



Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 05.08.77 (P. 200090)

Pierwszeństwo: 06.08.76 Stany Zjednoczone  
Ameryki ✓

Zgłoszenie ogłoszono: 22.05.78

Opis patentowy opublikowano: 10.03.1980

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 405/14

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ame-  
ryki)

Sposób wytwarzania 2-[4-(2-furoilo)-piperazynylo-1]-4-amino-  
-6,7-dwumetoksychinazoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania 2-[4-(2-furoilo)-piperazynylo-1]-4-amino-6,7-dwumetoksychinazoliny, substancji cennej dzięki jej zdolności obniżania ciśnienia krwi u ssaków cierpiących na nadciśnienie.

Zastosowanie to omówiono w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3511836. W sposobie według wynalazku stosuje się nowe półprodukty, 2-[4-(chlorowcowane-2-furoilo)-piperazynylo-1]-4-amino-6,7-dwumetoksychinazoliny, których wytwarzanie omówiono również w niniejszym opisie.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3511836 omówiono szereg sposobów wytwarzania 2-[4-(2-furoilo)-piperazynylo-1]-4-amino-6,7-dwumetoksychinazolin. Na przykład przez reakcję 2-chloro-4-amino-6,7-dwumetoksychinazoliny z 1-(2-furoilo)-piperazyną, przez reakcję 2-[4-(2-furoilo)-piperazynylo-1]-4-chloro-6,7-dwumetoksychinazoliny z amoniakiem lub przez acylowanie 2-(piperazynylo-1)-4-amino-6,7-dwumetoksychinazoliny np. chlorkiem 2-furoilu.

W opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3935213 omówiono sposoby wytwarzania 2-(4-podstawionych-piperazynylo-1)-4-amino-6,7-dwumetoksychinazolin, w tym również 2-[4-(2-furoilo)-piperazynylo-1]-4-amino-6,7-dwumetoksychinazoliny na drodze reakcji 4,5-dwumetoksy-2-amino-benzonitrylu z pewnymi pochodnymi 1,4-dwupodstawionych-piperazyn, albo przez reak-

2

cję 4,5-dwumetoksy-2-aminobenzamidyny z takimi samymi pochodnymi 1,4-podstawionych-piperazyn.

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania 2-[4-(2-furoilo)-piperazynylo-1]-4-amino-6,7-dwumetoksychinazoliny i jej soli addycyjnych z chlorowodorem, bromowodorem lub jodowodem, który polega na reakcji związku o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a n jest liczbą całkowitą od 1 do 3, z wodorem, prowadzonej w obecności katalitycznych ilości katalizatora odchlorowcowania, takiego jak pallad, miedź, kobalt, nikiel albo mieszanina palladu z platyną, rutenem lub rodem, użytymi jako takie lub naniesionymi na odpowiedni nośnik, w obecności obojętnego wobec środowiska reakcyjnego rozpuszczalnika, w temperaturze 0—150°C i w razie potrzeby w obecności akceptora kwasu.

Szczególnie korzystny proces prowadzony sposobem według wynalazku polega na zastosowaniu w reakcji związku o wzorze 1, w którym n jest równe 1, a X oznacza atom chloru lub bromu, w temperaturze 25—100°C, w obecności co najmniej n—1 moli akceptora kwasu o wartości  $pK_b = 7$  lub mniej i w obecności katalizatora, takiego jak pallad lub pallad osadzony na węglu lub mieszanina zawierająca 98—99,9 części wagowych palladu i 0,1—2 części wagowych platyny, rutenu lub rodu. Ściślej, korzystny sposób polega na reakcji związku o wzorze 1, którym jest 2-[4-

-(5-bromo- 2-furoilo)- piperazyńlo-1]- 4-amino-6,7-dwumetoksychinazolina, prowadzonej w obecności katalizatora palladowego oraz co najmniej jednego równoważnika trójetiloaminy jako akceptora kwasu.

Sposób według wynalazku jest użytecznym sposobem wytwarzania 2-[4-(2-furoilo)-piperazyńlo-1]-4-amino-6,7-dwumetoksychinazoliny, znanej pod nazwą prazosin. Wykazano przydatność prazosinu w leczeniu ludzi, patrz Cohen, *Journal of Clinical Pharmacology*, 10, 408 (1970).

Nowe i użyteczne związki wyjściowe o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a n jest liczbą całkowitą od 1 do 3, są również opisane w niniejszym tekście. Szczególnie korzystnym związkiem wyjściowym jest 2-[4-(5-bromo- 2-furoilo)- piperazyńlo-1]- 4-amino- 6,7-dwumetoksychinazolina.

Sposób według wynalazku wytwarzania cennego środka obniżającego ciśnienie krwi, 2-[4-(2-furoilo)-piperazyńlo-1]- 4-amino- 6,7-dwumetoksychinazoliny o wzorze 2 na drodze katalitycznego odchlorowcowania związków o wzorze 1 przedstawia schemat 1 na rysunku. Sposób ten, jak wspomniano, polega na reakcji związku o wzorze 1 z wodorem, prowadzonej w obecności określonego w opisie katalizatora. Termin „katalizator odchlorowcowania” oznacza katalizator powodujący w warunkach reakcji selektywne zastępowanie atomu chlorowca atomem wodoru, przy czym powstaje produkt o wzorze 2, praktycznie bez uwodornienia lub hydrogenolizy części furanowej i chinazolinowej występujących w związku wyjściowym i w produkcie. Katalizatorem odchlorowcowania stosowanym w sposobie według wynalazku jest pallad, miedź, kobalt lub nikiel, albo mieszanina palladu z platyną, rutenem lub rodem, przy czym katalizator może być używany jako taki lub też może być osadzony na nośniku. Przykładami odpowiednich nośników są węgiel, tlenek baru, węgiel wapnia i siarczan baru. Katalizatory takie można przygotować zawczasu lub też wytworzyć in situ na drodze wstępnej redukcji odpowiedniego tlenku lub soli metalu o właściwościach katalitycznych. Wstępną redukcję wykonuje się po prostu przez sporządzenie zawiesziny prekursora katalizatora w środowisku reakcji uwodornienia, poddanie jej uwodornieniu, a następnie dodanie substratu i kontynuowanie reakcji uwodornienia. Alternatywnie wszystkie składniki można jednocześnie zmieszać i rozpocząć reakcję uwodornienia. Pierwszy ze sposobów ma tę zaletę, że umożliwia niezależną kontrolę ilości wodoru zużytego w redukcji wstępnej oraz w etapie uwodornienia. W ten sposób można łatwiej określić rozmiar procesu uwodornienia.

Wśród odpowiednich katalizatorów odchlorowcowania stosowanych w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku należy wymienić bardzo rozdrobnione metale, takie jak kobalt, nikiel, miedź i ich mieszaniny. Wytwarzanie i stosowanie takich katalizatorów opisał Freifelder w „Practical Catalytic Hydrogenation”, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1971. Podano je również w zawartych w tej pracy odsyłaczach.

Katalizatorami stosowanymi w procesie według wynalazku są pallad, miedź, kobalt, nikiel i mieszaniny palladu z platyną, rutenem lub rodem. Mimo, że każda z podanych wyżej mieszanin zawierających pallad i jeden z wymienionych metali, niezależnie od stosunku wagowego tych składników, można stosować w sposobie według wynalazku, to jednak szczególnie korzystne są katalizatory zawierające 98—99,9 części wagowych palladu i 0,1—2 części wagowych platyny, rutenu lub rodu.

Katalizatory stosuje się w procesie według wynalazku w „ilościach katalitycznych”, które to wyrażenie jest zrozumiałe dla fachowców w dziedzinie uwodornienia, a ponadto zilustrowano je w załączonych przykładach (również Freifelder, loc. cit., str. 79—81). Zwykle jednak korzystnie jest stosować 1—40% wagowych katalizatora w odniesieniu do ilości wyjściowego związku o wzorze 1.

Zgodnie ze sposobem według wynalazku proces realizuje się w obecności obojętnego wobec środowiska reakcji rozpuszczalnika. Odpowiednim rozpuszczalnikiem jest taki rozpuszczalnik, który może służyć do praktycznie całkowitego rozpuszczenia lub zdyspergowania reagentów i który nie wchodzi w reakcję z substratami, produktami i katalizatorem. Przykładami takich rozpuszczalników są niższe alkanole, jak metanol, etanol, izopropanol, n-butanol, izobutanol i alkohol izoamylowy, rozpuszczalne w wodzie pierścieniowe lub prostoańcuchowe etery, jak dioksan, czterowodrofuran, eter jednometylowy glikolu dwuetylenowego, 2-etoksyetanol, N,N-dwumetyloformamid i N,N-dwumetyloacetamid, jak również mieszaniny tych rozpuszczalników z wodą.

Ciśnienie wodoru stosowane w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku nie ma istotnego znaczenia i zależy przede wszystkim od zastosowanej aparatury. Ogólnie biorąc, korzystnie jest stosować ciśnienie od atmosferycznego do około 140 atm. Jak wiadomo, uwodornienie pod ciśnieniem atmosferycznym prowadzi się zwykle w urządzeniach, w których istnieje możliwość pomiaru objętości zużywanego wodoru przez zainstalowanie manometru na zbiorniku z wodorem. Alternatywnie zastosować można butlę z cytrynianem magnezu (butla Parra) i mechaniczną wstrząsarkę zaopatrzoną w wycechowany przyrząd do pomiaru ciśnienia wodoru, taki jak aparat Parra do uwodorniania, lub wysokociśnieniowy autoklaw z mieszałem albo jego odmianę wahlową.

Odchlorowcowanie prowadzi się sposobem według wynalazku w temperaturze 0—150°C, przy czym szczególnie korzystny jest zakres temperatur 25—100°C.

Jeśli sposób według wynalazku realizuje się przy użyciu samego związku o wzorze 1, wówczas początkowym otrzymywanym produktem jest chlorowcowodorowa sól addycyjna związku o wzorze 2. Produkt ten można wyodrębnić lub też przeprowadzić w wolną zasadę działaniem wodnego roztworu alkaliów, na przykład wodorotlenku sodowego lub potasowego, a następnie odsączyć zasadę lub wyekstrahować ją do nie mieszanego się z wodą rozpuszczalnika, takiego jak

eter etylowy, chloroform lub chlorek metylenu. Alternatywnie omawiany proces można zrealizować w obecności akceptora kwasu, otrzymując bezpośrednio związek o wzorze 2 w postaci wolnej zasady oraz chlorowcową sól akceptora kwasu. Określenie „akceptor kwasu” oznacza związek o charakterze zasady, który dodany do mieszaniny reakcyjnej i stosowany w sposób według wynalazku, reaguje selektywnie z chlorowcowodorem wywiązującym się w czasie reakcji i tworzącym odpowiedni halogenek, nie powodując w zasadzie tworzenia się produktów ubocznych przez dalszą reakcję z reagentem i produktami i ma znikomy lub nie ma wcale szkodliwego wpływu na stosowany katalizator. Aby efektywnie wiązać powstający w procesie chlorowcowodór, akceptor kwasu powinien być mocniejszą zasadą niż substrat o wzorze 1 lub produkt o wzorze 2, tj. winien być zasadą o wartości  $pK_b = 7$  lub mniej.

Przykładami odpowiednich akceptorów kwasu są aminy, jak trójetiloamina, N-metylopirolidyna, trójetanoloamina, n-butyloamina, benzyloamina, izoamtyloamina, morfolina i piperydina, amoniak, hydrazyna oraz tlenki i wodorotlenki metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych, jak sodu, potasu, magnezu, wapnia i baru. Szczególnie korzystnym akceptorem kwasu ze względu na dogodność stosowania, niskie koszty i efektywne działanie, jest trójetiloamina.

Akceptor kwasu korzystnie stosuje się w ilości co najmniej wystarczającej do zneutralizowania  $n-1$  moli chlorowcowodoru przez mol związku o wzorze 1, w którym  $n$  oznacza liczbę atomów chlorowca na mol związku wyjściowego o wzorze 1, tj.  $n$  jest liczbą całkowitą w zakresie 1–3. Jeśli ilość akceptora kwasu jest co najmniej równoważna ilości powstającego chlorowcowodoru, wówczas produkt o wzorze 2 ma postać wolnej zasady. W takich przypadkach, w razie potrzeby, można stosować nadmiar akceptora kwasu. Alternatywnie jeśli stosuje się  $n-1$  równoważników akceptora kwasu na mol związku o wzorze 1, wówczas otrzymany produkt jest solą chlorowcowodorową związku o wzorze 2. Na przykład, jeśli w związku wyjściowym o wzorze 1  $X$  oznacza atom chloru, a  $n$  wynosi 3, i na 1 mol związku o wzorze 1 stosuje się 2 równoważniki akceptora kwasu, to wówczas otrzymuje się chlorowodorek związku o wzorze 2.

Jeśli w sposobie według wynalazku potrzebne jest zastosowanie akceptora kwasu, to wówczas korzystnie jest użyć co najmniej 1 równoważnik akceptora na 1 mol związku o wzorze 1.

Czas niezbędny do praktycznego zakończenia procesu odchlorowcowania prowadzonego sposobem według wynalazku zmienia się zależnie od takich czynników jak temperatura, rodzaj katalizatora oraz dokładny charakter związku wyjściowego o wzorze 1. Jednak zwykle odchlorowcowanie zachodzi w zasadzie całkowicie w ciągu 0,5–24 godz.

Jak wspomniano, produktem wytwarzanym sposobem według wynalazku może być związek o wzorze 2 w postaci wolnej zasady lub też jego chlorowodorek, bromowodrek bądź jodowodorek.

Każdy z tych produktów można wyodrębnić, i w razie potrzeby, poddać dalszemu oczyszczaniu metodami znanymi fachowcom. Na przykład, wolną zasadę można wyodrębnić często przez zwykłe odparowanie rozpuszczalnika po uprzednim oddzieleniu katalizatora na drodze filtracji, i wówczas następuje wytrącenie produktu, bądź też do wytrącenia produktu można doprowadzić przez dodanie substancji nie będącej jego rozpuszczalnikiem, na przykład heksanu lub heptanu.

Wolną zasadę można poddać dalszemu oczyszczaniu takimi metodami, jak np. rekryształizacja lub chromatografia kolumnowa na żelu krzemionkowym. Jeśli w procesie według wynalazku otrzymuje się jako produkt wymienione wcześniej chlorowodorki związku o wzorze 2, to wówczas można je przeprowadzić w wolną zasadę i wyodrębnić w opisany wyżej sposób, bądź też chlorowodorek można wyodrębnić ogrzewając mieszaninę reakcyjną przed odsączeniem katalizatora celem całkowitego rozpuszczenia soli chlorowodorowej a następnie zateżając przesącz do małej objętości, z którego po ochłodzeniu zwykle wytrąca się produkt. Produkt oczyszcza się dalej w razie potrzeby, na przykład przez rekryształizację.

Wyjściowe związki o wzorze 1, w którym  $X$  oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a  $n$  oznacza liczbę całkowitą 1–3 są związkami nowymi, które można otrzymać dowolną znaną metodą opisaną w odniesieniu do wytwarzania 2-[4-(2-furoilo)-piperazynylo-1]-4-amino-6,7-dwumetoksychinazoliny, stosując w każdym przypadku odpowiednią chlorowcową pochodną wyjściowego związku. Korzystnymi metodami wytwarzania związków o wzorze 1 są metody A i B przedstawione odpowiednio na schematach 2 i 3. na rysunkach. We wzorach 3 i 6  $A$  oznacza atom chloru lub bromu, zaś znaczenie symbolu  $(X)_n$  omówiono powyżej.

Związki o wzorach 3 i 5 można otrzymać metodami omówionymi w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3511836. Halogenki acylowe o wzorze 6 wytwarza się z odpowiednich kwasów chlorowcowofuranokarboksylowych-2 znanymi metodami, np. w reakcji tych kwasów z nadmiarem chlorku lub bromku tionylu i odparowanie mieszaniny reakcyjnej. Spośród chlorowcowanych kwasów furanokarboksylowych, z których wywodzi się związki o wzorze 6, kwas 5-bromofuranokarboksylowy-2 jest związkiem dostępnym w handlu. Pozostałe kwasy chloro- i bromofuranokarboksylowe wytwarza się metodami opisanymi przez Sheparda i innych w Jour. Amer. Chem. Soc., 52, 2083 (1930) i tamże przez Gilmana, 57, 1146 (1935) oraz w cytowanych tam źródłach. Kwasy jodofuranokarboksylowe wytwarza się z odpowiednich jodofurfurolu przez utlenianie nadtlenkami metali alkalicznych wg metody opisanej przez Dorisovą i innych, Chem. Abst. 73, 35134 f (1970) lub metody Sornaya i innych, Bull. Soc. Chem., France, 990 (1971).

Przy zastosowaniu metody A według schematu 2 piperazynę podstawioną w położeniu 1 o wzorze 4, którą otrzymuje się z opisanych wyżej halogenków kwasowych o wzorze 6, poddaje się reakcji z w przybliżeniu równomolową ilością pi-

perazyny, w obecności rozpuszczalnika obojętnego wobec środowiska reakcji. Reakcję można prowadzić w szerokim zakresie temperatur, lecz szczególnie korzystna jest temperatura 50–150°C. Reakcja zwykle przebiega całkowicie w czasie 1–24 godz. Produkt można wyodrębnić w postaci chlorowodoru lub bromowodoru, a następnie przeprowadzić znanymi metodami w wolną zasadę o wzorze 1.

Alternatywnie mieszaninę reakcyjną można zalkalizować, np. przy użyciu wodorotlenku sodu lub potasu, a wolną zasadę wyekstrahować, a następnie odparować rozpuszczalnik. Przykładami odpowiednich, nie reagujących ze środowiskiem reakcji rozpuszczalników są alkanole, jak etanol, n-butanol, alkohol izoamylowy, n-heksanol lub cykloheksanol, N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid, dwumetylosulfotlenek, eter dwuetylowy glikolu dwuetylenowego, eter n-butyłowy glikolu etylenowego, chloroform lub chlorek metylenu.

Przy zastosowaniu metody B według schematu 3, związek o wzorze 5 i równomolową ilość związku o wzorze 6 poddaje się reakcji w obecności obojętnego wobec środowiska reakcji rozpuszczalnika organicznego. Reakcję korzystnie jest prowadzić w temperaturze 20–100°C. Przykładami odpowiednich rozpuszczalników są związki wymienione przy omawianiu metody A. Reakcja zwykle przebiega całkowicie w czasie od kilku minut do około 10 godz. Wytwarzany produkt wyodrębnia się standardowymi metodami, jak np. zmiana odczynu mieszaniny reakcyjnej na alkaliczny przez dodanie wodnego roztworu zasady, np. wodorotlenku sodu lub potasu, bądź węglanu sodu, a następnie ekstrakcję produktu nie mieszającym się z wodą rozpuszczalnikiem, takim jak chloroform lub chlorek metylenu i odparowanie rozpuszczalnika.

Z uwagi na koszty wytwarzania i wydajność korzystne są związki o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru lub bromu. Najkorzystniejszym związkiem jest 2-[4-(5-bromo-2-furoilo)-piperazynylo-1]-4-amino-6,7-dwumetyloksychinazolina.

W celu dalszego zilustrowania sposobu według wynalazku podano poniższe przykłady. Przykłady I–III dotyczą wytwarzania związku wyjściowego o wzorze 1, a przykłady IV–VIII dotyczą sposobu według wynalazku.

Przykład I. 2-[4-(5-bromo-2-furoilo)-piperazynylo-1]-4-amino-6,7-dwumetyloksychinazolina

Do kolby zawierającej 19,1 g (0,10 mola) kwasu 5-bromofuranekarboksylowego-2 w 100 ml chloroformu dodano 20 g chlorku tionylu i całość mieszało przez dwie godziny w temperaturze pokojowej, a następnie pozostawiono na noc. Składniki lotne odparowano pod obniżonym ciśnieniem i otrzymano chlorek 5-bromofuroilowy-2. Otrzymany związek rozpuszczono w 50 ml chlorku metylenu i roztwór ten wkropiono w temperaturze 25°C do roztworu 8,6 g (0,10 moli) piperazyny w 50 ml tego samego rozpuszczalnika. Wkrapianie trwało około 30 minut.

Powstałą mieszaninę mieszało przez dalszą godzinę, następnie zalkalizowano roztwór przez do-

danie 2n roztworu wodorotlenku sodowego. Warstwę organiczną oddzielono, a warstwę wodną ekstrahowano powtórnie chlorkiem metylenu. Obie warstwy organiczne wysuszono bezwodnym węglanem potasowym, następnie odparowano do sucha uzyskując 23 g 1-(5-bromo-2-furoilo)-piperazyny. Część produktu przekrystalizowano z chlorku metylenu i octanu etylu uzyskując produkt o temperaturze topnienia 113–115°C.

Analiza elementarna:

Zawartość obliczona dla  $C_{19}H_{21}O_5N_5Br$ :

C — 41,72%; H — 4,28%; N — 10,81%; Br — 30,84%.

Zawartość określona doświadczalnie:

C — 41,44%; H — 4,35%; N — 10,66%; Br — 30,49%.

W naczyniu reakcyjnym umieszczono 9,55 g (0,04 mola) 4-amino-2-chloro-6,7-dwumetyloksychinazoliny otrzymanej metodą omówioną w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3511836, 200 ml alkoholu izoamylowego oraz 20,7 g (0,08 mola) 1-(5-bromo-2-furoilo)-piperazyny otrzymanej metodą opisaną powyżej. Otrzymaną zawiesinę ogrzewano do wrzenia przez 90 minut, następnie ochłodzono, odsączono i przemyto etanolem uzyskując 21,8 g surowej soli chlorowodorowej tytułowego związku, topniejącej z jednoczesnym rozkładem w temperaturze 276–278°C. Związek ten rozpuszczono w 200 ml etanolu, następnie dodano 2n roztwór wodorotlenku sodowego.

Otrzymany roztwór zagęszczono do niewielkiej objętości przez odparowanie pod obniżonym ciśnieniem, następnie ochłodzono, odsączono, przemyto wodą i wysuszono, uzyskując związek o temperaturze topnienia 206–209°C. Otrzymany związek rozpuszczono w mieszaninie chloroformu i metanolu, wysuszono siarczanem sodu, wytrąsano z węglem aktywnym i rozpuszczono ponownie w octanie etylu. Po krystalizacji uzyskano 9,8 g (53%) oczyszczonego produktu o temperaturze topnienia 213–215°C.

Analiza elementarna:

Zawartość obliczona dla  $C_{19}H_{20}N_5O_4Br$ :

C — 49,36%; H — 4,36%; N — 15,15%; Br — 17,28%.

Zawartość określona doświadczalnie:

C — 48,70%; H — 4,36%; N — 14,87%; Br — 16,87%.

Przykład II. 2-[4-(3-chloro-2-furoilo)-piperazynylo-1]-4-amino-6,7-dwumetyloksychinazolina

W temperaturze pokojowej przeprowadzono reakcję kwasu 3-chlorofuranokarboksylowego-2, przygotowanego metodą Sheparda, z nadmiarem chlorku tionylu i po odparowaniu pod obniżonym ciśnieniem otrzymano jako pozostałość chlorek kwasowy.

Do roztworu 28,9 g (0,10 mola) 2-(piperazynylo-1-4-amino-6,7-dwumetyloksychinazoliny, przygotowanej zgodnie z opisem patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3511836, w 300 ml metanolu dodano w ciągu ponad 30 minut, przy jednoczesnym energicznym mieszanii 16,5 g (0,10 mola) określonego wyżej chlorku kwasowego i powstałą mieszaninę mieszało przez dalsze trzy godziny w temperaturze pokojowej. Rozpuszczalnik

usunięto pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość zadano chlorkiem metylenu i alkalizowano 2n roztworem wodorotlenku sodowego. Warstwę organiczną oddzielono, wysuszono siarczanem sodu i odparowano do sucha, otrzymując związek tytułowy.

Jeśli w miejsce chlorku tionylu zastosuje się w powyższym procesie bromek tionylu, to w reakcji otrzymanego bromku kwasowego z 2-(piperazylo-1- 4-amino- 6,7- dwumetoksychinazoliną uzyskuje się zasadniczo te same wyniki.

Przykład III. Powtórzono postępowanie w przykładzie I i przykładzie II, lecz w miejsce stosowanego w obu przypadkach chlorku kwasowego użyto odpowiednio chlorku chlorowcofuroilu-2 lub bromku chlorowcofuroilu-2 i otrzymano następujące związki o wzorze 1.

| Sposób według przykładu numer | Rodnik o wzorze 7       |
|-------------------------------|-------------------------|
| I                             | 3-chlorofuroil-2        |
| I                             | 4-chlorofuroil-2        |
| I                             | 3,4-dwuchlorofuroil-2   |
| II                            | 3,4,5-trójklorofuroil-2 |
| II                            | 3-bromofuroil-2         |
| II                            | 4-bromofuroil-2         |
| II                            | 5-bromofuroil-2         |
| I                             | 4,5-dwubromofuroil-2    |
| I                             | 5-jodofuroil-2          |
| II                            | 4-jodofuroil-2          |

Zarówno chlorki i bromki furoilu-2 otrzymuje się z odpowiednich kwasów chlorowcofuranokarboksylowych-1. Kwasy chloro- i bromofuranokarboksylowe-2 wytwarza się metodą opisaną przez Shepada i innych, J. Am. Chem. Soc., 52, 2083 (1930) oraz przez Gilmana, tamże, 57, 1146 (1935), a także w cytowanych tam źródłach. Kwasy jodofuranokarboksylowe-2 otrzymuje się z odpowiedniego jodofurfuroilu przez utlenianie nadtlaniem metalu alkalicznego zgodnie z metodą Borisovej i innych, Chem. Abstr., 73, 35134 f (1970), lub stosując metodę Sornaya, Bull. Soc. Chem., France, 990 (1971).

Przykład IV. W butli ciśnieniowej Parra umieszczono 1,0 g (2,16 mola) 2-[4-(5-bromo-2-furoilo)-piperazylo-1]-1-amino- 6,7- dwumetoksychinazolinę, 10 ml metanolu, 1,0 ml trójetyleaminy i 0,4 g 5%-owego palladu na węglu (50% wag.). Butlę umieszczono na wstrząsarce Parra i działano wodorem pod ciśnieniem 3,5 atm w temperaturze pokojowej. Teoretyczna ilość wodoru została zużyta po 18 godz. Mieszaninę katalizatora i wytrąconego produktu odsączono, ciało stałe rozpuszczono w 25 ml chloroformu i przesączono w celu oddzielenia katalizatora. Do przesączu dodano 50 ml heksanu i całość mieszano przez 10 min., a następnie przesączono uzyskując surowy produkt, który oczyszczano w kolumnie chromatograficznej (18×7,62 cm), wypełnionej żelalem krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę octanu etylu i dwuetyloaminy (90:10 w stosunku objętościowym) i otrzymano w ten sposób 300 mg 2-[4-(2-furoilo)- piperazylo-1]-4-amino- 6,7- dwumetoksychinazolinę o temperaturze topnienia 266°C, którą zidentyfikowano przez porównanie widm w podczerwieni roztworów w chloroformie

dla otrzymanego związku i autentycznej próbki, a także na drodze chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym.

Przykład V. W reaktorze instalacji do uwo-  
dornienia pod ciśnieniem atmosferycznym umiesz-  
czono 4,18 g (0,01 mola) 2-[4-(3-chloro-2-furoilo)-  
piperazylo-1]- 4-amino- 6,7- dwumetoksychina-  
zolinę, 75 ml 95%-owego etanolu, 0,50 g (0,10 mo-  
la) wodzianu hydrazyny i 0,5 g katalizatora za-  
wierającego 98 części wagowych palladu i 2 czę-  
ści wagowe platyny. Powstałą mieszaninę ochłodzo-  
no do temperatury 0°C i poddano działaniu wodo-  
ru pod ciśnieniem atmosferycznym w ciągu  
4 godz. Następnie mieszaninę przesączono celem  
oddzielenia katalizatora, przesącz zateżono pod  
obniżonym ciśnieniem a pozostałość x rozpuszczo-  
no w mieszaninie chlorku metylenu i wody. War-  
stwę organiczną wysuszono siarczanem sodu i od-  
parowano do sucha otrzymując 2-[4-(2-furoilo)-pi-  
perazylo-1]- 4- amino- 6,7- dwumetoksychinazo-  
linę, którą oczyszczono na kolumnie chromato-  
graficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym.

Opisany wyżej proces powtórzono z zastosowa-  
niem 0,5 g katalizatora zawierającego 99,9 części  
wagowych palladu i 0,1 części wagowych platyny  
uzyskując zasadniczo takie same wyniki.

Przykład VI. W autoklawie o pojemności  
500 ml umieszczono 9,24 g (0,02 mola) 2-[4-(4-bro-  
mo-2-furoilo)- piperazylo-1]- 4-amino- 6,7- dwu-  
metoksychinazolinę, 2,0 g 50%-owego, wilgotnego  
katalizatora niklowego Raneya i 200 ml 70%-owe-  
go etanolu (stosunek wagowy etanol/woda 7:3).  
Mieszaninę poddano działaniu wodoru o ciśnieniu  
14 atm przez okres 30 min., w temperaturze  
100°C, a następnie ochłodzono do temperatury po-  
kojowej. Katalizator usunięto na drodze filtracji,  
otrzymany przesącz zateżono celem usunięcia eta-  
nolu, a następnie koncentrat zalkalizowano przez  
dodanie węgla potasowego, ekstrahowano chlo-  
roformem i ekstrakt zateżono do sucha uzysku-  
jąc 2-[4-(2-furoilo)- piperazylo-1]-4-amino -6,7-  
dwumetoksychinazolinę.

Uzyskany produkt można poddać dalszemu  
oczyszczaniu w kolumnie chromatograficznej wy-  
pełnionej żelalem krzemionkowym.

Przykład VII. W reaktorze instalacji do uwo-  
dornienia pod ciśnieniem atmosferycznym umiesz-  
czono 4,18 g (0,01 mola) 2-[4-(4-chloro-2-furoilo)-  
piperazylo-1]-4- amino- 6,7- dwumetoksychina-  
zolinę, 200 ml alkoholu izoamylowego oraz 0,20 g  
sproszkowanego katalizatora zawierającego 99,9  
części wagowych palladu i 0,1 części wagowych  
rodu. Powstałą mieszaninę uwodorniono pod ciś-  
nieniem atmosferycznym w ciągu 2 godz., przy  
jednoczesnym energicznym mieszaniu. Po upływie  
tego czasu stwierdzono zużycie teoretycznej ilości  
wodoru. Mieszaninę usunięto z reaktora, podgrza-  
no do wrzenia i przesączono na gorąco w celu  
oddzielenia katalizatora. Przesącz ochłodzono  
w lodzie i powtórnie przesączono otrzymując chlo-  
rowodorek 2-[4-(2-furoilo)-piperazylo-1]-4-ami-  
no-6,7-dwumetoksychinazolinę.

Powtarzając powyższe operacje z użyciem 0,01  
mola 2-[4- (5-bromo- 2-furoilo)- piperazylo-1]-  
-4-amino-6,7-dwumetoksychinazolinę zamiast od-  
powiedniej pochodnej 4-chloro-2-furoilowej uzys-

kano w podobny sposób bromowodorek 2-[4-(2-furoilo)-piperazylo-1]-4-amino-6,7-dwumetoksychinazoliny.

Przykład VIII. Gdy podany związek wyjściowy zawierający atom chlorowca w cząsteczce, do-  
brany spośród produktów otrzymanych metodą

opisaną w przykładach I—III, podda się reakcji w warunkach podanych w tablicy, wówczas otrzymuje się 2-[4-(2-furoilo)-piperazylo-1]-4-amino-6,7-dwumetoksychinazolinę, bądź w postaci wolnej zasady, bądź jako podany w tablicy chlorowodorek.

| Substancja wyjściowa       |      | Warunki reakcji                         |          |            |                                   |                            |                      | Wyodrębniony produkt |
|----------------------------|------|-----------------------------------------|----------|------------|-----------------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|
| Rodnik o wzorze 7          | mole | katalizator (g)                         | temp. °C | czas godz. | rozpuszczalnik*)                  | akceptor kwasu**) (mole)   | ciśnienie wodoru atm |                      |
| 2,4-dwuchlorofuroil-2      | 0,10 | 5% Pd/C (2 g)                           | 100      | 3          | dioksan                           | TEA (0,10)                 | 1,05                 | chlorowodorek        |
| 3,4,5-trójdychlorofuroil-2 | 0,05 | 10% Pd/C (0,8)                          | 150      | 2          | alkohol izoamylowy                | TEA (0,15)                 | 7                    | zasada               |
| 3-bromofuroil-2            | 0,05 | 99,9% pallad<br>1% ruten wag. (0,2)     | 35       | 10         | etanol—woda 7 : 3 wag.            | MgO (0,05)                 | 3,5                  | zasada               |
| 5-bromofuroil-2            | 0,10 | 99% pallad<br>1% rod wag. (0,5)         | 25       | 12         | metanol                           | amoniak (0,20)             | 1,05                 | zasada               |
| 4,5-dwubromofuroil-2       | 0,05 | pył miedzi (1)                          | 50       | 4          | metanol                           | Ba(OH) <sub>2</sub> (0,20) | 1,05                 | zasada               |
| 5-jodofuroil-2             | 0,02 | kobalt Raney'a 50% (1)                  | 25       | 6          | n-butanol                         | —                          | 1,05                 | jodowodorek          |
| 4-jodofuroil-2             | 0,01 | Pd/Ru 98 : 2 (wag.) (0,1)               | 25       | 5          | ZHF                               | N-metylopirolidyna (0,02)  | 1,05                 | zasada               |
| 5-jodofuroil-2             | 0,01 | Pd/Rh 98 : 2 (wag.) (0,01)              | 25       | 6          | etanol                            | —                          | 7,0                  | jodowodorek          |
| 5-bromofuroil-2            | 0,10 | 5% Pd/C (1,5)                           | 25       | 10         | DMF—H <sub>2</sub> O 8 : 2 (wag.) | CaO (0,05)                 | 140                  | zasada               |
| 5-chlorofuroil-2           | 0,10 | kobalt Raney'a—miedź 1 : 1 (wag.) (1,0) | 25       | 8          | etanol—woda 7 : 3 (wag.)          | NaOH (0,10)                | 1,05                 | zasada               |

\*) THF oznacza czterowodorofuran, DMF oznacza N,N-dwumetyloformamid

\*\*) TEA oznacza trójetyloaminę

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2-[4-(2-furoilo)-piperazylo-1]-4-amino-6,7-dwumetoksychinazoliny i jej chlorowodoru, bromowodoru lub jodowodoru, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1, w którym X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a n jest liczbą całkowitą od 1 do 3, poddaje się reakcji

z wodorem w obecności katalitycznej ilości katalizatora odchlorowcowania, takiego jak pallad, miedź, kobalt lub nikiel, bądź mieszanina palladu z platyną, rutenem lub rodem, jako takie lub naniesione na nośnik, w obecności rozpuszczalnika obojętnego wobec środowiska reakcji, w temperaturze 0—150°C i ewentualnie w obecności akceptora kwasu.

## 13

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 25—100°C.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że stosuje się akceptor kwasu o wartości  $pK_b = 7$  lub mniej.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że stosuje się co najmniej jeden równoważnik akceptora kwasu na jeden mol związku o wzorze 1.

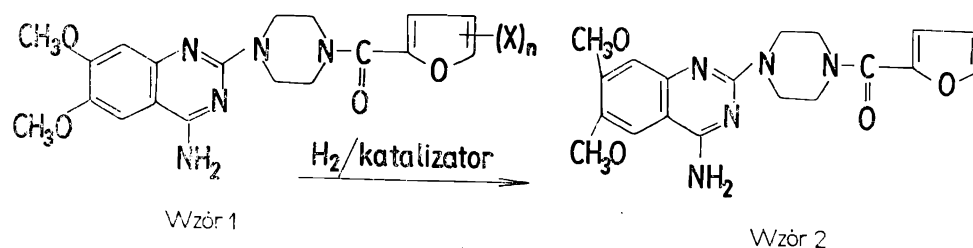
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się pallad lub pallad osadzony na węglu.

## 14

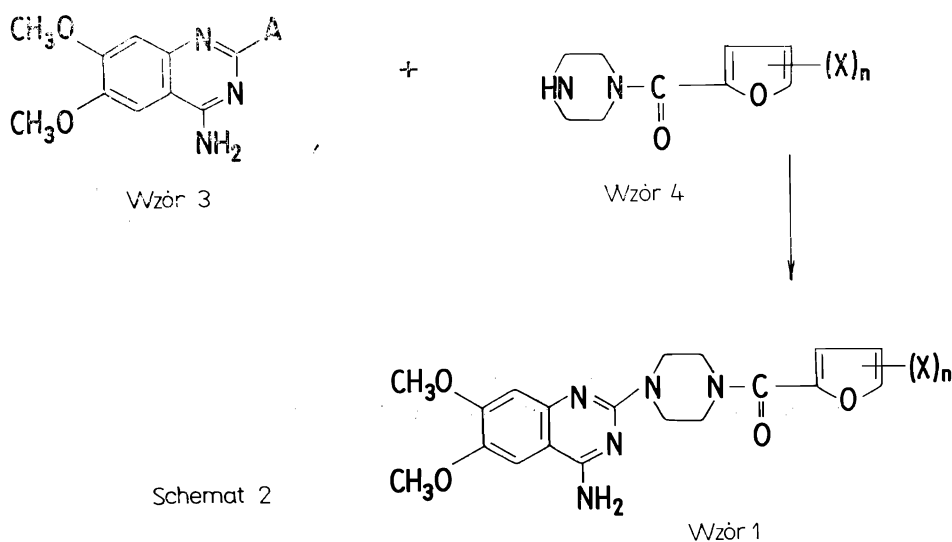
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako katalizator stosuje się mieszaninę zawierającą 98—99,9 części wagowych palladu oraz 0,1—2 części wagowych platyny, rutenu lub rodu.

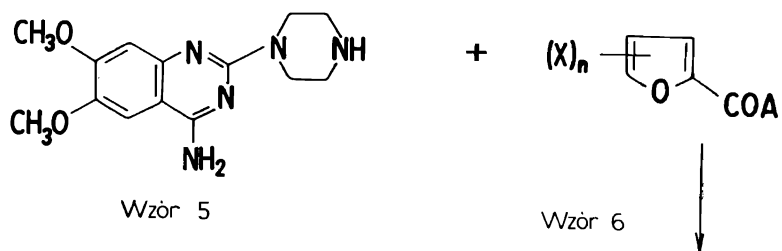
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 1, w którym n jest 1, a X oznacza atom chloru lub bromu.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako akceptor kwasu stosuje się co najmniej jeden równoważnik trójetiloaminy.



Schemat 1





Schemat 3

