



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 18.II.1966 (P 113 002)

Pierwszeństwo: 09.III.1965 dla zastrz. 1—3
02.XII.1965 dla zastrz. 4—6
02.II.1966 dla zastrz. 7 i 8
Wielka
Brytania

Opublikowano: 15.IV.1970

Kl. 12 p, 1/10

MKP C 07 d

33/48

UKD

Właściciel patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania pochodnych chinoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania przeciwdziałających kokcydiozie pochodnych chinoliny o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik alkilowy, aryłowy lub aralkilowy, z których każdy jest ewentualnie podstawiony, a R^2 oznacza rodnik alkilowy, przy czym we wzorze 1 karbocykliczny pierścień chinoliny zawiera ewentualnie dodatkowo jeden lub dwa podstawniki, takie jak rodnik alkilowy zawierający nie więcej niż 10 atomów węgla, rodnik alkenyłowy i alkoksylowy zawierające nie więcej niż 6 atomów węgla oraz atomy chlorowca, z tym, że jeżeli pierścień chinolinowy nie ma żadnych dodatkowych podstawników i jeżeli R^2 oznacza rodnik etylowy, to R^1 nie może oznaczać rodnika metylowego lub fenyłowego i z tym, że jeżeli obydwa symbole R^1 i R^2 oznaczają rodniki alkilowe o nie więcej niż 4 atomach węgla, wówczas pierścień chinolinowy nie może być podstawiony w pozycji 6 rodnikiem alkoksylowym o nie więcej niż 4 atomach węgla.

Sposobem według wynalazku wytwarza się również odmiany tautomeryczne pochodnych chinoliny o wzorze 2, w którym R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane.

Sposobem według wynalazku wytwarza się również ester etylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-n-dodecyloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy

2

kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 6-allylo-7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-izopropoksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-n-dodecyloksy-4-hydroksy-chinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-(α -metyloallylo)-chinolinokarboksylowego-3, ester n-propylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, ester izopropylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-(3-fenylpropoksy)-chinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-(4-metylobenzylloksy)-chinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-(4-chlorobenzylloksy)-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-(4-chlorobenzylloksy)-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-(4-metylofenoksy)-chinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-(2-chlorobenzylloksy)-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-(2,4-dwuchlorobenzylloksy)-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-dodecyloksy-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-fenoksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-(2-metylo-

fenoksy)-chinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-n-heksylochinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-metylochinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-benzylksy-6-n-butyl-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-n-oktylochinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-n-heksylochinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-metylochinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylksy-6-etylo-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylksy-6-etylo-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylksy-6-n-butyl-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-izobutylchinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-n-oktylochinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-metoksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-etoksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-etoksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-n-propoksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-n-propoksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-chlorochinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-chlorochinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6,8-dwuchlorochinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-n-tetradecylksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, ester etylowy kwasu 7-n-tetradecylksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-benzylksy-4-hydroksy-6-izopropoksychinolinokarboksylowego-3, ester metylowy kwasu 7-(4-nitrobenzylksy)-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3, i ester metylowy kwasu 8-chloro-7-(2,4-dwuchlorobenzylksy)-4-hydroksy-6-n-propylchinolinokarboksylowego-3.

Sposobem według wynalazku pochodne chinoliny o wzorze 1 wytwarza się przez cyklizację ewentualnie dodatkowo podstawionego w pierścieniu benzenowym związku o wzorze 3, w którym R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane.

Sposobem według wynalazku korzystnie wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik benzylowy ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma atomami chlorowca, R^2 oznacza rodnik metylowy lub etylowy, a pierścień chinolinowy podstawiony jest w pozycji 6 rodnikiem alkilowym o nie więcej niż 6 atomach węgla lub rodnikiem alkenylowym albo alkoksylowym o nie więcej niż 4 atomach węgla, a także związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik alkilowy zawierający co najmniej 12–14 atomów węgla, R^2 oznacza rodnik metylowy lub etylowy, a pierścień chinolinowy podstawiony jest w pozycji 6 rodnikiem alkilowym o nie więcej niż 6 atomach węgla.

Cyklizację związku o wzorze 3 prowadzi się korzystnie przez ogrzewanie związku wyjściowego w temperaturze 200–300°C, w obecności obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład

eteru dwufenylowego lub jego mieszaniny eutektycznej z dwufenylem.

Według odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się przez estyfikację ewentualnie dodatkowo podstawionego w pierścieniu benzenowym kwasu o wzorze 4, w którym R^1 ma znaczenie wyżej podane lub jego aktywnej pochodnej, za pomocą alkoholu o wzorze R^2 OH, w którym R^2 ma wyżej podane znaczenie.

Estyfikację korzystnie prowadzi się w obecności katalizatora, takiego jak kwas nieorganiczny, na przykład kwas siarkowy lub solny. Jako aktywną pochodną kwasu o wzorze 4 stosuje się na przykład halogenek kwasowy taki jak chlorek kwasowy.

Stosowany jako związek wyjściowy kwas o wzorze 4, otrzymuje się przez hydrolizę odpowiedniego ewentualnie podstawionego dodatkowo w pierścieniu benzenowym estru o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane.

Hydrolizę prowadzi się w środowisku kwasowym na przykład w obecności nieorganicznego kwasu takiego jak kwas solny lub w środowisku zasadowym, na przykład w obecności zasady nieorganicznej takiej jak wodorotlenek metalu alkalicznego na przykład wodorotlenek sodowy lub potasowy. Hydrolizę korzystnie prowadzi się w obecności rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład etanolu, wody lub acetonu, a reakcję przyspiesza się lub doprowadza do końca stosując ogrzewanie.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane, a karbocykliczny pierścień chinoliny podstawiony jest jednym lub dwoma atomami chlorowca, wytwarza się drogą chlorowania związku o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane, a karbocykliczny pierścień chinoliny ma co najmniej dwie pozycje niepodstawione.

Według powyższej odmiany sposobu według wynalazku korzystnie wytwarza się związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierający nie więcej niż 15 atomów węgla, na przykład rodnik izopropylowy, n-dodecylowy lub n-tetradecylowy, albo R^1 oznacza rodnik fenyłowy podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi o nie więcej niż 5 atomach węgla, na przykład rodnikami metylowymi, albo R^1 oznacza rodnik aralkilowy zawierający nie więcej niż 9 atomów węgla, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma atomami chlorowca na przykład atomami chloru, rodnikami alkilowymi o nie więcej niż 3 atomach węgla, jak rodnik metylowy albo grupami nitrowymi, na przykład R^1 oznacza rodnik benzylowy, 4-metylobenzylowy, 2-chlorobenzylowy, 4-chlorobenzylowy, 2,4-dwuchlorobenzylowy, 4-nitrobenzylowy lub 3-fenylpropylowy, natomiast R^2 oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierający nie więcej niż 4 atomy węgla, jak na przykład rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy lub izopropylowy.

Chlorowanie prowadzi się za pomocą N-chlorowcowanego amidu, na przykład N-chlorowcoimidu kwasu bursztynowego jak N-chloroimid kwasu bursztynowego w środowisku obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład w dwumetyloformamidzie. Reakcję przyspiesza się lub

doprowadza do końca przez zastosowanie ogrzewania.

Jak już podano powyżej, pochodne chinoliny wytworzone sposobem według wynalazku wykazują działanie przeciw kokcydiozie. Są one zwłaszcza skutecznymi środkami do zwalczania gatunku jelitowego *Fimeria brunetti*, oraz niektóre z nich są także skuteczne w zwalczaniu gatunku żołądkowego *E. tenella* i *E. necatrix*. Dlatego też są one użyteczne jako składnik aktywny w preparatach weterynaryjnych, takich jak stężone mieszanki pokarmowe przygotowane wstępnie, lub lecznicza karma dla zapobiegania kokcydiozie u drobiu lub innych zwierząt domowych.

Preparaty weterynaryjne mogą być na przykład stężonymi mieszankami pokarmowymi wstępnie przygotowanymi, w których składnik czynny zmieszany jest z rozcieńczalnikiem obojętnym, na przykład z kaolinem, węglanem wapnia, ziemią Fullera, gliną atapulgus lub ze zmielonymi muszlami ostrzyg albo też składnik czynny zmieszany jest jako z rozcieńczalnikiem, z karmą taką jak na przykład ziarno zbożowe zmielone, otręby pszeniczne lub mąka z kolb kukurydzianych. Tak przygotowane wstępnie mieszanki można dalej rozcieńczyć karmą dla zwierząt.

Lecnicze mieszanki pokarmowe, przeznaczone dla bezpośredniego żywienia drobiu zawierają korzystnie 0,0005% 0,1% wagowych składnika czynnego w mieszance, a zwłaszcza w granicach 0,0001–0,001% wagowych. Stężone wstępnie przygotowane mieszanki zawierają korzystnie 0,1–25% wagowych składnika czynnego, a zwłaszcza 0,2–2% wagowych składników aktywnych.

Preparaty mogą zawierać dodatkowo jeden lub kilka innych związków znanych z zastosowania w weterynarii, jak na przykład jeden lub kilka znanych środków przeciw robakom, substancji wzrostowych, środków przeciwbakteryjnych lub uspokajających.

Podane niżej przykłady wyjaśniają wynalazek bez ograniczania jego zakresu, a podane w nich części oznaczają części wagowe.

Przykład I. 93 części 3-benzyluksyanilinometylenomalonianu etylu dodaje się stopniowo do 450 części wrzącego eteru dwufenylowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut i następnie ochładza. Substancję stałą odsącza się, przemywa czterochlorkiem węgla i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. W ten sposób otrzymuje się ester etylowy kwasu 7-benzyluksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 295°C.

3-benzyluksyanilinometylenomalonian etylu stosowany jako produkt wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 45 części 3-benzyluksyaniliny i 51 części etoksymetylenomalonianu etylu ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 1 godziny. Stały produkt reakcji przekrystalizowuje się z etanolu. W ten sposób otrzymuje się 3-benzyluksyanilinometylenomalonian etylu, o temperaturze topnienia 71°C.

Przykład II. 17 części 3-n-dodecyloksyaniliny i 13,5 części etoksymetylenomalonianu etylu ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 2 godzin i otrzymany w ten sposób surowy 3-n-dodecyloksy-

anilinometylenomalonian etylu dodaje się stopniowo do 100 części wrzącego eteru dwufenylowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut i następnie ochładza. Produkt stały odsącza się, przemywa czterochlorkiem węgla i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. W ten sposób otrzymuje się ester etylowy kwasu 7-n-dodecyloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 255°C.

Przykład III. Mieszaninę 4 części 3-benzyluksyaniliny i 3,5 części metoksymetylenomalonianu metylu ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 2 godzin i otrzymany w ten sposób surowy 3-benzyluksyanilinometylenomalonian metylu dodaje się stopniowo podczas mieszania do 40 części wrzącego eteru dwufenylowego. Mieszaninę miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, a następnie ochładza. Substancję stałą odsącza się, przemywa czterochlorkiem węgla i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. W ten sposób otrzymuje się ester metylowy kwasu 7-benzyluksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 273°C.

Przykład IV. Mieszaninę 3,5 części 3-benzyluksy-4-n-propyloaniliny i 3,4 części etoksymetylenomalonianu etylu ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 2 godzin i otrzymany w ten sposób surowy 3-benzyluksy-4-n-propyloanilinometylenomalonian etylu dodaje się do 35 części mieszanego wrzącego eteru dwufenylowego. Mieszaninę miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut, a następnie ochładza. Substancję stałą odsącza się, przemywa eterem naftowym (o temperaturze wrzenia 40–60°C), i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. W ten sposób otrzymuje się ester etylowy kwasu 7-benzyluksy-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 299°C.

3-benzyluksy-4-n-propyloanilinę stosowaną jako produkt wyjściowy otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 10 części 3-hydroksy-4-n-propyloacetanilidu, 7,2 części chlorku benzylu, 20 części węglanu potasowego i 120 części acetonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Mieszaninę ochładza się i przesącza, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną w ten sposób pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, a roztwór przemywa kolejno rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego. Roztwór chloroformowy suszy się następnie i odparowuje, a pozostałość przekrystalizowuje z eteru naftowego (temperatura wrzenia 60–80°C). W ten sposób otrzymuje się 3-benzyluksy-4-n-propyloacetanilid, o temperaturze topnienia 85°C. 9 części tego związku ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin z 20 częściami wodorotlenku potasowego w mieszaninie 10 części wody i 100 części etanolu.

Następnie roztwór ten ochładza się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w wodzie i eterze. Warstwę eterową odziera się; przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Otrzymuje się w ten sposób 3-benzyluksy-4-n-propyloanilinę w postaci oleju.

Przykład V. Postępuje się jak w przykładzie

IV z tym, że 3,4 części etoksymetylenomalonianu etylu zastępuje się 2,7 częściami metoksymetylenomalonianu metylu. Otrzymuje się w ten sposób ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 292° C.

Przykład VI. Mieszaninę 5 części kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 i 35 części chlorku tionylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin z katalityczną ilością pirydyny. Nadmiar chlorku tionylu odparowuje się, dodaje 25 części benzenu i mieszaninę odparowuje do sucha.

Otrzymany w ten sposób chlorek kwasowy w postaci stałej ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny z 50 częściami suchego metanolu i następnie roztwór ten odparowuje. Pozostałość ogrzewa się do temperatury 100° C w ciągu kilku minut z 50 częściami wody i uzyskaną mieszaninę ochładza i przesącza.

Produkt stały przekrystalizowuje się z dwumetyloformamidu. W ten sposób otrzymuje się ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 273° C.

Kwas 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowy-3 stosowany jako substancja wyjściowa otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 34 części estru etylowego kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 i 200 części 10% roztworu wodorotlenku potasowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Dodaje się trochę węgla drzewnego i mieszaninę przesącza na gorąco. Przesącz zakwasza się kwasem solnym, a wytrącony osad odsącza, przemycwa wodą, suszy pod próżnią w temperaturze 100° C w ciągu 18 godzin i przekrystalizowuje z 2-etoksyetanolu. W ten sposób otrzymuje się kwas 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 273° C.

Przykład VII. Postępuje się jak w przykładzie VI z tym, że zamiast 5 części kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 stosuje się 5 części kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3. Otrzymuje się w ten sposób ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 292° C.

Kwas 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowy-3 stosowany jako substancja wyjściowa otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 5,5 części estru etylowego kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3 i 45 części 10% roztworu wodorotlenku sodowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Dodaje się trochę węgla aktywnego i mieszaninę przesącza na gorąco. Przesącz zakwasza się kwasem solnym i wytrącony osad odsącza się, przemycwa wodą i suszy w próżni w temperaturze 100° C w ciągu 18 godzin. W ten sposób otrzymuje się kwas 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 271° C.

Przykład VIII. Mieszaninę 5 części 4-allilo-3-benzylloksyaniliny i 3,85 części metoksymetylenomalonianu metylu ogrzewa się do temperatury 100° C w ciągu 2 godzin. Stały produkt reakcji prze-

krystalizowuje się z mieszaniny benzenu i eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60–80° C. W ten sposób otrzymuje się 4-allilo-3-benzylloksyanilinometylenomalonian metylu, o temperaturze topnienia 92° C. 5 części tego związku dodaje się podczas mieszania do 50 części wrzącego eteru dwufenylowego. Mieszaninę miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut, po czym ją ochładza. Produkt stały odsącza się, przemycwa eterem naftowym (temperatura wrzenia 40–60° C) i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. W ten sposób otrzymuje się ester metylowy kwasu 6 allilo-7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 283° C.

4-allilo-3-benzylloksyanilinę, stosowaną jako substancja wyjściowa otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 16,5 części 4-allilo-3-hydroksyacetanilidu, 11 części chlorku benzylu, 30 części węglanu potasowego i 150 części acetonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Mieszaninę ochładza się i przesącza, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną w ten sposób pozostałość rozpuszcza się w chloroformie i roztwór kolejno przemycwa rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego. Roztwór chloroformowy następnie suszy się i odparowuje i otrzymuje w ten sposób 4-allilo-3-benzylloksyacetanilid o temperaturze topnienia 82° C. 14,2 części tego związku ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin z 33 częściami wodorotlenku potasowego w mieszaninie 16 części wody i 160 części etanolu. Następnie roztwór ochładza się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza się w wodzie i eterze. Warstwę eterową oddziela się, przemycwa nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. W ten sposób utrzymuje się 4-allilo-3-benzylloksyanilinę w postaci oleju.

Przykład IX. Postępuje się jak w przykładzie II z tym, że zamiast 17 części 3-n-dodecyloksyaniliny stosuje się 9,3 części 3-izopropylloksyaniliny. W ten sposób otrzymuje się ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-izopropoksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 246° C.

Przykład X. 8 części 3-n-dodecyloksyaniliny i 4,5 części metoksymetylenomalonianu metylu ogrzewa się do temperatury 100° C w ciągu 2 godzin. Stały produkt reakcji przekrystalizowuje się z eteru naftowego (temperatura wrzenia 40–60° C). Otrzymane w ten sposób 8 części 3-n-dodecyloksyanilinometylenomalonianu metylu o temperaturze topnienia 58° C dodaje się do 80 części wrzącego eteru dwufenylowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut i następnie ochładza ją. Produkt stały ogrzewa się we wrzącym czterochlorku węgla, po czym mieszaninę ochładza i przesącza. Produkt stały przekrystalizowuje się z dwumetyloformamidu i otrzymuje w ten sposób ester metylowy kwasu 7-n-dodecyloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 255° C.

Przykład XI. 6 części 3-benzylloksy-4-(α -metyloallilo)-aniliny i 4,2 części metoksymetylenomalonianu metylu ogrzewa się do temperatury 100° C w ciągu 2 godzin, po czym otrzymany w ten spo-

sób surowy 3-benzylloksy-4-(α -metyloallilo)-anilino-metylenomalonian metylu dodaje się stopniowo podczas mieszania do 50 części wrzącego eteru dwufenyłowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut i następnie ją chłodzi. Produkt stały odsąca się, przemywa czterochlorkiem węgla i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidem. Otrzymuje się w ten sposób ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-(α -metyloallilo)-chinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 283°C.

3-benzylloksy-4-(α -metyloallilo)anilinę, stosowaną jako substancja wyjściowa wytwarza się w sposób następujący:

Mieszaninę 40 części 3-acetyloaminofenolu, 36 części bromku krotylu, 39 części węglanu potasowego i 200 części acetonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Mieszaninę ochładza się i przesącza, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany olej rozpuszcza się w chloroformie i przemywa kolejno rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego. Roztwór chloroformowy suszy się i odparowuje otrzymując eter krotylowy o temperaturze topnienia 68°C.

40 części eteru krotylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 135 częściach N,N-dwumetyloaniliny w atmosferze azotu, w ciągu 4 i 1/2 godziny. Ochłodzony roztwór rozcieńcza się taką samą objętością eteru naftowego (temperatura wrzenia 60–80°C) i wytrącony olej rozpuszcza we wrzącym benzenie. Dodanie eteru naftowego (temperatura wrzenia 60–80°C) do ochłodzonego roztworu benzenowego powoduje wytrącenie się mieszaniny stałej dwóch izomerów powstałych przy przegrupowaniu. Pożądany izomer oddziela się dzięki jego lepszej rozpuszczalności w benzynie i otrzymuje w ten sposób 3-hydroksy-4-(α -metyloallilo)acetanilid, o temperaturze topnienia 137°C.

16,5 części tego związku przeprowadza się następnie sposobem opisanym w drugiej części przykładu VIII w 3-benzylloksy-4-(α -metyloallilo)-anilinę w postaci oleju.

Przykład XII. Postępuje się jak w przykładzie VI z tym, że zamiast 50 części metanolu stosuje się 50 części n-propanolu. Otrzymuje się w ten sposób ester n-propylowy kwasu 4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 293°C.

Przykład XIII. Postępuje się jak w przykładzie VI z tym, że zamiast 50 części metanolu stosuje się 50 części izopropanolu. Otrzymuje się w ten sposób ester izopropylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 297°C.

Przykład XIV. 4 części 3-(3-fenylopropoksy)-aniliny i 3 części metoksymetylenomalonianu metylu ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 3 godzin a otrzymany w ten sposób surowy 3-(3-fenylopropoksy)-anilinometylenomalonian metylu dodaje do 40 części wrzącego eteru dwufenyłowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut, po czym ochładza. Produkt stały odsąca się, przemywa eterem naftowym (temperatura wrzenia 40–60°C) i przekrystalizowuje z 2-etoksyetanolem. W ten sposób otrzymuje się ester metylo-

wy kwasu 4-hydroksy-7-(3-fenylopropoksy)-chinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 255°C.

3-(3-fenylopropoksy)-anilinę stosowaną jako substancja wyjściowa otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 40 części 3-acetyloaminofenolu, 41 części chlorku cynamylu, 39 części węglanu potasowego i 200 części acetonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Mieszaninę ochładza się i przesącza, a przesącz odparowuje do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w chloroformie, a roztwór przemywa kolejno rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i nasyconym chlorkiem sodu. Chloroform odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje z wodnego roztworu etanolu, otrzymując 3-cynamyloksyacetanilid o temperaturze topnienia 158°C.

12 części tego związku rozpuszcza się w 300 częściach mieszaniny równych ilości dioksanu i etanolu, po czym uwodornia w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 10 atmosfer, stosując 0,25 części tlenku platyny jako katalizatora. Po dokonanej redukcji katalizator odsąca się, produkt odzyskuje przez odparowanie przesącza i przekrystalizowuje go z wodnego roztworu etanolu. W ten sposób otrzymuje się 3-(3-fenylopropoksy)-acetanilid, o temperaturze topnienia 120°C. 14,2 części tego związku ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin z 33 częściami wodorotlenku potasowego w mieszaninie 16 części wody i 160 części etanolu. Następnie roztwór ochładza się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w wodzie i eterze. Warstwę eterową oddziela się, przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Otrzymuje się w ten sposób 3-(3-fenylopropoksy)-anilinę w postaci oleju.

Przykład XV. 8,5 części 3-(4-metylenobenzylloksy)-aniliny i 7 części metoksymetylenomalonianu metylu ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 3 godzin, po czym otrzymany w ten sposób surowy 3-(4-metylobenzylloksy)-anilinometylenomalonian metylu dodaje się do 80 części wrzącego eteru dwufenyłowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut, ochładza i rozcieńcza 100 częściami eteru naftowego (temperatura wrzenia 60–80°C). Wydzieloną substancję stałą odsąca się i ogrzewa do wrzenia z metanolem, po czym krystalizuje z dwumetyloformamidem. Otrzymamy w ten sposób ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-(4-metylobenzylloksy)-chinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 254°C.

3-(4-metylobenzylloksy)-anilinę stosowaną jako substancja wyjściowa otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 15 części 3-acetyloaminofenolu, 19 części bromku 4-metylobenzylowego, 30 części węglanu potasowego i 100 części acetonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Przesączony roztwór odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza w chloroformie. Roztwór przemywa się rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i nasyconym roztworem chlorku sodowego. Po odparowaniu wysuszonego roztworu chloroformowego otrzymuje się stały produkt 3-(4-metylobenzylloksy)-acetani-

lid. 25,3 części tego związku ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin z 40 częściami wodorotlenku potasowego w mieszaninie 20 części wody i 250 części etanolu.

Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w chloroformie i wodzie. Warstwę chloroformową przemywa się rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego, a następnie nasyconym roztworem chlorku sodowego, po czym suszy i odparowuje. Otrzymuje się w ten sposób 3-(4-metylobenzylloksy)-anilinę w postaci oleju.

Przykład XVI. 1 część kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z 1 częścią stężonego kwasu siarkowego w 50 częściach absolutnego etanolu w ciągu 24 godzin. Ochłodzony roztwór rozcieńcza się wodą, a oddzieloną substancję stałą przemywa alkoholem i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidem. Otrzymuje się w ten sposób ester etylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 295°C.

Przykład XVII. Mieszaninę 7,6 części 3-(4-chlorobenzylloksy)-4-n-propyloaniliny i 5,7 części metoksymetylenomalonianu metylu ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 2 godzin, po czym ochładza. Otrzymany w ten sposób surowy 3-(4-chlorobenzylloksy)-4-n-propyloanilinometylenomalonian metylu dodaje się podczas mieszania do 48 części wrzącej mieszaniny eutektycznej dwufenylu z eterem dwufenylowym jako rozcieńczalnika. Roztwór miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut, po czym ochładza. Wydzielony krystaliczny produkt odsącza się, przemywa metanolem i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidem. W ten sposób otrzymuje się ester metylowy kwasu 7-(4-chlorobenzylloksy)-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 295°C.

3-(4-chlorobenzylloksy)-4-n-propyloanilinę otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 7 części 4-n-propylo-3-hydroksyacetanilidu, 6,6 części chlorku 4-chlorobenzylu, 14 części węglanu potasowego i 100 części acetonu miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Mieszaninę reakcyjną przesącza się na gorąco, a przesącz odparowuje do sucha pod próżnią. Pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymany w ten sposób 3-(4-chlorobenzylloksy)-4-n-propyloacetanilid topnieje w temperaturze 112°C. Następnie ogrzewa się go pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 6 godzin z roztworem 19 części wodorotlenku potasowego w 10 częściach wody i 115 częściach alkoholu etylowego. Rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość rozpuszcza w eterze i wodzie. Roztwór eterowy przemywa się 10%-owym roztworem wodorotlenku sodowego, a następnie nasyconym roztworem chlorku sodowego. Suszy się go nad siarczanem magnezowym i odparowuje, otrzymując 3-(4-chlorobenzylloksy)-4-n-propyloanilinę w postaci oleju.

Jeżeli zamiast 5,7 części metoksymetylenomalonianu metylu stosuje się 5,9 części etoksymetylenomalonianu etylu to otrzymuje się ester etylowy kwasu 7-(4-chlorobenzylloksy)-4-(hydroksy-6-n-pro-

pylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 299–301°C.

Przykład XVIII. Mieszaninę 5,1 części 3-(4-metylofenoksy)-aniliny i 6,4 części etoksymetylenomalonianu etylu ogrzewa się do temperatury 100°C w ciągu 2 godzin, a następnie ochładza. Otrzymany w ten sposób surowy 3-(4-metylofenoksy)-anilinometylenomalonian etylu dodaje się podczas mieszania do 40 części wrzącej mieszaniny eutektycznej eteru dwufenylowego z dwufenylem jako rozpuszczalnika.

Roztwór miesza się i ogrzewa do wrzenia w ciągu 15 minut, po czym ochładza. Produkt odsącza się, przemywa etanolem i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidem. Otrzymuje się w ten sposób ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-(4-metylofenoksy)-chinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 260°C.

3-(4-metylofenoksy)-anilinę otrzymuje się w sposób następujący:

42 części p-krezolu rozpuszcza się w roztworze 8,7 części wodorotlenku potasowego w 65 częściach etanolu. Rozpuszczalnik odparowuje się pod próżnią, a do pozostałości dodaje się 25 części m-bromoaniliny i 0,4 części brązu miedziowego. Mieszaninę reakcyjną miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną na łaźni olejowej o temperaturze 180–190°C w ciągu 2 godzin, ochładza i rozpuszcza w 10%-owym roztworze wodorotlenku potasowego i chloroformie. Roztwór chloroformowy przemywa się 10%-owym roztworem wodorotlenku potasowego, a następnie nasyconym roztworem chlorku sodowego suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje do sucha.

Otrzymuje się w ten sposób 3-(4-metylofenoksy)-anilinę o temperaturze wrzenia 149°C/1,0 mm.

Przykład XIX. Postępuje się jak w przykładzie XVII z tym, że zamiast 7,6 części 3-(4-chlorobenzylloksy)-4-n-propyloaniliny stosuje się 7,6 części 3-(2-chlorobenzylloksy)-4-n-propyloaniliny. Otrzymuje się w ten sposób ester metylowy kwasu 7-(2-chlorobenzylloksy)-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 283°C.

3-(2-chlorobenzylloksy)-4-n-propyloanilinę stosowaną jako substancja wyjściowa otrzymuje się według przykładu XVII z tym, że zamiast 6,6 części chlorku 4-chlorobenzylu stosuje się 6,6 części chlorku 2-chlorobenzylu. Otrzymuje się w ten sposób 3-(2-chlorobenzylloksy)-4-n-propyloanilinę, o temperaturze topnienia 46°C.

Przykład XX. Postępuje się jak w przykładzie XVII z tym, że zamiast 7,6 części 3-(4-chlorobenzylloksy)-4-n-propyloaniliny stosuje się 8,5 części 3-(2,4-dwuchlorobenzylloksy)-4-n-propyloaniliny, 8,8 części 3-dodecyloksy-4-n-propyloaniliny lub 5,3 części 3-fenoksyaniliny. Otrzymuje się w ten sposób ester metylowy kwasu 7-(2,4-dwuchlorobenzylloksy)-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 299°C, ester metylowy kwasu 7-dodecyloksy-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 256°C lub ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-fenoksy chinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 269°C.

Substancje wyjściowe stosowane w tej reakcji otrzymuje się według przykładu XVII, z tym, że zamiast 6,6 części chlorku 4-chlorobenzylu stosuje się 8 części chlorku 2,4-dwuchlorobenzylu lub 9,8 części bromku dodecylu. Otrzymuje się w ten sposób odpowiednio 3-(2,4-dwuchlorobenzylloksy)-4-n-propyloanilinę lub 3-dodecyloksy-4-n-propyloanilinę w postaci olejów.

Przykład XXI. Postępuje się jak w przykładzie XVIII, z tym, że zamiast 5,1 części 3-(4-metylofenoksy)-aniliny stosuje się 5,1 części 3-(2-metylofenoksy)-aniliny. Otrzymuje się w ten sposób ester etylowy kwasu 4-hydroksy-7-(2-metylofenoksy)-chinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 259° C.

3-(2-metylofenoksy)-anilinę o temperaturze wrzenia 126–136° C/0,6 mm otrzymuje się według przykładu XVIII, z tym, że zamiast 42 części p-krezolu stosuje się 42 części o-krezolu.

Przykład XXII. Mieszaninę 5,4 części 3-benzylloksy-4-n-heksyloaniliny i 4,4 części etoksymetylenomalonianu etylu ogrzewa się do temperatury 100° C w ciągu 1 godziny, o otrzymany w ten sposób surowy 3-benzylloksy-4-n-heksyloanilinometylenomalonian etylu dodaje się podczas mieszania do 10 części wrzącego eteru dwufenyloвого. Mieszaninę miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut, po czym ochładza. Substancję stałą odsącza się, przemywa czterochlorkiem węgla i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidem. W ten sposób otrzymuje się ester etylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-heksylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 283–285° C.

3-benzylloksy-4-n-heksyloanilinę stosowaną jako substancja wyjściowa otrzymuje się w następujący sposób:

Mieszaninę 17 części 3-hydroksy-4-n-heksyloacetanilidu, 9 części chlorku benzylu, 15 części węgla potasowego i 300 części acetonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Mieszaninę ochładza się i przesącza, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z chlorku metylenu i eteru naftowego (temperatura wrzenia 40–60° C). W ten sposób otrzymuje się 3-benzylloksy-4-n-heksyloacetanilid, o temperaturze topnienia 90–92° C. 21 części tego związku ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin z 63 częściami wodorotlenku potasowego w mieszaninie 40 części wody i 300 części etanolu. Następnie roztwór ochładza się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszcza w wodzie i eterze. Warstwę eterową oddziela się, przemywa nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Otrzymuje się w ten sposób 3-benzylloksy-4-n-heksyloanilinę w postaci oleju.

Przykład XXIII. Postępuje się jak w przykładzie XXII z tym, że zamiast 5,4 części 3-benzylloksy-4-n-heksyloaniliny stosuje się 4,4 części 3-benzylloksy-4-metyloaniliny, 6,1 części 3-benzylloksy-4-n-butyloaniliny, lub 5,8 części 3-benzylloksy-4-n-oktyloaniliny. Otrzymuje się w ten sposób odpowiednio ester etylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-metylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 321–323° C, ester etylowy kwasu 7-benzylloksy-6n-butylo-4 hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 297–298° C, lub

ester etylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-oktylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 261–262° C.

Pochodne 3-benzylloksy-4-alkiloaniliny stosowane jako substancje wyjściowe otrzymuje się według przykładu XXII, z tym, że zamiast 17 części 3-hydroksy-4-n-heksyloacetanilidu stosuje się równoważną ilość odpowiedniej pochodnej 3-hydroksy-4-alkiloacetanilidu.

Przykład XXIV. Postępuje się jak w przykładzie XXII, z tym, że zamiast 4,4 części etoksymetylenomalonianu etylu stosuje się 2,6 części metoksymetylenomalonianu metylu. Otrzymuje się w ten sposób ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-heksylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 278–280° C.

Przykład XXV. Postępuje się jak w przykładzie XXIII, z tym, że zamiast 5,4 części 3-benzylloksy-4-n-heksyloaniliny stosuje się 2,6 części 3-benzylloksy-4-metyloaniliny, 3,4 części 3-benzylloksy-4-etyloaniliny, 4,1 części 3-benzylloksy-4-n-butyloaniliny, 3,7 części 3-benzylloksy-4-izobutyloaniliny lub 4,6 części 3-benzylloksy-4-n-oktyloaniliny. W ten sposób otrzymuje się odpowiednio ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-metylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 307–309° C, ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-6-etylo-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 269–270° C, ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-6-n-butylo-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 287–288° C, ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-izobutylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 288° C, ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-oktylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 278–280° C.

Substancje wyjściowe wytwarza się jak podano w przykładzie XXIII lub analogicznym sposobem.

Przykład XXVI. 3,5 części 3-benzylloksy-4-metoksyaniliny i 3,0 części metoksymetylenomalonianu metylu ogrzewa się do temperatury 100° C w ciągu 3 godzin i otrzymany w ten sposób surowy 3-benzylloksy-4-metoksyanilinometylenomalonian metylu dodaje się ostrożnie podczas mieszania do 21 części wrzącego eteru dwufenyloвого. Mieszaninę miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 minut, po czym szybko oziębia. Substancję stałą odsącza się, przemywa eterem naftowym (o temperaturze wrzenia 40–60° C) i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidem. W ten sposób otrzymuje się eter metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-metoksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 287–288° C.

Przykład XXVII. 7,7 części 3-benzylloksy-4-etoksyanilinometylenomalonianu metylu dodaje się ostrożnie podczas mieszania do 30 części wrzącego eteru dwufenyloвого. Mieszaninę miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 minut, po czym szybko oziębia. Substancję stałą odsącza się, przemywa eterem naftowym (temperatura wrzenia 40–60° C) i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidem. W ten sposób otrzymuje się ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-etoksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 281–282° C.

3-benzylloksy-4-etoksyanilinometylenomalonian metylu stosowany jako substancja wyjściowa otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 6,1 części 3-benzylloksy-4-etoksyaniliny i 4,4 części metoksymetylenomalonianu metylu ogrzewa się do temperatury 100° C w ciągu 2,5 godzin, po czym odstawia na noc do ochłodzenia. Stały produkt reakcji przemywa się eterem naftowym (temperatura wrzenia 40–60° C) i przekrystalizowuje z metanolu. W ten sposób otrzymuje się 3-benzylloksy-4-etoksyanilinometylenomalonian metylu o temperaturze topnienia 95–96° C.

3-benzylloksy-4-etoksyanilinę otrzymuje się w sposób następujący:

Roztwór 30 części siarczku sodowego w 55 częściach wody dodaje się do roztworu 10,5 części 3-benzylloksy-4-etoksynitrobenzenu w 140 częściach etanolu i mieszaninę miesza i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin. Etanol usuwa się przez oddestylowanie, a pozostałość ekstrahuje eterem. Esktrakty eterowe suszy się, przesącza i odparowuje otrzymując 3-benzylloksy-4-etoksyanilinę w postaci oleju.

3-benzylloksy-4-etoksynitrobenzen otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 11 części 2-benzylloksy-4-nitrofenolu, 57 części chlorku etylu, 6,2 części bezwodnego węglanu potasowego i 50 części suchego acetonu miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 48 godzin. Mieszaninę przesącza się na gorąco, a przesącz odparowuje. Pozostałość przemywa się wodą i przekrystalizowuje z etanolu. W ten sposób otrzymuje się 3-benzylloksy-4-etoksynitrobenzen o temperaturze topnienia 101–102° C.

Jeżeli zamiast 4,4 części metoksymetylenomalonianu metylu stosuje się 5,4 części etoksymetylenomalonianu etylu, otrzymuje się w ten sposób ester etylowy kwasu 7-benzylloksy-6-etoksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 289–290° C.

Przykład XXVIII. 20 części 3-benzylloksy-4-n-propoksyanilinometylenomalonianu etylu dodaje się ostrożnie podczas mieszania do 80 części wrzącego eteru dwufenylowego. Mieszaninę mieszając ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 11 minut, po czym szybko oziębia. Substancję stałą odsącza się, przemywa eterem naftowym (temperatura wrzenia 40–60° C) i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. W ten sposób otrzymuje się ester etylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-propoksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 278–279° C z rozkładem.

3-benzylloksy-4-n-propoksyanilinometylenomalonian etylu otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 14 części 3-benzylloksy-4-n-propoksyaniliny i 11,8 części etoksymetylenomalonianu etylu ogrzewa się do temperatury 100° C w ciągu 2 godzin, a następnie ochładza. W ten sposób otrzymuje się 3-benzylloksy-4-n-propoksyanilinometylenomalonian etylu w postaci oleju.

3-benzylloksy-4-n-propoksyanilinę otrzymuje się według przykładu XXVII z tym, że 10,5 części 3-benzylloksy-4-etoksynitrobenzenu zastępuje się 11,1 częściami 3-benzylloksy-4-n-propoksynitrobenzenu. W ten sposób otrzymuje się 3-benzylloksy-4-n-propoksyanilinę w postaci oleju.

3-benzylloksy-4-n-propoksynitrobenzen otrzymuje się według przykładu XXVII z tym, że zamiast 57 części chlorku etylu stosuje się 52 części jodku n-propylu. W ten sposób otrzymuje się 3-benzylloksy-4-n-propoksynitrobenzen o temperaturze topnienia 73–74° C.

Przykład XXIX. Postępuje się jak w przykładzie XXVIII, z tym, że zamiast 20 części 3-benzylloksy-4-n-propoksyanilinometylenomalonianu etylu stosuje się 20 części 3-benzylloksy-4-n-propoksyanilinometylenomalonianu metylu. Otrzymuje się w ten sposób ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-n-propoksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 266–267° C.

3-benzylloksy-4-n-propoksyanilinometylenomalonian metylu otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 9,3 części 3-benzylloksy-4-n-propoksyaniliny i 63 części metoksymetylenomalonianu metylu ogrzewa się do temperatury 100° C w ciągu 2 godzin. W ten sposób otrzymuje się 3-benzylloksy-4-n-propoksyanilinometylenomalonian metylu w postaci oleju.

Przykład XXX. 14,5 części estru etylowego kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 rozpuszcza się w 2200 częściach suchego dwumetyloformamidu. Dodaje się 20 części imidu kwasu N-chlorobursztynowego i mieszaninę ogrzewa do temperatury 100° C w ciągu 10 godzin, po czym odstawia do ochłodzenia. Wykryształizowany produkt stały odsącza się i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. W ten sposób otrzymuje się ester etylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-chlorochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 295–297° C.

Przykład XXXI. 15 części estru etylowego kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 rozpuszcza się w 2400 częściach suchego dwumetyloformamidu. Dodaje się 40,5 części imidu kwasu N-chlorobursztynowego i mieszaninę ogrzewa do temperatury 100° C w ciągu 6 i 1/2 godziny. Dwumetyloformamid usuwa się przez oddestylowanie, a pozostałość ekstrahuje się 400 częściami wrzącego etanolu i szybko przesącza. Wydzieloną substancję stałą przekrystalizowuje się z dwumetyloformamidu. W ten sposób otrzymuje się ester etylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6,8-dwuchlorochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 285–287° C.

Przykład XXXII. 14,6 części 3-n-tetradecyloksyaniliny i 6,6 części metoksymetylenomalonianu metylu ogrzewa się do temperatury 100° C w ciągu 2 godzin, a otrzymany w ten sposób surowy 3-n-tetradecyloksyanilinometylenomalonian metylu dodaje się do 100 części wrzącego eteru dwufenylowego. Mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym ochładza ją. Substancję stałą odsącza się, przemywa czterochlorkiem węgla i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu. W ten sposób otrzymuje się ester metylowy kwasu 7-n-tetradecyloksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 244–246° C.

Przykład XXXIII. Postępuje się jak w przykładzie XXXII, z tym, że zamiast 6,6 części metoksymetylenomalonianu metylu stosuje się 10 części etoksymetylenomalonianu etylu. W ten sposób otrzymuje się ester etylowy kwasu 7-n-tetradecylo-

ksy-4-hydroksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 243–245° C.

Przykład XXXIV. Postępuje się jak w przykładzie XXVI z tym, że zamiast 3,7 części 3-benzylloksy-4-metoksyaniliny stosuje się 4,4 części 3-benzylloksy-4-izopropoksyaniliny. W ten sposób otrzymuje się ester metylowy kwasu 7-benzylloksy-4-hydroksy-6-izopropoksychinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 262–263° C.

3-benzylloksy-4-izopropoksyanilinę stosowaną jako substancja wyjściowa, wytwarza się w sposób następujący:

Postępuje się jak w przykładzie XXVIII z tym, że zamiast 11,1 części 3-benzylloksy-4-n-propoksynitrobenzenu stosuje się 11,1 części 3-benzylloksy-4-izopropoksynitrobenzenu (temperatura topnienia 65–66° C). Otrzymuje się w ten sposób 3-benzylloksy-4-izopropoksyanilinę w postaci oleju.

Przykład XXXV. 11 części 3-(4-nitrobenzylloksy)-aniliny i 8,2 części metoksymetylenomalonianu metylu dokładnie miesza się i ogrzewa do temperatury 100° C w ciągu 2 godzin. Produkt ochładza się i przekształca z dwumetyloformamidem, otrzymując 3-(4-nitrobenzylloksy)-anilinometylenomalonian metylu, o temperaturze topnienia 144° C. 6 części tego związku dodaje się do 107 części wrzącego eteru dwufenylowego, a mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut, ochładza i przesącza. Pozostałość przemywa się eterem nadtowym (temperatura wrzenia 60–80° C) i przekształca z dwumetyloformamidem. W ten sposób otrzymuje się ester metylowy kwasu 4-hydroksy-7-(4-nitrobenzylloksy)-chinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 300° C.

3-(4-nitrobenzylloksy)anilinę stosowaną jako substancja wyjściowa otrzymuje się w sposób następujący:

Mieszaninę 17,2 części chlorku 4-nitrobenzylu, 15,1 części 3-hydroksyacetylidu, 15,2 części węglanu potasowego i 110 części acetonu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Mieszaninę przesącza się, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekształca z etanolem, otrzymując 3-(4-nitrobenzylloksy)-acetylid o temperaturze topnienia 158° C. 2 części tego związku ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 i 1/2 godziny w mieszaninie 8 części stężonego kwasu solnego i 8 części wody. Oziębiony roztwór alkaliczuje się stężonym amoniakiem i następnie przesącza. Pozostałość przekształca z etanolem otrzymując 3-(4-nitrobenzylloksy)-anilinę o temperaturze topnienia 114° C.

Przykład XXXVI. 9 części imidu kwasu N-chlorobursztynowego dodaje się do roztworu 3,3 części estru metylowego kwasu 7-(2,4-dwuchlorobenzylloksy)-4-hydroksy-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3 w 1500 częściach suchego dwumetyloformamidu i mieszaninę ogrzewa do temperatury 100° C w ciągu 12 godzin. Mieszaninę ochładza się i odparowuje, a pozostałość przekształca z etanolem. W ten sposób otrzymuje się ester metylowy kwasu 8-chloro-7-(2,4-dwuchlorobenzylloksy)-6-n-propylochinolinokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 309–311° C.

1. Sposób wytwarzania pochodnych chinoliny o wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik alkilowy, aryłowy lub aralkilowy z których każdy jest ewentualnie podstawiony, a R² oznacza rodnik alkilowy, przy czym we wzorze 1 karbocykliczny pierścień chinoliny zawiera ewentualnie dodatkowo jeden lub dwa podstawniki takie jak rodnik alkilowy o nie więcej niż 10 atomach węgla, rodnik alkenylo-
5 wy i alkoksylowy o nie więcej niż 6 atomach węgla oraz atom chlorowca z tym, że jeżeli pierścień chinolinowy nie ma żadnych dodatkowych podstawników i jeżeli R² oznacza rodnik etylowy, to R¹ nie może oznaczać rodnika metylowego lub fenylo-
10 wego i z tym, że jeżeli obydwa symbole R¹ i R² oznaczają rodniki alkilowe o nie więcej niż 4 atomach węgla, wówczas pierścień chinolinowy nie może być podstawiony w pozycji 6 rodnikiem al-
15 koksylowym o nie więcej niż 4 atomach węgla, a zwłaszcza związków o wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik benzylowy ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma atomami chlorowca, R² ozna-
20 cza rodnik metylowy lub etylowy, a pierścień chinolinowy jest podstawiony w pozycji 6 rodnikiem alkilowym o nie więcej niż 6 atomach węgla lub rodnikiem alkenylo-
25 wym albo alkoksylowym o nie więcej niż 4 atomach węgla, albo gdy R¹ oznacza rodnik alkilowy o 12–14 atomach węgla, R² ozna-
30 cza rodnik metylowy lub etylowy; a pierścień chinolinowy jest podstawiony w pozycji 6 rodnikiem alkilowym o nie więcej niż 6 atomach węgla, **znamienny tym**, że podstawiony ewentualnie dodatko-
35 wo w pierścieniu benzenowym związek o wzorze 3, w którym R¹ i R² mają znaczenie wyżej podane, poddaje się cyklizacji.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że cyklizację prowadzi się przez ogrzewanie związku o wzorze 3 w temperaturze 200–300° C.

3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że cyklizację prowadzi się w obecności obojętnego rozcieńczalnika lub rozpuszczalnika, na przykład eteru dwufenylowego lub mieszaniny eutektycznej eteru dwufenylowego z dwufenylem.

4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że podstawiony ewentualnie dodatkowo w pierścieniu benzenowym kwas o wzorze 4, w którym R¹ ma znaczenie wyżej podane, lub jego aktywną pochodną, poddaje się estryfikacji za pomocą alkoholu o wzorze R²OH, w którym R² ma
45 wyżej podane znaczenie.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że estryfikację prowadzi się w obecności katalizatora, takiego jak kwas nieorganiczny, na przykład kwas siarkowy lub kwas solny.

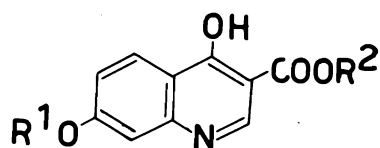
6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako aktywną pochodną kwasu o wzorze 4 stosuje się halogenek kwasowy.

7. Odmiana sposobu według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania pochodnych chinoliny o wzorze 1, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, a karbocykliczny pierścień chinoliny podstawiony jest jednym lub dwoma atomami chlorowca, a zwłaszcza w przypadku wytwarzania pochodnych chinoliny o wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzio-
55
60
65

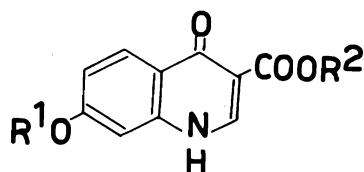
nym, zawierający nie więcej niż 15 atomów węgla, na przykład rodnik izopropylowy, n-dodecylowy lub n-tetradecylowy, albo R^1 oznacza rodnik fenyłowy podstawiony jednym lub kilkoma rodnikami alkilowymi zawierającymi nie więcej niż 5 atomów węgla, na przykład rodnikami metylowymi, albo R^1 oznacza rodnik aralkilowy zawierający nie więcej niż 9 atomów węgla, ewentualnie podstawiony jednym lub kilkoma atomami chlorowca, na przykład atomami chloru, rodnikami alkilowymi o nie więcej niż 3 atomach węgla, jak rodnik metylowy, albo grupami nitrowymi, na przykład R^1 oznacza rodnik benzylowy, 4-metylobenzylowy, 2,4-dwuchlorobenzylowy, 4-nitrobenzylowy lub 3-feny-

lopropylowy, natomiast R^2 oznacza rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym zawierający nie więcej niż 4 atomy węgla, na przykład rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy lub izopropylowy, **znamienna tym**, że związek o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 mają znaczenie wyżej podane w zastrz. 1, a karbocykliczny pierścień chinoliny ma co najmniej dwie pozycje niepodstawione, poddaje się chlorowcowaniu.

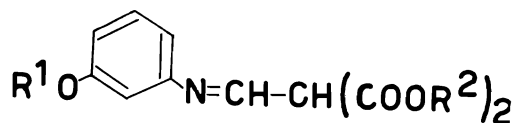
8. Sposób według zastrz. 7, **znamienny tym**, że chlorowcowanie prowadzi się za pomocą N-chlorowcowanego amidu, na przykład N-chlorowcoimidu kwasu bursztynowego takiego jak N-chloroimid kwasu bursztynowego.



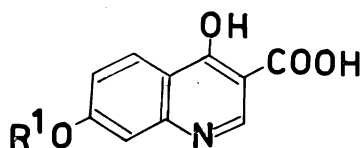
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4