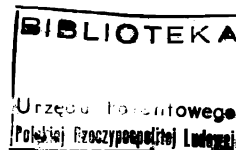




Cotd 51/60



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIIS PATENTOWY

Nr 44237

Kl. 12 p, 7/01

Dr Karl Thomae G. m. b. H.*)

Biberach/Riss, Niemiecka Republika Federalna

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirymido-[5,4-d]-pirymidyny o działaniu terapeutycznym

Patent trwa od dnia 9 stycznia 1959 r.

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych pirymido-[5,4-d]-pirymidyny o działaniu terapeutycznym o ogólnym wzorze (1), w którym dwie do czterech z reszt R_5 — R_8 , które mogą być równe lub różne, oznaczają wolną grupę aminową, grupę aminową jednopodstawioną, grupę aminową dwupodstawioną, pierścień heterocykliczny zawierający azot połączony z częsteczką pirymido-pirymidynową poprzez atom azotu, lub ewentualnie podstawioną resztę guanidynową lub hydrazynową, a pozostałe reszty od 0 do 2, które mogą również być równe lub różne między sobą, oznaczają wodór ewentualnie podstawioną resztę alkilową, aralkilową lub aryłową, atom chlorowca lub wolną lub podstawioną grupę wodorotlenową lub tiogrupę. Związki te wytwarza się według wynalazku w ten sposób, że związki

o ogólnym wzorze (2), w którym 1 — 4 z podstawników R_1 — R_4 oznacza atom chlorowca, a pozostałe od 0 do 3 reszty R_1 — R_4 mogą być takie same lub różne i oznaczają wodór, ewentualnie podstawioną resztę alkilową, aralkilową lub aryłową, wolną lub podstawioną resztę wodorotlenową, grupę tak zwaną guanidynową lub hydrazynową lub wolną grupę aminową, grupę aminową jednopodstawioną, grupę aminową dwupodstawioną lub zawierający azot pierścień heterocykliczny, który jest połączony z częsteczką pirymidopirymidynową poprzez azot, poddaje się reakcji ze związkami o ogólnym wzorze (3), przy czym R oznacza wolną lub podstawioną hydrazynową wodorotlenową grupę tio, guanidynową lub resztę hydrazynową lub wolną grupę aminową, grupę aminową jedno- lub dwupodstawioną, której atom azotu może również stanowić człon pierścienia heterocyklicznego, a Me oznacza wodór lub jednowartościowy kation, przy czym reakcję prowadzi się chłodząc układ lub ogrzewając do

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są prof. dr F. G. Fischer dr Josef Roch i dr August Kottler.

temperatury około 250°C w obecności środka wiążącego kwas, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika i (lub) przyspieszacza reakcji oraz ewentualnie pod ciśnieniem, zaś otrzymane produkty reakcji przeprowadza się ewentualnie w ich kwaśne sole addycyjne.

Otrzymane sposobem według wynalazku pirymido-[5,4-d]-pirymidyny wywodzą się z nowego rodzaju dwucyklicznego układu heteropierścieniowego, który określa się jako homoparynę. Ten układ heteropierścieniowy posiada wzór (4).

Stosowaną jako substancję wyjściową pirymidopirymidynę, o wzorze (2), otrzymuje się w znany sposób, na przykład przez chlorowcowanie odpowiedniej oksypirymidopirymidyny lub przez zamknięcie pierścienia odpowiedniego składnika reakcji.

Wprowadzenie chlorowca do oksypirymidopirymidyny przeprowadza się na przykład według niemieckiego opisu patentowego nr 845940. Korzystny wynik daje ogrzewanie z nieorganicznymi haloidkami kwasu, przede wszystkim haloidkami fosforowymi, jak tlenochlorek fosforu i pięciochlorek fosforu. Jako przykłady otrzymanych na tej drodze chlorowcopochodnych pirymidopirymidyny można wymienić: 2, 4, 6, 8-czterochloropirymidopirymidynę, 4, 6, 8-trójkchloropirymidopirymidynę, 4, 6, 8-trójkchloro-2-tiopirymidopirymidynę, 4-metylotio-2, 4-dwuchloropirymidopirymidynę. Chlorowcowanie pochodnych pirymidopirymidyny zawierających jeszcze dający się podstawić wodór można przeprowadzić działaniem wolnych chlorowców lub związków oddających chlorowiec, na przykład N-chlorowcobursztynimidu w obojętnym rozpuszczalniku. Jest również możliwe otrzymanie chlorowcopodstawionych pochodnych pirymidopirymidyny przez zamknięcie pierścienia mianowicie, przez reakcję chlorowcowanego w pierścieniu, podstawionego w położeniu 5 kwasu pirymidyno- (4)-karoboksyłowego ze składnikiem reakcji prowadzącym do utworzenia układu pirymidopirymidynowego.

Pośród substancji wyjściowych o wzorze ogólnym (2) można wymienić na przykład 6-chloro- 4, 8-dwuoksyprymidopirymidynę, 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwuaminopirymidopirymidynę, 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwuamilinopirymidopirymidynę, 6-chloro-4, 8-dwusemikarbazydopirymidopirymidynę, 6-chloro-2-tio-4, 8-dwumerfolinopirymidopirymidynę, 2, 6 - dwuchloro - 4,

8-dwufenyloksypirymidopirymidynę, 2, 6-dwuchloro - 4, 8 - dwufenylopiromidopirymidynę, 6-metylotio-2, 4-dwuchloropirymidopirymidynę, 4, 6, 8 - trójkchloro - 2 - tiopirymidopirymidynę, 6-chloro-4, 8-dwujodopirymidopirymidynę, 4, 6, 8-trójkchloropirymidopirymidynę, 2, 4, 6, 8-czterochloropirymidopirymidynę.

Jako przykład związków o ogólnym wzorze (3), które nadają się do reakcji wymiany z chlorowcopochodnymi pirymidopirymidyny można wymienić między innymi następujące: wodorotlenki alkaliów, alkohole, ewentualnie alkoholany, fenole lub fenolany alkaliów, amoniak, pierwszorzędowe lub drugorzędowe aminy, guanidynę, hydrazynę, aminoalkohole, kwaśne siarczki alkaliów, merkaptany, tiofenole, ewentualnie tiofenolany, morfoline, piperydine.

Wymiana chlorowca przez wodór zachodzi pod działaniem czynników redukujących, na przykład czterojodku dwufosforu kwasu jodowodorowego lub katalitycznie aktywowanego wodoru. Chlorowcowanie zachodzi również łatwo, gdy na przykład chloropirymidopirymidynę przeprowadza się w odpowiednie połączenia jodowe działaniem jodku sodowego w acetonie jako rozpuszczalniku.

W wielu przypadkach celowe jest pracować z dodatkiem środków wiążących kwasy takich, jak wodorotlenek alkaliczny, węglan alkaliczny lub trzeciorzędowe aminy, lub w danym przypadku z nadmiarem składnika reakcyjnego, o wzorze (3), jeżeli tylko jest on przydatny jako środek wiążący kwas.

Reakcja może zachodzić w nieobecności lub obecności obojętnych dla reakcji rozpuszczalników lub środków rozcieńczających, jak na przykład acetonu, dioksanu, benzenu, ksylenu lub dwumetyloformamidu, ewentualnie i pod ciśnieniem. Woda i alkohole, przede wszystkim w nieobecności alkaliów i w niższych temperaturach mogą być również stosowane jako rozpuszczalniki i środki rozcieńczające, gdyż w tych warunkach praktycznie biorąc, nie reagują z chlorowcopodstawionymi pirymidopirymidynami. Również drugi składnik reakcji, o wzorze (3), który w warunkach reakcji jest w stanie ciekłym, może być w razie potrzeby zastosowany w nadmiarze jako rozpuszczalnik lub środek rozcieńczający.

Reakcję prowadzi się, stosując chłodzenie lub ogrzewanie, w podwyższonej temperaturze do

około 250°C. Ewentualnie jako przyspieszacz reakcji dodaje się na przykład miedź, albo sole miedzi, mocne kwasy nieorganiczne lub katalizatory typu Friedel-Crafts'a.

Gdy w podanym wyżej wzorze (2) przynajmniej dwa podstawniki R_1 — R_4 oznaczają chlorowiec, wspomniane reakcje można również przeprowadzać stopniowo. Podczas gdy na przykład w niższych temperaturach (w temperaturze pokojowej lub przy ochłodzeniu) chlorowiec ulega wymianie głównie w położeniu 4 i 8, w temperaturach wyższych (na przykład 150—200°C), można wszystkie jeszcze obecne atomy chlorowca, także te w położeniu 2 i 6, zastąpić innymi grupami. W ten sposób można otrzymać mieszaninę podstawionych związków pochodnych pirymido-[5, 4-d]-pirymidyny.

Przy pewnych pochodnych chlorowcowych można reakcję ze związkami, o wzorze (3) również tak prowadzić, że nie tylko chlorowiec, lecz także inne podstawniki, na przykład grupy hydroksylowe, podstawione grupy hydroksylowe, grupy aminowe lub podstawione grupy aminowe, ulegają wymianie na resztę R reagenta, o wzorze (3). Tak udaje się na przykład przekształcić 2,6-dwuchloro-4,8-dwuoksypirymidopirymidynę, 2,6-dwuchloro-4,8-dwuaminopirymidopirymidynę i 2,6-dwuchloro-4,8-dwupirerydynopirymidopirymidynę na drodze reakcji wymiany z aniliną w 2, 4, 6, 8-czteroanilinopirymidopirymidynę.

Przykład I. Różne 2,6-dwuchloro-4,8-dwuaminopirymidopirymidyny, z czterochloropirymidopirymidyny i odpowiednich amin, w temperaturze pokojowej.

2,6-dwuchloro-4,8-dwu- (N-oksyetyloanilino)-pirymidopirymidyna.

Do roztworu 5.4 g (0.02 mola) 2, 4, 6, 8-czterochloropirymidopirymidyny w 50 ml suchego dioksanu wlewa się mieszając 10.9 g (0.08 mola) N-oksyetyloaniliny (rozpuszczonej w 15 ml dioksanu). Przy słabym wywiązywaniu się ciepła oddziela się szybko żółtawy, krystaliczny osad, składający się oczywiście głównie z chlorowodoru oksyetyloaniliny. Przez dodanie do otrzymanej zawiesiny 200 ml wody wytrąca się ostatecznie przy równoczesnym rozpuszczaniu się chlorowodoru, 2,6-dwuchloro-4,8-dwu (N-oksyetyloanilino)-pirymidopirymidyna, jako żółty, początkowo nieco lepki, jednak szybko krzepnący osad. Wydajność 8.1 g (86% wydajności teoretycznej). Do analizy związek kilkakrotnie prze-

krystalizowuje się w metanolu: błyszczący, żółty, mikrokryształiczny proszek (słupki), temperatura topnienia 189 — 190°C.

$C_{22}H_{20}O_2N_6Cl_2$ wyliczono: C 56.05 H 4.27 N 17.83 Ciężar cząsteczkowy 471.3; otrzymano: 56.12, 4.52, 17.61.

Analogicznie do powyższego związku otrzymuje się inne, na przykład następujące 2,6-dwuchloro -4,8-dwuaminopirymidopirymidyny: 2,6-dwuchloro -4,8-dwumorforlinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 276 — 277°C.

2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu- (p-chloroanilino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 246—248°C.

2, 6-dwuchloro-4,8-dwu- (β -oksyetyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 246 — 248°C.

2, 6-dwuchloro-4-8-bis- (β)-dwyetyloaminoetylo-amino) -pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 128 — 130°C.

2,6-dwuchloro -4,8-bis- (metylododecyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 76 — 77°C.

2,6-dwuchloro -4,8-bis- (izoamylamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 94—95°C

2,6-dwuchloro -4,8-bis- (benzyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 229 — 230°C.

2,6-dwuchloro-4-8-bis- (p-dwumetyloaminoanilino)-pirymidopirymidynę, ogrzewana do temperatury 350°C nie topnieje.

2,6-dwuchloro -4,8-bis- (dwaalliloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 100 — 101°C.

2,6-dwuchloro -4,8-dwu- (metylocykloheksyloamino) -pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 179—181°C.

2,6-dwuchloro -4,8-dwu- (β -chloroetyloamino)-pirymidopirymidynę, ogrzewana do temperatury 350°C nie topnieje.

2,6-dwuchloro -4,8-bis- (butyloetanoloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 140 — 141°C.

2,6-dwuchloro -4,8-bis- (benzyloetanoloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 173 — 175°C.

2,6-dwuchloro-4, 8-bis- (2, 3-dwuoksypropyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 208 — 210°C.

2,6-dwuchloro-4, 8-dwuaminopirymidopirymidynę, ogrzewana do temperatury 350°C nie topnieje.

2,6-dwuchloro-4,8-dwu- (karboetoksymetyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 207 — 209°C (rozkład).

Przykład II. 2, 4, 6, 8-czteroanilinopirymidopirymidyna z 2, 4, 6, 8-czterochloropirymidopirymidyny i aniliny.

2.7 g (0.01 mola) czterochloropirymidopirymidyny (temperatura topnienia 255 — 258°C, otrzymanej z 2,6-dwuchloro-4,8-dwuoksypirymidopirymidyny przez ogrzewanie do wrzenia z tlenochlorkiem fosforu pod chłodnicą zwrotną) ogrzewa się do wrzenia w ciągu 25 minut z 45 g aniliny pod chłodnicą zwrotną. Przy wlewniu otrzymanego ciemnobrązowego roztworu do 500 ml 1n kwasu solnego wytrąca się surowa czteroanilinopirymidopirymidyna, pod postacią brunatnawego, bezpostaciowego osadu. Wydajność 4.0 g (80% wydajności teoretycznej). Po trzykrotnym przekrystalizowaniu w dioksanie otrzymuje się kanarkowo-żółte igielki, o temperaturze topnienia 300 — 302°C.

$C_{30}H_{24}N_2$ wyliczono: C 75.56 H 4.87 N 22.57
Ciężar cząsteczkowy:

496.6 otrzymano: 71.70 4.80 23.27

Ten związek można w ten sam sposób otrzymać również z:

2,6-dwuchloro-1, 8-dwuaniolinopirymidopirymidyny,

2,6-dwuchloro-4,8-dwuaminopirymidopirymidyny,

2,6-dwuchloro-4,8-dwuoksypirymidopirymidyny i

2,6-dwuchloro-4,8-dwupirypirymidopirymidyny przez ogrzewanie do wrzenia z aniliną pod chłodnicą zwrotną z:

2,6-dwuchloro-4,8-dwutopirymidopirymidyny,

2,6-dwuchloro-4,8-dwuetylopirymidopirymidyny,

2,6-dwuchloro-4,8-dwuetoxylopirymidopirymidyny przez jednogodzinne ogrzewanie do wrzenia z aniliną pod chłodnicą zwrotną oraz z:

2-chloro-6-tio-4,8-dwumorfolinopirymidopirymidyny przez dwugodzinne ogrzewanie do wrzenia z aniliną pod chłodnicą zwrotną.

Przykład III. 6-chloro-8-dwumorfolinopirymidopirymidyna z 6-chloro-4,8-dwujodopirymidopirymidyny i morfoliny.

Do roztworu 4.2 g (0.01 mola) 6-chloro-4,8-dwujodopirymidopirymidyny (otrzymanej z 4, 6, 8-trójkloropirymidopirymidyny i jodku sodowego) w 50 ml dioksanu dodaje się miesz-

ając i chłodząc mieszaninę 2.0 g (0.023 mola) morfoliny i 2.0 g (0.02 mola) trójetiloaminy, rozpuszczonej w 20 ml dioksanu. Po około półgodzinnym staniu dodaje się 400 ml wody, po czym wydzielony chlorowoderek morfoliny ponownie przeprowadza się do roztworu i wytrąca surową 6-chloro-4,8-dwumorfolinopirymidopirymidyna. Wydajność 2.7 g (80% teoretycznej). Do analizy krystalizuje się trzykrotnie w dioksanie i otrzymuje się długie, bezbarwne igły, o temperaturze topnienia 199 — 200°C.

$C_{14}H_{17}O_2N_6Cl$ wyliczono: C 49.93 H 5.08 N 24.95

Ciężar cząsteczkowy:

336.8, otrzymano: 49.41 4.92 24.81

Przykład IV. Różne 4, 6, 8-trójamino-4,8-dwuaminopirymidopirymidyny. Z odpowiednich 6-chloro-4,8-dwuaminopirymidopirymidyny na drodze wymiany z odpowiednimi aminami w wyższej temperaturze, pod ciśnieniem.

6-morfolino-4,8-bis-(dwuetyloamino)-pirymidopirymidyna. 6 g (około 0.02 mola) 6-chloro-4,8-bis-(dwuetyloamino)-pirymidopirymidyny ogrzewa się w rurze w ciągu 1 i 1/2 godziny w temperaturze 180°C z 3.4 g (0.0% mola) morfoliny. Mazisty produkt reakcji można otrzymać w postaci stałej masy po dwukrotnym wytrąceniu z rozcieńczonego kwasu solnego i po długim następnie odstawieniu. Po wysuszeniu w próżni, w temperaturze pokojowej otrzymuje się 2.8 g produktu. Do analizy substancję przekrystalizowuje się jeszcze dwukrotnie w mieszaninie metanolu z wodą (2 : 1), otrzymuje się błyszczące łuski, barwy kości słoniowej (małe, nieregularne blaszki) o temperaturze topnienia 73—75°C.

$C_{15}H_{20}ON_7$ wyliczono: C 60.14 H 8.13 N 27.27

Ciężar cząsteczkowy:

359.5; otrzymano 59.89 8.26 27.28

Analogicznie do powyżej podanej substancji otrzymuje się inne, na przykład następujące 4, 6, 8-trójamino-4,8-dwuaminopirymidopirymidyny:

6-metyloamino-4,8-bis-(etyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 94 — 96°C.

6-morfolino-4,8-dwu-(etyloetanolamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 120 — 122°C.

6-anilino-4,8-dwuaminopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 170—173°C.

6-dwuetoanolamino-4,8-bis-(aliloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 101 — 106°C.

6-dwuetyloamino-4,8-dwuaminopirymidopirymidyny.

midynę, temperatura topnienia 292 — 294°C.

6-dwuetańoloamino - 4,8-dwupiperydynopiry-midopirymidynę, temperatura topnienia 100 — 105°C (spiekanie w 95°C).

6-(oksyetyloamino) -4,8-dwumorfolinopiry-midopirymidynę, temperatura topnienia 106 — 108°C.

6-metyloetańoloamino - 4,8-dwumorfolinopiry-midopirymidynę, temperatura topnienia 64 — 66°C.

6-morfolino-4,8-dwu- (metoksypropyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 80 — 82°C.

6-dwuizopropanoloamino -4,8-dwumorfolinopi-rymidopirymidynę, temperatura topnienia 106 — 108°C.

6-dwuetańoloamino -4,8-dwu- (p-nitroanilino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 310 — 311°C.

6-piperydino -4,8-dwu- (oksyetyloamino)-pi-rymidopirymidynę, temperatura topnienia 178 — 179°C.

6-dwuetańoloamino -4,8-dwumorfolinopiry-midopirymidynę, temperatura topnienia 150—152°C.

6-(morfolino -4,8-bis-(etylamino)-pirymidopi-rymidynę, temperatura topnienia 151 — 153°C.

6-morfolino 4,8-dwuaminopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 266 — 267°C.

Przykład V. Różne 2, 4, 6, 8-czteroaminopi-rymidopirymidyny z 2, 4, 6, 8-czterochloropiry-midopirymidyny i odpowiednich amin w wyższej temperaturze, pod ciśnieniem z dodatkiem spro-żkowanej miedzi lub soli miedzi.

2, 4, 6, 8-cztero- (dwumetyloamino) pirymido-pirymidyna.

2.7 g (0.01 mola) czterochloropirymidopiry-midyny miesza się w małych porcjach z 50 ml roz-tworu dwumetyloaminy w alkoholu absolutnym (0,14 mola), przy czym wydziela się związek dwuchlorodwuaminowy. Otrzymaną zawiesinę ogrzewa się w ciągu godziny w temperaturze 200°C w rurze do zatapiania z dodatkiem 0.1 g siarczanu miedziowego. Przy rozcieńczeniu otrzy-manego roztworu wodą, wydzielony surowy pro-dukt rozpuszcza się w 200 ml 0.2 n kwasu sol-nego, traktuje węglem zwierzęcym, wytrąca stę-żonym amoniakiem. Wydajność 1.7 g (56% teore-tycznej). Do analizy przekrystalizowuje się sub-stancję trzykrotnie w absolutnym alkoholu i suszy w temperaturze 130°C i 0.1 tora. Otrzymany produkt w postaci błyszczących, żółtych, nieregul-arnych igieł, topnieje w temperaturze 164 — 165°C.

$C_{14}H_{24}N_8$ wyliczono: C 55.22 H 7.95 N 36.81.

Cieężar cząsteczkowy:

304.4; otrzymano 55.53 7.86 36.78

Analogicznie jak wyżej wymieniony związek otrzymuje się inne następujące 2, 4, 6, 8-cztero-aminopirymidopirymidyny:

2, 4, 6, 8-cztero-bis-(alliloamino)-pirymidopi-rymidynę, temperatura topnienia 201—202°C.

2, 4, 6, 8-cztero-bis-(metyloetańoloamino)-pi-rymidopirymidynę, temperatura topnienia 155 — 156°C.

2, 4, 6, 8-(β -oksyetyloamino)-pirymidopirymi-dynę, temperatura topnienia 180 — 182°C.

2, 4, 6, 8-czteropiperydynopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 163 — 165°C.

2, 4, 6, 8-czteromorfolinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 266 — 268°C.

2, 4, 6, 8-cztero-(p-chloroanilino)-pirymidopi-rymidynę, temperatura topnienia powyżej 330°C.

2, 4, 6, 8-czteroaminopirymidopirymidynę, która ogrzewana do temperatury ponad 350°C nie topnieje.

2, 4, 6, 8-czterometylopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 202 — 204°C.

Przykład VI. Różne 6-chloro-4, 8-dwu-aminopirymidopirymidyny z 4, 6, 8-trójkloro-pirymidopirymidyny i odpowiednich amin w temperaturze pokojowej, ewentualnie chłodząc.

6-chloro-4, 8-dwu-alliloaminopirymidopirymi-dyna.

Do roztworu 4.8 g (około 0.02 mola) 4, 6, 8-trójkloropirymidopirymidyny w 50 ml su-chego dioksanu dodaje się mieszając 4.6 g (0.08 mola) alliloaminy w 15 ml dioksanu, przy czym zachodzi nieznaczne samoogrzewanie. Po krót-kim odstaniu, dodaje się wodę, przy czym wy-trąca się surowy produkt reakcji w postaci żółtego, bezpostaciowego osadu, który odsąca się i suszy pod próżnią, w temperaturze poko-jowej. Wydajność 4.8 g (87% teoretycznej). Dla oczyszczenia surową 6-chloro-4, 8-dwualliloami-nopirymidopirymidynę przekrystalizowuje się dwukrotnie w etanolu. Tak otrzymane, drobne, bezbarwne igiełki topnieją w temperaturze 114 — 116°C. Analogicznie do powyższego związ-ku otrzymuje się inne następujące 6-chloro-4, 8-dwuaminopirymidopirymidyny:

6-chloro-4, 8-dwu-(metyloetańoloamino)-pi-rymidopirymidynę, temperatura topnienia 90 — 92°C.

6-chloro-4, 8-bis-(dwuizopropanoloamino)-pi-rymidopirymidynę, temperatura topnienia 177 — 179°C.

6-chloro-4, 8-bis-(metyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 227 — 229°C.

6-chloro-4, 8-bis-(dwuetyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 135 — 136°C.

6-chloro-4, 8-dwu-(p-nitroanilino)-pirymidopirymidynę, która ogrzewana do temperatury 350°C nie topnieje.

6-chloro-4, 8-dwu-(3-metoksypropyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 98 — 100°C.

6-chloro-4, 8-dwu-(o-metoksyanilino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 290 — 292°C.

6-chloro-4, 8-bis-(dwubenzylamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 160—163°C.

6-chloro-4, 8-dwu-(etyloamino)-pirymidopirymidynę, która w temperaturze od 130°C zaczyna żółknąć i przy 170°C ulega rozkładowi.

6-chloro-4, 8-dwusemikarbazodipirymidopirymidynę, która ogrzewana do temperatury 360°C nie topnieje.

Przykład VII. 2, 6-bis-(β -dwuetyloamino)etoksy-4, 8-bis-(dwuetyloamino)-pirymidopirymidyna z 2, 6-dwuchloro-4, 8-bis-(dwuetyloamino)-pirymidopirymidyny, β -dwuetyloaminoetanolu i sodu.

3.4 g (0.01 mola) 2, 6-dwuchloro-4, 8-bis-(dwuetyloamino)-pirymidopirymidyny (otrzymanej z czterochloropirymidopirymidyny i dwuetyloaminy) ogrzewa się do wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną z roztworem 0.5 g sodu w 35 g β -dwuetyloaminoetanolu (bez widocznej zmiany). Mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w 300 — 400 ml wody i po zakwaszeniu stężonym kwasem solnym otrzymany roztwór traktuje się węglem zwierzęcym i sączy. Po dodaniu stężonego amoniaku wydziela się pochodna pirymidopirymidyny pod postacią ciężkiego oleju, który po zdekantowaniu, ponownym dodaniu wody i odstaniu przy równoczesnym ochłodzeniu krzepnie, po czym odsącza się i suszy pod próżnią w temperaturze pokojowej otrzymując 3.2 g produktu (64% wydajności teoretycznej). Do analizy związek oczyszcza się przez rozpuszczenie w eterze naftowym, obróbkę węglem zwierzęcym i powolne wyparowanie rozpuszczalnika. Otrzymana bezbarwna, miękka masa wykazuje temperaturę topnienia 35.5 — 37°C.

$C_{28}H_{32}O_2N_8$ wyliczono: C 61.87 H 9.58 N 22.21.
Ciężar cząsteczkowy:

504.7; otrzymano 61.83 9.53 22.56

Przykład VIII. 6-chloro-2-tio-4, 8-dwu-

morfolinopirymidopirymidyna z 4, 6, 8-trójkchloro-2-tiopirymidopirymidyny i morfoliny.

Do roztworu 2.7 g (0.01 mola) 4, 6, 8-trójkchloro-2-tiopirymidopirymidyny (otrzymanej z 1, 6, 8-trójoksy-2-tiopirymidopirymidyny (sól sodowa) przez ogrzewanie do wrzenia z pięciochlorkiem fosforu w tlenochlorku fosforowym pod chłodnicą zwrotną (w 50 ml suchego dioksanu, dodaje się chłodząc 3.4 g (0.04 mola) piperydyny (rozpuszczonej w 10 ml dioksanu). Powstającą natychmiast krystaliczną zawiesinę po półgodzinnym staniu zadaje się pięciokrotną objętością wody i surowy produkt reakcji odsącza się, przemywa i suszy. Otrzymuje się 1.6 g produktu (43% wydajności teoretycznej). Do analizy 6-chloro-2-tio-4, 8-dwumorfolinopirymidopirymidynę przekształtówuje się dwukrotnie w lodowatym kwasie octowym. Otrzymany żółty, bezpostaciowy proszek topnieje w temperaturze 240°C.

$C_{14}H_{17}O_2N_8ClS$ wyliczono: C 45.58 H 4.64
Ciężar cząsteczkowy:

368.8; otrzymano 45.46 4.42

Przykład IX. 6-metylotio-2, 4-dwumorfolino-pirymidopirymidyna z 6-metylotio-2, 4-dwuchloropirymidopirymidyny i morfoliny.

Do roztworu 1 g (0.04 mola) 6-metylotio-2, 4-dwuchloropirymidopirymidyny (temperatura topnienia 100 — 103°C, otrzymanej z 6-metylotio-2,4-dwuoksy-pirymidopirymidyny (sól sodowa) i pięciochlorku fosforu w tlenochlorku fosforowym pod chłodnicą zwrotną (w 100 ml dioksanu dolewa się mieszając 2.6 g (0.03 mola) morfoliny i mieszaninę pozostawia się pod przykryciem na 14 godzin. Gdy nawet po dodaniu 100 ml wody produkt reakcji jeszcze się nie wydziela, roztwór poddaje się daleko posuniętemu odparowaniu pod próżnią. Strącające się żółte kłaczkki odsącza się, przemywa i suszy. Otrzymuje się 0.6 g produktu końcowego (48% wydajności teoretycznej). Do analizy 6-metylotio-2, 4-dwumorfolinopirymidopirymidynę przekształtówuje się czterokrotnie w metanolu otrzymując żółte, małe, nieregularne kryształy, o temperaturze topnienia 130 — 132°C.

$C_{18}H_{20}O_2N_8S$ wyliczono: C 48.26 H 5.78
Ciężar cząsteczkowy:

384.4; otrzymano 49.07 5.32

Przykład X. 2, 6-dwuetyloamino-4, 8-bis-(β -dwuetyloaminoetyloamino)-pirymidopirymidyna z 2, 6-dwuchloro-4,8-bis-(β -dwuetyloaminoetyloamino)-pirymidopirymidyny i etylanu sodowego.

4,3 g (0.01 mol) 2,6-dwuchloro-4,8-bis-(β -dwuetyloaminoetyloamino)-pirymidopirymidyny i 50 ml alkoholu sodowego w alkoholu absolutnym ogrzewa się w uryku do zatapiania w ciągu 1 godziny w 190 – 200°C. Po ochłodzeniu i odsączeniu wydzielonego chlorku sodowego oraz przemyciu absolutnym alkoholem odparowują się etanol pod próżnią. Oleista pochodna pirymidopirymidyny krzepnie po traktowaniu 200 ml lodowatego kwasu octowego. Po roztrąceniu w moździerzu odsąca się, przemywa i suszy pod próżnią w temperaturze pokojowej. Wydajność 4.1 g (92% teoretycznej). Dla oczyszczenia związek przekształca się czterokrotnie w gorącym, rozcieńczonym kwasie solnym i jeden raz w eterze naftowym. Otrzymuje się bezbarwne igiełki o temperaturze topnienia 78 – 78°C.

$C_{22}H_{40}O_2N_8$ wyliczono: C 58.92 H 8.92 N 24.99
Ciężar cząsteczkowy:

448.6; otrzymano: 59.13 8.86 24.70

Przykład XI. 2,6-dwuoksy-4,8-dwuaminopirymidopirymidyna z 2,6-dwuchloro-4,8-dwuaminopirymidopirymidyny i stężonego kwasu siarkowego.

2.3 g (0.01 mola) dwuchlorodwuaminopirymidopirymidyny żąda się 30 ml stężonego kwasu siarkowego (ulatnia się chlorowódor) i ogrzewa się 30 minut w temperaturze 50°C. Roztwór po rozcieńczeniu 120 ml wody ogrzewa się, przesącza i pozostawia pod przykryciem w ciągu godziny w temperaturze 0°C. Wydzielony siarczan 2,6-dwuoksy-4,8-dwuaminopirymidopirymidyny (długie w kształcie wiązki, niewyraźne, bezbarwne igły, około 1 g) odsąca się. Po rozpuszczeniu w 100 ml gorącej wody, wolną 2,6-dwuoksy-4,8-dwuaminopirymidopirymidynę wytrąca się przez zobojętnienie amoniakiem otrzymując mikrokryształiczny, bezbarwny proszek.

$C_6H_6O_2N_6$ wyliczono: C 37.11 H 3.11
Ciężar cząsteczkowy: 194.6;
otrzymano 36.22 3.70

Przykład XII. Różne 4,8-dwuaminopirymidopirymidyny z 4,8-dwuchloropirymidopirymidyny i odpowiednich aminozwiązków.

Do roztworu 4,8-dwuchloropirymidopirymidyny (temperatura topnienia 232°C), otrzymanej z 4,8-dwuoksy-4,8-dwuaminopirymidopirymidyny (sól sodowa) i pięciochlorku fosforu w tlenochlorku fosforu przez ogrzanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną (w dioksanie), dodaje się odpowiedni amino-

związek w czterokrotnej ilości molowej (ewentualnie również rozpuszczony). Przez dodanie wody, produkt reakcji wytrąca się i oznacza się jego wydajność. W celu oczyszczenia (do analizy) produkt wytrąca się z rozcieńczonego kwasu solnego i przekształca w odpowiednim rozpuszczalniku.

4,8-dwumorfolinopirymidopirymidyna z 4,8-dwuchloropirymidopirymidyny i morfolicy. Wydajność 98% teoretycznej. Krystalizuje w benzenie w postaci bardzo małych, bezbarwnych pryzm, o temperaturze topnienia 197–198°C.

4,8-dwupiperidynopirymidopirymidyna. Wydajność 93% teoretycznej. Krystalizuje w metanolu w postaci bezbarwnych, błyszczących łusek o temperaturze topnienia 132–134°C.

4,8-dwuamelinopirymidopirymidyna. Wydajność 93% teoretycznej. Krystalizuje w dwumetyloformamidzie w postaci słabo zabarwionych, żółtych igiełek, o temperaturze topnienia 257–258°C.

4,8-dwuaminopirymidopirymidyna. Wydajność 99%. Po wytrąceniu z rozcieńczonego kwasu solnego otrzymuje się bardzo małe, bezbarwne igiełki nie topniejące podczas ogrzewania do temperatury 360°C.

4,8-bis-(metylamino)-pirymidopirymidyna. Wydajność 92%. Krystalizuje z wody w postaci bezbarwnego kryształicznego proszku, o temperaturze topnienia 265°C.

4,8-bis-(dwumetyloamino)-pirymidopirymidyna. Wydajność 97%. Krystalizuje z wody w postaci błyszczących igieł, o temperaturze topnienia 115°C.

4,8-dwuhydrazynopirymidopirymidyna. Wydajność czystego analitycznego związku 93%. Po wytrąceniu w rozcieńczonym kwasie solnym otrzymuje się proszek mikrokryształiczny barwy kości słoniowej (bardzo małe igiełki), o temperaturze topnienia 226°C.

4,8-bis-(N,N'-dwufenyloguanidyno)-pirymidopirymidyna. Wydajność 80%. Po wytrąceniu w rozcieńczonym kwasie solnym otrzymuje się żółty, mikrokryształiczny proszek o temperaturze topnienia 245°C (spiekający się w temperaturze 200°C).

4,8-dwu-(β -oksyetyloamino)-pirymidopirymidyna. Wydajność czystej analitycznej substancji 72%, krystalizuje w metanolu w postaci bezbarwnych, prostokątnych blaszek i pryzm o temperaturze topnienia 204–205°C.

4, 8 - dwu - (N-oksyetylo-p-nitroanilino) -piry-
midopirymidyna. Wydajność 73%. Wytrąca się
w dwumetyloformamidzie jako żółty, bezposta-
ciowy proszek o temperaturze topnienia 265—
267°C.

Przykład XIII. 2, 6-dwumorfolino-4, 8-
dwuetylotiopirymidopirymidyna z 2, 6-dwu-
chloro-4, 8-dwuetylotiopirymidopirymidyny i
morfoliny.

3.2 g (0.01 mola) 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwuety-
lotiopirymidopirymidyny (otrzymanej z 2, 6-
dwuchloro-4, 8-dwuetylotiopirymidopirymidyny
i etylomerkaptanu) ogrzewa się w ciągu 2 go-
dzin w rurze do zatapiania, w temperaturze
200°C z 20 ml morfoliny, 20 ml wody i 1 ml na-
syconego na zimno roztworu siarczanu miedzio-
wego. Ochłodzoną mieszaninę reakcyjną roz-
puszcza się w około 200 ml wody i po zakwa-
szeniu stężonym kwasem solnym odsąca wy-
trąconą 2, 6-dwumorfolino-4, 8-dwuetylotiopi-
rymidopirymidynę, przemycza i suszy w tempe-
raturze 110°C. Wydajność: 1.3 g (31% teoretycz-
nej). Do analizy substancję przekrystalizowuje
się dwukrotnie w dwumetyloformamidzie.
Otrzymane pomarańczowe, mikrokryształiczne
słupki topnieją w temperaturze 293—295°C.

$C_{18}H_{26}O_2N_6S_2$ wyliczono: C 51.16 H 6.20
Ciężar cząsteczkowy:

422.6; otrzymano: 51.00 6.31

Przykład XIV. 6-karboksymetylotio-4, 8-dwu-
propyloaminopirymidopirymidyna z 6-chloro-4,
8-dwu-propyloaminopirymidopirymidyny i kwa-
su tioglikolowego, w obecności pirydyny.

2.8 g (0.01 mola) 6-chloro-4, 8-dwupropyloa-
minopirymidopirymidyny (temperatura topnie-
nia 88—89°C), otrzymanej z 4, 6, 8-trójchloropi-
rymidopirymidyny i propyloaminy, 0.2 g (0.1
mola) kwasu tioglikolowego i 9.7 g (0.1 mola)
pirydyny ogrzewa się w ciągu 2 godzin w ru-
rze do zatapiania, w temperaturze 200°C. Po
przepłukaniu mieszaniny reakcyjnej 150 ml wo-
dy, wytrąca się przez zakwaszenie 6-karboksy-
metylotio-4, 8-dwupropyloaminopirymidopirymi-
dynę w postaci brunatnego, mazistego osadu.
Wydajność 3.2 g (95%). Do analizy strąca się
dwukrotnie z rozcieńczonego ługu sodowego
i dwukrotnie przekrystalizowuje się w małej
ilości metanolu. Otrzymuje się brunatnawe,
małe słupki, o temperaturze topnienia 172—
174°C.

$C_{14}H_{20}O_2N_6S$ wyliczono: C 49.98 H 5.99

Ciężar cząsteczkowy:

336.4; otrzymano: 50.13 6.02

Przykład XV. Różne 2, 4, 6, 8-czteroamino-
pirymidopirymidyny z odpowiednich 2, 6-dwu-
chloro-4, 8-dwuaminopirymidopirymidyn przez
reakcję z odpowiednimi aminami w wyższej
temperaturze.

2, 6-bis-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwupirerydy-
nopirymidopirymidyna.

36.7 g (0.1 mola) 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwupi-
perydynopirymidopirymidyny (temperatura top-
nienia 241—242°C otrzymanej z czterochloropi-
rymidopirymidyny i piperydyny w temperatu-
rze pokojowej i 100 g dwuetylenoaminy ogrze-
wa się w temperaturze 200°C i w ciągu 10 mi-
nut pozostawia się w tej temperaturze. Po
ochłodzeniu traktuje się mieszaninę reakcyjną
około 500 ml wody, przy czym nowa substancja
wydziela się w postaci lepkiej masy, którą po
zdekantowaniu wody ekstrahuje się małą ilo-
ścią acetonu i otrzymuje się żółty osad. Wydaj-
ność: 26.5 g (52.4%). Do analizy związek prze-
krystalizowuje się czterokrotnie w kwasie octo-
wym lodowatym. Otrzymuje się żółte, drobne
igielki, o temperaturze topnienia 162—163°C.

$C_{24}H_{40}O_4N_8$ wyliczono: C 57.12 H 7.99 N 22.21
Ciężar cząsteczkowy:

504.6; otrzymano: 57.16 7.83 22.26

W analogiczny sposób otrzymuje się inne, na-
stępujące 2, 4, 6, 8-czteroaminopirymidopirymi-
dyny:

2, 6-bis-(dwuetanoloamino)-4, 8-bis-(dwuetylo-
amino)-pirymidopirymidynę, temperatura top-
nienia 167—168°C.

2, 6-bis-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwupirolidy-
nopirymidopirymidynę, temperatura topnienia
186—187°C.

2, 6-bis-(dwuetanoloamino)-4, 8-bis-(dwualli-
loamino)-pirymidopirymidynę, temperatura top-
nienia 110°C.

2, 6-bis-(dwuetanoloamino)-4, 8-bis-(dwuetylo-
amino)-pirymidopirymidynę, temperatura top-
nienia 182—183°C.

2, 6-bis-(dwuetanoloamino)-4, 8-bis-(dwubuty-
loamino)-pirymidopirymidynę, temperatura top-
nienia 124—126°C.

2, 6-dwu(metyloetanoloamino)-4, 8-dwupipe-
rydynopirymidopirymidynę, temperatura top-
nienia 122—124°C (od 114°C spieka się).

2, 6-dwu(propyloetanoloamino)-4, 8-dwumor-
folinopirymidopirymidynę, temperatura topnie-
nia 138—139°C.

2, 6-bis-(dwuizopropanoloamino)-4, 8-dwupipe-

rydynopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 182 — 183°C.

2, 6-dwu-(metyloetanoloamino)-4, 8-dwu-(decyloetanoloaminopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 88 — 90°C.

2, 6-bis-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwumorfolino-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 202 — 204°C.

Przykład X V I. Różne 2, 4, 6, 8-czteroaminopirymidopirymidyna z odpowiednich 2, 6-dwu-chloro-4, 8-dwuaminopirymidopirymidyn przez reakcję z odpowiednimi aminami, w wyższej temperaturze pod ciśnieniem.

2, 6-dwuformolino-4, 8-dwu-(etyloetanoloamino)-pirymidopirymidyna.

7.6 g (0.02 mola) 2, 6-dwu-chloro-4, 8-dwu-(etyloetanoloamino)-pirymidopirymidyny i 20 ml morfoliny ogrzewa się w ciągu godziny w rurze do zatapiania, w temperaturze 200°C. Przy rozpuszczaniu mieszaniny reakcyjnej w wodzie wydziela się surowa czteroaminopirymidopirymidyna w postaci żółtego, bezpostaciowego osadu, który odsącza się, przemywa i suszy w temperaturze 110°C. Wydajność 8.7 g (91% teoretycznej). Do analizy związek przekrystalizowuje się czterokrotnie w metanolu. Otrzymane jasno żółte, mikrokryształiczne igielki suszy się w temperaturze 130°C pod próżnią 0.1 Torr (temperatura topnienia 190 — 191°C).

$C_{22}H_{36}O_4N_8$ wyliczono: C 55.44 H 7.61 N 23.52 Ciężar cząsteczkowy:

476.6; otrzymano 55.42 7.67 23.32

Analogicznie do powyższego związku otrzymuje się inne, następujące 2, 4, 6, 8-czteroaminopirymidopirymidyny:

2, 6-dwumorfolino-4, 8-dwu-(propyloetanoloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 151 — 143°C.

2, 6-dwumorfolino-4, 8-dwu-(metyloetanoloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 207 — 209°C.

2, 6-dwumorfolino-4, 8-bis-(dwuetanoloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 209 — 210°C.

2, 6-dwupiperydino-4, 8-bis-(dwuetanoloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 209 — 210°C.

2, 6-dwupiperydino-4, 8-bis-(dwuetanoloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 182 — 184°C.

2, 6-bis-(dwuetanoloamino)-4, 8-bis-(dwueta-

noloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 158 — 160°C.

2, 6-dwumorfolino-4, 8-bis-(dwuetyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 192 — 193°C.

2, 6-dwupiperydino-4, 8-bis-(izoamyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 192 — 194°C.

2, 6-dwupiperydino-4, 8-dwupirolidynopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 254 — 256°C.

2, 6-dwupiperydino-4, 8-dwu-(benzyloetanoloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 161 — 163°C.

Przykład X V I I. Różne 4, 6, 8-trójamino-pirymidopirymidyny z 4, 6, 8-trójkloropirymidopirymidyny i odpowiednich amin w wyższej temperaturze, pod ciśnieniem z dodatkiem soli miedzi.

4, 6, 8-trój-(metyloamino)-pirymidopirymidyna. 4.8 g (0.02 mola) 4, 6, 8-trójkloropirymidopirymidyny 50 ml (około 0.2 mola) roztworu metyloaminy w alkoholu absolutnym i 0.1 g siarczanu miedzi ogrzewa się w ciągu 2 godzin w rurze do zatapiania, w temperaturze 200°C. Po rozpuszczeniu mieszaniny reakcyjnej w 300 ml wody, roztwór sączy się i odparowuje do 1/3 objętości pierwotnej. Po godzinie wydziela się surowa pochodna pirymidopirymidyny w postaci brunatnego przypominający watę osadu. Wydajność 4 g (91% teoretycznej). Do analizy przekrystalizowuje się otrzymany produkt trzykrotnie z wody i otrzymane bezbarwne, bardzo drobne, włókniste włókienka suszy się w temperaturze 130°C/0.1 mm Hg. Temperatura topnienia 188 — 189°C.

$C_9H_{13}N_7$ wyliczono: C 49.31 H 5.97 Ciężar cząsteczkowy:

219.3; otrzymano: 49.00 5.79

Analogicznie do wymienionego wyżej związku otrzymuje się inne, na przykład następujące 4, 6, 8-trójamino-pirymidopirymidyny:

4, 6, 8-trój-(etyloamino)-pirymidopirymidyna, temperatura topnienia 83 — 85°C.

4, 6, 8-trój-(propyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 84 — 86°C.

4, 6, 8-trój-(dwumetyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 92 — 93°C.

4, 6, 8-trój-(3-oksyetyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 83 — 85°C.

4, 6, 8-trójmorfolinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 182 — 184°C.

4, 6, 8-trójanilinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 203 – 204°C.

4, 6, 8-trój-(p-chloroanilino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 274 – 275°C.

4, 6, 8-trój-(o-metoksyanilino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 214 – 215°C.

Przykład XVIII. 6-alkoksy-4, 8-dwumorfolinopirymidopirymidyna z 6-chloro-4, 8-dwumorfolinopirymidopirymidyny i odpowiednich rozтворów alkoholanu sodowego w danym rozpadku pod ciśnieniem.

6-etoksy-4, 8-dwumorfolinopirymidopirymidyna. 6.7 g (0.02 mola) 6-chloro-4, 8-dwumorfolinopirymidopirymidyny i 50 ml roztworu alkoholanu sodowego o zawartości 0.5 g (0.022 mola) sodu ogrzewa się w ciągu dwóch godzin w rurze do zalapiania, w temperaturze 180°C. Surowy produkt reakcji przepłukuje się małą ilością wody i po odsączeniu przekrystalizowuje się w mieszaninie etanolu z wodą (1:4). Wydajność 5.9 g (85% teoretycznej). Do analizy związek przekrystalizowuje się w około 100 ml etanolu, wytrąca się z gorącego 0.5 n kwasu solnego i jeszcze raz przekrystalizowuje w etanolu. Tak otrzymane prawie bezbarwne, krótkie, rombówce pryzmy suszy się w temperaturze 65°C/0.1 mm Hg. Temperatura topnienia 129 – 132°C.

$C_{16}H_{22}O_3N_6$ wyliczono: C 55.48 H 6.40
Ciężar cząsteczkowy:

346.4; otrzymano 55.11 0.20

Analogicznie do wyżej podanego związku otrzymuje się na przykład następujące 6-alkoksy-4, 8-dwumorfolinopirymidopirymidyny:

6-butoksy-4, 8-dwumorfolinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 109 – 111°C.

6-(β-dwuetyloaminoetoksy)-4,8-dwumorfolinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 100 – 103°C.

6-(β-etoksyetoksy)-4, 8-dwumorfolinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 111 – 112°C.

6-(β-propoksyetoksy)-4, 8-dwumorfolinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 122 – 123°C.

Przykład XIX. 2, 6-dwumorfolino-4, 8-dwu-(β-propoksyetoksy)-pirymidopirymidyna z 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(β-propoksyetoksy)-pirymidopirymidyny i morfolicy. 8.1 g (0.02 mola) 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(propoksyetoksy)-pirymidyny (temperatura topnienia 78 – 81°C, otrzymanej z czterochloropirymidopirymidyny i roz-

tworu sodu w propyloglikolu, z chłodzeniem ogrzewa się w ciągu 2 godzin w rurze do zalapiania, w temperaturze 100°C z 20 ml morfolicy. Produkt reakcji po wyjęciu z rury przepłukuje się 200 ml wody, odsacza, przemycwa i suszy. Do analizy związek wytrąca się z 1 n kwasu solnego i dwukrotnie przekrystalizowuje w mieszaninie metanolu z wodą (1:4). Otrzymuje się błyszczący, żółty, mikrokryształiczny proszek. Temperatura topnienia 122 – 124°C.

$C_{24}H_{38}O_6N_6$ wyliczono: C 56.90 H 7.56
Ciężar cząsteczkowy:

506.6; otrzymano 56.54 7.47

Przykład XX. Różne 2, 4, 6, 8-cztereaminopirymidopirymidyny otrzymuje się z odpowiednich 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwuaminopirymidopirymidyn poprzez 6-chloro-2, 4, 8-trójamino-pirymidopirymidyny w drodze reakcji z odpowiednimi aminami, początkowo w temperaturze średniej, a następnie w temperaturze wyższej (ewentualnie pod ciśnieniem).

2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwupiperydynopirymidopirymidyna. 4.4 g (0.01 mola) 6-chloro-2-dwuetanołoamino-4, 8-dwupiperydynopirymidopirymidyny (temperatura topnienia 162 – 164°C, otrzymanej z 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwupiperydynopirymidopirymidyny z dwuetanoloaminy przez ogrzewanie w ciągu około 1/2 godziny w temperaturze 150°C, albo przez ogrzewanie w ciągu około 1 godziny z dwumetyloformamidem pod chłodnicą zwrotną ogrzewano z 15 g dwuetanoloaminy w ciągu 45 minut w temperaturze 190 – 195°C. Przy traktowaniu otrzymanej roztopionej substancji 100 ml wody, wydziela się produkt reakcji w postaci szybko krzepnącej żółtej masy, którą odsysa się, rozciera w moździerzu z wodą, ponownie odsysa, przemycwa wodą i suszy. Wydajność: 4.7 g (93% wydajności teoretycznej). Po krystalizacji w chlorku etylenu otrzymuje się żółte słupy, o temperaturze topnienia 164 – 166°C (chlorowodorek: temperatura topnienia 196 – 198°C; siarczan: temperatura topnienia 181 – 183°C).

Analogicznie do wyżej podanego związku otrzymuje się między innymi również następujące związki:

6-dwuetyloamino-2-dwuetanołoamino-4, 8-dwupiperydynopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 135 – 137°C.

6-morfolino-2-dwuetanołoamino-4, 8-dwupiperydynopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 128 – 130°C.

6-dwuetańoloamino-2, 4, 8-trójpiperydynopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 145 - 147°C.

6-chloro-2, 4, 8-trójpiperydynopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 143 - 145°C.

Przykład XXI. Różne 2, 4, 6, 8-czteroaminopirymidopirymidyny. Związki te otrzymuje się z odpowiednich 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwuaminopirymidopirymidyn i odpowiednich amin przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną ewentualnie przez ogrzewanie do wyższych temperatur.

2, 4, 6, 8-czteropiperydynopirymidopirymidyna. 7.4 g (0.02 mola) 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwupiperydynopirymidopirymidyny (ewentualnie 5.4 g (0.02 mola) 2, 4, 6, 8-czterochloropirymidopirymidyny) ogrzewa się z 30 ml piperydyny około 1 i 1/2 godziny pod chłodnicą zwrotną. Przy traktowaniu ochłodzonej mieszaniny reakcyjnej 200 ml wody, wytrąca się produkt reakcji w postaci żółtego, mikrokryształicznego osadu, przy jednoczesnym rozpuszczeniu wydzielonego chlorowodoru piperydyny. Po odessaniu, przemyciu i wysuszeniu otrzymuje się 9.0 g produktu (96% wydajności teoretycznej), który po przekrystalizowaniu w etanolu: występuje w postaci bardzo drobnych, żółtych słupków o temperaturze topnienia 164 - 166°C.

Analogicznie do wyżej podanego związku, otrzymuje się między innymi następujące czteroaminopirymidopirymidyny:

2, 4, 6, 8-cztero-(N-metylopiperazyno)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 121 - 123°C.

2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(N-metylopiperazyno)-pirymidopirymidynę, rozkład w temperaturze około 205°C).

2, 6-dwu-(N-metylopiperazyno)-4, 8-dwupiperydynopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 130 - 132°C.

Przez ogrzanie do temperatury 170 - 190°C (15-30 minut) otrzymuje się:

2, 6-dwu-(dwuetańoloamino)-4, 8-dwuheksametylenoimino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 208 - 209°C.

2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(sześciometylenoimino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 170 - 172°C.

2, 6-dwu-(β -oksyetyloamino)-4, 8-dwupiperydynopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 143 - 145°C.

2, 4, 6, 8-cztero-(dwuetańoloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 213 - 214°C.

Przykład XXII. Różne 4, 6, 8-trójamino-pirymidopirymidyny. Związki te otrzymuje się z odpowiednich 2-chloro-6, 10-dwuaminopirymidopirymidyn (ewentualnie 2, 6, 10-trójkloropirymidopirymidyn) przez ogrzewanie do wrzenia z odpowiednią aminą pod chłodnicą zwrotną.

4, 6, 8, 10-trójmorfolinopirymidopirymidyna. 10.1 g (0.03 mola) 6-chloro-4, 8-dwumorfolinopirymidopirymidyny (ewentualnie 7.1 g (0.03 mola) 4, 6, 8-trójkloropirymidopirymidyny) ogrzewa się z 40 ml morfoliny w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. W bardzo krótkim czasie otrzymuje się klarowny czerwono-brunatny roztwór, z którego dopiero po ostudzeniu wydziela się krystaliczny osad (chlorowodorek morfoliny). Przy traktowaniu mieszaniny reakcyjnej około 200 ml wody wytrąca się (przy równoczesnym rozpuszczeniu chlorowodoru). 4, 6, 8-trójmorfolinopirymidopirymidyna w postaci żółtej, mazistej, wkrótce krzepnącej masy. Po odessaniu, przemyciu i wysuszeniu otrzymuje się 11.3 g produktu (97% wydajności teoretycznej), który przekrystalizowuje się w metanolu z etanolem (5:3) i otrzymuje się żółty, bezpostaciowy proszek, o temperaturze topnienia 186 - 189°C. Analogicznie do powyższych związków otrzymuje się między innymi następujące 4, 6, 8-trójamino-pirymidopirymidyny:

6-morfolino-4, 8-dwupiperydynopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 93 - 95°C.

6-piperydino-4, 8-dwumorfolinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 130 - 132°C.

6-(N-metylopiperazyno)-4, 8-dwumorfolinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 167 - 169°C.

6-(N-metylopiperazyno)-4, 8-dwupiperydynopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 127 - 129°C.

Przykład XXIII. Różne 2, 4, 6, 8-czteroaminopirymidopirymidyny. Związki te otrzymuje się z odpowiednich 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(R - podstawionych) - pirymidopirymidyn i odpowiednich amin w temperaturze wyższej (ewentualnie z chłodnicą zwrotną, albo pod ciśnieniem), przy czym R oznacza ewentualnie podstawioną grupę hydroksylową, grupę tio- albo aminową (włącznie do czwartorzędowych grup aminowych). Jako materiały wyjściowe stosowano np. następujące związki:

2, 6-dwuchloro-4, 8-dwuotiopyrimidopirymidynę
 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwuetylotiopyrimidopirymidynę
 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwufenylootiopyrimidopirymidynę
 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwuoksypirymidopirymidynę
 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwuoksypirymidopirymidynę
 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwufenoksypirymidopirymidynę
 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwuaminopirymidopirymidynę
 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(dwuetanoloamino)-pirymidopirymidynę
 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwumorfolinopirymidopirymidynę
 chlorek 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwupirydylopi-
 rimidopirymidynowy.

2, 4, 6, 8-cztero-(β -oksyetyloamino)-pirymidopirymidyna. 3.9 g (0.01 mola) 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwufenoksypirymidopirymidyny (temperatura topnienia 294—295°C) ogrzewano z 20 ml β -oksyetyloaminy (temperatura wrzenia 171°C) około 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po wla-
 niu otrzymanego roztworu do około 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po wla-
 niu otrzymanego roztworu do około 40 ml wody wytrącił się po
 kilku godzinnym staniu produkt reakcji w po-
 staci krystalicznego osadu. Po odessaniu, prze-
 myciu i wysuszeniu otrzymuje się 2.5 g pro-
 duktu (68% teoretycznej wydajności). Po krysta-
 lizacji w wodzie otrzymuje się brązowe słupki,
 o temperaturze topnienia 181—183°C.

Podobnie do wyżej omówionego związku
 otrzymuje się między innymi następujące czte-
 roaminopirymidopirymidyny:

2, 4, 6, 8-cztero-(metyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 227 — 228°C.

2, 4, 6, 8-cztero-(alkiloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 201 — 202°C.

2, 4, 6, 8-cztero-(benzyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 176 — 178°C.

2, 4, 6, 8-czteroanilinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 300 — 302°C.

2, 4, 6, 8-cztero-(metyloetanoloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 155 — 156°C.

Przykład XXIV. Różne 2, 4, 6, 8-cztero-
 aminopirymidopirymidyny. Związki te otrzy-
 muje się z 2, 8-dwuchloro-6, 10-dwuetylotiopyri-
 midopirymidyny przez stopniową reakcję z od-
 powiednimi aminami, początkowo przez stosun-

kowo krótki czas w temperaturze średniej ewen-
 tualnie wyższej, następnie dłuższy czas w tem-
 peraturze wysokiej (przy czym najpierw nastę-
 puje wymiana haloidków, a następnie grup
 etylo-).

2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwupipery-
 dynopirymidopirymidyna.

2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwuetylotio-
 pirymidopirymidyna. 12.8 g (0.04 mola) 2, 6-
 dwuchloro-4, 8-dwuetylotiopyrimidopirymidyny,
 temperatura topnienia 190 — 192°C ogrzewa się
 z 63 g (0.6 mola) dwuetanoloaminy w ciągu oko-
 ło 1 godziny do temperatury 160°C. Przy wla-
 niu stopionej, klarownej, koloru miodu masy do
 300 ml wody wytrąca się surowy produkt reak-
 cji w postaci pomarańczowego osadu. Po odessa-
 niu, przemyciu i wysuszeniu otrzymuje się 3.2 g
 produktu (50% wydajności teoretycznej).

W celu usunięcia niewielkich ilości 2, 6, 8-
 ((dwuetanoloamino)-10-etylopi-
 rimidopirymidopirymidyny
 przekrystalizowano otrzymany produkt w 15%
 roztworze kwasu octowego i następnie w me-
 tanolu. Otrzymano błyszczące pomarańczowe
 słupy, temperatura topnienia 182 — 183°C.

$C_{18}H_{30}O_4N_6S_2$ wyliczono: C 47.14 H 6.59
 Ciężar cząsteczkowy:

458.6 znaleziono: 47.05 6.55

2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-8-piperydino-4-
 etylootiopyrimidopirymidyna. 4.6 g (0.01 mola)

2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwuetylotiopyri-
 midopirymidyny ogrzewa się z 40 ml pipery-
 dyny w rurze do zatapiania w ciągu 3 godzin do
 temperatury 180°C. Po wypłukaniu otrzymanej
 mieszaniny za pomocą 300 ml wody wydziela
 się produkt reakcji w postaci mazistego, żółto-
 brązowego osadu, który rozpuszcza w rozcień-
 czonym kwasie solnym i zaraz wytrąca przy
 pomocy amoniaku. Wydajność 3.0 g (63% teore-
 tycznej). Do analizy wytrąca się związek z
 10%-owego kwasu octowego za pomocą
 10%-owego roztworu octanu sodowego i dwu-
 krotnie przekrystalizowuje w chlorku etylenu.
 Otrzymuje się żółte, drobno-krystaliczne igielki,
 temperatura topnienia 143 — 144°C.

$C_{21}H_{35}O_4N_7S$ wyliczono: C 52.37 H 7.32
 Ciężar cząsteczkowy:

481.6 znaleziono: 52.15 7.15

2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwupipery-
 dynopirymidopirymidyna. 4.8 g (0.01 mola) 2, 6-
 dwu - (dwuetanoloamino)-8-piperydino-4-etylo-
 tiopyrimidopirymidyny ewentualnie 4.6 g (0.01
 mola).

2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwuetylotio-

pirymidopirymidyny ogrzewa się z 150 ml piperydyny w rurze do zatapiania w ciągu około 4 godzin, w temperaturze 200°C. Otrzymany klarowny, żółty roztwór zagęszcza się w próżni. Przy zadaniu pozostałości 150 ml wody wydzielą się 2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwupiperydynopirymidopirymidyna w postaci szybko krzepnącej brunatno-żółtej masy. Wydajność 3.4 g (67% teoretycznej). Po krystalizacji w chlorku etylenu otrzymano żółte słupy, temperatura topnienia 163 – 165°C.

2, 6, 8-trój-(dwuetanoloamino)-4-piperydynopirymidopirymidyna.

2, 6, 8 - trój - (dwuetanoloamino) - 4-etylotiopirymidopirymidyna.

4.6 g (0.01 mola) 2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwuetylotiopirymidopirymidyny ewentualnie 3.2 g (0.01 mola) 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwuetylotiopirymidopirymidyny ogrzewa się z 15.7 g (0.15 mola) dwuetanoloaminy w ciągu 3 godzin w temperaturze 180°C. Otrzymałą stopioną masę zaleje się 150 ml wody. Po zobojętnieniu kwasem octowym lodowatym wytrąca się po kilku godzinach produkt reakcji, w postaci delikatnego żółtego osadu. Po odesaniu, przemyciu i wysuszeniu otrzymuje się 3.0 g (60% teoretycznej wydajności). Celem oczyszczenia wygotowano produkt raz z małą ilością chlorku etylenu i przekrystalizowano, raz z mieszaniną chlorku etylenu i acetonu (1:1). Otrzymano żółty, mikrokryształiczny proszek, temperatura topnienia 157 – 159°C.

$C_{26}H_{35}O_6N_8S$ wyliczono: C 47.89 H 7.03 Ciężar cząsteczkowy:

501.6; znaleziono: 47.95 7.15

2, 6, 8-trój-(dwuetanoloamino)-4-piperydynopirymidopirymidyna. Otrzymuje się z 2, 6, 8-trój-(dwuetanoloamino)-4-etylotiopirymidopirymidyny. Związek ten przeprowadza się w związek 4-piperydynowy przez czterogodzinne ogrzewanie z piperydyną w zamkniętej rurze do temperatury 200°C. Wydajność 57% teoretycznej. Po przekrystalizowaniu w dioksanie otrzymuje się jasnożółty, mikrokryształiczny proszek (igielki) o temperaturze topnienia 174 – 176°C.

2, 8-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwu-(oksyetyloamino)-pirymidopirymidyna. Otrzymuje się ją z 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwuetylotiopirymidopirymidyny przez ogrzewanie w ciągu około jednej godziny z dwuetanoloaminą do temperatury 160°C, a następnie reakcję tak otrzymanej 2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4-8-dwuetylotiopirymidopirymidyny z β -oksyetyloaminą przez

czterogodzinne ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną. Wydajność: 73% teoretycznej. Po krystalizacji z wody otrzymuje się jasnożółte, błyszczące łuski. Temperatura topnienia 238–241°C. $C_{18}H_{32}O_6N_8$ wyliczono: C 47.36 H 7.06 Ciężar cząsteczkowy:

456.5; znaleziono: 47.25 7.25

Przykład XXV. Różne 4, 6, 8-trójamino-pirymidopirymidyny.

Związki te otrzymuje się z różnych 6-chloro-4, 8-dwu-(R-podstawionych)-pirymidopirymidyn jak np. 6-chloro-4, 8-dwu-(karboksymetylotio)-pirymidopirymidyny i 6-chloro-4, 8-dwuaminopirymidopirymidyny oraz odpowiednich amin przez ogrzewanie w wyższych temperaturach (ewentualnie pod chłodnicą zwrotną, albo pod ciśnieniem).

4, 6, 8-trójamilinopirymidopirymidyna. 3.5 g (0.01 mola) 6-chloro-4, 8-dwu-(karboksymetylotio)-pirymidopirymidyny ogrzewa się z 20 ml aniliny około 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Po zadaniu mieszaniny reakcyjnej 100 ml wody i lekkim zakwaszeniu kwasem solnym wytrąca się 4, 6, 8-trójamilinopirymidopirymidyna w postaci prawie bezbarwnego osadu. Po odesaniu, przemyciu i wysuszeniu otrzymuje się 3.3 g (82% teoretycznej wydajności).

Po krystalizacji w etanolu otrzymuje się jasnożółtawe, błyszczące łuski, temperatura topnienia 203 – 204°C.

Analogicznie do wyżej omówionego związku otrzymano (między innymi) następujące 2, 6, 10-trójaminopirymidopirymidyny):

4, 6, 8-trójbenzyloaminopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 128 – 130°C.

4, 6, 8-trój-(o-metoksyanilino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 214 – 215°C.

4, 6, 8-trój-(β -oksyetyloamino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 113 – 115°C.

4, 6, 8-trójmorfolinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 182–184°C.

Przykład XXVI. Różne 2, 4, 6, 8-4-amino-pirymidopirymidyny.

2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwu-(4'-metylopiperydino)-pirymidopirymidyna. 4 g (0.01 mola) 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(4'-metylopiperydino)-pirymidopirymidyny (temperatura topnienia 166 – 167°C, otrzymana z 2, 4, 6, 8-czterochloropirymidopirymidyny i 4-metylopiperydyny w dioksanie w temperaturze pokojowej) ogrzewano z 16 g (około 0.15 mola) dwuetanoloaminy w ciągu 45 minut w temperaturze 190 – 195°C. Przy wyciągnięciu uzyskanego, zabarwio-

nego stopu 150 ml wody wydzielili się w pierw surowy produkt reakcji jako mazista, jednakże po pewnym odstaniu, twardniejąca żółta masa. Produkt odsączono, roztarto w moździerzu z niedużą ilością wody, ponownie odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Wydajność 5 g (94% teoretycznej). Do analizy wytrącono związek raz z rozcieńczonego kwasu octowego przez dodatek roztworu octanu sodowego i raz przekrystalizowano w chloru etylenu. Uzyskano ciemno-żółte, płaskie kryształy w kształcie graniastokątów. Temperatura topnienia 174 — 175°C.

$C_{26}H_{44}N_8O_4$ wyliczono: C 58.62 H 8.33
Ciężar cząsteczkowy:

532.7; znaleziono: 58.90 8.66

Analogicznie do wyżej opisanej substancji wytworzono między innymi też następujące 2, 4, 6, 8-czteroaminopirymidopirymidyny, 2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwu-(2'-metylopiperidyno)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 208—209°C (substancja wyjściowa: 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(2'-metylopiperidyno)-pirymidopirymidyna, temperatura topnienia 144 — 145°C).

2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwu-(2', 6'-dwumetylomorfolino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 181—183°C (substancja wyjściowa: 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(2', 6'-dwumetylomorfolino)-pirymidopirymidyna, temperatura topnienia 197—199°C).

2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwu-(2', 6'-dwumetylopiperidyno)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 223 — 226°C (substancja wyjściowa: 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(2', 6'-dwumetylopiperidyno)-pirymidopirymidyna, temperatura topnienia 160 — 162°C).

2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwu-(1', 2', 5', 6'-czterohydropiridyno)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 150 — 152°C (substancja wyjściowa: 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(1', 2', 5', 6'-czterohydropiridyno)-pirymidopirymidyna, temperatura topnienia 209 — 211°C z rozkładem).

2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwu-(3'-hydroksypiperidyno)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 202 — 204°C (substancja wyjściowa: 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(3'-hydroksypiperidyno)-pirymidopirymidyna, temperatura topnienia 208 — 210°C).

2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwu-(2'-metylomorfolino)-pirymidopirymidynę, temperatura topnienia 183 — 185°C (substancja wyjściowa: 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(2'-metylomorfoli-

no)-pirymidopirymidyna, temperatura topnienia 182 — 184°C).

2, 6-dwu-(dwuizopropanoloamino)-4, 8-dwu-morfolinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 216 — 218°C (substancja wyjściowa: 2, 6-dwuchloro-4, 6-dwumorfolinopirymidopirymidyna, temperatura topnienia 276 — 277°C).

2, 6-dwu-(etanoloizopropanoloamino)-4, 8-dwu-morfolinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 159 — 161°C.

2, 6-dwu-(etanolobutanolo-(2')-amino)-4, 8-dwu-morfolinopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 173 — 175°C.

2-dwuizopropanoloamino-6-dwuetanoloamino-4, 8-dwupiperidynopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 172 — 174°C (substancja wyjściowa: 2-chloro-6-dwuetanoloamino-4, 8-dwupiperidynopirymidopirymidyna, temperatura topnienia 162 — 164°C).

2-etanoloizopropanoloamino-6-dwuetanoloamino-4, 8-dwupiperidynopirymidopirymidynę, temperatura topnienia 146 — 148°C.

Przykład XXVII. 2, 6-dwu-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwu-(3'-metylopiperidynopiramidopirymidyna. 4.0 g (0.01 mola) 2, 6-dwuchloro-4, 8-dwu-(3'-metylopiperidyno)-pirymidopirymidyny (temperatura topnienia 181 — 183°C, otrzymanej z 2, 4, 6, 8-czterochloropirymidopirymidyny i 3-metylopiperidyny w dioksanie w temperaturze pokojowej) ogrzewano z 12 g dwuetanoloaminy i 0.5 g sproszkowanej miedzi w przeciągu 35 minut w temperaturze około 195°C. Uzyskany stop o barwie miodu rozcieńczono po ochłodzeniu do temperatury około 80°C z 25 ml metanolu, sproszkowaną miedź usunięto przez odsączenie, a produkt reakcji wytrącono przez wlanie roztworu metanolowego do około 200 ml wody. Po skrzepnięciu w pierw uzyskanej mazistej żółtej masy, odsączono produkt, roztarto go w moździerzu z nie dużą ilością wody, ponownie odsączono, przemyto wodą i wysuszono. Wydajność 5 g (94% wydajności teoretycznej). Do analizy przekrystalizowano produkt dwukrotnie w kwasie octowym, a raz w benzenie. Żółte, mikrokryształiczne graniastokąty, temperatura topnienia 188 — 190°C.

$C_{26}H_{44}N_8O_4$ wyliczono: C 58.62 H 8.33
Ciężar cząsteczkowy:

532.7; znaleziono: 58.60 8.45

Prawie wszystkie czteroaminopirymidopirymidyny i większość trójamino- i dwuaminopiry-

midyn działają na serce i naczynia. Podczas gdy już przy bardzo niskich dawkach stwierdza się określone działanie rozszerzające naczynia wieńcowe, bez istotnego wpływu na ciśnienie krwi, przy wyższych dawkach (od około 0.5—1 mg/kg) okazuje się również dobre działanie obniżające ciśnienie krwi, które polega na ogólnym rozszerzeniu naczyń i zmniejszeniu peryferyjnego oporu. Oprócz naczyń wieńcowych szczególnie rozszerzają się naczynia mózgowe, co objawia się w wyraźnym i stosunkowo długo trwającym przekrwieniem.

Wspomniane działania nie są związane ze szkodliwością dla serca, co udowodniono na 2, 6-bis-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwupiperidynopirymidopirymidynie. Przeciwnie, substancja ta powoduje wyraźne polepszenie sprawności serca. Zakres terapeutyczny dotychczas zbadanych związków jest godny uwagi.

Jako przykłady wybitnie skutecznych substancji otrzymanych w wyżej podany sposób, można wymienić następujące.

2, 6-bis-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwupirolidynopirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 2, 6-bis-(dwuetanoloamino)-4, 8-(dwuetyloamino)-pirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 2, 6-bis-(dwuetanoloamino)-4, 8-dwumorfolinopirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 2, 6-dwumorfolino-4, 8-dwu-(propyloetanoloamino)-pirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 2, 6-dwumorfolino-4, 8-bis-(dwuetanoloamino)-pirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 2, 6-bis-(dwuizopropanoloamino)-4, 8-dwupiperidynopirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 2, 6-dwu-(metyloetanoloamino)-4, 8-dwupiperidynopirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 2, 6-dwumorfolino-4, 8-dwu-(metyloetanoloamino)-pirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 2, 4, 6, 8-cztero-(metyloetanoloamino)-pirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 4, 6, 8-trójmorfolinopirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 6-dwuetanoloamino-4, 8-dwumorfolinopirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 4, 6, 8-trójmetyloaminopirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 6-morfolino-4, 8-bis-(etyloamina)-pirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 6-morfolino-4, 8-dwuaminopirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 4, 8-bis-(metyloamino)-pirymido-[5, 4-d]-pirymidynę, 4, 8-bis-(dwumetyloamino)-pirymido-[5, 4-d]-pirymidynę.

Pod względem siły i długotrwałości działania są wspomniane związki znacznie skuteczniejsze od teofiny, a wiele z nich jest nawet wielokrotnie skuteczniejsze od papaweryny.

Obok działania na serce i naczynia stwierdzono u większości substancji również dobre

działanie spazmolityczne, które zbliża je do papaweryny, na przykład u 2, 6-dwu-(etyloetanoloamino)-4, 8-dwumorfolinopirymido-[5, 4-d]-pirymidyny, 2, 6-dwumorfolino-4, 8-dwu-(propyloetanoloamino)-pirymido-[5, 4-d]-pirymidyny, 6-morfolino-4, 8-dwu-(etyloetanoloamino)-pirymido-[5, 4-d]-pirymidyny, 6-morfolino-4, 8-dwu-(etyloetanoloamino)-pirymido-[5, 4-d]-pirymidyny, 6-morfolino-4, 8-bis-(etyloamino)-pirymido-[5, 4-d]-pirymidyny.

4, 6, 8-trójmetyloaminopirymidopirymidyna wykazuje oprócz działania na serce i naczynia również działanie moczopędne, odpowiadające działaniu teofiliny, lecz trwające znacznie dłużej.

6-(β -dwuetyloaminoetoksy)-4, 8-dwu-morfolinopirymidopirymidyna wykazuje przy bardziej umiarkowanym obniżeniu ciśnienia krwi znacznie lepsze działanie.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych pirymido-[5, 4-d]-pirymidyny o ogólnym wzorze (1), w którym dwie do czterech z reszt $R_1 - R_4$, które między sobą mogą być równe lub różne, oznaczają wolną grupę aminową, grupę aminową jednopodstawioną, grupę aminową dwupodstawioną, zawierający azot pierścień heterocykliczny połączony poprzez atom azotu z cząsteczką pirymidopirymidynową, lub ewentualnie podstawioną resztę guanidynową lub hydrazynową, a dalsze od 0' do 2 reszty, które mogą być te same, lub różne względem siebie, oznaczają wodór ewentualnie podstawioną resztę alkilową, aralkilową lub aryłową, atom chlorowca lub wolną lub podstawioną grupę wodorotlenową lub grupę tio, znamienny tym, że związki o ogólnym wzorze (2), w którym 1-4 z podstawników $R_1 - R_4$ oznacza atom chlorowca, a pozostałe od 0 do 3 reszty $R_1 - R_4$, które mogą być równe, lub różne względem siebie, oznaczają wodór ewentualnie podstawioną resztę alkilową, aralkilową lub aryłową, atom chlorowca lub podstawioną resztę wodorotlenową, grupę tio, guanidynową lub hydrazynową lub też wolną grupę aminową, grupę aminową jednopodstawioną, grupę aminową dwupodstawioną lub zawierający azot heterocykliczny pierścień, który jest połączony z cząsteczką pirymidopirymidynową poprzez atom azotu, poddaje się reakcji

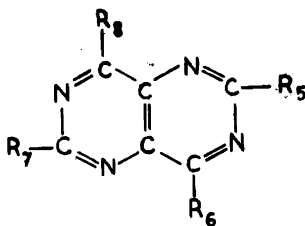
- z związkami o wzorze ogólnym (3) (MeR) przy czym R oznacza wolną lub podstawioną resztę wodorotlenową, grupę tio, resztę guanidynową lub hydrazynową lub wolną grupę aminową, jednopodstawioną lub dwupodstawioną grupę aminową, w której atom azotu stanowić może człon pierścienia heterocyklicznego, a Me oznacza wodór lub jednowartościowy kation, przy czym reakcję prowadzi się, stosując chłodzenie lub ogrzewanie do temperatury około 250°C w obecności środka wiążącego kwas ewentualnie w obecności rozpuszczalnika i (lub) przyspieszaczy reakcji oraz ewentualnie pod ciśnieniem, zaś otrzymane produkty reakcji przeprowadza się ewentualnie w ich addycyjne sole kwasowe.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że w przypadku obecności więcej, niż jednego atomu chlorowca zdolnego do wymiany, reakcję przeprowadza się stopniowo.
 3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamieny tym,

że jako rozpuszczalnik lub środek rozcieńczający stosuje się wodę, alkohol, aceton, dioksan, benzen, ksylen lub dwumetyloformamid.

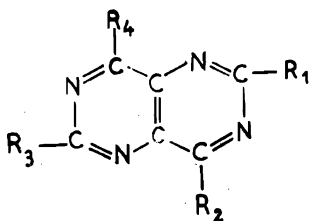
4. Sposób według zastrz. 1-3, znamieny tym, że składnik reakcji MeR, w którym Me i R posiadają wyżej podane znaczenie, stosuje się w nadmiarze.
5. Sposób według zastrz. 1-4, znamieny tym, że reakcję prowadzi się w obecności środków wiążących kwasy, na przykład wodorotlenku metalu alkalicznego, węglanu metalu alkalicznego lub amin trzeciorzędowych.
6. Sposób według zastrz. 1-5, znamieny tym, że jako katalizator stosuje się sproszkowaną miedź.
7. Sposób według zastrz. 1-5, znamieny tym, że jako katalizator stosuje się sole miedzi.

dr Karl Thoma e G. m. b. H.

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



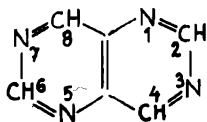
Wzór 1



Wzór 2

Me — R

Wzór 3



Wzór 4

