

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56940

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p, 1/10

Zgłoszono: 11.VI.1963 (P 101 859)

Pierwszeństwo: 14.VI.1962 dla zastrz. 1,
2 i 3
30.VIII.1962 dla zastrz. 4,
5 i 6
Francja

Opublikowano: 10.III.1969

MKP C 07 d 33/50



Właściciel patentu: Rhône — Poulenc S. A., Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych chinoliny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodnik węglowodorowy, zawierający najwyżej 12 atomów węgla, R i R' oznaczają atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy w pozycji 5, 6, 7 albo 8 pierścienia chinoliny, R₁ i R'₁ oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy, przy czym części alkilowe wymienionych rodników posiadają najwyżej do 4 atomy węgla, n, n', m, m' mogą oznaczać 2 lub 3, a występujące we wzorze 1 ugrupowania o wzorach 2 i 3 mogą być podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, posiadającymi 1—4 atomów węgla, przy czym ugrupowania te oznaczają także ich homologi otrzymane przez podstawienie, o ile nie jest zaznaczone inaczej.

Zrozumiałe jest również, że jeżeli łańcuch A zawiera atom węgla asymetrycznego, odpowiednie produkty mogą występować w postaciach stereoisomerycznych.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się w następujący sposób.

Pochodne chinoliny o wzorze ogólnym 5, w którym R oznacza atom wodoru lub chlorowca albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy w pozycji 5, 6, 7 lub 8 pierścienia chinolowego, R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o najwyżej 4 atomach węgla, a X oznacza rodnik o wzorze 17, w którym m i n oznaczają 2 lub 3 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym Y-A-Z, w którym Y ozna-

2

cza atom chlorowca lub resztę estru kwasu siarkowego lub sulfonowego, jak reszta metanosulfonyloksylowa, benzenosulfonyloksylowa lub p-toluenosulfonyloksylowa, A oznacza rodnik węglowodorowy zawierający najwyżej 12 atomów węgla, a Z oznacza rodnik o wzorze 10a, w którym R' oznacza atom wodoru lub chlorowca albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy w pozycji 5, 6, 7 lub 8 pierścienia chinolinowego, R'₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, zaś m' i n' oznaczają 2 lub 3.

Reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglowódór aromatyczny (toluen), amid (dwumetyloformamid), sulfotlenek (sulfotlenek metylu) lub keton (metyloetyloketon) w obecności lub bez środka kondensującego, należącego do grupy pochodnych metali alkalicznych lub amin trzeciorzędowych. Korzystnie jest prowadzić reakcję w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Związki o wzorze Y-A-Z wytwarza się wychodząc ze związków o wzorze 4, w którym symbole mają znaczenie podane poprzednio, za pomocą metod prowadzących do zastąpienia grupy OH przez grupę Y, o znaczeniu podanym poprzednio.

Odmiana podanego wyżej sposobu według wynalazku polega na działaniu związkiem o wzorze 5, w którym symbole mają wyżej podane znaczenie, na związek o wzorze Y-A-Z, w którym Y i Z oznaczają atom chlorowca lub resztę estru kwasu siarkowego lub sulfonowego, a A ma wyżej podane

znaczenie, przy czym warunki prowadzenia reakcji są takie same jak w przypadku pierwszego sposobu.

Związki o wzorze 1 można wytwarzać również przez działanie pochodnej chinoliny o wzorze ogólnym 5, w którym X oznacza atom chlorowca lub rodnik fenoksyłowy, a R i R₁ mają wyżej podane znaczenie na związek o wzorze Y-A-Z, w którym Y oznacza rodnik o wzorze 18, a Z oznacza rodnik o wzorze 3a, symbole n, m, n', m' oraz A mają znaczenie podane powyżej.

Reakcję tę można prowadzić z rozpuszczalnikiem lub bez, w obecności lub bez środka kondensującego. Korzystnie w temperaturze 100–200°, w obecności rozpuszczalnika organicznego o wysokiej temperaturze wrzenia, takiego jak węglowodór aromatyczny (ksylen), amid (dwumetyloformamid) lub fenol.

Odmiana tego ostatniego sposobu polega na działaniu związkiem o wzorze 5, w którym X oznacza atom chlorowca lub rodnik metoksyłowy albo fenoksyłowy, a pozostałe symbole mają znaczenie podane poprzednio, na związek o wzorze Y-A-Z, w którym Y oznacza rodnik o wzorze 18, Z oznacza rodnik o wzorze 10a, a symbole n, m, n', m', R, R₁ i A mają powyżej podane znaczenie i warunki reakcji są takie same jak w poprzednim sposobie.

Związki o wzorze 1 można również wytwarzać działaniem związku o wzorze 5 na związek o wzorze Y-A-Z, przy czym we wzorach tych X, R, R₁, Y i Z mają znaczenie podane poprzednio, a A oznacza rodnik węglowodorowy, zawierający najwyżej 12 atomów węgla, w którym przynajmniej jeden z końcowych atomów węgla jest podstawiony atomem tlenu i przez następną redukcję grup karbonyłowych obecnych w łańcuchu A. Redukcję tę korzystnie prowadzi się za pomocą wodoru litowoglinowego, w temperaturze otoczenia albo przy lekkim ogrzewaniu, na przykład w temperaturze 20–50°, w obecności rozpuszczalnika organicznego takiego jak węglowodór aromatyczny (ksylen), lub eter (czterowodorofuran).

Amid powstały w wyniku reakcji związku o wzorze 5 ze związkiem o wzorze Y-A-Z odpowiada wzorowi 6, w którym B i B' oznaczają grupę karbonyłową lub grupę metylenową, przy czym przynajmniej jeden z nich musi oznaczać grupę karbonyłową, A' oznacza rodnik węglowodorowy zawierający najwyżej 10 atomów węgla taki, aby rodnik -CH₂-A'-CH- był identyczny z A, a symbole R, R₁, n, m, n', m', R' i R' mają znaczenie podane poprzednio.

Pochodne o wzorze 6 można otrzymać za pomocą znanych metod, na przykład w celu otrzymania pochodnych, w których B oznacza grupę karbonyłową, a B' — grupę metylenową, działa się chlorkiem kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 7 na pochodną chinoliny o wzorze ogólnym 8, w których to wzorach symbole mają znaczenie podane poprzednio.

Tą samą reakcję można stosować do wytwarzania pochodnych, w których B oznacza grupę metylenową, a B' — grupę karbonyłową, jeżeli jako produkty wyjściowe stosuje się związki o wzo-

rze 9 i 10, w których symbole mają znaczenie podane poprzednio.

Pochodne o wzorze 6, w których obydwa symbole B i B' oznaczają grupy karbonyłowe, można otrzymywać w następujący sposób.

W przypadku gdy symbole R', R₁, n' i m' są identyczne z symbolami R, R₁, n i m, działa się jedną cząsteczką chlorku kwasu dwukarboksylowego o wzorze Cl-CO-A'-CO-Cl, w którym A' ma znaczenie podane poprzednio, na 2 cząsteczki pochodnej chinoliny o wzorze ogólnym 8.

Jeżeli łańcuch A' stanowi łańcuch węglowodorowy symetryczny, a pozostałe symbole mają znaczenie objęte poprzednimi definicjami, kondensuje się cząsteczkę pochodnej chinoliny o wzorze 8 z cząsteczką chlorku kwasu dwuzasadowego o wzorze Cl-CO-A'-CO-Cl, w którym A' oznacza rodnik węglowodorowy, dwuwartościowy, symetryczny, zawierający najwyżej 10 atomów węgla, w celu wytworzenia najpierw produktu o wzorze ogólnym 11, który następnie poddaje się reakcji z cząsteczką chinoliny o wzorze ogólnym 12, w których to wzorach, symbole mają znaczenie podane poprzednio.

Jeżeli A' nie jest łańcuchem węglowodorowym symetrycznym, przy czym pozostałe symbole mają znaczenie objęte poprzednimi definicjami, kondensuje się cząsteczkę pochodnej chinoliny o wzorze 8 z cząsteczką chlorku kwasowego o wzorze 13, w którym A'₂ oznacza rodnik węglowodorowy, dwuwartościowy, niesymetryczny, zawierający najwyżej 10 atomów węgla, oddziela utworzone związki o wzorach 14 i 15, a następnie kondensuje pierwszy lub drugi z tych związków o wzorze 14 lub 15 ze związkiem o wzorze 12, przy czym R i R₁ we wzorach tych ma wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze 1 można również wytwarzać przez reakcję związku o wzorze 5 ze związkiem o wzorze Y-A-Z, w których to wzorach X, R₁, Y i Z mają znaczenie podane poprzednio, a A oznacza rodnik węglowodorowy zawierający najwyżej 12 atomów węgla i posiadający jedno lub kilka wielokrotnych wiązań alifatycznych, po czym redukuje się wielokrotne wiązania występujące w łańcuchu A.

W przypadku gdy A oznacza rodnik alkilenowy posiadający najwyżej 12 atomów węgla, poddaje się całkowitemu uwodornieniu pochodną o wzorze ogólnym 16, w którym rodnik A'' oznacza rodnik alkinylenowy lub alkenylenowy o najwyżej 12 atomach węgla, a pozostałe symbole mają znaczenie podane poprzednio.

Reakcję prowadzi się na drodze redukcji katalitycznej w obecności niklu Raney'a lub platyny Adams'a pod ciśnieniem i w temperaturze normalnej.

Jeżeli A oznacza rodnik alkenylenowy prowadzi się częściowo uwodornienie związku o wzorze 16, którego rodnik A'' jest rodnikiem alkinylenowym.

Pochodne o wzorze 1 można przeprowadzać w znany sposób w sole addycyjne z kwasami.

A więc można je wytwarzać działaniem kwasu na pochodną o wzorze 1 w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak alkohol, eter, keton, woda.

Powstała sól wytrąca się po ewentualnym zagęszczeniu roztworu i oddziela się ją przez odsączenie lub dekantację.

Nowe związki o wzorze 1 oraz ich sole wykazują ciekawe właściwości chemoterapeutyczne. Są one zwłaszcza czynnymi środkami przeciw malarii, przeciw robakom w przewodzie pokarmowym i przeciw pełzakowicy.

W terapii stosuje się nowe pochodne chinoliny w postaci zasady, lub w postaci soli addycyjnych farmaceutycznie dopuszczalnych, to jest nietoksycznych w stosowanych dawkach.

Jako przykłady soli addycyjnych farmaceutycznie dopuszczalnych można wymienić sole kwasów nieorganicznych, (takich jak kwas solny, siarkowy, azotowy, fosforowy) lub kwasów organicznych (takich jak kwas octowy, propionowy, bursztynowy, benzoesowy, fumarowy, maleinowy, salicylowy, metyleno-bis- β -hydroksynaftoesowy, gentyzynowy).

Dawki zależą od żadanego efektu leczniczego, od sposobu stosowania preparatu, czasu leczenia i gatunku zwierzęcia. Ogólnie dawki wynoszą od 0,5 do 15 mg na kilogram wagi zwierzęcia. Przy leczeniu klinicznym preparaty zawierające związki otrzymane sposobem według wynalazku można stosować w dawkach dziennych 0,1 — 1,5 g substancji czynnej, przy podawaniu doustnym.

Przytoczone przykłady, nie ograniczając wynalazku, wyjaśniają, jak można stosować go w praktyce.

Przykład I. Mieszaninę 79,2 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 42,4 g 1,3-dwu-piperazynopropanu i 75,3 g fenolu ogrzewa się na łaźni olejowej do temperatury 110°. Temperatura podnosi się następnie samorzutnie. Usuwa się wówczas łaźnię olejową, tak aby temperatura nie przekroczyła 140°. Gdy reakcja zachodzi spokojnie, ogrzewa się mieszaninę reakcyjną w ciągu 20 godzin do temperatury 115—120°, po czym wlewa ją w temperaturze około 90° do roztworu 40 g wodorotlenku sodowego w 500 cm³ wody destylowanej. Wytrąca się surowa zasada, dodaje się 500 cm³ butanolu, po czym po kilku minutach mieszania krystalizuje zasada.

Papkę krystaliczną odsąca się, przemywa wodą destylowaną, do zaniku reakcji alkalicznej. Po wysuszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem przy 20 mm Hg, w temperaturze 45°, w ciągu 16 godzin otrzymuje się 105 g produktu o temperaturze topnienia 198—200°.

Produkt ten rozpuszcza się w 450 cm³ dwumetyloformamidu w temperaturze 120—130°. Dodaje się 5 g węgla odfarbowującego i sący na gorąco. Po oziębieniu krystalizuje zasada. Odsąca się ją, przemywa 100 cm³ dwumetyloformamidu, a następnie 1,25 litra wody destylowanej. Po suszeniu w ciągu 24 godzin, pod zmniejszonym ciśnieniem przy 20 mm Hg w temperaturze 50° otrzymuje się 59 g 1,3-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynilo]-propanu o temperaturze topnienia 198—200°. 216 g 1,3-dwu-piperazynopropanu (temperatura wrzenia 125—127°/0,1 mm Hg) otrzymuje się wychodząc z 369 g 1,3-bis-(1-etoksykarbonylo-4-piperazynilo)-propanu (temperatura wrzenia 195—200°/0,1 mm Hg), otrzymanego przez kondensację

303 g 1,3-dwubromopropanu z 474 g 1-etoksykarbonylopiperazyny, w obecności trójetyleaminy.

Przykład II. Mieszaninę 79,2 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 56,0 g 1,4-bis-(piperazynometylo)-cykloheksanu (trans) i 75,3 g fenolu ogrzewa się w warunkach podanych w przykładzie I. Następnie masę reakcyjną wlewa się w temperaturze około 90° do roztworu 40 g wodorotlenku sodowego w 400 cm³ wody destylowanej, przy czym krystalizuje surowa zasada, którą odsąca się i przemywa 1,2 litra wody destylowanej. Przez suszenie pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) w temperaturze 50° w ciągu 16 godzin otrzymuje się 143 g zasady niecałkowicie odwodnionej.

Produkt powyższy rozpuszcza się w 750 cm³ alkoholu benzylowego w temperaturze wrzenia. Pozostałą wodę odpędza się azeotropowo z 50 cm³ rozpuszczalnika, po czym dodaje 10 g węgla odfarbowującego, sący na gorąco i przemywa 150 cm³ alkoholu benzylowego. Przesącza i alkohol z przemycia łączy się. Po 15 godzinach mieszania w temperaturze normalnej krystalizuje zasada. Odsąca się ją, przemywa 100 cm³ alkoholu benzylowego, a następnie 500 cm³ etanolu. Po suszeniu pod próżnią (0,2 mm Hg) w temperaturze 60°, w ciągu 15 godzin otrzymuje się 80 g 1,4-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylometylo]-cykloheksanu (trans), o temperaturze topnienia 276—277°.

1,4-bis-(piperazynometylo)-cykloheksan (trans) (temperatura topnienia 144—146°) stosowany w tym sposobie wytwarza się przez usunięcie grupy etoksykarbonylowej z produktu kondensacji 158 g 1-etoksykarbonylopiperazyny z 182 g 1,4-bis-(jodometylo)-cykloheksanu (trans) temperatura topnienia 78—79°, w obecności trójetyleaminy.

Przykład III. Mieszaninę 79,2 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 76 g fenolu i 50,8 g 1,6-dwu-piperazynoheksanu ogrzewa się do temperatury 160° w ciągu 15 minut.

Po oziębieniu do temperatury 100° wlewa się masę reakcyjną do mieszaniny 1500 cm³ wody i 150 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Wytrąconą zasadę ekstrahuje się za pomocą 1000 cm³ chlorku metylenu, po czym otrzymany wyciąg rozтворя się w mieszaninie 1000 cm³ wody i 77 g czystego kwasu metanosulfonowego. Warstwę wodną dekantuje się, oczyszcza przez wymieszanie z 10 g węgla odfarbowującego i sący. Po zlokalizowaniu przesącza za pomocą 80 cm³ amoniaku (d = 0,925) wytrąca się zasadę, którą odsąca się i przemywa 3 razy po 200 cm³ wody. Wilgotny produkt przekrystalizowuje się najpierw z 1200 cm³ etanolu, a następnie z mieszaniny 1000 cm³ toluenu i 250 cm³ etanolu i otrzymuje po wysuszeniu w temperaturze 60° pod ciśnieniem 0,05 mm Hg 36 g 1,6-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynilo]-heksanu o temperaturze topnienia 173°.

1,6-dwu-piperazynoheksan (temperatura topnienia 65°) stosowany w tej syntezie wytwarza się z 117 g dwuchlorowodorku 1,6-bis-(1-etoksykarbonylo-4-piperazynilo)-heksanu, przy czym ten ostatni produkt otrzymuje się przez kondensację 77,5 g 1,6-dwubromoheksanu z 100 g 1-etoksykarbonylopiperazyny w obecności węglanu sodowego.

Przykład IV. Mieszaninę 55 g 1,5-dwu-piperazynopentanu, 92 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 94 g fenolu ogrzewa się w ciągu 10 minut do temperatury 180°. Po oziębieniu do około temperatury 100° masę reakcyjną wlewa się do mieszaniny 1200 cm³ wody i 150 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Wytrąconą zasadę ekstrahuje się za pomocą 1500 cm³ chlorku metylenu.

Otrzymany wyciąg roztwarza się w 88,5 g kwasu metano-sulfonowego rozcieńczonego 1000 cm³ wody. Warstwę organiczną dekantuje się, a roztwór wodny metanosulfonianu zadaje 100 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i 1500 cm³ chloroformu. Warstwę wodną dekantuje się i odrzuca. Warstwę chloroformową chromatografuje się w kolumnie o średnicy 4,5 cm i wysokości 60 cm, zawierającej 800 g tlenku glinowego, eluując 3 litrami chloroformu.

Eluat odparowuje się do sucha na łaźni wodnej, a pozostałość zadaje 400 cm³ acetonu, przy czym krystalizuje produkt, który odsąca się i przemywa 200 cm³ acetonu, po czym przekrystalizowuje z 500 cm³ toluenu i suszy w temperaturze 60° pod ciśnieniem 0,5 mm Hg w ciągu 16 godzin. Otrzymuje się w ten sposób 52 g 1,5-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-pentanu o temperaturze topnienia 161°.

1,5-bis-piperazynopentan stanowiący substancję wyjściową w tej syntezie otrzymuje się z 104 g 1,5-bis-(1-benzyl-4-piperazynylo)-pentanu, który z kolei otrzymuje się przez redukcję 122 g 1,5-bis-(1-benzyl-4-piperazynylo)-1,5-dwuketopentanu topniejącego w temperaturze 46°. Ten ostatni związek wytwarza się przez kondensację 50 g chlorku glutarylu z 105 g 1-benzylpiperazyny.

Przykład V. W ciągu 19 godzin ogrzewa się w temperaturze 130° w atmosferze azotu, mieszaninę 77,4 g 4-chloro-7-metoksychinoliny, 42,4 g 1,3-dwu-piperazynopropanu i 75,3 g fenolu.

Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 160 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33), rozcieńczonego 500 cm³ wody. Wytrąconą zasadę ekstrahuje się używając w całości 1250 cm³ chloroformu. Po zdekantowaniu przemywa się warstwę chloroformową 600 cm³ wody. Rozpuszczalnik odpędza się przez destylację, najpierw pod normalnym ciśnieniem, a następnie pod zmniejszonym (25 mm Hg). Surowy produkt krystalizuje się kolejno 2 razy w 500 cm³ etanolu. W ten sposób otrzymuje się 54 g 1,3-bis-[1-(7-metoksy-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-propanu, o temperaturze topnienia 180°.

Przykład VI. Mieszaninę 39,7 g 1,10-dwu-piperazynodekanu, 50,3 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 47,8 g fenolu ogrzewa się do temperatury około 125°. Prędkość reakcji reguluje się przez zewnętrzne oziębianie, tak aby nie przekroczyć temperatury 135°. Następnie ogrzewa się w ciągu 3 godzin do temperatury 125°. Mieszaninę reakcyjną roztwarza się w roztworze 40 g wodorotlenku sodowego w 350 cm³ wody destylowanej, a wytrąconą zasadę ekstrahuje 2 razy w całości 700 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy przemywa się 200 cm³ wody destylowanej i suszy nad 10 g suchego siarczanu sodowego. Po przesączeniu odpędza się chloroform na łaźni wodnej pod zmniejszonym ciśnieniem

(20 mm Hg). Otrzymuje się 81 g suchego oleistego produktu, do którego dodaje się natychmiast 300 cm³ metyloetyloketonu. Ogrzewa się na łaźni wodnej do całkowitego rozpuszczenia, po czym po oziębieniu krystalizuje produkt. Odstawia się na 16 godzin w temperaturze pokojowej, następnie odsąca i przemywa 150 cm³ metyloetyloketonu. Suszy się w ciągu 18 godzin w temperaturze 50° pod próżnią (0,2 mm Hg). Otrzymuje się 57 g 1,10-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-dekanu, o temperaturze topnienia 119—121°. Stosowany w tym sposobie 1,10-dwu-piperazynylodekan (temperatura topnienia 80—82°) otrzymuje się z 88 g 1,10-bis-(1-etoksykarbonylo-4-piperazynylo)-dekanu (temperatura topnienia 45—47°), który z kolei otrzymuje się przez kondensację 82 g 1,10-dwubromodekanu z 85 g 1-etoksykarbonylo-piperazyny.

Przykład VII. 86,4 g fenolu, 37 g 4,7-dwu-chlorochinoliny i 26 g 1,4-bis-(piperazynometylo)-benzenu ogrzewa się do temperatury 140° w ciągu 6 godzin. Otrzymaną masę wlewa się do roztworu 80 g wodorotlenku sodowego w 500 cm³ wody destylowanej i uwolnioną zasadę ekstrahuje 500 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy traktuje się roztworem 38,5 g kwasu metanosulfonowego w 150 cm³ wody destylowanej. Dekantuje się i do otrzymanego roztworu wodnego dodaje roztwór 24 g wodorotlenku sodowego w 40 cm³ wody. Uwolnioną zasadę ekstrahuje się 650 cm³ chloroformu i roztwór chloroformowy suszy nad 20 g siarczanu sodowego. Roztwór ten chromatografuje się w kolumnie o 4 cm średnicy i 130 cm wysokości, zawierającej 250 g tlenku glinowego, eluując za pomocą 1000 cm³ chlorku metylenu. Rozpuszczalnik odpędza się z eluatu na łaźni wodnej pod normalnym ciśnieniem. Do suchego ekstraktu dodaje się 100 cm³ octanu etylu, po czym krystalizuje produkt. Przekrystalizowuje się go z 500 cm³ normalnego butanolu, odsąca, przemywa 20 cm³ butanolu i suszy w ciągu 40 godzin w temperaturze 50° pod ciśnieniem 20 mm Hg.

Otrzymuje się 24 g 1,4-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynolometylo]-benzenu, o temperaturze topnienia 217—218°.

27,8 g 1,4-bis-(piperazynometylo)-benzenu otrzymuje się działaniem 35 g chlorku paraksylilenu na 129 g bezwodnej piperazyny.

Przykład VIII. Mieszaninę 4,95 g 4-piperazyno-7-chlorochinoliny, 2 g 1,3-dwubromopropanu, 2 g trójetyloaminy i 100 cm³ metyloetyloketonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin.

Rozpuszczalnik odpędza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg), a pozostałość roztwarza w 100 cm³ chloroformu, 10 cm³ etanolu i 50 cm³ wody. Po zdekantowaniu przemywa się warstwę chloroformową 50 cm³ wody. Rozpuszczalnik odpędza się przez destylację najpierw pod ciśnieniem normalnym, a następnie pod zmniejszonym (20 mm Hg). Surowy produkt roztwarza się w 50 cm³ wrzącego etanolu. Po oziębieniu, odsąca się produkt, przemywa 15 cm³ etanolu i suszy w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 0,5 mm Hg w ciągu 4 godzin. W ten sposób otrzymuje się 3,5 g 1,3-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-

piperazynylo]-propanu o temperaturze topnienia 198—199°.

178 g 4-piperazyno-7-chlorochinoliny (temperatura topnienia 115°) otrzymuje się przez kondensację 200 g 4,7-dwuchlorochinoliny z 178 g piperazyny.

Przykład IX. Mieszaninę 3,1 g 1-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-2-chloroetanu, 2,47 g 4-piperazyno-7-chlorochinoliny, 1,49 g jodku sodowego, 1,01 g trójetyleaminy i 25 cm³ metyloetyloketonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin.

Po oziębieniu odsąca się wytrącony osad i przemywa wodą destylowaną aż do uzyskania obojętnego przesączu. Po wysuszeniu surowego produktu przekształca się go z dwumetyloformanidu. W ten sposób otrzymuje się 2,4 g 1,2-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-etanu, o temperaturze topnienia 228—230°.

6,7 g 1-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-2-chloroetanu (temperatura topnienia 103°) otrzymuje się z 11,6 g 2-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-etanolu (temperatura topnienia 115—116°), wytworzonego przez kondensację 1-(2-hydroksyetylo)-piperazyny z 4,7-dwuchlorochinoliny.

Przykład X. Mieszaninę 18,8 g 1,5-dwu-piperazyno-3,3-dwumetylopentanu, 27,7 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 26,3 g fenolu ogrzewa się w łaźni olejowej mieszając. Po osiągnięciu temperatury 120° rozpoczyna się reakcja. Wówczas usuwa się łaźnię olejową i oziębia mieszaninę za pomocą strumienia powietrza. Po uspokojeniu się reakcji mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godziny do temperatury 125°.

Masę reakcyjną wlewa się w temperaturze około 100° do roztworu 19 g wodorotlenku sodowego w 200 cm³ wody destylowanej, a wytrąconą zasadę ekstrahuje się 400 cm³ chloroformu. Wyciąg chloroformowy ekstrahuje się najpierw roztworem 30 g kwasu metanosulfonowego w 100 cm³ wody destylowanej, a następnie 200 cm³ wody destylowanej. Wyciągi łączy się i alkalizuje za pomocą roztworu 14 g wodorotlenku sodowego w 25 ml wody destylowanej. Wytrąconą zasadę roztwarza się w 200 cm³ chloroformu. Warstwę chloroformową dekantuje się, suszy nad siarczanem sodowym i przesącza. Rozpuszczalnik odpędza się na łaźni wodnej.

Otrzymuje się 41,8 g suchego wyciągu, który na łaźni wodnej roztwarza się w 250 cm³ acetonu. Krystalizacja następuje bardzo szybko. Po 15 godzinach pozostawiania w lodówce odsąca się produkt, przemywa 100 cm³ acetonu i suszy w ciągu 2 godzin w temperaturze 50° pod próżnią (0,1 mm Hg). Otrzymuje się 30,6 g zasady o temperaturze topnienia 174—176°.

Po przekształceniu z 400 cm³ etanolu, odsączeniu, przemyciu za pomocą 100 cm³ tego samego rozpuszczalnika, suszeniu w ciągu 10 godzin w temperaturze 50° pod próżnią (0,1 mm Hg) otrzymuje się 18,8 g 1,5-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-3,3-dwumetylopentanu o temperaturze topnienia 177—178°.

18,8 g 1,5-dwu-piperazyno-3,3-dwumetylopentanu stanowiącego substancję wyjściową w powyższym sposobie, wytwarza się przez odbenzylowanie

w obecności palladu 56 g 1,5-bis-(4-benzyl-1-piperazynylo)-3,3-dwumetylopentanu (temperatura topnienia 70—73°). 56 g powyższego produktu wytwarza się przez redukcję za pomocą wodoru litowoglinowego 67,2 g 1,5-bis-(4-benzyl-1-piperazynylo)-1,5-dwuketo-3,3-dwumetylopentanu, przy czym ten ostatni związek wytwarza się przez kondensację 1-benzylpiperazyny z chlorkiem 3,3-dwumetyloglutarylu w obecności trójetyleaminy w acetonie jako rozpuszczalniku.

Przykład XI. Mieszaninę 50 g 1,4-dwu-piperazynobutanu, 87,5 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 94 g fenolu ogrzewa się mieszając. Po osiągnięciu temperatury 140° hamuje się przebieg reakcji przez wstrzymanie ogrzewania. Temperatura podnosi się do 170°. Gdy reakcja zachodzi spokojnie ogrzewa się jeszcze w ciągu 1 godziny do temperatury 150°, po czym masę reakcyjną jeszcze gorącą (około 100°) wlewa się do roztworu 64 g wodorotlenku sodowego w 1100 cm³ wody destylowanej. Wytrąconą zasadę ekstrahuje się za pomocą 2,5 litra chlorku metylenu. Zdekantowaną warstwę ograniczoną roztwarza się w roztworze 56,5 g kwasu metanosulfonowego w 1 litrze wody destylowanej. Dekantuje się i do warstwy wodnej dodaje 3 g węgla odbarwiającego, po czym przesącza alkalizuje przesącz 85 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i wydzieloną zasadę ekstrahuje za pomocą 1,5 litra chlorku metylenu. Ekstrakt organiczny oczyszcza się przez wymieszanie z 30 g suchego siarczanu sodowego, po czym przesącza i odpędza rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) w temperaturze 40°. Otrzymuje się 90 g oleju. Po dodaniu 250 cm³ tlenu izopropylu krystalizuje zasada, która odsąca się, przemywa 100 cm³ tlenu izopropylu i po suszeniu pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50° w ciągu 4 godzin otrzymuje się 57 g zasady, o temperaturze topnienia 178—180°.

Powyższą zasadę ekstrahuje się za pomocą 1,5 litra chlorku metylenu i substancje nierozpuszczalne (6 g) oddziela się przez odsączenie. Przesącz chromatografuje się w kolumnie o wysokości 65 cm i średnicy 5 cm, zawierającej 600 g tlenu glinowego. Eluuje się za pomocą 6,5 litra chlorku metylenu. Otrzymane poszczególne frakcje odparowuje się na łaźni wodnej pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Produkty o temperaturach topnienia 180—184° łączy się i roztwarza w 500 cm³ toluenu, odpędza się 50 cm³ toluenu w celu odwodnienia, po czym pozostawia do ochłodzenia. Oczyszczoną wykrystalizowaną zasadę odsąca się przesączoną 100 cm³ toluenu, po czym suszy pod próżnią (0,2 mm Hg) w temperaturze 50° w ciągu 16 godzin.

Otrzymuje się 25 g 1,4-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-butanu o temperaturze topnienia 185—186°.

1,4-dwu-piperazynobutanu stanowiącego substancję wyjściową w powyższym sposobie wytwarza się przez odbenzylowanie 120 g 1,4-bis-(4-benzyl-1-piperazynylo)-butanu, który z kolei otrzymuje się przez redukcję 127 g 1,4-bis-(4-benzyl-1-piperazynylo)-1,4-dwuketobutanu (temperatura topnienia 156—157°) za pomocą wodoru litowoglinowego. Wymieniony związek butanu wytwarza się

przez kondensację 152 g benzylopiperazyny z 66,5 g chlorku bursztynowego w obecności trójetyloaminy w acetonie jako rozpuszczalniku.

Przykład XII. Do mieszaniny składającej się z 49,5 g 1-(7-chloro-4-chinolilo)-piperazyny, 200 cm³ chloroformu i 20,2 g bezwodnej trójetyloaminy wprowadza się w ciągu 20 minut mieszając i utrzymując temperaturę 25° roztwór 21,4 g 1,4-dwubromo-2-buteny (trans) w 50 cm³ chloroformu.

Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu, odpędza się chloroform pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) i pozostałość roztwarza w 500 cm³ wody. Krystaliczny osad odsącza się i przemywa 40 cm³ etanolu. Produkt przekrystalizowuje się z 300 cm³ normalnego butanolu, odsącza i przemywa 10 cm³ butanolu. Po wysuszeniu w temperaturze 65° pod próżnią (0,05 mm Hg) otrzymuje się 29 g 1,4-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-2-buteny (trans), topniejącego najpierw w temperaturze 192–194°, po czym zestalającego się i topniejącego ponownie w temperaturze 200°.

Przykład XIII. Roztwór otrzymany z 2,75 g 1,4-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-2-buteny (trans), 100 cm³ metanolu i 1,92 g kwasu metanosulfonowego uwodornia się pod ciśnieniem i w temperaturze normalnej w obecności 0,5 g platyny Adams'a uprzednio zredukowanej.

W ciągu 20 minut zostaje zaabsorbowanych 115 cm³ wodoru. Odsącza się katalizator, odpędza metanol, a pozostałość roztwarza w 50 cm³ wody. Po zalkalizowaniu 2 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) ekstrahuje się zasadą za pomocą 50 cm³ chloroformu, suszy nad siarczanem sodowym i odpędza rozpuszczalnik w temperaturze 40° pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Pozostałość oleistą roztwarza się w 10 cm³ benzenu wrzącego. Po ochłodzeniu odsącza się i suszy w temperaturze 60° pod próżnią (0,05 mm Hg) w ciągu 16 godzin.

W ten sposób otrzymuje się 1,2 g 1,4-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-butanu o temperaturze topnienia 184–185°, produktu identycznego z otrzymanym w przykładzie XI.

Przykład XIV. Do mieszaniny 124 g 1-(7-chloro-4-chinolilo)-piperazyny i 300 cm³ benzenu ogrzanej do temperatury 60°, wlewa się w ciągu 1 godziny mieszając roztwór 15 g 1,4-dwuchloro-2-buteny w 100 cm³ benzenu. Po zakończeniu dodawania utrzymuje się mieszaninę w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu odsącza się wytrącony osad. Przesącz odparowuje się. Pozostałość (76 g) roztwarza się w 500 cm³ wrzącego chloroformu, a substancje nierozpuszczalne oddziela przez odsączenie. Chloroform odpędza się z przesączu. Pozostałość krystalizuje po dodaniu 200 cm³ octanu etylu, a wytrącony krystaliczny osad (63 g) odsącza się.

Produkt ten oczyszcza się w sposób następujący:

Po rozpuszczeniu w 52 g kwasu metanosulfonowego i 500 cm³ wody destylowanej roztwór alkaliczuje się przez dodanie 30 g wodorotlenku sodowego i 50 cm³ wody. Uwolnioną zasadą ekstrahuje

się 300 cm³ chloroformu. Po odparowaniu chloroformu otrzymuje się 48 g pozostałości, którą rozpuszcza się w 750 cm³ trójchloroetyleny. W temperaturze 40° pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) zagęszcza się do objętości 250 cm³. Wykrystalizowany produkt odsącza się, przemywa 50 cm³ octanu etylu i suszy pod próżnią (0,2 mm Hg) w temperaturze 60° w ciągu 6 godzin. Otrzymuje się 36 g produktu, który roztwarza się w 750 cm³ wrzącego toluenu, oddziela się trudno rozpuszczalne substancje przez odsączenie, a przesącz zagęszcza do objętości 500 cm³. Wykrystalizowany produkt odsącza się, przemywa 60 cm³ toluenu i suszy pod próżnią (0,2 mm Hg) w temperaturze 75° w ciągu 16 godzin. Otrzymuje się 25 g 1,4-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-2-buteny o temperaturze topnienia 202–203°.

1,4-dwuchloro-2-buten (temperatura wrzenia 32–34° 0,1 mm Hg) potrzebny w tym procesie wytwarza się przez chlorowanie 16 g 2-butyne-1,4-diolu w pirydynie jako rozpuszczalniku.

Przykład XV. Do butli z tubusem do uwodorniania o pojemności 125 cm³ wprowadza się 20 mg platyny Adams'a i 15 cm³ kwasu octowego i katalizator nasycy wodorem pod ciśnieniem atmosferycznym w temperaturze normalnej. Następnie wprowadza się 0,5 g 1,4-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-2-buteny (wytworzonego według przykładu XIV) i uwodornia się pod ciśnieniem atmosferycznym, w temperaturze normalnej. Po 18 godzinach uwodornianie jest zakończone. Oddziela się wówczas katalizator przez odsączenie i przemywa urządzenie oraz filtr 6 cm³ kwasu octowego. Rozpuszczalnik odparowuje się w temperaturze 50° pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Suchą pozostałość roztwarza się w 10 cm³ wody destylowanej i alkaliczuje 10 cm³ n NaOH. Wytrąconą zasadą ekstrahuje się 20 cm³ chloroformu, roztwór chloroformowy przemywa 40 cm³ wody destylowanej, po czym dekantuje i suszy nad siarczanem sodowym. Rozpuszczalnik odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg), a do otrzymanego suchego ekstraktu dodaje 20 cm³ toluenu i odpędza rozpuszczalnik w celu odwodnienia azeotropowego aż do osiągnięcia pojemności 4 cm³. Przy oziębianiu krystalizuje produkt, który odsącza się, przemywa 1 cm³ toluenu, a następnie 6 cm³ cykloheksanu i suszy pod próżnią (0,1 mm Hg) w temperaturze normalnej w ciągu 20 godzin.

Otrzymuje się 50 mg 1,4-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-butanu, o temperaturze topnienia 182–184°. Produkt powyższy zmieszany z próbką produktu otrzymanego sposobem według przykładu XI topnieje w temperaturze 182–184°.

Przykład XVI. 28,2 g 1,4-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-1-ketobutanu, 7,6 g wodoru litowoglinowego i 515 cm³ czterowodorofuranu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Otrzymaną zawiesinę zadaje się 7,6 cm³ wody destylowanej, następnie roztworem 1,1 g wodorotlenku sodowego w 7,5 cm³ wody destylowanej i na koniec 23 cm³ wody destylowanej. Zawiesinę przesącza się, a przesącz zagęszcza na łaźni wodnej. Wytrącony biały osad odsącza się i przekrystalizowuje z 225 cm³ metyloetyloketonu. Otrzy-

maną substancję chromatografuje się w kolumnie o wysokości 50 cm, średnicy 2 cm, zawierającej 40 g tlenku glinowego, eluując chlorkiem metylenu (400 cm³). Pierwszą frakcję 100 cm³ odrzuca się. Drugą frakcję 300 cm³ odparowuje się do sucha. Otrzymaną białą substancję odwadnia się przez dodanie toluenu i następne azeotropowe oddestylowanie jego. Po przekrystalizowaniu w 5 cm³ toluenu produkt suszy się w próżni (0,1 mm Hg) w temperaturze 70° w ciągu 18 godzin.

Otrzymuje się 0,22 g 1,4-bis-[1-(7-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-butanu o temperaturze topnienia 182—183°.

Mieszanina składająca się z równych części produktu powyżej otrzymanego i produktu z przykładu XI topnieje w temperaturze 182—183°.

76,6 g 1,4-bis-[1-(7-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-1-ketobutanu (temperatura topnienia 140—143°) otrzymuje się działaniem 74,3 g 1-(7-chloro-4-chinolino)-piperazyny na 105 g 1-[1-(7-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-1-keto-4-chlorobutanu (pikrynian ma temperaturę topnienia 227—228°).

105 g 1-[1-(7-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-1-keto-4-chlorobutanu otrzymuje się działaniem 74,5 g 1-(7-chloro-4-chinolino)-piperazyny na 42,3 g chlorku 4-chlorobutyrylu.

Przykład XVII. 7,5 g 1-[1-(7-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-3-(1-piperazynylo)-propanu, 4 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 11,5 g fenolu ogrzewa się w temperaturze 135° w ciągu 6 godzin. Otrzymaną masę wlewa się do roztworu 15 g wodorotlenku sodowego w 150 cm³ wody destylowanej. Wytrąconą zasadę ekstrahuje się 350 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy dekantuje się, po czym roztwarza w 13 g kwasu metanosulfonowego w 175 cm³ wody destylowanej. Roztwór wodny metanosulfonianu alkaliczuje się 10 g wodorotlenku sodowego w 15 cm³ wody. Wydzieloną zasadę ekstrahuje się 250 cm³ chloroformu i połączone ekstrakty chloroformowe suszy nad 15 g siarczanu sodowego. Otrzymany roztwór chromatografuje się w kolumnie o wysokości 40 cm i średnicy 3 cm, zawierającej 100 g tlenku glinowego. Eluuje się za pomocą 300 cm³ chlorku metylenu.

Eluaty odparowuje się do sucha i przekrystalizowuje w 30 cm³ acetonitrylu, odsącza, przemycia 15 cm³ acetonitrylu i suszy pod próżnią (0,1 mm Hg) w temperaturze 70° w ciągu 18 godzin. Otrzymuje się 1,8 g 1,3-bis-[1-(7-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-propanu o temperaturze topnienia 199—200°. Produkt ten jest identyczny z produktami otrzymanymi w przykładzie I i VIII.

1-[1-(7-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-3-(1-piperazynylo)-propan (74,7 g) stanowiący substancję wyjściową, otrzymuje się przez usunięcie grupy etoksykarbonylowej z 1-[1-(7-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-3-(1-etoksykarbonylo-4-piperazynylo)-propanu (89 g), który z kolei otrzymuje się działaniem 1-(7-chloro-4-chinolino)-4-(3-chloro-1-propylo)-piperazyny (68 g) na chlorowodorek etoksykarbonylopiperazyny (38,9 g).

Przykład XVIII. Mieszaninę 39,6 g 4,6-dwu-chlorochinoliny, 21,2 1,3-dwu-piperazynopropanu i 37,7 g fenolu ogrzewa się w atmosferze azotu do temperatury 130° w ciągu 20 godzin.

Mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do 80 cm³ roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) rozcieńczonego 250 cm³ wody. Wytrąca się surowa zasada. Odsącza się ją i przerywa dwukrotnie po 50 cm³ wody.

Po przekrystalizowaniu z mieszaniny 225 cm³ etanolu i 75 cm³ wody otrzymuje się po wysuszeniu w próżni (0,5 mm Hg) w temperaturze 50° 34 g 1,3-bis-[1-(6-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-propanu w postaci wodnianu o 1 cząsteczce wody, topniejącego w temperaturze około 70—80°.

Przykład XIX. Roztwór 13,5 g 1-[1-(7-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-3-chloropropanu, 10,3 g 1-(6-chloro-4-chinolino)-piperazyny, 6,2 g jodku sodowego i 4,16 g trójetyleaminy w 125 cm³ metyloetyloketonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do 500 cm³ n NaCH.

Wytrącony produkt odsącza się, przemycia wodą, suszy, po czym przekrystalizowuje z 80 cm³ izopropanolu. Po odsączeniu, przemyciu i wysuszeniu otrzymuje się 11,3 g 1-[1-(7-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-3-[1-(6-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-propanu o temperaturze topnienia około 95°.

70,7 g 1-[1-(7-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-3-chloropropanu, o temperaturze topnienia 84°, stanowiącego substancję wyjściową w tym przykładzie otrzymuje się przez chlorowanie chlorkiem tionylu w chloroformie pod chłodnicą zwrotną 160 g 3-[1-(7-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-propanolu, który z kolei otrzymuje się przez kondensację 173 g 1-(3-hydroksypropylo)-piperazyny z 198 g 4,7-dwu-chlorochinoliny. 62 g 1-(6-chloro-4-chinolino)-piperazyny w temperaturze topnienia 95° otrzymuje się przez kondensację 80 g 4,6-dwu-chlorochinoliny z 160 g uwodnionej piperazyny w roztworze w 1650 cm³ kwasu solnego normalnego.

Przykład XX. Roztwór 13,5 g 1-[1-(7-metoksy-4-chinolino)-4-piperazynylo]-3-chloropropanu, 10,4 g 1-(6-chloro-4-chinolino)-piperazyny, 6,3 g jodku sodowego i 4,2 g trójetyleaminy w 125 cm³ metyloetyloketonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do 500 cm³ normalnego roztworu wodorotlenku sodowego. Wydzielony olej ekstrahuje się 600 cm³ chloroformu. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszcza się w 540 cm³ chlorku metylenu, po czym chromatografuje w kolumnie o wysokości 45 cm i średnicy 4 cm, zawierającej 540 g tlenku glinowego. Eluuje się przy użyciu w całości 7500 cm³ chlorku metylenu. Połączone eluaty odparowuje się. Otrzymaną pozostałość krystaliczną przekrystalizowuje się z 50 cm³ octanu etylu. Po odsączeniu, przemyciu i wysuszeniu otrzymuje się 10,2 g 1-[1-(7-metoksy-4-chinolino)-4-piperazynylo]-3-[1-(6-chloro-4-chinolino)-4-piperazynylo]-propanu o temperaturze topnienia 136—138°.

14,6 g 1-[1-(7-metoksy-4-chinolino)-4-piperazynylo]-3-chloropropanu o temperaturze topnienia 103°, stanowiącego substancję wyjściową otrzymuje się przez chlorowanie chlorkiem tionylu w chlo-

roformie pod chłodnicą zwrotną 30,1 g 3-[1-(7-metoksy-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-propanolu, który z kolei otrzymuje się przez kondensację 96,8 g 7-metoksy-4-chlorochinoliny z 100,9 g 1-(hydroksypropylo)-piperazyny.

Przykład XXI. Roztwór 16,2 g 1-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-3-chloropropanu, 12,1 g 1-(7-metoksy-4-chinolilo)-piperazyny, 7,4 g jodku sodowego i 5 g trójetyloaminy w 160 cm³ metyloetyloketonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do 800 cm³ n NaOH. Wytrącony produkt odsącza się, przemywa wodą, suszy, po czym przekrystalizowuje z 80 cm³ izopropanolu.

W ten sposób otrzymuje się 19,65 g 1-[1-(7-metoksy-4-chinolilo-4-piperazynylo)-3-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-propanu o temperaturze topnienia 176.

12,5 g 1-(7-metoksy-4-chinolilo)-piperazyny o temperaturze topnienia 146° otrzymuje się przez kondensację 19,3 g 7-metoksy-4-chlorochinoliny z 39,8 g uwodnionej piperazyny w roztworze 410 cm³ normalnego kwasu solnego.

Przykład XXII. Mieszaninę 40 g 1,9-dwu-piperazyno-nonanu, 50,3 g fenolu, 53 g 4,7-dwuchlorochinoliny ogrzewa się na łaźni olejowej do temperatury 120° w trakcie mieszania. Z rozpoczęciem reakcji temperatura podnosi się do 135°, wówczas ochładza się za pomocą kąpieli wodnej w ciągu 10 minut dla utrzymania temperatury około 120°. Po uspokojeniu się reakcji, ogrzewa się ponownie na łaźni olejowej do temperatury 120° w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną wlewa się w temperaturze około 80° do 400 cm³ 7,5 n NaCH i zasadę ekstrahuje 700 cm³ chloroformu. Po wysuszeniu nad 20 g suchego czystego siarcznanu sodowego chromatografuje się w kolumnie o średnicy 42 mm i wysokości 78 cm, zawierającej 850 g tlenku glinowego, eluując 4,5 litrami chloroformu. Rozpuszczalnik z trzech pierwszych litrów elustu odpędza się na łaźni wodnej, a otrzymaną suchą pozostałość rozтворя w 50 cm³ acetonitrylu. Produkt krystalizuje. Odsącza się go po 16 godzinach, przemywa 20 cm³ acetonitrylu i suszy pod próżnią (20 mm Hg) w temperaturze 20° w ciągu 48 godzin. Otrzymuje się 40,5 g produktu o temperaturze topnienia około 100°. Po dwóch krystalizacjach w 140 cm³ i następnej w 100 cm³ metyloetyloketonu otrzymuje się po wysuszeniu 29 g 1,9-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-4-piperazynylo]-nonanu o temperaturze topnienia 115—116°.

1,9-dwupiperazynononan stanowiący substancję wyjściową w tym przykładzie otrzymuje się przez redukcję za pomocą wodorku litowoglinowego, 104 g 1,9-dwu-piperazyno-1,9-dwuketononanu (temperatura topnienia 240—245°), który z kolei otrzymuje się przez odbenzylowanie 225 g 1,9-bis-(4-benzyl-1-piperazynylo)-1,9-dwuketononanu (temperatura topnienia 73—75°). Ten ostatni produkt wytwarza się z 180 g benzylopiperazyny i 115 g chlorku azolilu.

Przykład XXIII. Mieszaninę 94, g 1-(7-chloro-4-chinolilo)-2,5-trans-dwumetylopiperazyny, 34,6 g 1,3-dwubromopropanu, 34,6 g trójetyloami-

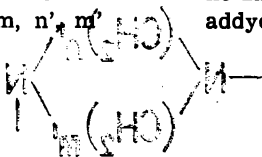
ny, 51,5 g jodku sodowego i 1 litra metyloetyloketonu ogrzewa się do temperatury 80° w ciągu 8 godzin. Rozpuszczalnik odpędza się pod próżnią (20 mm Hg) na łaźni wodnej, po czym pozostałość rozтворя w 400 cm³ wody destylowanej, a substancję nierozpuszczalną ekstrahuje w całości 700 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy rozтворя się w roztworze 72 g czystego kwasu metanosulfonowego i 250 cm³ wody destylowanej odrzuca roztwór chloroformowy, roztwór wodny alkalizuje 100 cm³ 10 n NaOH i wytrąconą zasadę ekstrahuje w całości 600 cm³ chlorku metylenu. Roztwór ten chromatografuje się w kolumnie o średnicy 57 mm i wysokości 100 cm, zawierającej 1100 g tlenku glinowego eluując 4 litrami chlorku metylenowego. Po odpędzeniu rozpuszczalnika z eluatu otrzymuje się 71,5 g suchego ekstraktu, który rozpuszcza się w 350 cm³ octanu etylu i dodaje roztwór 110,6 g kwasu pikrynowego w 900 cm³ octanu etylu. Wykryształizowany pikrynian odsącza się i przemywa 150 cm³ octanu etylu. Otrzymuje się 123 g pikrynianu o temperaturze topnienia około 185°, który przekrystalizowuje się przez rozpuszczenie w 450 cm³ wrzącego dwumetyloformamidu i następne wytrącenie po ochłodzeniu, za pomocą 600 cm³ octanu etylu. Drugie oczyszczenie przeprowadza się postępując jak poprzednio z otrzymanym pikrynianem nie suszonym, lecz stosując 200 cm³ dwumetyloformamidu i 650 cm³ octanu etylu. Otrzymuje się 39 g oczyszczonego pikrynianu o temperaturze topnienia 190°. Przecho- dząc do zasady przy zastosowaniu zwykłej metody otrzymuje się 12 g zasady o temperaturze topnienia około 100°. Zasadę tę rozpuszcza się w 300 cm³ chlorku metylenu i chromatografuje za pomocą 200 g tlenku glinowego, eluując 900 cm³ chlorku metylenu, przy czym otrzymuje się 9,2 g zasady oczyszczonej, którą rozpuszcza się w 62 cm³ normalnego kwasu solnego, po czym wytrąca zasadę za pomocą 7 cm³ 10 n NaOH. Po odsączeniu przemywa wodą destylowaną do uzyskania obojętnego przesączu i suszy w temperaturze 40° pod próżnią (0,2 mm Hg) w ciągu 16 godzin. Otrzymuje się 8 g trans 1,3-bis-[1-(7-chloro-4-chinolilo)-2,5-dwumetylo-4-piperazynylo]-propanu, o temperaturze topnienia około 100°.

trans 1-(7-chloro-4-chinolilo)-2,5-dwumetylopiperazyny (temperatura topnienia 106—108°) stanowiącą substancję wyjściową w przykładzie tym otrzymuje się z 182 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 314 g trans 2,5-dwumetylopiperazyny i 172 g fenolu.

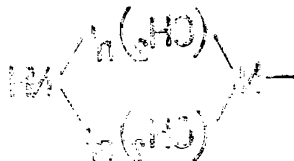
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych chinoliny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza rodnik węglowodorowy zawierający najwyżej 12 atomów węgla, R i R' oznaczają atom wodoru lub chlorowca, albo rodnik alkilowy lub alko- ksyłowy w pozycji 5, 6, 7 lub 8 pierścienia chino- linowego, R₁ i R₁ oznaczają atom wodoru lub rodnik alkilowy, przy czym części alkilowe wy- mienionych rodników posiadają najwyżej 4 ato- my węgla, symbole n, n', m, m' mogą oznaczać 2 lub 3, a występujące we wzorze 1 ugrupowa-

- nia o wzorach 2 i 3 mogą być podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi o 1—4 atomach węgla, przy czym o ile nie jest zaznaczone inaczej, ugrupowania te oznaczają także ich homologi otrzymane przez podstawienie i jeżeli łańcuch A zawiera atom węgla asymetrycznego, odpowiednie związki mogą występować w postaciach stereoizomerycznych, **znamienny tym**, że pochodną chinoliny o wzorze ogólnym 5 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym Y-A-Z, w których to wzorach R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, X oznacza rodnik o wzorze 17, w którym m i n mają znaczenie podane wyżej, Y oznacza atom chlorowca lub resztę estru kwasu siarkowego lub sulfonowego, A oznacza rodnik węglowodorowy zawierający najwyżej 12 atomów węgla, a Z oznacza rodnik o wzorze 10a, w którym n, m, n', m', R', R₁ i A mają znaczenie podane wyżej, po czym otrzymane zasady ewentualnie przeprowadza w ich sole addycyjne.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem Y-A-Z, w którym Y i Z oznaczają atom chlorowca lub resztę estru kwasu siarkowego lub sulfonowego a A ma znaczenie podane w zastrz. 1, po czym otrzymane zasady ewentualnie przeprowadza w ich sole addycyjne.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym X oznacza atom chlorowca lub rodnik fenoksyłowy, a R i R₁ mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze Y-A-Z, w którym Y oznacza rodnik o wzorze 18, a Z oznacza rodnik o wzorze 3a, symbole n, m, n', m'



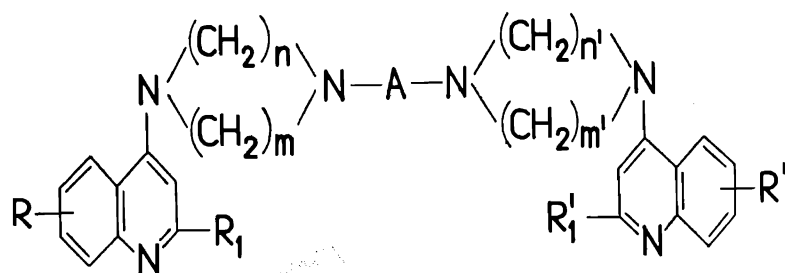
Wzrost



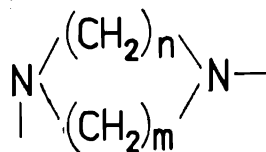
Wzrost

oraz A mają znaczenie podane w zastrz. 1, po czym otrzymane zasady ewentualnie przeprowadza w ich sole addycyjne.

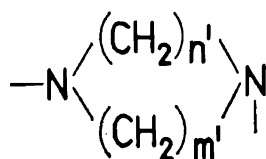
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, w którym X oznacza atom chlorowca lub rodnik metoksyłowy albo fenoksyłowy, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze Y-A-Z, w którym Y oznacza rodnik o wzorze 18, Z oznacza rodnik o wzorze 10a, a symbole n, m, n', m', R', R₁ i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, po czym otrzymane zasady ewentualnie przeprowadza się w ich sole addycyjne.
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze Y-A-Z, przy czym Y i Z mają znaczenie podane w zastrz. 1—4, a A oznacza rodnik węglowodorowy, zawierający najwyżej 12 atomów węgla, w którym przynajmniej jeden z końcowych atomów węgla jest podstawiony atomem tlenu, następnie redukuje się grupy karbonyłowe obecne w łańcuchu A i otrzymane zasady ewentualnie przeprowadza w ich sole addycyjne.
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 5 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze Y-A-Z, w których to wzorach Y i Z mają znaczenie podane w zastrz. 1—4, a A oznacza rodnik węglowodorowy zawierający najwyżej 12 atomów węgla i posiadający jedno lub kilka wielokrotnych wiązań alifatycznych, po czym redukuje się wielokrotne wiązania występujące w łańcuchu A i otrzymane zasady ewentualnie przeprowadza w ich sole addycyjne.



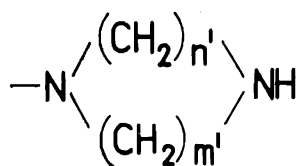
Wzór 1



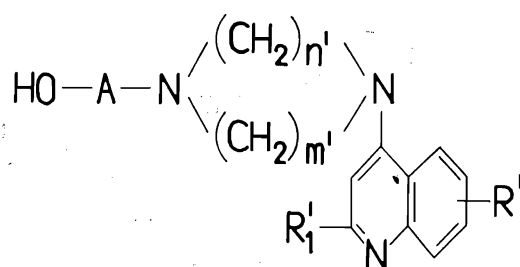
Wzór 2



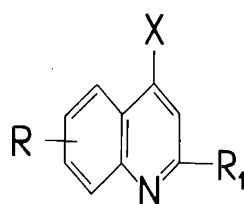
Wzór 3



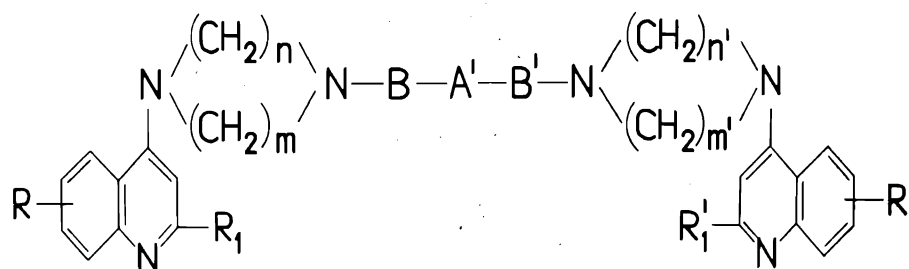
Wzór 3a



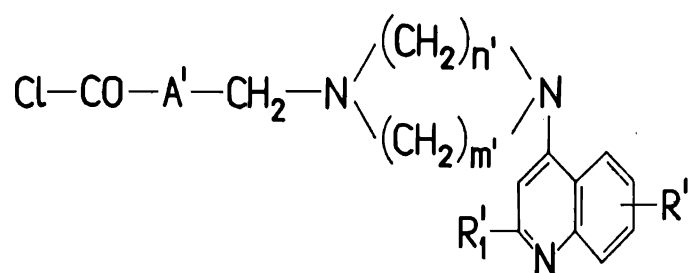
Wzór 4



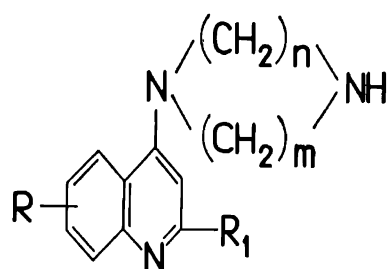
Wzór 5



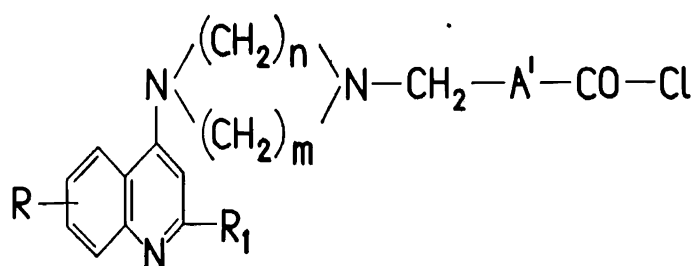
Wzór 6



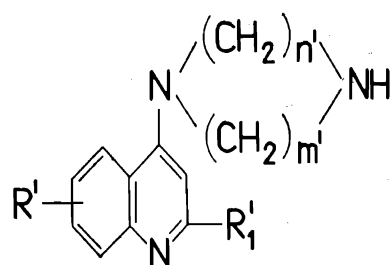
Wzór 7



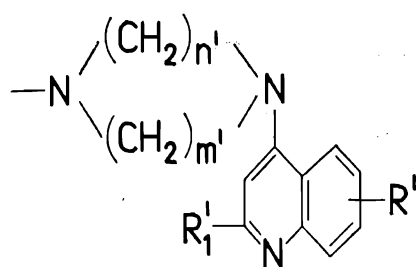
Wzór 8



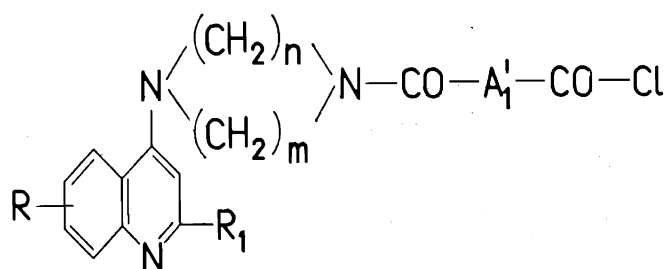
Wzór 9



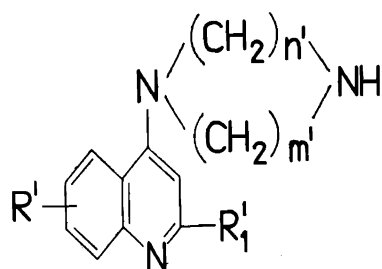
Wzór 10



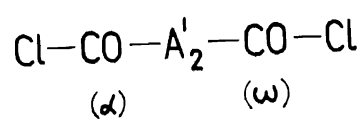
Wzór 10a



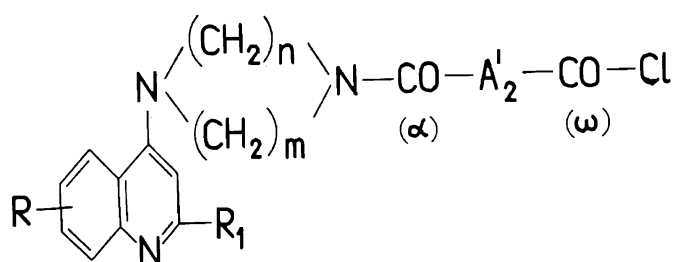
Wzór 11



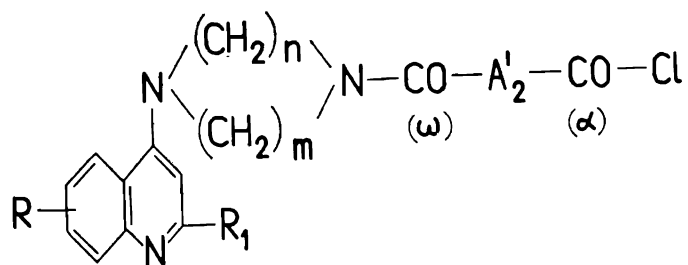
Wzór 12



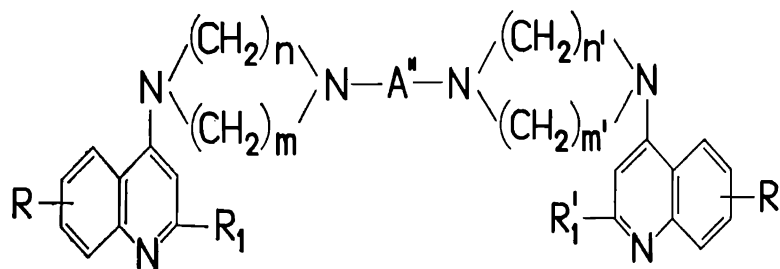
Wzór 13



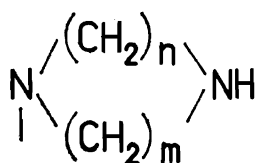
Wzór 14



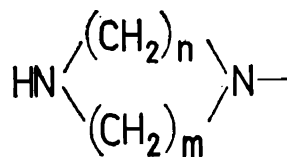
Wzór 15



Wzór 16



Wzór 17



Wzór 18