

Patent dodatko-  
wy do patentu: \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 15. XII. 1961 (P 97 894)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Opublikowano: 16. VII. 1965

Kl. 12 p 6

MKP C 07 d

UKD

51/80.

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

## Sposób wytwarzania pochodnych piperazyny



1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 1,4-bis-/7'-chloro-4'-chinolilo)-aminoalkilo/-piperazyn o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza dwuwartościowy, węglowodorowy łańcuch alifatyczny, prosty lub rozgałęziony, zawierający 2—6 atomów węgla, przy czym pierścień piperazyny może być podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi, zawierającymi 1—4 atomy węgla.

Trzeba zaznaczyć, że jeżeli łańcuch A zawiera atom węgla asymetrycznego, to odpowiednie produkty mogą występować w dwóch postaciach stereoizomerycznych, optycznie nieczynnych, które w dalszym ciągu opisu będą określone jako „forma A” i „forma B”, bez przesądzenia dokładnej konfiguracji, jaką należy przypisać każdej z tych postaci. Te dwa rodzaje produktów powstają na ogół jednocześnie w czasie procesu. Można je rozdzielić za pomocą metod klasycznych, takich jak frakcjonowana krystalizacja lub chromatografie.

Grupami HN-A- w produktach wytworzonych sposobem według wynalazku są zwłaszcza grupy o wzorze 2, w którym  $n=1-4$ , o wzorze  $\text{HN}-(\text{CH}_2)_n$ , w którym  $n=2-6$  i o wzorze 3.

Według wynalazku nowe pochodne o wzorze 1 można otrzymywać.

1. Przez działanie 1,4-bis-(aminoalkilo)-piperazyny o wzorze ogólnym 4, w którym A ma znaczenie podane poprzednio na związek o wzorze 5,

2

który w pozycji 4 posiada atom chloru lub grupę fenoksyłową, jak na przykład 4,7-dwuchlorochinolina ( $Y = \text{Cl}$ ) i 4-fenoksy-7-chlorochinolina ( $Y = \text{OC}_6\text{H}_5$ ).

Reakcję tę można prowadzić z rozpuszczalnikiem lub bez, w obecności lub bez czynnika kondensującego. Korzystnie jest prowadzić ją przy ogrzewaniu do temperatury około  $120-250^\circ\text{C}$  w obecności rozpuszczalnika organicznego o wysokiej temperaturze wrzenia, takiego jak węglowodór aromatyczny, na przykład ksylen, jak amid, na przykład dwumetyloformamid i jak fenol.

Produkty o wzorze 4 można wytworzyć różnymi metodami.

- a) Przez kondensację chloroketonu lub chloroaldehydu z piperazyną, następne przekształcenie otrzymanej pochodnej w oksym i redukcję (lub redukcyjne aminowanie pośredniej pochodnej karbonylowej) według schematu I. We wzorach podanych w schemacie I symbole A' i A'' oznaczają rodniki alkilowe, licząc obydwie 2—5 atomów węgla, przy czym symbol A' może poza tym oznaczać atom wodoru.
- b) Przez kondensację estru alkoholu z piperazyną, następne chlorowcowanie i aminowanie za pomocą metod znanych, stosowanych w podobnych przypadkach, według schematu II.

We wzorach tego schematu symbol **X** oznacza atom chlorowca lub resztę estru sulfonowego, taką jak metanosulfonyloksylowa, benzenosulfonyloksylowa, p-tolueno-sulfonyloksylowa.

Odmianę sposobu stanowi kondensacja dwubromoalkanu lub chlorobromoalkanu z piperazyną i następne aminowanie otrzymanej bis-(chlorowcoalkilo)-piperazyny.

- c) Przez kondensację N-chlorowcoalkilofitalimidu z piperazyną z następującą po niej hydrolizą według schematu III.
- d) W przypadku 1,4-bis-(3'-aminopropyl)-piperazyny, prowadzi się kondensację piperazyny z akrylonitrylem, z następującą po tym redukcją według schematu IV.
- e) Przez kondensację nityrylu i estru z piperazyną z następującą po tym redukcją według schematu V.

W wzorach tego schematu symbol **A'''** jest tego rodzaju, że grupa  $-\text{CH}_2-\text{A}'''$  jest identyczna z  $-\text{A}-$ , a **X** oznacza atom chlorowca lub resztę zdolnego do reakcji estru.

- f) Odmiana sposobu prowadzonego według schematu I polega na przekształceniu w oksym i redukcji przed kondensacją z piperazyną. Proces przedstawia schemat VI.
- g) Inna odmiana prowadzonego według schematu I sposobu polega na poddaniu reakcji aldehydu lub ketonu z piperazyną w obecności formolu (reakcja Mannich'a), przekształcenie pośredniej pochodnej karbonylowej w oksym i następnie redukcji. Proces ten przedstawia schemat VII.

2. Działanie piperazyny na związek o wzorze ogólnym 6, w którym **A** ma znaczenie podane poprzednio, **X** oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, taką jak atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego, na przykład resztę metanosulfonyloksylową, benzenosulfonyloksylową, p-toluenosulfonyloksylową, a **R** oznacza atom wodoru lub ugrupowanie blokujące grupę aminową, łatwe do późniejszego usunięcia, takie, jak niższy rodnik alkanylowy, benzoilowy lub benzyłowy. Kondensację można korzystnie prowadzić w rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglowodór aromatyczny (toluen), amid (dwumetyloformamid) lub sulfotlenek (dwumetylosulfotlenek). Jeżeli **R** oznacza rodnik zabezpieczający atom azotu, można go następnie usunąć za pomocą zwykłych metod, stosowanych w analogicznych przypadkach.

Produkty o wzorze 6 wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w literaturze przez R. Elderfield'a et coll. Am. Soc. 68 1250 (1946) i M. Carmack et coll. Am. Soc. 68 1220 (1946). Ogólna reakcja powstawania produktów o wzorze 6 odbywa się według schematu VIII.

W przypadku gdy **R** stanowi grupę acylową operację prowadzi się według schematu IX.

3. Działanie związku o wzorze 7 na związek o wzorze ogólnym 6, w którym **A** i **X** mają znaczenie podane poprzednio, **R** oznacza atom wodoru lub rodnik dający się potem łatwo usunąć, zabezpieczający w czasie kondensacji

atom azotu rodnika aminowego, taki jak rodnik alkanyłowy zawierający korzystnie 1—4 atomów węgla lub rodnik benzoilowy albo benzyłowy. Po dokonanej kondensacji, rodnik zabezpieczający atom azotu rodnika aminowego można usunąć przy zastosowaniu metod klasycznych.

Reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku organicznym, grupy węglowodorów aromatycznych lub ketonów, w obecności czynnika kondensującego z grupy pochodnych metali alkalicznych lub trzeciorzędowych amin. Korzystnie jest prowadzić operację w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Produkty o wzorze 7 można wytworzyć dwoma sposobami.

- a) Działaniem dwuchlorochinolinylu na pochodną o wzorze 8, w którym **R** stanowi ugrupowanie zabezpieczające, zwłaszcza grupę karboetoksyłową lub acylową, które następnie się usuwa według schematu X.

Jeżeli rozchodzi się o pochodną blokującą, to acetyluje się przed końcową hydrolizą, która jest selekcyjną.

- b) Działaniem piperazyny w nadmiarze na pochodną o wzorze 6.

Nowe pochodne chinoliny o wzorze 1 można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami, stosując znane metody. A więc można je wytworzyć działaniem kwasu na pochodną o wzorze 1 w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak alkohol, eter, keton, woda. Utworzona sól wytrąca się po ewentualnym zagęszczeniu roztworu i oddziela się ją przez odsączenie lub dekantację.

Nowe pochodne o wzorze 1 i ich sole posiadają interesujące właściwości farmakodynamiczne. Są one zwłaszcza skutecznymi środkami przeciwzapalnymi i przeciwreumatycznymi. Ponadto okazały się one także skuteczne jako środki przeciw malarii, przeciw robakom w przewodzie pokarmowym i przeciw roztoczom.

W lecznictwie nowe pochodne chinoliny stosuje się bądź w postaci zasady, bądź w postaci soli addycyjnych, dopuszczalnych w terapii, to znaczy nietoksycznych, w stosowanych dawkach.

Jako przykłady soli addycyjnych, dopuszczalnych w terapii można wymienić sole kwasów mineralnych, jak kwas solny, siarkowy, azotowy, fosforowy lub organicznych, jak kwas octowy, propionowy, bursztynowy, benzoesowy, fumarowy, maleinowy i salicyłowy.

Przytoczone przykłady wyjaśniają wynalazek nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Mieszaninę 15,95 g 1,4-bis-(4'-aminopentyl)-piperazyny, 24,55 g 4,7-dwuchlorochinolinylu i 90 g krystalicznego fenolu mieszając ogrzewa się do temperatury około 190° C w ciągu 4 godzin. Odstawia się ją do oziębienia mieszając w ciągu 18 godzin, po czym otrzymaną mieszaninę reakcyjną wlewa się do roztworu przygotowanego

z 135 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ) i 900 cm<sup>3</sup> wody destylowanej. W ten sposób uwolnioną zasadę ekstrahuje się 150 cm<sup>3</sup>, a następnie 2 razy po 100 cm<sup>3</sup> chloroformu. Otrzymany roztwór chloroformowy przemywa się 100 cm<sup>3</sup> wody destylowanej, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i przesącza. Następnie odpędza się chloroform na łaźni wodnej i otrzymuje wówczas czerwono-pomarańczowy olej, z którego wytrąca się żółty osad. Po odsączeniu otrzymuje się 13,5 g żółtego proszku krystalicznego, o temperaturze topnienia około 125° C, składającego się z mieszaniny formy A i B 1,4-bis-(7"-chloro-4"-chinolilo)-4-aminopentylo/-piperazyny.

Przez działanie roztworem kwasu solnego w eterze na zasadę uprzednio rozpuszczoną w acetonie, otrzymuje się odpowiedni chlorowodorek o temperaturze topnienia około 260° C.

1,4-bis-(4'-aminopentylo)-piperazynę wyjściową można otrzymać w sposób następujący:

Działaniem 132 g 1-bromo-4-pentanonu na 34,5 g bezwodnej piperazyny w 81 g trójetyloaminy otrzymuje się 40,2 g 1,4-bis-(4'-keto-pentylo)-piperazyny (temperatura wrzenia 162—170° C, 0,3 mm Hg). Przez dodanie 43,9 g chlorowodoru hydroksylaminy wytwarza się 38,2 g 1,4-bis-(4'-izonitrozopentylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 187—189° C. Przez redukcję tej ostatniej w obecności niklu Raney'a otrzymuje się 23,12 g 1,4-bis-(4'-aminopentylo)-piperazyny w postaci oleju wrzącego, w temperaturze 145—155° C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg.

Przykład II. 216 g 1,4-bis-(4'-aminopentylo)-piperazyny, 333 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 1,210 g krystalicznego fenolu i 3,4 g chlorku amonowego ogrzewa się mieszając w ciągu 4 godzin do temperatury 180° C.

Po oziębieniu, gęstą ciecz wlewa się do 10 litrów 2 n NaOH. Mieszaninę wytrząsa się z 3,5 litrami chloroformu, po czym odstawia ją. Warstwę chloroformową dekantuje się, przemywa 4 litrami wody, po czym wstrząsa z 5 litrami n HCl. Po zdekantowaniu roztwór kwasu solnego oddziela się, zadaje 50 g węgla odbarwiającego, przesącza i alkalizuje przez dodanie 5 litrów 1 n NaOH. Tworzy się produkt o konsystencji gumi.

Produkt ten ekstrahuje się 5,5 litrami toluenu o temperaturze wrzenia. Po oddzieleniu azeotropowym małej ilości wody, gorący roztwór toluenowy zadaje się węglem odbarwiającym, przesącza i odstawia do krystalizacji. Ekstrahowanie powtarza się dwukrotnie w temperaturze wrzenia z taką samą ilością rozpuszczalnika.

Zebrane kryształki w kolejnych ekstrakcjach łączy się i przekrystalizowuje w 7,2 litra acetonitrylu. Otrzymuje się w ten sposób 75,1 g mieszaniny formy A i B 1,4-bis-(7"-chloro-4"-chinolilo)-4-aminopentylo/-piperazyny, o temperaturze topnienia 160—162° C.

Produkt można przeprowadzić w związek uwodniony w sposób następujący: 48,9 g produktu o temperaturze topnienia 160—162° C rozpuszcza się w 840 cm<sup>3</sup> 0,5 n HCl, po czym do otrzymanego roztworu dodaje się 420 cm<sup>3</sup> 1 n NaOH. Wytrącony

osad odsącza się, przemywa i suszy pod ciśnieniem 0,2 mm Hg w temperaturze 20° C. Otrzymuje się 49 g produktu uwodnionego o temperaturze topnienia około 125° (odpowiadającego 46,9 g bezwodnego produktu).

Z produktu uwodnionego można uzyskać z powrotem bezwodną krystaliczną postać o temperaturze topnienia 160—162° C za pomocą odwodnienia azeotropowego w toluenie i przekrystalizowania w acetonitrylu.

Przykład III. 169 g (5'-chloro-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 196 g (5'-piperazyno-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 88,5 g czystego suchego jodku sodowego i 1600 cm<sup>3</sup> ketonu metyloowoetylowego mieszając ogrzewa się do 80° C. Po 8 godzinach utrzymywania temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną oddestylowuje się rozpuszczalnik, odstawia do ochłodzenia, po czym pozostałość roztwarza się w 1400 cm<sup>3</sup> wody destylowanej, 70 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ) i 2 litrach chloroformu. Miesza się i następnie dekantuje. Warstwę chloroformową oddziela się, przemywa 1 litrem wody destylowanej, po czym wstrząsa z 1500 cm<sup>3</sup> 3,5%-ego kwasu solnego. Po zdekantowaniu roztwór kwasu solnego alkalizuje się 500 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego ( $d = 1,33$ ). Ekstrahuje się wydzieloną zasadą 1500 cm<sup>3</sup> chloroformu. Roztwór chloroformowy klaruje się przez przesączenie z bezwodnym siarczanem sodowym, po czym odparowuje do sucha pod próżnią. Otrzymaną pozostałość zadaje się 3500 cm<sup>3</sup> wrzącego toluenu. Po oddestylowaniu części rozpuszczalnika w celu azeotropowego usunięcia małej ilości wody, gorący roztwór toluenowy sący się z węglem odbarwiającym, po czym odstawia do krystalizacji. Otrzymany produkt przekrystalizowuje się w 3200 cm<sup>3</sup> acetonitrylu. Otrzymuje się 86 g mieszaniny formy A i B 1,4-bis-(7"-chloro-4"-chinolilo)-4-aminopentylo/-piperazyny o temperaturze topnienia 160—162° C. Maleinian powyższej zasady przekrystalizowany w etanolu ma temperaturę topnienia około 125—130° C.

226 g (5'-piperazyno-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, o temperaturze topnienia około 125° C otrzymuje się działaniem 374 g bezwodnej piperazyny w 2600 cm<sup>3</sup> ketonu metyloowoetylowego, w obecności 130 g jodku sodowego na 246 g (5'-chloro-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, przy czym tę ostatnią otrzymuje się według M. Carmak et coll. Am. Soc. 68 1220 (1946).

Przykład IV. Postępując, jak w przykładzie II, lecz wychodząc z 70 g 1,4-bis-(4'-aminopentylo)-2,5-dwumetylopiperazyny, 95 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 350 g krystalicznego fenolu i 1 g chlorku amonowego otrzymuje się 15,2 g 1,4-bis-(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentylo)-2,5-dwumetylopiperazyny, o temperaturze topnienia 187° C.

1,4-bis-(4'-aminopentylo)-2,5-dwumetylopiperazynę otrzymuje się w ten sam sposób co 1,4-bis-(4'-aminopentylo)-piperazynę z przykładu I.

Wychodząc z 114 g 2,5-trans-dwumetylopiperazyny i 330 g 1-bromo-4-pentanonu otrzymuje się

170 g 1,4-bis-(4'-ketopentylo)-2,5-dwumetylopiperazyny (temperatura wrzenia 105–115°C, 0,1 mm Hg). Przez dodanie 165 g chlorowodoru hydroksylaminy wytwarza się 159 g 1,4-bis-(4'-izonitrozopentylo)-2,5-dwumetylopiperazyny, o temperaturze topnienia 192–193°C. Przez redukcję w obecności niklu Raney'a otrzymuje się 138,8 g surowej aminy, którą stosuje się jako taką.

Przykład V. Postępuje się, jak w przykładzie II, lecz wychodzi się z 43 g 1,4-bis-(3'-aminobutylo)-piperazyny, 71 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 260 g krystalicznego fenolu i 1 g chlorku amonowego i otrzymuje 11,8 g 1,4-bis-(7''-chloro-4''-chinolilo)-3'-aminobutylo/-piperazyny, o temperaturze topnienia 268°C.

Przez reakcję Mannich'a między 258 g bezwodnej piperazyny, 1740 g acetonu, 600 g formolu w 490 cm<sup>3</sup> 12 n HCl otrzymuje się 178 g 1,4-bis-(3'-ketobutylo)-piperazyny (temperatura wrzenia 91–112°C, 0,1 mm Hg). Dodanie 208,5 g chlorowodoru hydroksylaminy do tego ketonu daje 137 g 1,4-bis-(3'-izonitrozobutylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia około 215°C po przekrystalizowaniu w dwumetyloformamidzie. 70 g przekrystalizowanego produktu redukuje się w obecności niklu Raney'a i otrzymuje 45 g 1,4-bis-(3'-aminobutylo)-piperazyny stosowanej w stanie surowym w powyższym przykładzie.

Przykład VI. 50 g 1,4-bis-(3'-aminopropilo)-piperazyny, 99 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 360 g krystalicznego fenolu i 1 g chlorku amonowego ogrzewa się mieszając w ciągu 4 godzin do temperatury 175°C. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do 4,2 litra 13%-ego roztworu wodorotlenku sodowego. Uwolniona zasada krystalizuje. Otrzymuje się 111 g produktu topniejącego w temperaturze 238–240°C, który można oczyścić w sposób następujący: 35 g surowego produktu rozpuszcza się w 400 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu, ogrzewając do temperatury około 100°C. Po oziębieniu otrzymuje się 26,1 g 1,4-bis-(7''-chloro-4''-chinolilo)-3'-aminopropilo/-piperazyny, o temperaturze topnienia 240–242°C.

1,4-bis-(3'-aminopropilo)-piperazynę wyjściową (50 g) (temperatura wrzenia 131–136°C, 0,05 mm Hg) otrzymuje się przez kondensację akrylonitrylu (35 g) z piperazyną (29 g) i następną redukcję 1,4-bis-(2'-cyjanopetylo)-piperazyny w obecności niklu Raney'a.

Przykład VII. 25,6 g 1,4-bis-(4'-aminopentylo)-piperazyny, 99 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 1 cm<sup>3</sup> kwasu solnego (d = 1,19) ogrzewa się mieszając w ciągu 4 godzin do temperatury 150°C. Po oziębieniu mieszaninę zadaje się 300 cm<sup>3</sup> chloroformu i 200 cm<sup>3</sup> 3,5%-ego kwasu solnego. Miesza się, a następnie dekantuje. Warstwę wodną kwasu solnego alkalizuje się 80 cm<sup>3</sup> roztworu wodorotlenku sodowego (d = 1,33). Uwolnioną zasadę organiczną ekstrahuje się 400 cm<sup>3</sup> chloroformu. Chloroform oddestylowuje się, po czym pozostałość

rozpuszcza się w 1500 cm<sup>3</sup> toluenu ogrzanego do wrzenia.

100 cm<sup>3</sup> toluenu oddestylowuje się w celu azeotropowego usunięcia małej ilości wody, po czym dodaje się 5 g węgla odbarwiającego i sący na gorąco. Produkt, który wydziela się przy oziębianiu, przekrystalizowany w 500 cm<sup>3</sup> acetonitrylu daje 12,9 g mieszaniny formy A i B 1,4-bis-(7''-chloro-4''-chinolilo)-4'-aminopentylo - piperazyny, o temperaturze topnienia 160–162°C.

Przykład VIII. Postępując, jak w przykładzie II, lecz wychodząc z 32 g 1,4-bis-(2'-aminopropilo)-piperazyny, 63,4 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 215 g krystalicznego fenolu i 0,15 g chlorku amonowego otrzymuje się 34 g 1,4-bis-(7''-chloro-4''-chinolilo)-2'-aminopropilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia około 260°C.

106 g oksymu chloroacetonu, wytworzonego według R. Scholl'a i G. Matthaiopoulos'a Ber. 29 1552 (1896) dodaje się do 43 g bezwodnej piperazyny w etanolu. W ten sposób otrzymuje się 47 g 1,4-bis-(2'-izonitrozopropilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 286–287°C. Przez redukcję w obecności niklu Raney'a wyosabia się 40 g 1,4-bis-(2'-aminopropilo)-piperazyny w postaci oleju wrzącego w temperaturze 100°C pod ciśnieniem 0,2 mm Hg.

Przykład IX. Postępując, jak w przykładzie II, lecz wychodząc z 12 g 1,4-bis-(5'-aminopentylo)-piperazyny, 18,6 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 52 g krystalicznego fenolu i 0,2 g chlorku amonowego otrzymuje się 22,2 g produktu, który po przekrystalizowaniu w 100 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu daje 18,9 g 1,4-bis-(7''-chloro-4''-chinolilo)-5'-aminopentylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 160–162°C.

Do 185 g ftalimidu potasowego dodaje się 685 g 1,5-dwubromopentanu. Otrzymuje się w ten sposób 155 g N-(5'-bromopentylo)-ftalimidu, które kondensuje się z 22,5 g bezwodnej piperazyny. Otrzymałą 1,4-bis-(5'-ftalimidopentylo)-piperazynę (42 g), o temperaturze topnienia 158–159°C po przekrystalizowaniu w etanolu hydrolizuje się za pomocą 130 cm<sup>3</sup> stężonego kwasu solnego (d = 1,19). W ten sposób otrzymuje się 13 g 1,4-bis-(5'-aminopentylo)-piperazyny, stosowanej jak substancję wyjściową w powyższym przykładzie.

Przykład X. W ciągu 24 godzin ogrzewa się do temperatury 125°C mieszaninę 1,268 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 820 g 1,4-bis-(4'-aminopentylo)-piperazyny i 1,203 g fenolu. Otrzymany lepki olej wlewa się w temperaturze około 80°C do roztworu 2,55 litrów 10 n NaOH i 8 litrów wody destylowanej. Surową wydzieloną zasadę ekstrahuje się 12 litrami chloroformu w całości. Wyciąg chloroformowy przemywa się 2 razy po 12 litrów wody destylowanej w całości, po czym suszy nad 300 g bezwodnego siarczanu sodowego. Odpędza się chloroform na łaźni wodnej, ekstrakt roztwarza w 20 litrach chlorku metylenu i chromatografuje otrzy-

many roztwór na 20 kg tlenku glinowego w kolumnie o średnicy 16 cm i wysokości 160 cm. Następnie eluuje się 50 litrami chlorku metylenu. Rozpuszczalnik eluatu odpędza się na łaźni wodnej. Otrzymany suchy produkt waży 1.065 g. Można też go zmieszać z 1.200 cm<sup>3</sup> wrzącego ketonu metylowoetylowego w celu rozpuszczenia i odstawić otrzymany roztwór na okres 16 godzin do zestalenia. Odsącza się, przemywa na filtrze za pomocą 1.200 cm<sup>3</sup> ketonu metylowoetylowego i suszy w ciągu 16 godzin w temperaturze 40°C pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymuje się 575 g produktu o temperaturze topnienia 160—162°C.

Produkt powyższy rozpuszcza się w temperaturze wrzenia w mieszaninie 2 litrów etanolu i 875 cm<sup>3</sup> wody destylowanej, dodaje 30 g węgla odbarwiającego, sączy na gorąco, po czym odstawia do ochłodzenia bez mieszania, w temperaturze normalnej.

Po 16 godzinach odsącza się i przemywa mieszaniną 2100 cm<sup>3</sup> etanolu i 900 cm<sup>3</sup> wody destylowanej. Wilgotny placek umieszcza się w kolbie 6-cio litrowej, trójszyjnej z 4 litrami toluenu. Preparat odwadnia się całkowicie przez oddestylowanie 2 litrów toluenu. Roztwór toluenowy mieszając oziębia się, produkt krystalizuje. Odsącza się go, przemywa 400 cm<sup>3</sup> toluenu. Otrzymuje się 516 g produktu niesuszonego.

Produkt ten rozpuszcza się w 8 litrach ketonu metylowoetylowego, o temperaturze wrzenia, dodaje 30 g węgla odbarwiającego, sączy na gorąco i odstawia do oziębienia w lodówce. Po 16 godzinach stania osad odsącza się, i przemywa 600 cm<sup>3</sup> metyloetyloketonu. Otrzymuje się 324 g produktu niesuszonego (próbka po wysuszeniu ma temperaturę topnienia 170—172°C).

Powyższy otrzymany produkt nie suszony ekstrahuje się 4500 cm<sup>3</sup> ketonu metylowoetylowego, o temperaturze wrzenia, nierozpuszczalne substancje odsącza na gorąco i przemywa 200 cm<sup>3</sup> ketonu metylowoetylowego. Suszy się w ciągu 16 godzin w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymuje się 54 g 1,4-bis-/(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentylo/piperazyny (forma B), o temperaturze topnienia 184—186°C.

Przesącz oziębia się, miesza w ciągu 48 godzin w temperaturze normalnej, sączy, przemywa 600 cm<sup>3</sup> ketonu metylowoetylowego i suszy w ciągu 20 godzin w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg). Otrzymuje się 149 g 1,4-bis-/(7"-chloro-4"-chinolilo)-4' - aminopentylo/-piperazyny (forma A), o temperaturze topnienia 174—176°C.

Po zagęszczeniu ługów macierzystych otrzymuje się ponadto 32 g 1,4-bis-/(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentylo/-piperazyny (forma A), o temperaturze topnienia 174—176°C.

Przykład XI. Mieszaninę 20 g 1,4-bis-(5'-aminoheksylo)-piperazyny, 45 g chlorowodorku 7-chloro-4-fenoksychinolinylu i 50 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu ogrzewa się w ciągu 17 godzin do temperatury 140°C.

Produkt reakcji wlewa się do roztworu 50 cm<sup>3</sup> 10 n NaOH w 500 cm<sup>3</sup> wody, po czym wytrząsa mieszaninę z 900 cm<sup>3</sup> chlorku metylenu. Warstwę organiczną dekantuje się. Otrzymany roztwór zadaje się 49 g kwasu metanosulfonowego rozcieńczonego 400 cm<sup>3</sup> wody. Miesza się i dekantuje. Warstwę wodną oddziela się, po czym alkalizuje 50 cm<sup>3</sup> 10 n NaOH rozcieńczonymi 45 cm<sup>3</sup> wody destylowanej i na koniec ekstrahuje dwukrotnie 500 cm<sup>3</sup> chloroformu w całości. Połączone wyciągi chloroformowe chromatografuje się w kolumnie zawierającej 500 g tlenku glinowego i eluuje 800 cm<sup>3</sup> chloroformu.

Eluaty odparowuje się do sucha na łaźni parowej. Otrzymaną pozostałość oleistą rozpuszcza się w 10 cm<sup>3</sup> wrzącego etanolu. Następnie dodaje się 80 cm<sup>3</sup> acetonitrylu. Po 16 godzinach oziębiania w lodówce odsącza się wytrącony osad alkaliczny. Produkt ten odwadnia się przez destylację azeotropową z toluenem, przy czym objętość końcowa wynosi 150 cm<sup>3</sup>. Odstawia się na 16 godzin do lodówki i odsącza otrzymany osad krystaliczny, który suszy się w ciągu 16 godzin w temperaturze 20°C pod próżnią (0,2 mm Hg).

Otrzymuje się 6 g 1,4-bis-/(7"-chloro-4"-chinolilo)-5'-aminoheksylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 184—186°C.

1,4-bis-(5'-aminoheksylo)-piperazyny (20 g) stanowiącą substancję wyjściową otrzymuje się przez redukcję platyną Adams'a 1,4-bis-(5'-izonitroheksylo)-piperazyny o temperaturze 177° (22,5 g), przy czym tę ostatnią wytwarza się działaniem chlorowodorku hydroksylaminy (41 g) na 1,4-bis-(5'-ketoheksylo)-piperazynę. Ten ostatni związek otrzymuje się przez kondensację 12,7 g piperazyny z 56 g 6-bromo-2-heksanonu wytworzonego według Anderson'a et coll. Am. Soc. 68, 1294 (1946).

Wyjściową 4-fenoksy-7-chlorochinolinę wytwarza się według A. Surrey'a i R. Cutler'a Am. Soc. 73, 2623 (1951).

Przykład XII. Mieszaninę 45 g 1,4-bis-(3'-amino-2',2'-dwumetylopropylo)-piperazyny, 300 g fenolu, 79 g 4,7-dwuchlorochinolinylu i 2 g chlorku amonowego ogrzewa się w ciągu 4 godzin do 180°C.

Otrzymany gęsty olej, oziębiony do temperatury około 80°C wlewa się do roztworu 500 cm<sup>3</sup> 10 n NaOH i 1450 cm<sup>3</sup> wody destylowanej. Wydzielony zasadowy produkt ekstrahuje się 2 razy, używając w całości 2 litry chlorku metylenu. Połączone wyciągi przemywa się najpierw roztworem 100 cm<sup>3</sup> 10 n NaOH w 1000 cm<sup>3</sup> wody destylowanej, a następnie 1000 cm<sup>3</sup> wody destylowanej. Otrzymany roztwór miesza się z 77 kwasu metanosulfonowego w 720 cm<sup>3</sup> wody destylowanej. Dekantuje się. Do warstwy wodnej dodaje się 20 g węgla odbarwiającego i przesącza ją. Przesącz alkalizuje się roztworem 90 cm<sup>3</sup> 10 n NaOH w 50 cm<sup>3</sup> wody destylowanej. Wytrąconą surową zasadę odsącza się, przemywa na filtrze 100 cm<sup>3</sup> metanolu, a następnie rozpuszcza w temperaturze wrzenia w 70 cm<sup>3</sup> chloroformu. Przez dodanie 250 cm<sup>3</sup> octanu etylowego wykrystalizowuje zasada. Po oziębieniu od-

sacza się ją, przemywa na filtrze octanem etylu i suszy w temperaturze 70°C pod próżnią (0,2 mm Hg) w ciągu 16 godzin.

Otrzymuje się 24,5 g 1,4-bis-(7"-chloro-4"-chinolilo) - 3'-amino - 2',2'-dwumetylopropylo/-piperazyny, o temperaturze topnienia 252°C.

202 g 1,4-bis-(3'-amino-2',2'-dwumetylopropylo)-piperazyny stanowiącej substancję wyjściową w tym przykładzie otrzymuje się przez redukcję platyną Adams'a 236 g 1,4-bis-(3'-izonitrozo-2',2'-dwumetylopropylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 162—163°C. Ten ostatni produkt otrzymuje się przez syntezę z 244 g 1,4-bis-(2'-formylo-2'-metylopropylo)-piperazyny, topniejącej w temperaturze 98—99°C, którą to otrzymuje się przez reakcję Mannich'a z 260 g izobutyloaldehydu, 225 g formolu i 129 piperazyny.

Przykład XIII. W ciągu 4 godzin ogrzewa się do temperatury 180°C mieszaninę 34 g 1,4-bis-(3'-aminopropylo)-2,5-dwumetylopiperazyny, 59 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 165 g fenolu i 0,6 g chloru amonowego. Otrzymany gęsty olej o temperaturze około 80°C wlewa się do zimnego roztworu 350 cm<sup>3</sup> 10 n NaOH i 1500 cm<sup>3</sup> wody destylowanej. Zasada, która wydziela się z początku w postaci oleju, powoli w trakcie mieszania krystalizuje. Otrzymany krystaliczny osad po 16 godzinach mieszania w temperaturze 20°C odsąca się, przemywa na filtrze w całości 2500 cm<sup>3</sup> wody destylowanej, po czym suszy w ciągu 5 godzin w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg).

Suchą surową zasadę rozpuszcza się w 500 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu, doprowadzając temperaturę do 120°C, dodaje się 2 g węgla odbarwiającego i sący na gorąco. Z przesączu, przy oziębieniu krystalizuje zasada. Odsąca się ją i przemywa w całości 100 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu. Zasadę przekrystalizowuje się ponownie w 400 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu.

Odsąca się ją, przemywa w całości 100 cm<sup>3</sup> dwumetyloformamidu, po czym suszy w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) w ciągu 60 godzin.

Otrzymuje się 53 g 1,4-bis-(7"-chloro-4"-chinolilo) - 3'-aminopropylo) - 2,5-dwumetylopiperazyny, o temperaturze topnienia 242—243°C.

54,5 g 1,4-bis-(3'-aminopropylo)-2,5-dwumetylopiperazyny (temperatura topnienia 69—71°C, temperatura wrzenia 145—146°C przy 0,1 mm Hg), stanowiące substancję wyjściową otrzymuje się z 79 g 1,4 - bis-(2'-cyanoetylo)-2,5-dwumetylopiperazyny, o temperaturze topnienia 146—147°C, którą wytwarza się przez kondensację 53,5 g akrylonitrylu z 57,5 g trans 2,5-dwumetylopiperazyny.

Przykład XIV. W ciągu 4 godzin ogrzewa się do 180°C mieszaninę 23 g 1,4-bis-(3'-aminopropylo)-2-metylopiperazyny, 39,6 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 110 g fenolu i 0,4 chloru amonowego.

Operację prowadzi się tak jak w przykładzie poprzednim, w celu otrzymania 17,1 g 1,4-bis-(7"-chloro - 4"-chinolilo)-3'-aminopropylo/-2-metylopiperazyny, o temperaturze topnienia 184—185°C.

1,4-bis-(3'-aminopropylo)-2-metylopiperazyna stosowana w tym przykładzie jest olejem wrzącym w temperaturze 110—112°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. 27 g tego produktu otrzymuje się z 40 g 1,4-bis-(2'-cyanoetylo) - 2-metylopiperazyny, którą z kolei wytwarza się przez kondensację 21,2 g akrylonitrylu z 20 g 2-metylopiperazyny.

Przykład XV. W ciągu 20 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę 4,6 g/(5'-piperazyno - 2'-pentylo) - acetylo/-4-amino-7-chloro-chinoliny i 2,5 g trójetyloaminy w 100 cm<sup>3</sup> bezwodnego toluenu. Po oziębieniu do temperatury otoczenia, dodaje się 100 cm<sup>3</sup> 2 n HCl i miesza w ciągu 10 minut. Warstwę toluenową dekantuje się. Kwaśną fazę wodną alkalicznie się za pomocą 70 cm<sup>3</sup> 4 n NaOH i ekstrahuje 350 cm<sup>3</sup> chloru metylenu. Fazę organiczną dekantuje się i przemywa wodą destylowaną. Po drugiej dekantacji fazę organiczną suszy się nad węglanem potasowym. Po odparowaniu rozpuszczalnika, pozostałość w ilości 7,2 g roztwarza się w 120 cm<sup>3</sup> chloru metylenu. Roztwór ten oczyszcza się za pomocą chromatografii w kolumnie o 300 g tlenku glinowego. Po elucji chlorkiem metylenu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 5 g 1,4-bis-[(7" - chloro-4"-chinolilo) - acetylo-4'-aminopentylo]-piperazyny, której szczawien po przekrystalizowaniu w metanolu topnieje w temperaturze 241—243°, a bromowodorek po przekrystalizowaniu w acetonie na temperaturę około 255°.

2,6 g bromowodoru 1,4-bis-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-acetylo-4'-aminopentylo]-piperazyny rozpuszcza się w roztworze składającym się z 200 cm<sup>3</sup> glikolu etylenowego, 20 cm<sup>3</sup> wody destylowanej i 4 g 85%-ego wodorotlenku potasowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin, po czym wlewa ją do 2 litrów zimnej wody. Kłaczkową masę dekantuje się, odsąca i przemywa wodą. Substancję stałą rozpuszcza się w mieszaninie 100 cm<sup>3</sup> etanolu i 600 cm<sup>3</sup> benzenu. Po odparowaniu rozpuszczalników, z początku pod zwykłym ciśnieniem, a po tym pod zmniejszonym (20 mm Hg), otrzymuje się 1 g produktu żywcowego, który rozpuszcza się w 40 cm<sup>3</sup> chloru metylenu. Otrzymany roztwór chromatografuje się w kolumnie 30 g tlenku glinowego. Po elucji chlorkiem metylenu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 0,4 g 1,4-bis-(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentylo/-piperazyny w postaci A, która po przekrystalizowaniu w acetonie ma temperaturę topnienia 174°C.

32 g/(5'-piperazyno-2'-pentylo)-acetylo/-4-amino-7-chlorochinoliny, której bromowodorek ma temperaturę topnienia 248—250°C, wytwarza się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną w ciągu 9 godzin, mieszaniny 38,5 g/(5'-metanosulfonyloksy-2'-pentylo)-acetylo/-4-amino-7-chlorochinoliny i 43 g piperazyny w 200 cm<sup>3</sup> bezwodnego toluenu.

/(5' - metanosulfonyloksy - 2'-pentylo)-acetylo/-4-amino-7-chlorochinoliny (38,5 g) wytwarza się przez poddanie reakcji w 350 cm<sup>3</sup> benzenu, w obecności 10,1 g trójetyloaminy, 11,5 g metanosulfochloru z 30,6 g/(5'-hydroksy-2'-pentylo)-acetylo/-

-4-amino-7-chlorochinoliny, przy czym tę ostatnią otrzymuje się działaniem 108 cm<sup>3</sup> 11,7 n roztworu alkoholowego wodorotlenku potasowego na 43,5 g / (5'-acetoksy-2'-pentylo)-acetylo/-4-amino -7-chloro chinoliny, wytworzonej działaniem 1800 cm<sup>3</sup> wrzącego bezwodnika kwasu octowego na 38,2 g (5'-hydroksy-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinoliny.

Przykład XVI. W ciągu 10 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną mieszaninę 5,6 g trójetyloaminy, 22,1 g / (5'-metanosulfonyloksy-2'-pentylo)-acetylo/-4-amino-7-chlorochinoliny i 18,7 g (5'-piperazyno-2'-pentylo) - 4-amino - 7-chlorochinoliny w 400 cm<sup>3</sup> etanolu. Rozpuszczalnik odparowuje się, pozostałość roztwarza w 100 cm<sup>3</sup> 4 n NaOH, po czym ekstrahuje się 200 cm<sup>3</sup> chlorku metylenu. Warstwę organiczną dekantuje się i odparowuje rozpuszczalnik. W ten sposób otrzymuje się 47 g 1-[(7''-chloro-4''-chinolilo)-acetylo-4-aminopentylo]-4 - [(7''-chloro-4''-chinolilo) - 4'-aminopentylo]-piperazyny, którą rozpuszcza się w mieszaninie zawierającej 300 cm<sup>3</sup> glikolu etylenowego, 30 cm<sup>3</sup> wody i 31,5 g 85%-ego wodorotlenku potasowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin, po czym, wlewa się ją do 3 litrów zimnej wody destylowanej. Osadza się masa kłaczkowata. Dekantuje się roztwór z nad tej masy i przemywa pozostałość wodą. Otrzymany tym sposobem żywcowaty produkt rozpuszcza się w mieszaninie 500 cm<sup>3</sup> etanolu i 1000 cm<sup>3</sup> benzenu. Po oddestylowaniu rozpuszczalników z początku pod zwykłym ciśnieniem, a następnie pod zmniejszonym (20 mm Hg) pozostaje 36 g substancji żywcowatej, która krystalizuje w 150 cm<sup>3</sup> acetonu. Po odsączeniu i przemyciu otrzymuje się 21,4 g surowej 1,4-bis-[(7''-chloro - 4''-chinolilo)-4'-aminopentylo] - piperazyny, o temperaturze topnienia około 135°C, stanowiącej mieszaninę dwóch izomerów formy A i formy B.

Wyjściową (5'-piperazyno-2'-pentylo) - 4-amino-7-chlorochinolinę wytwarza się w sposób podany w przykładzie III.

Przykład XVII. W ciągu 24 godzin ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną, w trakcie mechanicznego mieszania, mieszaninę 241 g (2'-chloroetylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 2000 cm<sup>3</sup> etanolu, 38,6 g bezwodnej piperazyny, 150 g jodku sodowego i 101 g bezwodnej trójetyloaminy.

Po oziębieniu osad odsącza się i przemywa 100 cm<sup>3</sup> etanolu, następnie 1000 cm<sup>3</sup> wody destylowanej, a w końcu 100 cm<sup>3</sup> etanolu.

Otrzymany produkt nie suszony rozpuszcza się w roztworze 100 g kwasu metanosulfonowego w 1 litrze wody destylowanej, dodaje 20 g węgla odbarwiającego i przesącza. Z przesączu wytrąca się zasadę przez dodanie w trakcie mieszania roztworu 110 cm<sup>3</sup> 10 n NaOH w 100 cm<sup>3</sup> wody destylowanej. Odsącza się ją, przemywa w całości 800 cm<sup>3</sup> wody destylowanej, a następnie 300 cm<sup>3</sup> etanolu. Suszy się w ciągu 16 godzin w temperaturze 60°C (0,2 mm Hg). Otrzymuje się 85 g 1,4-bis-[(7''-chloro-4''-chinolilo)-2'-aminoetylo] - piperazyny, o temperaturze topnienia 270–271°C.

Wyjściową (2'-chloroetylo) - 4-amino - 7-chlorochinolinę wytwarza się według R. Elderfield'a, Am. Soc. 68, 1251 (1946).

Przykład XVIII. W ciągu 14 godzin ogrzewa się do temperatury 95°C mieszaninę, zawierającą 16,7 g / (5'-metanosulfonyloksy-2'-pentylo)-acetylo/-4-amino-7-chlorochinoliny, 2,15 g bezwodnej piperazyny i 5 g trójetyloaminy w 100 cm<sup>3</sup> sulfo-tlenku metylu. Mieszaninę reakcyjną wlewa się następnie do 1000 cm<sup>3</sup> zimnej wody destylowanej i ekstrahuje 1000 cm<sup>3</sup> chlorku metylenu. Warstwę organiczną zadaje się 10 g węgla odbarwiającego, przesącza i suszy nad siarczanem sodowym. Rozpuszczalnik odpędza się najpierw pod zwykłym ciśnieniem, a następnie pod zmniejszonym (20 mm Hg). Pozostałość o wadze 14 g roztwarza się w 250 cm<sup>3</sup> chlorku metylenu. Roztwór ten chromatografuje się w kolumnie o wysokości 25 cm, zawierającej 420 g tlenku glinowego. Po eluacji za pomocą 3 litrów chlorku metylenu odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 9,8 g pozostałości oleistej, którą rozpuszcza się w 200 cm<sup>3</sup> metanolu. Po potraktowaniu tego roztworu 0,2 g węgla odbarwiającego, przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) otrzymuje się 8,6 g surowej 1,4-[(7''-chloro - 4''-chinolilo) - acetylo]-4'-aminopentylo]-piperazyny, którą oczyszcza się następująco:

8,6 g surowego produktu rozpuszcza się w 80 cm<sup>3</sup> metanolu. Po przesączeniu otrzymanego roztworu dodaje się 2,32 g kwasu szczawowego w 30 cm<sup>3</sup> metanolu. Po wytrząśnięciu krystalizuje substancja stała. Odsącza się ją i suszy. Otrzymuje się 9,3 g szczawianu 1,4-bis-[(7''-chloro-4''-chinolilo)-acetylo]-4-amino-pentylo]-piperazyny, o temperaturze topnienia 241°C.

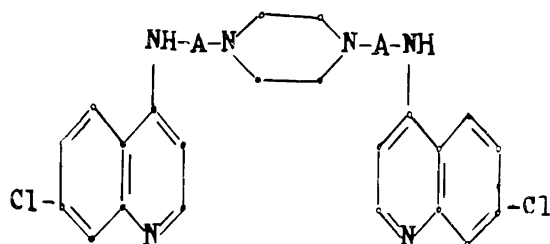
Odacetylowanie przeprowadza się w sposób opisany w przykładzie XV w przypadku bromowodoru. Otrzymuje się w ten sposób 1,4-bis-[(7''-chloro - 4''-chinolilo)-4' - aminopentylo]-piperazynę, formę A o temperaturze topnienia 174°C.

#### Zastrzeżenie patentowe

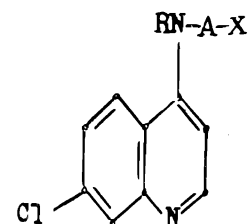
Sposób wytwarzania pochodnych piperazyny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza dwuwartościowy, węglowodorowy łańcuch alifatyczny, prosty lub rozgałęziony, zawierający 2–6 atomów węgla, przy czym pierścień piperazynowy może być podstawiony jedną lub kilkoma grupami alkilowymi, zawierającymi 1–4 atomów węgla, **znamienny tym, że** poddaje się reakcji 1,4-bis-(aminoalkilo)-piperazynę o wzorze ogólnym 4, w którym A ma znaczenie podane powyżej, ze związkiem o wzorze 5, w którym Y oznacza atom chlorku lub rodnik fenoksyłowy, albo działa się piperazyną na związek o wzorze ogólnym 6, w którym A ma znaczenie podane poprzednio, X oznacza resztę zdolnego do reakcji estru, a R oznacza atom wodoru lub ugrupowanie zabezpieczające grupę aminową, łatwe do późniejszego usunięcia, albo pod-

daje się reakcji związek o wzorze 7 z chinoliną o wzorze 6, w którym A i X mają znaczenie podane poprzednio, a R oznacza atom wodoru lub rodnik zabezpieczający grupę aminową, łatwą do późniejszego usunięcia, po czym ewentualnie od-

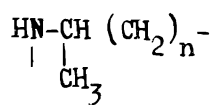
dziela się optycznie nieczynne odmiany stereoizomeryczne, jeżeli łańcuch A zawiera atom węgla asymetrycznego i jeżeli to jest pożądane, otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sole addycyjne.



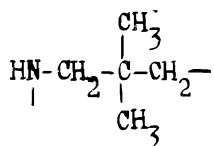
WZOR 1



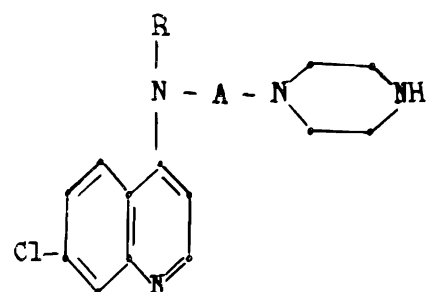
WZOR 6



WZOR 2



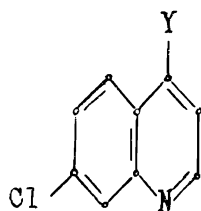
WZOR 3



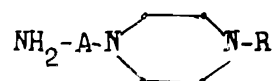
WZOR 7



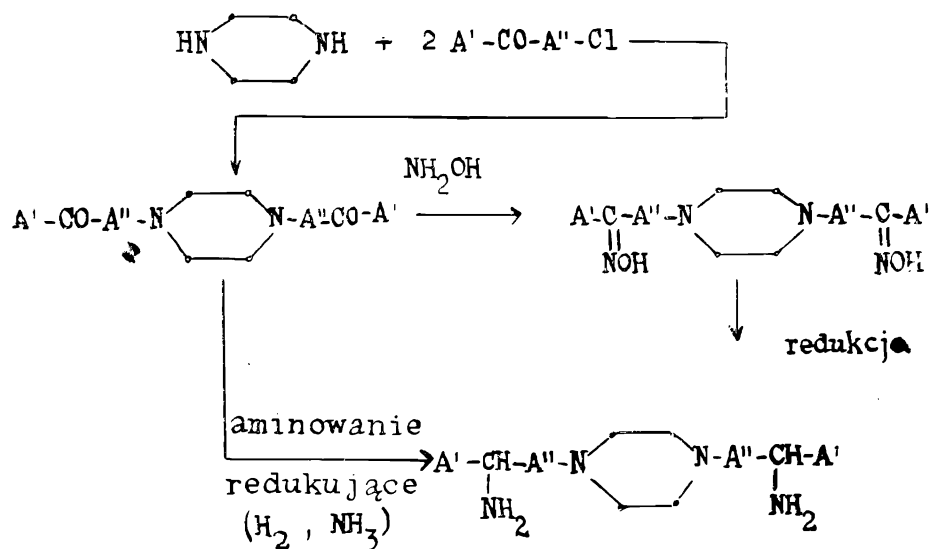
WZOR 4



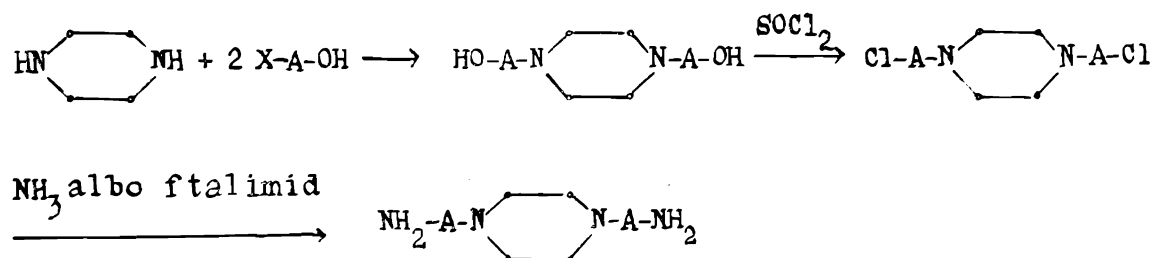
WZOR 5



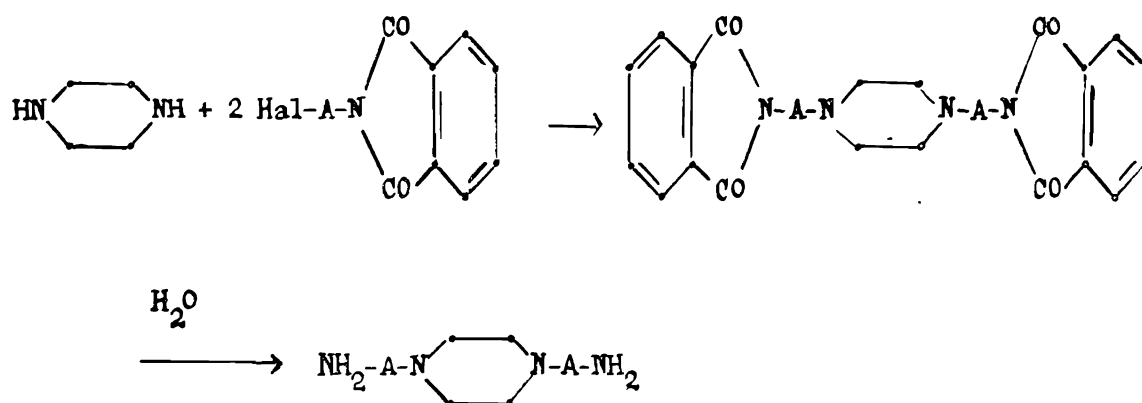
WZOR 8



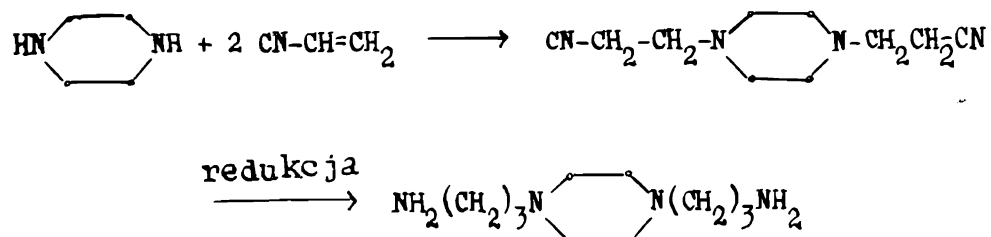
Schemat I



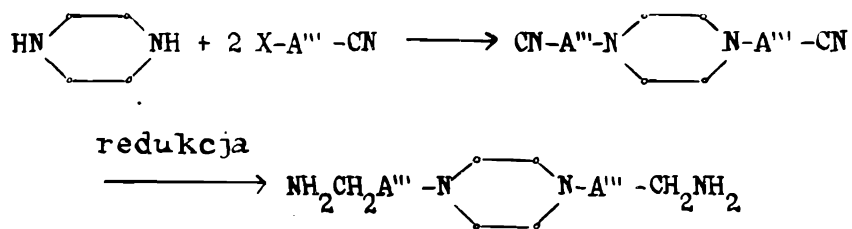
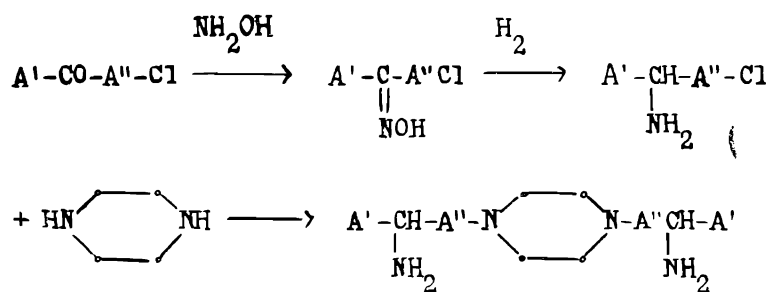
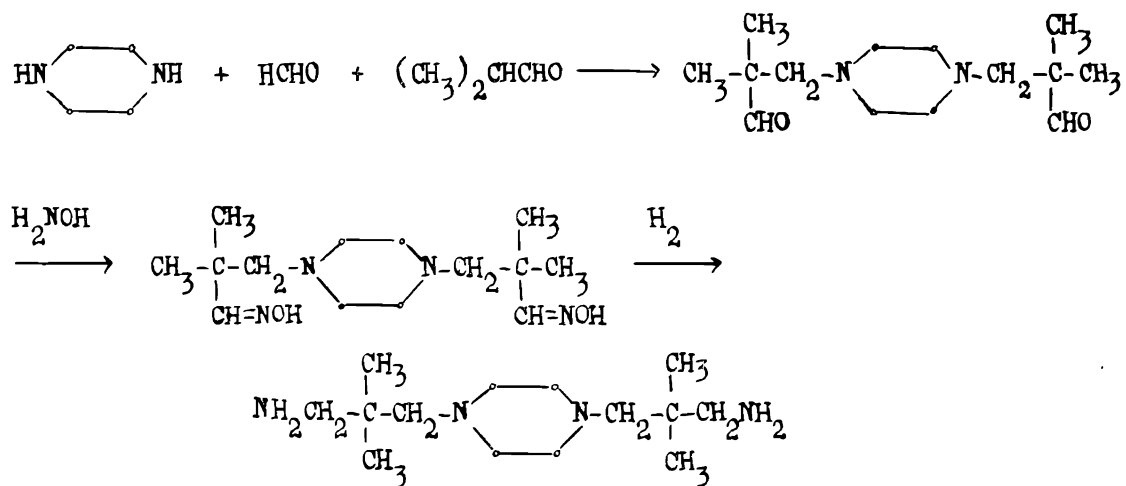
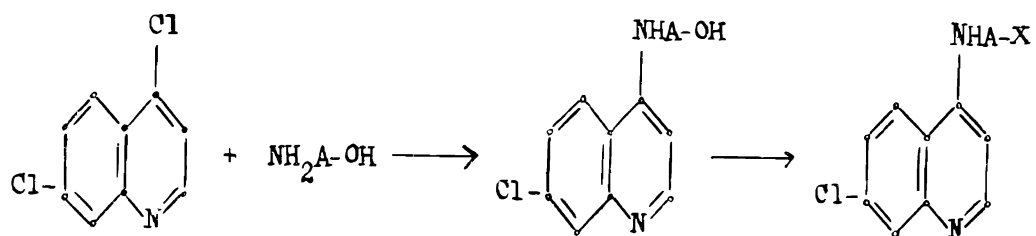
Schemat II

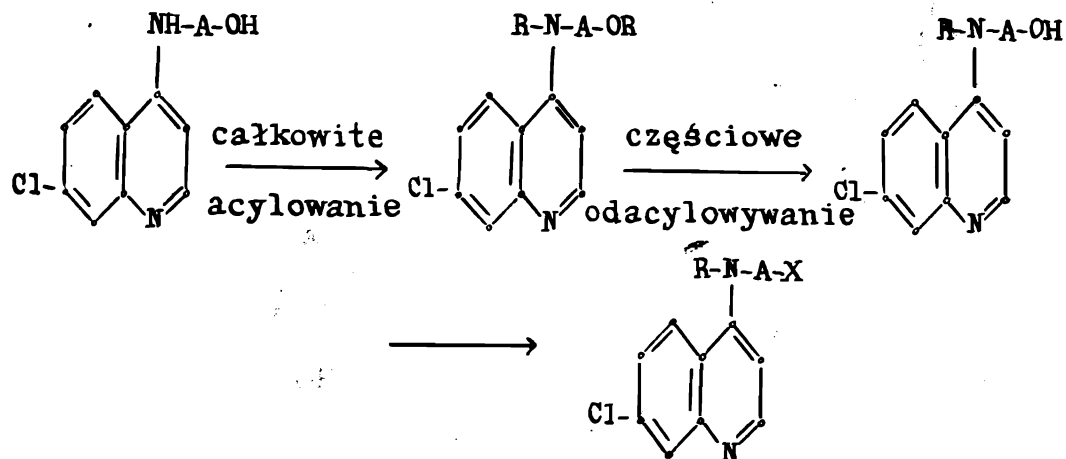


Schemat III

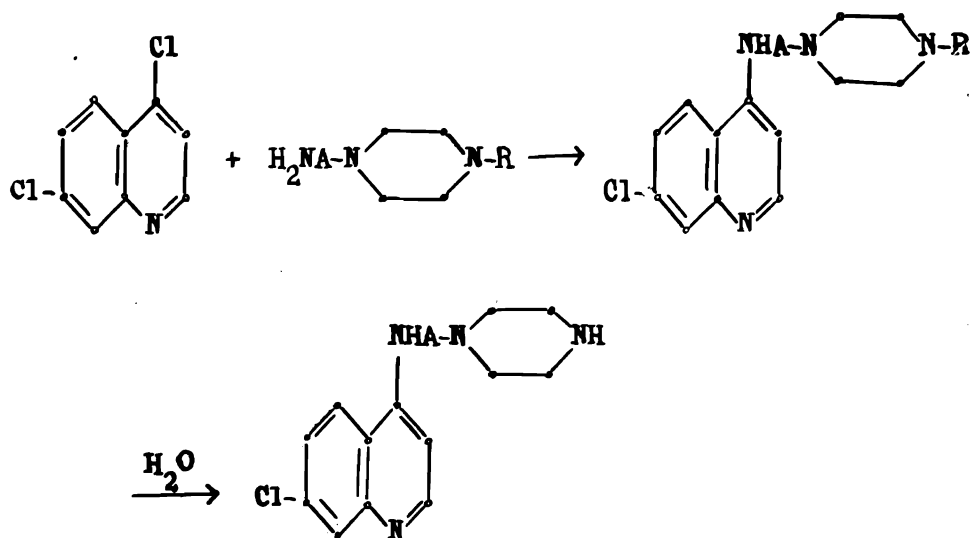


Schemat IV

Schemat VSchemat VISchemat VIISchemat VIII



Schemat IX



Schemat X

Dokonano jednej poprawki

