



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 03.05.1972 (P. 155128)

Pierwszeństwo: 04.05.1971 dla zastrz. 2
26.07.1971 dla zastrz. 3
29.03.1972 dla zastrz. 4
Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 25.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1976

MKP C07d 99/06

Int. Cl.²
C07D 295/02

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

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

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

Sposób wytwarzania nowych tieno (3,2-d) pirymidyn

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych tieno[3,2-d]pirymidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają grupę piperazynową ewentualnie podstawioną w położeniu 4 rodnikiem benzylowym, niższym rodnikiem alkilowym lub grupą hydroksyalkilową, grupę 1,4-diazacykloheptanową, morfolinową, tiomorfolinową 1-oksydotiomorfolinową, 1,1-dwuksydotiomorfolinową, sześciowodoro-1,4-tiazepinową lub 1-oksydo-sześciowodoro-1,4-tiazepinową, przy czym każda z podanych grup heterocyklicznych może być podstawiona w szkieletie węglowym jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi, grupę dwualkanoloaminową metylomerkaptoetylo-metyloaminową lub metylo-sulfinyloetylo-metyloaminową, a R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub chlorowca, niższy rodnik alkilowy, rodnik fenyłowy lub grupę nitrową, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Związki o ogólnym wzorze 1 wykazują cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza wykazują działanie przeciwzakrzepowe.

Według wynalazku nowe tieno[3,2-d]pirymidyny wytwarza się w sposób następujący.

Związek o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, jeden z podstawników Z_1 lub Z_2 oznacza grupę zdolną do wymiany, taką jak atom chlorowca, grupa merkapt-

2

lub podstawiona rodnikiem alkilowym, arylowym lub aryloalkilowym grupa merkaptto, sulfinylova lub sulfonylowa, a drugi z podstawników Z_1 lub Z_2 ma znaczenie podanej wyżej dla R_1 lub R_2 , poddaje się w temperaturze 0—250°C reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję prowadzi się, w zależności od reaktywności zdolnej do wymiany grupy, w temperaturze 0—250°C ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas i korzystnie w środowisku rozpuszczalnika, takiego jak dioksan, eter dwumetylowy glikolu etylenowego, sulfotlenek metylowy, etanol, lub w środowisku nadmiaru aminy o ogólnym wzorze 3, stosowanej jako reagent.

Jeżeli w związku o wzorze 2 podstawnik Z_1 oznacza atom chlorowca, podstawioną rodnikiem alkilowym, arylowym lub aryloalkilowym grupę sulfinylova lub sulfonylowa, to wówczas reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 100—150°C, jeśli natomiast Z_1 oznacza podstawioną rodnikiem alkilowym, arylowym lub aryloalkilowym grupę merkaptto, to reakcję tę prowadzi się ewentualnie w naczyniu zamkniętym, korzystnie w temperaturze 100—200°C.

Jeżeli w związku o wzorze 2 podstawnik Z_2 oznacza atom chlorowca, to wówczas reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze 0—40°C, jeśli natomiast Z_2 oznacza grupę merkaptto lub podstawioną rodnikiem alkilowym, arylowym lub arylo-

alkilowym grupę merkapto, sulfinylową lub sulfonylową, to reakcję tę prowadzi się korzystnie w temperaturze 100–200°C.

W przypadku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i R_2 stanowią jednakowe podstawniki, można jako substrat stosować związek o ogólnym wzorze 2, w którym oba podstawniki Z_1 i Z_2 stanowią zdolne do wymiany grupy, a wówczas reakcja zachodzi stopniowo. I tak np. podczas reakcji 2,4-dwuchlorotieno[3,2-d]pirymidyny atom chloru w położeniu 4 wymienia się już w temperaturze 0–40°C, a następnie dopiero w podwyższonej temperaturze wymienia się atom chloru w położeniu 2.

W przypadku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i/lub R_2 oznaczają wolną w położeniu 4 grupę piperazynową lub 1-4-diazacyklopentanową, korzystnym jest, jeśli na okres trwania reakcji grupę iminową w związku o ogólnym wzorze 2 i/lub grupę iminową w odpowiednio podstawionej piperazynie lub 1,4-diazacykloheptanie zabezpiecza się znaną grupą zabezpieczającą, np. rodnikiem acylowym, takim jak rodnik formylowy, acetylowy lub benzoilowy, lub grupą karboetoksylową. Te grupy zabezpieczające następnie odszczepia się, np. hydrolitycznie w obecności kwasu lub zasady w temperaturze nie przekraczającej temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika. Odszczepianie grupy zabezpieczającej ze związków S-tlenkowych o wzorze 1 korzystnie prowadzi się hydrolitycznie w obecności zasady, np. w obecności wodorotlenku potasowego.

Inny sposób według wynalazku polega na tym, że w przypadku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 i/lub R_2 oznacza ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi grupę 1-oksydotiomorfolinową, 1,1-dwuoksydotiomorfolinową, 1-oksydo-sześciowodoro-1,4-tiazepinową lub metylo-sulfinyloetylo-metyloaminową, utlenia się związek o ogólnym wzorze 4, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, jeden z podstawników R_5 i R_6 oznacza ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi grupę tiomorfolinową, sześciowodoro-1,4-tiazepinową lub metylomerkaptoetylo-metyloaminową, a drugi z podstawników R_5 i R_6 ma znaczenie podane wyżej dla R_1 lub R_2 .

Utlenianie prowadzi się skutecznie za pomocą znanych utleniaczy, takich jak nadtlenek wodoru, kwas nadoctowy, metanadjodan sodowy lub nadmanganian potasowy, najlepiej w środowisku rozpuszczalnika, np. w kwasie octowym lodowatym, i korzystnie w temperaturze 0–50°C. Jeżeli utlenianie prowadzi się za pomocą nadtlenu wodoru, kwasu nadoctowego lub metanadjodanu sodowego, to wówczas otrzymuje się korzystnie S-tlenkowe związki o wzorze 1, jeśli natomiast utlenianie prowadzi się za pomocą nadmanganianu potasowego, to otrzymuje się korzystnie S,S-dwutlenkowe związki o ogólnym wzorze 1.

W przypadku wytwarzania nowych tieno[3,2-d]pirymidyn, stanowiących grupę związków objętych wzorem ogólnym 1, lecz dla jaśniejszego ich zdefiniowania przedstawionych wzorem ogólnym 1a,

w którym jeden z podstawników R_1 lub R_2 oznacza grupę piperazynową lub dwualkanoloaminową, a drugi z symboli R_1 lub R_2 oznacza grupę morfolinową, tiomorfolinową, 1-oksydotiomorfolinową lub 1,1-dwuoksydotiomorfolinową, a R_3 oznacza atom chlorowca lub grupę nitrową, wprowadza się w reakcję związek o wzorze ogólnym 2a, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, z aminą o wzorze ogólnym H- R_1 , w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane.

W przypadku wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę dwuetanoloaminową, piperazynową, N-metylopiperazynową, morfolinową, tiomorfolinową, 1-oksydo- lub 1,1-dwuoksydotiomorfolinową, R_2 oznacza grupę piperazynową, tiomorfolinową, 1-oksydo- lub 1,1-dwuoksydotiomorfolinową, R_3 i R_4 oznaczają atom wodoru, chloru lub bromu lub grupę metylową, związek o wzorze 2b, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, poddaje się reakcji z aminą o wzorze ogólnym H- R_1 , w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie.

Substraty o ogólnych wzorach 2–4 otrzymuje się znanymi sposobami (wyłożony opis patentowy NRF nr 1470356 lub opis patentowy St. Zjedn. Amer. nr 3475429). I tak np. podczas reakcji 2,4-dwuchlorotieno[3,2-d]pirymidyny z odpowiednią aminą w niskiej temperaturze, np. w temperaturze 0–40°C, otrzymuje się odpowiedni związek 2-chloro-4-aminowy o ogólnym wzorze 2.

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

Związek chlorowcowy o ogólnym wzorze 2 można z odpowiednim merkapto- lub hydroksyzwiązkiem w obecności mocnej zasady przekształcić w odpowiedni, podstawiony merkapto- lub hydroksyzwiązek o ogólnym wzorze 2, a otrzymany odpowiednio podstawiony merkaptozwiązek o wzorze 2 można za pomocą utleniania dalej przekształcić w odpowiedni związek sulfinylowy lub sulfonylowy.

Stosowane jako substraty związki o ogólnym wzorze 2, w którym R_3 i/lub R_4 oznaczają atomy chlorowca lub grupy nitrowe, otrzymuje się na drodze nitrowania lub chlorowcowania 2,4-dwuhydroksytieno[3,2-d]pirymidyn, przekształcania w odpowiednie związki 2,4-dwuchlorowcowe i następnej reakcji z odpowiednią aminą w niskiej temperaturze, np. w temperaturze 0–40°C.

Substraty o wzorze 4 otrzymuje się korzystnie pierwszym z sposobów według wynalazku.

Otrzymane związki o ogólnym wzorze 1 można ewentualnie przekształcać w ich farmakologicznie dopuszczalne sole z kwasami. Do kwasów takich zalicza się np. kwas solny, bromowodorowy, siar-

kowy, fosforowy, mlekowy, cytrynowy, winowy lub maleinowy.

Nowe związki o wzorze 1, jak poprzednio wspomniano, wykazują cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza silne działanie powstrzymujące skupianie i zlepianie się trombocytów. Rozmaite z związków o wzorze 1, np. takie, które są podstawione grupą 1-oksydotiomorfolinową, wykazują także działanie obniżające ciśnienie tętnicze krwi. I tak np. domięśniowe zaaplikowanie uśpionym kotom dawki 0,1 mg 7-chloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny na 1 kg wagi zwierzęcia powoduje 25% obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu z wyjściową wartością tego ciśnienia, w okresie czasu dłuższym niż 60 minut (rejestracja w A. carotis poprzez przetwornik ciśnieniowy Statham'a).

Działanie powstrzymujące skupianie się trombocytów można stwierdzić metodą Born'a i Cross'a [J. Physiol. 170, 397 (1964)] lub K. Bredin'a [Schweiz. Med. Wschr. 95, 655-660 (1965)], a oddziaływanie na zlepianie się trombocytów można wykrywać za pomocą tak zwanej próby retencji, np. według Morris'a (E. Deutsch, E. Gerlach i K. Moser.: 1. Internationales Symposium über Stoff-

Tablica 1

Badane substancje o ogólnym wzorze 1

Substancja	Nazwa związku
A	dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-7-metylotieno[3,2-d]pirymidyny
B	dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny
C	dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-6-metylotieno[3,2-d]pirymidyny
D	dwuchlorowodorek 4-piperazyno-2-(1-oksydotiomorfolino)-6-metylotieno[3,2-d]pirymidyny
E	4-piperazyno-2-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny w postaci dwuchlorowodorku
F	dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-tiomorfolino-7-metylotieno[3,2-d]pirymidyny
G	dwuchlorowodorek 2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny
H	dwuchlorowodorek 7-bromo-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny
I	dwuchlorowodorek 7-chloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny
J	dwuchlorowodorek 6-chloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny
K	dwuchlorowodorek 7-bromo-4-morfolino-2-piperazynotieno[3,2-d]pirymidyny

wechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten, Wiedeń 1969, wydanie Georg Thieme Verlag, Stuttgart). Badania w układzie krążenia prowadzono na uśpionych kotach lub psach [Eckenhoff, Amer. J. Physiol. 148, 582 (1947)].

Dla podanych niżej w tablicy 1 substancji czynnych oznakowanych literami A—K określano odpowiednie właściwości metodą Morris'a i Born'a.

Podanymi niżej metodami badań 1).—3). posłużono się przy określaniu wyszczególnionych niżej w tablicy 2 właściwości substancji czynnych A—K.

1). Określanie skupiania się trombocytów według Morris'a. W celu określenia działania substancji czynnych powstrzymującego skupianie się trombocytów, w każdym przypadku odpipetowuje się 1 ml ludzkiej krwi do małej próbówki oraz badaną substancję do końcowego stężenia równego 5.10⁻⁵ mola/litr lub 1.10⁻⁵ mola/litr. Próbówki pozostawia się w ciągu 10 minut w inkubatorze w temperaturze 37°C. Do połowy próbówki dodaje się następnie po 1 g szklanych perełek (np. Glass-Beads for gas-chromatography, firmy BDH, Poole, Wielka Brytania), po czym zamknięte próbówki umieszcza się na tarczy obracającej się wokół poziomej osi i porusza je w ciągu 1 minuty, dzięki czemu dochodzi do dokładnego zetknięcia perełek szklanych z krwią. Następnie krew w tych samych próbówkach pozostawia się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, przy czym zachodzi zadowalająca sedymentacja erytrocytów. Z warstwy osocza znajdującej się nad warstwą sedymentacyjną odbiera się 0,01 ml osocza, rozcieńcza go roztworem celoskopowym w stosunku 1:8000 i liczy ilość płytek w celoskopie (mikroskopie biologicznym). Określa się z 4—6 prób średnią wartość procentowego obniżenia ilości zlepków pod wpływem substancji czynnej (w porównaniu z zawartością próbek bez szklanych perełek).

2). Określanie skupiania się trombocytów według Born'a i Cross'a. Skupianie się trombocytów mierzy się w obfitującym w płytki krwi osoczu zdrowych osobników doświadczalnych. Mierzy się i rejestruje fotometrycznie przebieg spadku optycznej gęstości ośrodka po dodaniu dwufosforanu adenozyny (ADP). Z kąta nachylenia krzywej gęstości optycznej ustala się szybkość skupiania trombocytów. Punkt na krzywej, w którym występuje największa przezroczystość służy do obliczania „gęstości optycznej”.

Wprowadza się możliwie nieznaczne dawki ADP, ale takie, by następowało nieodwracalne skupianie. Przed dodaniem ADP, osocze w każdym przypadku z różnymi ilościami badanej substancji czynnej utrzymuje się w ciągu 10 minut w inkubatorze w temperaturze 37°C.

W podanej niżej tablicy 2 podano dla tej próby zmniejszenie szybkości skupiania się i obniżenie przezroczystości osocza obfitującego w płytki krwi. Podane liczby wyrażają procentową zmianę wartości w porównaniu z tą samą plazmą bez wpływu badanej substancji czynnej. Dane z próby stanowią średnią wartość z dwóch oznaczeń. W odpowiedniej kolumnie tablicy 2 pierwsza licz-

ba dotyczy szybkości skupiania się trombocytów, a druga liczba dotyczy „gęstości optycznej” badanego ośrodka.

3). Ostrą toksyczność niektórych substancji czynnych określa się na myszach (czas obserwacji równy 14 dni) częściowo orientacyjnie lub jako LD₅₀ z procentowego kompletu zwierząt, które zmarły po różnych dawkach podczas okresu obserwacji (J. Pharmacol. exper. Therap. 96, 99 (1949)).

się pod próżnią, a otrzymane jako pozostałość kryształ przekształca się dwukrotnie z układu etanol-dioksan z dodatkiem węgla aktywowanego. Otrzymuje się 40 g (50% wydajności teoretycznej) produktu tytułowego o temperaturze topnienia 177,5–178,5°C. Analiza elementarna wykazuje:

C₆H₁BrCl₂N₂S (284,0);

obliczono: C 25,40 H 0,36 Br 28,18 N 9,88 S 11,30;

znaleziono: C 25,80 H 0,52 Br 27,90 N 9,86 S 11,35.

Tablica 2

Wyniki prób według 1).–3). dla substancji czynnych A–K

Substancja	próba Morris'a stężenie molowe		próba Born'a stężenie molowe		LD ₅₀ (doustnie na myszach)
	5.10 ⁻⁵	1.10 ⁻⁵	3.10 ⁻⁵	1.10 ⁻⁵	
A	75%	26%	65/82	25/28	290 mg/kg
B	93%	76%	100/100	100/100	472 mg/kg
C	97%	83%	100/100	100/100	1070 mg/kg
D	87%	54%	100/100	100/100	>250 mg/kg
E	100%	86%	100/100	96/98	—
F	94%	67%	55/85	48/49	—
G	100%	85%	96/98	72/92	450 mg/kg
H	93%	91%	100/100	100/100	~350 mg/kg
I	96%	91%	—	100/100	>250 mg/kg
J	92%	91%	100/100	100/100	150 mg/kg
K	96%	80%	100/100	82/92	—

Podane niżej przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. 7-bromo-2,4-dwuchlorotieno[3,2-d]pirymidyna

Z 90 g (0,54 mola) 2,4-dwuhydroksytieno[3,2-d]pirymidyny (wytworzonej z 3-aminotiofenokarbonylanu-2 metylu i mocznika) sporządza się w 2,5 litra kwasu octowego lodowatego zawiesinę i ogrzewa do temperatury 80°C. Do mieszaniny tej mieszając wkrapla się 275 g (1,72 mola) bromu i miesza nadal w ciągu 2 godzin w temperaturze 80°C. Mieszaninę reakcyjną zateża się pod próżnią do objętości 500 ml i wlewa do około 2 litrów wody. Wytrąca się krystaliczną 7-bromo-2,4-dwuhydroksytieno[3,2-d]pirymidynę odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i suszy pod próżnią w temperaturze 100°C, otrzymując 85 g surowego produktu.

70 g (0,282 mola) surowej 7-bromo-2,4-dwuhydroksytieno[3,2-d]pirymidyny wprowadza się do mieszaniny 600 ml tlenochlorku fosforu i 80 ml pirydyny. Całość ogrzewa się w temperaturze 60°C wywołując ciemne zabarwienie i przechodzenie substancji w znacznym stopniu do roztworu. W celu całkowitego zakończenia reakcji mieszaninę reakcyjną ogrzewa się następnie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Nadmiar tlenochlorku fosforu oddestylowuje się pod próżnią, a pozostałość ostrożnie miesza się z wodą i lodem. Warstwę wodną ekstrahuje się chloroformem, a warstwę chloroformową suszy się nad bezwodną sodą. Rozpuszczalnik odpędza

Przykład II. 2,4,6-trójjchlorotieno[3,2-d]pirymidyna i 2,4,7-trójjchlorotieno[3,2-d]pirymidyna

Z 200 g (1,19 mola) 2,4-dwuhydroksytieno[3,2-d]pirymidyny sporządza się zawiesinę w 3 litrach kwasu octowego lodowatego i ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Do zawiesiny tej w ciągu 5 godzin wprowadza się 120 g (1,7 mola) chloru, przy czym substancja wywołując brunatne zabarwienie przechodzi do roztworu. Mieszaninę reakcyjną zateża się pod próżnią do objętości 1000 ml i zadaje 2 kg lodu. Wytrącającą się mieszaninę 6-chloro-2,4-dwuhydroksytieno[3,2-d]pirymidyny i 7-chloro-2,4-dwuhydroksytieno[3,2-d]pirymidyny odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa acetonem i suszy pod próżnią w temperaturze 100°C, otrzymując 160 g surowego produktu.

Z otrzymanego surowego produktu sporządza się zawiesinę w 1,4 litra tlenochlorku fosforu i ogrzewa w ciągu 8 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Powstaje wówczas ciemno zabarwiony klarowny roztwór. Mieszaninę reakcyjną zateża się pod próżnią do objętości około 400 ml i ostrożnie miesza z 2 litrami wody i lodu. Warstwę wodną ekstrahuje się 5-krotnie porcjami po 500 ml chloroformu. Połączone ekstrakty chloroformowe odbarwia się na drodze traktowania węglem aktywowanym, suszy nad siarczanem sodowym i zateża do sucha. 150 g otrzymanej pozostałości rozdziela się drogą chromatografii kolumnowej (na żelu krzemionkowym do chromatografii kolumnowej o granulacji 0,05–0,2 mm firmy Merck; eluent: układ heksan-chlorek metylenu =

1:3). Po nieznacznej ilości 2,4,6,7-czterochlorotieno[3,2-d]pirymidyny eluuje się frakcję 2,4,6-trójklorotieno[3,2-d]pirymidyny, a następnie 2,4,7-trójklorotieno[3,2-d]pirymidyny. Jednorodne frakcje zateża się do sucha i przekrystalizowuje, otrzymując:

a) 1,6 g 2,4,6,7-czterochlorotieno[3,2-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 118–120°C, wzorze sumarycznym $C_2Cl_4N_2S$ (273,94) i o składzie:

obliczono: C 26,32 H 0,00 N 10,22

znaleziono: C 26,25 H 0,17 N 10,27;

b) 70 g (24,6% wydajności teoretycznej) 2,4,6-trójklorotieno[3,2-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 144°C (z etanolu), wzorze sumarycznym $C_6H_1Cl_3N_2S$ (239,53) i o składzie:

obliczono: C 30,05 H 0,42 N 11,72 S 13,40

znaleziono: C 29,55 H 0,32 N 12,14 S 13,61;

c) 40 g (14,1% wydajności teoretycznej) 2,4,7-trójklorotieno[3,2-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 177,5–178,5°C (z izopropanolu), wzorze sumarycznym $C_6H_1Cl_3N_2S$ (239,53) i o składzie:

obliczono: C 30,05 H 0,42 N 11,72

znaleziono: C 30,10 H 0,39 N 11,94.

Przykład III. 8,4-dwuchloro-6-nitrotieno[3,2-d]pirymidyna i 2,4-dwuchloro-7-nitrotieno[3,2-d]pirymidyna

Do mieszaniny 400 ml stężonego kwasu siarkowego i 400 ml dymiącego kwasu azotowego energicznie mieszając porcjami wprowadza się w temperaturze –5 do –2°C 142,5 g (0,85 mola) 2,4-dwuhydroksytieno[3,2-d]pirymidyny w ciągu 1 godziny. Po powstaniu klarownego roztworu, mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód, wytrącającą się krystaliczną mieszaninę 2,4-dwuhydroksy-6-nitrotieno[3,2-d]pirymidyny i 2,4-dwuhydroksy-7-nitrotieno[3,2-d]pirymidyny odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą do odczynu obojętnego i suszy pod próżnią, otrzymując 112 g surowego produktu.

Otrzymany surowy produkt ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 500 ml tlenochloru fosforu i 75 ml pirydyny do otrzymania klarownego, czerwono-brunatno-zabarwionego roztworu (w ciągu około 4 godzin). Nadmiar tlenochloru fosforu odpędza się pod próżnią a pozostałość wylewa na lód. Wytrącony, jasno-brązowo zabarwiony produkt surowy odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą do odczynu obojętnego, suszy pod próżnią i rozdziela na drodze chromatografii kolumnowej (na żelu krzemionkowym do chromatografii kolumnowej o granulacji 0,2–0,5 mm firmy Merck; eluent: układ heksan-octan etylowy = 5:1). Eluuje się kolejno dwie jednorodne frakcje, które zateża się do sucha i przekrystalizowuje, otrzymując:

a) 21 g (16% wydajności teoretycznej) 2,4-dwuchloro-6-nitrotieno[3,2-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 171°C (z izopropanolu), wzorze sumarycznym $C_6H_1Cl_2N_3O_2S$ (250,08) i o składzie:

obliczono: C 28,80 H 0,40 Cl 28,37 N 16,80 S 12,82

znaleziono: C 29,00 H 0,49 Cl 28,70 N 16,57 S 12,70;

b) 19,5 g (14,8% wydajności teoretycznej) 2,4-trójkchloro-7-nitrotieno[3,2-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 205°C (z układu etanol-octan etylowy)

owy) wzorze sumarycznym $C_6H_1Cl_2N_3O_2S$ (250,08) i o składzie:

obliczono: C 28,80 H 0,40 N 16,80 S 12,82

znaleziono: C 28,90 H 0,59 N 17,17 S 12,78.

Przykład IV. 2-chloro-4-morfolino-6-nitrotieno[3,2-d]pirymidyna

Mieszaninę 2,5 g (0,01 mola) 2,4-dwuchloro-6-nitrotieno[3,2-d]pirymidyny, 2,6 g (0,03 mola) morfoliny i 100 ml etanolu miesza się w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie zadaje podwójną ilością wody. Żółte kryształy odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemywa wodą i przekrystalizowuje z układu etanol-dioksan, otrzymując 2,5 g (83,0% wydajności teoretycznej) produktu tytułowego o temperaturze topnienia 272°C, wzorze sumarycznym $C_{10}H_9ClN_4O_2S$ (300,74) i o składzie:

obliczono: C 39,95 H 3,02 Cl 11,78 N 18,63 S 10,66

znaleziono: C 40,05 H 2,94 Cl 11,95 N 18,47 S 10,42.

Podane niżej przykłady opisują wytwarzanie nowych związków.

Przykład V. 7-bromo-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidyna

Do stopu 10 g bezwodnej piperazyny w temperaturze 140°C mieszając wprowadza się 6 g (0,016 mola) 7-bromo-2-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 215°C) i mieszaninę utrzymuje w temperaturze 140°C w ciągu dalszych 15 minut. Po ochłodzeniu, mieszaninę reakcyjną wylewa się do wody i ekstrahuje chloroformem. Warstwę chloroformową suszy się nad siarczanem sodowym, zateża do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje się dwukrotnie z izopropanolu, otrzymując 5 g (73,5% wydajności teoretycznej) produktu tytułowego o temperaturze topnienia 229°C, o wzorze sumarycznym $C_{14}H_{18}BrN_5OS_2$ (416,37) i o składzie:

obliczono: C 40,40 H 4,36 Br 19,20 S 15,40

znaleziono: C 40,45 H 4,34 Br 19,23 S 15,21

Otrzymaną zasadę rozpuszcza się w małej ilości etanolu i zadaje etanolowym roztworem kwasu solnego. Chlorowodorek zasady wytrąca się eterem i przekrystalizowuje z układu izopropanol-woda, otrzymując produkt o temperaturze topnienia 256–258°C, o wzorze sumarycznym $C_{14}H_{18}BrN_5OS_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ (470,86) i o składzie:

obliczono: C 35,71 H 4,50 N 14,87 Cl 7,53 Br 16,97

znaleziono: C 36,02 H 4,32 N 14,85 Cl 7,55 Br 17,20.

Analogicznie wytwarza się następujące związki:

a) 7-bromo-2-piperazyno-4-morfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 184–185°C) z 7-bromo-2-chloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 212°C) i piperazyny;

b) 7-bromo-2-dwuetanoloamino-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 210–211°C po przekrystalizowaniu z dioksanu) z 7-bromo-2-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 215°C) i dwuetanoloaminy;

c) 7-bromo-2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (której chlorowodorek zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 296–297°C; z układu izopropanol-wo-

da) z 7-bromo-2-chloro-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 189—190°C) i piperazyny;

d) 7-bromo-2-piperazyno-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę w postaci chlorowodorku o temperaturze topnienia 299—301°C; z układu etanol-woda) z 7-bromo-2-chloro-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 298°C) i piperazyny;

e) 7-chloro-4-morfolino-2-piperazynotieno[3,2-d]pirymidynę (w postaci zawierającego 1 mol wody krystalizacyjnej dwuchlorowodorku o temperaturze topnienia 256°C z rozkładem; z układu etanol-woda) z 2,7-dwuchloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 186—187°C) i piperazyny;

f) 7-chloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 245—246,5°C; z ksylenu) z 2,7-dwuchloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 244—245°C) i piperazyny;

g) 7-chloro-2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (w postaci zawierającego 2 mole wody krystalizacyjnej chlorowodorku o temperaturze topnienia 288°C z rozkładem) z 2,7-dwuchloro-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 179°C) i piperazyny;

h) 7-chloro-2-piperazyno-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (w postaci zawierającego 3 mole wody krystalizacyjnej chlorowodorku o temperaturze topnienia; 281°C z rozkładem) z 2,7-dwuchloro-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 312—313°C) i piperazyny;

i) 7-chloro-2-dwuetańoloamino-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 179—180°C) z 2,7-dwuchloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 244—245°C) i dwuetańoloaminy;

j) 6,7-dwuchloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 230—232°C; z izopropanolu) z 2,6,7-trójkloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 207—209°C i piperazyny, oraz

k) 7-chloro-2-(N-metylopiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 140°C z izopropanolu) z 2,7-dwuchloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 244—245°C) i N-metylopiperazyny.

Przykład VI. 4-morfolino-7-nitro-2-piperazynotieno[3,2-d]pirymidyna

Roztwór 2,26 g (0,0075 mola) 2-chloro-4-morfolino-7-nitrotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 208°C) i 6,5 g (0,075 mola) bezwodnej piperazyny w 50 ml dioksanu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu ciemnopomarańczowo zabarwioną mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w chlorku metylenu, trzykrotnie przemycza wodą, suszy nad siarczanem sodowym i przesącza z nad węglą aktywowanym. Kryształy otrzymane jako pozostałość po zateżeniu przekrystalizowuje się

z izopropanolu, otrzymując 2,0 g (76% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 202—205°C, o wzorze sumarycznym $C_{14}H_{18}N_6O_3S$ (350,41) i o składzie:

5 obliczono: C 48,00 H 5,17 N 24,00 S 9,14
znaleziono: C 47,90 H 5,14 N 23,70 S 9,22.

W analogiczny sposób jak w przykładzie VI:

a) 7-nitro-2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę, której chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 282°C (z układu etanol-woda), wytwarza się z 2-chloro-7-nitro-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 217°C) i piperazyny, w ciągu 3 godzin reakcji;

b) 7-nitro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której chlorowodorek zawierający 0,5 mola wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 245°C z rozkładem, wytwarza się z 2-chloro-7-nitro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 216—218°C) i piperazyny w ciągu 3 godzin reakcji;

c) 7-nitro-2-piperazyno-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której chlorowodorek zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia powyżej 330°C (z układu etanol-woda), wytwarza się z 2-chloro-7-nitro-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 267°C) i piperazyny w ciągu 3 godzin reakcji;

d) 4-morfolino-6-nitro-2-piperazynotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 196°C z rozkładem) wytwarza się z 2-chloro-4-morfolino-6-nitrotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 272°C) i piperazyny w ciągu 30 minut reakcji w temperaturze 70°C;

e) 6-nitro-2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę, której chlorowodorek zawierający 0,5 mola wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia powyżej 330°C (z układu etanol-woda), wytwarza się z 2-chloro-6-nitro-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 222°C) i piperazyny w ciągu 30 minut reakcji w temperaturze 30 minut;

f) 6-nitro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której chlorowodorek zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia powyżej 330°C (z układu etanol-woda), wytwarza się z 2-chloro-6-nitro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 293°C z rozkładem) i piperazyny w ciągu 1 godziny reakcji w temperaturze 80°C;

g) 6-nitro-2-piperazyno-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia powyżej 300°C) wytwarza się z 2-chloro-6-nitro-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 269°C) i piperazyny w ciągu 30 minut reakcji w temperaturze 60°C;

h) 6-chloro-4-morfolino-2-piperazynotieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 0,5 mola wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 195°C z rozkładem (z układu etanol-woda), wytwarza się z 2,6-dwuchloro-4-morfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnie-

nia 169°C) i piperazyny w ciągu 3 godzin reakcji w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną;
i) 6-chloro-2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 0,5 mola wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 265°C z rozkładem (z układu etanol-woda), wytwarza się z 2,6-dwuchloro-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 165°C) i piperazyny w ciągu 3 godzin reakcji w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną;

j) 6-chloro-2-piperazyno-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której chlorowodorek zawierający 0,5 mola wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 280°C z rozkładem, wytwarza się z 2,6-dwuchloro-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 237—238°C) i piperazyny w ciągu 2 godzin reakcji w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną; oraz

k) 6-chloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 208°C z rozkładem, wytwarza się z 2,6-dwuchloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 263°C) i piperazyny w ciągu 3 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

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

Mieszaninę 10 g (0,035 mola) 2-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 233°C) i 14 g (0,088 mola) 1-karboetoksypiperazyny ogrzewa się w ciągu 20 minut w temperaturze 150°C i po ochłodzeniu wlewa do wody z lodem. Wytrąconą 2-(4-karboetoksypiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem, przemycywa wodą, suszy i przekrystalizowuje z toluenu, otrzymując 10,2 g (73% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 197—198°C, o wzorze sumarycznym $C_{17}H_{23}N_5O_3S_2$ (409,54) i o składzie:

obliczono: C 49,97 H 5,65 N 17,10 S 15,63

znaleziono: C 50,25 H 5,60 N 17,05 S 15,84.

Mieszaninę 10,2 g (0,025 mola) powyższego związku karboetoksypiperazynowego, 12 g (0,214 mola) wodorotlenku potasowego i 250 ml izopropanolu ogrzewa się w ciągu 10 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Następnie starannie odpędza się rozpuszczalnik pod próżnią, zadaje pozostałość wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Warstwę metylenową przemycywa się za pomocą wody, suszy nad siarczanem sodowym i rozpuszczalnik odpędza pod próżnią. Otrzymaną pozostałość przekrystalizowuje się z izopropanolu, otrzymując 6,5 g (78% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 166—168°C, o wzorze sumarycznym $C_{14}H_{19}N_5OS_2$ (337,46) i o składzie:

obliczono: C 49,80 H 5,78 N 20,74

znaleziono: C 49,60 H 5,91 N 20,70.

W analogiczny sposób jak w przykładzie VII:

a) 6-metylo-4-piperazyno-2-(1-oksydotiomorfoli-

no)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 248°C; z układu etanol-dioksan), wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-chloro-6-metylotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 167°C) i 1-tlenku tiomorfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-6-metylo-2-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 230°C);

b) 4-piperazyno-2-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 212—213°C; z izopropanolu) wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-chlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 145—146°C) i 1-tlenku tiomorfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 196—197°C);

c) 4-piperazyno-2-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej krystalizowany z układu izopropanol-woda wykazuje temperaturę topnienia 294°C z rozkładem, wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-chlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 145—146°C) i tiomorfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 154—155°C);

d) 4-piperazyno-2-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek krystalizowany z układu dioksan-woda wykazuje temperaturę topnienia 245°C z rozkładem, wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-chlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 145—146°C) i 1,1-dwutlenku tiomorfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 230—231°C);

e) 7-metylo-4-piperazyno-2-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 204°C; z układu octan etylowy-izopropanol) wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-chloro-7-metylotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 117°C) i 1-tlenku tiomorfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-7-metylo-2-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 203°C);

f) 7-metylo-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 0,5 mola wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 240°C, wytwarza się z 2-chloro-7-metylo-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 239°C) i 1-formylopiiperazyny lub 1-acetylopiiperazyny lub 1-benzoilopiperazyny, następnie zmydlając otrzymaną 2-(4-formylopiiperazyno)-7-metylo-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 186°C) lub 2-(4-acetylopiiperazyno)-7-metylo-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 214—217°C) lub 2-(4-benzoilopiperazyno)-7-metylo-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 211—213°C);

g) 6-metylo-2-[(2-metylomerkapto-etylo)-metyloamino]-4-piperazynotieno[3,2-d]pirymidynę (o tem-

peraturze topnienia 122°C; z izopropanolu) wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-chloro-6-metylotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 167°C) i (2-metylomerkapto-etylo)-metyloaminy, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-6-metylo-2-[(2-metylomerkapto)-metyloamino]-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 105—107°C);

h) 6-metylo-2-[(2-metylosulfinyloetylo)-metyloamino]-4-piperazynotieno[3,2-d]pirydyne, której dwuchlorowodorek krystalizowany z izopropanolu wykazuje temperaturę topnienia 232°C z rozkładem, wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-chloro-6-metylotieno[3,2-d]pirymidyny o temperaturze topnienia 167°C i (2-metylosulfinyloetylo)-metyloaminy, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-6-metylo-2-[(2-metylosulfinyloetylo)-metyloamino]-tieno[3,2-d]pirydyne (o temperaturze topnienia 124°C);

i) 6-chloro-4-piperazyno-2-tiomorfolino[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 194°C; z układu izopropanol-benzyna) wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2,6-dwuchlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 178°C) i tiomorfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-6-chloro-2-tiomorfolino-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 157°C);

j) chloro-2-morfolino-4-piperazynotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 178—179°C) wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2,6-dwuchlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 178°C) i morfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-6-chloro-2-morfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 157°C);

k) 6-chloro-4-piperazyno-2-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 260°C; z układu etanol-dioksan) wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2,6-dwuchlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 178°C) i 1-tlenku tiomorfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-6-chloro-2-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 242°C);

l) 6-chloro-4-piperazyno-2-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 255—257°C) wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2,6-dwuchlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 178°C) i 1,1-dwutlenku tiomorfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-6-chloro-2-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 248—250°C);

m) 7-chloro-2-morfolino-4-piperazynotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 121—124°C; z ligroiny) wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2,7-dwuchlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 174—175°C) i morfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-7-chloro-2-morfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 193°C);

n) 7-chloro-4-piperazyno-2-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 151,5—152,5°C) wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazy-

no)-2,7-dwuchlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 174—175°C) i tiomorfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-7-chloro-2-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 171,5—172,5°C);

o) 7-chloro-4-piperazyno-2-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 237—238°C; z toluenu) wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2,7-dwuchlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 174—175°C) i 1-tlenku tiomorfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-7-chloro-2-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 197—199°C);

p) 7-chloro-4-piperazyno-2-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 231°C; z układu etanol-dioksan) wytwarza się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2,7-dwuchlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 174—175°C) i 1,1-dwutlenku tiomorfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-7-chloro-2-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 232°C);

q) 7-chloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 245—246°C; z ksylenu) wytwarza się z 2,7-dwuchloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 246°C) i karboetoksypiperazyny, następnie zmydlając otrzymaną 2-(4-karboetoksypiperazyno)-7-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 238°C);

r) 6-chloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]piramidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 208°C z rozkładem, wytwarza się z 2,6-dwuchloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 263°C) i 1-karboetoksypiperazyny, następnie zmydlając otrzymaną 2-(4-karboetoksypiperazyno)-6-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 188°C);

s) 7-bromo-4-piperazyno-2-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę, której chlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 314°C z rozkładem, wytwarza się z 7-bromo-4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-chlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 216°C) i tiomorfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 7-bromo-4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 177,5—178°C);

t) 7-bromo-2-morfolino-4-piperazynotieno[3,2-d]pirymidynę, której chlorowodorek zawierający 0,5 mola wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 307°C z rozkładem, wytwarza się z 7-bromo-4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-chlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 216°C) i morfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 7-bromo-4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-morfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 192—193°C);

u) 7-metylo-4-piperazyno-2-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek krystalizowany z układu izopropanol-woda wykazuje temperaturę topnienia 305—310°C z rozkładem, wy-

tworzą się z 4-(4-karboetoksypiperazyno)-2-chloro-7-metylotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 117°C) i tiomorfoliny, następnie zmydlając otrzymaną 4-(4-karboetoksypiperazyno)-7-metylo-2-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 149°C).

Przykład VIII. 7-metylo-2-piperazyno-4(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyna

Do stopu 30 g (0,35 mola) bezwodnej piperazyny w temperaturze 140°C mieszając wprowadza się porcjami 10,6 g (0,033 mola) 2-chloro-7-metylo-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 244°C) i utrzymuje w temperaturze topnienia 140°C w ciągu 30 minut. Po ochłodzeniu całość zadaje się wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Warstwę w chlorku metylenu przemywa się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odpędza rozpuszczalnik pod próżnią. Pozostałość oczyszcza się na drodze chromatografii kolumnowej (na żelu krzemionkowym do chromatografii kolumnowej o granulacji 0,2–0,5 mm firmy Merck; eluent: układ metanol-octan etylowy-amoniak = 20:20:1). Jednorodną frakcję łączy się i zateża. Pozostałość rozpuszcza się w etanolu, wytrąca dwuchlorowodorek za pomocą etanolowego roztworu kwasu solnego i przekrystalizowuje go z układu etanol-woda, otrzymując 12 g (76,3% wydajności teoretycznej) dwuchlorowodoru zawierającego 2 mole wody krystalizacyjnej, o temperaturze topnienia od 200°C, o wzorze sumarycznym $C_{15}H_{21}N_5O_2S_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ (476,47) i o składzie: obliczono: C 37,80 H 5,71 Cl 14,87 N 14,69 S 13,45 znaleziono: C 37,75 H 5,52 Cl 14,79 N 14,45 S 13,34.

W sposób analogiczny jak w przykładzie VIII:

a) 6-metylo-2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej, krystalizowany z etanolu wykazuje temperaturę topnienia od 257°C, wytwarza się z 2-chloro-6-metylo-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 158–160°C) i piperazyny;

b) 4-(sześciowodoro-1,4-tiazepino)-2-piperazyno-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 142°C; z ligroiny) wytwarza się z 2-chloro-4-(sześciowodoro-1,4-tiazepino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 130°C) i piperazyny;

c) 2-(1,4-diazacykloheptano)-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek krystalizowany z etanolu wykazuje temperaturę topnienia 265°C, wytwarza się z 2-chloro-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 173–174°C) i 1,4-diazacykloheptanu;

d) 2-(1,4-diazacykloheptano)-6-metylo-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 116–118°C), której dwuchlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 248–250°C wytwarza się z 2-chloro-6-metylo-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 158–160°C) i 1,4-diazacykloheptanu;

e) 6-fenyl-2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 0,5 mola wody krystalizacyjnej, krystalizowany z metanolu wykazuje temperaturę topnienia 260°C z rozkładem, wytwarza się z 2-chloro-6-fe-

nylo-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 183–184°C) i piperazyny;

f) 4-(2-metylo-1-oksydotiomorfolino)-2-piperazyno-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 124–126°C; z układu ksilen-eter naftowy) wytwarza się z 2-chloro-4-(2-metylo-1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 229–230°C) i piperazyny;

g) 2-(2,5-dwumetylopiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 0,5 mola wody krystalizacyjnej, krystalizowany z układu metanol-aceton wykazuje temperaturę topnienia 300–304°C z rozkładem, wytwarza się z 2-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 233°C) i 2,5-dwumetylopiperazyny;

h) 2-(1,4-diazacykloheptano)-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek krystalizowany z układu etanol-woda wykazuje temperaturę topnienia 315–318°C z rozkładem, wytwarza się z 2-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 233°C) i 1,4-diazacykloheptanu;

i) 2-piperazyno-4-(1-oksydo-sześciowodoro-1,4-tiazepino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 2 mole wody krystalizacyjnej, krystalizowany z układu izopropanol-woda wykazuje temperaturę topnienia 268–270°C z rozkładem, wytwarza się z 2-chloro-4-(1-oksydo-sześciowodoro-1,4-tiazepino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 190°C) i piperazyny;

j) 6-metylo-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 2 mole wody krystalizacyjnej, krystalizowany z układu izopropanol-woda wykazuje temperaturę topnienia od 235°C, wytwarza się z 2-chloro-6-metylo-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 228°C) i piperazyny;

k) 6,7-dwumetylo-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 270°C z rozkładem, wytwarza się z 2-chloro-6,7-dwumetylo-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny i piperazyny;

l) 4-[(2-metylomerkaptetylo)-metylo-amino]-2-piperazyno-tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 0,5 mola wody krystalizacyjnej, krystalizowany z układu izopropanol-woda wykazuje temperaturę topnienia 265–266°C, wytwarza się z 2-chloro-4-[(2-metylomerkaptetylo)-metyloamino]-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 108–109°C) i piperazyny;

m) 4-[(2-metylosulfonyloetylo)-metylo-amino]-2-piperazyno-tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 2 mole wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 246°C z rozkładem, wytwarza się z 2-chloro-4-[(2-metylosulfinyloetylo)-metylo-amino]-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 169°C) i piperazyny;

n) 7-metylo-2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 126–127°C; z eteru naftowego o temperaturze 50–

—70°C) wytwarza się z 2-chloro-7-metylo-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 103—104°C) i piperazyny;

o) 4-(4-metylopiperazyno)-2-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 177—179°C (wytwarza się z 2-chloro-4-(4-metylopiperazyno)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 117—118°C) i 1-tlenku tiomorfoliny;

p) 6-metylo-2-(4-metylopiperazyno)-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek wykazuje temperaturę topnienia 300—302°C, wytwarza się z 2-chloro-6-metylo-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 158—160°C) i 1-metylopiperazyny.

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

Mieszaninę 9,1 g (0,03 mola) 2-chloro-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 264°C) i 20 g (0,232 mola) bezwodnej piperazyny mieszając ogrzewa się w temperaturze 130—140°C aż do otrzymania klarownego stopu (w ciągu około 30 minut). Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w chloroku metylenu, przemywa kilkakrotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odpędza rozpuszczalnik pod próżnią. Pozostałość zadaje się etanolem, a z przesączu po podaniu do niego etanolowego roztworu kwasu solnego strąca się dwuchlorowodorek. Całość odsącza się i przekrystalizowuje z układu metanol-woda, otrzymując 11,8 g (92,3% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 270°C z rozkładem, o wzorze sumarycznym $C_{14}H_{19}N_5O_2S_2 \cdot 2HCl$ (426,20) i o składzie: obliczono: C 39,45 H 4,96 Cl 16,62 S 15,03 znaleziono: C 39,20 H 5,23 Cl 16,45 S 14,95

W analogiczny sposób jak w przykładzie IX:

a) 2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 166—168°C; z izopropanolu), której dwuchlorowodorek zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej, krystalizowany z układu etanol-woda wykazuje temperaturę topnienia 303—305°C z rozkładem, wytwarza się z 2-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 233°C) i piperazyny;

b) 2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 154—155°C; z układu octan etylowy-eter naftowy = 5:1) wytwarza się z 2-chloro-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 173—174°C) i piperazyny;

c) 6,7-dwumetylo-2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 123—125°C; z acetonu) wytwarza się z 2-chloro-6,7-dwumetylo-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 128°C) i piperazyny;

d) 4-(2-metylotiomorfolino)-2-piperazynotieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek krystalizowany z układu etanol-aceton wykazuje temperaturę topnienia 263—266°C, wytwarza się z 2-chloro-4-(2-metylotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 157—158°C) i piperazyny;

e) 6-fenilo-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-

no)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 198—200°C z izopropanolu) wytwarza się z 2-chloro-6-fenilo-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 137—138,5°C) i piperazyny;

f) 2,4-dwu-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 230—231°C; z układu etanol-eter) wytwarza się z 2-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 233°C) i 1-tlenku tiomorfoliny;

g) 7-metylo-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 228—230°C; z dioksanu), której dwuchlorowodorek zawierający 0,5 mola wody krystalizacyjnej, krystalizowany z etanolu wykazuje temperaturę topnienia 243°C z rozkładem, wytwarza się z 2-chloro-7-metylo-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 239°C) i piperazyny; (przy czym zadając metanolowy roztwór tej zasady równoważnikową ilością kwasu otrzymuje się następujące sole: siarczan o wzorze sumarycznym $C_{15}H_{21}N_5OS_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$, o temperaturze topnienia od 170°C, krystalizowany z układu etanol-woda; maleinian o wzorze sumarycznym $C_{15}H_{21}N_5OS_2 \cdot C_4H_4O_4$ i o temperaturze topnienia 188°C);

h) 2-(4-metylopiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 305°C z rozkładem, wytwarza się z 2-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 233°C) i 1-metylopiperazyny;

i) 2-(4-benzylpiperazyno)-7-metylo-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 179°C; z izopropanolu) wytwarza się z 2-chloro-7-metylo-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 239°C) i 1-benzylpiperazyny;

j) 2-(4-hydroksyetylopiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 120—122°C; z wody (wytwarza się z 2-chloro-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 233°C) i 1-hydroksyetylo-piperazyny;

k) 2-dwuetanoloamino-7-metylo-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 148—150°C; z octanu etylowego) wytwarza się z 2-chloro-7-metylo-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 239°C) i dwuetanoloaminy;

l) 7-metylo-2-(4-metylopiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 213°C; z układu izopropanol-woda) wytwarza się z 2-chloro-7-metylo-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 239°C) i N-metylopiperazyny;

m) 7-metylo-2-(4-metylopiperazyno)-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 178°C; z izopropanolu) wytwarza się z 2-chloro-7-metylo-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 244°C) i N-metylopiperazyny; oraz

n) 2,4-dwutiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 137—139°C; z etanolu) wytwarza się z 2-chloro-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 173—174°C) i tiomorfoliny.

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

Analogicznie jak w przykładzie IX, 2-bromo-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 247°C z rozkładem) i piperazynę poddaje się w ciągu 10 minut reakcji w temperaturze 110°C. Otrzymuje się produkt tytułowy, którego dwuchlorowodorek zawierający 1 ml wody krystalizacyjny i krystalizowany z układu etanol-woda wykazuje temperaturę topnienia 303—305°C z rozkładem.

W analogiczny sposób jak w przykładzie X:

a) 2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 154—155°C; z układu octan etylowy-etanol = 5:1) wytwarza się z 2-bromo-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 165°C) i piperazyny; oraz

b) 2-piperazyno-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek krystalizowany z układu metanol-woda wykazuje temperaturę topnienia 270°C z rozkładem, wytwarza się z 2-bromo-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 229—230°C) i piperazyny.

Przykład XI. 2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyna

Mieszaninę 3 g (0,0106 mola) 2-metylomerkaptotiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 137°C i 20 g (0,23 mola) bezwodnej piperazyny ogrzewa się w autoklawie w temperaturze 200°C w ciągu 20 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w chloroformie, kilkakrotnie przemycza wodą, suszy pod siarżanem sodowym, a rozpuszczalnik odpędza się pod próżnią. Otrzymaną pozostałość oczyszcza się na drodze trzykrotnego przekrystalizowania z układu octan etylowy-eter naftowy. Otrzymuje się 1,45 g (43% wydajności teoretycznej) produktu tytułowego, o temperaturze topnienia 152—153,5°C.

W sposób analogiczny jak w przykładzie XI:

a) 2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 166—168°C; z izopropanolu) wytwarza się z 2-metylomerkaptotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 204—205°C) i piperazyny;

b) 7-metylo-2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 126—127°C; z eteru naftowego o temperaturze wrzenia 50—70°C) wytwarza się z 7-metylo-2-metylomerkaptotiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny i piperazyny;

c) 7-metylo-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 228—230°C; z dioksanu) wytwarza się z 7-metylo-2-metylomerkaptotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidyny i piperazyny;

d) 7-chloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 245—246,5°C; z ksylenu) wytwarza się z 7-chloro-2-metylomerkaptotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 224—226°C) i piperazyny; oraz

e) 6-chloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej, krystalizowany z ksylenu wykazuje temperaturę topnienia 208°C z rozkładem, wytwarza się z 6-chloro-2-metylomerkaptotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 253°C) i piperazyny.

5

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

Do stopu 5,2 g (0,06 mola) bezwodnej piperazyny mieszając w temperaturze 140°C porcjami wprowadza się 11,7 g (0,0054 mola) 2-metylosulfinylo-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 241°C). Po zakończeniu wprowadzania całość ogrzewa się nadal w ciągu 0,5 godziny w temperaturze 140°C. Mieszaninę następnie chłodzi się, z adaje wodą i ekstrahuje chloroformem. Warstwę chloroformową przemycza się wodą, suszy pod siarżanem sodowym i odpędza rozpuszczalnik pod próżnią. Pozostałość oczyszcza się na drodze chromatografii kolumnowej (na żelu krzemionkowym do chromatografii kolumnowej o granulacji 0,2—0,5 mm firmy Merck; eluent: układ metanol-octan etylowy-amoniak = 10:10:1).

15

Fracje jednorodne łączy się i z adaje. Pozostałość rozpuszcza się w etanolu, dwuchlorowodorek strąca się dodając etanolowy roztwór kwasu solnego i przekrystalizowuje z układu etanol-woda. Otrzymuje się 1,1 g (47,5% wydajności teoretycznej) dwuchlorowodoru zawierającego 1 mol wody krystalizacyjnej o temperaturze topnienia 303—305°C.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

W sposób analogiczny jak w przykładzie XII:

a) 7-metylo-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 228—230°C; z dioksanu) wytwarza się z 7-metylo-2-metylosulfinylo-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidyny i piperazyny;

b) 7-chloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 245—246,5°C; z ksylenu) wytwarza się z 7-chloro-2-metylosulfinylo-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 246—247°C) i piperazyny; oraz

c) 6-chloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 208°C z rozkładem, wytwarza się z 6-chloro-2-metylosulfinylo-4-(1-oksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 288°C) i piperazyny.

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

Mieszaninę 1,73 g (0,005 mola) 2-metylosulfonylo-4-(1,1-dwuoksydotiomorfolino)tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 286°C z rozkładem) i 4,3 g (0,05 mola) bezwodnej piperazyny mieszając w temperaturze 140°C ogrzewa się aż

do otrzymania klarownego brązowego stopu (w ciągu około 30 minut). Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w chloroformie, przemycia wodą, suszy i rozpuszczalnik odpędza pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w metanolu, dwuchlorowodorek wytrąca dodatkami metanolo-

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

Roztwór 3,2 g (0,01 mola) 2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny w 200 ml metanolu mieszając w temperaturze pokojowej zadaje się kroplami roztworu 3,0 g (0,014 mola metanadjodanu sodowego w 50 ml wody. Po 5 godzinnym mieszanii odsącza się wytrąconą sól nieorganiczną, a przesącza zateża do sucha. Pozostałość oczyszcza się na drodze chromatografii kolumnowej (na żelu krzemionkowym do chromatografii kolumnowej o granulacji 0,2—0,5—0,5 firmy Merck; eluent: 1. aceton-metanol-chloroform = 1:1:2; 2. Metanol-amoniak = 9:1). Frakcje jednorodne łączy się i zateża. Pozostałość przekształca się z etanolu, otrzymując 1,8 g (50,6% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 166—168°C.

W analogiczny sposób jak w przykładzie XIV:

a) 7-metylo-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 228—230°C; z dioksanu) wytwarza się z 7-metylo-2-piperazyno-4-tiomorfolino-tieno[3,2-d]pirymidyny i metanadjodanu sodowego;

b) 6-metylo-4-piperazyno-2-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 204°C; z układu octan etylowy-izopropanol) wytwarza się z 6-metylo-4-piperazyno-2-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny i metanadjodanu sodowego;

c) 6-chloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę, której dwuchlorowodorek zawierający 1 mol wody krystalizacyjnej wykazuje temperaturę topnienia 208°C z rozkładem, wytwarza się z 6-chloro-2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny i metanadjodanu sodowego; oraz

d) 7-chloro-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę (o temperaturze topnienia 245—246,5°C; z ksylenu) wytwarza się z 7-chloro-2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny i metanadjodanu sodowego.

Przykład XV. 6,7-dwumetylo-2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyna.

Roztwór 1,75 g (0,005 mola) 6,7-dwumetylo-2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny w 20 ml kwasu octowego lodowatego zadaje się 1 ml (0,008 mola) 30% nadtlenu wodoru i miesza w ciągu godziny w temperaturze pokojowej. Następnie całość zateża się pod próżnią do sucha, a pozostałość oczyszcza na drodze chromatografii kolumn-

nowej (na żelu krzemionkowym do chromatografii kolumnowej o granulacji 0,2—0,5 mm firmy Merck; eluent: układ metanol-octan etylowy-amoniak = 10:10:1). Frakcje jednorodne łączy się i zateża, pozostałość rozpuszcza w etanolu i dwuchlorowodorek strąca dodając etanolowy roztwór kwasu solnego. Otrzymuje się 1,25 g (54,7% wydajności teoretycznej) dwuchlorowodoru zawierającego 1 mol wody krystalizacyjnej, o temperaturze topnienia 270°C z rozkładem, o wzorze sumarycznym $C_{16}H_{23}N_5OS_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ (456,48) i o składzie: obliczono: C 42,10 H 5,97 N 15,34 znaleziono: C 42,30 H 6,02 N 15,40.

Przykład XVI. 2-piperazyno-4-(1,1-dwuoksytiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyna.

Do roztworu 1,97 g (0,005 mola) 2-piperazyno-4-tiomorfolinotieno[3,2-d]pirymidyny w 100 ml 0,1 n kwasu solnego mieszając w temperaturze 0°C wkrapla się roztwór 1,05 g (0,0067 mola) nadmanganianu potasowego w 67 ml 0,1 n kwasu solnego. Po zakończeniu wkraplania całość miesza się nadal w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°C, a następnie wydzielony braunsztyn wprowadza do roztworu zawierającego wodorosiarczyn potasowy. Po zateżeniu roztworu pozostałość rozpuszcza się w metanolu i rozdziela otrzymaną mieszaninę reakcyjną na drodze chromatografii kolumnowej (na żelu krzemionkowym do chromatografii kolumnowej o granulacji 0,2—0,5 mm firmy Merck; eluent: układ metanol-amoniak = 10:1). Frakcje jednorodne zateża się, pozostałość rozpuszcza się w metanolu i wytrąca dwuchlorowodorek dodając metanolowy roztwór kwasu solnego. Otrzymuje się 0,6 g (28,2% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 270°C z rozkładem (z metanolu).

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

a) 3,26 g (0,01 mola) 2-(4-karboetoksypiperazyno)-4-chlorotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 168—170°C z rozkładem) i 6 g (0,05 mola) 1-tlenku tiomorfoliny razem ogrzewa się w ciągu 2 godzin w temperaturze 140°C. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną zadaje się wodą, osad odsącza się i przemycia wodą. Tak otrzymaną 2-(4-karboetoksypiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę suszy się i przekształca z toluenu, otrzymując 2,78 g (68% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 197—198°C.

b) Mieszaninę 1,02 g (0,0025 mola) 2-(4-karboetoksypiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny, 1,2 g (0,02 mola) wodorotlenku potasu i 25 ml izopropanolu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 godzin. Następnie wyczerpująco odpędza się rozpuszczalnik pod próżnią, zadaje wodą i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Warstwę w chlorku metylenu przemycia się wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odpędza rozpuszczalnik pod próżnią. Pozostałość przekształca z izopropanolu, otrzymując 0,55 g (66% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 166—168°C.

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

a) 3,2 g (0,01 mola) 2-(4-karboetoksypiperazyno)-4-merkaptotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 202—204°C) i 1,2 g (0,01 mola) 1-tlenku tiomorfoliny rozpuszcza się w 20 ml sulfotlenku metylowego i ogrzewa w temperaturze 150°C w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym, zateża pod próżnią i otrzymaną jako pozostałość 2-(4-karboetoksypiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę przekrystalizowuje się z toluenu, otrzymując 0,89 g (21,7% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 197—198°C.

b) Kolejną następującą hydrolizę do 2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny prowadzi się analogicznie jak w przykładzie XV pod b). Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 166—168°C.

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

a) 3,4 g (0,01 mola) 2-(4-karboetoksypiperazyno)-4-metylomerkaptotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 110—111°C) i 1,2 g (0,01 mola) 1-tlenku tiomorfoliny rozpuszcza się w 20 ml sulfotlenku metylowego i ogrzewa w ciągu 3 godzin w temperaturze 50°C. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym, zateża pod próżnią, a pozostałą 2-(4-karboetoksypiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidynę przekrystalizowuje się z toluenu. Otrzymuje się 2,66 g (65% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze 197—198°C.

b) Kolejną następującą hydrolizę do 2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny prowadzi się analogicznie jak w przykładzie XV pod b). Otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 166—168°C.

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

a) 3,7 g (0,01 mola) 2-(4-karboetoksypiperazyno)-4-metylosulfonylotieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 142—144°C) i 6 g (0,05 mola) 1-tlenku tiomorfoliny ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 100°C. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody z lodem, przy czym wytrąca się 2-(4-karboetoksypiperazyno)-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyna, którą wyodrębnia się odsączając na nuczcy, przemycza wodą, suszy i przekrystalizowuje z toluenu, otrzymując 1,8 g (44% wydajności teoretycznej) produktu, o temperaturze topnienia 197—198°C.

b) Następującą kolejno hydrolizę do 2-piperazyno-4-(1-oksydotiomorfolino)-tieno[3,2-d]pirymidyny (o temperaturze topnienia 166—168°C) prowadzi się analogicznie jak w przykładzie XV pod b).

Usytuowanie podstawników R₃ lub R₄, oznaczających atomy chloru, bromu lub grupy nitrowe, w położeniach 6 lub 7 stwierdzono na podstawie

widm magnetycznego rezonansu jądrowego, sposobem analogicznym do podanego w publikacji M. Robba, J. M. Lecomte'a, M. C. de Sevrécourt'a w Bull. Soc. Chim. France 1970, 3630—3636 i w Tetrah. 27, 487—499 (1971).

Ze związków o wzorze 1 i ich soli można znanyymi sposobami sporządzać, również łącznie z innymi substancjami czynnymi, znane postacie preparatów farmaceutycznych. Dawka jednostkowa dla pacjenta dorosłego wynosi 5—100 mg, korzystnie 10—50 mg a dawka dzienna wynosi 100—200 mg.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych tieno[3,2-d]pirymidyn o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ i R₂ są takie same lub różne i oznaczają ewentualnie podstawioną w położeniu 4 rodnikiem benzyłowym, niższym rodnikiem alkilowym lub grupą hydroksyalkilową, grupę piperazynową, 1,4-diazacykloheptenową, morfolinową, tiomorfolinową, 1-oksydotiomorfolinową, 1,1-dwuoksydotiomorfolinową, sześciowodoro-1,4-tiazepinową lub 1-oksydo-sześciowodoro-1,4-tiazepinową, przy czym każda z podanych grup heterocyklicznych może być podstawiona w szkieletcie węglowym jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi, grupę dwualkanoaminową, metylomerkaptoetylometyloaminową lub metylosulfinyloetylometyloaminową, a R₃ i R₄ są takie same lub różne i oznaczają atom wodoru lub chlorowca, niższy rodnik alkilowy, rodnik fenylowy lub grupę nitrową, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, **znamienny** tym, że związek o wzorze 2, w którym R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, jeden z podstawników Z₁ lub Z₂ oznacza grupę zdolną do wymiany, taką jak atom chlorowca, grupa merkaptu lub podstawioną rodnikiem alkilowym, aryłowym lub aryloalkilowym grupa merkaptu, grupa sulfinyłowa lub sulfonyłowa, a drugi z podstawników Z₁ lub Z₂ ma znaczenie podane wyżej dla R₁ lub R₂, poddaje się w temperaturze 0—250°C reakcji z aminą o ogólnym wzorze 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, albo w przypadku wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ i/lub R₂ oznacza ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi grupę 1-oksydotiomorfolinową, 1,1-dwuoksydotiomorfolinową, 1-oksydosześciowodoro-1,4-tiazepinową lub metylosulfinyloetylometyloaminową, utlenia się związek o ogólnym wzorze 4, w którym R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, jeden z podstawników R₅ i R₆ oznacza ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi grupę tiomorfolinową, sześciowodoro-1,4-tiazepinową lub metylomerkaptoetylo-metyloaminową, a drugi z podstawników R₅ i R₆ ma znaczenie podane wyżej dla R₁ lub R₂, i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przekształca się w jego dopuszczalną farmakologicznie sól z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i R_2 są takie same lub różne i oznaczają ewentualnie podstawioną w położeniu 4 grupą benzylową niższą grupę alkilową lub hydroksyalkilową grupę piperazynową, 1,4-diazacykloheptanową, tiomorfolinową, 1-oksydotiomorfolinową, 1,1-dwuoksydotiomorfolinową, sześciowodoro-1,4-tiazepinową lub 1-oksydosześciowodoro-1,4-tiazepinową, przy czym wszystkie wyżej wymienione heterocykliczne grupy mogą być podstawione w szkieletie węglowodorowym jedną lub dwoma grupami alkilowymi, grupę dwualkanoloaminową, metylomerkaptoetylometyloaminową lub metylosulfinyloetylometyloaminową, R_3 i R_4 są takie same lub różne i oznaczają wodór, niższą grupę alkilową lub fenyłową i ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, jeden z podstawników Z_1 lub Z_2 oznacza zdolną do wymiany grupę, taką jak atom chlorowca, grupę merkaptu, podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aralkilową grupę merkaptu, sulfinyłową lub sulfonyłową, a drugi z podstawników Z_1 lub Z_2 ma znaczenie wyżej podane dla R_1 lub R_2 wprowadza się w reakcję z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, w temperaturze 0–250°C, lub w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 i/lub R_2 oznacza ewentualnie podstawioną jedną lub dwoma, niższymi grupami alkilowymi grupę 1-oksydotiomorfolinową, 1,1-dwuoksydotiomorfolinową, 1-oksydosześciowodoro-1,4-tiazepinową lub metylosulfinyloetyloaminometylową, związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, jeden z podstawników R_5 lub R_6 oznacza ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma niższymi grupami alkilowymi grupę tiomorfolinową, sześciowodoro-1,4-tiazepinową lub metylomerkaptoaminową, a drugi z podstawników R_5 lub R_6 ma znaczenie podane wyżej dla R_1 i R_2 , utlenia się i otrzymamy związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1a, w którym jeden z podstawników R_1 lub R_2 oznacza grupę piperazynową lub dwualkiloloaminową, a drugi oznacza grupę morfolinową, tiomorfolinową, 1-oksydotiomorfolinową, lub 1,1-dwuoksydotiomorfolinową, a R_3 oznacza atom chlorowca lub grupę nitrową oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych, związek o wzorze ogólnym 2a, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu wprowadza się w reakcję z aminą o wzorze $H-R_1$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1a, ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalne sole z nieorganicznymi lub organicznymi związkami.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę dwueta-

noloaminową, piperazynową, N-metylopiperazynową, morfolinową, tiomorfolinową, 1-oksydotiomorfolinową lub 1,1-dwuoksydotiomorfolinową, R_2 oznacza grupę piperazynową, tiomorfolinową, 1-oksydotiomorfolinową lub 1,1-dwuoksydotiomorfolinową, R_3 i R_4 oznaczają atomy wodoru, chloru lub bromu lub grupy metylowe i ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych, związek o wzorze ogólnym 2b, w którym R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu wprowadza się w reakcję z aminą o wzorze $H-R_1$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalne sole z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami.

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

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

7. Sposób według zastrz. 1–6, **znamienny tym**, że reakcję aminowania prowadzi się w temperaturze 100–150°C w przypadku gdy podstawnik Z_1 oznacza atom chlorowca lub podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aryloalkilową, grupę sulfinyłową lub sulfonyłową.

8. Sposób według zastrz. 1, 2, 5 i 6, **znamienny tym**, że reakcję aminowania prowadzi się w temperaturze 150–200°C w przypadku gdy podstawnik Z_1 oznacza podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aryloalkilową, grupę merkaptu.

9. Sposób według zastrz. 1–3, **znamienny tym**, że reakcję aminowania prowadzi się w temperaturze 0–40°C w przypadku gdy podstawnik Z_2 oznacza atom chlorowca.

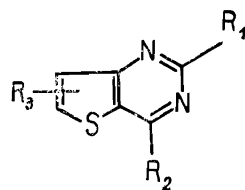
10. Sposób według zastrz. 1–3, **znamienny tym**, że reakcję aminowania prowadzi się w temperaturze 100–200°C w przypadku gdy podstawnik Z_2 oznacza grupę merkaptu lub podstawioną grupą alkilową, aryłową lub aryloalkilową, grupę merkaptu, sulfinyłową lub sulfonyłową.

11. Sposób według zastrz. 1–10, **znamienny tym**, że grupę iminową w związku o ogólnym wzorze 2 i/lub grupę iminową w odpowiednio podstawionej piperazynie lub 1,4-diazacykloheptanie na okres trwania reakcji zabezpiecza się grupą zabezpieczającą, którą następnie hydrolytycznie odszepia się.

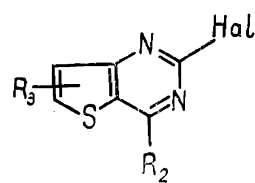
12. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako grupę zabezpieczającą wprowadza się grupę acyloową, taką jak grupa formylowa, acetylowa, benzoilowa lub grupę karboetoksyloową.

13. Sposób według zastrz. 1, 2 i 5, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania S-tlenkowego związku o ogólnym wzorze 1 reakcję utleniania prowadzi się za pomocą nadtlenku wodoru, kwasu nadoctowego lub metanadpodanu sodowego w temperaturze 0–50°C.

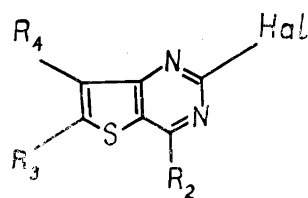
14. Sposób według zastrz. 1, 2 i 5, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania S,S-dwutlenkowego związku o ogólnym wzorze 1 reakcję utleniania prowadzi się za pomocą nadmanganianu potasowego w temperaturze 0–50°C.



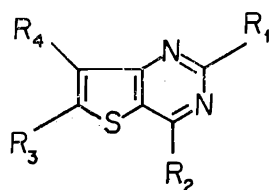
Wzór 1a



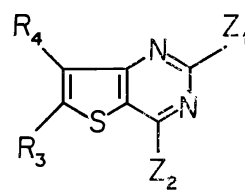
Wzór 2a



Wzór 2b



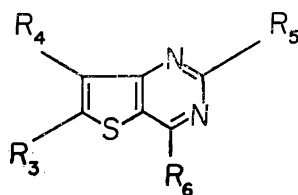
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4