskiej temperaturze, np. w temperaturze 0—40°C, otrzymuje się odpowiednie związki 2-chloro-4-aminowe o ogólnym wzorze 2 [W.J. Irwin i D.G. Wibberley w czasopiśmie *Advances in Heterocyclic Chemistry* 10, 149 (1969)].

Na drodze łagodnej hydrolizy 2,4-dwuchloropirydo[3,2-d]pirymidyny za pomocą 1 równoważnika wodorotlenku metalu alkalicznego w niskiej temperaturze otrzymuje się 2-chloro-4-hydroksypirydo[3,2-d]pirymidynę, którą następnie w podwyższonej temperaturze poddaje się reakcji z odpowiednią aminą. Otrzymany związek 2-amino-4-hydroksyloxyloxy przekształca się dalej w odpowiedni związek 2-amino-4-chlorowcowy o ogólnym wzorze 2.

Chlorowcowy związek o ogólnym wzorze 2, można odpowiednim merkaptom — lub hydrozwiązkiem w obecności mocnej zasady przekształcić w odpowiedni, podstawiony merkaptom — lub hydroksyzwiązek o ogólnym wzorze 2, a otrzymany merkaptozwiązek o ogólnym wzorze 2 można dalej przekształcić na drodze utleniania w odpowiedni związek sulfinyloxy lub sulfonyloxy.

Otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 można ewentualnie przekształcać w ich sole z dopuszczalnymi farmakologicznie kwasami. Do takich kwasów zalicza się np. kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, mlekowy, cytrynowy, winowy lub maleinowy.

Jak wspomniano we wstępie nowe związki wykazują cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza bardzo silne działanie powstrzymujące skupianie i sklejanie się trombocytów.

Różne z tych związków, takie jak 4-piperazyno-2-(1-oksydotiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyna, 4-piperazyno-2-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna i 2-piperazyno-4(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna, wykazują również działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi.

Działanie powstrzymujące skupianie się trombocytów można wykrywać za pomocą metody Borna i Cross'a (J. Physiol. 170, 397 (1964) lub K. Breddin'a (Schweiz. Med. Wschr. 95, 655-660 (1965)); działanie

na sklejanie się trombocytów można określać za pomocą tak zwanego testu retencji, np. według Morrisa (E. Deutsch, E. Gerlach i K. Moser: 1. Międzynarodowe sympozjum o przemianie materii i o błonowej przepuszczalności erytrocytów i trombocytów, Wiedeń 1969; wydanie Georg Thieme Verlag Stuttgart); a oddziaływanie przedłużające czas krwawienia można stwierdzić metodą Duke'a (J. Amer. Med. Assoc. 15, 1185 (1910)). Badanie obiegu krążenia prowadzono na uśpionych kotach lub na psach (Eckenhoff, Amer. J. Physiol. 148, 582 (1947)).

Dla podanych niżej w tablicy 1 substancji czynnych, oznakowanych literami A—Q określano metodą Morris'a ich działanie powstrzymujące skupianie się trombocytów, a metodą Duke'a ich oddziaływanie przedłużające czas krwawienia.

Tablica 1
Substancje czynne

Substancja czynna	Nazwa związku
A	Maleinian 2-piperazyno-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny
B	Dwuchlorowodorek 2-(N-metylopiperazyno)-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny
C	Dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyny
D	Dwuchlorowodorek 2-(N-metylopiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyny
E	Chlorowodorek 2-(dwupropanoloamino) 4-(1-oksydotiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyny
F	Chlorowodorek 2-(etanolo-heksanoloamino)-4-(1-oksydotiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyny
G	Dwuchlorowodorek 2-(piperazyno-4-(1-oksydo-2-metylotiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyny
H	Dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny
I	Dwuchlorowodorek 2-(N-metylopiperazyno)-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny
J	Dwuchlorowodorek 2-dwupropanoloamino-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny
K	Dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-piperydino-pirydo[3,2-d]pirymidyny
L	Chlorowodorek 2-dwupropanoloamino-4-piperydino-pirydo[3,2-d]pirymidyny
M	Dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-(1,1-dwuoksytiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny
N	Dwuchlorowodorek 2-tiomorfolino-4-piperazyno-pirydo[3,2-d]pirymidyny
O	Dwuchlorowodorek 2-(1-oksydotiomorfolino)-4-piperazyno-pirydo[3,2-d]pirymidyny
P	Dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-(oksydo-tiomorfolino)-6-metylopirydo[3,2-d]pirymidyny
Q	Dwuchlorowodorek 2-tiomorfolino-4-piperazyno-6-metylopirydo[3,2-d]pirymidyny

Podane niżej metody badań 1.—3). służyły do określania właściwości substancji czynnych A—Q wyszczególnionych w podanej niżej tabeli 2.

1) W celu określenia działania substancji czynnych powstrzymującego skupiania się trombocytów w każdym przypadku odpipetowywuje się w 1 ml ludzkiej krwi do małej probówki oraz badaną substancję do końcowego stężenia równego $5 \cdot 10^{-5}$ mola/litr. Probówki pozostawia się w ciągu 10 minut w inkubatorze w temperaturze 37°C. Do połowy probówki dodaje się następnie po 1 g szklanych perełek (np. Glass-Beads for gas-chromatography, firmy BDH, Poole, Wielka Brytania), po czym zamknięte probówki umieszcza się na tarczy obracającej się wokół poziomej osi i porusza je w ciągu 1 minuty, dzięki czemu dochodzi do dokładnego zetknięcia perełek szklanych z krwią.

Następnie krew w tych samych probówkach pozostawia się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, przy czym zachodzi zadowalająca sedimentacja erytrocytów. Z warstwy osocza znajdującej się nad warstwą sedimentacyjną odbiera się 0,01 ml osocza, rozcieńcza go roztworem celoskopowym w stosunku 1:8000 i liczy ilość płytek w celoskopie (mikroskopie biologicznym). Określa się z 4—6 prób wartość średnią procentowego obniżenia ilości zlepek pod wpływem substancji czynnej (w porównaniu z zawartością probówek bez szklanych perełek).

2). W celu określenia czasu krwawienia, substancje badane aplikuje się bez narkozy myszom w dawce po 10 mg na 1 kg wagi zwierzęcia. Po upływie 1 godziny z końca ogona każdego zwierzęcia odcina się około 0,5 mm ogona, a wypływającą krew w odstępach 30 sekundowych ostrożnie wyciera się bibułą filtracyjną. Liczba tak otrzymanych kropli krwi stanowi miarę czasu krwawienia dla porównania ze zwierzętami, którym nie aplikowano substancji badanej (5 zwierząt w każdej próbie).

3). Ostrą toksyczność pewnych substancji określa się na myszach (czas obserwacji równy 14 dni) częściowo orientacyjnie lub jako LD_{50} z procentowego kompletu zwierząt, które zmarły po różnych dawkach substancji czynnej podczas okresu obserwacji (porównaj metodę według J. Pharmacol. exper. Therap. 96, 99 (1949)).

Tabela 2

Wyniki prób według 1).—3).
dla substancji czynnych A—Q

Substancja czynna	Obniżenie ilości zlepek w %	Przedłużenie czasu krwawienia w %	LD_{50} w mg/wagi zwierzęcia doustnie
A	99	171	413
B	53	118	—
C	99	—	872
D	87	88	—
E	88	40	—
F	71	35	—
G	96	55	—

c.d. tabeli 2

H	96	55	—
I	70	40	—
J	50	45	—
K	39	138	—
L	20	103	—
M	88	98	>250 (0—10 zwierząt mar- twych)
N	77	98	>250 (0—10 zwierząt mar- twych)
O	98	35	>250 (0—10 zwierząt mar- twych)
P	89	98	—
Q	34	—	—

Związki o wzorze 1 i ich sole można w znany sposób przerabiać na farmaceutyczne preparaty, ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami czynnymi. Dawka jednakowa dla dorosłych wynosi 5—100 mg, zwłaszcza 10—50 mg. Dawka dzienna wynosi 100—200 mg.

Tytułem przykładu następujące sposoby od A do F wyjaśniają bliżej wytwarzanie związków wyjściowych.

A. 2-metylomerkapto-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]-pirymidyna

Do roztworu 1,3 g (0,0566 mola) sodu w 50 ml metanolu wprowadza się 3,1 g merkaptanu metylowego. Do całości dodaje się 10 g (0,039 mola) 2-chloro-4-tiomorfolinopirydo[3,2-d]pirymidyny i ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się wodą, a produkt reakcji odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i małą ilością alkoholu i przekryształowuje z octanu etylu. Otrzymuje się 7 g (64% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 107—109°C.

B. 2-etylomerkapto-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

8,0 g 2,4-bis-etylomerkaptopirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 47°C ogrzewa się z 3,5 g tiomorfoliny w temperaturze 150°C na łaźni olejowej w ciągu 28 godzin. Po ochłodzeniu całość ekstrahuje się w warstwach wody i octanu etylowego, zateża się warstwę organiczną, a otrzymaną pozostałość przekryształowuje się z metanolu. Otrzymuje się 4,4 g (47,5% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 83—85°C.

C. 2-metylosulfonylo-4-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Do zawiesiny 2,5 g (0,009 mola) 2-metylomerkapto-4-tiomorfolinopirydo[3,2-d]pirymidyny w 15 ml 2n kwasu solnego i 100 ml wody wkrapla się w temperaturze 0,5°C roztwór 2,9 g (0,018 mola) nadmanganianu potasowego w 10 ml 2n kwasu

solnego i 100 ml wody. Całość miesza się nadal w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie aż do całkowitego rozpuszczenia powstałego dwutlenku manganu dodaje się roztwór wodorosiarczyny sodowego, a pozostały osad odsącza się i przemywa go wodą i etanolem. Otrzymuje się 2,0 g (65% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 268—270°C.

D. 2-fenoksy-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Do roztworu 1,5 g (0,016 mola) fenolu w 15 ml dwumetyloformamidu dodaje się 1,4 g (12,5 mili-mola) III-rzęd. butylanu potasowego, a następnie 2,5 g (0,010 mola) 2-chloro-4-tiomorfolino-pirydo-[3,2-d]pirymidyny i ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 150°C. Później całość chłodzi się, dodaje do niej 15 ml 2n ługu sodowego, odsącza krystaliczny produkt reakcji i przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymuje się 2,6 g (81% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 166,5—168°C.

E. 2-(N-karboetoksypiperazyno)-4-chloropirydo[3,2-d]pirymidyna

5 g 2-(N-karboetoksypiperazyno)-pirydo[3,2-d]pirymidyn-3H-onu-4 (o temperaturze topnienia 237—238°C) ogrzewa się w temperaturze wrzenia w 35 ml tlenochlorku fosforu. Przezroczysty roztwór zatęża się pod próżnią, a otrzymaną pozostałość ekstrahuje się w warstwach wody zawierającej wodorowęglan i chloroform. Warstwę organiczną oddziela się, rozpuszczalnik odpędza się pod próżnią, a pozostałość ogrzewa się ze 100 ml cykloheksanu w temperaturze wrzenia, sączy i ponownie zatęża. Produkt reakcji krystalizuje się małej ilości cykloheksanu. Otrzymuje się 3,2 g (60% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 138—140°C.

F. 2-piperazyno-4-etylmerkaptopyrido[3,2-d]pirymidyna

a). 2-chloro-4-etylmerkaptopyrido[3,2-d]pirymidyna

Zawiesinę 15 g (0,075 mola) 2,4-dwuchloro-pirydo[3,2-d]pirymidyny w 100 l acetonu zadaje się w temperaturze —40°C roztworem 3,2 g (0,08 mola) wodorotlenku sodowego i 4,9 g (5,8 ml) merkaptanu etylowego w 25 ml wody. Po dwugodzinnym mieszanu w temperaturze pokojowej i dodaniu 200 ml wody wytrąca się produkt reakcji, który przekrystalizowuje się z eteru naftowego. Otrzymuje się 11,0 g (65% wydajności teoretycznej produktu) o temperaturze topnienia 101—103°C.

b). 2-piperazyno-4-etylmerkaptopyrido[3,2-d]pirymidyna

5 g (0,022 mola) związku otrzymanego jak w przykładzie F a), oraz 4,7 g (0,055 mola) bezwodnej piperazyny ogrzewa się w temperaturze wrzenia w 20 ml dioksanu w ciągu 15 minut. Następnie całość zatęża się, pozostałość ekstrahuje 2n kwasem octowym i sączy. Z przesączu strąca się produkt reakcyjny za pomocą 4n ługu sodowego i przekrystalizowuje go z układu benzen-cykloheksan. Otrzymuje się 3,6 g (59% wydajności teo-

retycznej) produktu o temperaturze topnienia 98—101°C.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. 2-piperazyno-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Wrzucym roztworem 30,6 g (0,356 mola) bezwodnej piperazyny w 150 ml dioksanu ekstrahuje się z kolby ze szlifem 18,0 g (0,0715 mola) 2-chloro-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 162—164°C), co trwa w ciągu około 5 godzin. Następnie całość zatęża się, a pozostałość ekstrahuje się w warstwach wody i benzenu. Pozostałość po zatężeniu warstwy organicznej rozpuszcza się w 300 ml metanolu, przesącza i ponownie zatęża. Otrzymaną pozostałość krystalizuje się z 600 ml cykloheksanu. Łącznie z obróbką ługów macierzystych otrzymuje się 17,3 g (76,5% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 144—145°C.

Wodzian dwuchlorowodoru produktu (krystalizowany z etanolu) wykazuje temperaturę topnienia 220—225°C z rozkładem.

Wodzian dwubromowodoru wykazuje temperaturę topnienia 114—115°C z rozkładem, a maleinian produktu (krystalizowany z metanolu) wykazuje temperaturę topnienia 190—191°C.

Identyczny związek otrzymuje się z tych samych reagentów na drodze jednogodzinnego ogrzewania do wrzenia w środowisku 1,2-dwumetoksyetanu. Otrzymuje się wówczas z wydajnością równą 72% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 143—144°C.

Przykład II. 2-(N-karboetoksypiperazyno)-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 162—164°C) i karboetoksypiperazyny wytwarza się z wydajnością równą 83% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 153—154°C (z etanolu).

Przykład III. 2-(N-benzoilopiperazyno)-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 162—164°C) i benzoilopiperazyny wytwarza się z wydajnością równą 85% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 168—170°C (z izopropanolu).

Przykład IV. 2-(N-p-toluenosulfonylopiperazyno)-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 162—164°C) i p-toluenosulfonylopiperazyny wytwarza się z wydajnością równą 76% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 195—196°C (z układu benzen — eter naftowy).

Przykład V. 2-(N-metylopiperazyno)-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 162—164°C) i N-metylopiperazyny wytwarza się z wydajnością równą 69% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 133—135°C (z octanu etylowego). Dwuchlorowodorek tego produktu wykazuje temperaturę topnienia 272—274°C z rozkładem (z etanolu).

Przykład VI. 2-dwupropanoloamino-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 162—164°C) i dwupropanoloaminy wytwarza się z wydajnością równą 50% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 115—116°C (z octanu etylowego).

Chlorowodorek tego produktu wykazuje temperaturę topnienia 186—188°C (z n-propanolu).

Przykład VII. 2-dwuetaanoloamino-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie VI z 2-chloro-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 162—164°C) i dwuetaanoloaminy wytwarza się z wydajnością równą 72% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 114—115°C (z octanu etylowego).

Chlorowodorek tego produktu wykazuje temperaturę topnienia z rozkładem 212—213°C (z metanolu).

Przykład VIII. 2-piperazyno-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Do wrzącego roztworu 36,6 g (0,425 mola) bezwodnej piperazyny w 240 ml dioksanu (lub 1,2-dwumetoksyetanu) dodaje się w ciągu 1 godziny 24,0 g (0,085 mola) 2-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny) o temperaturze topnienia 198—200°C z rozkładem). Następnie całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godziny po czym całość zatęża się. Pozostałość rozpuszcza się w 180 ml gorącej wody i odsąca się nieznaczna ilość nierozpuszczonych cząstek.

Przesącz ekstrahuje się 8-krotnie porcjami po 50 ml mieszaniny chloroform-metanol (4:1). Każdy z ekstraktów następnie przemywa się dwukrotnie porcjami po 50 ml wody.

Uwolnione w ten sposób od nadmiaru piperazyny warstwy organiczne łączy się, suszy i zatęża. Pozostałość ekstrahuje się na ciepło benzenem, sączy, a produkt przekryształizowuje następnie z octanu etylowego. Otrzymuje się 23,8 g (84% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 200—202°C.

Dwuchlorowodorek produktu krystalizowany z 80% etanolu wykazuje temperaturę topnienia 305—307°C z rozkładem.

Przykład IX. 2-(N-metylopiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 198—200°C z rozkładem)

i N-metylopiperazyny wytwarza się z wydajnością równą 82% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 192—194°C (z benzenu).

Dwuchlorowodorek produktu krystalizowany z etanolu wykazuje temperaturę topnienia 260—261°C z rozkładem.

Przykład X. 2-dwupropanoloamino-4-(1-oksydotiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 198—200°C z rozkładem) i dwupropanoloaminy wytwarza się z wydajnością równą 73% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 146—148°C (z benzenu).

Chlorowodorek produktu wykazuje temperaturę topnienia 202—203°C (z układu etanol-eter).

Przykład XI. 2-(etanolo-heksanoloamino)-4-(1-oksydotiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie VI z 2-chloro-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 198—200°C z rozkładem) i etanolo-heksanoloaminy wytwarza się z wydajnością równą 71% wydajności teoretycznej produkt, którego chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 192—193°C (z układu etanol-eter etylowy).

Przykład XII. 2-morfolino-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 198—200°C z rozkładem) i morfoliny wytwarza się z wydajnością równą 83% wydajności produkt o temperaturze topnienia 218—220°C.

Chlorowodorek produktu krystalizowany z etanolu wykazuje temperaturę topnienia 262—263°C z rozkładem.

Przykład XIII. 2-etylenodwuamino-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie VIII z 2-chloro-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 198—200°C z rozkładem) i etylenodwuamin wytwarza się z wydajnością równą 17,5% wydajności teoretycznej produkt, którego dwuchlorowodorek krystalizowany z układu metanol-woda (9:12) wykazuje temperaturę topnienia 299—300°C z rozkładem.

Przykład XIV. 2-piperazyno-4-(1-oksydo-2-metylo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie VIII z 2-chloro-4-(1-oksydo-2-metylotiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 196—198°C) i piperazyny wytwarza się z wydajnością równą 48% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 165—167°C (z układu benzen-cykloheksan).

Przykład XV. 2-piperazyno-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie VI z 2-chloro-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 174—175°C) i sześciowodzianu piperazyny w dwumetylowym eterze glikolu etylenowego wytwarza się z wydajnością równą 74% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 167—168°C (z benzenu).

Wodzian dwuchlorowodoru tego produktu krystalizowany z etanolu wykazuje temperatury topnienia 281—283°C.

Przykład XVI. 2-(N-metylopiperazyno)-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

4,5 g 2-chloro-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 174—175°C) ogrzewa się w temperaturze 110°C z 15 ml N-metylopiperazyny w ciągu 3,5 godziny. Po ochłodzeniu całość rozcieńcza się wodą, odsąca produkt reakcji i po suszeniu ogrzewa go w temperaturze wrzenia z 200 ml cykloheksanu. Z przesączonego ekstraktu po jego zateżeniu wykrystalizowuje 3,7 g (66% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 142—143°C.

Dwuchlorowodorek produktu wykazuje temperaturę topnienia 264—267°C (z etanolu).

Przykład XVII. 2-dwuetanoloamino-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XXIII z 2-chloro-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 174—175°C) i dwuetanoloaminy wytwarza się z wydajnością równą 38,6% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 143—145°C (z benzenu lub octanu etylowego).

Przykład XVIII. 2-dwupropanoloamino-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 174—175°C) i dwupropanoloaminy wytwarza się produkt o temperaturze topnienia 112—113°C (z czterochloru węgla).

Przykład XIX. 2-etanolo-heksanoloamino-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-morfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 174—175°C) i etanolo-heksanoloaminy wytwarza się z wydajnością równą 53% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 100—102°C (z octanu etylowego).

Przykład XX. (+)-2-piperazyno-4(2-metylmorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z (+)-2-chloro-4-(2-metylmorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 96—98°C) i piperazyny wytwarza się z wydajnością równą 70% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 135—137°C (z cykloheksanu) i o współczynniku strącalności $(\alpha)_D^{20} = +43^\circ$ ($c=1,0$ w metanolu).

Półwodzian dwuchlorowodoru tego produktu wykazuje temperaturę topnienia 172°C (z etanolu) i współczynnik skręcalności $(\alpha)_D^{20} = +42^\circ$ ($c=0,91$ w wodzie).

Przykład XXI. (—)-2-piperazyno-4-(2-metylmorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z (—)-2-chloro-4-(2-metylmorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 99°C) i piperazyny wytwarza się z wydajnością równą 73% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 134—136°C (z cykloheksanu) i o współczynniku $(\alpha)_D^{20} = -43,5^\circ$ ($c=1,0$ w metanolu).

Półwodzian dwuchlorowodoru tego produktu wykazuje temperaturę topnienia 170—172°C (z etanolu) i współczynnik $(\alpha)_D^{20} = -39,5^\circ$ ($c=0,75$ w wodzie).

Przykład XXII. 2-piperazyno-4-piperidyno-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-piperidyno-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 115—118°C) i piperazyny w dwumetylowym eterze glikolu etylenowego wytwarza się z wydajnością równą 72% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 113—114,5°C (z cykloheksanu).

Przykład XXIII. 2-dwupropanoloamino-4-piperidyno-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-piperidyno-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 115—118°C) i dwupropanoloaminy wytwarza się z wydajnością równą 66% wydajności teoretycznej i produkt o temperaturze topnienia 98—100°C (z układu octan etylowy-eter naftowy 2:1).

Przykład XXIV. 2-piperazyno-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 256—258°C) i piperazyny wytwarza się z wydajnością równą 75% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 208—210°C (z etanolu).

Dwuchlorowodorek produktu wykazuje temperaturę topnienia z rozkładem 328—330°C (z układu etanol-woda 8:2).

Przykład XXV. 2-tiomorfolino-4-(N-karboetoksy-piperazyno)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-(N-karboksy-piperazyno)-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 120—123°C) i tiomorfoliny wytwarza się z wydajnością równą 80% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 171,5—172,5°C (z octanu etylowego).

Przykład XXVI. 2-piperazyno-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

2 g 2-metylmerkapto-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 107—109°C) i 3,1 g bezwodnej piperazyny ogrzewa się w zatopionej rurze w ciągu 20 godzin w temperaturze 200°C. Po ochłodzeniu zawartość rury ekstrahuje się w warstwach wody i chloroformu, warstwę chloroformową przemywa się wodą, suszy

i zateża. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml metanolu i sączy.

Przesącz zateża się, a zasadę strąca się w postaci soli z kwasem maleinowym. Otrzymuje się 2,0 g (64% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 190—191°C.

Przykład XXVII. 2-piperazyno-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XXVI z 2-etylomerkapt-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 83—85°C) i piperazyny w temperaturze 200°C wytwarza się z wydajnością równą 63% wydajności teoretycznej produkt, którego maleinian wykazuje temperaturę topnienia 190—191°C.

Przykład XXVIII. 2-piperazyno-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XXVII z 2-metylo-sulfinylo-4-(1-oksydo-tiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 218—221°C z rozkładem) i piperazyny na drodze dwugodzinnego ogrzewania w temperaturze wrzenia w dioksanie wytwarza się z wydajnością równą 54% wydajności teoretycznej produkt, którego dwuchlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 307—309°C z rozkładem.

Przykład XXIX. 2-piperazyno-4-(1-dwuoksydo-tiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie VI z 2-metanosulfonylo-4-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 268—270°C) i piperazyny na drodze 6 godzinnego ogrzewania w temperaturze wrzenia w dioksanie otrzymuje się z wydajnością równą 64% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 208—210°C, którego dwuchlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 328—330°C z rozkładem.

Przykład XXX. 2-piperazyno-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

2,5 g 2-fenoksy-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 166,5—168°C) i 4,4 g bezwodnej piperazyny ogrzewa się w zatopionej rurze w temperaturze 200°C w ciągu 8 godzin. Po ochłodzeniu zawartość rury ekstrahuje się w warstwach wody i octanu etylowego i odsącza trudno rozpuszczalne cząstki. Warstwę organiczną w celu usunięcia fenolu przemywa się rozcienionym ługiem sodowym, suszy i zateża. Po przekrystalizowaniu pozostałość z układu benzenocykloheksan otrzymuje się 600 mg (25% wydajności teoretycznej) krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 137,5—140°C. Maleinian tego produktu wykazuje temperaturę topnienia 190—191°C (z metanolu).

Przykład XXXI. 2-(N-karboetoksypiperazyno)-4-(tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

100 mg (0,0031 mola) 2-(N-karboetoksypiperazyno)-4-(chloropirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze

topnienia 138—140°C) rozpuszcza się w 1 ml etanolu i zadaje 100 mg (0,010 mola) tiomorfoliny. Po upływie 2 godzin produkt reakcji strąca się za pomocą dodania wody i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się z wydajnością równą 100 mg (83% wydajności teoretycznej) produkt o temperaturze topnienia 153—154°C.

Przykład XXXII. 2-(N-karboetoksypiperazyno)-4-(tiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyna

500 mg 2-(N-karboetoksypiperazyno)-4-etylomerkapt-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 101—102°C) i 730 mg tiomorfoliny ogrzewa się w temperaturze 150°C na łaźni olejowej w ciągu 7 godzin, po czym produkt reakcji ekstrahuje się w warstwach wody i octanu etylowego, a część produktu zawartą w warstwie octanu etylowego chromatografuje się na 20 g żelu krzemionkowego za pomocą octanu etylowego, otrzymując 120 mg (22% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 153—154°C.

Przykład XXXIII. 2-(N-karboetoksypiperazyno)-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

70 mg 2-(N-karboetoksypiperazyno)-4-etanosulfonylopirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 156°C z rozkładem) i 100 mg tiomorfoliny ogrzewa się w 1 ml dioksanu w temperaturze 80°C w ciągu 5 godzin. Po zateżeniu, ekstrahowaniu w warstwach wody i octanu etylowego, część produktu zawartą w warstwie octanu etylowego chromatografuje się na 15 g żelu krzemionkowego za pomocą octanu etylowego, otrzymując 20 mg (30% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 153—154°C.

Przykład XXXIV. 2-piperazyno-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XXXII z 2-piperazyno-4-etylomerkapt-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 98—101°C) i 1-tlenku tiomorfoliny w dioksanie na drodze ogrzewania w temperaturze 150°C w ciągu 8 godzin wytwarza się z wydajnością równą 23% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 200—202°C.

Przykład XXXV. 2-tiomorfolino-4-piperazyno-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XXXI z 2-tiomorfolino-4-chloro-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 138—140°C) i piperazyny w metanolu w temperaturze pokojowej wytwarza się z wydajnością równą 63% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 155—156°C (z metanolu).

Przykład XXXVI. 2-tiomorfolino-4-piperazyno-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XXVI z 2-tiomorfolino-4-etylomerkaptopirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 119—120°C) i piperazyny o temperaturze 200°C wytwarza się z wydajnością równą 11% wydajności teoretycznej produkt, którego dwuchlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 278—280°C (z n-propanolu).

Przykład XXXVII. 2-(1-oksydotiomorfolino)-4-piperazyno-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XXVI z 2-(1-oksydotiomorfolino)-4-etylmerkaptopirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 199—200°C) i piperazyny w temperaturze 200°C wytwarza się produkt, którego dwuchlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 294—296°C, z wydajnością równą 18% wydajności teoretycznej.

Przykład XXXVIII. 2-(N-benzoilopiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 198—200°C z rozkładem) i N-benzoilopiperazyny wytwarza się produkt o temperaturze topnienia 256—258°C (z octanu etylowego).

Przykład XXXIX. 2-(N-karboetoksypiperazyno)-4-(1-oksydo-tiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie z 2-chloro-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 198—200°C) i N-karboetoksypiperazyny wytwarza się produkt, o temperaturze topnienia 206—207°C (z etanolu).

Przykład XL. 2,4-bis-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie I z 2-chloro-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny i tiomorfoliny wytwarza się z wydajnością równą 49% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 134—135°C (z etanolu).

Przykład XLI. 2,4-bis(N-karboetoksypiperazyno)-pirydo-[3,2-d]pirymidyna

2,0 g (0,010 mola) 2,4-dwuchloropirydo[3,2-d]pirymidyny w 10 ml dioksanu zadaje się 7,1 g (0,045 mola) karboetoksypiperazyny. Całość miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Powstałej 2-chloro-4-(N-karboetoksypiperazyno)-pirydo[3,2-d]pirymidyny nie wyodrębnia się, ogrzewając ją następnie w ciągu 4 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Całość zatęża się, a pozostałość zadaje się wodą, przy czym powoli krystalizuje produkt reakcji. Po odsączeniu i wysuszeniu ogrzewa się go w temperaturze wrzenia w dużej ilości eteru naftowego. Otrzymuje się 2,2 g (50% wydajności teoretycznej) krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 120—122°C.

Przykład XLII. 2-(N-acetylopiperazyno)-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

6,3 g (0,020 mola) 2-piperazyno-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny rozpuszcza się w 40 ml dioksanu, zadaje 2,9 ml (0,030 mola) bezwodnika octowego, a następnie wkrapla 3,0 g (0,030 mola) trójetyloaminy. Po 3 godzinnym mieszaniu w temperaturze pokojowej całość rozcieńcza się wodą, odsącza wytrącony produkt reakcji i przekrystalizowuje z izopropanolu. Otrzymuje się 4,6 g (65%)

wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 158—159°C.

Przykład XLIII. 2-(N-metanosulfonylopiperazyno)-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XLII z 2-piperazyno-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny i chlorku metanosulfonylu w dioksanie i w obecności pirydyny wytwarza się z wydajnością równą 66% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 218—219°C (z benzenu).

Przykład XLIV. 2-(N-formylopiperazyno)-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyna

9,5 g 2-piperazyno-4-tiomorfolino-pirydo[3,2-d]pirymidyny łącznie z 7,5 g kwasu mrówkowego ogrzewa się w 120 ml toluenu w ciągu 90 minut pod oddzielaczem wody. Następnie toluen oddestylowuje się pod próżnią, a pozostałość ogrzewa się razem z octanem etylowym w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Częstki nierozpuszczalne odsącza się, a przesącz zadaje eterem naftowym, przy czym wykryszalizowuje produkt reakcji, który oczyszcza się drogą przekrystalizowania z izopropanolu. Otrzymuje się 7,3 g (71% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 129,5—131°C.

Przykład XLV. 2-(N-formylopiperazyno)-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

5,6 g (20 milimoli) 2-chloro-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny i 4,8 g (42 milimole) N-formylopiperazyny ogrzewa się w dioksanie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Rozpuszczalnik odpędza się pod próżnią, a otrzymaną pozostałość zadaje się wodą. Warstwę wodną ekstrahuje się chlorkiem metylenu, warstwę organiczną przemyla się wodą, suszy, przesącza i zatęża pod próżnią. Po przekrystalizowaniu, otrzymanej pozostałości z 35 ml octanu etylowego otrzymuje się 5,6 g (77,8% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 161—163°C. Po ponownym przekrystalizowaniu z izopropanolu otrzymuje się substancję o temperaturze topnienia 165—166°C.

Przykład XLVI. 2-(N-aminokarbonylopiperazyno)-4-(1-oksydo-tiomorfolino)pirydo[3,2-d]pirymidyna

Roztwór 8,0 g (0,020 mola) dwuchlorowodorku 2-piperazyno-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny w 40 ml wody zadaje się 1,9 g (0,023 mola) cyjanianu potasowego. Po 15 godzinnym pozostawieniu w temperaturze pokojowej całość ogrzewa się jeszcze w temperaturze 40°C w ciągu 30 minut, a następnie alkalizuje ługiem sodowym i odsącza produkt reakcji.

Otrzymuje się 5,8 g produktu o temperaturze topnienia 230—231°C. Chlórowodorek z etanolowego roztworu kwasu solnego otrzymuje się z wydajnością 6 g (73% wydajności teoretycznej). Wykazuje on po przekrystalizowaniu z układu etanol-woda (9:1) temperaturę topnienia 190—192°C (z rozkładem).

Przykład XLVII. 2-dwuetanoloamino-4-(1-o-ksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyna

5,6 g (0,020 mola) 2-chloro-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny i 5,2 g (0,050 mola) dwuetanoloaminy ogrzewa się w 40 ml dioksanu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie całość zateża się pod próżnią, a pozostałość zadaje się wodą i produkt reakcji ekstrahuje się chloroformem. Otrzymuje się 5,8 g (75% wydajności teoretycznej) produktu krystalizowanego z etanolu, o temperaturze topnienia 232—233°C.

Przykład XLVIII. 2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-6-metylopirydo[3,2-d]pirymidyna

Za pomocą wrzącego pod chłodnicą zwrotną roztworu 3,9 g (0,045 mola) bezwodnej piperazyny w 30 ml dioksanu ekstrahuje się z ampułki 2,6 g (0,0095 mola) 2-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-6-metylopirydo[3,2-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 228—229°C w ciągu 2,5 godziny.

Następnie całość zateża się, pozostałość rozpuszcza się w wodzie, a wytrącony produkt odsącza się. Przesącz ekstrahuje się 10-krotnie porcjami po 20 ml układu chloroform-metanol (3:1), a każdy ekstrakt przemywa się dwukrotnie porcjami po 20 ml wody. Po suszeniu i zateżeniu połączonych ekstraktów otrzymuje się 2,8 g (68% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 192—194°C. Dwuchlorowodorek (o temperaturze topnienia 222—224°C z rozkładem) otrzymuje się z roztworu izopropanolowego przez dodanie izopropanolowego roztworu kwasu solnego.

Przykład XLIX. 2-(N-benzoilopiperazyno)-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-6-metylopirydo[3,2-d]pirymidyna

2,96 g (0,010 mola) 2-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-pirydo[3,2-d]pirymidyny i 5,70 g (0,030 mola) N-benzoilo-piperazyny ogrzewa się w 20 ml dioksanu w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie całość rozcieńcza się 40 ml wody, odsącza produkt reakcji i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się z wydajnością równą 88% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 230—231°C.

Przykład L. 2-piperazyno-4-tiomorfolino-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 2-chloro-4-tiomorfolino-6-metylopirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 150—151°C) i sześciowodzianu piperazyny w temperaturze 60—100°C otrzymuje się z wydajnością równą 26% wydajności teoretycznej produkt, którego wodzian chlorowodoru wykazuje temperaturę topnienia 304—306°C (z metanolu).

Przykład LI. 2-(N-karboetoksypiperazyno)-4-tiomorfolino-6-metylopirydo[3,2-d]piperazyna

Analogicznie jak w przykładzie XLIX z 2-chloro-4-tiomorfolino-6-metylopirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 150—151°C) i N-karboetoksypiperazyny w dioksanie wytwarza się z wy-

dajnością równą 71% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 115—116°C (z cykloheksanu).

Przykład LII. 2-piperazyno-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-6-metylopirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 2-chloro-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-6-metylopirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 286—288°C) i piperazyny w eterze glikolu dwumetylowego wytwarza się z wydajnością równą 75% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 190—192°C (z wody).

Dwuchlorowodorek krystalizowany z układu etanol-woda (85:15) wykazuje temperaturę topnienia 235° (z rozkładem).

Przykład LIII. 2-tiomorfolino-4-(N-karboetoksypiperazyno)-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XLIX z 2-chloro-4-(N-karboetoksypiperazyno)-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 172—173°C) i tiomorfoliny we wrzącym dioksanie wytwarza się z wydajnością równą 90% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 157—158°C (z octanu etylowego).

Przykład LIV. 2-piperazyno-4-morfolino-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 2-chloro-4-morfolino-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 146—149°C) i piperazyny we wrzącym dioksanie wytwarza się z wydajnością równą 65,5% wydajności teoretycznej produkt, którego dwuchlorowodorek krystalizowany z etanolu wykazuje temperaturę topnienia 320—322°C (z rozkładem).

Przykład LV. 2-(N-metylo-piperazyno)-4-morfolino-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XLIX z 2-chloro-4-morfolino-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 146—149°C) na drodze ogrzewania z nadmiarem N-metylo-piperazyny w temperaturze 100°C wytwarza się z wydajnością równą 66% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze 128—130°C (z eteru naftowego). Dwuchlorowodorek krystalizowany z izopropanolu wykazuje temperaturę topnienia 202—204°C (z rozkładem).

Przykład LVI. 2,4-bis-tiomorfolino-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyna

1 g (0,0036 mola) 2,4-dwuchloro-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 152—154°C; temperatura topnienia według literatury 138°C) w 10 ml dioksanu zadaje się 1,8 g (0,018 mola) tiomorfoliny, pozostawia w ciągu nocy w temperaturze pokojowej i ogrzewa następnie w ciągu 5 minut w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Po rozcieńczeniu wodą, całość ekstrahuje się octanem etylowym, a pozostałość po zateżeniu ekstraktu octanowego przekrystalizowuje się z eteru naftowego, a następnie z etanolu. Otrzymuje

się 600 mg produktu o temperaturze topnienia 112—114°C.

Przykład LVII. 2-piperazyno-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyna

450 mg (0,00128 mola) 2-fenoksy-4-(1-oksydo-tiomorfolino)-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 172—173°C) i 430 mg (0,005 mola) bezwodnej piperazyny ogrzewa się w ciągu nocy w temperaturze 200°C. Pozostałość ekstrahuje się w warstwach wody i chlorku metylenu, warstwę organiczną przemywa się ługiem sodowym, suszy i zateża a produkt (42% wydajności teoretycznej) przekształca się w wodzian dwuchlorowodorku o temperaturze rozkładu 218—222°C.

Przykład LVIII. 2-piperazyno-4-tiomorfolino-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie LVII na drodze 20 godzinnego ogrzewania w temperaturze 200°C 2-etylomerkaptu-4-tiomorfolino-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 100—101°C) z 5 molowym nadmiarem bezwodnej piperazyny wytwarza się z wydajnością równą 48% wydajności teoretycznej produkt, którego wodzian chlorowodorku krystalizowany z metanolu wykazuje temperaturę topnienia 302—304°C.

Przykład LIX. 2-piperazyno-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyna

Analogicznie jak w przykładzie XLIX z 2-metanosulfonylo-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-6-metylo-pirydo[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 208—209°C) i bezwodnej piperazyny na drodze 5 godzinnego ogrzewania w dwumetyloformamidzie wytwarza się z wydajnością równą 61% wydajności teoretycznej produkt o temperaturze topnienia 191—193°C (z wody).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pirydo[3,2-d]pirymidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową grupę morfolinową, tiomorfolinową, 1-oksydo-tiomorfolinową, 1,1-dwuoksydo-tiomorfolinową, piperydynową, ewentualnie podstawioną grupą acylową, karbamylową lub niższą grupą alkilową grupę piperazynową, grupę dwualkanoloaminową lub alkilenodwuaminową, a R_3 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, oraz ich dopuszczalnych farmakologicznie soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 ma wyżej podane znaczenie, jeden z symboli Z_1 lub Z_2 oznacza grupę dającą się wymienić, taką jak atom chlorowca lub podstawioną grupą alkilową, arylową lub aryloalkilową grupę hydroksylową, merkaptó, sulfinyłową lub sulfonyłową, a drugi z symboli Z_1 lub Z_2 ma znaczenie podane wyżej dla R_1 lub R_2 , poddaje się w temperaturze 0—250°C reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają podane znaczenie, i w przypadku otrzymania związku o ogólnym wzorze 1,

w którym R_1 i/lub R_2 oznacza wolną grupę piperazynową, grupę tę ewentualnie acyluje się, i/lub otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w jego dopuszczalną farmakologicznie sól z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako produkty wyjściowe stosuje się związek o wzorze 3, w którym R_1 oznacza podstawioną w położeniu 4 grupą formylową, acetylową, karbamyłową lub metylosulfonyłową grupę piperazynową lub dwuetanoloaminową, a R_2 oznacza grupę tiomorfolinową lub 1-oksydo-morfolinową oraz związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 oznacza wodór, a jeden z symboli Z_1 lub Z_2 oznacza dającą się wymienić grupę taką jak atom chlorowca, podstawioną grupą alkilową aryłową lub aralkilową, grupa hydroksylowa, merkaptó, sulfinyłowa lub sulfonyłowa, a drugi z symboli Z_1 lub Z_2 ma znaczenie podane wyżej dla R_1 względnie R_2 .

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako produkty wyjściowe stosuje się związek o wzorze 3, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową grupę morfolinową, tiomorfolinową, 1-oksydo-tiomorfolinową, 1,1-dwuoksydotiomorfolinową, piperydynową, ewentualnie podstawioną w położeniu 4 grupą acylową lub niższą grupą alkilową grupę piperazynową, dwualkanoloaminową lub alkalenodwuaminową oraz związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 oznacza grupę metylową, jeden z symboli Z_1 lub Z_2 oznacza dającą się wymienić grupę taką jak atom chlorowca, podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aralkilową grupa hydroksylowa, merkaptó, sulfinyłowa lub sulfonyłowa, a drugi z symboli Z_1 lub Z_2 ma znaczenie takie jak R_1 względnie R_2 .

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako produkty wyjściowe stosuje się związek o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową grupę morfolinową, tiomorfolinową, 1-oksydo-tiomorfolinową, 1,1-dwuoksydo-tiomorfolinową, piperydynową ewentualnie podstawioną w położeniu 4 grupą acylową lub niższą grupą alkilową grupę piperazynową, grupę dwualkanoloaminową lub alkilenodwuaminową oraz związek o wzorze ogólnym 2, w którym jeden z symboli Z_1 lub Z_2 oznacza dającą się wymienić grupę, taką jak atom chlorowca, podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aralkilową grupa hydroksylowa, merkaptó, sulfinyłowa lub sulfonyłowa, a drugi z symboli Z_1 lub Z_2 ma znaczenie takie jak R_1 względnie R_2 .

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

6. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności zasady nieorganicznej lub trzeciorzędowej zasady organicznej.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 80—110°C w przypadku, gdy Z_1 oznacza atom chlorowca lub podstawioną rodnikiem alkilowym, aryłowym lub aryloalkilowym grupę sulfinyłową lub sulfonyłową.

21

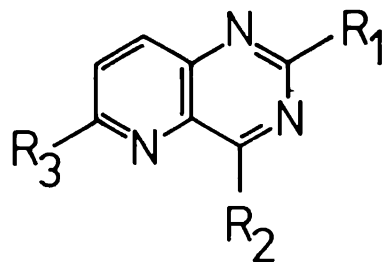
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję aminowania prowadzi się w temperaturze 150—200°C w przypadku, gdy Z_1 oznacza podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aryloalkilową grupę hydroksylową lub merkapto.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję aminowania prowadzi się w temperaturze

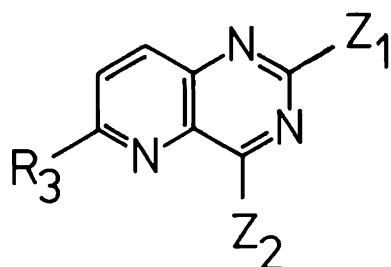
22

0—40°C w przypadku, gdy Z_2 oznacza atom chlorowca, podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aryloalkilową grupę sulfinyłową lub sulfonyłową.

5 10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję aminowania prowadzi się w temperaturze 80—150°C w przypadku, gdy Z_2 oznacza podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aryloalkilową.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3

