



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.11.1972 (P. 158800)

Pierwszeństwo: 11.11.1971 dla zastrz. 2
05.10.1972 dla zastrz. 3
Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 30.09.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1975

Kl. 12p,7/01
12p,10/10

MKP C07d 91/52

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórcy wynalazku: Erich Müller, Josef Nickl, Josef Roch, Berthold Narr

Uprawniony z patentu: Dr Karl Thomae GmbH, Biberach n/Riss (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych tiazolo (5,4-d) pirymidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych tiazolo[5,4-d]pirymidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę fenyłową lub niższą grupę alkilową, a R_2 i R_3 są takie same lub różne i oznaczają grupy piperazynowe lub 1,4-diazacykloheptanowe, ewentualnie podstawione w pozycji 4 grupę acylową, karbomoilową, benzyłową, niższą grupę alkilową albo hydroksyalkilową lub też oznaczają grupy morfolinowe, heksahydro-1,4-ketoazepinowe, tiomorfolinowe 1-oksydo-tiomorfolinowe, 1,1-dwuoksydo-tiomorfolinowe, heksahydro-1,4-tiaazepinowe, 1-oksydo-heksahydro-1,4-tiaazepinowe, 1,1-dwuoksydo-heksahydro-1,4-tiaazepinowe, alkanoloaminowe, dwualkanoaminowe, metoksyalkiloalkanoloaminowe, alkiloalkanodioloaminowe, cykloalkiloalkanodioloaminowe, alkanoloalkanodioloaminowe lub alkilenodwuaminowe, przy czym szkielet węglowy we wszystkich tych grupach heterocyklicznych może być podstawiony jedną lub dwoma niższymi grupami alkilowymi.

W zakresie wynalazku wchodzi również wytwarzanie fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne, a mianowicie mają zdolność obniżania ciśnienia krwi oraz przeciwdziałają zakrzepicy.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwa-

2

5 rza się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, jeden z symboli Z_2 i Z_3 oznacza grupę dającą się wymieniać, taką jak atom chlorowca, albo grupę hydroksylową, merkaptę, sulfinylową lub sulfonylową, podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aralkilową zaś drugi z tych symboli oznacza również jedną z wyżej wymienionych grup dających się wymieniać, albo ma już znaczenie podane wyżej dla R_2 lub R_3 , z aminą o ogólnym wzorze 3a lub 3b, w których to wzorach R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie.

10 W zależności od zdolności grup Z_2 lub Z_3 do wymiany, reakcję tę prowadzi się w temperaturze 0—250°C, ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, korzystnie w rozpuszczalniku, takim jak woda, metanol, etanol, aceton, dioksan, eter dwumetylowy glikolu, sulfotlenek dwumetylu, albo w nadmiarze aminy o wzorze 3 ewentualnie pod 15 zwiększonym ciśnieniem. Można jednak prowadzić tę reakcję bez użycia rozpuszczalnika. Jako środki wiążące kwas stosuje się nieorganiczne zasady, np. węglan sodowy lub potasowy, III-rzęd.-butanolan potasowy, albo trzeciorzędowe zasady organiczne, 20 takie jak trójetyloamina lub pirydyna, przy czym aminy te mogą służyć jako rozpuszczalnik.

25 Jeżeli jako produkt wyjściowy stosuje się związek o ogólnym wzorze 2, w którym Z_3 oznacza atom chlorowca, wówczas wymiana tego chlorowca zachodzi już w temperaturze 0°—40°C. Je-

żeli Z_2 i/lub Z_3 oznacza grupę sulfinyłową lub sulfonyłową podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aralkilową, albo Z_2 oznacza atom chlorowca, wówczas reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 100–200°C, a jeżeli Z_2 i/lub Z_3 oznacza grupę hydroksylową lub merkapto, podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aralkilową, wówczas reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 150–250°C.

W celu otrzymania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R_2 i/lub R_3 oznacza grupę piperazynową lub 1,4-dwuazacykloheptanową nie zawierającą podstawnika w pozycji 4, a ewentualnie podstawioną 1 lub 2 niższymi grupami alkilowymi, można prowadzić proces korzystnie w ten sposób, że grupę iminową w związku o ogólnym wzorze 2 i/lub grupę iminową w aminie o wzorze ogólnym 3a lub 3b, zabezpiecza się w czasie reakcji grupą ochronną, np. grupą acylową, jak grupa karboetoksyłowa, formylowa, acetylowa, karbamylowa, benzoyłowa lub toluenosulfonyłowa, grupę ochronną następnie odszczepia się, np. hydrolytycznie w obecności kwasu lub zasady, w temperaturze sięgającej temperatury wrzenia użytego rozpuszczalnika. Odszczepianie grupy acylowej w związkach S-tlenkowych prowadzi się jednak korzystnie drogą hydrolizy, w obecności zasady, takiej jak wodorotlenek potasu.

Jeżeli w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku otrzymuje się związek o ogólnym wzorze 1, zawierający wolną grupę iminową, to związek taki ewentualnie przeprowadza się w odpowiadający mu związek N-acylowy, stosując reakcję z odpowiednim kwasem, w obecności środka odciągającego wodę, takiego jak cykloheksylokarbodiwmina albo z odpowiednim bezwodnikiem lub halogenkiem kwasowym.

Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 można przeprowadzać w ich sole z fizjologicznie dopuszczalnymi kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, takimi jak kwas solny, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, mlekowy, cytrynowy, winowy lub maleinowy.

Związki o wzorze 2, stosowane w procesie według wynalazku jako produkty wyjściowe, są częściowo znane, albo mogą być wytwarzane znanymi sposobami. Tak np. 5,7-dwuchlorowcotiazolo[5,4-d]pirydyny o ogólnym wzorze 2 otrzymuje się przez reakcję odpowiedniego tiazolo[5,4-d]pirymidynodiolu-5,7 z tlenohalogenkiem fosforu w temperaturze podwyższonej, np. 150–200°C [Scott J. Childress i R. L. Mc Kee, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3862–3864 (1951)]. Stosowany jako produkt wyjściowy tiazolo[5,4-d]pirymidynodiol-5,7 otrzymuje się przez ogrzewanie kwasu 2-hydroksy-4,6-dwumerkapto-5-aminobarbiturowego z kwasem mrówkowym lub bezwodnikiem octowym albo bezwodnikiem kwasu benzoowego i następnie utlenianie nadtlenkiem wodoru. Kwas 2-hydroksy-4,6-dwumerkapto-5-aminobarbiturowy otrzymuje się przez reakcję kwasu 5-aminobarbiturowego z pięciosiarczkiem fosforu.

Związek 5-chlorowco-7-aminowy o ogólnym wzorze 2 otrzymuje się np. przez reakcję odpowiedniej 5,7-dwuchlorowcotiazolo[5,4-d]pirymidyny

z odpowiednią aminą w niskiej temperaturze, np. w temperaturze 0–40°C.

Związki 5- lub 7-monochlorowcowy lub 5,7-dwuchlorowcowy o ogólnym wzorze 2 można poddawać działaniu odpowiedniego związku merkaptu lub hydroksylowego, w obecności mocnej zasady, np. alkoholu metalu alkalicznego lub wodoru metalu alkalicznego, przy czym otrzymuje się odpowiednio podstawiony związek merkaptu lub hydroksylowy o ogólnym wzorze 2. Otrzymany, podstawiony związek merkaptu można dalej przeprowadzać drogą utleniania w odpowiedni związek sulfinyłowy lub sulfonyłowy o ogólnym wzorze 2.

Związek 5-amino-7-chlorowcowy o ogólnym wzorze 2 wytwarza się np. przez kwaśne zmydlenie odpowiedniej 5-amino-7-alkoksytiazolo[5,4-d]pirymidyny i następnie reakcję otrzymanego związku 5-amino-7-hydroksylowego z halogenkiem fosforu w podwyższonej temperaturze.

Jak wyżej wspomniano, związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne właściwości farmakologiczne, a mianowicie podawane doustnie są dobrze resorbowane, powodują obniżanie ciśnienia krwi, a w szczególności silnie przeciwdziałają skupianiu się i przyleganiu płytek krwi.

Niżej opisano biologiczne działanie następujących związków:

A = dwuchlorowodorek 5-piperazyno-7-tiomorfolinotiazolo[5,4-d]pirymidyny,

B = dwuchlorowodorek 5-piperazyno-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny,

C = dwuchlorowodorek 5-piperazyno-7-(1,1-dwukoksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny,

D = chlorowodorek 5-dwuetaanolomino-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny.

1. Oznaczanie zdolności hamowania zlepienia się płytek krwi metodą Morrisa.

Po 1 ml preparatu ludzkiej krwi z cytrynianem odmierza się do probówek i dodaje badaną substancję o różnym stężeniu, po czym utrzymuje się w ciągu 10 minut w temperaturze 37°C. Do połowy probówek dodaje się po 1 g perelek szklanych stosowanych do chromatografii gazowej i zamknięte probówki przymocowuje się do tarczy obracającej się dookoła poziomej osi i obraca tarczę w ciągu 1 minuty, powodując dobre zetknięcie się szklanych perelek z krwią. Następnie pozostawia się krew w tych samych rurkach w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, powodując dobre osadzanie się krwinek czerwonych.

Z warstwy osocza ponad krwinkami pobiera się 0,01 ml cieczy, rozcieńcza roztworem stosowanym w badaniach celloskopowych w stosunku 1:8000 i oblicza płytki w celloskopie, oznaczając ilość badanej substancji (ED_{50}), która powoduje zmniejszenie zlepienia się krwinek o 50% w porównaniu z próbami kontrolnymi, w których użyto szklane perełki. Wyniki prób są przedstawione w tabeli w łamie 5.

2. Oznaczanie zespalań się płytek krwi metodą Born i Cross [J. Physiol. 170, 397 (1964)].

Zespalań się płytek krwi bada się w osoczu zdrowych osób, zawierającym duże ilości płytek.

Badana substancja	ED ₅₀ mol/l
A	$4,56 \cdot 10^{-6}$
B	$1,71 \cdot 10^{-7}$
C	$3,43 \cdot 10^{-6}$
D około	$2,5 \cdot 10^{-5}$

Badanie polega na fotometrycznym mierzeniu i rejestrowaniu zmniejszania się optycznej gęstości po dodaniu dwufosforanu adenozy (ADP). Kąt nachylenia krzywej gęstości jest miarą prędkości zespinalania się. Punkt na krzywej, w którym występuje największa przepuszczalność światła służy do obliczania „gęstości optycznej”. Dwufosforan adenozy stosuje się w możliwie małych dawkach, ale tak, aby uzyskać nieodwracalne zespinalanie się. Przed dodaniem ADP osocze utrzymuje się w ciągu 10 minut z różnymi ilościami badanej substancji w temperaturze 37°C. Oznacza się tę ilość substancji (ED₅₀), która najwyższą przepuszczalność światła w osoczu o dużej zawartości płytek zmniejsza o 50% po dodaniu dwufosforanu adenozy.

Wyniki prób są następujące:

Badana substancja	ED ₅₀ ml/l
A	$6,0 \cdot 10^{-6}$
B	$2,82 \cdot 10^{-7}$
C	$3,37 \cdot 10^{-7}$
D	$1,3 \cdot 10^{-6}$

3. Oznaczanie przedłużenia czasu krwawienia.

W celu określenia czasu krwawienia, substancje badane podaje się doustnie bez usypiania myszom w dawkach po 10 mg/kg. Po upływie 1 lub 3 godzin odcina się zwierzętom koniec ogona o długości około 0,5 mm i wypływającą krew zbiera ostrożnie w odstępach 30 sekund na bibułę filtra-cyjną. Liczba otrzymanych kropli krwi jest miarą czasu krwawienia, w porównaniu z odpowiednim czasem u zwierząt, którym nie podano badanego środka.

Do każdej próby stosuje się po 5 zwierząt. Wyniki prób są następujące:

Czas po- miaru od podania środka	Przedłużenie czasu krwawienia w procentach dla badanych substancji			
	A	B	C	D
1 godzina	125	100	108	132
3 godziny	85	58	105	32

4. Obniżanie ciśnienia krwi.

Badania przeprowadza się podając badane substancje kotom dożylnie (vena saphena) po uspianiu ich za pomocą chloralu i uretanu. Oblicza się ilość badanej substancji (ED₂₅) powodującą przeciętnie obniżenie ciśnienia krwi tętniczej o 25%. Wyniki prób są następujące:

Badana substancja	ED ₂₅ m/kg i.v.	Czas działania (minuty)
A	0,28	120
B	0,01	20
C około	1,00	90
D	0,70	120

5. Oznaczanie ostrej toksyczności.

Ostrą toksyczność badanych substancji określa się na myszach, obserwując je w ciągu 14 dni po doustnym podaniu substancji. Wartość LD₅₀ określa się ustalając procentową liczbę zwierząt, które padają w okresie obserwacji przy różnych dawkach [J. Pharmacol. exper. Therap. 96, 99 (1949)]. Wyniki prób są następujące:

Badana substancja	LD ₅₀ mg/kg (doustnie)
A	218
B	300
C	560
D	1000

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Związki o ogólnym wzorze 1 i ich sole można też stosować w kombinacjach z innymi substancjami czynnymi, w postaci zwykłych preparatów leczniczych. Pojedyncza dawka tych związków dla osób dorosłych wynosi 5–100 mg, korzystnie 10–50 mg, a dawka dzienna 100–200 mg.

Sposoby wytwarzania produktów wyjściowych stosowanych w procesie według wynalazku, opisane są przykładowo pod A do F.

A. 5-chloro-7-tiomorfolinotiazolo[5,4-d]pirymidyna

Do zawiesiny 48,3 g 5,7-dwuchlorotiazolu[5,4-d]pirymidyny w 500 ml metanolu dodaje się roztwór 59,5 g wodorowęglanu sodowego w 200 ml wody i mieszając wkrapla w temperaturze pokojowej 29,2 g tiomorfoliny, przy czym powstaje klarowny roztwór. Roztwór ten pozostawia się do krystalizacji, odsącza otrzymane kryształy, przemycza je wodą i po wysuszeniu przekrystalizowuje z benzyny, o temperaturze wrzenia 100–140°C, otrzymując 39,0 g (61% wydajności teoretycznej) 5-chloro-7-tiomorfolinotiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 160–170°C.

B. 5-fenoksy-7-tiomorfolinotiazolo[5,4-d]pirymidyna

5,4 g 5-chloro-7-tiomorfolinotiazolo[5,4-d]pirymidyny, 3,0 g fenolu i 2,8 g III-rzęd. butanolanu potasowego w 15 ml dwumetyloformamidu utrzymuje się w ciągu 6 godzin w stanie wrzenia, po czym chłodzi, dodaje 20 ml wody, odsącza osad, przemycza wodą i etanolem i przekrystalizowuje z toluenu z dodatkiem węgla aktywowanego.

Otrzymuje się 5,0 g (76% wydajności teoretycznej) 5-fenoksy-7-tiomorfolinotiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 166°C.

C. 5-metylomerkaptio-7-tiomorfolinotiazolo[5,4-d]pirymidyna

5,4 g 5-chloro-7-tiomorfolinotiazolo[5,4-d]piry-

midyny dodaje się do roztworu 0,7 g sodu w 25 ml metanolu i 1,5 g merkaptanu metylu (ciekły produkt z butli ciśnieniowej) i mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Następnie chłodzi się, rozcieńcza 25 ml wody, odsącza krystaliczny produkt i przemycza wodą i małą ilością metanolu, po czym przekrystalizowuje z toluenu z dodatkiem węgla aktywowanego, uzupełniając proces krystalizacji przez dodanie trzykrotnej objętości eteru naftowego.

Otrzymuje się 3,5 g (62% wydajności teoretycznej) 5-metylomerkapto-7-tiomorfolinotiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 138,5–141°C. D. 5-metylosulfinylo-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

1,14 g 5-metylomerkapto-7-tiomorfolinotiazolo[5,4-d]pirymidyny miesza się z 20 ml lodowatego kwasu octowego i do otrzymanej zawiesiny dodaje mieszając 1,0 g 30% nadtlenu wodoru. Po upływie 10 minut zachodzi egzotermiczna reakcja i powstaje roztwór o barwie jasnożółtej. Roztwór ten utrzymuje się w ciągu 5 godzin w temperaturze 50°C, po czym dodaje 20 ml etanolu i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml mieszaniny benzenu, etanolu i stężonego wodorotlenku amonu (70:30:3) i chromatografuje na żelu krzemionkowym o ziarnieniu 0,2–0,5 mm, eluując taką samą mieszaniną rozpuszczalników. Frakcje, które w chromatogramie cienkowarstwowym (żel krzemionkowy z barwnikiem fluorescencyjnym i taką samą mieszaniną rozpuszczalników) dają główną plamę mieszaniny reakcyjnej, łączy się i odparowuje, otrzymując 0,95 g (74,8% wydajności teoretycznej) produktu w postaci kryształów o barwie białej i temperaturze topnienia 236–239°C.

E. 5-metylosulfonylo-7-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

568 mg 5-metylomerkapto-7-tiomorfolinotiazolo[5,4-d]pirymidyny miesza się z 20 ml lodowatego kwasu octowego i otrzymaną zawiesinę traktuje 1,13 g 30% nadtlenu wodoru. Po upływie około 10 minut powstaje roztwór o barwie żółtej. Roztwór ten ogrzewa się w temperaturze 70°C w ciągu 15 godzin, otrzymując biały, krystaliczny osad, który po ochłodzeniu odsącza się, przemycza wodą i suszy nad chlorkiem wapnia.

Otrzymuje się 470 mg (87,5% wydajności teoretycznej) produktu, o temperaturze topnienia 298–299°C.

F. 5-tiomorfolino-7-bromotiazolo[5,4-d]pirymidyna

a) 20,5 g 5,7-dwuchlorotiazolo[5,4-d]pirymidyny dodaje się mieszając do roztworu 10,5 g etanolanu potasowego w 500 ml metanolu i w ciągu 1½ godziny ogrzewa do temperatury 50°C. Oddestylowuje się główną ilość metanolu, dodaje lodu i trzykrotnie ekstrahuje chloroformem. Wyciągi suszy się nad siarczanem sodu, przesącza, oddestylowuje rozpuszczalnik i pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny benzyny z octanem etylu (1:1), otrzymując 16,4 g 5-chloro-7-metoksytiazolo[5,4-d]pirymidyny (81,5% wydajności teoretycznej) w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 137–141°C.

b) 16,4 g 5-chloro-7-metoksytiazolo[5,4-d]pirymi-

dyny dodaje się do roztworu 20,5 g tiomorfoliny w 100 ml dioksanu i ogrzewa do temperatury 90°C, przy czym po upływie krótkiego czasu wydzielają się kryształy. Utrzymuje się w temperaturze 90°C w ciągu 5 minut, po czym chłodzi do temperatury pokojowej i wlewa do 1 litra wody.

Odsącza się krystaliczny produkt, suszy go w powietrzu w temperaturze 90°C i przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymuje 17,1 g (80% wydajności teoretycznej) 5-tiomorfolino-7-metoksytiazolo[5,4-d]pirymidyny, w postaci kryształów o barwie beżowej, topniejących w temperaturze 169,5–172,5°C.

c) 16,1 tiomorfolino-7-metoksytiazolo[5,4-d]pirymidyny i 100 ml 20% kwasu solnego ogrzewa się w ciągu ½ godziny do wrzenia, po czym chłodzi i rozcieńcza taką samą objętością wody. Następnie dodaje się octanu sodowego do otrzymania wartości pH 4,0, ekstrahuje chloroformem, z wyciągu oddestylowuje rozpuszczalnik i pozostałość przekrystalizowuje z octanu etylu. Otrzymuje się 5,2 g (34% wydajności teoretycznej) 5-tiomorfolino-7-hydroksytiazolo[5,4-d]pirymidyny w postaci kryształów o barwie kawowej, topniejących z objawami rozkładu w temperaturze 319–324°C.

d) 5,2 g 5-tiomorfolino-7-hydroksytiazolo[5,4-d]pirymidyny traktuje się 40 ml tlenobromku fosforu i mieszając ogrzewa w ciągu 2½ godziny na łaźni olejowej, o temperaturze 130°C. Mieszanina nabiera barwy ciemnobrązowej, prawie czarnej. Następnie oddestylowuje się nadmiar tlenobromku fosforu pod ciśnieniem obniżonym za pomocą pompy wodnej, pozostałość wytrawia chloroformem, wyciąg przesącza się i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny octanu etylu z benzyną o temperaturze wrzenia 60–80°C (1:1), otrzymując 1,7 g (26% wydajności teoretycznej) 5-tiomorfolino-7-bromotiazolo[5,4-d]pirymidyny w postaci kryształów o barwie jasnożółtej, topniejących w temperaturze 185,5–189°C.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. 5-piperazyno-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

19,0 g 5-chloro-7-tiomorfolinotiazolo[5,4-d]pirymidyny dodaje się porcjami do ogrzanego do temperatury 140°C stopu 38,0 g bezwodnej piperazyny, po czym mieszaninę pozostawia się w temperaturze 140°C w ciągu 40 minut i następnie pod ciśnieniem obniżonym za pomocą strumieniowej pompy wodnej usuwa przez sublimację większą część nadmiaru piperazyny, mieszaniną reakcyjną wlewa do wody i wytrząsa z chloroformem. W celu całkowitego usunięcia piperazyny, fazę chloroformową płucze się trzykrotnie wodą, odparowuje do sucha, rozpuszcza w 2n kwasie solnym i odsącza substancje nierozpuszczone. Przesącz traktuje się węglem aktywowanym, ponownie przesącza i z przesączu wytrąca produkt wodorotlenkiem sodowym. Po odsączeniu i przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się wolną zasadę o temperaturze topnienia 161–167°C. Zasadę tę rozpuszcza się w etanolu i wytrąca całkowicie etanolem roztworem kwasu solnego, odsącza, przemycza małą ilością etanolu i eteru i suszy w eksykatorze nad kwasem siarkowym i wodorotlenkiem sodowym. Otrzymuje się

18,4 g (68% wydajności teoretycznej) produktu, którego dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 265–271°C.

Przykład II. 5-piperazyno-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

3,3 g fenoksy-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny dodaje się do ogrzanego do temperatury 140°C stopu 3,5 g bezwodnej piperazyny i pozostawia mieszaninę w tej temperaturze w ciągu 2 godzin, po czym chłodzi, rozpuszcza w 50 ml chloroformu i przepłukuje 5 porcjami po 50 ml wody. Następnie odparowuje się chloroform, pozostałość rozpuszcza w 2n kwasie solnym, odsącza substancje nierozpuszczone i z przesączu uwalnia zasadę przez dodanie wodorotlenku sodowego. Krystaliczny produkt rozpuszcza się w etanolu i do roztworu wkradla eterowy roztwór kwasu solnego, po czym odsącza wytrącony dwuchlorowodorek. Otrzymuje się 2,7 g (68,5% wydajności teoretycznej) produktu, którego dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 265–271°C.

Przykład III. 5-piperazyno-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

a) 2,7 g 5-chloro-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny miesza się z 2,0 g N-karboketyksypiperazyny i 2,0 g trójetyleaminy i w ciągu 30 minut ogrzewa w temperaturze 140°C, po czym chłodzi, dodaje wody, odsącza otrzymane kryształy i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 3,3 g 5-(N'-karboetoksypiperazyno)-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 156–158°C.

b) 394 mg 5-(N'-karboetoksypiperazyno)-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i 800 mg wodorotlenku potasowego w 20 ml izopropanolu utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin, po czym odparowuje izopropanol, dodaje wody i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg suszy się nad siarczanem sodowym, traktuje węglem aktywowanym i przesącza. Z przesączu odparowuje się chloroform, otrzymując 210 mg (65,3% wydajności teoretycznej) produktu w postaci czysto białych kryształów, o temperaturze topnienia 161–166°C.

Przykład IV. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III, z 5-(N'-karboetoksypiperazyno)-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 216–222°C otrzymuje się z wydajnością wynoszącą 50% wydajności teoretycznej 5-piperazyno-7-(1-oksydotiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirydynę, o temperaturze topnienia 194–197°C.

Przykład V. 5-tiomorfolino-7-piperazyno-tiazolo[5,4-d]pirymidynę otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III z 5-tiomorfolino-7-(N'-karboetoksypiperazyno)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 165–167°C. Produkt otrzymuje się z wydajnością wynoszącą 60% wydajności teoretycznej. Dwuchlorowodorek otrzymanej zasady topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 206°C.

Przykład VI. 5-piperazyno-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

200 mg 5-metoksylsulfinylo-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny miesza się z 800 mg

piperazyny i w zamkniętej rurze ogrzewa w ciągu 15 minut w temperaturze 150°C, po czym część nadmiaru piperazyny usuwa się przez sublimację i pozostałość rozpuszcza w 2n kwasie solnym, przesącza, dodaje nieco węgla aktywowanego i za pomocą 2n roztworu wodorotlenku sodowego uwalnia zasadę.

Mieszaninę ekstrahuje się chloroformem, wyciąg suszy nad siarczanem sodowym i przekrystalizowuje z etanolu. Otrzymuje się 184 g (86% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 195–197°C.

Przykład VII. 5-piperazyno-7-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna.

Związek ten otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie VI, stosując 2,0 g 5-metylosulfonylo-7-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 298–299°C i piperazynę. Otrzymuje się 1,56 g (77% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 205–207°C.

Przykład VIII. 5-piperazyno-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten otrzymuje się sposobem opisanym w przykładzie I, przez reakcję 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 261–266°C z piperazyną. Wydajność produktu wynosi 55% wydajności teoretycznej. Produkt topnieje w temperaturze 194–197°C, a jego dwuchlorowodorek w temperaturze 257–261°C.

Przykład IX. 5-piperazyno-7-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się w sposób opisany w przykładzie I z 5-chloro-7-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 274–276°C i piperazyną. Wydajność produktu wynosi 44% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 205–207°C.

Przykład X. 5-tiomorfolino-7-piperazyno-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

317 mg 5-tiomorfolino-7-bromotiazolo[5,4-d]pirymidyny rozpuszcza się w 5 ml chloroformu i w temperaturze pokojowej miesza z 700 mg bezwodnej piperazyny. Po upływie 1/2 godziny oddestylowuje się rozpuszczalnik, pozostałość miesza z 10 ml wody i odsącza wytrąconą surową zasadę. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 195 mg (61% wydajności teoretycznej) 5-tiomorfolino-7-piperazynotiazolo[5,4-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 159–162°C.

Przykład XI. 5-(1-oksydo-tiomorfolino)-7-(N'-karboetoksypiperazyno)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się w sposób opisany w przykładzie III z 5-chloro-7-(N'-karboetoksypiperazyno)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 184–187°C i S-tlenku tiomorfoliny. Wydajność procesu wynosi 69,7% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 281–283°C.

Przykład XII. 5-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-7-(N'-karboetoksypiperazyno)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się w sposób opisany w przykładzie III z 5-chloro-7-(N'-karboetoksypiperazyno)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 184–187°C i S-tlenku tiomorfoliny. Wydajność procesu wynosi 69,7% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 281–283°C.

zyna)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 184—187°C i S,S-dwutlenku tiomorfoliny. Wydajność wynosi 77% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 253—254°C.

Przykład XIII. Chlorowodorek 5-(1,1-dwuoksydo - tiomorfolino)-7-piperazyno-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

3,0 g 5-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-7-(N'-karboetoksypiperazyno)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i 100 ml stężonego kwasu solnego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin, po czym oddestylowuje całkowicie kwas solny i pozostałość przekształca w 75% etanolu z dodatkiem węgla drzewnego. Otrzymuje się monochlorowodorek 5-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-7-piperazyno-tiazolo[5,4-d]pirymidyny w postaci kryształów o barwie białej. Produkt suszy się w eksyktorze nad stężonym kwasem siarkowym i wodorotlenkiem potasowym. Otrzymuje się 1,9 g (69% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 305—308°C.

Przykład XIV. 5-(N'-p-toluenosulfonylopiperazyno)-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie III z 5-chloro-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 169—170°C i N-p-toluenosulfonylopiperazyny. Wydajność wynosi 65% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 230°C.

Przykład XV. 5-(N'-p-toluenosulfonylopiperazyno)-7-(1-oksydo - tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie III z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 261—266°C i N-p-toluenosulfonylopiperazyny. Wydajność wynosi 73% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 237—240°C.

Przykład XVI. 5-piperazyno-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten otrzymuje się w sposób opisany w przykładzie XIII utrzymując 5-(N'-p-toluenosulfonylopiperazyno) - 7 - tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidynę ze stężonym kwasem solnym w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 godzin. Wydajność procesu wynosi 16,5% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 161—167°C.

Przykład XVII. 5-(N'-benzoiopiperazyno)-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie III z 5-chloro-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 169—170°C i N-benzoiopiperazyny. Wydajność wynosi 82% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 198—200°C.

Przykład XVIII. Dwuchlorowodorek 5-piperazyno-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie XIII, przez ogrzewanie 5-(N'-benzoiopiperazyno)-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny ze stężonym kwasem solnym. Wydajność wynosi 78% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 266—270°C.

Przykład XIX. 5-(N'-acetylopiperazyno)-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie III, z 5-chloro-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i N-acetylopiperazyny. Wydajność stanowi 74% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 183—186°C.

Przykład XX. Dwuchlorowodorek 5-piperazyno-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się w sposób opisany w przykładzie XIII z 5-(N'-acetylopiperazyno)-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny przez ogrzewanie jej ze stężonym kwasem solnym. Wydajność stanowi 82% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 265—271°C.

Przykład XXI. 5-(N'-benzoiopiperazyno)-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie III z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 261—266°C i N-benzoiopiperazyny. Wydajność wynosi 51% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 174—176°C.

Przykład XXII. 5-(N'-acetylopiperazyno)-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna, o temperaturze topnienia 261—266°C i N-acetylopiperazyny w sposób opisany w przykładzie III. Wydajność wynosi 66% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 230—236°C.

Przykład XXIII. 5-(N'-benzylpiperazyno)-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się jak w przykładzie I z 5-chloro-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 169—170°C i N-benzylpiperazyny. Wydajność wynosi 80% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 133—136°C.

Przykład XXIV. 5-(N'-benzylpiperazyno)-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 261—266°C i N-benzylpiperazyny, jak opisano w przykładzie I. Wydajność wynosi 90% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 173—174°C.

Przykład XXV. 5-(N'-benzylpiperazyno)-7-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino) - tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 274—276°C i N-benzylpiperazyny, w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 98% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 203—205°C.

Przykład XXVI. 5-(N'-metylopiperazyno)-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i N-metylopiperazyny jak w przykładzie I. Wydajność wynosi 86% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 252—254°C.

Przykład XXVII. 5-(N'-metylopiperazyno)-7-

-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d] pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i N-metylopiperazyny jak w przykładzie I. Wydajność wynosi 75% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 118—120°C.

Przykład XXVIII. 5-(N'-hydroksyetylopiperazyno)-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 261—266°C i N-hydroksyetylopiperazyny w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 52% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 182—285°C.

Przykład XXIX. Dwuchlorowodorek 5-(N'-hydroksyetylopiperazyno)-7-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny.

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 274—276°C i N-hydroksyetylopiperazyny w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 49% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 297—299°C.

Przykład XXX. Chlorowodorek 5-dwuetanoloamino-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 169—170°C i dwuetanoloaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 68% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 197—199°C.

Przykład XXXI. 5-dwuetanoloamino-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i dwuetanoloaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 48% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 168—170°C.

Przykład XXXII. 5-dwuetanoloamino-7-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 274—276°C i dwuetanoloaminy, w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 69% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 146—148°C.

Przykład XXXIII. Dwuchlorowodorek 5-piperazyno-7-(heksahydro-1,4-tiaazepino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(heksahydro-1,4-tiaazepino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 117—119°C i piperazyny, w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 82% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 207—217°C.

Przykład XXXIV. Dwuchlorowodorek 5-piperazyno-7-(2-metylotiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5,7-dwuchlorotia-

zolo[5,4-d]pirymidyny i 2-metylotiomorfoliny w sposób analogiczny do opisanego pod A i następnie reakcję z piperazyną jak w przykładzie I. Wydajność wynosi 45% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 205—238°C.

Przykład XXXV. Dwuchlorowodorek 5-(heksahydro-1,4-dwuazepino)-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i heksahydro-1,4-dwuazepiny w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 87% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 256—260°C.

Przykład XXXVI. Chlorowodorek 5,7-dwu-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 261—266°C i S-tlenku tiomorfoliny, w sposób opisany w przykładzie I. Wydajność wynosi 40% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 239—240°C.

Przykład XXXVII. 5,7-dwu-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1,1-dwuoksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i 1,1-dwutlenku tiomorfoliny w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 44% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 282—284°C.

Przykład XXXVIII. Dwuchlorowodorek 2-metylo-5-piperazyno-7-tiomorfolinotiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 2-metylo-5-chloro-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 166°C i piperazyny, w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 44% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 268—270°C.

Przykład XXXIX. 2-metylo-5-piperazyno-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 2-metylo-5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 218—220°C i piperazyny, w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 68% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 220—202°C.

Przykład XL. 2-fenilo-5-piperazyno-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 2-fenilo-5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 268—273°C i piperazyny, w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 66% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 240—244°C.

Przykład XLI. Chlorowodorek 5-piperazyno-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 2-fenilo-5-chloro-7-lino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 160—161°C i piperazyny w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność

wynosi 48% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 242–243°C.

Przykład XLII. Chlorowodorek 5-(N'-metylopiperazyno)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 160–161°C i N-metylopiperazyny w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 69% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 252–255°C.

Przykład XLIII. Dwuchlorowodorek 5-morfolino-7-(N'-metylopiperazyno)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(N'-metylopiperazyno)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny (topnieje z rozkładem w temperaturze 285–320°C) i morfoliny w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 69% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 261–267°C.

Przykład XLIV. Dwuchlorowodorek 5-(β-aminoetylo)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 160–161°C i etylenodwuaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 24% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 252–255°C.

Przykład XLV. Dwuchlorowodorek 5-(N'-hydroksyetylopiperazyno)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 160–161°C i N-hydroksyetylopiperazyny w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 61% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 252–255°C.

Przykład XLVI. Chlorowodorek 5-(N-metylo-N-4-hydroksybutyloamino)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 160–161°C i N-metylo-4-hydroksybutyloaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 57% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 216–218°C.

Przykład XLVII. Chlorowodorek 5-(N-etylo-N-3-hydroksypropyloamino)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 160–161°C i N-etylo-3-hydroksypropyloaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 24% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 196–201°C.

Przykład XLVIII. Chlorowodorek 5-(N-metylo-N-2-hydroksyetyloamino)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 160–161°C i N-metyloetanoloaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydaj-

ność wynosi 43% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 218–224°C.

Przykład XLIX. Chlorowodorek 5-(N-2-hydroksyetylo-N-5-hydroksypentyloamino)-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 160–161°C i N-(2-hydroksyetylo)-5-hydroksypentyloaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 45% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 196–206°C.

Przykład L. Chlorowodorek 5-dwuetanoloamino-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 160–161°C i dwuetanoloaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 42% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 200–205°C.

Przykład LI. Chlorowodorek 5-bis-(3-hydroksypropylo)-amino-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 160–161°C i dwupropanoloaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 39% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 201–203°C.

Przykład LII. Dwuchlorowodorek 2-fenyl-5-piperazyno-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 2-fenyl-5-chloro-7-morfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 231–236°C i piperazyny, w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 65% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 303–306°C.

Przykład LIII. Trójklorowodorek 5,7-bis-(N'-metylopiperazyno)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(N'-metylopiperazyno)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, która topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 285–320°C i N-metylopiperazyny, w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I. Wydajność wynosi 45% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje w temperaturze 305–306°C.

Przykład LIV. Dwuchlorowodorek 5-(1-oksydo-tiomorfolino)-7-piperazyno-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-(1-oksydo-tiomorfolino)-7-(N'-karboetoksypiperazyno)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny, o temperaturze topnienia 261–263°C, w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie IV. Wydajność wynosi 41% wydajności teoretycznej, a produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 235°C.

Przykład LV. Chlorowodorek 5,7-dwu-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

10,2 g 5,7-dwuchloro-tiazolo[5,4-d]pirymidyny miesza się z 26,4 g S-tlenku tiomorfoliny i w ciągu 15 minut ogrzewa w temperaturze 150°C, po czym chłodzi, rozpuszcza w wodzie alkaliczuje wodorotlenkiem sodowym i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg przemywa się małą ilością wody, traktuje węglem aktywowanym, przesącza i odparowuje.

Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Roztwór wolnej zasady w metanolu traktuje się metanolem w roztworze kwasu solnego, odsącza wytrącony chlorowodorek i suszy w eksykatorze próżniowym nad stężonym kwasem siarkowym. Otrzymuje się 14,9 g (74% wydajności teoretycznej) produktu w postaci kryształów o barwie białej, topniejących w temperaturze 239–240°C.

Przykład LVI. 5-piperazyno-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

0,60 g 5-formylopiiperazyno-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny traktuje się roztworem 1,0 g wodorotlenku potasu w 20 ml izopropanolu i w ciągu 4 godzin miesza w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik w wyparce obrotowej. Pozostałość traktuje się 5 ml wody i ekstrahuje mieszaniną chloroformu z etanolem (1:1). Wyciąg suszy się nad siarczanem sodowym, odparowuje, pozostałość rozpuszcza w małej ilości metanolu i traktuje alkoholowym roztworem kwasu solnego aż do otrzymania kwaśnego odczynu. Po dodaniu małej ilości eteru otrzymuje się krystaliczny produkt o barwie białej. Produkt odsącza się i suszy, otrzymując 0,56 g (73% wydajności teoretycznej) dwuchlorowodoru, o temperaturze topnienia 257–259°C.

Przykład LVII. Chlorowodorek 5-dwu-(3-hydroksypropylo) - amino-7-(1-oksydo - tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

5,7 g 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i 5,4 g dwupropanoloaminy ogrzewa się w ciągu 20 minut w temperaturze 140°C, po czym wlewa do 20 ml wody i odsącza otrzymane kryształy i przekrystalizowuje z metanolu. Produkt rozpuszcza się następnie w gorącym metanolu, traktuje metanolem roztworem kwasu solnego, chłodzi i odsącza otrzymany monochlorowodorek, przemywa małą ilością metanolu i suszy w powietrzu. Otrzymuje się 5,2 g (63% wydajności teoretycznej) produktu, o temperaturze topnienia 223–225°C.

Przykład LVIII. Chlorowodorek 5-morfolino-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i morfoliny w sposób opisany w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 239–241°C.

Przykład LIX. Chlorowodorek 5-tiomorfolino-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i tiomorfoliny w sposób opisany w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 214–216°C.

Przykład LX. Chlorowodorek 5-etanolamino-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i etanolaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 244–246°C.

Przykład LXI. Chlorowodorek 5-metyloetanolamino-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i metyletanolaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 233–235°C.

Przykład LXII. Chlorowodorek 5-bis-(2-hydroksypropylo) - amino-7-(1-oksydo - tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i dwuizopropanoloaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 235–238°C.

Przykład LXIII. Dwuchlorowodorek 5-(2-aminoetylo)-amino-7-(1-oksydo - tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i etylenodwuaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 251–253°C.

Przykład LXIV. Chlorowodorek 2-[etylo-(4-hydroksybutylo)-amino]-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i etylobutanolaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 219–221°C.

Przykład LXV. Chlorowodorek 5-(hydroksyetylo)metoksyetyloamino)-7-(1-oksydo - tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i metoksyetyloetanolaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 224–226°C.

Przykład LXVI. 5-(3-metoksypropylo)hydroksyetyloamino)-7-(1-oksydo - tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i 3-metoksypropyloetanolaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 222–224°C.

Przykład LXVII. 5-(3-hydroksypropylo)hydroksyetyloamino)-7-(1-oksydo - tiomorfolino) - tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 226–228°C.

Przykład LXVIII. Chlorowodorek 5-(hydroksyetylo-5-hydroksypentyloamino)-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i 5-hydroksypentyloetanolaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 221–223°C.

Przykład LXIX. Chlorowodorek 5-(hydroksyetylo-6-hydroksyheksyloamino)-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksydo-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i 6-hy-

droksoheksyloetanolaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 216–218°C.

Przykład LXX. Chlorowodorek 5-(metylo-2,3-dwuhydroksypropyloamino)-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i metylo-2,3-dwuhydroksypropyloaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 235–237°C.

Przykład LXXI. 5-(cykloheksylo-2,3-dwuhydroksypropyloamino)-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-tleno-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i cykloheksylo-2,3-dwuhydroksypropyloaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 221–222°C.

Przykład LXXII. 5-(6-hydroksoheksylo)-2,3-dwuhydroksypropyloamino)-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i 6-hydroksoheksylo-2,3-dwuhydroksypropyloaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 222–224°C.

Przykład LXXIII. Chlorowodorek 5-(3-hydroksypropylo-2,3-dwuhydroksypropyloamino)-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i 3-hydroksypropylo-2,3-dwuhydroksypropyloaminy w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Temperatura topnienia produktu 217–220°C.

Przykład LXXIV. Dwuchlorowodorek 5-(2,6-dwumetylopiperazyno)-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i 2,6-dwumetylopiperazyny w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 240–255°C.

Przykład LXXV. Dwuchlorowodorek 5-(2,3-dwumetylopiperazyno)-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i 2,5-dwumetylopiperazyny w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 212–213°C.

Przykład LXXVI. 5-N-karbamidopiperazyno-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z dwuchlorowodoru 5-piperazyno-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i cyjanianu potasowego w wodnym roztworze. Produkt topnieje w temperaturze 261–264°C.

Przykład LXXVII. 5-N-formylopiperazyno-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-tiomorfolino-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i monofomylopiperazyny w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie LVII. Produkt topnieje w temperaturze 207–209°C.

Przykład LXXVIII. 5-N-formylopiperazyno-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyna

Związek ten wytwarza się z 5-chloro-7-(1-oksido-tiomorfolino)-tiazolo[5,4-d]pirymidyny i monofomylopiperazyny w sposób analogiczny do przykładu LVII. Produkt topnieje w temperaturze 235–238°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych tiazolo[5,4-d]pirymidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę fenyłową lub niższą grupę alkilową, R_2 i R_3 są takie same lub różne i oznaczają grupy piperazynowe lub 1,4-diazacykloheptanowe, ewentualnie podstawione w pozycji 4 grupą acylową, karbamylową, benzyłową, niższą grupą alkilową lub hydroksyalkilową lub też oznaczają grupy morfolinowe, heksahydro-1,4-ketoazepinowe, tiomorfolinowe, 1-oksido-tiomorfolinowe, 1,1-dwuoksido-tiomorfolinowe, heksahydro-1,4-tiaazepinowe, 1-oksido-heksahydro-1,4-tiaazepinowe, 1,1-dwuoksido-heksahydro-1,4-tiaazepinowe, alkanoloaminowe, dwualkanoloaminowe, metoksyalkilo-alkanoloaminowe, alkilo-alkanoloaminowe, cykloalkilo-alkanodioloaminowe, alkanolo-alkanodioloaminowe lub alkilenodwuaminowe, przy czym szkielet węglowy we wszystkich tych grupach heterocyklicznych może być podstawiony jedną lub dwoma niższymi grupami alkilowymi, jak również soli tych związków z fizjologicznie dopuszczalnymi nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a jeden z symboli Z_2 i Z_3 oznacza grupę dającą się wymieniać, taką jak atom chlorowca albo grupę hydroksylową, merkaptę, sulfinyłową lub sulfonyłową, podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aralkilową, zaś drugi z tych symboli oznacza również jedną z wyżej wymienionych grup dających się wymieniać albo ma już znaczenie podane wyżej dla R_2 lub R_3 , poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3a lub 3b, w których to wzorach R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, po czym, jeżeli grupa iminowa w użytym do reakcji związku o wzorze 2 i/lub związku o wzorze 3a albo 3b była chroniona grupą zabezpieczającą, grupę tę w otrzymanym związku o wzorze 1 odszczepia się, i jeżeli w otrzymanym związku o wzorze ogólnym 1 znajduje się wolna grupa iminowa, wówczas grupę tę ewentualnie acyluje się i/lub przeprowadza w sól z fizjologicznie dopuszczalnym kwasem nieorganicznym lub organicznym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako produkty wyjściowe stosuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę fenyłową lub niższą grupę alkilową, jeden z symboli Z_2 lub Z_3 oznacza grupę dającą się wymienić, taką jak atom chlorowca, podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aralkilową, grupą hydroksylową, merkaptę, sulfinyłową lub sulfonyłową, a drugi z symboli Z_2 lub Z_3 oznacza również jedną z wyżej wymienionych grup dających się wymienić albo ma już znaczenie podane niżej dla R_2 lub R_3 , oraz związek o wzorze

3a lub 3b, w których to wzorach R_2 i R_3 są takie same lub różne i oznaczają grupy piperazynowe lub 1,4-dwuazacykloheptanowe ewentualnie podstawione w pozycji 4 grupą acylową, karbamylową, benzylową, niższą grupą alkilową lub niższą grupą hydroksyalkilową lub też oznaczają grupy morfolinowe, heksahydro-1,4-ketoazepinowe, tiomorfolinowe, 1-oksydo-tiomorfolinowe, 1,1-dwuoksydo-tiomorfolinowe, heksahydro-1,4-tiaazepinowe, 1-oksydo-heksahydro-1,4-tiaazepinowe, 1,1-dwuoksydo-heksahydro-1,4-tiaazepinowe, dwualkanoloaminowe lub alkilenodwuaminowe, przy czym wszystkie wyżej wymienione heterocykliczne grupy w szkieletcie węglowym mogą być podstawione jedną lub dwoma niższymi grupami alkilowymi.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako produkty wyjściowe stosuje się związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 oznacza atom wodoru, jeden z symboli Z_2 lub Z_3 oznacza grupę dającą się wymienić taką jak atom chlorowca, grupę hydroksylową, merkaptę, sulfinylową lub sulfonylową, a drugi z tych symboli Z_2 lub Z_3 oznacza również jedną z wyżej wymienionych grup dających się wymienić lub już ma znaczenie podane niżej dla R_2 lub R_3 oraz związek o wzorze ogólnym 3a lub 3b, w których to wzorach R_2 oznacza grupę morfolinową, tiomorfolinową, 3,5-dwumetylo-piperazynową, 2,5-dwumetylopiperazynową, N-karbamylopiperazynową lub N-formylo-piperazynową lub alkanoloaminową, dwualkanoloaminową, alkilo-alkanoloaminową, aminoetyloaminową, metoksyalkilo-alkanoloaminową, alkilo-alk-

kandioloaminową, alkanolo-alkandioloaminową lub cykloalkilo-alkandioloaminową i R_3 oznacza grupę tiomorfolinową lub 1-oksydo-tiomorfolinową.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku rozpuszczalnika.

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

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku gdy stosuje się związek o wzorze 2, w którym Z_3 oznacza atom chlorowca, reakcję prowadzi się w temperaturze 0–40°C.

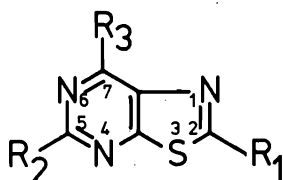
7. Sposób według zastrz. 1 albo 2 albo 3, **znamienny tym**, że w przypadku, gdy stosuje się związek o wzorze 2, w którym Z_2 i/lub Z_3 oznacza grupę sulfinylową lub sulfonylową podstawioną grupę alkilową, arylową lub aralkilową, albo gdy Z_2 oznacza atom chlorowca, reakcję prowadzi się w temperaturze 100–200°C.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku, gdy stosuje się związek o wzorze 2, w którym Z_2 i/lub Z_3 oznacza grupę hydroksylową lub merkaptę podstawioną grupą alkilową, arylową lub aralkilową, reakcję prowadzi się w temperaturze 150–250°C.

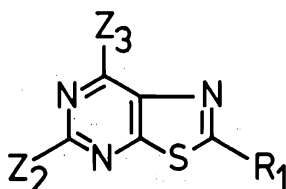
9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako grupę ochronną stosuje się grupę acylową, taką jak grupa formylova, acetylowa, benzoylowa lub karboetoksylova i po przeprowadzeniu reakcji grupę tę odszczepia się hydrolitycznie.

CZYTELNIKA

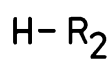
Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej



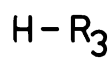
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3a



Wzór 3b

