



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 21.V.1962 (P 98 900)

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 10.IV.1965

Kl. 42 p, 1/10

MKP C 07 d 33/52

MS

UKD

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-aminochinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-aminochinoliny o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza alifatyczny rodnik węglowodorowy, dwuwartościowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 2—6 atomów węgla, Z oznacza rodnik heterocykliczny, aromatyczny, w którym heteroatomami jest jeden lub dwa atomy azotu, ewentualnie podstawiony jednym lub kilku podstawnikami z grupy obejmującej atomy chlorowca, rodniki alkilowe, alkoksylowe, alki-
lotio, alkanosulfonylowe, dwualkilosulfonylowe, aminowy, alkaniloaminowy, nitrowy, cyjanowy, trójfluorometylowy, fenyłowy, fenyloaminowy, podstawiony w rdzeniu fenyłowym rodnik fenyłowy i fenyloaminowy, przy czym podstawnikami w rdzeniu fenyłowym są atomy chlorowca lub rodniki alkilowe, a rodniki alkilowe lub alkanilo-
we wszystkich poprzednich podstawników mają najwyżej 3 atomy węgla, R₁ oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy, alkoksylowy, alki-
lotio, alkanosulfonyłowy, dwualkilosulfamylowy, amino-
wy, alkaniloaminowy, nitrowy, cyjanowy lub trój-
fluorometyłowy w położeniu 5, 6, 7 lub 8 rdzenia chinolinowego, przy czym alkile i alkanole w tych rodnikach mają najwyżej 3 atomy węgla, R₂ ozna-
cza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy, fenyłowy lub rodnik fenyłowy podstawiony at-
mem chlorowca lub alkilem w położeniu 2 lub 3
rdzenia chinolinowego, przy czym alkile tych rod-
ników mają najwyżej 3 atomy węgla, n = 2 lub 3,

2

a rdzeń heterocykliczny o wzorze 2 może być pod-
stawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowy-
mi o 1—4 atomach węgla lub jednym albo kilkoma
rodnikami fenyłowymi.

Należy zaznaczyć, że jeśli rodnik A zawiera je-
den atom węgla niesymetrycznego odpowiednie
związki mogą występować w trzech postaciach ste-
reoizomerycznych: jako dwie postacie optycznie
czynne i jedna racemiczna. Wytwarzanie tych róż-
nych postaci tego samego związku jest również
objęte zakazem wynalazku.

Rodnik Z może przedstawiać szczególnie rodnik
o wzorze 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane
znaczenie.

Związki o wzorze 1 można wytwarzać w nastę-
pujący sposób: przez kondensację związku o wzo-
rze 4 ze związkiem o wzorze 5, przy czym A, R₁, R₂,
Z i n mają wyżej podane znaczenie, rdzeń hetero-
cykliczny o wzorze 2 został wyżej zdefiniowany,
a X_a oznacza atom chloru lub rodnik fenoksylowy.

Reakcję można prowadzić w rozpuszczalniku lub
bez rozpuszczalnika, w obecności lub bez czynnika
kondensującego. Korzystnie reakcję prowadzi się
ogrzewając do temperatury 150—250°C w obecności
rozpuszczalnika organicznego, w wysokiej tempe-
raturze wrzenia takiego jak fenol. Przez kondensa-
cję związku o wzorze Z—X_b, w którym X_b ozna-
cza atom chlorowca, rodnik fenoksylowy, resztę estru
siarkowego lub resztę estru sulfonowego taką jak
metanosulfonyloksylowa, benzenosulfonyloksylowa,

para — toluenosulfonyloksylowa, a Z ma wyżej podane znaczenie ze związkiem o wzorze 6, w którym R_1 , R_2 A i n mają wyżej podane znaczenie, a rdzeń o wzorze 2 został wyżej zdefiniowany.

Jeśli X_b oznacza atom chlorowca lub resztę estru siarkowego lub sulfonowego, reakcję prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku organicznym z grupy węglowodorów aromatycznych lub ketonów, w obecności czynnika kondensującego z grupy pochodnych metali alkalicznych lub trzeciorzędowych amin. Korzystnie stosuje się temperaturę wrzenia rozpuszczalnika.

Jeśli X_b oznacza rodnik fenoksyłowy, reakcję prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglowodory aromatyczne (na przykład ksylen) lub amid (na przykład dwumetyloformamid), korzystnie w temperaturze 120—200°C.

Związki o wzorze 6 można wytwarzać przez reakcję związku o wzorze 4 z 1-aminoalkilo-4-alkoksykarbonylopiperazyną i następnie usunięcie grupy alkoksykarbonyłowej z otrzymanego produktu.

Zamiast tego dwustopniowego postępowania można, jeżeli związek o wzorze 1 jest typu przedstawionego wzorem 7, w którym grupy R_1 są takie same i grupy R_2 są takie same, można działać wprost co najmniej dwoma cząsteczkami związku o wzorze 4 na związek o wzorze 8, w którym A i n mają wyżej podane znaczenie, a rdzeń o wzorze 2 zdefiniowano wyżej. Przez kondensację związku o wzorze 9, w którym Z i n mają wyżej podane znaczenie ze związkiem o wzorze 10, w którym R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkanoilowy lub benzylowy, X_c oznacza atom chloru, resztę estru siarkowego lub resztę estru sulfonowego, taką jak metanosulfonyloksylowa, benzenosulfonyloksylowa lub para-toluenosulfonyloksylowa, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie. Kondensację prowadzi się korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, na przykład w alkoholu, węglowodorze aromatycznym lub w ketonie, w obecności czynnika kondensującego, takiego jak na przykład trzeciorzędowa amina, w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika. Po zakończeniu kondensacji usuwa się grupę R w znany sposób.

Przez redukcję pochodnej 4-aminochinoliny, o wzorze ogólnym 11, w którym R_1 , R_2 , Z i n mają wyżej podane znaczenie, rdzeń o wzorze 2 zdefiniowano również wyżej, a B oznacza rodnik o wzorze $—CO—A'—$ lub $—A'—CO—$, w którym A' oznacza rodnik węglowodorowy alifatyczny, dwuwartościowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający 1—5 atomów węgla, przy czym rodnik $—CH_2—A'—$ lub $—A'CH_2—$ jest identyczny z $—A'—$.

Redukcję prowadzi się korzystnie za pomocą wodoru litowo-glinowego w temperaturze otoczenia lub przy lekkim ogrzewaniu, na przykład do temperatury 20—40°C, w obecności lub bez rozpuszczalnika organicznego, takiego jak aromatyczny węglowodór (ksylen), podstawiony amid (dwumetyloformamid) lub eter (tetrahydrofuran).

Pochodne o wzorze 11 można otrzymywać w znany sposób, na przykład pochodne, w których B oznacza rodnik $—CO—A'—$ wytwarza się przez re-

akcję chlorku kwasu karboksylowego, o wzorze ogólnym 12, z 4-aminochinoliną o wzorze 13, a pochodne w których B oznacza rodnik $—A'CO—$ przez działanie chlorkiem kwasu karboksylowego, o wzorze 14 na związek heterocykliczny o wzorze 9, przy czym we wzorach 12, 13, 14 i 9 symbole A', Z, R_1 , R_2 i n mają wyżej podane znaczenie, a rdzeń o wzorze 2 został również wyżej zdefiniowany.

Z niektórych związków o wzorze 1 można przejść do innych związków o wzorze 1 za pomocą znanych metod, jak na przykład związek, w którym R_1 oznacza grupę alkiloaminową można przeprowadzić w związek, w którym R_1 oznacza grupę aminową.

Nowe pochodne chinoliny o wzorze 1 można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami znanymi metodami. A więc można je wytwarzać przez działanie kwasem na pochodną o wzorze 1; w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak alkohol, eter, keton, woda. Sól wytrąconą, ewentualnie po stężeniu roztworu, wyosabia się przez odsączenie lub dekantację.

Nowe pochodne o wzorze 1 i ich sole mają ciekawe właściwości chemoterapeutyczne, są szczególnie aktywne jako środki przeciwmalaryczne, przeciw robaczycy i przeciw roztoczom. Spośród związków o wzorze 1, następujące związki wykazują szczególną aktywność:

1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4-aminopentyl]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyna, 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-(6"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyna i 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-(7"-metoksy-4"-chinolilo)-piperazyna są szczególnie interesujące jako środki przeciwmalaryczne o zapobiegawczym działaniu; 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-2'-aminopropyl]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyna racemiczna i jej optycznie czynne izomery są szczególnie interesujące jako środki przeciwmalaryczne, o działaniu leczniczym; 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-3'-aminopropyl]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyna szczególnie aktywna jako środek przeciw roztoczom.

Do celów terapeutycznych związki o wzorze 1 można stosować w postaci zasad lub w postaci soli addycyjnych farmaceutycznie dopuszczalnych. Przykładami farmaceutycznie dopuszczalnych soli mogą być sole kwasów mineralnych (takich jak kwas solny, siarkowy, azotowy, fosforowy) lub organicznych (takich jak kwas octowy, propionowy, bursztynowy, benzoowy, fumarowy, maleinowy, salicylowy, metyleno-bis- β -oksynafoesowy, zwany również kwasem embonowym, rezorcyłowy, para-hydroksyftalowy).

Dawki zależą od pożądanego skutku terapeutycznego, sposobu podawania, długości traktowania. Dawki na ogół wynoszą 0,5—15 mg na kilogram wagi ciała traktowanego osobnika.

Przykład I. Ogrzewa się podczas mieszania w ciągu 4 godzin do temperatury 180°C mieszaninę 133 g (5'-piperazyno-2'-pentyl)-4-amino-7-chloro-chinoliny, 87 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 720 g fenolu krystalicznego i 2 g chlorku amonowego.

Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do roztworu utworzonego z 1150 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) i 7 litrów wody destylowanej. Uwol-

nioną zasadę ekstrahuje się dwa razy 2 litrami chloroformu, roztwór chloroformowy przemywa 1 litrem wody, a następnie 2 litrami 3,5%-ego kwasu solnego. Do otrzymanego roztworu chlorowodoru dodaje się 10 g węgla odbarwiającego i przesącza. Do przesącza dodaje się 250 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$). Wytrąconą zasadę w postaci żółtego osadu odsącza się, przemywa wodą destylowaną i rozpuszcza ponownie w mieszaninie 2500 cm³ wody destylowanej i 82 cm³ kwasu metanosulfonowego. Do otrzymanego roztworu dodaje się 10 g węgla odbarwiającego i sączy. Do przesączonego roztworu dodaje się 150 cm³ ługu sodowego ($d = 1,33$). Otrzymany osad odsącza się, przemywa 1730 cm³ wody destylowanej i suszy w próżni. Otrzymuje się 166 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentylo]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 125°C.

Zasadę tę oczyszcza się przez przeprowadzenie w etanolu w pikrynian, który przekrystalizowany w dwumetyloformamidzie topnieje w temperaturze 200°C. Uwolniona z pikrynianu oczyszczona zasada topnieje w temperaturze 125°C.

Przykład II. Ogrzewa się w ciągu 24 godzin do temperatury 125°C mieszaninę 200 g (5'-piperazyno-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 119 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 113 g fenolu.

Produkt reakcji nie zupełnie oziębiony wlewa się do 1300 cm³ wody destylowanej zawierającej 92 g wodorotlenku sodowego. Dodaje się 1500 cm³ chloroformu i miesza w ciągu 16 godzin w celu osiągnięcia całkowitego rozpuszczenia zasady w rozpuszczalniku. Dekantuje się warstwę wodną, po czym ekstrahuje znowu 1100 cm³ chloroformu.

Połączone wyciągi chloroformowe traktuje się roztworem sporządzonym z 188 g kwasu metanosulfonowego i 100 cm³ wody destylowanej, następnie warstwę chloroformową dekantuje i przemywa 3-krotnie stosując w sumie 450 cm³ wody destylowanej. Do połączonych wyciągów wodnych dodaje się 1000 cm³ chlorku metylenu, po czym aktywizuje do wartości pH 10 roztworem 92 g wodorotlenku sodowego w 215 cm³ wody destylowanej.

Oddziela się warstwę organiczną przez dekantację i ekstrahuje się znowu wodną warstwę 1500 cm³ chlorku metylenu. Połączone wyciągi organiczne przesączone z 15 g siarcznanu sodu chromatografuje się na kolumnie z 1050 g tlenku glinowego o 5 cm średnicy i 63 cm wysokości. Eluuje się 2400 cm³ chlorku metylenu. Przez odparowanie rozpuszczalnika na łaźni wodnej otrzymuje się 330 g surowej zasady. Tę surową zasadę rozpuszcza się w 225 cm³ octanu etylu ogrzewając do wrzenia. Do wrzącego roztworu dodaje się 225 cm³ tlenku izopropylu. Przy oziębianiu oddziela się lepki produkt, który powoli krystalizuje w lodówce. Po odsączeniu, przemyciu 250 cm³ tlenku izopropylu i wysuszeniu w próżni (0,2 mm Hg, temperatura 20°C) w ciągu 15 godzin, otrzymuje się 199 g produktu topniejącego w temperaturze 142–144°C.

Produkt ten oczyszcza się znowu przez dwie kolejne krystalizacje, najpierw w 800 cm³ metyloetyloketonu, następnie w 250 cm³ octanu etylu, po odsączeniu, przemyciu i wysuszeniu w próżni (0,2 mm Hg, temperatura 50°C) w ciągu 20 godzin

otrzymuje się 125 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentylo]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, topniejącej w temperaturze 157–158°C.

(5'-piperazyno-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinolinę, stosowaną jako produkt wyjściowy wytworzono przez działanie piperazyną na (5'-chloro-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinolinę, otrzymywaną przez działanie chlorkiem tionylu na (5'-hydroksy-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinolinę, przy czym tę ostatnią otrzymano przez działanie 4-aminopentanolu na 4,7-dwuchlorochinolinę.

Przykład III. Mieszaninę 72,7 g (2'-piperazynoetylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 54,5 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 450 g fenolu i 1,25 g chlorku amonowego ogrzewa się mieszając w ciągu 4 godzin do temperatury 180°C.

Oziębiony produkt reakcji wlewa się do 5200 cm³ wody destylowanej, zawierającej 340 g wodorotlenku sodowego. Zasadę, która oddziela się, ekstrahuje się trzykrotnie stosując w sumie 1500 cm³ chloroformu. Połączone wyciągi chloroformowe przemywa się 2 litrami wody destylowanej, po czym osusza siarczanem sodowym. Po odparowaniu chloroformu w próżni (20 mm Hg, temperatura 50°C) otrzymuje się 173 g surowej zasady. Tę surową zasadę rozpuszcza się w 2 litrach chlorku metylenu; przesącza w celu oddzielenia części nierozpuszczalnych i chromatografuje na 1250 g tlenku glinowego w kolumnie o 5 cm średnicy i 1 m wysokości. Eluowanie prowadzi się 1 litrem chlorku metylenu, a następnie 3 litrami metyloetyloketonu. Frakcję eluowaną chlorkiem metylenu doprowadza się w próżni do suchości, po czym krystalizuje w 200 cm³ metyloetyloketonu. Krystaliczny produkt odciąga się, przemywa 80 cm³ metyloetyloketonu i suszy w próżni (0,2 mm Hg, temperatura 45°C) w ciągu 30 godzin. Otrzymuje się 49 g produktu topniejącego w temperaturze 216–218°C. Frakcja eluowana metyloetyloketonem, stężona do około 100 cm³ krystalizuje. Po odcisnięciu, przemyciu 50 cm³ metyloetyloketonu i wysuszeniu jak wyżej, otrzymuje się 16 g produktu, topniejącego w temperaturze 215°C.

Obie te frakcje łączy się i przekrystalizowuje w 3250 cm³ octanu izoamylu. Po odsączeniu, przemyciu 150 cm³ absolutnego alkoholu i wysuszeniu w próżni (0,2 mm Hg, temperatura 60°C) w ciągu 13 godzin, otrzymuje się 42,5 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-2'-aminoetylo]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, topniejącej w temperaturze 217–218°C.

(2'-piperazynoetylo)-4-amino-7-chlorochinolinę, stosowaną jako produkt wyjściowy, wytworzono przez reakcję piperazyny z (2'-chloroetylo)-4-amino-7-chlorochinoliną.

Przykład IV. Prowadząc operację jak w przykładzie poprzednim, lecz wychodząc z 50 g (3'-piperazynopropilo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 35,6 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 300 g fenolu i 1 g chlorku amonowego otrzymuje się dwie frakcje ważące odpowiednio 26 g i 10 g.

Te połączone frakcje krystalizuje się w acetonitrylu, a następnie w mieszaninie acetonitrylu i etanolu (90:10), odsącza, przemywa i suszy w próżni

przy 0,2 mm Hg w temperaturze 40°C w ciągu 48 godzin. Otrzymuje się 13 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-3'-aminopropyl]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, topniejącej w temperaturze 178—179°C.

(3'-piperazynopropyl)-4-amino-7-chlorochinolinę stosowaną jako produkt wyjściowy, wytwarza się przez działanie piperazyną na (3'-chloropropyl)-4-amino-7-chlorochinolinę, otrzymywaną przez działanie chlorkiem tionylu na (3'-hydroksypropyl)-4-amino-7-chlorochinolinę, przy czym tę ostatnią wytwarza się przez działanie 3-aminopropanolem na 4,7-dwuchlorochinolinę.

Przykład V. Mieszaninę 30,5 g (3'-piperazyno-2'-propyl)-4-amino-7-chlorochinoliny, 22 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 193 g fenolu i 0,5 g chlorku amonowego ogrzewa się do temperatury 175°C w ciągu 4 godzin, mieszając.

Produkt reakcji niezupełnie oziębiony wlewa się do 2000 cm³ wody destylowanej zawierającej 116 g wodorotlenku sodowego w roztworze.

Wytrąconą zasadę ekstrahuje się 500 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy przemywa się wodą destylowaną, następnie traktuje roztworem sporządzonym z 20 cm³ czystego kwasu metanosulfonowego i 500 cm³ wody destylowanej. Warstwę wodną dekantuje się, oziębia do temperatury +5°C, po czym alkalizuje roztworem 14 g wodorotlenku sodowego w 35 cm³ wody destylowanej. Wydzielającą się zasadę w stanie stałym przemywa się 500 cm³ wody lodowatej, po czym suszy w próżni przy 0,2 mm Hg, w temperaturze 20°C w ciągu 20 godzin. Otrzymuje się 40 g surowej zasady. Tę surową zasadę rozpuszczoną w 670 cm³ chlorku metylenu chromatografuje się na 500 g tlenku glinowego w kolumnie o 3,6 cm średnicy i 55 cm wysokości. Eluowanie prowadzi się 5 litrami chlorku metylenu, a następnie 3 litrami metyloetyloketonu. Odparowanie eluatu daje w całości 33,8 g produktu. Produkt ten krystalizuje się dwukrotnie w alkoholu, po czym suszy w ciągu 16 godzin w próżni przy 0,1 mm Hg w temperaturze 80°C. Otrzymuje się 16,5 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-2'-amino-propyl]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, topniejącej po pierwszej krystalizacji w temperaturze 140°C, po drugiej — w 194—195°C.

(3'-piperazyno-2'-propyl)-4-amino-7-chlorochinolinę stosowaną jako produkt wyjściowy otrzymuje się wychodząc z 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-2'-aminopropyl]-4-etoksykarbonylopiperazyny, otrzymanej przez kondensację 4,7-dwuchlorochinoliny z 1-(2'-aminopropyl)-4-etoksykarbonylopiperazyną, przy czym tę ostatnią otrzymuje się przez działanie oksymuchloroacetonu na etoksykarbonylopiperazynę.

Przykład VI. Ogrzewa się w ciągu 5 godzin do temperatury 140°C mieszaninę 46,5 g (3'-piperazyno-2',2'-dwumetylopropyl)-4-amino-7-chlorochinoliny z 45,5 g 4-fenoksy-7-chlorochinoliny i 60 cm³ dwumetyloformamidu. Oziębiony produkt reakcji wlewa się do 700 cm³ wody destylowanej zawierającej 16 g wodorotlenku sodowego w roztworze. Wydzieloną zasadę ekstrahuje się 500 cm³ chlorku metylenu.

Wyciąg ten ekstrahuje się mieszając z roztworem sporządzonym z 67 g kwasu metanosulfonowego i 700 cm³ wody.

Otrzymany roztwór wodny alkalizuje się roztworem z 32 g wodorotlenku sodowego w 75 cm³ wody destylowanej.

Uwolnioną zasadę ekstrahuje się 1 litrem chlorku metylenu. Do wyciągu organicznego dodaje się siarczan sodowy, przesącza i odpędza rozpuszczalnik na łaźni wodnej, a następnie w próżni (20 mm Hg, temperatura 20°C). Otrzymaną żółtą pozostałość krystalizuje się w 250 cm³ acetonu, po odsączeniu suszy w próżni (0,2 mm Hg, temperatura 20°C) w ciągu 16 godzin. Otrzymuje się 32 g produktu, topniejącego w temperaturze 222—223°C.

Surowy produkt rozpuszcza się w 100 cm³ wrzącego chloroformu, dodaje 400 cm³ octanu etylu i pozostawia na 4 godziny w lodówce. Po odsączeniu, przemyciu 50 cm³ octanu etylu i wysuszeniu w próżni przy 0,2 mm Hg w temperaturze 60°C w ciągu 8 godzin, otrzymuje się 28,5 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-3'-amino-2', 2'-dwumetylopropyl]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, topniejącej w temperaturze 224°C.

(3'-piperazyno-2', 2'-dwumetylopropyl)-4-amino-7-chlorochinolinę, stosowaną jako produkt wyjściowy otrzymano wychodząc z 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-3'-amino-2', 2'-dwumetylopropyl]-4-etoksykarbonylopiperazyny, którą wytworzono przez kondensację 4-fenoksy-7-chlorochinoliny z 1-(3'-amino-2', 2'-dwumetylopropyl)-4-etoksykarbonylopiperazyny. Tę ostatnią otrzymano przez redukcję 1-(3'-oksyimino-2', 2'-dwumetylopropyl)-4-etoksykarbonylopiperazyny, otrzymanej przez działanie hydroksyloaminy na 1-(2'-formyl-2'-metylopropyl)-4-etoksykarbonylopiperazyny, którą znów wytworzono za pomocą reakcji Mannich'a z aldehydu izomasłowego, formolu i etoksykarbonylopiperazyny.

Przykład VII. Ogrzewa się w ciągu nocy 9,6 g 4-[(5'-metanosulfonyloksy-2'-pentylo) (acetylo)-amino]-7-chlorochinoliny, 6,2 g 4-piperazyno-7-chlorochinoliny i 2,5 g trójetyloaminy w 100 cm³ etanolu.

Po odparowaniu alkoholu, olejową pozostałość traktuje się w 50 cm³ 2 n wodorotlenku sodowego, 100 cm³ eteru i 300 cm³ octanu etylu. Wyciągi organiczne, przemyte i wysuszone odparowuje się. Otrzymuje się pozostałość olejową ważącą 12,5 g (pikrynian topnieje w temperaturze 185—188°C). 7,8 g tej pozostałości traktuje się roztworem 4,7 g bezwodnika ftalowego w 70 cm³ bezwodnej pirydyny i ogrzewa w ciągu nocy do wrzenia. Po odparowaniu pirydyny olejową pozostałość (15 g) miesza się z mieszaniną 100 cm³ 2 n kwasu solnego i 175 cm³ benzenu. Wodny roztwór alkalizuje się 45 cm³ ługu sodowego (d = 1,33). Wytrąca się żywica, którą przemywa się w 100 cm³ chlorku metylenu, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Wyosabnia się w ten sposób 7 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo) (acetylo)-4'-aminopentylo]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny.

6,5 g tego produktu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 19 godzin w roztworze

alkalicznym składającym się z 6,8 g potasu, 75 cm³ etanolu i 10 cm³ wody.

Następnie alkohol odparowuje się i pozostałość olejową miesza się w ciągu 1 godziny i 30 minut z 250 cm³ wody. Związek powoli zestala się. W końcu odsącza się go, przemywa wodą i suszy. Otrzymuje się 4,6 g bezpostaciowego produktu, który przeprowadza się w zawiesinę w 200 cm³ bezwodnego benzenu. Pozostałe ślady wody usuwa się za pomocą destylacji azeotropowej, po czym roztwór benzenowy przesącza się i odparowuje. Żywicową pozostałość (5 g) rozpuszcza się w 40 cm³ octanu etylu, zapoczątkowuje krystalizację, która postępuje powoli i pozostawia na noc w lodówce. Po odsączeniu otrzymuje się 1.980 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-piperazyny, topniejącej w temperaturze 142°C.

4-[(5'-metanosulfonyloksy-2'-pentyl) (acetylo)-amino]-7-chlorochinolinę, stosowaną jako produkt wyjściowy wytworzono działając chlorkiem metanosulfonylu na 4-[(5'-hydroksy-2'-pentyl) (acetylo)-amino]-7-chlorochinolinę w benzenie w normalnej temperaturze w obecności trójetyloaminy. 4-[(5'-hydroksy-2'-pentyl) (acetylo)-amino]-7-chlorochinolinę (temperatura topnienia 107—108°C) otrzymano przez działanie wrzącym alkoholowym roztworem wodorotlenku potasowego na 4-[(5'-acetoksy-2'-pentyl) (acetylo)-amino]-7-chlorochinolinę, wytworzoną przez działanie wrzącym bezwodnikiem octowym na (5'-hydroksy-2'-pentyl)-4-amino-7-chlorochinolinę.

Przykład VIII. Ogrzewa się do temperatury 130°C w ciągu 24 godzin, mieszając, mieszaninę 20,8 g (5'-piperazyno-2'-pentyl)-4-amino-7-chlorochinoliny, 12,4 g 4,6-dwuchlorochinoliny i 11,9 g fenolu. Po częściowym oziębieniu do temperatury około 90°C dodaje się 25 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) i 100 cm³ wody. Przesącza się, rozciera otrzymany stały produkt w moździerzu ze 100 cm³ normalnego ługu sodowego, przesącza i przemywa 350 cm³ wody. Stały produkt rozpuszcza się w 100 cm³ 2 n kwasu metanosulfonowego, dodaje węgla odbarwiającego i przesącza. Do przesącza dodaje się 25 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) i ekstrahuje uwolnioną zasadę 300, 100 i 50 cm³ chloroformu.

Roztwory chloroformowe suszy się siarczanem sodowym, przesącza i steża w próżni 20 mm Hg na łaźni wodnej. Otrzymuje się 26,5 g żywicy, którą rozpuszcza się w 530 cm³ benzenu. Chromatografuje na kolumnie zawierającej 530 g tlenku glinowego, eluuje kolejno benzenem, a następnie mieszaniną benzenu i octanu etylu, wreszcie samym octanem etylu. Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymuje się żywicę. Przez rozpuszczenie jej w etanolu w 20% wody, krystalizację i odsączenie otrzymuje się 15,3 g białych kryształków 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-amino]-pentyl]-4-6"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, topniejącej w temperaturze 110°C.

Przykład IX. Prowadząc operację jak w przykładzie VIII i wychodząc z 20,8 g (5'-piperazyno-2'-pentyl)-4-amino-7-chlorochinoliny i 12,1 g 4-chloro-7-metoksychinoliny otrzymuje się żółte, przezroczyste kryształy. [(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-(7"-metoksy-4"-chinolilo)-piper-

razyny, która po przekrystalizowaniu w metyloetyloacetonie topnieje w temperaturze 140°C (monohydrat) i 192°C (bezwodna).

Przykład X. Prowadząc operację jak w przykładzie VIII i wychodząc z 13,3 g (5'-piperazyno-2'-pentyl)-4-amino-7-chlorochinoliny i 10,8 g 4-chloro-7-dwumetylosulfamylchlorochinoliny, otrzymuje się 5 g jasnożółtych kryształków 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-(7"-dwumetylosulfamyl-4"-chinolilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia około 120°C.

Przykład XI. Prowadząc operację jak w przykładzie VIII i wychodząc z 13,3 g (5'-piperazyno-2'-pentyl)-4-amino-7-chlorochinoliny i 9,3 g 4-chloro-7-trójfluorometylochinoliny otrzymuje się 6,2 g jasnożółtych kryształów 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-(7"-trójfluorometylo-4"-chinolilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia około 90—100°C.

Przykład XII. Prowadząc operację jak w przykładzie VIII i wychodząc z 33,3 g (5'-piperazyno-2'-pentyl)-4-amino-7-chlorochinoliny i 21,2 g 3-metylo-4,7-dwuchlorochinoliny otrzymuje się 6,8 g białych kryształków 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-(3"-metylo-7"-chinolilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 130°C po przekrystalizowaniu w octanie etylu.

Przykład XIII. Prowadząc operację jak w przykładzie VIII i wychodząc z 21,4 g (5'-piperazyno-2'-pentyl)-4-amino-6-chlorochinoliny, 12,7 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 12,1 g fenolu otrzymuje się 20 g białych kryształów, zawierających benzen. Kryształy te rozpuszcza się w 120 cm³ normalnego kwasu solnego i 80 cm³ wody, dodaje węgla odbarwiającego i przesącza. Do ciepłego przesącza dodaje się mieszając 125 cm³ normalnego wodorotlenku sodowego. Oziębia, przesącza i mieszając przemywa dwa razy 200 cm³ wody wrzącej.

Otrzymuje się 13,7 g 1-[(6"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, topniejącej w temperaturze 110°C.

(5'-piperazyno-2'-pentyl)-4-amino-6-chlorochinolinę stosowaną jako produkt wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący:

Przez ogrzewanie do temperatury 140°C w ciągu 6 godzin mieszaniny 39,6 g 4,6-dwuchlorochinoliny, 41,2 g 2-amino-5-pentanolu i kryształka jodku potasowego otrzymuje się 46 g (5'-hydroksy-2'-pentyl)-4-amino-6-chlorochinoliny topniejącej w temperaturze 142°C. Przez działanie 48 g chlorku tionylu na 45 g otrzymanego produktu wyosabnia się 34,8 g (5'-chloro-2'-pentyl)-4-amino-6-chlorochinoliny, topniejącej w temperaturze 156°C. Przez ogrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin tego produktu z 54 g bezwodnej piperazyny, 18,8 g jodku sodowego w 400 cm³ metyloetyloketonu otrzymuje się 41 g żywicy, którą przekrystalizowuje się w 100 cm³ acetonitrylu. Po przesączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 21,5 g (5'-piperazyno-2'-pentyl)-4-amino-6-chlorochinoliny, topniejącej w temperaturze 90°C.

Przykład XIV. Ogrzewa się do temperatury 125°C podczas 5 godzin mieszaniny 21 g fenolu, 11,1 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 18 g (4'-piperazyno-2'-

-butylo)-4-amino-7-chlorochinoliny. Otrzymaną masę wlewa się do roztworu 20 g wodorotlenku sodowego w 200 cm³ wody destylowanej i ekstrahuje uwolnioną zasadę 700 cm³ chlorku metylenu. Wyciągi organiczne suszy się nad siarczanem sodowym, po czym traktuje 18 g kwasu metanosulfonowego w 400 cm³ wody destylowanej w celu usunięcia niezasadowych produktów. Wodny roztwór traktuje się roztworem 12 g wodorotlenku sodowego w 25 cm³ wody destylowanej i wytrąconą surową zasadę ekstrahuje się 300 cm³ chlorku metylenu. Wyciągi organiczne suszy się nad siarczanem sodowym, chromatografuje w kolumnie o średnicy 4 cm i 60 cm wysokości, zawierającej 400 g tlenku glinowego. Eluowanie prowadzi się 1500 cm³ chlorku metylenu. Rozpuszczalnik odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) i otrzymany stały produkt krystalizuje w 70 cm³ acetonitrylu.

Otrzymuje się 17,1 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-3'-aminobutylo]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, topniejącej w temperaturze 172—173°C.

Stosowaną jako produkt wyjściowy (4'-piperazyno-2'-butylo)-4-amino-7-chloropiperazynę otrzymano przez usunięcie grupy etoksykarbonylowej z 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-3-aminobutylo]-4-etoksykarbonylopiperazyny (której pikrynian topnieje w temperaturze 268—269°C), wytworzonej przez działanie 4,7-dwuchlorochinoliny na 1-(3'-aminobutylo)-4-etoksypiperazynę (temperatura wrzenia przy 0,5 mm Hg 134—135°), otrzymanej przez uwodornienie w obecności niklu Raney'a 1-(3'-oksyiminobutylo)-4-etoksykarbonylopiperazyny, wytworzonej przez działanie hydroksyloaminą na 1-(3'-ketobutylo)-4-etoksykarbonylopiperazynę, topniejącą w temperaturze 172°C, otrzymaną za pomocą reakcji Mannich'a między etoksykabronylopipe-
razyną i formolem w octanie.

Przykład XV. Ogrzewa się w ciągu 15 minut do temperatury 160°C i miesza mieszaninę 176 g 4,7-dwuchlorochinoliny, 167 g fenolu i 58 g 1-(1'-metylo-2'-aminoetylo)-piperazyny. Po oziębieniu do temperatury 100°C dodaje się 50 cm³ dwumetyloformamidu i wlewa masę reakcyjną do roztworu 140 g wodorotlenku sodowego w 2 litrach wody destylowanej. Wytrąconą zasadę ekstrahuje się 2 litrami chlorku metylenu i otrzymany roztwór ekstrahuje roztworem 115 g kwasu metanosulfonowego w 2 litrach wody destylowanej. Zobojętnia się do wartości pH 5, dodaje 5 g węgla odbarwiającego, przesącza, przesącza alkalizuje roztworem 60 g wodorotlenku sodowego w 1,5 litra wody destylowanej. Wytrąconą zasadę ekstrahuje się 1,5 litra chlorku metylenu. Odpędza się rozpuszczalnik na łaźni wodnej i otrzymaną olejową pozostałość rozpuszcza w roztworze 500 cm³ acetonu i 60 cm³ wody. Zasada krystalizuje. Odsącza się ją i przekrystalizowuje mokry produkt w roztworze 500 cm³ etanolu i 60 cm³ wody destylowanej. Przesącza się, przemycza 50 cm³ tego samego rozpuszczalnika i suszy w próżni (0,2 mm Hg) w ciągu 16 godzin w temperaturze 20°C.

Otrzymuje się 118 g monohydratu 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-2'-amino-1'-metyloetylo]-4-(7"-chloro-

-ro-4"-chinolilo)-piperazyny, topniejącego w temperaturze około 130°C.

1-(1'-metylo-2'-aminoetylo)-piperazynę stosowaną jako produkt wyjściowy w tej syntezie otrzymano wychodząc z 1-benzyl-4-(1'-metylo-2'-aminoetylo)-piperazyny (temperatura wrzenia przy 0,05 mm Hg 132—135°C) wytworzonej z 1-benzyl-4-(1'-cyjanoetylo)-piperazyny (temperatura wrzenia przy 0,5 mm Hg 155—159°C). Ten ostatni związek otrzymano z benzylpiperazyny, acetaldehydu, cyjanku sodowego i pirosiarczynu sodowego.

Przykład XVI. Prowadząc operacje jak w przykładzie XV wychodzi się z 32 g 1-(5'-aminopentylo)-piperazyny, 79,2 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 75,2 g fenolu, lecz do ekstrakcji zasady zastępuje się chlorek metylenu chloroformem i otrzymuje 43 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-5'-aminopentylo]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 168°C po przekrystalizowaniu z etanolem.

1-(5'-aminopentylo)-piperazynę, stosowaną jako produkt wyjściowy otrzymano przez hydrolizę 1-(5'-ftalimidopentylo)-4-etoksykarbonylopiperazyny (temperatura topnienia 196—198°C), wytworzonej przez kondensację 1-ftalimido-5-bromopentanu (temperatura topnienia 61—62°C) z chlorowodor-
kiem etoksykarbonylopiperazyny.

Przykład XVII. Ogrzewa się w ciągu 24 godzin do temperatury 125°C mieszając mieszaninę 20 g (2'-piperazyno-1'-izobutyloetylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 10,9 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 10,35 g fenolu. Po oziębieniu do temperatury około 90°C wlewa się masę reakcyjną do roztworu 20 g wodorotlenku sodowego w 500 cm³ wody destylowanej, ekstrahuje uwolnioną zasadę 450 cm³ chlorku metylenu i przemycza otrzymany roztwór 150 cm³ wody destylowanej. Następnie suszy się warstwę organiczną nad siarczanem sodowym i chromatografuje na 250 g tlenku glinowego w kolumnie o 2 cm średnicy i 40 cm wysokości. Eluuje się 2,5 litra chlorku metylenu. Odparowanie eluatów prowadzi do 23 g suchego wyciągu, który krystalizuje się w 110 cm³ acetonitrylu. Odsącza się, przemycza 50 cm³ acetonitrylu i suszy w próżni (0,2 mm Hg) w ciągu 16 godzin w temperaturze 50°C. Przez rozpuszczenie otrzymanego produktu (19,5 g) w wrzącej mieszaninie 570 cm³ acetonitrylu i 220 cm³ metyloetyloketonu i następnie oziębienie, oczyszczona zasada krystalizuje.

Po 18 godzinach pozostawienia w normalnej temperaturze, odsącza się, przemycza mieszaninę 70 cm³ acetonitrylu i 30 cm³ metyloetyloketonu i suszy w próżni (0,2 mm Hg) w ciągu 16 godzin w temperaturze 50°C.

Otrzymuje się 13,5 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-2'-amino-2'-izobutyloetylo]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 153—154°C.

21 g (2'-piperazyno-1'-izobutyloetylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, o temperaturze topnienia 178—180°C stosowanej jako produkt wyjściowy otrzymano przez kondensację 59,5 g (2'-chloro-1'-izobutyloetylo)-4-amino-7-chlorochinoliny topniejącej w temperaturze 148—149°C z 86 g bezwodnej piperazyny, w obecności 30 g suchego jodku sodowego

w metyloetyloketonie. 82 g poprzedniej pochodnej chlorowej wytworzono przez chlorowanie 100 g (2'-hydroksy-1'-izobutyloetylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, o temperaturze topnienia 168—169°C za pomocą 82 g chlorku tionylu w roztworze w chloroformie.

Alkohol powyższy wytworzono przez kondensację 117,5 g d.l. leucynolu z 99 g 4,7-dwuchlorochinoliny.

Przykład XVIII. Prowadząc operacje jak w przykładzie XVII wychodzi się z 24 g (3'-piperazyno-2'-metylopropylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 14,9 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 29 g fenolu, lecz zastępuje chlorek metylenu 500 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i chloroformu (1:1) do ekstrahowania zasady. Eluując chloroformem (5 litrów) i krystalizując w trójchloroetylenie otrzymuje się po przekrystalizowaniu w metyloizobutyloketonie 15 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-3'-amino-2'-metylopropylo]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny topniejącej w temperaturze 218—220°C.

Stosowaną jako produkt wyjściowy (3'-piperazyno-2'-metylopropylo)-4-amino-7-chlorochinolinę, o temperaturze topnienia 159—160°C, wytwarzano następująco:

Przez redukcję α -cyjanopropionianu etylu za pomocą wodoru litowo-glinowego w eterze otrzymano 2-hydroksymetylopropyloaminę (temperatura wrzenia przy 760 mm Hg = 182—184,5°C). Przez kondensację tego produktu z 4,7-dwuchlorochinoliną wytworzono (2'-hydroksymetylopropylo)-4-amino-7-chlorochinolinę (temperatura topnienia 156—158°C) którą chlorowano chlorkiem tionylu. Następnie kondensowano otrzymaną α -chlorometylopropylo)-4-amino-7-chlorochinolinę (temperatura topnienia 141—143°C) z bezwodną piperazyną w obecności jodku sodowego.

Przykład XIX. Ogrzewa się do temperatury 120°C mieszając, mieszaninę 41,6 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 40 g fenolu. Temperatura podnosi się wskutek reakcji do 160°C. Oziębia się do około 100°C, dodaje 68,8 g (4'-piperazyno-butylo)-4-amino-7-chlorochinoliny i ogrzewa do temperatury 150° w ciągu 4 godzin. Po oziębieniu do około 100°C wylewa się mieszaninę reakcyjną do roztworu 80 g wodorotlenku sodowego w 800 cm³ wody destylowanej. Wytrąconą surową zasadę odsąca się, przemywa 1500 cm³ wody destylowanej i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) w ciągu 24 godzin w temperaturze 60°C.

Otrzymany produkt (65 g) rozpuszcza się w 2 litrach wrzącego trójchloroetyleny i steża roztwór do 500 cm³ objętości, wykrystalizowany produkt odsąca się, przemywa 200 cm³ trójchloroetyleny i suszy w próżni (0,2 mm Hg) w ciągu 20 godzin w temperaturze 55°C. Otrzymaną (50 g) zanieczyszczoną zasadę rozpuszcza się w 1000 cm³ chlorku metylenu i roztwór chromatografuje na 700 g tlenku glinowego w kolumnie o 5,7 cm średnicy i 41 cm wysokości. Eluuje się 16 litrami chlorku metylenu. Suchy wyciąg eluatu waży 24 g. Przekrystalizowuje się go w 400 cm³ metyloetyloketonu i suszy w próżni (0,2 mm Hg) w ciągu 8 godzin w temperaturze 65°C. Otrzymuje się 18 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminobutylo]-4-(7"-chloro-4"-chino-

lilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 173—175°C.

(4'-piperazynobutylo)-4-amino-7-chlorochinolinę, topniejącą w temperaturze 140—142°C, stosowaną jako produkt wyjściowy, otrzymano analogicznie jak (4'-piperazyno-2'-butylo)-4-amino-7-chlorochinolinę, opisaną w przykładzie XIV.

Przykład XX. Ogrzewa się w ciągu 24 godzin do temperatury 125°C mieszając mieszaninę 60 g (2'-piperazyno-1'-etyloetylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 38 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 36 g fenolu. Oziębia się do temperatury 100°C i wlewa produkt reakcji do roztworu 24 g wodorotlenku sodowego i 500 cm³ wody destylowanej. Wytrąconą zasadę odsąca się, przemywa 1000 cm³ wody destylowanej, a następnie 500 cm³ octanu etylu. Otrzymuje się 43 g zasady, którą bez suszenia rozpuszcza się w 500 cm³ metyloetyloketonu. Otrzymany roztwór chromatografuje się na 500 g tlenku glinowego w kolumnie o 3,5 cm średnicy i 45 cm wysokości. Eluuje się 2 litrami metyloetyloketonu. Wyciąg otrzymany przez odparowanie rozpuszczalnika elującego rozpuszcza się w 800 cm³ wrzącego acetonitrylu. Po oziębieniu produkt krystalizuje, odsąca się go po 16 godzinach w normalnej temperaturze i przemywa 20 cm³ acetonitrylu, po czym suszy w próżni (0,2 mm Hg) w ciągu 20 godzin w temperaturze 50°C. Otrzymuje się 13,5 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-2'-aminobutylo]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 177—178°C.

(2'-piperazyno-1'-etyloetylo)-4-amino-7-chlorochinolinę stosowaną jako produkt wyjściowy otrzymano analogicznie jak (2'-piperazyno-1'-izobutyloetylo)-4-amino-7-chloropiperazynę opisaną w przykładzie XVII.

Przykład XXI. Ogrzewa się stopniowo do temperatury 130°C mieszając, mieszaninę 22,9 g D (—) (3'-piperazyno-2'-propylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 16,35 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 15,5 g fenolu. Reakcja rozpoczyna się i temperatura podnosi się do 185°C bez ogrzewania z zewnątrz. Następnie ogrzewa się w ciągu 1 godziny do temperatury 185°C. Masę reakcyjną oziębia do temperatury 160°C wlewa się do roztworu 12 g wodorotlenku sodowego w 100 cm³ wody destylowanej. Wytrąconą zasadę ekstrahuje się 220 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy ekstrahuje się dwukrotnie roztworem 30 g czystego kwasu metanosulfonowego w 180 cm³ wody destylowanej i do otrzymanego roztworu wodnego metanosulfonianu dodaje się 2 g węgla odbarwiającego i sący. Zasadę wytrąca się przez dodanie 35 cm³ ługu sodowego (d = 1,33), przemywa przez dekantację 200 cm³ wody destylowanej. Wilgotną zasadę rozpuszcza się w mieszaninie 750 cm³ toluenu i 230 cm³ alkoholu i odwadnia oddestylowując rozpuszczalnik pod normalnym ciśnieniem, po czym kończy się suszenie pod ciśnieniem zmniejszonym (20 mm Hg) w temperaturze 50°C. Odwodnioną zasadę (49 g) rozpuszcza się w 300 cm³ chlorku metylenu i chromatografuje na 500 g tlenku glinowego w kolumnie o 3,6 cm średnicy i 50 cm wysokości. Eluuje się 3 litrami chlorku metylenu, a następnie 2 litrami metyloetyloketonu. Odparowuje się rozpuszczalni-

ki. Otrzymane wyciągi 10,8 g i 28 g rozpuszcza się odpowiednio w 50 i 100 cm³ metyloetyloketonu. Po 20 godzinach stania w lodówce odsąca się, przemywa takim samym rozpuszczalnikiem i suszy.

Łączy się obie otrzymane frakcje, ważące w stanie wilgotnym 12,3 g i 17,5 g i przekrystalizowuje w 1100 cm³ wrzącego octanu etylu. Podczas oziębiania krystalizuje oczyszczona zasada. Odsąca się ją, przemywa 50 cm³ octanu etylu i suszy w próżni (0,1 mm Hg) w ciągu 24 godzin, w temperaturze 50°C.

Otrzymuje się 16,3 g D (—) 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)- 2'-aminopropyl]- 4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 182—184°C, wykazującej skręcalność $(\alpha)_D^{23} = -180 \pm 1^\circ$ (c = 2, etanol).

D (—) (3'-piperazyno-2'-propyl)-4-amino-7-chlorochinolinę, stosowaną jako produkt wyjściowy, otrzymano jak następuje:

60,1 g tego związku [o temperaturze topnienia 131—132°C, $(\alpha)_D^{23} = -137 \pm 1^\circ$ (c = 2, etanol)] otrzymano przez kondensację 70 g D (—) (3'-chloro-2'-propyl)-4-amino-7-chlorochinoliny [o temperaturze topnienia 146—147°C, $(\alpha)_D^{24} = -130,5 \pm 1^\circ$ (c = 2, etanol)] z 118,5 g bezwodnej piperazyny w obecności 41,25 g suchego jodku sodowego w 825 cm³ metyloetyloketonu.

71,9 g pochodnej chlorowej otrzymano przez chlorowanie 78 g D (—) (3'-hydroksy-2'-propyl)-4-amino-7-chlorochinoliny [o temperaturze topnienia 223—224°C, $(\alpha)_D^{25} = -29,4 \pm 2^\circ$ (c = 1,2, etanol)] za pomocą chlorku tionylu w 375 cm³ chloroformu.

80,8 g alkoholu wytworzono przez kondensację 81,5 g 4,7-dwuchlorochinoliny z 61,9 g D (—) alaninu [o temperaturze wrzenia przy 10 mm Hg = 68—69°C, $(\alpha)_D^{25} = -25 \pm 1^\circ$ (c = 2, etanol)].

Przykład XXII. Prowadzi się operacje jak w przykładzie XXI, lecz wychodząc z 22 g L (+) (3'-piperazyno-2'-propyl)- 4-amino-7-chlorochinoliny, 16,35 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 15,5 g fenolu.

Otrzymuje się 12,6 g L (+) 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)- 2'-aminopropyl]- 4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny topniejącej w temperaturze 181—182°C, $(\alpha)_D^{23} = +177 \pm 1^\circ$ (c = 2, etanol)].

L (+) (3'-piperazyno-2'-propyl)-4-amino-7-chlorochinolinę stosowaną jako produkt wyjściowy wytwarza się jak następuje:

32 g tego związku o temperaturze topnienia 128—130°C, $(\alpha)_D^{24} = +140 \pm 2^\circ$ (c = 2, etanol) otrzymano przez kondensację 48,4 g L (+) (3'-chloro-2'-propyl)-4-amino-7-chlorochinoliny o temperaturze topnienia 146—148°C, $(\alpha)_D^{22} = +100 \pm 1^\circ$ (c = 2, etanol) z 78 g bezwodnej piperazyny w obecności jodku sodowego w metyloetyloketonie.

42,3 g pochodnej chlorowej otrzymano przez chlorowanie 52 g L (+) (3'-hydroksy-2'-propyl)-4-amino-7-chlorochinoliny o temperaturze topnienia 224—226°C, $(\alpha)_D^{22} + 30 \pm 2^\circ$ (c = 1, etanol) za pomocą 52,3 g chlorku tionylu w chloroformie.

48,1 g alkoholu wytworzono przez kondensację 43,2 g L (+) alaninu [temperatura wrzenia przy 24 mm Hg 85—88°C, $(\alpha)_D^{22} + 20,7 \pm 0,8$ (c = 2,2, etanol)] z 57 g 4,7-dwuchlorochinoliny.

Przykład XXIII. Rozpuszcza się ogrzewając do wrzenia 1,0 g L (+) 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)- 2'-aminopropyl]- 4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, wytworzonej w przykładzie XXII, 1,0 g D (—) 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)- 2'-aminopropyl]- 4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny wytworzonej w przykładzie XXI w 40 cm³ metyloetyloketonu. Podczas oziębiania produkt krystalizuje, odsąca się go, przemywa 5 cm³ metyloetyloketonu i suszy w próżni (0,1 mm Hg) w ciągu 20 godzin w temperaturze 50°C.

Otrzymuje się 1,43 g D—L 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)- 2'-aminopropyl]- 4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 194—195°C bez depresji przy zmieszaniu w równych częściach z produktem otrzymanym w przykładzie V.

Tak jak ten ostatni produkt otrzymany związek nie wykazuje skręcalności.

Przykład XXIV. Ogrzewa się do temperatury 130°C w ciągu 30 minut mieszając, mieszaninę 20 g (5'-piperazyno-2'-pentyl)-4-amino-7-chlorochinoliny, 5,85 g 4-chloropirydyny i 15 g fenolu. Utrzymuje się temperaturę 125°C w ciągu 20 godzin, następnie oziębia do 80°C i wylewa ciastowatą masę do mieszaniny 200 cm³ chloroformu, 200 cm³ wody i 60 cm³ 10 n ługu sodowego.

Miesza się w ciągu 1 godziny, dekantuje i ekstrahuje fazę wodną dwukrotnie 100 cm³ chloroformu. Łączy się wyciągi chloroformowe i wlewa mieszając do roztworu 30 g czystego kwasu metanosulfonowego w 1000 cm³ wody. Miesza się 15 minut, dekantuje i ekstrahuje warstwę chloroformową 3 razy 200 cm³ wody.

Łączy się wyciągi wodne i miesza 15 minut z węglem odfarwiającym, po czym sączy, dodaje 400 cm³ chlorku metylenu do przesączu i alkaliczuje do wartości pH = 13 10 n ługiem sodowym. Następnie dekantuje i znowu ekstrahuje fazę wodną dwukrotnie 150 cm³ chlorku metylenu.

Łączy się wyciągi organiczne, suszy nad siarczanem sodowym, sączy i odpędza rozpuszczalnik na łaźni wodnej.

Otrzymuje się 19,86 g surowego produktu, który rozpuszcza się w 250 cm³ chlorku metylenu. Chromatografuje roztwór na kolumnie z 200 g tlenku glinowego. Eluuje 1000 cm³ chlorku metylenu, a następnie 1000 cm³ chlorku metylenu z 1% etanolu. Rozpuszczalniki odpędza się, a suchą pozostałość (13,2 g) przekrystalizowuje w 250 cm³ izopropanolu.

Otrzymuje się 9,7 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)- 4'-aminopentyl]- 4-(4"-piperydylo)- piperazyny, o temperaturze topnienia 191—192°C.

Przykład XXV. Prowadzą operacje jak w przykładzie XXIV i wychodząc z 10 g (5'-piperazyno-2'-pentyl)- 4-amino-7-chlorochinoliny, 8,04 g 2-amino-4-etylo-5-para-chloro-fenyl-6-chloropirymidyny i 15,4 g fenolu, otrzymuje się 8,6 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)- 4'-aminopentyl]- 4-(2"-amino-4"-etylo-5"-para-chlorofenyl-6"-pirymidyl)-piperazyny, o temperaturze topnienia 114—117°C.

Stosowaną jako produkt wyjściowy 2-amino-4-etylo-5-para-chlorofenyl-6-chloropirymidynę wytwarza się według metody F. Curd i inni J. Chem. Soc. str. 378 (1946).

Przykład XXVI. Prowadząc operacje jak w przykładzie XXIV wychodzi się z 10 g (5'-piperazyno-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 3,44 g 2-chloropirymidyny i 20 g fenolu, lecz chromatografuje roztwór surowego produktu w 50 cm³ mieszaniny benzenu i chlorku metylenu (4:1 objętościowo) i eluuje kolejno 450 cm³ mieszaniny benzenu i chlorku metylenu (1:4) i w końcu 200 cm³ chlorku metylenu zawierającego 1% etanolu. Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymuje się 9,28 cm³ białego produktu, o temperaturze topnienia 141—143°C. Po przekrystalizowaniu w 60 cm³ octanu etylu otrzymuje się 7,65 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4-aminopentylo]-4-(2"-pirymidylo)-piperazyny, topniejącej w temperaturze topnienia 143—144°C.

Przykład XXVII. Prowadząc operacje jak w przykładzie XXIV, wychodzi się z 10 g (5'-piperazyno-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 15,3 g 2-para-chlorofeniloamino-4-chloro-6-metylopirymidyny [wytworzonej według metody F. Curd i F. Rose, J. Chem. Soc. str. 349 (1946)] i 17 g fenolu, lecz chromatografuje się surowy produkt w mieszaninie 10 cm³ benzenu i 40 cm³ chlorku metylenu i eluuje kolejno 500 cm³ mieszaniny benzenu i chlorku metylenu (1:3) 4 litrami chlorku metylenu i w końcu 750 cm³ chlorku metylenu, zawierającego 1% etanolu.

Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymuje się 10,27 g oleju, który rozpuszcza się w roztworze 12,4 g czystego kwasu metanosulfonowego w 500 cm³ wody. Roztwór ten miesza się z 0,5 g węgla odbarwiającego. Po przesączeniu alkalizuje się w kąpeli z lodem mieszając 20 cm³ 10 n ługu sodowego, aż do osiągnięcia wartości pH = 13. Otrzymuje się biały produkt, który po odsączeniu przemywa wodą i suszy w temperaturze 50°C. Wyosabia się w ten sposób 8,07 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentylo]-4-(2"-para-chlorofeniloamino-4"-metylo-6"-pirymidylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 106—110°C.

Przykład XXVIII. Prowadząc operacje jak w przykładzie VIII, wychodzi się z 10 g (5'-piperazyno-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 7,8 g 2-amino-4-chloropirymidyny i 17 g fenolu, lecz chromatografuje się roztwór surowego produktu w 60 cm³ mieszaniny benzenu i chlorku metylenu (1:5) i eluuje kolejno 1250 cm³ chlorku metylenu zawierającego 1% etanolu, następnie 1250 cm³ chlorku metylenu o 2% etanolu. Otrzymuje się, po przekrystalizowaniu z octanu etylu 2,73 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentylo]-4-(2"-amino-4"-pirymidylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 191—193°C.

Przykład XXIX. Ogrzewa się do temperatury 135°C w ciągu 30 minut mieszaninę zawierającą 10 g (5'-piperazyno-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinoliny, 8,35 g 2-metoksy-6,9-dwuchloroakrydyny i 30 g fenolu, po czym pozostawia 30 minut w temperaturze 125°C, oziębia do 80°C i wlewa mieszając środowisko reakcyjne składające się z mieszaniny 100 cm³ chloroformu, 100 cm³ wody i 30 cm³ 10 n ługu sodowego.

Miesza się w ciągu 1 godziny, dekantuje i ekstrahuje fazę wodną dwa razy 100 cm³ chloroformu. Łączy się wyciągi chloroformowe i wlewa do roztworu 15 g kwasu metanosulfonowego w 1 litrze wody. Miesza się w ciągu 15 minut, dekantuje, ekstrahuje warstwę chloroformową 3 razy 100 cm³ wody, miesza się warstwę wodną i połączone wyciągi wodne 15 minut z 0,5 g węgla odbarwiającego, po czym sączy. Przesącz alkalizuje się 10 n wodorotlenkiem sodowym, ekstrahuje 3 razy 200 cm³ chlorku metylenu. Fazę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje do sucha na łaźni wodnej. Otrzymuje się 14 g oleju, który rozpuszcza się w 100 cm³ mieszaniny benzenu i chlorku metylenu (1:1) i roztwór chromatografuje się na kolumnie z 150 g tlenku glinowego. Eluuje się za pomocą 1100 cm³ chlorku metylenu i 100 cm³ chlorku metylenu zawierającego 1% etanolu. Po odparowaniu rozpuszczalników pozostaje 5 g produktu krystalicznego, fluoryzującego.

Produkt przekrystalizuje się w 250 cm³ etanolu. Po odsączeniu, odcisnięciu i wysuszeniu otrzymuje się 4,35 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentylo]-4-(2"-metoksy-6"-chloro-9"-akrydilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 136—138°C.

Przykład XXX. Ogrzewa się do temperatury 120—125°C w ciągu 24 godzin mieszaninę 14 g 4-chloro-6-acetoamidochinaldyny, 20 g (5'-piperazyno-2'-pentylo)-4-amino-7-chlorochinoliny i 15 g fenolu. Po oziębieniu rozpuszcza się masą reakcyjną w 250 cm³ metanolu, po czym dodaje 500 cm³ wody i 50 cm³ ługu sodowego (d = 1,33). Żywicowaty osad ekstrahuje się w sumie 800 cm³ chlorku metylenu. Odpędza się rozpuszczalnik przez oddestylowanie i suszy pozostały olej w temperaturze 30°C przy 20 mm Hg.

Otrzymany surowy produkt rozpuszcza się w 720 cm³ mieszaniny chlorku metylenu i metanolu (97/3) i chromatografuje na kolumnie z 700 g tlenku glinowego. Eluuje się 2 litrami mieszaniny chlorku metylenu i metanolu (97/3). Odparowuje do sucha rozpuszczalniki i rozpuszcza olejową pozostałość ponownie w 220 cm³ wrzącego metyloetyloketonu. Zasada przy oziębianiu krystalizuje.

Otrzymuje się 23 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentylo]-4-(2"-metylo-6"-acetoamido-4"-chinolilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 246°C.

Przykład XXXI. Ogrzewa się do temperatury 155°C w ciągu 8 godzin mieszaninę 56,5 g fenolu, 28,6 g 2-bromopirydyny i 55,6 g (3'-piperazyno-2'-propylo)-4-amino-7-chlorochinoliny. Otrzymaną masę wlewa się do roztworu 60 g wodorotlenku sodowego w 400 cm³ wody, po czym ekstrahuje 600 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy traktuje się roztworem 74 g kwasu metanosulfonowego w 600 cm³ wody destylowanej i dekantuje. Otrzymany roztwór wodny traktuje się 30 g wodorotlenku sodowego rozpuszczonego w 70 cm³ wody destylowanej i ekstrahuje 450 cm³ chlorku metylenu. Otrzymany roztwór organiczny suszy się nad 20 g siarczanu sodowego i poddaje chromatografowaniu na 600 g tlenku glinowego w kolumnie o średnicy 4 cm i 60 cm wysokości. Eluuje się 2200 cm³ chlor-

ku metylenu. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymany stały produkt krystalizuje się w 180 cm³ acetonitrylu, po czym przekrystalizowuje w 1400 cm³ 35%-ego alkoholu metylowego. Produkt suszy się w próżni (0,1 mm Hg) w ciągu 24 godzin w normalnej temperaturze w ciągu 24 godzin i 18 godzin w 75°C.

Otrzymuje się 32,3 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-2'-aminopropyl]-4-(2"-pirydylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 162—163°C.

Przykład XXXII. Ogrzewa się do temperatury 155°C w ciągu 7 godzin 106 g fenolu, 34,1 g 2-fenyl-4-chloropirydyny i 54,7 g (3'-piperazyno-2'-propyl)-4-amino-7-chlorochinoliny. Otrzymaną masę wlewa się do roztworu 90 g wodorotlenku sodowego w 500 cm³ wody destylowanej i ekstrahuje 550 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy traktuje się 76 g kwasu metanosulfonowego w 600 cm³ wody destylowanej. Otrzymany roztwór wodny traktuje się 30 g wodorotlenku sodowego rozpuszczonego w 70 cm³ wody destylowanej, po czym ekstrahuje 500 cm³ chlorku metylenu. Wytrąca się z roztworu biały produkt, który krystalizuje się w 250 cm³ acetonitrylu i przekrystalizowuje w mieszaninie 130 cm³ alkoholu metylowego i 27 cm³ wody destylowanej. Produkt suszy się w próżni (0,1 mm Hg) w ciągu 24 godzin w temperaturze normalnej i 24 godziny w 65°C.

Otrzymuje się 20 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-2'-aminopropyl]-4-(2"-fenyl-4"-pirydylo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 178—179°C.

Przykład XXXIII. Ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin następującą mieszaninę:

1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-(2"-metylo-6"-acetamido-4"-chinolilo)-piperazyny, wytworzonej jak w przykładzie XXX 2,65 g

potasu	2,5 g
wody	2,0 cm ³
etanolu	35,0 cm ³

Następnie odpędza się rozpuszczalnik pod próżnią i rozpuszcza pozostałość w 250 cm³ wody, przesącza i przemywa wodą. Otrzymuje się 2,4 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-(2"-metylo-6"-amino-4"-chinolilo)-piperazyny.

Przykład XXXIV. Rozpuszcza się 117,5 g kwasu embonowego w roztworze 60,6 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) w 1 litrze wody destylowanej i oddzielnie 100 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny w roztworze 58,2 g czystego kwasu metano-sulfonowego w 1 litrze wody destylowanej.

Wlewa się od razu mieszając roztwór ambonianu sodowego do roztworu metanosulfonianu 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny. Natomiast wytrąca się osad. Miesza się jeszcze 2 godziny, odsącza, przemywa 3 litrami wody destylowanej i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem (20 mm Hg) w ciągu 60 godzin w temperaturze 55°C. Otrzymuje się 205 g embonianu 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia około 260°C.

Przykład XXXV. Ogrzewa się w ciągu 30 minut do temperatury 160°C mieszaninę 81 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-1,4-heksahydrodwaazepiny, 46 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 50 g fenolu.

Po oziębieniu przenosi się masę reakcyjną do roztworu 48 g wodorotlenku sodowego w 1000 cm³ wody destylowanej. Wytrąconą zasadę ekstrahuje się 1500 cm³ chloroformu. Wyciąg chloroformowy traktuje się roztworem 70 g kwasu metanosulfonowego w 1000 cm³ wody destylowanej. Po dekantacji warstwę wodną alkalinizuje się 80 cm³ ługu sodowego (d = 1,33) i wytrąconą zasadę ekstrahuje się 1000 cm³ chloroformu. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i chromatografuje roztwór na 1000 g tlenku glinowego w kolumnie o 5 cm średnicy i 70 cm wysokości. Eluuje się 1500 cm³ chloroformu. Odparowuje się rozpuszczalnik na łaźni wodnej i olejową pozostałość (80 g) rozpuszcza się w 1000 cm³ wrzącego metanolu. Dodaje się roztwór bezwodnego kwasu szczawiowego w 500 cm³ metanolu. Otrzymany krystaliczny osad odsącza się i przekrystalizowuje w 700 cm³ wody, odsącza i suszy w temperaturze 70°C w próżni (0,05 mm Hg) w ciągu 20 godzin.

Otrzymuje się 41 g szczawianu 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-1,4-heksahydrodwaazepiny, o temperaturze topnienia około 185°C.

1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-4'-aminopentyl]-1,4-heksahydrodwaazepinę, stosowaną jako produkt wyjściowy otrzymano przez kondensację 65 g (5'-chloro-2'-pentyl)-4-amino-7-chlorochinoliny z 112 g 1,4-heksahydrodwaazepiny.

Przykład XXXVI Ogrzewa się w ciągu 4 godzin do temperatury 180°C mieszaninę 58,1 g 1-(3'-aminopropyl)-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, 37,8 g 4,7-dwuchlorochinoliny i 36 g fenolu.

Oziębia się do temperatury 125°C, po czym przenosi masę reakcyjną do roztworu 25 g wodorotlenku sodowego w 200 cm³ wody i natychmiast ekstrahuje zasadę 1000 cm³ chloroformu. Roztwór suszy się nad siarczanem sodowym i chromatografuje na 600 g tlenku glinowego w kolumnie o 4,5 cm średnicy i 40 cm wysokości. Eluuje się 2 litrami chloroformu i oddziela eluaty na 4 frakcje o 500 cm³

Po stężeniu do sucha połączonych 3-go i 4-ego eluatów, 2 razy krystalizuje się kolejno w 80 i 60 cm³ acetonitrylu. Otrzymuje się 7,8 g 1-[(7"-chloro-4"-chinolilo)-3'-aminopropyl]-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, o temperaturze topnienia 176—177°C bez depresji z próbką otrzymaną w przykładzie IV.

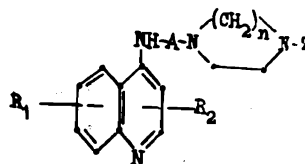
1-(3'-aminopropyl)-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazynę stosowaną jako produkt wyjściowy otrzymano przez odftalimidowanie 1-(3'-ftalimidopropyl)-4-(7"-chloro-4"-chinolilo)-piperazyny, którą wytworzono przez kondensację 4,7-dwuchlorochinoliny z 3'-ftalimidopropylpiperazyny.

Zastrzeżenie patentowe

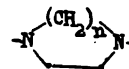
Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-aminochinoliny, o wzorze ogólnym I, w którym A ozna-

cza łańcuch węglowodorowy, alifatyczny, dwuwartościowy, prosty lub rozgałęziony, o 2—6 atomach węgla, Z oznacza rodnik heterocykliczny, o charakterze aromatycznym, w którym heteroatomami są jeden lub dwa atomy azotu ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma podstawnikami z grupy obejmującej atomy chlorowca, rodniki alkilowe, alkoksylowe, alkilolio, alkanosulfonylowe, dwualkilosulfamylowe, aminowy alkanoilaminowy, nitrowy, cyjanowy, trójfluorometylowy, fenyłowy, fenyloaminowy, fenyłowe i fenyloaminowe podstawione w rdzeniu fenyłowym, przy czym podstawnikami rdzenia fenyłowego są atomy chlorowca lub rodniki alkilowe, a grupy alkilowe lub alkaniole wszystkich poprzednich podstawników mają najwyżej 3 atomy węgla, R_1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy, alkoksylowy, alkilolio, alkanosulfonylowy, dwualkilosulfamylowy, aminowy, alkanoilaminowy, nitrowy, cyjanowy lub trójfluorometylowy w położeniu 5, 6, 7 lub 8 rdzenia chinoliny, przy czym grupy alkilowe lub alkaniole w tych rodnikach mają najwyżej 3 atomy węgla, R_2 oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy, fenolowy lub fenyłowy podstawiony atomem chlorowca lub rodnikiem alkilowym w położeniu 2 lub 3 rdzenia chinoliny, przy czym grupy alkilowe tych rodników mają najwyżej 3 atomy węgla, $n = 2$ lub 3, a rdzeń heterocykliczny o wzorze 2 może być podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi o 1—4 atomach węgla lub jednym lub kilkoma rodnikami fenyłowymi, łącznie z odpowiednimi postaciami stereoizomarycznymi tych związków, jeśli łańcuch A zawiera asymetryczny atom węgla, **znamienny tym**, że kondensuje się związek o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 5, w których to wzorach A, n, R_1 , R_2 i Z mają wyżej podane znaczenie, a X_a oznacza atom chloru lub rodnik fenoksylowy lub kondensuje się związek o wzorze Z— X_b , w którym Z ma wyżej podane znaczenie, a X_b oznacza atom chlorowca, resztę estru siarkowego lub sulfonowego lub rodnik fenoksylowy ze związkiem o wzorze 6, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, lub związek o wzorze 9 ze związkiem o wzorze 10, w których to wzorach R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy lub benzylowy, X_c oznacza atom chloru lub resztę kwasu siarkowego lub sulfonowego, a pozostałe symbole mają wyżej podane znaczenie, przy czym rodnik R usuwa się w znany sposób, lub redukuje się związek o wzorze 11, w którym R_1 , R_2 n i Z mają wyżej podane znaczenie, B oznacza rodnik o wzorach —CO—A'— lub —A'—CO—, w których gdy rodnik A' jest takim rodnikiem jak —CH₂—A'— lub —A'—CH₂— jest identyczny z A, a rdzeń o wzorze 2 tak jak po-

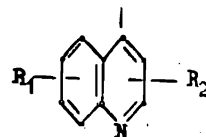
przednio może być podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi lub jednym lub kilkoma rodnikami fenyłowymi, po czym otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przekształca w sole ad-dycyjne.



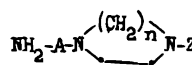
WZÓR 1



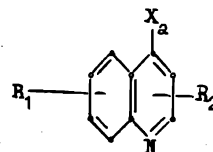
WZÓR 2



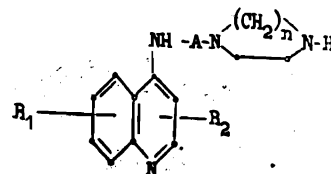
WZÓR 3



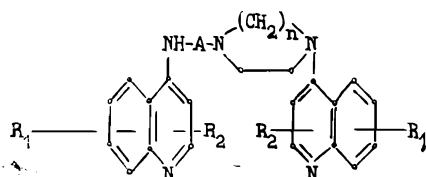
WZÓR 4



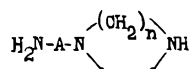
WZÓR 5



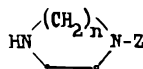
WZÓR 6



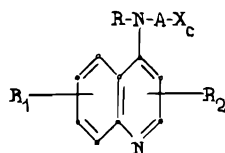
WZÓR 7



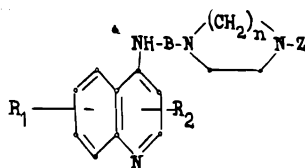
WZÓR 8



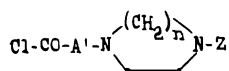
WZÓR 9



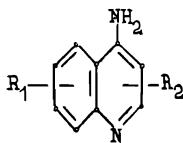
WZÓR 10



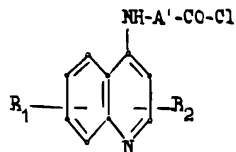
WZÓR 11



WZÓR 12



WZÓR 13



WZÓR 14