

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

48121

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

Zgłoszono: 08. V. 1962 (P 98 823)

Pierwszeństwo: 29 . XII. 1961 Francja

Opublikowano: 26. IV. 1964

Kl. 12 p 1/10

MKP C 07 d 33/52

UKD

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

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych 4-aminochinoliny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza dwuwartościowy, nasycony, alifatyczny, łańcuch węglowodorowy, prosty lub rozgałęziony, zawierający 2 — 6 atomów węgla, przy czym obydwa symbole A mogą być takie same lub różne,  $R_1$  oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy, alkiloksyłowy, alkilotio-, alkanosulfonyłowy, dwualkilosulfamylowy, aminowy, alkanyloaminowy, nitrowy, cyjanowy lub trójfluorometyłowy, w położeniu 5, 6, 7 lub 8 pierścienia chinoliny, przy czym części alkilowe lub alkanylowe tych rodników posiadają 3 atomy węgla, a dwa atomy  $R_1$  mogą być takie same lub różne,  $R_2$  oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy, fenyłowy lub fenyłowy podstawiony atomem chlorowca lub rodnik alkilowy w pozycji 2 lub 3 pierścienia chinoliny, przy czym części alkilowe tych rodników mają najwyżej 3 atomy węgla, a dwa symbole  $R_2$  mogą być takie same lub różne, n oznacza liczbę całkowitą równą 2 lub 3, pierścień heterocykliczny o wzorze 2 może być podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi zawierającymi każdy 1 — 4 atomy węgla, łącznie z różnymi formami stereoizomerycznymi, gdy łańcuchy A posiadają atomy węgla asymetrycznego.

Nowe pochodne 4-aminochinoliny o wzorze ogólnym 1 można wytwarzać jedną z następujących metod:

a) Działaniem chinoliny o wzorze ogólnym 3, w

2

którym Y oznacza atom lub ugrupowanie zdolne do reakcji, takie jak atom chloru lub rodnik fenoksyłowy, a  $R_1$  i  $R_2$  mają znaczenie powyżej podane, na związek o wzorze ogólnym 4, w którym A i n mają znaczenie poprzednio podane, przy czym środkowy pierścień heterocykliczny może być podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi zawierającymi po 1 — 4 atomów węgla.

Reakcję tę można prowadzić z rozpuszczalnikiem lub bez, w obecności lub bez środka kondensującego. Korzystnie jest prowadzić ją ogrzewając do temperatury 120—250° w obecności rozpuszczalnika organicznego o wysokiej temperaturze wrzenia, takiego jak węglowodór aromatyczny (ksylen), amid (dwumetyloformamid) lub fenol.

b) Działaniem związku heterocyklicznego o wzorze 5, w którym atomy węgla mogą nosić jeden lub kilka rodników alkilowych, a n oznacza liczbę całkowitą równą 2 lub 3, na pochodną chinoliny o wzorze ogólnym 6, w którym R oznacza atom wodoru lub ugrupowanie chroniące grupę aminową, które daje się następnie łatwo usunąć, takie jak rodnik alkanyłowy zawierający korzystnie 1—4 atomów węgla, benzoilowy lub benzylowy, X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub resztę estru kwasu siarkowego lub kwasu sulfonowego, taką jak reszta metanosul-

fonyloksylowa, benzenosulfonyloksylowa lub p-toluenosulfonyloksylowa, a A, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> mają znaczenie podane powyżej.

Kondensację można prowadzić korzystnie w rozpuszczalniku organicznym takim jak węglowodór aromatyczny (toluen), amid (dwumetyloformamid) lub siarczany (siarczany metylu). Rodnik chroniący atom azotu można następnie usunąć za pomocą metod klasycznych.

- c) Działaniem związku o wzorze ogólnym 7 na wspomniany powyżej związek o wzorze 6, łącznie z postaciami optycznie czynnymi, w których symbole mają znaczenie podane poprzednio. Po przeprowadzonej kondensacji rodnik ochraniający atom azotu rodnika aminowego można usunąć za pomocą metod klasycznych.

Reakcję tę można prowadzić korzystnie w rozpuszczalniku organicznym grupy węglowodórów aromatycznych lub ketonów, w obecności środka kondensującego z grupy pochodnych metali alkalicznych lub amin trzeciorzędowych. Korzystnie jest prowadzić operację w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Nowe związki otrzymane powyższymi sposobami można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami za pomocą znanych metod. Zatem, można je wytworzyć działaniem kwasu na pochodną o wzorze 1 w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak alkohol, eter, keton, woda. Utworzona sól wytrąca się z roztworu po ewentualnym zagęszczeniu i oddziela przez odsączenie lub dekantację.

Produkty o wzorze 1 i ich sole posiadają właściwości przeciwwzapalne, przeciwreumatyczne, przeciwmalaryczne, są środkami przeciw robakom w przewodzie pokarmowym i ważnymi środkami przeciw pełzakom.

Przytoczone przykłady nie ograniczają zakresu wynalazku, wyjaśniają jak stosować go w praktyce. Przykład I. W ciągu 5 godzin ogrzewa się do temperatury około 175°C, mieszając, 16,3 g 4-chlorochinoliny (wytworzonej według C. Hauser'a i G. Reynolds'a, J. Org. Chem. 15, 1229 (1950) z 10 g 1,4-bis-(3'-aminopropyl)-piperazyny, 55 g fenolu i 0,2 g chlorku amonowego. Otrzymany produkt wlewa się do 500 cm<sup>3</sup> wody i 100 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33), po czym przesącza, pozostałość otrzymaną rozciera się w moździerzu z 80 cm<sup>3</sup> wody i 20 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33), po czym ponownie przesącza, osad przemywa 500 cm<sup>3</sup> wody i suszy pod próżnią. Przekryształizowuje się z mieszaniny 450 cm<sup>3</sup> metanolu i 50 cm<sup>3</sup> wody. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 15,9 g 1,4-bis-3'-(4''-chinolilo)-aminopropyl-/piperazyny w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia 210°C.

Przykład II. W ciągu 5 godzin ogrzewa się do temperatury około 185°C, mieszając, 19,3 g 4-chloro-6-metoksychinoliny (wytworzonej według V. Ramsey'a i L. Cretcher'a, Am. Soc. 69, 1659 (1947) z 10 g 1,4-bis-(3'-aminopropyl)-piperazyny, 55 g fenolu i 0,2 g chlorku amonowego. Postępując jak w przykładzie I i przekryształizowując z 200 cm<sup>3</sup> metanolu, a następnie z 100 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu otrzymuje się 10,5 g 1,4-bis-3'-(6''-metoksy-4''-chinolilo)-aminopropyl-/piperazyny w postaci żół-

tych kryształów o temperaturze topnienia 245°C. Przykład III. Postępując jak w przykładzie I i wychodząc z 10,8 g 4-chloro-7-dwumetylosulfamyllochinoliny, 4 g 1,4-bis (3'-aminopropyl)-piperazyny, 22 g fenolu i 0,1 g chlorku amonowego, otrzymuje się po przekryształizowaniu z 65 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu, 7,2 g 1,4-bis-3'-(7''-dwumetylosulfamyllo-4''-chinolilo)-aminopropyl-/piperazyny w postaci białych kryształów o temperaturze topnienia około 271°C.

4-chloro-7-dwumetylosulfamyllochinolinę otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 67 g 3-dwumetylosulfamylloaniliny z 76 g etoksymetylenomaleinianu etylu w 230 g tlenku fenylu ogrzewa się, szybko oddestylowując powstały etanol. W ciągu 1 godziny utrzymuje się wewnętrzną temperaturę 236°C, po czym odstawia do ochłodzenia i dodaje 165 cm<sup>3</sup> cykloheksanu. Utworzone kryształy odsącza się, przemywa 500 cm<sup>3</sup> cykloheksanu i suszy. Otrzymuje się 102 g 3-karboetoksy-4-hydroksy-7-dwumetylosulfamyllochinoliny, o temperaturze topnienia około 335°C. Hydrolizuje się (zmydla) ogrzewając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin z 155 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i 465 cm<sup>3</sup> wody, przemywa roztwór cykloheksanem i dekantuje. Przez dodanie do warstwy wodnej 150 cm<sup>3</sup> HCl (d = 1,19) wytrąca się osad, który odsącza się, przemywa wodą i suszy. W ten sposób otrzymuje się 59 g 3-karboetoksy-4-hydroksy-7-dwumetylosulfamyllochinoliny, o temperaturze topnienia z rozkładem około 310°C.

Produkt powyższy odkarboksylowuje się przez ogrzewanie do temperatury około 200°C w ciągu 1/2 godziny w 250 cm<sup>3</sup> chinoliny, w obecności 0,6 g sproszkowanej miedzi. Następnie dodaje się w temperaturze około 80°C 250 cm<sup>3</sup> cykloheksanu. Kryształizuje produkt, który odsącza się. Po przekryształizowaniu z mieszaniny 400 cm<sup>3</sup> etanolu i 400 cm<sup>3</sup> wody, po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 29 g 4-hydroksy-7-dwumetylosulfamyllochinoliny, o temperaturze topnienia około 288°C. Produkt ten następnie ogrzewa się powoli, mieszając z 20 g tlenochlorku fosforowego w 120 cm<sup>3</sup> benzenu, po czym umieszcza pod chłodnicą zwrotną na okres 3 godzin. Następnie odstawia się do ochłodzenia, wylewa na lód i roztwór alkalinizuje 40 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33), utrzymując temperaturę około + 5°C. Następnie przesącza się, przemywa wodą, suszy i otrzymuje w ten sposób 24 g 4-chloro-7-dwumetylosulfamyllochinoliny w postaci beżowych kryształów, o temperaturze topnienia 170°C.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie I i wychodząc z 9,25 g 4-chloro-7-trójfluorometylochinoliny (wytworzonej według K. Snyder'a i coll., Am. Soc. 69, 372 (1947)), 4 g 1,4-bis (3'-aminopropyl)-piperazyny, 22 g fenolu i 0,1 g chlorku amonowego otrzymuje się po przekryształizowaniu z 100 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu, 8,7 g 1,4-bis-3'-(7''-trójfluorometylo-4''-chinolilo)-aminopropyl-/piperazyny w postaci kryształów, o temperaturze topnienia 293°C.

Przykład V. W ciągu 20 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę utworzoną z 33,2 g

4-(5'-piperazyno) (acetylo)-aminochinoliny, 33 g 4-(5'-metanosulfonyloksy -2'-pentylo) (acetylo)-aminochinoliny, 15,1 g trójetyloaminy i 700 cm<sup>3</sup> toluenu. Następnie odstawia się do oziębienia, zakwasza przez dodanie 250 cm<sup>3</sup> 2 n HCl, dodaje 0,5 g węgla odfarbowującego i przesącza przez ziemię okrzemkową. Roztwór przemywa się 100 cm<sup>3</sup> benzenu, a następnie zdekantowaną kwaśną warstwę wodną zadaje się 80 cm<sup>3</sup> wodnego roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). W ten sposób uwolnioną zasadę organiczną ekstrahuje się 250 cm<sup>3</sup>, a następnie 5 razy po 50 cm<sup>3</sup> chlorku metylenu i otrzymany roztwór organiczny przemywa wodą, dekantuje, suszy nad siarczanem sodowym i przesącza. Po usunięciu rozpuszczalnika pozostaje 48,8 g brązowej żywicy, którą rozpuszcza się w 200 cm<sup>3</sup> etanolu. Przez dodanie roztworu 37,1 g kwasu maleinowego w 150 cm<sup>3</sup> etanolu, przesączenie i wysuszenie utworzonego produktu otrzymuje się 52,5 g soli, która po przekrystalizowaniu z 550 cm<sup>3</sup> izopropanolu daje 38,9 g kwaśnego dwumaleinianu 1,4-[4'-(4"-chinolilo) (acetylo)-aminopentylo]-piperazyny, o temperaturze topnienia około 155°C.

Z otrzymanej w ten sposób soli uwalnia się ponownie zasadę przez dodanie węglanu sodowego i ekstrakcję chlorkiem metylenu. Po zwykłym traktowaniu otrzymuje się 20,3 g zasady (w postaci żywicy), którą odacetylowuje się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 17 godzin w mieszaninie 400 cm<sup>3</sup> glikolu etylenowego, 42,5 g węglanu potasowego w pastylkach i 30 cm<sup>3</sup> wody. Zagęszcza się do sucha pod ciśnieniem 20 mm Hg, wylewa do 2000 cm<sup>3</sup> wody, miesza w ciągu 3 godzin, otrzymaną substancję stałą oddziela przez przesączenie, przemywa wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Po rozpuszczeniu otrzymanej substancji stałej w 15 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu, przesączeniu na gorąco, wykryształizowaniu i wysuszeniu w suszarce, o temperaturze 70°C pod ciśnieniem 1 mm Hg, otrzymuje się 7,3 g 1,4-bis /4'-(4"-chinolilo) -aminopentylo/ -piperazyny w postaci kryształów, o temperaturze topnienia około 100°C.

4-(5'-metanosulfonyloksy -2'-pentylo) - (acetylo) l-aminochinolinę otrzymuje się w sposób następujący:

Przygotowuje się mieszaninę z 65,4 g 4-chloro-6-metoksychinoliny i 82,4 g 2-amino-5-pentanolu. Reakcję rozpoczyna się z jedną trzecią mieszaniny doprowadzonej do temperatury 170°C. Następnie utrzymując tę temperaturę, dodaje się stopniowo resztę mieszaniny i ogrzewa w dalszym ciągu w ciągu 2 godzin do temperatury 170°C. Masę wylewa się do 200 cm<sup>3</sup> wody, odsącza powstały osad, przemywa 200 cm<sup>3</sup> wody, suszy pod ciśnieniem 20 mm Hg i przekrystalizowuje z 200 cm<sup>3</sup> etanolu. Otrzymuje się 68,7 g 4-(5'-hydroksy -2'-pentylo)-aminochinoliny, o temperaturze topnienia 158°C.

Po przeprowadzonym acetylowaniu za pomocą 490 cm<sup>3</sup> bezwodnika octowego według zwykłej metody, następnym oczyszczeniu otrzymanego produktu przez przemycie wodnym roztworem wodorotlenku sodowego, po rozpuszczeniu w benzenie, przemyciu wodą, wysuszeniu i odparowaniu roztworu benzenowego otrzymuje się 86 g 4-(5'-ace-

toksy-2'-pentylo)- (acetylo) /-aminochinoliny w postaci brązowej żywicy.

Produkt ten częściowo odacetylowuje się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin z 330 cm<sup>3</sup> etanolu i 20 cm<sup>3</sup> 12,4 n wodorotlenku potasowego. Po normalnej obróbce oczyszczającej, otrzymuje się 52,3 g 4-(5'-hydroksy-2'-pentylo)- (acetylo)-aminochinoliny w postaci brązowej żywicy.

Produkt ten rozpuszcza się w 475 cm<sup>3</sup> toluenu, dodaje 19,2 g trójetyloaminy, a następnie oziębiając na łaźni wodnej — roztwór 21,7 g metanosulfochlorku w 190 cm<sup>3</sup> toluenu. Temperatura wewnętrzna podnosi się do 36°C. Po odstawieniu na noc dodaje się 300 cm<sup>3</sup> wody, dekantuje, przemywa roztwór toluenowy 4 razy po 125 cm<sup>3</sup> wody, ponownie dekantuje warstwę organiczną, którą suszy się nad siarczanem sodowym i przesącza. W ten sposób otrzymuje się 700 cm<sup>3</sup> roztworu toluenowego zawierającego 66 g 4-(5'-metanosulfonyloksy-2'-pentylo)-(acetylo)-aminochinoliny.

4-(5'-piperazyno — 2'-pentylo) -(acetylo)-aminochinolinę można wytworzyć w sposób następujący:

W ciągu 15 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, mieszając, mieszaninę 350 cm<sup>3</sup> roztworu toluenowego 4-(5'-metanosulfonyloksy-2'-pentylo)- (acetylo) /-aminochinoliny wytworzonej poprzednio i 40,8 g bezwodnej piperazyny. Następnie odstawia się do oziębienia, zakwasza przez dodanie 300 cm<sup>3</sup> 4 n HCl, dodaje 0,5 g węgla odfarbowującego, przesącza przez ziemię okrzemkową i przesącza przemywa 100 cm<sup>3</sup> benzenu. Kwaśną warstwę wodną dekantuje się, zadaje 150 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje 200 cm<sup>3</sup>, a następnie 2 razy po 100 cm<sup>3</sup> chlorku metylenu. Warstwę organiczną przemywa się wodą, ponownie dekantuje, suszy nad siarczanem sodowym, przesącza, następnie zagęszcza do sucha pod ciśnieniem 20 mm Hg. W ten sposób otrzymuje się 27,5 g 4-(5'-piperazyno -2'-pentylo) - (acetylo)-aminochinoliny, w postaci brązowej żywicy.

Przykład VI. Postępując jak w przykładzie V i wychodząc z 16 g 4-(5'-piperazyno-2'-pentylo)-(acetylo)-amino-6-metoksychinoliny i 13,9 g 4-(5'-metanosulfonyloksy-2'-pentylo)-(acetylo) /-amino-6-metoksychinoliny otrzymuje się kolejno:

18 g kwaśnego dwumaleinianu 1,4-bis- <4'-(6"-metoksy-4"-chinolilo)-(acetylo) /-aminopentylo>-piperazyny, o temperaturze topnienia 155°C. 3,6 g 1,4-/4'-(6"-metoksy - 4"-chinolilo)-aminopentylo/-piperazyny w postaci jasno żółtych kryształów, o temperaturze topnienia 180°C, które ponownie się zestalają i mają drugą temperaturę topnienia 190°C.

4-(5'-metanosulfonyloksy-2' - pentylo)- (acetylo) /-amino-6-metoksychinolinę, stosowaną jako substancję wyjściową wytwarza się sposobem opisanym w przykładzie V dla wytwarzania 4-/5'-metanosulfonyloksy-2'-pentylo)- (acetylo) /-aminochinoliny. Stosując jak substancje wyjściowe 33,3 g 4-chloro-6-metoksychinoliny i 35,5 g 2-amino-5-pentanolu otrzymuje się 38,8 g 4-(5'-hydroksy-2'-

pentylo)-amino-6-metoksychinoliny w postaci żywicy. Po całkowitym zacetylowaniu produkt ten przekształca się w 4-/(5'-acetoksy-2'-pentylo)- (acetylo)-amino-6-metoksychinolinę, którą częściowo odacetylowuje się w 4-/(5'-hydroksy-2'-pentylo) (acetylo)-amino-6-metoksychinolinę. Produkt ten występuje w postaci bezwzględnych kryształów, o temperaturze topnienia 132°C. Pod działaniem metanosulfonochlorku przekształca się go w 4-/(5'-metanosulfonoksy-2'-pentylo) -(acetylo)-amino-6-metoksychinolinę, którą wyosabia się i stosuje w postaci roztworu toluenowego.

4-/(5'-piperazyno-2'-pentylo) - (acetylo)-amino-6-metoksychinolinę (16 g) otrzymuje się działaniem piperazyny (21,5 g) na część poprzedniego roztworu toluenowego, bądź na 19,1 g 4-/(5'-metanosulfonoksy-2'-pentylo)-(acetylo) 7-amino-6-metoksychinolinę.

Przykład VII. W ciągu 18 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszając, mieszaninę 89,5 g 4-(5'-piperazyno-2'-pentylo) -amino-7-chlorochinoliny, 65 g 4-(2'-chloroetylo)-amino-7-chlorochinoliny, 40,5 g jodku sodowego, 27,2 g bezwzględnej trójetyloaminy i 1000 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu.

Po oziębieniu przemywa się 3 razy po 100 cm<sup>3</sup> wody, odparowuje roztwór organiczny, pozostałość gumowatą rozтворя w 1000 cm<sup>3</sup> chlorku metylenu i 300 cm<sup>3</sup> n NaOH. Po wymieszaniu warstwy organicznej dekantuje się, po czym odparowuje ją do sucha. Przez dodanie do otrzymanej oleistej pozostałości 500 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu powstaje krystaliczny produkt, który odsącza się i przemywa 3 razy po 100 cm<sup>3</sup> acetonu. Po wysuszeniu pod próżnią (0,5 mm Hg) w obecności stężonego kwasu siarkowego otrzymuje się 93 g surowego produktu, o temperaturze topnienia 140–150°C. Ten produkt surowy rozpuszcza się ponownie w 200 cm<sup>3</sup> wrzącego metanolu, dodaje 1000 cm<sup>3</sup> acetonitrylu i odstawia na 24 godziny do lodówki. Powstały produkt krystaliczny odsącza się, przemywa 2 razy po 100 cm<sup>3</sup> acetonu i suszy w ciągu 8 godzin w temperaturze 100°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg.

W ten sposób otrzymuje się 69 g 1-4'-(7"-chloro-4"-chinolilo)-aminopentylo/-4-2'-(7"-chloro-4"-chinolilo)-aminoetylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 190–191°C, która ponownie zestala się i następnie znowu topnieje w temperaturze 213–215°C.

Przykład VIII. Mieszaninę 56 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 52,5 g fenolu ogrzewa się do temperatury 150°C, po czym dodaje w ciągu 5 minut 27 g 1,4-bis(2'-aminopropyl)-1,4-sześciowodorodwuażepiny. Temperatura podnosi się do 210°C.

Odstawia się, aby temperatura powoli zrównała się z temperaturą otoczenia, po czym otrzymaną mieszaninę wlewa się do mieszaniny 500 cm<sup>3</sup> wody i 90 cm<sup>3</sup> 10 n NaOH, ekstrahuje się 600 cm<sup>3</sup> chloroformu, wyciąg chloroformowy wytrąca się z 500 cm<sup>3</sup> normalnego roztworu wodnego kwasu metanosulfonowego, otrzymany roztwór wodny oddziela, alkalinizuje za pomocą 50 cm<sup>3</sup> 10 n NaOH, ekstrahuje 600 cm<sup>3</sup> chloroformu i chromatografuje w kolumnie o długości 60 cm, zawierającej 600 g tlenku glinowego. Eluuje się

1500 cm<sup>3</sup> chloroformu, eluaty odparowuje się do sucha na łaźni wodnej, a pozostałość oleistą rozтворя się w 300 cm<sup>3</sup> wrzącego metyloetyloketonu. Przez oziębienie otrzymuje się kryształy, które odsącza się, przemywa 100 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu i suszy w temperaturze 60°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. W ten sposób otrzymuje się 34 g 1,4-bis(2'-(7"-chloro-4"-chinolilo) -aminopropyl)-1,4-sześciowodorodwuażepiny o temperaturze topnienia 169°C.

1,4-bis(2'-aminopropyl)-1,4-sześciowodorodwuażepinę stanowiącą produkt wyjściowy w tym przykładzie wytwarza się w sposób następujący:

Przez kondensację 76 g monochloroacetonu z 40 g 1,4-sześciowodorodwuażepiny otrzymuje się 1,4-bis-(2'-ketopropyl)-1,4-sześciowodorodwuażepinę, której nie wyosabia się. Produkt ten dodaje się do 69,5 g chlorowodoru hydroksyloaminy. W ten sposób otrzymuje się 70 g 1,4-bis-(2'-izonitrozopropyl)-1,4-sześciowodorodwuażepiny o temperaturze topnienia 180–181°C. Przez redukcję 35 g tej iminy w obecności niklu Raney'a otrzymuje się 27 g 1,4-bis(2'-aminopropyl)-1,4-sześciowodorodwuażepiny.

Przykład IX. W ciągu 4 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę zawierającą 20 g 1,4-bis-(2'-aminopropyl)-2,5-dwumetylopiperazyny, 34,7 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 117 g fenolu i 0,5 g chlorku amonowego. Następnie postępując jak w przykładzie I i przekrystalizowując z 1200 cm<sup>3</sup> n propanolu otrzymuje się 12,6 g 1,4-bis-(2'-(7"-chloro-4"-chinolilo) -aminopropyl)-2,5-dwumetylopiperazyny, w postaci białego krystalicznego proszku o temperaturze topnienia 264°C.

Przykład X. W ciągu 4 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę zawierającą 15 g 1,4-bis(3'-aminopropyl)-piperazyny, 29,9 g 4,6-dwuchlorochinoliny, 82,5 g fenolu i 0,5 g chlorku amonowego. Postępując następnie jak w przykładzie I i przekrystalizowując z 3840 cm<sup>3</sup> n-butanolu, otrzymuje się 29,9 g 1,4-bis(3'-(6"-chloro-4"-chinolilo) -aminopropyl)-piperazyny w postaci kremowego krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 264°C.

Wyjściową 4,6-dwuchlorochinolinę wytwarza się według D. Stanley Tarbell Am. Soc. 68, 1278 (1946).

Przykład XI. Postępuje się jak w przykładzie I stosując jako substancje wyjściowe 8 g 1,4-bis-(2'-aminopropyl)-piperazyny, 18,5 g 4-chloro-7-trójfluorometylochinoliny, 60 g fenolu i 0,02 g chlorku amonu. Po przekrystalizowaniu z 800 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu, otrzymuje się 12 g 1,4-bis(2'-(7"-trójfluorometylo-4"-chinolilo) -aminopropyl)-piperazyny w postaci białego krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 240°C.

Przykład XII. W ciągu 18 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę zawierającą 33,2 g 4-(5'-piperazyno-2'-pentylo)-amino-7-chlorochinoliny, 25,5 g 4-(3'-chloro-2'-propyl)-amino-7-chlorochinoliny, 15 g jodku sodowego, 11 g trójetyloaminy i 400 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu. Po odparowaniu rozpuszczalnika w temperaturze 50°C

pod ciśnieniem 20 mm Hg, pozostałość rozтворя się w 100 cm<sup>3</sup> metanolu. Alkalizuje się przez dodanie 20 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ), po czym całość wlewa się do 1000 cm<sup>3</sup> wody. Surowy produkt wydziela się w postaci gumowatej, brązowej. Oddziela się go i rozpuszcza w 1650 cm<sup>3</sup> mieszaniny metyloetyloketonu i acetonitrylu (1:10). Następnie odstawia się na okres 48 godzin do krystalizacji, po czym odsącza się kryształy, przemywa mieszaniną metyloetyloketonu i acetonitrylu i suszy. Po przekrystalizowaniu z 300 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu, a następnie z 100 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu, otrzymuje się 10 g 1-5'-(7"-chloro - 4"-chinolilo) -amino-2'-pentylo/-4-2'-(7"-chloro-4" - chinolilo) -aminopropyl-/piperazyny w postaci białego krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 210–212°C.

4-(3'-chloro-2'-propylo)-amino - 7- chlorochinoliny stanowiąc substancję wyjściową w tym przykładzie można wytworzyć w sposób następujący:

Przez kondensację 41,2 g 2-aminopropanolu z 99 g 4,7-dwuchlorochinoliny w 275 g wrzącego fenolu otrzymuje się 63,1 g 4-(3'-hydroksy-2'-propylo)-amino-7-chlorochinoliny, o temperaturze topnienia 210°C.

62,0 g tego produktu zadaje się 47,5 g chlorku tionylu w roztworze 180 cm<sup>3</sup> chloroformu. Otrzymuje się w ten sposób 54,9 g 4-(3'-chloro-2'-propylo)-amino-7-chlorochinoliny o temperaturze topnienia 148–150°C.

Przykład XIII. W ciągu 4 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę z 15 g 1,4 -bis (3'-aminopropyl)-piperazyny, 29 g 4-chloro -7-metoksychinoliny /wytworzonej według W. Lauer'a i coll. Am. Soc. 68, 1268 (1946)/, 83 g fenolu i 0,3 g chlorku amonowego. Mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do 1000 cm<sup>3</sup> 1,7 n NaOH. Wydziela się brązowy olej, który rozpuszcza się w 3000 cm<sup>3</sup> mieszaniny chloroformu i etanolu (9:1). Roztwór ten chromatografuje się w kolumnie o wysokości 50 cm zawierającej 650 g tlenku glinowego. Eluuje się 5 litrami mieszaniny chloroformu i etanolu. Po odparowaniu rozpuszczalników produkt przekrystalizowuje się z 550 cm<sup>3</sup> etanolu. Odsącza się, przemywa etanolem i suszy. W ten sposób otrzymuje się 10,8 g 1,4-bis/3'-(7"-metoksy-4"-chinolilo) - aminopropyl-/piperazyny w postaci kremowego krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 200°C.

Przykład XIV. Postępuje się jak w przykładzie I stosując jako substancje wyjściowe 17,1 g 1,4-bis(3'-aminopropyl) - 2,5 - dwumetylopiperazyny, 30,8 g 4-chloro-7-metoksychinoliny, 82,5 g fenolu i 0,3 g chlorku amonowego, po czym po 2 kolejnych krystalizacjach z 300 cm<sup>3</sup> etanolu każda, otrzymuje się 12,1 g 1,4-bis-/3'-(7"-metoksy-4"-chinolilo)-aminopropyl/-2,5 - dwumetylopiperazyny w postaci białego żółtego krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 216°C.

Przykład XV. Postępuje się jak w przykładzie I, wychodząc z 30 g 1,4-bis (3'-aminopropyl) -piperazyny, 63,6 g 3-metylo-4,7-dwuchlorochinoliny /wytworzonej według H. Andersag'a Ber. 81, 499 (1948)/, 165 g fenolu i 0,6 g chlorku amonowego, po czym po przekrystalizowaniu z 2000 cm<sup>3</sup> n-pro-

panolu otrzymuje się 55,5 g 1,4-bis-/3'-(3"-metylo-7"-chloro-4"-chinolilo)- aminopropyl/ - piperazyny, o temperaturze topnienia 198°C.

Przykład XVI. Mieszaninę 41,6 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 39,5 g fenolu ogrzewa się do 145°C, po czym dodaje się w ciągu 5 minut 22,6 g 1,4-bis (3'-aminopropyl) -1,4-sześciowodorodwuzepiny. Temperatura podnosi się do 200°C. Odstawia się aby temperatura zrównała się z temperaturą otoczenia i masę reakcyjną wlewa do 500 cm<sup>3</sup> wody, do której dodano 70 cm<sup>3</sup> 10 n NaOH. Ekstrahuje się uwolnioną zasadę za pomocą 500 cm<sup>3</sup> chlorku metylenu, wyciąg ten zadaje 400 cm<sup>3</sup> normalnego kwasu metanosulfonowego, oddziela warstwę wodną i alkalizuje ją 40 cm<sup>3</sup> 10 n NaOH.

Uwolnioną zasadę ekstrahuje się 800 cm<sup>3</sup> chlorku metylenu, chromatografuje się na 600 g tlenku glinowego w kolumnie o wysokości 50 cm i średnicy 5 cm i eluuje za pomocą 1000 cm<sup>3</sup> chlorku metylenu.

Eluaty odparowuje się na łaźni wodnej, a pozostałość krystaliczną oczyszcza przez przekrystalizowanie z 150 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu. Po wysuszeniu w ciągu nocy w temperaturze 70°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg otrzymuje się 14 g 1,4-bis-/3'-(7"-chloro-4"-chinolilo) -aminopropyl/-1,4-sześciowodorodwuzepiny o temperaturze topnienia 186°C.

1,4-bis (3'-aminopropyl) - 1,4- sześciowodorodwuzepinę stanowiąc substancję wyjściową w tym przykładzie, otrzymuje się przez redukcję niklem Raney'a 33 g 1,4 - bis (2'-cyanoetylo) -1,4-sześciowodorodwuzepiny. Ten ostatni produkt otrzymuje się przez kondensację 20,8 g akrylonitrylu z 18,6 g 1,4-sześciowodorodwuzepiny.

Przykład XVII. W ciągu 8 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę 46 g 4-(3'-chloropropyl)-amino-7-chlorochinoliny, 60 g 4- (5'-piperazyno-2'-pentylo) -amino - 7-chlorochinoliny, 27 g jodku sodowego, 18,2 g trójetyloaminy i 450 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu, po czym otrzymaną zawiesinę przesącza się i osad przemywa 50 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu. Przesącz łączy się do roztworu z przemycia i w ten sposób otrzymany roztwór organiczny z kolei przemywa się wodą destylowaną. Zdekantowaną warstwę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym, po czym chromatografuje na 1 kg tlenku glinowego w kolumnie o wysokości 70 cm i średnicy 6 cm. Eluuje się 2 litrami metyloetyloketonu, odpędza rozpuszczalnik z eluatu i otrzymany wyciąg rozтворя w 200 cm<sup>3</sup> wrzącego acetonitrylu. Po przekrystalizowaniu i wysuszeniu w temperaturze 50°C pod próżnią (0,2 mm Hg) w ciągu 16 godzin, otrzymuje się 50,5 g 1-4'-(7"-chloro-4"-chinolilo) -aminopentylo/-4-3'-(7"-chloro- 4"-chinolilo) -aminopropyl-/piperazyny, o temperaturze topnienia 160–162°C.

Przykład XVIII. W ciągu 18 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę 13,2 g 4-(3'-piperazyno-2'-propyl)-amino-7-chlorochinoliny, 11,0 g 4- (3'-chloro -2'-propyl)-amino-6-chlorochinoliny, 6,4 g jodku sodowego, 2,3 g bezwodnej trójetyloaminy i 200 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu.

Po odparowaniu rozpuszczalnika pod ciśnieniem 20 mm Hg, pozostałość roztwarza się w 100 cm<sup>3</sup> metanolu, alkalizuje przez dodanie 110 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ) i wlewa do 1000 cm<sup>3</sup> wody. Wytrąca się osad, który odsącza się, przemywa wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z 100 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu, a następnie z 60 cm<sup>3</sup> tego samego rozpuszczalnika, otrzymuje się 11,0 g 1-2'-(7''-chloro-4''-chinolilo)-aminopropyl-4-2'-(6''-chloro-4''-chinolilo)-aminopropyl-piperazyny w postaci białego proszku krystalicznego, o temperaturze topnienia 208–210°C.

4-(3'-chloro-2'-propyl)-amino-6-chlorochinolinę stanowiącą substancję wyjściową w tym przykładzie można wytworzyć w następujący sposób:

Przez kondensację 8,25 g 2-aminopropanolu z 19,8 g 4,6-dwuchlorochinoliny w 55 g wrzącego fenolu, otrzymuje się 16,0 g 4-(3'-hydroksy-2'-propyl)-amino-6-chlorochinoliny, o temperaturze topnienia 192°C.

14,0 g tego produktu zadaje się 10,6 g chlorku tionylu w roztworze w 40 cm<sup>3</sup> chloroformu. W ten sposób otrzymuje się 12,5 g 4-(3'-chloro-2'-propyl)-amino-6-chlorochinoliny, o temperaturze topnienia 142°C.

Przykład XIX. W ciągu 18 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę 19,4 g 4-(3'-piperazyno-2'-propyl)-amino-7-chlorochinoliny, 16,0 g 4-(3'-chloro-2'-propyl)-amino-7-metoksychinoliny, 9,6 g jodku sodowego, 3,3 g bezwodnej trójetyloaminy i 300 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu.

Po odparowaniu rozpuszczalnika pod ciśnieniem 20 mm Hg, pozostałość roztwarza się w 100 cm<sup>3</sup> metanolu, alkalizuje przez dodanie 10 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ) i wlewa do 1000 cm<sup>3</sup> wody. Tworzy się brązowy gumowaty produkt, który wyosabia się i rozpuszcza w 120 cm<sup>3</sup> wrzącego metyloetyloketonu. Przy cząbieniu tworzą się kryształy które odsącza się, przemywa 20 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu i suszy. Po dwóch kolejnych krystalizacjach z 50 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu otrzymuje się 10,4 g 1-2'-(7''-chloro-4''-chinolilo)-aminopropyl-4-2'-(7''-metoksy-4''-chinolilo)-aminopropyl-piperazyny w postaci białego proszku krystalicznego, o temperaturze topnienia 206–208°C.

4-(3'-chloro-2'-propyl)-amino-7-metoksychinolinę stanowiącą substancję wyjściową w tym przykładzie można wytworzyć w następujący sposób:

Przez kondensację 16,5 g 2-aminopropanolu z 38,6 g 4-chloro-7-metoksychinoliny w 110 g wrzącego fenolu otrzymuje się 20,6 g 4-(3'-hydroksy-2'-propyl)-amino-7-metoksychinoliny, o temperaturze topnienia 170°C.

20,0 g tego produktu zadaje się 15,2 g chlorku tionylu w 60 cm<sup>3</sup> chloroformu. W ten sposób otrzymuje się 17,1 g 4-(3'-chloro-2'-propyl)-amino-7-metoksychinoliny, o temperaturze topnienia 160°C.

Przykład XX. W ciągu 16 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę 15,2 g 4-(3'-piperazyno-2'-propyl)-amino-7-chlorochinoliny,

12,0 g 4-(2'-chloroetylo)-amino-7-chlorochinoliny, 7,5 g jodku sodowego, 5,5 g bezwodnej trójetyloaminy i 200 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu.

Po odparowaniu rozpuszczalnika pod ciśnieniem 20 mm Hg, pozostałość roztwarza się w 120 cm<sup>3</sup> metanolu i otrzymaną zawiesinę wlewa do 1000 cm<sup>3</sup> 0,5 n NaOH. Wytrąca się osad, który odsącza się, przemywa wodą i suszy. Ponownie rozpuszcza się go w 265 cm<sup>3</sup> mieszaniny chlorku metylenu i etanolu (95:5) chromatografuje się na kolumnie o wysokości 60 cm, zawierającej 530 g tlenku glinowego i eluuje 500 cm<sup>3</sup> mieszaniny chlorku metylenu i etanolu (95:5).

Eluaty zagęszcza się do sucha na łaźni wodnej i pozostałość ponownie rozpuszcza w 700 cm<sup>3</sup> wrzącego metyloetyloketonu. Przy oziębieniu krystalizuje produkt. Odsącza się go, przemywa 60 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu i suszy w temperaturze 150°C pod ciśnieniem 0,5 mm Hg. W ten sposób otrzymuje się 13,2 g 1-2'-(7''-chloro-4''-chinolilo)-aminopropyl-4-2'-(7''-chloro-4''-chinolilo)-aminoetylo-piperazyny w postaci białego krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 178°C. Przykład XXI. W ciągu 4 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę 11,7 g 4-chloro-6-acetamidochinaldiny, 5,0 g 1,4-bis (2'-aminopropyl)-piperazyny, 28 g fenolu i 0,1 g chlorku amonowego.

Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do 200 cm<sup>3</sup> acetonu. Wydziela się substancja gumowata, którą oddziela się i miesza w ciągu 16 godzin z 400 cm<sup>3</sup> acetonu, po czym sączy, przemywa 200 cm<sup>3</sup> acetonu i suszy. Produkt ponownie rozpuszcza się w 250 cm<sup>3</sup> wody i alkalizuje 10 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ). Wydzieloną zasadę odsącza się, przemywa i suszy. Po przekrystalizowaniu z 100 cm<sup>3</sup> etanolu, a następnie z 70 cm<sup>3</sup> etanolu, otrzymuje się 2,7 g 1,4-2'-(2''-metylo-6''-acetamido-4''-chinolilo)-aminopropyl-piperazyny w postaci białego krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 330°C (rozkł.).

Wyjściową 4-chloro-6-acetamidochinaldynę wytwarza się według R. U. Schock'a Am. Soc. 79, 1672 (1957).

Przykład XXII. W ciągu 4 godzin ogrzewa się do temperatury 160–170°C mieszaninę 15,4 g 2-(4'-chlorofenyl)-4,7-dwuchlorochinoliny, 5,0 g 1,4-bis (3'-aminopropyl)-piperazyny, 30 g fenolu i 0,1 g chlorku amonowego, po czym otrzymany produkt wlewa do 325 cm<sup>3</sup> 2n NaOH. Wytrąca się osad, który odsącza się przemywa wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z 650 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu, a następnie z 500 cm<sup>3</sup> tego samego rozpuszczalnika otrzymuje się 8,1 g 1,4-bis-(3'-2''-(4'''-chlorofenyl)-7''-chloro-4''chinolio)-aminopropyl-piperazyny, o temperaturze topnienia 320–321°C.

Wyjściową 2-(4'-chlorofenyl)-4,7-dwuchlorochinolinę wytwarza się według H. Gilman'a i R. Benkeser'a Am. Soc. 69, 123 (1947).

Przykład XXIII. W ciągu 2 godzin ogrzewa się do temperatury 120°C mieszaninę 31,8 g 3-metylo-4,5-dwuchlorochinoliny, 15,0 g 1,4-bis (3'-aminopropyl)-piperazyny, 82,5 g fenolu i 0,3 g chlorku

amonowego, po czym otrzymany produkt wlewa się do 800 cm<sup>3</sup> wody, do której dodano 170 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ). Wytrąconą zasadę odsącza się, przemywa 150 cm<sup>3</sup> wody i suszy. Po przekrystalizowaniu z 75 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu, a następnie z 60 cm<sup>3</sup> izopropanolu, otrzymuje się 15,0 g 1,4-bis-/3'-(3"-metylo-5"-chloro-4"-chinolilo) -aminopropyl-/piperazyny w postaci białego krystalicznego proszku, o temperaturze topnienia 96°C.

Wyjściową 3-metylo-4,5-dwuchlorochinolinę wytwarza się według H. Andersag'a Ber 81, 499 (1948).

Przykład XXIV. W ciągu 5 godzin ogrzewa się do temperatury 165 — 175°C, mieszając, mieszaninę 39,6 g 4,6-dwuchlorochinoliny, 20 g 1,4-bis-(2'-aminopropyl) -piperazyny, 110 g fenolu i 0,5 g chlorku amonowego, po czym wylewa ją do mieszaniny 100 cm<sup>3</sup> wody i 200 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ). Po 16 godzinach mieszania, przesącza się, przemywa wodą (5 razy po 100 cm<sup>3</sup>), suszy i otrzymaną substancję stałą ponownie rozpuszcza w 250 cm<sup>3</sup> chloroformu. Roztwór chloroformowy przemywa się 3 razy po 100 cm<sup>3</sup> wody i zagęszcza do sucha pod ciśnieniem 20 mm Hg. Pozostałość roztwarza się w 500 cm<sup>3</sup> acetonu. Produkt krystalizuje. Po odsączeniu otrzymuje się 24,5 g produktu, który przekrystalizowuje się z 100 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu. Odsącza się, przemywa acetonem i suszy w temperaturze 100°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. W ten sposób otrzymuje się 19,5 g 1,4-bis-/2'-(6"-chloro-4"-chinolilo)-aminopropyl-/piperazyny w postaci kryształów o temperaturze topnienia 220°C, które zestalają się następnie aby stopnieć ponownie w temperaturze 246 — 248°C.

Przykład XXV. 51 g 1,4-bis-/2'-/2"-metylo-6"-acetamido-4"-chinolilo) -aminopropyl-/piperazyny, wytworzonej jak podano w przykładzie XXI ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin w 170 cm<sup>3</sup> kwasu solnego ( $d = 1,19$ ) i 340 cm<sup>3</sup> wody.

Po oziębieniu dodaje się 1500 cm<sup>3</sup> wody i alkaliczuje za pomocą 250 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ). Wytrąconą zasadę odsącza się, przemywa wodą i suszy. Po przekrystalizowaniu z 750 cm<sup>3</sup> mieszaniny etanolu i wody (3:1), otrzymuje się 20 g 1,4-bis-/2'-(2"-metylo-6"-amino-4"-chinolilo) -aminopropyl-/piperazyny o temperaturze topnienia 305°C.

Przykład XXVI. W ciągu 3 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę 51,9 g 4-chloro-6-metoksychinaldiny, 25,0 g 1,4-bis-(2'-aminopropyl)-piperazyny, 200 g fenolu i 0,5 g chlorku amonowego, po czym mieszaninę reakcyjną wlewa się do 1500 cm<sup>3</sup> wody, do której dodaje się 500 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ). Miesza się w ciągu 12 godzin, po czym wytrąconą zasadę odsącza się, przemywa wodą, suszy, a następnie rozpuszcza w 1400 cm<sup>3</sup> chlorku metylenu. Otrzymany w ten sposób roztwór chromatografuje się 1,400 g tlenku glinowego. Eluuje się 12 litrami chlorku metylenu, odpędza rozpuszczalnik z eluatu i suchy wyciąg przekrystalizowuje z 340 cm<sup>3</sup> etanolu. W ten sposób otrzymuje

się 22,4 g 1,4-bis-/2'-(2"-metylo-6"-metoksy-4"-chinolilo) -aminopropyl-/piperazyny o temperaturze topnienia 244°C.

Przykład XXVII. W ciągu 25 godzin ogrzewa się do temperatury 125°C mieszaninę 77,4 g 4-chloro-7-metoksychinoliny, 51,3 g 1,4-bis-(4'-aminopentyl) -piperazyny i 75,3 g fenolu. Mieszaninę reakcyjną wlewa się do 480 cm<sup>3</sup> wody do której dodano 160 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ). Zasadę ekstrahuje się za pomocą 1250 cm<sup>3</sup> chloroformu. Warstwę chloroformową przemywa się wodą, suszy i zagęszcza do sucha pod próżnią.

Suchy wyciąg rozpuszcza się ponownie w 1600 cm<sup>3</sup> chlorku metylenu i chromatografuje na 1600 g tlenku glinowego. Eluuje się 7 litrami chlorku metylenu, po czym odpędza się rozpuszczalnik z eluatu i suchy ekstrakt przekrystalizowuje kolejno z metyloetyloketonu, chlorku metylenu, izopropanolu i w końcu z chlorku metylenu. W ten sposób otrzymuje się 2,7 g 1,4-bis-/4'-(7"-metoksy-4"-chinolilo)-aminopentyl-/piperazyny, o temperaturze topnienia 218°C.

Przykład XXVIII. W ciągu 20 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę 15,8 g 4-(3'-piperazyno-2' -propyl)-amino-7 -chlorochinoliny, 19,0 g 2-(4"-chloro-fenyl) -4-(3'-chloro-2'-propyl)-amino-7-chlorochinoliny, 7,8 g jodku sodowego, 5,3 g bezwodnej trójetyloaminy i 200 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu. Po oziębieniu alkaliczuje się przez dodanie 25 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ) po czym odparowuje rozpuszczalnik pod ciśnieniem 20 mm Hg. Pozostałość gumowatą przemywa się 250 cm<sup>3</sup> wody, dekantuje i produkt przekrystalizowuje się z 70 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu. Po nowym przekrystalizowaniu z 20 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu otrzymuje się 7,3 g 1-/2'- 2"-p-chlorofenyl-7"-chloro-4"-chinolilo) -aminopropyl-/4-/2'-(7"-chloro-4"-chinolilo)-aminopropyl-/piperazyny, o temperaturze topnienia 230-232°C.

Przykład XXIX. W ciągu 8 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, mieszając, mieszaninę 21,4 g L(+) 4-(3'-piperazyno-2'-propyl) -amino-7-chlorochinoliny, 17,9 g L(+) 4-(3'-chloro-2'-propyl)-amino-7-chlorochinoliny, 10,5 g suchego jodku sodowego, 7,1 g bezwodnej trójetyloaminy i 175 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu. Utworzony osad odsącza się, przemywa 40 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu, a następnie 250 cm<sup>3</sup> wody destylowanej i suszy pod próżnią (0,2 mm Hg) w ciągu 2 godzin w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 34 g surowej zasady o temperaturze topnienia około 245°C.

34 g tej zasady rozpuszcza się mniej więcej w temperaturze wrzenia w 250 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu. Po dodaniu 1 g węgla odbarwiającego, przesącza się na gorąco i odstawia do lodówki do krystalizacji na okres 16 godzin. Następnie odsącza się, przemywa 40 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu i suszy pod próżnią (0,2 mm Hg) w ciągu 3 godzin w temperaturze 60°C. Otrzymuje się 23,8 g zasady o temperaturze topnienia około 250°C. Po dokonaniu nowej krystalizacji w takich samych warunkach otrzymuje się 20,8 g L(+) 1,4-bis-/2'-(7"-chloro-4"-chinolilo) -aminopropyl-/piperazyny

o temperaturze topnienia 250–251°C i zdolności skręcania: ( $\alpha$ )  $\frac{23,5}{D} = +382 \pm 1^\circ$  ( $c = 4$ , metanol – woda 50/50). L(+) 4-(3'-piperazyno-2'-propylo) -amino-7-chlorochinoline, zastosowaną jako substancję wyjściową w tym przykładzie otrzymuje się w następujący sposób:

Przez kondensację 84 g 4,7-dwuchlorochinoliny z 64,7 g L(+) alaninu otrzymuje się 61,7 g L(+) 4-(3'-hydroksy-2'-propylo) -amino-7-chlorochinoliny [temperatura topnienia: 223–224°, ( $\alpha$ )  $\frac{24}{D} = +28,5 \pm 2^\circ$  ( $c = 1$ , etanol)]. Przez chlorowanie 81 g tej pochodnej za pomocą 81,5 g chlorku tionylu otrzymuje się 74,7 g L(+) 4-(3'-chloro-2'-propylo) -amino-7-chlorochinoliny [temperatura topnienia: 146–147°, ( $\alpha$ )  $\frac{24}{D} = +103 \pm 1^\circ$  ( $c = 2$ , etanol)]. Przez kondensację 25,5 g tej chlorowanej pochodnej z 43 g bezwodnej piperazyny otrzymuje się 22,6 g L(+) 4-(3'-piperazyno-2'-propylo) -amino-7-chlorochinoliny [temperatura topnienia: 128–130°C. ( $\alpha$ )  $\frac{23}{D} = +139 \pm 1^\circ$  ( $c = 2$ , etanol)].

Przykład XXX. Postępuje się jak w przykładzie XXIX, lecz stosuje się 13 g D(–) 4-(3'-piperazyno-2'-propylo) -amino-7-chlorochinoliny, 10,85 g D(–) 4-(3'-chloro-2'-propylo) -amino-7-chlorochinoliny, 6,4 g suchego jodku sodowego, 4,3 g bezwodnej trójetyleaminy i 106 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu.

Otrzymuje się 12,4 g D(–) 1,4-bis/2'-(7"-chloro-4"-chinolilo) -aminopropylo/-piperazyny o temperaturze topnienia 250–251°C i zdolności skręcania: ( $\alpha$ )  $\frac{25}{D} = -382,5 \pm 1^\circ$  ( $c = 4$ , metanol – woda 50 : 50).

D(–) 4-(3'-piperazyno-2'-propylo)-amino-7-chlorochinoline, stosowaną w przykładzie tym jako substancję wyjściową otrzymuje się jak następuje:

Przez kondensację 79 g 4,7-dwuchlorochinoliny z 61 g D(–) alaninu otrzymuje się 83,3 g D(–) 4-(3'-hydroksy-2'-propylo) -amino-7-chlorochinoliny [temperatura topnienia 223–224°C, ( $\alpha$ )  $\frac{25}{D} = -31 \pm 2^\circ$  ( $c = 1$ , etanol)].

Przez chlorowanie 80,5 g tej pochodnej za pomocą 81 g chlorku tionylu otrzymuje się 73,3 g D(–) 4-(3'-chloro-2'-propylo)-amino-7-chlorochinoliny [temperatura topnienia 147–148°C, ( $\alpha$ )  $\frac{24}{D} = -101 \pm 1^\circ$  ( $c = 2$ , etanol)].

Przez kondensację 70 g tej pochodnej chlorowanej z 118,5 g bezwodnej piperazyny otrzymuje się 60,1 g D(–) 4-(3'-piperazyno-2'-propylo)-amino-7-chlorochinoliny [temperatura topnienia 131–132°C,

( $\alpha$ )  $\frac{23}{D} = -137 \pm 1^\circ$  ( $c = 2$ , etanol)].

Przykład XXXI. Mieszaninę 1,50 g L(+) 1,4-bis/2'-(7"-chloro-4"-chinolilo) -aminopropylo/-piperazyny wytworzonej w przykładzie XXIX, 1,50 g D(–) 1,4-bis/2'-(7"-chloro-4"-chinolilo) -aminopropylo/-piperazyny wytworzonej w przykładzie

XXX rozpuszcza się pod chłodnicą zwrotną w 15 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu. Przy oziębianiu krystalizuje produkt, który odsącza się, przemywa 15 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu i suszy pod próżnią (0,2 mm Hg) w temperaturze 60°C w ciągu 16 godzin. Otrzymuje się 2,45 g DL 1,4-bis-/2'-(7"-chloro-4"-chinolilo)-aminopropylo/-piperazyny, o temperaturze topnienia 266–268°C.

Przykład XXXII. W ciągu 8 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, mieszając, mieszaninę 22,9 g D(–) 4-(3'-piperazyno-2'-propylo) -amino-7-chlorochinoliny, 19,15 g L(+) 4-(3'-chloro-2'-propylo)-amino-7-chlorochinoliny, 11,25 g jodku sodowego, 7,6 g bezwodnej trójetyleaminy w 187 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu. Wytrącony osad odsącza się i przemywa 50 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu. Następnie z płacka filtracyjnego tworzy się zawiesinę w roztworze 29 g czystego kwasu metanosulfonowego i 300 cm<sup>3</sup> wody destylowanej i doprowadza temperaturę do 50°C w celu rozpuszczenia zawiesiny. Dodaje się 1 g węgla odbarwiającego, przesącza i alkalizuje przez dodanie 30 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ). Wytrącona surowa zasada została się po 1 godzinie mieszanina. Odsącza się ją, przemywa 100 cm<sup>3</sup> wody destylowanej i suszy pod próżnią (0,2 mm Hg) w temperaturze 60°C w ciągu 16 godzin. Otrzymuje się 31 g surowej zasady o temperaturze topnienia 264–266°C.

30 g otrzymanej surowej zasady rozpuszcza się w temperaturze około 140°C w 250 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu. Przy oziębianiu otrzymuje się 26,3 g zasady, o temperaturze topnienia 268–269°C. Po ponownej krystalizacji w tych samych warunkach otrzymuje się 23,6 g postaci mezo 1,4-bis-/2'-(7"-chloro-4"-chinolilo) -aminopropylo/-piperazyny, o temperaturze topnienia 270–271°C.

Produkty wyjściowe w tym przykładzie wytwarza się w sposób podany w przykładach XXX i XXIX.

Przez dokładne roztarcie równocząsteczkowych ilości DL 1,4-bis-/2'-(7"-chloro-4"-chinolilo) -aminopropylo/-piperazyny opisanej w przykładzie XXXI i postaci mezo 1,4-bis-/2'-(7"-chloro-4"-chinolilo) -aminopropylo/-piperazyny otrzymuje się mieszaninę, o temperaturze topnienia 250–252°C.

Przykład XXXIII. W ciągu 5 godzin ogrzewa się do temperatury około 175°C mieszając, 39,6 g 4,6-dwuchlorochinoliny z 20 g 1,4-bis-/2'-amino-propylo/-piperazyny, 110 g fenolu i 0,5 g chlorku amonowego.

Mieszaninę wlewa się do 1000 cm<sup>3</sup> wody i 200 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ) i miesza w ciągu 16 godzin, po czym przesącza i przemywa 500 cm<sup>3</sup> wody.

Osad rozpuszcza się w 250 cm<sup>3</sup> chloroformu chłodząc. Następnie przemywa się 3 razy po 100 cm<sup>3</sup> wody. Warstwę organiczną dekantuje się, oddestylowuje 100 cm<sup>3</sup> chloroformu i odstawia na noc do lodówki. Po przesączeniu otrzymuje się 13,6 g kryształów, o temperaturze topnienia około 220°C.

Kryształy te przekrystalizowuje się z 50 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu, odsącza i przemywa 20 cm<sup>3</sup>

dwumetyloformamidu i 2 razy po 1,5 cm<sup>3</sup> acetonu. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 8,8 g białych kryształów 1,4-bis-/2'-(6"-chloro-4"-chinolilo)-aminopropyl-/piperazyny, postać A, o temperaturze topnienia 227°C.

Chloroformowe roztwory macierzyste pochodzące z 13,6 g kryształów zagęszcza się do sucha pod próżnią. Pozostałość roztwarza się w 400 cm<sup>3</sup> acetonu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Następnie oziębia się i przesącza. Otrzymuje się 24,5 g kryształów o temperaturze topnienia około 236°C. Po przekrystalizowaniu z 100 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu otrzymuje się 19,5 g kryształów (zawierających 9% dwumetyloformamidu) o temperaturze topnienia około 210°C, zestalających się następnie i topniejących w temperaturze 245°C.

Kryształy te rozpuszcza się w 140 cm<sup>3</sup> n HCl i 140 cm<sup>3</sup> wody przy ogrzewaniu do temperatury około 70°C. Następnie przesącza się na gorąco z węglem odfarwiającym i wytrąca zasadę przez dodanie w temperaturze 70°C, w trakcie mieszania, roztworu 15 cm<sup>3</sup> NaOH (d = 1,33) w 35 cm<sup>3</sup> wody. Następnie miesza się przez noc w temperaturze 20°C, po czym przesącza, rozciera i przemywa wodą (w całości 500 cm<sup>3</sup>) i suszy w temperaturze 20°C pod ciśnieniem zmniejszonym (12 mm Hg) w obecności kwasu siarkowego.

Otrzymuje się 16 g białych kryształów (zawierających 1,5% wody) 1,4-bis-/2'-(6"-chloro-4"-chinolilo)-aminopropyl-/piperazyny, postać B, o temperaturze topnienia 110°C, zestalających się następnie i topniejących w temperaturze 245°C. Przykład XXXIV. Mieszanie 64 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 72 g fenolu ogrzewa się do temperatury 120°C mieszając. Reakcja rozpoczyna się i temperatura podnosi się do 160°C. Zaprzestaje się ogrzewania z zewnątrz i pozwala ochłodzić się do około 100°C po czym dodaje się naraz 37 g 1,4-bis-(4'-aminobutyl)-piperazyny. Następnie w ciągu 5 godzin ogrzewa się do 155–160°C i odstawia do ochłodzenia do około 100°C, po czym całość wlewa się do roztworu 400 cm<sup>3</sup> NaOH (d = 1,33) i 1200 cm<sup>3</sup> wody destylowanej.

Otrzymaną gumową surową zasadę miesza się ochładzając w wodzie lodowatej. Po 2 godzinach zasada zestala się. Alkaliczny roztwór wodny dekantuje się, po czym dodaje 1200 cm<sup>3</sup> wody destylowanej i miesza ponownie w ciągu 30 minut. Odsącza się, przemywa 250 cm<sup>3</sup> wody destylowanej i suszy pod próżnią (0,2 mm Hg) w ciągu 16 godzin w temperaturze 45°C.

Otrzymaną surową zasadę (100 g) rozpuszcza się w 300 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu w temperaturze około 120°C, dodaje 6 g węgla odfarwiającego i przesącza na gorąco. Przy oziębianiu krystalizuje zasada. Odsącza się ją i przemywa 250 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu, suszy pod próżnią (0,2 mm Hg) w ciągu 16 godzin w temperaturze 45°C, po czym w ciągu 3 godzin w temperaturze 100°C.

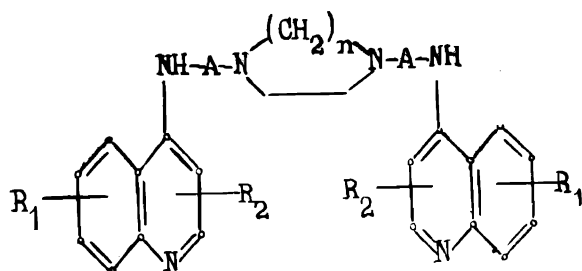
Otrzymuje się 68 g 1,4-bis-/4'-(7"-chloro-4"-chinolilo)-aminobutyl-/piperazyny, o temperaturze topnienia 240–242°C.

1,4-bis-(4'-aminobutyl)-piperazynę stosowaną w tym przykładzie jako substancję wyjściową wytwarza się w sposób następujący:

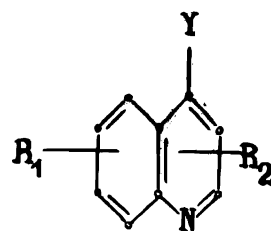
Przez kondensację 257 g 3-chlorobutyronitrylu z 103 g piperazyny w obecności 375 g suchego jodku sodowego i 255 g bezwodnej trójetyloaminy w metyloetyloketonie otrzymuje się 250 g 1,4-bis-(3'-cyjanopropyl)-piperazyny, o temperaturze topnienia 104–105°C. Przez katalityczną redukcję 75 g tej pochodnej w obecności niklu Raney'a otrzymuje się 40 g 1,4-bis-(4'-aminobutyl)-piperazyny, o temperaturze wrzenia 140–141°C (0,3 mm Hg).

#### Zastrzeżenie patentowe

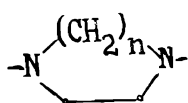
Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinoliny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza dwuwartościowy nasycony łańcuch węglowodorowy alifatyczny, prosty lub rozgałęziony, zawierający 2–6 atomów węgla, przy czym obydwa symbole A mogą być takie same lub różne, R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy, alkiloksyłowy, alkilotio-, alkanosulfonyłowy, dwualkilosulfamylowy, aminowy, alkanyloaminowy, nitrowy, cyjanowy lub trójlfluorometyłowy, w położeniu 5, 6, 7 lub 8 pierścienia chinoliny, przy czym części alkilowe lub alkanyłowe tych rodników posiadają najwyżej 3 atomy węgla, a symbole R<sub>1</sub> mogą być takie same lub różne, R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy, fenyłowy lub fenyłowy podstawiony atomem chlorowca albo rodnik alkilowy w pozycji 2 lub 3 pierścienia chinoliny, przy czym części alkilowe tych rodników posiadają najwyżej 3 atomy węgla, a dwa symbole R<sub>2</sub> mogą być takie same lub różne, n oznacza liczbę całkowitą równą 2 lub 3, a pierścień heterocykliczny o wzorze 2 może być podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, zawierającymi, każdy 1–4 atomy węgla, łącznie z różnymi formami stereoizomerycznymi, gdy łańcuchy A posiadają atomy węgla asymetrycznego, znamieny tym, że działa się chinoliną o wzorze ogólnym 3, w którym Y oznacza atom lub zdolną do reakcji grupę, a R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> mają znaczenie podane poprzednio, na dwuaminę o wzorze ogólnym 4, w którym pierścień środkowy może posiadać rodniki alkilowe, a A i n mają znaczenie podane poprzednio, albo działa się związkiem heterocyklicznym o wzorze 5, w którym n = 2 lub 3, a atomy węgla mogą być podstawione jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, na chinolinę o wzorze ogólnym 6, w którym A, R<sub>1</sub> i R<sub>2</sub> mają znaczenie podane poprzednio, R oznacza atom wodoru lub grupę chroniącą atom azotu grupy aminowej, który daje się następnie łatwo usunąć, a X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, albo działa się związkiem o wzorze ogólnym 6 na pochodną o wzorze ogólnym 7, w których symbole mają znaczenie podane poprzednio lub związki o wzorze 1 przekształca w inne związki o wzorze 1, przy zastosowaniu znanych metod.



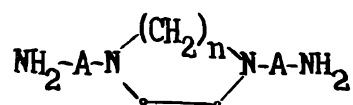
WZOR 1



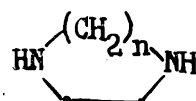
WZOR 3



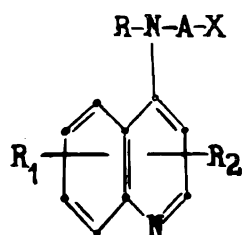
WZOR 2



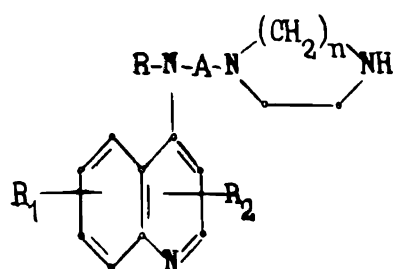
WZOR 4



WZOR 5



WZOR 6



WZOR 7