



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202071

(11) (B2)

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 403/04

/22/ Přihlášeno 15 06 77  
/21/ /PV 3864-79/  
/32//31//33/ Právo přednosti  
od 15 06 76 /696201/  
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 přípravy 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů

1

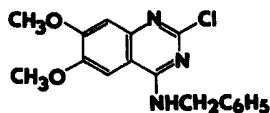
Vynález se týká nového způsobu výroby 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin derivátů. Produkty připravené podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny známé, cenné z hlediska jejich schopnosti snižovat krevní tlak u hypertensních savců. Přesněji tyto hypotensní sloučeniny jsou určité 2-(4-substituované piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazoliny a 2-(4-substituované piperazin-1-yl)-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazoliny, které jsou nárokovány v US patentech č. 3 511 836 a 3 669 968. Předložený vynález se také týká určitých 2-halogen-6,7-dimethoxy-4-(substituované amino)chinazolinů a 2-halogen-6,7,8-trimethoxy-4-(substituované amino)chinazoliny a odpovídajících sloučenin, kde 2-halogensubstituent je nahrazen za určité 4-substituované piperaziny skupiny, které jsou novými meziprodukty.

US patent č. 3 511 836 nárokuje určité postupy pro přípravu 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů, například reakcí 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu s příslušným 1-substituovaným piperazinem, reakcí 2-(4-substituovaného piperazin-1-yl)-4-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu s amoniakem nebo alkylací, alkenylací, arylací nebo alkoxyací 2-(1-piperazinyl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu. US pat. č. 3 669 968 uvádí přípravu 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolinů reakcí 2-chlor-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolinu s příslušným 1-substituovaným piperazinem.

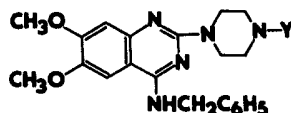
US patent č. 3 935 213 nárokuje přípravu 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů a odpovídajících 6,7,8-trimethoxychinazolinů postupem, který zahrnuje buď 1) reakci příslušného 4,5-dimethoxysubstituovaného nebo 3,4,5-trimethoxy-substituovaného 2-aminobenzonitrilu s určitými 1,4-disubstituovanými piperaziny nebo 2) reakci příslušného 4,5-dimethoxy nebo 3,4,5-trimethoxy substituovaného 2-aminobenzamidu se stejnými 1,4-disubstituovanými piperaziny.

202071

Sloučeniny vzorců:

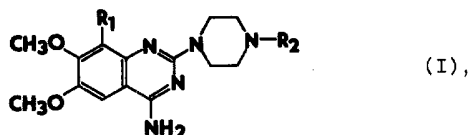


a



kde Y je atom vodíku, alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyalkyl s 2 až 5 atomy uhlíku, alkanoyl s 2 až 7 atomy uhlíku, allyl, propargyl, 2-methylalyl, fenyl, benzyl, benzoyl, chlorbenzoyl, brombenzoyl, trifluormethyl, methoxyfenyl, methylfenyl, methylbenzoyl, trifluormethylbenzoyl, furoyl, benzofuroyl, theonyl, pyridinkarbonyl, 3,4,5-trimethoxybenzoyl, alkoxykarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyloxy a alkenyloxykarbonyl s 3 až 6 atomy uhlíku v alkenyloxy skupině jsou uvedeny v US patentu č. 3 511 836. Avšak ostatní meziprodukty používané při postupu podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny nové.

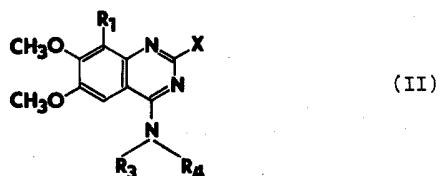
Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I



kde R<sub>1</sub> je atom vodíku nebo methoxyl a

R<sub>2</sub> je alkenyl s 3 až 5 atomy uhlíku, benzoyl, furoyl, thienylkarbonyl, alkoxykarbonyl s 2 až 5 atomy uhlíku, alkenyloxykarbonyl s 4 až 5 atomy uhlíku nebo (2-hydroxyalkoxy)-karbonyl s 4 až 5 atomy uhlíku

nebo jejich hydrochloridů nebo hydrobromidů, který se vyznačuje tím, že se jeden mol sloučeniny obecného vzorce II

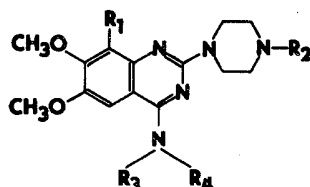


kde R<sub>1</sub> má výše uvedený význam, X je atom chloru nebo bromu a R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> tvoří dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány cyklickou imidoskupinou, s výhodou ftalimid skupinu, maleinimid skupinu nebo sukcinimid skupinu,

nechá se reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde R<sub>2</sub> má výše uvedený význam, v inertním organickém rozpouštědle při teplotě od 50 do 200 °C, za vzniku meziproduktu obecného vzorce IV



(IV),

kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  mají výše uvedený význam a tento meziprodukt se dále nechá reagovat při teplotě od 0 do 100 °C za vzniku konečného produktu vzorce I buď hydrolysou, nebo redukcí s ekvimolárním množstvím hydrazinu v přítomnosti organického rozpouštědla inertního při reakci.

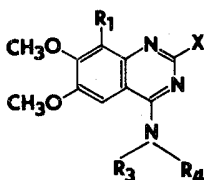
Zejména výhodné rozmezí teplot pro reakci mezi sloučeninami II a III je od 80 do 130 °C.

Zejména výhodná teplota pro další reakci meziproduktu vzorce IV hydrolysou nebo použitím hydrazinu je od 20 do 50 °C.

Jestliže se použije hydrolysa, pak se s výhodou provádí v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny sírové nebo kyseliny fosforečné.

Zatímco postup podle předloženého vynálezu je použitelný pro přípravu uvedených známých hypotenzivních činidel vzorce I, je zejména použitelný pro přípravu dvou zejména cenných sloučenin vzorce I, jmenovitě 2-4-(2-furoyl)piperazin-1-yl-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu a 2-4-(2-hydroxy-2-methylprop-1-yloxykarbonyl)-piperazin-1-yl-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolinu známého jako prazosin a trimazosin. 2-4-(2-methylprop-2-enyloxykarbonyl)piperazin-1-yl-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolin je cenným výchozím materiálem pro přípravu trimazosinu (US pat. č. 3 660 968). Prazosin a trimazosin mají podle nedávno uveřejněné práce terapeutický účinek u lidí (Cohen, Journal of Clinical Pharmacology, 10, 408 (1970), De Guia, aj., Current Therapeutic Research, 15, 339 /1973/).

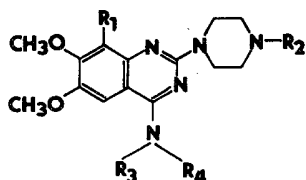
Předložený vynález se také týká nových a užitečných meziproduktů, sloučenin obecného vzorce II



(II)

kde X,  $R_1$ ,  $R_3$  a  $R_4$  mají výše uvedený význam, a jejich solí s kyselinami.

Předložený vynález se také týká nových a užitečných meziproduktů, sloučenin obecného vzorce IV



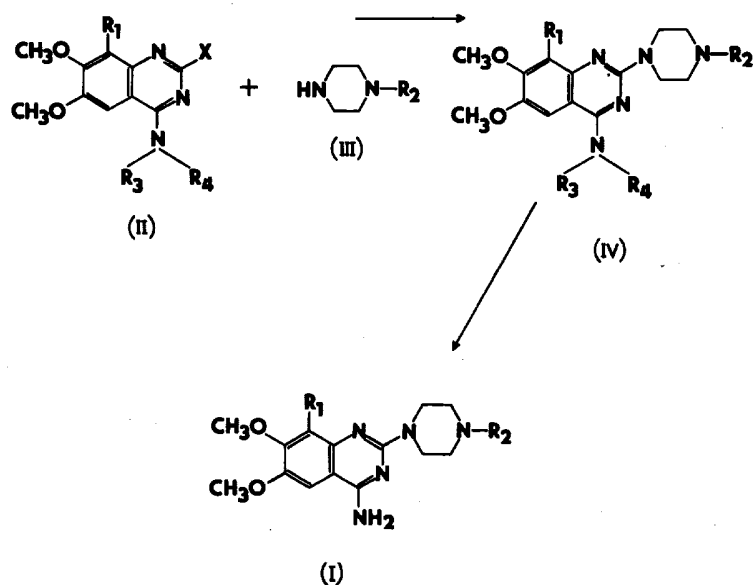
(IV),

kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  mají výše uvedený význam a jejich solí s kyselinami.

Ve výše uvedených vzorcích II a IV je uvedená cyklická imidoskupina tvořená dohromady substituenty  $R_3$  a  $R_4$  a dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny s výhodou ftalimidosku-

pina, maleinimidoskopina nebo sukcinimidoskopina. Předložený vynález se týká způsobu přípravy sloučeniny vzorce I výše nebo jejího hydrochloridu nebo hydrobromidu reakcí sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III, při kterém se nejprve získaný meziprodukt vzorce IV nebo jeho sůl s kyselinou nechá dále reagovat za vzniku sloučeniny vzorce I. Reakce sloučenin vzorců II a III se provádí v přítomnosti příslušného inertního organického rozpouštědla. Jako vhodné rozpouštědlo se používá takové, které dostatečně rozpouští reakční složky a nepříznivě neovlivňuje reakční složky nebo produkty reakce. Příklady takových rozpouštědel jsou alkanoly, jako je isopropanol, butanol, isobutanol, isoamylalkohol, 2-methyl-2-pentanol a 3,3-dimethyl-1-butanol, glykoly, jako je ethylenglykol a diethylenglykol, glykoethery, jako je ethylenglykol monomethylether, diethylenglykol monoethylether, 1,2-dimethoxyethan a diethylenglykoldimethylether, terciární amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-diethylacetamid a N-methylpyrrolidon, dimethylsulfoxid a pyridin. Zatímco se může reakce provádět v širokém rozmezí teplot, je teplota 50 až 200 °C výhodná. Zejména výhodné rozmezí teplot je teplota od 80 do 130 °C. Doba požadovaná pro úplný průběh reakce závisí na několika faktorech, jako jsou například teplota reakce, reaktivita příslušných výchozích materiálů a koncentrace reakčních složek. Při nižší teplotě je zapotřebí delší reakční doba, zatímco při vyšší teplotě je reakce ukončena během kratší doby. Obecně je, dostatečnou dobou od 15 minut do 50 hodin.

Reakce sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III tvoří meziprodukt vzorce IV, který se pak dále nechá reagovat za vzniku požadované sloučeniny vzorce I. Příprava sloučenin podle předloženého vynálezu může být znázorněna následujícím reakčním schématem:



Sloučeniny vzorce II a III používané jako reakční složky při postupu podle předloženého vynálezu jsou ty, kde X je atom chloru nebo bromu a zejména výhodné jsou ty sloučeniny, kde X je atom chloru a R<sub>1</sub> a R<sub>2</sub> mají význam uvedený výše a R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> tvoří dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny cyklickou imidoskupinou. Příklady těchto cyklických imidoskupin jsou ftalimidoskopina, sukcinimidoskopina, maleinimidoskopina, glutarimidoskopina a imidoskupiny odvozené od ostatních cyklických dikarboxylových anhydridů, jako je anhydrid diglykolové kyseliny, thioglykolové kyseliny, cyklohexan-1,2-dikarboxylové kyseliny, 4-bromftalové kyseliny, 3-nitroftalové kyseliny a methylmaleinové kyseliny. Výhodnými cyklickými imidoskupinami jsou ftalimidoskopina, sukcinimidoskopina a maleinimidoskopina.

Při provádění postupu podle vynálezu, jak je znázorněno ve výše uvedeném reakčním postupu, je výhodné používat sloučeniny vzorce II, kde X je atom chloru nebo bromu,  $R_1$  je atom vodíku nebo methoxyl a  $R_2$  je atom vodíku a  $R_3$  a  $R_4$  spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvoří ftalimidoskupinu, maleinimidoskupinu nebo sukcinimidoskupinu. Tyto sloučeniny vzorce II reagují s výše popsanými sloučeninami vzorce III za vzniku meziproductů vzorce IV ve formě hydrochloridů nebo hydrobromidů.

Jestliže tyto sloučeniny vzorce IV jsou požadovány, je výhodné provádět reakci použitím přibližně ekvimolárních množství reakčních složek z hlediska ekonomie a účinnosti. Avšak to není podstatné pro průběh reakce a může být přítomen přebytek kterékoli reakční složky. Meziproduct vzorce IV může být s výhodou izolován ve formě hydrochloridu nebo hydrobromidu, které jsou v reakčním rozpouštědle v podstatě nerozpustné a mohou se izolovat filtrací a promytím. Alternativně výše uvedené soli se mohou během zpracování reakční směsi nechat reagovat s alkalickým činidlem, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitán draselný nebo methoxid sodný a volná base se izoluje extrakcí do rozpouštědla nemísitelného s vodou, jako je například chloroform, dichlormethan nebo benzen a odpařením k suchu. V případě potřeby se buď sloučenina vzorce IV nebo její sůl může dále čistit běžnými metodami, jako krystalizace nebo chromatografie na koloně. Avšak často jsou tyto sloučeniny dostatečně čisté pro další reakci na sloučeniny vzorce I, aniž by bylo nutné toto další čištění.

Jak bylo uvedeno výše, sloučeniny vzorce IV nebo jejich hydrohalogenidy se mohou dále nechat reagovat tak, že se 4-aminosubstituenty  $R_3$  a  $R_4$  odstraní hydrolysou nebo hydrazinolysou za vzniku sloučeniny vzorce I.

Uvedená hydrolysa se provádí za alkalických podmínek v přítomnosti například hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného nebo za kyselých podmínek za použití vhodné kyseliny. Příklady těchto vhodných kyselin jsou kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina jodovodíková, kyselina dichloroctová nebo kyselina trifluoroctová. Pro hydrolysu výhodných cyklických imidosloučenin vzorce IV bylo nalezeno, že zejména vhodné a účinné je použití kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny sírové nebo kyseliny fosforečné. Je výhodné provádět hydrolysu za použití jedné z těchto kyselin při teplotě v rozmezí od 0 do 100 °C, zejména výhodné rozmezí teplot pro takovou hydrolysu od 20 do 50 °C. Při teplotách pod 0 °C je rychlost hydrolysy pomalá. Při teplotách nad 100 °C vzniká daleko větší množství rozkladných produktů.

Molární poměr výše uvedených kyselin ke sloučeninám vzorce IV se může pohybovat v širokém rozmezí, tak molární poměr od 1:1 do 200:1 se může použít pro dosažení dostatečných výsledků. Doba požadovaná pro dosažení úplného průběhu hydrolysy je závislá na reakční teplotě a jestliže se provádí reakce při 100 °C, je dostatečně dlouhá doba pouze několik minut, jestliže se reakce provádí při teplotě 0 °C, pak pro úplný průběh reakce je zapotřebí doba až do 24 hodin. Hydrolysa se může provádět ve vodném prostředí nebo ve vodně organickém prostředí obsahujícím ve vodě nemísitelné organické rozpouštědlo, jako je například chloroform, methylenchlorid, benzen nebo toluen.

Po dokončení hydrolysy, která se může stanovit chromatografií na tenké vrstvě silikage-lu ve směsi rozpouštědla ethylacetát:diethylamin 95:5, se požadovaný produkt vzorce I může izolovat ve formě soli s kyselinou používanou pro hydrolysu, za použití běžně známých metod. Avšak je daleko vhodnější upravit reakční směs na alkalické pH přidáním hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo uhličitánu sodného, sloučenina vzorce I se pak extrahuje ve formě volné base, například použitím výše zmíněných organických rozpouštědel, případně použitých při hydrolyse. Produkt se pak snadno izoluje odpařením.

Alternativně, jak bylo uvedeno výše, meziproduct vzorce IV, se může dále nechat reagovat s hydrazinem za vzniku konečného produktu vzorce I. Použití hydrazinu pro odstranění ftaloylskupiny z ftalimidokyselin nebo odpovídajících nižší alkylesterů je známé z literatury,

viz například Boissanas, *Advances in Org. Chem.*, **3**, 179 až 183 (1963) a Sheehan aj., *Jour. Amer. Chem. Soc.* **76**, 6329 (1954). Nyní bylo nalezeno, že výše uvedené meziproducty vzorce IV obsahují výše uvedené cyklické imidoskupiny a zejména ty obsahující ftalimido, maleinimido nebo sukcinimid skupinu také reagují za vzniku požadovaných produktů vzorce I. Reakce se provádí v přítomnosti inertního organického rozpouštědla. Příklady organických rozpouštědel, které se mohou použít pro tuto reakci, jsou nižší alkanoly, jako je ethanol, propanol, isopropanol, butanol a isoamylalkohol, N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, diethylglykoldimethylether a diethylglykolmonoethyleter.

Hydrazin používaný pro reakci může být v podstatě čistý nebo se může použít derivát, jako je hydrazin hydrát, hydrazin hydrochlorid nebo hydrazin sulfát. Jestliže se použije sůl s kyselinou, hydrazin se uvolňuje in situ přidáním vhodné base pro neutralisaci kyseliny. Příklady takových vhodných basí jsou methoxid sodný, uhličitán draselný, triethylamin, triethanolamin a hydroxid sodný. Zatímco molární přebytek hydrazinu do pěti molů na mol meziproductu vzorce IV se může s úspěchem použít při této reakci, je výhodné použití ekvimolárního množství hydrazinu a to z důvodů, aby možné vedlejší reakce byly co nejbližší a navíc z důvodu ekonomie. Reakci s hydrazinem je výhodné provádět při teplotě od 0 do 100 °C. Zejména výhodné rozmezí je od 20 do 50 °C. Při teplotách nad 100 °C probíhají nežádoucí vedlejší reakce, zatímco při teplotách pod 0 °C je reakční rychlost pomalá.

Doba nutná pro dosažení úplné reakce samozřejmě závisí na teplotě a na typu reakčních komponent a použitém rozpouštědle. Běžně je však reakce s hydrazinem u konce během 1 až 48 hodin. Reakce hydrazinu s výše uvedenými cyklickými imidosloučeninami také tvoří cyklický hydrazinový vedlejší produkt, jako je například ftaloylhydrazid v případě ftalimidových meziproductů. Reakční směs se může zbavit vedlejších cyklických hydrazidů a požadovaný produkt vzorce I se může izolovat známými metodami, jako je například odpaření ve vakuu k suchu, rozmělnění zbytku se zředěnou silnou minerální kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková, nebo kyselina sírová, ve které je cyklický hydrazid pouze omezeně rozpustný, načež filtrací a úpravou filtrátu na alkalické pH se požadovaný produkt izoluje extrakcí nebo filtrací.

Nové meziproducty vzorců II a IV jsou odlišné od sloučenin známých obdobné struktury, a to z hlediska odlišnosti v metodách, kterými se skupiny  $R_3$  a  $R_4$  mohou odstraňovat za vzniku požadovaných sloučenin vzorce I. To znamená, že sloučeniny, které podle dosavadního stavu techniky jsou analogické sloučeninám vzorce II, ale kde  $R_3$  je atom vodíku a  $R_4$  je benzyl, reagují se sloučeninami vzorce III za vzniku odpovídajících známých sloučenin obdobných sloučeninám IV, ale kde  $R_3$  je atom vodíku a  $R_4$  je benzyl. Pro odstranění benzylskupiny se sloučenina vzorce IV podrobí hydrogenolyse. Naproti tomu nové sloučeniny vzorce II podle předloženého vynálezu reagují se sloučeninami vzorce III za vzniku nových meziproductů vzorce IV, které pak poskytují požadované sloučeniny vzorce I hydrolysou nebo reakcí s hydrazinem, jak bylo popsáno dříve.

Výše popsané meziproducty vzorce II se mohou připravit z příslušných 2,4-dihalogen-6,7-dimethoxychinazolinů nebo 2,4-dihalogen-6,7,8-trimethoxychinazolinů, kde halogen je atom chloru nebo bromu. Příprava těchto dihalogensloučenin je popsána v US patentech č. 3 511 836 a 3 669 968 a v práci Curd aj., *J. Chem. Soc. (London)* 777 (1947 a tamtéž 1759 (1948)).

Při přípravě nových meziproductů vzorce II se jeden z výše popsaných 2,4-dihalogenchinazolinů nechá reagovat s příslušným cyklickým imidem v organickém rozpouštědle, které je inertní při probíhající reakci a v přítomnosti silné base, jako je například hydrid sodný, hydrid draselný, hydrid vápenatý, methoxid sodný, methoxid draselný, butoxid lithný nebo butyllithium, za bezvodých podmínek. Po skončení reakce se sloučenina vzorce II izoluje běžnými metodami, například rozložením reakční směsi v přebytku vody nebo zředěné kyseliny a filtrací, promytím a vysušením se získá požadovaný produkt. Jestliže se používá uvedený amid nebo urethan, je výhodné rozložení ve zředěné kyselině.

Příklady příslušných cyklických imidů jsou kterékoli z výše uvedených, výhodnými cyklickými imidy jsou ftalimid, maleinimid a sukcinimid.

Příklady použitelných organických rozpouštědel, inertních k probíhající reakci jsou N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, ethylether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, dimethylsulfoxid, toluen a benzen. Výhodným inertním organickým rozpouštědlem jsou N,N-dimethylformamid a tetrahydrofuran.

Při provádění reakce pro přípravu nových meziproductů vzorce II je výhodnou silnou basí z hlediska ekonomie a účinnosti hydrid sodný. Molární poměr uvedené silné base k uvedenému 2,4-dihalogen chinazolinu je alespoň 1:1 a běžně se používá molární poměr od 1:1 do 2:1.

Zatímco se výše uvedená reakce provádí v širokém rozmezí teplot, je teplotní rozmezí od 0 do 150 °C výhodné a zejména je výhodné rozmezí od 65 do 100 °C. Při teplotě pod 0 °C je reakce příliš pomalá a při teplotě nad 150 °C se získává značné množství nežádoucích vedlejších produktů. Rychlost reakce je větší při vyšších teplotách a doba požadovaná pro dosažení úplného průběhu reakce závisí na teplotě, jakož i na typu reakčních složek a rozpouštědel. Reakce je však obvykle u konce během 2 až 24 hodin.

Předložený vynález je blíže objasněn v následujících příkladech.

#### P ř í k l a d 1

##### 2-Chlor-4-ftalimido-6,7-dimethoxychinazolin

Ve 100 ml tříhrdlé baňky opatřené teploměrem, míchadlem a sušicí trubicí se umístí 50 ml N,N-dimethylformamidu, 14,7 g (0,010 mol) ftalimidu a 0,48 g (0,010 mol) 50 % hmot/hmot hydridu sodného. Po třicetiminutovém míchání při teplotě místnosti se získá čirý roztok. K tomuto se pak přidá 2,59 g (0,010 mol) 2,4-dichlor-6,7-dimethoxychinazolinu a vzniklá směs se zahřívá 5 hodin na 100 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přidá se 150 ml vody a vysrážený produkt se odfiltruje, vysuší se ve vakuu a získá se 3,1 g sloučeniny uvedené v nadpisu, t. t. 255 °C. Struktura byla prokázána NMR a hmotovým spektrem. Výtěžek 84 %.

#### P ř í k l a d 2

##### 2-[4-(2-Furoyl)piperazin-1-yl]-4-ftalimido-6,7-dimethoxychinazolin

Do 35 ml jednohrdlé kulaté baňky, opatřené chladičem a sušicí trubicí, se umístí 1,0 g (0,0027 mol) 2-chlor-4-ftalimido-6,7-dimethoxychinazolinu, 10 ml isoamylalkoholu a roztok 0,550 g (0,003 mol) 1-(2-furoyl)piperazinu. Vzniklá směs se zahřívá 4 hodiny na 130 °C, načež se ochladí na teplotu místnosti. K reakční směsi se přidá 35 ml hexanu a vysrážený produkt se odfiltruje, vysuší a získá se 0,70 g (47 %) hydrochloridu sloučeniny uvedené v nadpisu. Vyčištěná volná base se získá ze soli chromatografií na koloně silikagelu (5,1 cm x 30,5 cm), elucí směsí ethylacetátu a diethylaminu (90:10). Čištěný produkt vykazuje t. t. 305 °C.

Jestliže se výše uvedený postup opakuje za použití uvedeného rozpouštědla místo isoamylalkoholu a reakce se provede při uvedené teplotě a reakční době, získá se analogicky sloučenina uvedená v nadpisu.

Rozpouštědlo	Reakční teplota °C	Reakční doba hodiny
isobutanol	50	48
1,2-dimethoxyethan	80	30
diethylenglykolmonoethylether	200	1

## P ř í k l a d 3

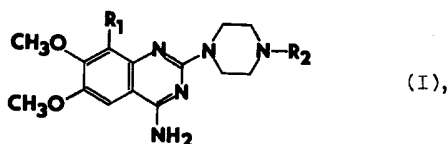
Roztok 95 mg (0,185 mmol) 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-ftalimido-6,7-dimethoxychinazolinu v 2,0 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti. Pak se přidá 4,0 ml chloroformu a přidáním roztoku uhličitanu sodného se pH upraví na 10. Chloroformová fáze se oddělí, odpaří k suchu a získá se 55 mg (77,6 %) 2-[4-(2-furoyl)-piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu t. t. 270 °C. Struktura byla potvrzena srovnáním infračerveného spektra se spektrem autentického vzorku a chromatografií na tenké vrstvě silikagelu za použití směsi rozpouštědel ethylacetátu a diethylaminu 95:5.

## P ř í k l a d 4

Suspense 5,14 g (0,01 mol) 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-ftalimido-6,7-dimethoxychinazolinu v 200 ml isoamylalkoholu se zahřívá až do rozpuštění a přidá se 0,55 g (0,011 mol) hydrazinhydrátu. Vzniklý roztok se skladuje 18 hodin při 20 °C, načež se odpaří k suchu za sníženého tlaku. Odparek se rozmělní s 30 ml 0,5 N kyseliny chlorovodíkové a skladuje se dvě hodiny při 4 °C. Vysrážený ftalhydrazid se odfiltruje, filtrát se zalkalizuje roztokem hydroxidu sodného (pH 10) a extrahuje se chloroformem. Zahuštěním extraktů k suchu se získá 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin.

## P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

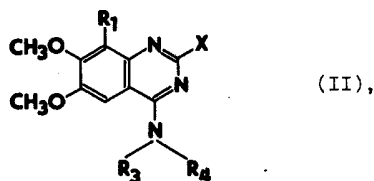
1. Způsob přípravy 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů obecného vzorce I



kde R<sub>1</sub> je atom vodíku nebo methoxyl a

R<sub>2</sub> je alkenyl s 3 až 5 atomy uhlíku, benzoyl, furoyl, thienylkarbonyl, alkoxykarbonyl s 2 až 5 atomy uhlíku, alkenyloxykarbonyl s 4 až 5 atomy uhlíku nebo (2-hydroxyalkoxy)-karbonyl s 4 až 5 atomy uhlíku

nebo jejich hydrochloridů nebo hydrobromidů, vyznačený tím, že se jeden mol sloučeniny obecného vzorce II



kde R<sub>1</sub> má význam uvedený výše,

X je atom chloru nebo bromu a

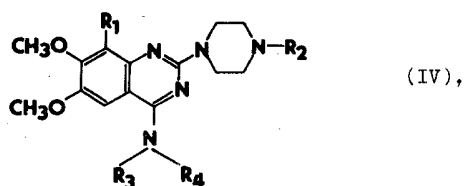
R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> tvoří dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, ftalimidoskupinu, maleinimidoskupinu nebo sukcinimidoskupinu,

nechá reagovat s jedním molem sloučeniny obecného vzorce III





kde  $R_2$  má význam uvedený výše, v organickém rozpouštědle inertním při reakci, při teplotě od 50 do 200 °C za vzniku meziprojektu obecného vzorce IV



kde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  mají význam uvedený výše, načež se tento meziprojekt nechá dále reagovat při teplotě od 0 do 100 °C hydrolysou nebo reakcí s ekvimolárním množstvím hydrazinu v přítomnosti inertního organického rozpouštědla za vzniku konečného produktu vzorce I.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že reakce mezi sloučeninami vzorců II a III se provádí při teplotě od 80 do 130 °C.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačený tím, že hydrolysa se provádí v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové nebo fosforečné.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že další reakce meziprojektu vzorce IV se provádí při teplotě od 20 do 50 °C.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecných vzorců II a III, kde  $R_1$  je atom vodíku a  $R_2$  je 2-furoyl a  $R_3$ ,  $R_4$  a X mají výše uvedený význam.

6. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecných vzorců II a III, kde  $R_1$  je methoxyl a  $R_2$  je 2-methyl-2-hydroxy-prop-1-yloxykarbonyl a  $R_3$ ,  $R_4$  a X mají výše uvedený význam.

7. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecných vzorců II a III, kde  $R_1$  je methoxyl a  $R_2$  je 2-methyl-2-hydroxyprop-1-yloxykarbonyl a  $R_3$ ,  $R_4$  a X mají výše uvedený význam.

8. Způsob podle bodů 1 až 7, vyznačený tím, že se jako výchozí látka použije sloučenina obecného vzorce II, kde X je atom chloru a  $R_1$ ,  $R_3$  a  $R_4$  mají výše uvedený význam.