



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202074

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 405/14

/22/ Přihlášeno 13 07 77
/21/ /PV 4679-77/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 06 08 76 /712277/
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 31 03 80

(45) Vydáno 15 03 83

(72) Autor vynálezu HAMMEN PHILIP DIETRICH, EAST LYME /Sp. st. a./

(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK /Sp. st. a./

(54) Způsob výroby 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu

Vynález se týká nového způsobu výroby 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, který je cenný vzhledem ke své schopnosti snižovat krevní tlak hypertenzivních savců /použití této sloučeniny je popsáno v US patentu č. 3 511 836/. Dále vynález popisuje určité nové meziprodukty, jimiž jsou 2-[4-(halogen-2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, které jsou užitečné jako výchozí látky pro práci způsobem podle vynálezu.

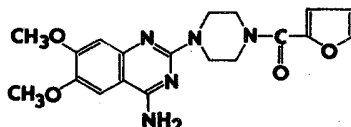
V US patentu č. 3 511 836 je popsáno několik způsobů výroby 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, jako například reakce 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu s 1-(2-furoyl)piperazinem, reakce 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu s amoniakem nebo acylace 2-(1-piperazinyl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, například 2-furoylchloridem.

V US patentu č. 3 935 213 jsou popsány způsoby, podle nichž se 2-(4-subst. piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, včetně 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, vyrábějí buď

1/ reakcí 4,5-dimethoxy-2-aminobenzonitrilu s určitými 1,4-disubstituovanými piperaziny, nebo

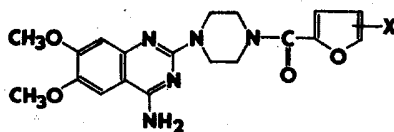
2/ reakcí 4,5-dimethoxy-2-aminobenzamidinu s týmiž 1,4-disubstituovanými piperaziny.

Předmětem vynálezu je způsob výroby 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu vzorce I



/I/,

nebo jeho hydrochloridu, hydrobromidu či hydrojodidu, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



/II/,

ve kterém

X znamená chlor, brom nebo jod,

nechá reagovat s vodíkem v přítomnosti katalytického množství dehalogenačního katalyzátoru, popřípadě naneseného na nosiči, vybraného ze skupiny zahrnující paládium, měď, kobalt, nikl a směs paládía s platinou, rutheniem nebo rhodiem, v přítomnosti inertního rozpouštědla při teplotě od 0 do 150 °C a popřípadě v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu.

Oproti postupům známým z dosavadního stavu techniky má způsob podle vynálezu tu hlavní přednost, že poskytuje značně vyšší výtěžky žádaného produktu.

Zvlášť výhodné provedení způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se jako výchozí látka použije sloučenina shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém X znamená chlor nebo brom, pracuje se při teplotě od 25 do 100 °C, popřípadě v přítomnosti alespoň 1 mol akceptoru kyseliny o hodnotě pK_a 7 nebo nižší, a v přítomnosti katalyzátoru, jímž je paládium nebo paládium na uhlí, nebo směs obsahující 98 až 99,9 hmotnostních dílů paládía a 0,1 až 2 hmotnostní díly platiny, ruthenia nebo rhodia. V soulase se zvlášť výhodným provedením se pak jako výchozí látka obecného vzorce II používá 2-[4-/5-brom-2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin, jako katalyzátor paládium a reakce se provádí v přítomnosti alespoň jednoho ekvivalentu triethylaminu jako akceptoru kyseliny.

Způsob podle vynálezu je vhodný pro přípravu 2-[4-/2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, který je znám pod označením "prazosin". Bylo prokázáno, že prazosin je možno terapeuticky používat v humánní medicíně [viz Cohan, Journal of Clinical Pharmacology, 10, 408 /1970/].

Vynález rovněž zahrnuje nové užitečné výchozí látky obecného vzorce II, v němž X má shora uvedený význam. Zvlášť výhodnou výchozí látkou je 2-[4-/5-brom-2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin.

Způsob se provádí tak, že se působí na sloučeninu obecného vzorce II vodíkem za přítomnosti dehalogenačního katalyzátoru, jak zde byl definován. Výraz "dehalogenační katalyzátor" znamená katalyzátor, který ovlivní selektivní náhradu halogenu vodíkem za podmínek prováděného postupu tak, že vzniká jako produkt sloučenina vzorce I, aniž by docházelo k podstatnějšímu hydrogenování nebo hydrogenolýze furanové nebo chinazolinové části výchozí sloučeniny a produktu.

Dehalogenační katalyzátor, který se použije při provádění postupu podle tohoto vynálezu, může být bez nosiče nebo na nosiči, a může to být paládium, měď, kobalt nebo nikl, nebo směs paládía s platinou, rutheniem nebo rhodiem. Jako příklady vhodných katalyzátorových nosičů je možno uvést uhlí, kysličník barnatý, uhličitán vápenatý a síran barnatý. Tyto katalyzátory je možno připravit předem nebo se mohou připravovat in situ před redukcí vhodného kysličníku nebo soli katalytické sloučeniny. Tato předredukce se provádí jednoduše suspendováním látky, ze které se má připravit katalyzátor, v hydrogenačním prostředí s tím, že se hydrogenuje, přidá se nosič a pokračuje se v hydrogenování. Jinak je možno přidat najednou všechny 3 složky a zahájit hydrogenování. Předchozí postup má tu výhodu, že dovoluje pracovníkovi odděleně určit množství vodíku, jež bylo absorbováno během předredukce při přípravě katalyzátoru, a množství vodíku vlastní fáze hydrogenování. Rozsah hydrogenování se může potom snadno kontrolovat.

Mezi vhodné dehalogenační katalyzátory, použitelné při postupu podle tohoto vynálezu, lze zařadit kovy, jako je kobalt, nikl, měď a jejich směsi, a to ve velejemné formě. Přípravu a použití takových katalyzátorů popisuje Freifelder "Practical Catalytic Hydrogenation", J. Wiley and Sons, New York, 1971, a tam jsou uvedeny i odkazy na další práce.

Katalyzátory pro provádění postupu podle tohoto vynálezu jsou hlavně paládium, měď, kobalt, nikl a směsi paládía s platinou, rutheniem nebo rhodiem. Ažkoliv se dá použít kterákoli z uvedených směsí, obsahujících paládium a jeden z uvedených dalších kovů, kde hmotnostní poměr paládía k platině, rutheniu nebo rhodiu může kolísat v širokém rozmezí, jsou zvláště výhodné směsi, obsahující hmotnostně 98 až 99,9 částí paládía a 0,1 až 2 části platiny, ruthenia nebo rhodia.

Katalyzátory se používají při postupu podle tohoto vynálezu v "katalytických množstvích", což je výraz odborníkem velmi dobře známý, a je doložen v připojených příkladech. Rovněž viz Freifelder, výše uvedená kniha, str. 79 až 81. Obecně je však výhodné používat hmotnostně 1 až 40 % katalyzátoru, přepočteno na hmotnost výchozí sloučeniny obecného vzorce II.

Postup podle tohoto vynálezu se provádí za přítomnosti rozpouštědla inertního za reakčních podmínek. Vhodným rozpouštědlem je každé takové, jež v podstatě rozpustí nebo disperguje reakční složky, aniž s nimi nežádoucím způsobem reaguje, aniž reaguje s vzniklými produkty či katalyzátorem. Jako příklady použitelných rozpouštědel je možno jmenovat nižší alkoholy, jako je methanol, ethanol, 2-propanol, n-butanol, isobutanol a isoamylalkohol, dále cyklické i acyklické ethery, pokud jsou rozpustné ve vodě, jako je dioxan, tetrahydrofuran, monoethyl-ether diethylen glykolu, 2-ethoxyethanol, N,N-dimethylformamid a N,N-dimethylacetamid, jakož i směsi takových rozpouštědel s vodou.

Tlak, který se použije při provádění hydrogenací podle tohoto vynálezu, nemá rozhodující význam, a je závislý v první řadě na použitém zařízení. Obecně se mohou používat tlaky od atmosférického až do 13,73 MPa jako výhodné. Jak je známo, provádí se hydrogenování za atmosférického tlaku obecně v zařízení, kde změřený objem vodíku, obsaženého v zásobníku, se připojí na manometr za účelem změřit objem spotřebovaného vodíku. Jinak se může použít citrátové banky nebo banky s kysličníkem hořčnatým /Parrova banka/ nebo mechanického třepacího zařízení s kalibrovanou tlakovou stupnicí, jako je Parrův hydrogenační aparát, nebo lze pracovat ve vysokotlakovém autoklávu za míchání nebo třepání.

Dehalogenační postup podle tohoto vynálezu se provádí za teploty v rozmezí od 0 až do 150 °C. A zvláště výhodné rozmezí teploty se pohybuje od 25 až do 100 °C.

Provádí-li se postup podle tohoto vynálezu se sloučeninou obecného vzorce II jako takovou, pak se získá jako produkt sůl sloučeniny vzorce I s halogenovodíkovou kyselinou. Tuto sůl je možno izolovat jako takovou, nebo se může převést tato sůl na volnou bázi působením vodného roztoku anorganické zásady, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid draselný s následujícím odfiltrováním báze nebo extrakcí této báze do rozpouštědla, nemísitelného s vodou, jako je ethylether, chloroform nebo methylenchlorid. Jinak se dá postup podle tohoto vynálezu provádět za přítomnosti látky, vázající kyseliny, a tím se přímo izoluje volná báze vzorce I, a pochopitelně i sůl halogenovodíkové kyseliny a látky, jež byla použita k vázání této kyseliny. Výrazem "látky, vázající kyseliny", se míní bazická sloučenina, jež se přidá do reakční směsi a použije při postupu podle tohoto vynálezu, přičemž reaguje selektivně s halogenovodíkem, který se uvolní, a to za vzniku soli halogenovodíku, aniž by přitom docházelo k podstatnějšímu vzniku vedlejších produktů případnou další reakcí reakčních složek nebo produktů, přičemž dále má uvedená přidaná látka jen nepatrný nebo vůbec žádný vliv na použitý katalyzátor. Se zřetelem na dokonalé vázání halogenovodíku, vzniklého při reakci podle tohoto vynálezu, se má jako látka, vázající kyseliny, použít silnější báze, než je sloučenina obecného vzorce II nebo produkt vzorce I, to znamená, že to má být báze o hodnotě pK_a 7 nebo nižší.

Jako příklady vhodných látek, vázajících kyseliny, lze uvést aminy, jako je triethylamin, N-methylpyrrolidin, triethanolamin, n-butylamin, benzylamin, isoamylamin, morfolin a piperidin, dále amoniak, hydrazin a kysličníky nebo hydroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, jako kysličník nebo hydroxid sodný, draselný, hořečnatý, vápenatý a barnatý. Z hlediska účelnosti, ekonomiky a účinnosti je zvláště výhodnou látkou vázající kyselinu triethylamin.

Pokud se tedy při reakci podle vynálezu používá látka vázající kyselinu, a to nejméně v ekvivalentním množství, vztaženo na množství vznikajícího halogenovodíku, získá se jako výsledný produkt sloučenina vzorce I ve formě volné báze. Pracuje-li se v nepřítomnosti látky vázající kyselinu, vzniká jako produkt sůl sloučeniny vzorce I s halogenovodíkovou kyselinou. Tak například použije-li se výchozí látka obecného vzorce II, ve kterém X znamená chlor, a pracuje-li se v nepřítomnosti akceptoru kyseliny, získá se jako produkt hydrochlorid sloučeniny vzorce I.

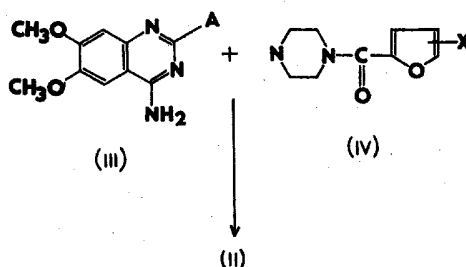
Pokud je žádoucí pracovat v přítomnosti akceptoru kyseliny, pak se s výhodou používá na každý mol sloučeniny obecného vzorce II alespoň jeden ekvivalent akceptoru kyseliny.

Reakční doba potřebná pro prakticky úplné proběhnutí dehalogenace podle vynálezu se mění v závislosti na různých faktorech, jako na reakční teplotě, katalyzátoru a na charakteru výchozí látky obecného vzorce II. Obvykle je však dehalogenace prakticky ukončena zhruba za 0,5 až 24 hodiny.

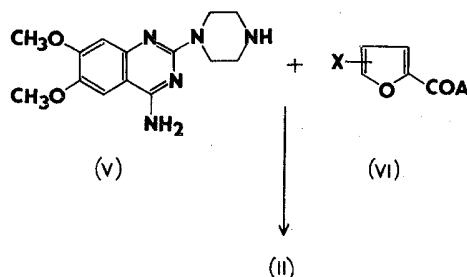
Jak již bylo uvedeno výše, může při reakci podle vynálezu vznikat jako produkt sloučenina vzorce I ve formě volné báze nebo ve formě hydrochloridu, hydrobromidu nebo hydrojodidu. Libovolný z těchto produktů je možno izolovat a popřípadě dále čistit známým způsobem. Tak například volnou bázi je možno často izolovat pouhým odpařením rozpouštědla /po odfiltrování katalyzátoru/, po němž se produkt vysráží, nebo je možno tuto volnou bázi z reakční směsi vysrážet přidávkou látky, ve které se produkt nerozpouští, jako hexanu nebo heptanu. Volnou bázi je možno dále čistit různými metodami, jako například překrystalováním nebo sloupcovou chromatografií na silikagelu. Pokud při reakci podle vynálezu vznikne některý z výše uvedených hydrohalogenidů sloučeniny vzorce I, lze jej převést na volnou bázi a tu pak izolovat shora popsaným způsobem, nebo je možno tento hydrohalogenid izolovat tak, že se reakční směs zahřeje, aby se výše zmíněný hydrohalogenid rozpustil, pak se filtrací zbaví katalyzátoru, filtrát se zahustí na malý objem a ochladí se, přičemž se žádaný produkt obvykle vysráží. Získaný hydrohalogenid je popřípadě možno dále čistit, například překrystalováním.

Výchozí látky obecného vzorce II, ve kterém X má shora uvedený význam, jsou novými sloučeninami. Tyto látky je možno připravit libovolným ze známých postupů popsaných výše pro přípravu 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu za použití příslušných halogensubstituovaných výchozích látek. Výhodné způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce II jsou popsány dále jako postupy A resp. B.

P o s t u p A



P o s t u p B



Ve sloučeninách obecných vzorců III a VI znamená A chlor nebo brom. Symbol X má shora uvedený význam. Sloučeniny obecných vzorců III a V je možno připravit postupy popsanými v US patentu č. 3 511 836. Acylhalogenidy obecného vzorce VI se připravují z odpovídajících halogenových 2-furoových kyselin za použití známých postupů, například reakcí takových kyselin s nadbytkem thionylchloridu nebo thionylbromidu s následujícím odpařením reakční směsi. Z halogenových furoových kyselin, ze kterých se připravují sloučeniny obecného vzorce VI, je běžně dostupná kyselina 5-brom-2-furoová, ostatní chlorované a bromované deriváty furoové kyseliny se připravují za použití postupů, popsaných Shepardem a spol. v J. Amer. Chem. Soc. 52, 2 083 /1930/ a Gilmanem a spol., v J. Amer. Chem. Soc. 57, 1 146 /1935/; tam jsou citovány další odkazy. Jodované deriváty furoové kyseliny se připravují z odpovídajících jodovaných derivátů furfuralu oxidací peroxidem alkalického kovu za použití postupů, který popsala Borisov a spol., Chem. Abstr. 73, 35 134f /1970/ nebo postupem podle Sornaye a spol., Bull. Soc. Chim. France 1971, 990.

Použije-li se postup A, působí se na 1-substituovaný piperazinový derivát obecného vzorce IV, který se může připravit z výše uvedeného halogenidu kyseliny obecného vzorce VI a ekvimolárního množství piperazinu, sloučeninou vzorce III v přibližně ekvimolárních množstvích za přítomnosti organického rozpouštědla, inertního za reakčních podmínek. Reakci je možno provést v širokém rozmezí teploty, ale výhodným je rozsah teploty od 50 až do 150 °C. Reakce je obvykle skončena za 1 až 24 hodin, a produkt se může izolovat ve formě hydrochloridu nebo hydrobromidu, a potom se převede tato izolovaná sůl na odpovídající volnou bázi obecného vzorce II za použití běžných postupů. Jinak lze reakční směs alkalizovat například přidáním hydroxidu sodného nebo draselného, a potom se volná báze izoluje extrakcí do rozpouštědla a jeho oddestilováním. Jako příklady vhodných rozpouštědel, inertních za reakčních podmínek, je možno pro tento postup zvolit alkanoly, jako je ethylalkohol, n-butylalkohol, isoamylalkohol, n-hexylalkohol nebo cyklohexanol, dále N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, diethylether diethylenglykolu, n-butylether ethylenglykolu, chloroform nebo methylenchlorid.

Použije-li se postup B, pak se působí na sloučeninu obecného vzorce V ekvimolárním množstvím sloučeniny obecného vzorce VI za přítomnosti vhodného organického rozpouštědla, inertního za reakčních podmínek. Reakce se s výhodou provádí za teploty od -20 až do 100 °C, a jako příklady vhodných rozpouštědel k použití při tomto postupu je možno uvést stejná rozpouštědla, jako výše při postupu A. Reakce je obvykle skončena za několik málo minut až za 10 hodin. Očekávaný reakční produkt se izoluje použitím běžných postupů, jako je například úprava pH reakční směsi do alkalické oblasti přidáním vodného roztoku báze, například hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo uhličitanu sodného, načež se produkt extrahuje do rozpouštědla, nemísitelného s vodou, jako je chloroform nebo methylenchlorid, a rozpouštědlo se oddestiluje.

Z důvodu hospodárnosti a účinnosti jsou ze sloučenin obecného vzorce II výhodné zvláště ty, kde X znamená chlor nebo brom. Zvláště výhodnou sloučeninou je 2-[4-/5-brom-2-furoyl]piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin.

Další příklady, jimiž rozsah vynálezu není jakkoli omezován, popisují a dokládají podrobněji postup podle tohoto vynálezu. Příklady 1 a 2 popisují přípravu nových meziproduktů obecného vzorce II a příklady 3 až 6 popisují postup podle tohoto vynálezu.

P ř í k l a d 1

2-[4-/5-Brom-2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin

K roztoku 19,1 g /0,10 mol/ kyseliny 5-brom-2-furoové v 100 ml chloroformu se přidá 20 g thionylchloridu a získaná reakční směs se míchá za teploty místnosti po 2 hodiny, načež se nechá stát přes noc. Těkavé složky se potom oddestilují ve vakuu a získá se tím 5-brom-2-furoylchlorid. Ten se rozpustí v 50 ml methylenchloridu, a za teploty 25 °C se tento roztok přikapává k roztoku 8,6 g /0,10 mol/ piperazinu v 50 ml stejného rozpouštědla. Trvá to asi 30 minut. Reakční směs se míchá další hodinu, alkalizuje se přidáním 2 N roztoku hydroxidu sodného, organická vrstva se oddělí a vodný podíl se extrahuje znovu methylenchloridem. Po vysušení roztoku v organickém rozpouštědle bezvodým uhličitánem draselným a filtraci se rozpouštědlo oddestiluje do sucha, a jako zbytek se získá 23 g 1-/5-brom-2-furoyl/-piperazinu. Část této látky se překrystaluje ze směsi methylenchloridu a ethylesteru kyseliny octové; čistá látka má t. t. 113 až 115 °C.

Analýza:

pro $C_9H_{11}O_2N_2Br$

vypočteno: 41,72 % C, 4,28 % H, 10,81 % N, 30,84 % Br;

nalezeno: 41,44 % C, 4,35 % H, 10,66 % N, 30,49 % Br.

Směs 9,55 g /0,04 mol/ 4-amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu, připraveného postupem podle US patentu 3 511 836, 200 ml isoamylalkoholu a 20,7 g /0,08 mol/ 1-/5-brom-2-furoyl/piperazinu, jak byl připraven výše, se v suspenzi zahřívá 90 minut k varu pod zpětným chladičem, načež se reakční směs ochladí, vyloučený podíl se odfiltruje, a promytím ethanolem se získá 21,8 g surového hydrochloridu sloučeniny, jejíž složení je uvedeno v nadpise. Tato sůl taje za rozkladu při 276 až 278 °C. Rozmíchá se do 200 ml ethanolu, a přidáním 2 N roztoku hydroxidu sodného se suspenze uvede do roztoku, roztok se zahustí ve vakuu na malý objem, tento zbytek se ochladí, pevný podíl se odfiltruje, a promytím vodou s následujícím vysušením se získá 18,8 g produktu o t. t. 206 až 209 °C. Ten se rozpustí ve směsi chloroformu a methanolu, roztok se vysuší bezvodým síranem sodným, a po odbarvení aktivním uhlím se rozpouštědlo nahradí ethylesterem kyseliny octové. Krystalizací se izoluje 9,8 g /53 %/ čistého produktu o t. t. 213 až 215 °C.

Analýza:

pro $C_{19}H_{20}N_5O_4Br$

vypočteno: 49,36 % C, 4,36 % H, 15,15 % N, 17,28 % Br;

nalezeno: 48,70 % C, 4,36 % H, 14,87 % N, 16,87 % Br.

P ř í k l a d 2

2-[4-/3-Chlor-2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin

Provede se reakce 3-chlorfuran-2-karboxylové kyseliny, připravené postupem dle citované práce Sheparda a spol., s nadbytkem thionylchloridu za teploty místnosti, a dalším zahuštěním rozpouštědla ve vakuu se získá jako zbytek chlorid kyseliny.

K roztoku 28,9 g /0,10 mol/ 2-/1-piperaziny/-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, připraveného postupem podle US patentu 3 511 836, v 300 ml methanolu, se přidává během 30 minut za energického míchání 16,5 g /0,10 mol/ výše uvedeného chloridu kyseliny, a vzniklá reakční směs se míchá další 3 hodiny za teploty místnosti. Rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu, a zbytek se rozmíchá v methylenchloridu, vše se alkalizuje přidáním 2 N roztoku hydroxidu sodného, organická vrstva se oddělí, vysuší se síranem sodným, a zahuštěním do sucha se získá sloučenina, jejíž složení je uvedeno v nadpise.

Použije-li se thionylbromid místo thionylchloridu při výše uvedeném postupu, a provede se reakce připraveného bromidu kyseliny s 2-/1-piperaziny/-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinem, jsou výsledky v podstatě stejné.

P ř í k l a d 3

V Parrově tlakovém zařízení se umístí 1,0 g /2,16 mmol/ 2-4-/5-brom-2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, 10 ml methanolu, 1,0 ml triethylaminu a 0,4 g 5%ního paládía na uhlí /vlhkost 50 %/. Baňka se umístí v Parrově třepačce, natlačí se vodík na tlak 0,34 MPa. Teoreticky vypočtené množství vodíku se spotřebuje za 18 hodin, potom se odfiltruje směs katalyzátoru a vysráženého produktu, pevné podíly se rozmíchají v 25 ml chloroformu, a z roztoku produktu se odfiltruje katalyzátor, k filtrátu se přidá 50 ml hexanu, směs se míchá 10 minut, načež se filtrací izoluje surový reakční produkt, který se čistí chromatografováním na koloně silikagelu rozměrů 45 na 7,5 cm za eluování směsí ethylester kyseliny octové a diethylamin /90 : 10 podle objemů/; získá se tím 300 mg 2-[4-/2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, t. t. 266 °C, který byl identifikován porovnáním infračerveného spektra v chloroformu se spektrem autentického vzorku, jakož i chromatografováním na tenké vrstvě silikagelu.

P ř í k l a d 4

V nádobce pro hydrogenování za atmosférického tlaku se umístí 4,18 g /0,01 mol/ 2-[4-/3-chlor-2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, 75 ml 95% ethanolu, 0,50 g /0,10 mol/ hydrazinhydrátu a 0,5 g katalyzátoru, obsahujícího hmotnostně 98 dílů paládía a 2 díly platiny. Reakční směs se ochladí na 0 °C, a hydrogenuje se 4 hodiny za atmosférického tlaku. Potom se z reakční směsi odfiltruje katalyzátor, filtrát se zahustí ve vakuu do sucha, a zbytek se rozděluje mezi methylenchlorid a vodu. Organická vrstva se vysuší síranem sodným, a zahuštěním do sucha se získá 2-[4-/2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin, který se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu.

Opakuje-li se výše uvedený postup, ale za použití 0,5 g katalyzátoru, obsahujícího hmotnostně 99,9 dílů paládía a 0,1 díl platiny, jsou výsledky v podstatě tytéž.

P ř í k l a d 5

V autoklávu objemu 500 ml se umístí 9,24 g /0,02 mol/ 2-[4-/4-brom-2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, 2,0 g 50% vlhkého Raneyova niklu a 200 ml 70% ethanolu /směs ethanolu a vody objemově 7 : 3/. Reakční směs se udržuje na teplotě 100 °C 30 minut za tlaku vodíku 1,373 MPa; po ochlazení na teplotu místnosti se katalyzátor odfiltruje, z filtrátu se oddestiluje ethanol, koncentrát se alkalizuje přidáním uhličitanu draselného, produkt se extrahuje do chloroformu, načež zahuštěním chloroformových extraktů do sucha se získá 2-[4-/2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin. Produkt se může čistit dále sloupcovou chromatografií na silikagelu.

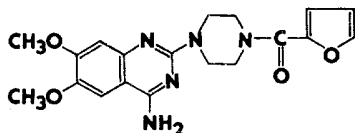
P ř í k l a d 6

V zařízení pro hydrogenování za atmosférického tlaku se umístí 4,18 g /0,01 mol/ 2-[4-/4-chlor-2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, 200 ml isoamylalkoholu a 0,20 g práškového katalyzátoru, obsahujícího 99,9 dílů paládía a 0,1 díl rhodia /hmotnostně/. Reakční směs se hydrogenuje za energického míchání 2 hodiny za atmosférického tlaku; během té doby se spotřebuje teoretické množství vodíku, načež se směs odpojí od vlastního zařízení, vyhřeje se k varu a filtrací ještě za horka se odfiltruje katalyzátor. Filtrát se ochladí v ledu, a filtrací se oddělí vyloučený 2-[4-/2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin ve formě hydrochloridu.

Opakuje-li se výše uvedený postup, ale za použití 0,01 mol 2-[4-/5-brom-2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu místo odpovídajícího 4-chlor-2-furoyl-derivátu, izoluje se hydrobromid 2-[4-/2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu obdobným způsobem.

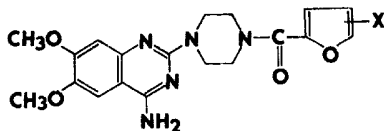
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2-[4-/2-furoyl/piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu vzorce I



/I/,

nebo jeho hydrochloridu, hydrobromidu nebo hydrojodidu, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



/II/,

ve kterém X znamená chlor, brom nebo jod, nechá reagovat s vodíkem v přítomnosti katalytického množství dehalogenačního katalyzátoru, popřípadě naneseného na nosiči, vybraného ze skupiny zahrnující paládium, měď, kobalt, nikl a směsi paládia s platinou, rutheniem nebo rhodiem, v přítomnosti inertního rozpouštědla při teplotě od 0 do 150 °C a popřípadě v přítomnosti akceptoru kyseliny.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od 25 do 100 °C.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se používá akceptor kyseliny, jehož pK_b je 7 nebo nižší.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se použije alespoň jeden ekvivalent akceptoru kyseliny na každý mol sloučeniny obecného vzorce II.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako katalyzátor použije paládium nebo paládium na uhlí.

6. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se jako katalyzátor použije směs obsahující 98 až 99,9 hmotnostních dílů paládia a 0,1 až 2 hmotnostní díly platiny, ruthenia nebo rhodia.

7. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se používají výchozí látky obecného vzorce II, ve kterém X znamená chlor nebo brom.

8. Způsob podle bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že se jako akceptor kyseliny použije nejméně 1 ekvivalent triethylaminu.