

CO 94d 51/60,



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 45883

Kl. 12 p, 7/01

Dr Karl Thomae G. m. b. H.

Biberach, Niemiecka Republika Federalna

Sposób wytwarzania pochodnych pirymido(5,4-d)pirymidyny

Patent trwa od dnia 10 czerwca 1960 r.

Pierwszeństwo: 25 czerwca 1959 r. (Niemiecka Republika Federalna).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych pirymido[5,4-d]pirymidyny. W tym celu w pochodnych pirymidopirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym podstawniki R oznaczają wodór, ewentualnie podstawione grupy alkilową, aryłową lub aralkilową, chlorowiec, wolną lub podstawioną grupę hydroksylową, wolną lub podstawioną grupę tio-, wolną lub podstawioną grupę aminową, hydrazynową lub guanidynową, albo też resztę heterocykliczną, przy czym podstawniki R są jednakowe lub też różnią się między sobą, jednakże przynajmniej jeden z nich jest jedną grupą zasadową podstawioną przez jedną lub dwie reszty hydroksyalkilowe, poddaje się w znany sposób estryfika-

cji, eteryfikacji lub acetalowaniu grupy hydroksylowe reszt hydroksyalkilowych.

Stosowane jako substancje wyjściowe pochodne pirymidopirymidyny o wyżej podanym wzorze ogólnym mogą być na przykład otrzymywane według sposobu podanego w opisie patentowym nr 44237 przez zastąpienie atomów chlorowca w zawierającej chlorowiec pirymidopirymidynie, przez żądane grupy łącznie z resztami zasadowymi.

Kilka przykładów tego rodzaju pochodnych pirymidyny przytoczonych jest poniżej:

2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-bis-(2', 6'-dwumetylomorfolino)-pirymidopirymidyna,
2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-bis-(2', 6'-dwumetylopiperydino)-pirymidopirymidyna,
2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-bis-(1', 2', 5', 6'-czterohydriodipiridyno)-pirymidopirymidyna,
2,6-dwumorfolino-4,8-dwu- (metyloetanoloamino)-pirymidopirymidyna,

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są: dr Joseph Roch i dr med. Gerwin Beisenherz.

2, 4, 6, 8-cztero-(metyloetanoloamino)-pirymidopirymidyna,
 2-dwuetanoloamino- 4,8-dwumorfolinopirymidopirymidyna,
 2-(β -hydroksyetyloamino)- 4,8-dwuaminopirymidopirymidyna,
 2-metyloetanoloamino- 4,8-dwu- (metyloamino)-pirymidopirymidyna,
 4,8-dwu- (metyloetanoloamino)-pirymidopirymidyna,
 4,8-dwu-(β -hydroksyetyloamino)- pirymidopirymidyna,
 2-morfolino- 4,8-dwu- (-hydroksyetyloamino)-6-fenylpirymidopirymidyna,
 2-chloro-4,8-bis- (dwuizopropanoloamino)- pirymidopirymidyna,
 2,6-dwuchloro- 4,8-bis- (dwuetanoloamino)-pirymidopirymidyna,
 2,4,8-trój- (β -hydroksyetyloamino)- 6-tiopirymidopirymidyna,
 2,6-bis-(dwuetanoloamino)- 4-piperydino-8-etylotiopirymidopirymidyna,
 2,6-bis- (dwuetanoloamino)- 4,8-dwu- (etylotio)-pirymidopirymidyna,
 2-(β -hydroksyetyloamino)- 4,8- dwuhydroksypirymidopirymidyna,
 2,6-dwu- (β -hydroksyetyloamino)- 4,8- dwuhydroksypirymidopirymidyna,
 2,6-dwu-(etoksy)- 4,8-bis- (dwuetanoloamino)-pirymidopirymidyna,
 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwu-(etoksy)- pirymidopirymidyna,
 2-etoksy- 4,8- metyloetanoloaminopirymidopirymidyna.

Ester pochodnej pirymidopirymidyny zawierającej grupy hydroksyalkilaminowe o wyżej podanym wzorze ogólnym otrzymuje się podobnie jak estry innych alkoholi ewentualnie polialkoholów przez reakcję z kwasami organicznymi lub nieorganicznymi lub ich pochodnymi. Szczególnie korzystnie stosuje się do reakcji halogenki i bezwodniki kwasowe, mieszane bezwodniki kwasów karboksylowych i kwasu węglowego, oraz ketony ewentualnie dwuketony ewentualnie w obecności substancji działających katalitycznie, na przykład trzeciorzędnych amin. Również w rachubę wchodzi na przykład przeestryfikowanie z estrami z niższych alkoholi i odpowiednich kwasów karboksylowych ewentualnie w obecności katalitycznych ilości metalu alkalicznego, węglanu alkalicznego, amidku alkalicznego lub wodorotlenku alkalicznego i z wydzieleniem łatwo lotnych alkoholi. W przypadkach, gdy chlorek żądanego kwasu karboksylowego jest trudno dostępny, korzyst-

na jest reakcja pirymidopirymidynoalkoholi z wolnymi kwasami karboksylowymi z utworzeniem przejściowego związku zdolnej do reakcji pochodnej kwasowej. Przebiegająca łagodnie już na zimno estryfikacja dzięki związaniu chemicznemu wody reakcyjnej, na przykład za pomocą karboduimidu, jest szczególnie korzystna w reakcji z wrażliwymi kwasami karboksylowymi.

Jako składniki kwasowe w estryfikacji sposobem według wynalazku, zasługują na zainteresowanie obok wielozasadowych kwasów nieorganicznych przede wszystkim takie kwasy karboksylowe lub ich pochodne, które zawierają jeszcze dalsze podstawniki, przede wszystkim grupy hydrofilowe, na przykład grupy hydroksylowe lub karboksylowe, reszty sulfonowe albo wolne lub podstawione grupy amidowe, łącznie z grupami czwartorzędowych zasad amoniowych lub też reszty dające się w te grupy przeprowadzić jak chlorowiec, grupy karbo-benzoksy- lub karboetoksyaminowe. Wymienione na końcu reszty mogą być po zachodzącej estryfikacji przeprowadzone znanymi metodami w pożądaną grupę. Znaną metodą, która stosowana jest przede wszystkim w chemii białek, jest na przykład ochrona grupy aminowej przez resztę karboetoksy- lub karbobenzoksylową i późniejsze odszczepienie.

W reakcji według wynalazku pirymidopirymidylaminoalkoholi z wewnątrzcząsteczkowymi bezwodnikami kwasów dwukarboksylowych otrzymuje się estry o wolnych grupach karboksylowych, których sole addycyjne wykazują szczególnie dobrą rozpuszczalność w wodzie w fizjologicznym zakresie wartości pH.

Przy estryfikacji wychodzi się wprawdzie najczęściej z wolnych alkoholi o wyżej podanym wzorze ogólnym, jednak jest również możliwe, grupy hydroksylowe reszt hydroksyalkilowych zastąpić najpierw przez chlorowiec, a następnie otrzymane pochodne chlorowcowe poddawać reakcji z solami, przede wszystkim solami srebrowymi kwasów karboksylowych. Metoda ta jest na przykład celowa przy estryfikacji kwasów polihydroksykarboksylowych. Jako przykłady związków stosowanych jako składniki kwasowe w sposobie według wynalazku wymienić można między innymi następujące: bezwodnik octowy, bezwodnik kwasu bursztynowego, bezwodnik kwasu glutarowego, bezwodnik kwasu maleinowego, bezwodnik kwasu dwuacetylowinowego, bezwodnik kwasu ftalowego, bezwodnik sarkozyny, bezwodnik kwasu kamforowego, chlorek chloroacetylu, chlorek kwasu fenylo-

octowego, chlorek kwasu salicylowego, chlorek karbobenzoksyglicyny, chlorek betainy, chlorowodorek chlorku kwasu morfolinooctowego, ester etylowy kwasu piperydynooctowego, kwas glukonowy lub jego sól, bezwodnik kwasu acetyloglutaminowego, bezwodnik kwasu etanodwusulfonowego, chlorek kwasu β -sulfopropionowego, kwas sulfosalicylowy ewentualnie jego chlorek, chlorek trójchloroacetylu, karbobenzoksyglicyloglicyna, ester kwasu chlorowęglowego, chlorek siarczyny, chlorek kwasu fosforowego, kwas mrówkowy, ester cyjanometylowy karbobenzoksyglicyny.

Otrzymywanie eterów pirymidopirymidyloaminoalkoholi zachodzi według tych samych sposobów, jakie stosowane są do otrzymywania eterów innych skomplikowanych alkoholi, na przykład przez reakcję alkoholów metali alkalicznych z zawierającymi chlorowec składnikami reakcyjnymi, jak jodek metylu, chlorek benzylu, bromek allilu, β -chloroetanol i inne. Można jednak również najpierw otrzymywać wyżej wspomniane halogenki pirymidopirymidyloaminoalkoholi, a następnie poddawać je reakcji z alkoholami metali alkalicznych jako drugim składnikiem reakcji. Również na drodze reakcji wolnych alkoholi z tlenkami alkilowymi lub z alkilenoiminami można otrzymywać wartościowe etery pirymidopirymidyloalkoholi. Półacetale i acetale pochodnych pirymidopirymidyny o wyżej podanym wzorze ogólnym otrzymuje się podobnie jak inne alkohole przez połączenie z aldehydami lub odpowiadającymi im związkami.

Dalsza możliwość otrzymywania, dotycząca grupy acetalu estrów kwasu glikuronowego, polega na tym, że podaje się zdefiniowane na wstępie pochodne pirymidopirymidyny, zwierzętom ssącym, które są zdolne wydzielać alkohole w postaci estrów kwasu glikuronowego. Jako zwierzęta ssące nadają się szczególnie psy, szczury i króliki. Podawanie przeprowadza się przede wszystkim przez wstrzykiwanie dożylnie. Wytworzony w zwierzęciu produkt może być w prosty sposób wyodrębniony, na przykład przez umieszczenie cewnika w przewodach żółciowych, ściąganie wydzieliny żółciowej i jej przeróbkę.

Z otrzymywanych sposobem według wynalazku półacetali i acetali, te które wytwarza się z pirymidopirymidyloaminoalkoholi z aldehydami, które zawierają jeszcze dalsze podstawniki, na przykład chlorowec lub grupy hydrofilowe, są szczególnie interesujące. Wartościowe są przede wszystkim związki z hydroksy- względ-

nie polihydroksyaldehydami, które odznaczają się bardzo dobrą rozpuszczalnością w wodzie o obojętnym pH. Z drugiej strony otrzymuje się przez reakcję pirymidopirymidyloaminoalkoholu na przykład z bardzo łatwo reagującym chlorem substancje, które obok czynnych pochodnych pirymidopirymidyny posiadają uspokajająco działający chloral w postaci związanej.

Jako przykłady związków stosowanych w sposobie według wynalazku, jako składniki aldehydowe wymienić można następujące związki: sól potasowa kwasu acetaldehydodwusulfonowego, chloroacetaldehyd, dwuchloroacetaldehyd, chloral, fluoral, sól sodowa kwasu chloroacetaldehydosulfonowego, kwas glioksalowy, formaldehyd, dwumetyloaminoacetaldehyd, aldehyd pirydynowy, jednocukry o 2–7 atomach tlenu, na przykład ryboza, dezoksyryboza, kwas rybozofosforowy, glikoza, łącznie z aminocukrami, na przykład glikozaminą i kwasy uronowe, na przykład glikuronowy i galakturonowy, oligosacharydy, na przykład sacharoza, glikoramnozyd, glikoramnoramnozyd.

Podobnie jak przy estyfikacji, również przy acetalowaniu w wielu przypadkach, na przykład przy stosowaniu złożonych aldehydów typu cukrów lub aminoaldehydów, korzystnie jest prowadzić reakcję nie z samymi aldehydami, lecz ze szczególnie reaktywnymi ich pochodnymi o chronionych grupach hydroksylowych lub aminowych i w możliwie łagodnych warunkach. Do otrzymywania glikozydów okazuje się na przykład bardzo korzystną jest reakcja odpowiedniego pirymidopirymidyloaminoalkoholu z aceto-bromo- lub aceto-chloroglikozą w obecności węgla srebrnego i następnie alkaliczne zmydlenie grup acetalowych. Zrozumiałe jest samo przez się, że w sposobie według wynalazku, przynajmniej o ile stosuje się pochodne pirymidopirymidyny o kilku resztach hydroksyalkilowych jako substancje wyjściowe, nie zawsze otrzymuje się jednolite produkty reakcji. Ewentualnie otrzymane mieszaniny na przykład jedno-, dwu-, trój- i czteroestrów lub acetalu można rozdzielać albo metodami klasycznymi albo np. za pomocą chromatografii adsorpcyjnej.

Ponieważ przy substancjach wyjściowych o wyżej podanym wzorze ogólnym chodzi zawsze o ciała stałe, sposób według wynalazku poza przypadkami, w których inne składniki reakcji mogą służyć same jako rozpuszczalniki, można prowadzić w obecności obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są na przykład: eter, benzen, aceton, dioksan, pirydyna, dwumetyloformamid.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe pochodne pirymido-[5,4-d]pirymidyny ewentualnie ich sole addycyjne z nietoksycznymi zasadami i kwasami wykazują cenne właściwości farmakologiczne, w szczególności działanie na serce i naczynia i spazmolityczne oraz korzystne właściwości fizykochemiczne, przez co wydają się być odpowiednie do stosowania jako leki.

Następujące przykłady wyjaśniają wynalazek, bez jego ograniczania.

Przykład I. Ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirydynowy kwasu cztero-octowego.

1 g (0.002 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirydynopirymidopirymidyny ogrzewa się z 2 ml (około 0,02 mola) bezwodnika octowego i 2 ml kwasu octowego lodowatego w ciągu 5 minut do słabego wrzenia. Przy wlewaniu otrzymanego roztworu do około 50 ml wody wytrąca się produkt reakcji w postaci kryształicznego osadu, który odsącza się, przemywa wodą i suszy. Do analizy osad przekrystalizowuje się w 30–40 ml etanolu, otrzymuje się drobne spłśnione żółte igiełki o temperaturze topnienia 123–124°C. Wydajność 0,9 g (67% teoretycznej). $C_{32}H_{48}N_8O_8$ (ciężar cząsteczkowy 672,8)

Obliczono: C 57.12 H 7.19
Znaleziono: C 57.10 H 7.33

Przykład II. Estrы kwasów chlorowcokarbonylowych różnych pirymidopirydylaminoalkoholi.

a) Ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirydynopirymidopirymidynowy kwasu cztero-(β-chloropropionowego).

2,5 g (0.005 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirydynopirymidyny ogrzewa się w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną z 3,7 g (0.003 mola) chlorku β-chloropropionylowego w 25 ml chlorku etylenu i następnie rozpuszczalnik oddestylowuje w próżni. Lepką pozostałość ekstrahuje się za pomocą około 50 ml wody, przy czym po krótkim czasie ona krzepnie. Odsącza się ją, uciera w moździerzu z małą ilością wody, jeszcze raz przesącza, przemywa i suszy pod próżnią w temperaturze pokojowej. Dla oczyszczenia dwukrotnie przekrystalizowuje się z metanolu: otrzymuje się jasnożółte, mikrokryształiczne igiełki, temperatura topnienia 90–92°C. Wydajność 1,9 g (22% teoretycznej).

$C_{36}H_{52}N_8O_8$ (ciężar cząsteczkowy 866,7)

Obliczono: C 49.89 H 6.05
Znaleziono: C 50.20 H 6.25

b) Ester 2-chloro-4,8-dwupirydyno-6-dwuetanoloaminopirymidopirymidynowy kwasu dwu-(chlorooctowego).

Otrzymywanie analogiczne jak substancji pod a). Po rozpuszczeniu w wodzie pozostałości po daleko idącym oddestylowaniu rozpuszczalnika (dwumetyloformamid): lepka masa barwy miodu, która nie krzepnie również po dłuższym staniu. Ester bez dalszego oczyszczania, po wysuszeniu pod próżnią w temperaturze pokojowej daje się do analizy.

$C_{24}H_{32}Cl_2N_7O_4$ (ciężar cząsteczkowy 588,9)

Obliczono: C 48.94 H 5.47
Znaleziono: C 48.90 H 6.22

Przykład III. Ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirydynopirymidopirymidynowy kwasu cztero-(chlorooctowego) i cztero-(morfolino-octowego).

a) Do zawiesiny 2,5 g (0.005 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirydynopirymidopirymidyny w 50 ml bezwodnego octanu dolewa się powoli 3 g (około 0.025 mola) chlorku chloroacetyl i następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany roztwór dodaje się do 500 ml wody, przy czym wydziela się ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirydynopirymidopirymidynowy kwasu cztero-(chlorooctowego), początkowo jako mazisty, jednakże wkrótce krzepnący osad. Osad ten odsącza się, przemywa wodą i suszy w eksykatorze próżniowym w temperaturze pokojowej, otrzymuje się 3,7 g produktu (91% wydajności teoretycznej), który po jednorazowym przekrystalizowaniu w metanolu daje małe jasnożółte słupki, temperatura topnienia 88–90°C.

$C_{32}H_{44}N_8O_8Cl_4$ (ciężar cząsteczkowy 810,6)

Obliczono: C 47.41 H 5.47
Znaleziono: C 47.50 H 5.69

b) 2,0 g (0.0025 mola) estru 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirydynopirymidopirymidynowego kwasu cztero-(chlorooctowego) ogrzewa się w ciągu 15 minut z 3 ml morfoliny w temperaturze około 100°C. Przy dodaniu do otrzymanego roztworu 40 ml wody wytrąca się surowy ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirydynopirymidopirymidynowy kwasu cztero-(morfolino-octowego) pod postacią oliwkowo zabarwionego mazistego osadu. Otrzymuje się go po dwukrotnym wytrąceniu z 500 ml bardzo rozcieńczonego kwasu solnego za pomocą amoniaku (słupki, o temperaturze topnienia

80°C, które jednak pozostawione w eksykatorze próżniowym nad pięciotlenkiem fosforu ponownie zlewają się na lepłą oliwkowo zabarwioną masę). Wydajność: 1.1 g (44% teoretycznej).

$C_{48}H_{76}N_{12}O_{12}$ (ciężar cząsteczkowy 1013.2)

Obliczono: C 56.90 H 7.50

Znaleziono: C 46.40 H 7.84

Przykład IV. Pólestry kwasów cztero-(dwukarboksylowych) różnych pirymidopirymidylaminoalkoholi.

a) Pólester kwasu 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerydynopirymidopirymidynowy kwasu czterobursztynowego.

2,5 g (0.005 mola) 2,6-dwupirerydynopirymidopirymidyny i 2,5 g (0.025 mola) bezwodnika kwasu bursztynowego w 50 ml acetonu ogrzewa się w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Rozpuszczalnik oddestylowuje się i pozostały osad ekstrahuje 50 ml wody, następnie po pewnym czasie odsącza się stały ester, przemycia wodą i suszy pod próżnią w temperaturze pokojowej. Wydajność 3,4 g (75 % teoretycznej). Do analizy substancję dwukrotnie wytrąca się z rozcieńczonego amoniaku za pomocą kwasu octowego i jeden raz przekrystalizowuje się z mieszaniny metanolu i wody 1:1, otrzymuje się jasnożółty, mikrokrystaliczny proszek. Temperatura topnienia 143—145°C.

$C_{40}H_{56}N_8O_{16}$ (ciężar cząsteczkowy 904.9)

Obliczono: C 53.09 H 6.24

Znaleziono: C 52.80 H 6.49

Analogicznie jak związek a) (jednak częściowo w temperaturze 100°C z użyciem dwumetyloformamidu jako rozpuszczalnika) otrzymuje się również następujące estry:

b) pólester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwumorfolinopirymidynowy kwasu czterobursztynowego, temperatura topnienia 159—161°C,

c) pólester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerydynopirymidopirymidynowy kwasu czterobursztynowego, temperatura topnienia około 90°C,

d) pólester 2, 4, 6, 8-cztero-(β -hydroksyetyloamino)-pirymidopirymidynowy kwasu czterobursztynowego, temperatura topnienia 182—185°C,

e) pólester 2,4,6,8-cztero-(β -hydroksyetyloamino)-pirymidopirymidynowy kwasu czteroglutarowego, temperatura topnienia 110—115°C,

f) pólester 2,6-bis-(dwuizopropanoloamino)-4,8-dwumorfolinopirymidopirymidynowy kwasu czterobursztynowego.

Przykład V. Estry kwasu czterosalicylowego różnych pirymidopirymidylaminoalkoholi.

a) Ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerydynopirymidopirymidynowy kwasu czterosalicylowego.

Z 2,5 g (0.005 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4, 8- dwupirerydynopirymidopirymidyny przyrządza się zawiesinę w 50 ml acetonu i po dodaniu 3,2 g (0.02 mola) chlorku kwasu salicylowego ogrzewa się w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Po rozтворzeniu otrzymanego roztworu w 100 ml wody wytrąca się nowy ester w postaci krystalicznego osadu. Po odsączeniu, przemyciu i wysuszeniu wydajność wynosi 2,6 g (53% teoretycznej). Dla oczyszczenia substancję wytrąca się jeden raz z acetonu przez dodanie wody; bardzo małe jasnożółte igielki, temperatura topnienia 151—153°C.

$C_{52}H_{56}N_8O_{12}$ (ciężar cząsteczkowy 985.0)

Obliczono: C 63.40 H 5.73

Znaleziono: C 63.40 H 5.84

e) Ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwumorfolinopirymidopirymidynowy kwasu czterosalicylowego. Otrzymywanie analogiczne jak związek pod a). Z mieszaniny metanolu i acetonu (1:1), mikrokrystaliczne, jasnożółte igielki. Temperatura topnienia 158—160°C.

Przykład VI. Pólestry kwasu bursztynowego różnych pirymidopirymidylaminoalkoholi.

a) Pólester 2,6-dwumorfolino-4,8-dwu-(propyloetanoloamino)-pirymidopirymidynowy kwasu dwubursztynowego.

2,5 g (0.005 mola) 2,6-dwumorfolino-4,8-dwu-(propyloetanoloamino)-pirymidopirymidyny i 2,5 g (0.025 mola) bezwodnika kwasu bursztynowego w 50 ml acetonu ogrzewa się w ciągu około 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie rozpuszczalnik częściowo oddestylowuje się, przy czym wytrąca się krystaliczny produkt reakcji. Wydajność 3,0 g (85% teoretycznej). Po dwukrotnym wytrąceniu z 0,2 n amoniaku: żółty, mikrokrystaliczny proszek, temperatura topnienia 173—175°C.

$C_{38}H_{48}N_8O_{10}$ (ciężar cząsteczkowy 704.8)

Obliczono: C 54.54 H 6.83

Znaleziono: C 54.20 H 7.28

Analogicznie do substancji a) (jednakże częściowo przy zastosowaniu w temperaturze 100°C metyloformamidu jako rozpuszczalnika) otrzymuje się między innymi następujące estry:

b) półester 2,4,6,8-cztero- (dwuetanoloamino)-pirymidopirymidynowy kwasu oktobursztynowego.

Po jednorazowym wytrąceniu z rozcieńczonego amoniaku i przekrystalizowaniu z metanolu: bardzo małe, subtelne jasnożółte igielki, temperatura topnienia 152—154°C,

c) półester 2,4,8-trój-(metyloetanoloamino)-6-etylopirymidopirymidynowego kwasu trójbursztynowego. Wytrąca się go z acetonu za pomocą wody: jasnożółty mikrokryształiczny proszek (piramidy), temperatura topnienia 78—81°C,

d) półester 2-(β-hydroksyetyloamino)-4,8-dwumetyloaminopirymidopirymidynowy kwasu bursztynowego. Wytrąca się go z 0,5 n amoniaku za pomocą kwasu octowego lodowatego: prawie bezbarwny proszek, temperatura topnienia 210—212°C,

e) półester 4,8-dwu-(metyloetanoloamino)-pirymidopirymidynowy kwasu dwubursztynowego. Przekrystalizowuje się go z wody: prawie bezbarwny mikrokryształiczny proszek, temperatura topnienia 140—141°C,

f) półester 4,8-bis-(dwuetanoloamino)-pirymidopirymidynowy kwasu czterobursztynowego. Krystalizuje z wody: bezbarwny proszek, temperatura topnienia 129—131°C.

Przykład VII. Ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerydynopirymidopirymidynowy kwasu cztero-(karbobenzoksyglicyny).

Do roztworu 2,5 g (0.005 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerydynopirymidopirymidyny, 6,2 g (0.03 mola) karbobenzoksyglicyny i 2 g pirydyny w 100 ml bezwodnego chlorku etylenu wytrąsając wkrapla się powoli roztwór 6,2 g (0.03 mola) N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimidu w bezwodnym eterze. Po odsączeniu wytrąconego dwucykloheksylomocznika ługi macierzyste odparowuje się w próżni prawie do suchości. Po dwukrotnym wyekstrahowaniu pozostałości gorącym metanolem produkt reakcji pozostaje nierozpuszczony. Wydajność 5,4 g (85% teoretycznej).

Dla oczyszczenia wytrąca się jeden raz w chlorku metylenu za pomocą metanolu: jasnożółte, mikrokryształiczne igielki, temperatura topnienia 150—152°C.

$C_{64}H_{76}N_{12}H_{16}$ (ciężar cząsteczkowy 1269,4)

Obliczono: C 60.82 H 6.03

Znaleziono: C 60.60 H 6.49

Przykład VIII. Ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerydynopirymidopirymidynowy kwasu dwulfalowego.

2,5 g (0.005 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerydynopirymidopirymidyny i 2,2 g (0.015 mola) bezwodnika kwasu ftałowego w 50 ml acetonu ogrzewa się w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Po rozтворzeniu mieszaniny reakcyjnej w 200 ml wody, wytrąca się powstały ester jako żółtawy, mazisty początkowo po pozostawieniu krzepnący osad. Przeplukuje się go wodą i suszy w eksykatorze próżniowym w temperaturze pokojowej. Wydajność 4,2 g (76% teoretycznej).

Dla oczyszczenia substancję wytrąca się trzykrotnie z bardzo rozcieńczonego ługu sodowego za pomocą lodowatego kwasu octowego: otrzymuje ciemno żółty proszek o temperaturze topnienia 128—130°C.

Przykład IX. Chlorek estru 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerydynopirymidopirymidynoczerobetainy.

1,0 g (około 0.001 mola) estru 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerydynopirymidopirymidynowego kwasu czterochlorooctowego rozpuszcza się na zimno w 100 ml bezwodnego acetonu i następnie przepuszcza w ciągu około 1 godziny gazową trójmetyloaminę. Po około 30 minutach rozpoczyna się wytrącać produkt reakcji w postaci żółtawo-zielonego, mikrokryształicznego osadu. Odsącza się go, przemywa bezwodnym acetonem i suszy pod próżnią w temperaturze pokojowej. Wydajność 1,2 g (92% teoretycznej). Do analizy wytrąca się jeden raz z zimnego roztworu alkoholu absolutnego przez dodanie acetonu i tak otrzymany mikrokryształiczny proszek o temperaturze topnienia 196—198°C, suszy się w temperaturze 80°C pod próżnią (substancja jest barwy pomarańczowej i hygroskopijna).

$C_{44}H_{60}N_{12}O_8Cl_4$ (ciężar cząsteczkowy 1047)

Obliczono: C 50.47 H 7.70

Znaleziono: C 50.00 C 8.07

Taką samą substancję (obok odpowiednich jedno-, dwu- i trójesterów betainy) otrzymuje się również przy estryfikacji 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerydynopirymidopirymidyny z chlorowodorkiem betainy za pomocą N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimidu.

Przykład X. Estrы kwasu mrówkowego i różnych pirymidopirymidyloaminoalkoholi.

kolipiryoh .k(m7n1 fe,n5 ž 2kowrl lwegok9 5-

a) Ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerydynopirymidopirymidynowy kwasu czteromrówkowego. Do roztworu 2,5 g (0.005 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerydynopirymidopirymidyny w 50 ml około 99%-owego

kwasu mrówkowego wprowadza się wstrząsając i chłodząc tak długo pięciotlenek fosforu aż mniejsza część pozostanie nierozpuszczona. Następnie mieszaninę reakcyjną pozostawia się na 14 godzin bez dostępu wilgoci. Przy wlewaniu otrzymanego ciemno pomarańczowego roztworu do około 300 ml wody wytrąca się utworzony ester w postaci krystalicznego osadu barwy pomarańczowej. Po odsączeniu, przemyciu i wysuszeniu wydajność wynosi 2,2 g (71% teoretycznej). Do analizy substancję jeden raz wytrąca się z kwasu mrówkowego przez dodanie wody i jeden raz przekrystalizowuje z etanolu: drobne, żółte igielki, temperatura topnienia 128—130°C. $C_{28}H_{40}N_8O_8$ (ciężar cząsteczkowy 616,7)

Obliczono: C 54.53 H 6.54

Znaleziono: H 54.40 H 7.12

Analogicznie jak związek a) otrzymuje się następujące estry:

b) ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwumorfolino-pyrimidopirymidynowego kwasu czteromrówkowego, temperatura topnienia 162—163°C,

c) ester 2,6-dwumorfolino-4,8-(metyloetanoloamino)-pyrimidopirymidynowego kwasu dwumrówkowego, temperatura topnienia 159—160°C.

Przykład XI. 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupiperidynopirymidopirymidynoczterochloropóiacetal.

Do roztworu zimnego 1 g (0.002 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupiperidynopirymidopirymidyny w 3,5 ml czystego, bezwodnego dwumetyloformamidu (lub około 25 ml bezwodnego dioksanu) wkrapla się powoli bezwodny chloral chłodząc i mieszając (zmiana barwy i natychmiastowe zanikanie zapachu chloralu).

Przy wlewaniu otrzymanego roztworu do około 120 ml wody wytrąca się produkt reakcji jako zielonkawo-żółty mazisty osad. Również po wielokrotnej ekstrakcji wodą i dłuższym staniu nie można go otrzymać w postaci stałej. Nowy związek jest bardzo rozpuszczalny w większości rozpuszczalników organicznych. W przeciwieństwie do substancji wyjściowej rozpuszcza się on jedynie bardzo trudno w rozcieńczonych kwasach. Jest całkowicie pozbawiony smaku i zapachu chloralu.

Przy połączeniu 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupiperidynopirymidopirymidyny z dużym nadmiarem chloralu bez rozpuszczalnika otrzymuje się stały produkt reakcji, który jednak zawiera wiele chloralu, odpowiadający wyżej podanemu związkowi.

Przykład XII. 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupiperidynopirymidopirymidyno - dwu-(α -D-glikopiranozyd).

27 g (0.065 mola) 1-bromo-2,3,4,6-czteroacetylo-D-glikozy razem z 4,5 g (0.0009 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupiperidynopirymidopirymidyny, 7,2 g węglanu srebra i 10 g bezwodnego siarczanu sodowego miesza się w 350 ml dwuoksanu w ciągu 2 tygodni bez dostępu światła w temperaturze pokojowej. Po odparowaniu dioksanu w próżni oleisty osad rozтворя się w eterze i pozostałość odsącza się od bromku srebrowego i siarczanu sodowego. Przesącz eterowy wytrąca się trzykrotnie z 1/10 n kwasem solnym i kwaśną fazą wodną doprowadza następnie za pomocą 2,4 n amoniaku do wartości pH 8.6. Wytrącający się przy tym olej (zawierający mieszaninę jedno-, dwu-, trój- i czteroacetyloglikozydów) odwirowuje się, suszy i rozpuszczony w małej ilości metanolu adsorbuje się na żelu krzemionkowym. Następnie żel krzemionkowy w celu wydzielienia acetyloglikozydów daje się na kolumnę chromatograficzną i eluuje mieszaninę 9 częściami eteru i 1 częścią n-butanolu. Przez odparowanie odpowiednich frakcji otrzymuje się przede wszystkim 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupiperidynopirymidopirymidyno - dwu - (2,3,4,6-cztero-O-acetylo- α -D-glikopiranozyd). Poddaje się zmydleniu w zawierającym nieco wody roztworze eterowym do żądanego 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupiperidynopirymidopirymidyno-dwu-(α -D-glikopiranozydu) za pomocą wodorotlenku barowego. Związek topnieje nie ostro w temperaturze 120—180°C. Wydajność, licząc na wprowadzoną ilość 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupiperidynopirymidopirymidyny, wynosi dla dwuglikozydu 10% teoretycznej.

$C_{36}H_{60}N_8O_{14}$ (ciężar cząsteczkowy 828,9)

Obliczono: C 52.0 H 7.3 N 13.50

Znaleziono: C 51.65 H 7.5 N 12.72

Ultrafiolet: λ maksimum = 280m μ (n/50 HCl); ϵ skorygowany 280 m μ (N/50 HCl) = 22.390.

Przykład XIII. 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8 - dwupiperidynopirymidopirymidyno jedno- β -D-glikopiranozyd kwasu uronowego.

12,2 g (0.031 mola) metylo-1-bromo-2,3,4-trój-acetylo- β -D-glikuronianu w 200 ml dioksanu oraz 1,93 g (0.0038 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupiperidynopirymidopirymidyny, 3,2 g węglanu srebra i 4 g bezwodnego siarczanu sodowego miesza się w ciągu 2 tygodni w temperaturze pokojowej bez dostępu światła. Dal-

sza obróbka zachodzi w analogiczny sposób opisany w przykładzie XII. Otrzymany po zmydleniu kwas 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerdynopirymidopirymidyno-jedno- β -D- glikopiranozydouronowy topnieje w temperaturze 136—140°C. Wydajność licząc na wprowadzoną ilość 2,6-bis-(dwuetanoloamino)- 4,8-dwupirerdynopirymidopirymidyny wynosi dla pochodnej kwasu jednoglikuronowego 15% wydajności teoretycznej.

$C_{30}H_{48}N_8O_{10}$ (ciężar cząsteczkowy 680.7)

Obliczono: C 52.93 H 7.11 N 16.46

Znaleziono: C 52.80 H 7.33 N 16.10

16.65

Ciężar cząsteczkowy 680.8

" " 690.0

Ultrafiolet: λ maksimum = 282 m μ (n/100 HCl);
 ϵ skorygowany 280 m μ (n/100 HCl) — 17.950

Ultrafiolet: λ maksimum = 287.5 m μ (metanol);
 α 287.5 (metanol = 38.0).

Przykład XIV. Biosynteza: 2,6-bis-(dwuetanoloamino)- 4,8- dwupirerdynopirymidopirymidyno jedno- β -D-glikopiranozydu kwasu uronowego.

a) przez szczury:

Szczurom pod narkozą uretanową zakłada się cewnik żółciowy. Następnie wstrzykuje się do żyły ogonowej 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerdynopirymidopirymidynę w roztworze kwasu solnego o wartości pH 3—4, a mianowicie 100 mg/kg wagi szczura i w ciągu 4 godzin odbiera się wydzielinę żółci. Zebraną w ciągu 4 godzin żółć zadaje się równą objętością wody, jak również 4-krotną objętością 0,2 n roztworu buforowego kwasu borowego o wartości pH 10. Całość wyklóca się następnie 5 razy z połową objętości n-butanolu. Połączone fazy butanolu- we odparowuje się do suchości. Suchą pozostałość rozpuszcza się w minimalnej ilości metanolu i wytrąca dużym nadmiarem eteru. Po odwirowaniu i wysuszeniu osadu rozpuszcza się go ponownie w możliwie małej ilości metanolu i adsorbuje się na żelu krzemionkowym. Żel krzemionkowy eluuje się następnie na kolumnie chromatograficznej za pomocą mieszaniny: 3 części eteru i 1 część metanolu przy stopniowym zwiększeniu stężenia metanolu. Przez odparowanie odpowiednich frakcji otrzymuje się zielony, bezpostaciowy proszek, który do analizy przekryształizowuje się z etanolu. Substancja jest identyczna z zsyntetyzowanym w przykładzie XIII 2,6-bis-(dwuetanoloamino)- 4,8-dwupirerdynopirymidopirymidyno jedno- β -D-glikopiranozydem kwasu glikuronowego.

dynopirymidopirymidyno jedno- β -D-glikopiranozydem kwasu glikuronowego.

b) przez króliki:

U królików również zakłada się cewnik żółciowy pod narkozą uretanową. Następnie wstrzykuje się dożylnie 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerdynopirymidopirymidynę, a mianowicie 350—400 mg/kg (w jednogodzinnych odstępach po 100 mg/kg). Całkowitą wydzielinę żółciową odbiera się w ciągu 6 godzin. Dalsza obróbka tej wydzieliny żółciowej w sposób analogiczny do opisanego pod a). Również tutaj produkt końcowy jest identyczny z zsyntetyzowanym w przykładzie XIII 2,6-bis-(dwuetanoloamino)- 4,8-dwupirerdynopirymidopirymidyno-jedno- β -D-glikopiranozydem kwasu uronowego. Wydajność wydzielonego 2,6-bis-(dwuetanoloamino)- 4,8-dwupirerdynopirymidopirymidyno-jedno- β -D-glikopiranozydu kwasu uronowego, licząc na daną ilość 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerdynopirymidopirymidyny wynosi tak jak przy szczurach również przy królikach około 60—70%.

Przykład XV. Ester 2,6-bis-(dwuetanolo)-4,8-dwupirerdynopirymidopirymidyno- (karbo-benzoksyglicyny).

2,5 g (0.005 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerdynopirymidopirymidyny i 5,8 g (około 0.025 mola) estru cyjanometyloвого benzoksyglicyny w 100 ml acetonu ogrzewa się w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu rozpuszczalnika w próżni produkt reakcji pozostaje w postaci lepkiego oleju pomarańczowo zabarwionego, który po kilkutygodniowym staniu krzepnie z utworzeniem kryształów. Ekstrahuje się go metanolem, odsącza, przemycza małą ilością metanolu i suszy.

Wydajność (praktycznie czystej substancji o temperaturze topnienia 150—152°C (wynosi 2,6 g (41% teoretycznej).

Przykład XVI. Ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)- 4,8- dwupirerdynopirymidopirymidynowy kwasu czterohipurowego.

Otrzymywanie z 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8-dwupirerdynopirymidopirymidyny i kwasu hipurowego analogicznie do przykładu VIII, jednakże w dwumetyloformamidzie jako rozpuszczalniku. Wydajność 2,6 g (45% teoretycznej). Do analizy przekryształizowuje się jeden raz z metanolu; pomarańczowo-czerwony mikrokryształiczny proszek, temperatura topnienia 165—167°C.

$C_{60}H_{88}N_{12}O_{12}$ (ciężar cząsteczkowy 1149,3)

Obliczono: C 62.71 H 5.96

Znaleziono: C 62.95 H 6.21

Przykład XVII. Pólester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8- dwupiperydynopirymidopirymidynowy kwasu jednobursztynowego.

Do roztworu ogrzanego do temperatury około 50°C roztworu 2,5 g (0.005 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8- dwupiperydynopirymidopirymidyny w 25 ml chlorku etylenu wkrapla się wolno mieszając roztwór 0,5 g (0.005 mola) bezwodnika kwasu bursztynowego i następnie otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa 15 minut pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu wytrąca się z otrzymanego barwy miodowej klarownego roztworu, surowy pólester kwasu jednobursztynowego w postaci żółtobrunatnego oleju. W celu oddzielenia jeszcze nieprzereagowanych substancji wyjściowych i małych ilości pólestrów kwasu dwu- i trójbursztynowego rozpuszcza się go w małej ilości metanolu, absorbuje na żelu krzemionkowym (Merck, 0.2—0.5 mm) podaje się na kolumnę wypełnioną żelem krzemionkowym i następnie eluuje mieszaniną butanolu i metanolu 1:1. Przez ostrożne odparowanie zebranych frakcji pod próżnią, otrzymuje się pólester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8- dwupiperydynopirymidopirymidynowy kwasu jednobursztynowego w postaci lepkiego oleju barwy miodu. W cienkim warstwowym chromatogramie według Stahla na żelu krzemionkowym G (Merck) z zastosowaniem mieszaniny butanolu i metanolu (1:9) wartość R_f wynosi około 0.6 (plama jasnożółta), w świetle lampy ultrafioletowej niebieskawozielona fluorescencja; substancja wyjściowa posiada wartość R_f 0.8). Na chromatogramie bibułowym (bibuła Schleicher i Schüll Nr 2043 b M, wywoływacz: butanol-kwas octowy lodowaty-woda (4:1:5); górna faza, technika zstępująca (wartość R_f wynosi 0.86) jasnożółta plama, niebieskawozielona fluorescencja; substancja wyjściowa posiada wartość R_f 0.94; pólester kwasu czterobursztynowego daje wartość R_f około 0.40).

Przykład XVIII. Ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8- dwupiperydynopirymidopirymidynowy kwasu jednosiarkowego.

Do roztworu 1,0 g (0.002 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8- dwupiperydynopirymidopirymidyny w 50 ml bezwodnego chlorku etylenu wkrapla się mieszając 1.4 ml (0.02 mola) kwasu chlorosulfonowego. Po kilkudniowym staniu

w temperaturze pokojowej, oddziela się rozpuszczalnik od wytrąconego surowego produktu reakcji przez dekantację i następnie wysuszenie pod próżnią. Pozostały osad rozpuszcza się w małej ilości etanolu i następnie przez dodatek alkoholowego roztworu amoniaku otrzymuje się produkt reakcji w postaci żółtego osadu. Dla dalszego oczyszczenia rozpuszcza się go w rozcieńczonym amoniaku, przez dodanie acetonu usuwa się przede wszystkim części nieorganiczne i po ich oddzieleniu w dalszym ciągu przez ponowny dodatek acetonu wytrąca się sól amoniową kwaśnego estru kwasu siarkowego. Do analizy rozpuszcza się ponownie w rozcieńczonym amoniaku i otrzymuje przez wytrącenie za pomocą lodowatego kwasu octowego produkt reakcji w postaci żółtego mikrokryształicznego osadu. (Postać oselek, nie wykazuje temperatury topnienia do ponad 350°C (Sól wewnętrzna?).)

$C_{24}H_{40}O_7S$ (ciężar cząsteczkowy 584.7)

Obliczono: C 49.30 H 6.90

Znaleziono: C 49.10 H 7.58
48.80 7.56

Przykład XIX. Ester 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8- dwupiperydynopirymidopirymidynowy-cztero-(β -hydroksyetylowy).

Do ogrzanego do temperatury 75°C roztworu 2,5 g (0.005 mola) 2,6-bis-(dwuetanoloamino)-4,8- dwupiperydynopirymidopirymidyny i kilka kropel stężonego kwasu siarkowego w 25 ml dwumetyloformamidu wprowadza się w ciągu 6 godzin słaby strumień tlenu etylenu. Następnie rozpuszczalnik odparowuje się w próżni i przede wszystkim oleisty, jednak prawie krystalicznie krzepnący osad ekstrahuje się małą ilością etanolu, przy czym większa ilość części krystalicznej pozostaje nierozpuszczona (nieprzereagowana substancja wyjściowa). Po odsączeniu pozostały roztwór metylenowy, który obok nieprzereagowanego pirymidopirymidylaminoalkoholu zawiera między innymi poszukiwany eter, adsorbuje się dla dalszego rozdzielania i oczyszczenia na żelu krzemionkowym (Merck, 0.2—0.5 mm), podaje się na wypełnioną żelem krzemionkowym kolumnę chromatograficzną i eluuje się najpierw mieszaniną butanolu i metanolu (1:9), następnie mieszaniną metanolu i dwumetyloformamidu (1:9) a następnie dwumetyloformamidem. Po odparowaniu odpowiednich zebranych frakcji w próżni otrzymuje się żądany eter w postaci lepkiego oleju barwy miodu. Przy cienko warstwowym chromatografowaniu według Stahla na żelu krzemionkowym

G (Merck) przy użyciu mieszaniny butanolu i etanolu (1:9) wartość R_f wynosi 0.06 (jasnożółta plama o żółtozielonej fluorescencji w świetle ultrafioletowym; substancja wyjściowa daje wartość R_f 0.81).

Zastrzeżenia patentowe

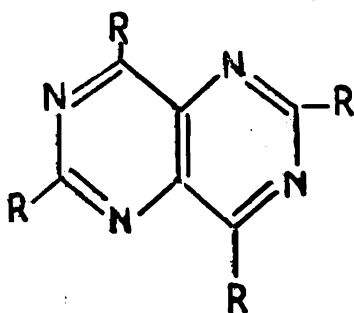
1. Sposób wytwarzania pochodnych pirymido[5,4-d]pirymidyny, znanym tym, że w pochodnej pirymidopirymidyny o ogólnym wzorze 1, w którym podstawniki R oznaczają wodór, ewentualnie podstawioną grupę alkilową, arylową lub aralkilową, chlorowicę, wolną lub podstawioną grupę hydroksylową, wolną lub podstawioną grupę tio-, wolną lub podstawioną grupę aminową, hydrazynową lub guanidynową albo resztę heterocykliczną, przy czym podstawniki mogą być jednakowe

lub różne, jednakże przynajmniej jedna z nich jest grupą zasadową podstawioną przez jedną lub dwie reszty hydroksyalkilowe, poddaje się estryfikacji, eteryfikacji lub acetalowaniu grupy hydroksylowe reszt hydroksyalkilowych.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, otrzymywania glikuronowych pochodnych pirymido[5,4-d]pirymidyny, znanym tym, że produkty wyjściowe o wzorze ogólnym 1 podaje się drogą wstrzykiwań dożylnych zwierzętom, które mogą wydzielać alkohole w postaci estrów kwasu glikuronowego i następnie powstałe pochodne glikuronowe wyodrębnia się z wydzieliny żółciowej.

Dr Karl Thomae G.m.b.H.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



Wzór 1