



258750

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

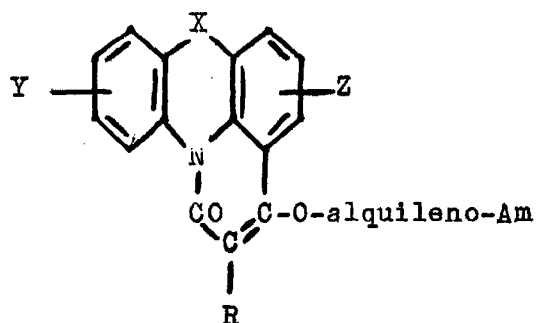
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ETHERES BASICOS", a favor de la firma suiza J. R. GEIGY, A.G., domiciliada en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a nuevos éteres básicos con valiosas propiedades farmacológicas, y a sus sales, así como a procedimientos para la preparación de estos éteres y de sus sales.

5. Se ha encontrado sorprendentemente que los éteres básicos de fórmula general





258750

en la que significan

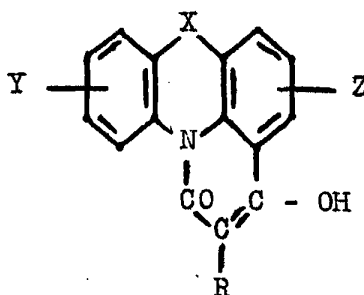
- X el enlace directo, o un radical bivalente con 1-2 átomos de cadena directa entre los dos núcleos bencénicos,
5. Y y Z de modo independiente entre sí, hidrógeno, o átomos de halógeno, grupos alkilo, alcoxi, o alkilmercapto inferiores,
- R hidrógeno, o un radical hidrocarburo con a lo sumo 10 átomos de carbono,
10. Am un grupo dialkilamino o polimetilenimino inferior, o el grupo morfolino, y alquileno un radical alquileno con 2 - 3 átomos de carbono, poseen valiosas propiedades farmacológicas, particularmente eficacia antialérgica con reducidos efectos secundarios vegetativos, así como eficacia analgésica y antipirética, y que entran en consideración para el tratamiento de ciertas formas de enfermedades mentales.
- 15.

- Los nuevos éteres básicos antes definidos, pueden ser preparados, transponiendo un éster apto para reaccionar de un alcohol básico de fórmula general
- 20.

Am - Alquileno - OH

II

con una sal de un compuesto N-heterocíclico de fórmula general



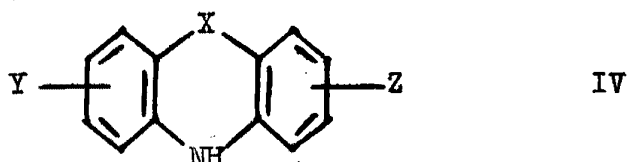
III



2501

en la que Am, alquileno, X, Y, Z y R tienen el significado antes indicado. Las transposiciones son llevadas a cabo preferentemente en un disolvente orgánico inerte, como vg. xileno, en caliente.

5. Los compuestos N-heterocíclicos de fórmula general III que se necesitan como sustancias de partida pueden ser obtenidos mediante transposición de compuestos de fórmula general



10. en la que X, Y y Z tienen la significación antes indicada, con derivados de ácido malónico apropiados. Como tales se presentan, por una parte, ésteres diarílicos, particularmente el éster bis-(2,4-dicloro-fenílico), así como ésteres dialkílicos de ácidos malónicos alfa-sustituídos que, al calentar con los compuestos N-heterocíclicos antes indicados, a 250 -
15. 300°, suministran compuestos de fórmula general III, en la que R está materializada por un radical hidrocarburo. Por otra parte, compuestos de fórmula general III en la que R está materializada por hidrógeno, son obtenidos mediante condensación de los N-heterociclos antes citados con ácido malónico mediante oxiclorigo de fósforo a temperaturas de alrededor de 100 - 110°. Además, son obtenidas tales sustancias de partida también mediante tratamiento de compuestos de fórmula general III que presentan un sustituyente disociable apropiado R, por ejemplo el radical bencilo, con cloruro de
20. aluminio, o bromuro de aluminio, a temperaturas de alrededor
- 25.



028750

- de 250°. Ejemplos de sustancias de partida de fórmula general III, relacionadas en la forma dioxo tautómera, son el 8,9-malonil-carbazol, 8,9-metilmalonil-carbazol, 8,9-etilmalonil-carbazol, 8,9-butilmalonil-carbazol, 8,9-fenilmalonil-carbazol,
5. 8,9-bencilmalonil-carbazol, 5,10-malonil-9,10-dihidro-acridina, 5,10-etilmalonil-9,10-dihidro-acridina, 5,10-bencil-malonil-9,10-dihidro-acridina, 4,5-malonil-iminodibencilo, 4,5-metilmalonil-iminodibencilo, 4,5-etilmalonil-iminodibencilo, 4,5-n-butilmalonil-iminodibencilo, 4,5-fenilmalonil-iminodibencilo,
10. 4,5-bencilmalonil-iminodibencilo, 9,10-malonil-fentiazina, 9,10-metilmalonil-fentiazina, 9,10-etilmalonil-fentiazina, 9,10-isopropilmalonil-fentiazina, 9,10-n-butilmalonil-fentiazina, 9,10-isoamilmalonil-fentiazina, 9,10-n-hexilmalonil-fentiazina, 9,10-fenilmalonil-fentiazina, 9,10-bencilmalonil-fentiazina, 9,10-
15. (beta-fenil-etil-malonil)-fentiazina, 9,10-(gamma-fenil-propilmalonil)-fentiazina y la 9,10-(delta-fenil-butilmalonil)-fentiazina.

Como ésteres aptos para reaccionar de halogenuros de fórmula general II entran en cuenta, particularmente, los halogenuros; se indica individualmente:

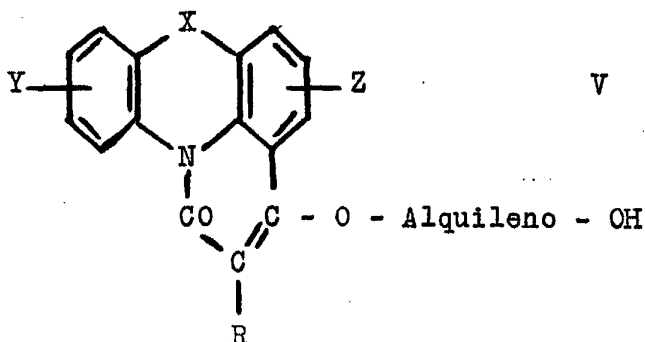
20. Cloruro de beta-dimetilamino-etilo, cloruro de beta-dietilamino-etilo, cloruro de beta-metiletilamino-etilo, cloruro de beta-dimetilamino-propilo, cloruro de beta-dimetilamino-isopropilo, cloruro de gamma-dimetilamino-propilo, cloruro de beta-(di-n-propilamino)-etilo, cloruro de beta-(metilisopropilamino)-etilo,
25. cloruro de beta-(di-n-butilamino)-etilo, cloruro de beta-(diisobutil-amino)-etilo, cloruro de piperidil-(1)-etilo, cloruro de beta-piperidino-etilo, cloruro de beta-piperidino-propilo, cloruro de beta-piperidino-isopropilo, cloruro de gamma-piperidino-propilo, cloruro de beta-hexametilenimino-etilo,
30. cloruro de beta-morfolinil-(4)-etilo y clo-



ruro de gamma-morfolinil-(4)-propilo, así como los bromuros y yoduros correspondientes.

Por lo demás, se puede preparar los nuevos ésteres básicos de fórmula general I también, transponiendo un éster apto para reaccionar de un compuesto de fórmula general

5.



en la que X, Y, Z, R y Alquileno tienen el significado antes indicado, eventualmente en presencia de un fijador de ácidos, con una amina de fórmula general



VI

en la que Am tiene el significado antes indicado. La transposición puede tener lugar, por ejemplo, a temperatura moderadamente alta, de por ejemplo 80 - 120°, en un disolvente inerte, como por ejemplo un alcohol o una alcanona de bajo peso molecular, a cuyo efecto se utiliza convenientemente como fijador de ácidos un exceso de la amina a transponer. Según el

10.

15.

punto de ebullición de la amina utilizada y del disolvente, así como la temperatura reaccional necesitada, la transposición ha de llevarse a cabo eventualmente en vaso cerrado. Se llega a los ésteres aptos para reaccionar de compuestos de fórmula general V, por ejemplo mediante transposición de sales de metal



258750

- alcalino de compuestos de fórmula general II con diésteres aptos para reaccionar de alcandioles, por ejemplo con dihalogenuros como 1,2-dibromo-etano, 1,2-dibromo-propano, o 1-bromo-3-cloro-propano. Los ésteres aptos para reaccionar de compuestos de fórmula general V pueden ser transpuestos por ejemplo con dimetilamina, metiletilamina, dietilamina, di-n-butilamina, pirrolidina, piperidina, hexametenimina, o morfolina.
5. Las bases terciarias pueden ser transformadas, en caso deseado, en sales que en parte son hidrosolubles, con ácidos orgánicos o inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etandisulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido benzoico y ácido ftálico.
10. Los ejemplos siguientes dilucidarán más detenidamente la preparación de los éteres básicos según la invención, sin restringir el alcance del invento a estos ejemplos. Las partes en ellos significan partes en peso; éstas se comportan con respecto a partes en volumen como el gramo al centímetro cúbico. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.
15. EJEMPLO 1.
- 16,7 partes de carbazol son trituradas con 16,0 partes de ácido malónico y 70 partes de naftalina, siendo seguidamente mezcladas con 60 partes de oxiclورو de fósforo y calentada la mezcla durante una hora a 90°. Al efecto se origina una clara masa fundida que se hace paulatinamente más oscura. Seguidamente se calienta aún durante 15 minutos a unos 107°. Entonces el oxiclورو de fósforo excesivo es eliminado por destilación bajo 10 mm de presión a 40°, el residuo es disociado con agua, la naftalina es expulsada con vapor de agua; el pro-
- 20.
- 25.
- 30.



258750

ducto bruto es triturado en frío dos veces con etanol y una vez con poco nitrobenzeno, siendo finalmente recristalizado de nitrobenzeno. El 8,9-malonil-carbazol (4,6-dioxo-5,6-dihidro-4H-pirido[3,2,1-d,e]7-carbazol) funde a 320°.

5. 17 partes de 4,5-malonil-carbazol-sodio (obtenido por disolución de 4,5-malonil-carbazol en la doble cantidad ponderal de solución de alcoholato de sodio 2-n y precipitación de la sal con acetona o éter) son suspendidas en 170 partes en volumen de xileno, siendo adicionada a gotas, bajo introducción de nitrógeno y agitación, una solución de 9 partes de cloruro de beta-dietilamino-etilo en 30 partes en volumen de xileno. Al mismo tiempo es calentado paulatinamente a ebullición, a cuyo efecto la sal sódica pasa en disolución. Al cabo de unos 30 minutos, se enfría a unos 90° y se adiciona otra
10. vez 9 partes de cloruro de beta-dietilamino-etilo disuelto en xileno. Entonces el conjunto es calentado otra vez durante 30 minutos a 150°, se separa por filtración del cloruro sódico y se evapora la solución al vacío a 45°. El residuo es mezclado con 60 partes en volumen de alcohol, enfriado con hielo, los
15. cristales segregados de 4-(beta-dietilamino-etoxi)-6-oxo-6H-pirido[3,2,1-d,e]7-carbazol son filtrados por aspiración y secados. Del filtrado alcohólico es obtenido, por mezclado con ácido clorhídrico metanólico y reposo en frío, el clorhidrato de la base anterior, del cual puede obtenerse mediante trata-
20. miento con amoníaco acuoso base ulterior. Después de cristalización de acetona y éster acético se obtiene la base libre en forma de agujas del punto de fusión 146 - 147°.

El mismo compuesto puede ser obtenido, asimismo, partiendo de 4,5-malonil-carbazol-sodio mediante transposición con bromuro de etileno y subsiguiente transposición del se-

30.



250750

gundo átomo de bromo con dietilamina.

E J E M P L O 2.

5. 1,95 partes de iminodibencilo son calentadas durante 2 horas a 250° con 4,8 partes de bis-(2,4-diclorofeniléster) bencilmalónico. La masa fundida, solidificada cristalina en frío, es triturada con benceno, y después de filtrada por aspiración, recristalizada de nitrobenceno, tetracloroetano, o dioxano. Se obtiene el 4,5-bencilmalonil-iminodibencilo (2-bencil-1,3-dioxo-2,3,7,8-tetrahidro-1H-quinolo[8,8a,1-a,b]benzo[f]acepina) en hojitas del punto de fusión 253°.

10. 9 partes de 4,5-bencilmalonil-iminodibencilo son calentadas durante 10 minutos a 240° con 13,5 partes de cloruro de aluminio y 20 partes de fenol. Entonces la mezcla reaccional es disociada con agua y la substancia segregada es bien triturada con alcohol al 25%. Después del secado se recristaliza el 4,5-malonil-iminodibencilo de nitrobenceno, después de lo cual funde a 289°.

15. 15 partes de 4,5-malonil-iminodibencilo son disueltas en frío en 30 partes en volumen de solución de alcoholato sódico 2-n, y la sal sódica es precipitada en forma cristalina mediante adición de acetona. 11,4 partes de la sal sódica son suspendidas, bajo buena agitación e introducción de nitrógeno, en 130 partes en volumen de xileno y calentadas a 135°. Se adiciona a gotas paulatinamente una solución de 10 partes de

20. cloruro de beta-dimetilamino-isopropilo en 20 partes en volumen de xileno y se calienta el conjunto durante ulteriores 7 horas a 135°. Después del enfriamiento se separa por filtración del cloruro sódico segregado y de sal sódica no transpuesta, y se evapora al vacío la solución de xileno a 50°.

25. Por trituración con 20 partes en volumen de éter se lleva el

30.



250750

aceite remanente a cristalización. Se deja reposar durante la noche a 0° la papilla cristalina, se filtra por aspiración de las porciones líquidas y se cristaliza el material de filtración de ciclohexano, a cuyo efecto se obtiene la 1-oxo-3-

5. -(beta-dimetilamino-isopropoxi)-7,8-dihidro-1H-quinolo[8,8a,1-a,b]benzo[f]acepina en agujas recias del punto de fusión 137 - 138°.

De modo análogo se obtiene con empleo de cloruro de gamma-dimetilamino-propilo en lugar del cloruro de beta-dimetilamino-isopropilo, la 1-oxo-3-(gamma-dimetilamino-propoxi)-7,8-dihidro-1H-quinolo[8,8a,1-a,b]benzo[f]acepina del punto de fusión 65°.

10.

Igualmente de modo análogo se obtiene con empleo de 12,5 partes de cloruro de beta-pirrolidil-(1)-isopropilo la 1-oxo-3-(beta-pirrolidil-(1)-isopropoxi)-7,8-dihidro-1H-quinolo[8,8a,1-a,b]benzo[f]acepina.

15.

E J E M P L O 3.

10 partes de fentiazina, 10 partes de ácido malónico y 7,5 partes de naftalina son calentadas durante 2 horas a 80° con 14,5 partes de oxiclорuro de fósforo. Entonces la mezcla reaccional es disociada con agua y la naftalina es expulsada mediante vapor de agua. El residuo es disuelto en lejía de sosa diluída, la solución es sacudida con éter, seguidamente acidulada, y la 9,10-malcnil-fentiazina (1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-pirido[3,2,1-k,1]fentiazina) bruta segregada es re-

20.

25.

cristalizada de nitrobenceno. Punto de fusión 268°.

5,8 partes de la sal sódica, obtenida de modo análogo al ejemplo 1, de la 9,10-malcnil-fentiazina son suspendidas en 800 partes en volumen de xileno absoluto y la suspensión es calentada a 135-140°. Entonces son adicionadas 15 partes

30.



258750

- en volumen de una solución de 7,7 partes de cloruro de beta-dimetilamino-etilo en 30 partes en volumen de xileno y el resto de esta solución es agregado en porciones de cada vez 5 partes en volumen en intervalos de tiempo de una hora. El tiempo reaccional es de un total de 6 horas. Entonces el cloruro sódico segregado es separado por filtración y el xileno es separado por destilación al vacío a 50°. El residuo es llevado a cristalización completa mediante trituración con 40 partes en volumen de éter de petróleo. Los cristales son separados por filtración mediante aspiración, recristalizándolos de ciclohexano, o benceno (punto de ebullición 90-100°), a cuyo efecto se obtiene la 1-oxo-3-(beta-dimetilaminoetoxi)-1H-pirido- $\overline{3}$,2,1-k, $\overline{1}$ 7fentiazina como plaquitas de coloración amarillenta del punto de fusión 107 - 108°.
5. De manera análoga se obtiene con empleo de 8,9 partes de cloruro de gamma-dimetilamino-propilo la 1-oxo-3-(gamma-dimetilamino-propoxi)-1H-pirido- $\overline{3}$,2,1-k, $\overline{1}$ 7fentiazina del punto de fusión 92°.
10. E J E M P L O 4.
15. 10 partes de sal sódica del 4,5-malonil-iminodibencilo (compárese el ejemplo 2) son suspendidas en 130 partes en volumen de xileno seco y calentadas en atmósfera de nitrógeno durante dos horas a 150° con aproximadamente 2/3 de una solución de 8 partes de cloruro de beta-dietilamino-etilo en 25 partes en volumen de xileno, adicionando entonces la solución de cloruro de dietilaminoetilo restante, y se sigue calentando la mezcla reaccional durante 2 1/2 horas ulteriores a 150°. Después del enfriamiento el cloruro sódico es separado por filtración, el filtrado es evaporado a 40 - 50° al vacío, el residuo es triturado con acetona, y la substancia sólida es
- 20.
- 25.
- 30.



250

- separada por filtración mediante aspiración. Por cristalización de ciclohexano bajo adición de carbón animal es obtenida la 1-oxo-3-(beta-dietilamino-etoxi)-7,8-dihidro-1H-quinolino[8,8a,1-a,b]benzo[f]acepina en cristales finos del punto de fusión 119°.
5. De modo análogo se obtiene con empleo de 9 partes de cloruro de beta-piperidinoetilo la 1-oxo-3-(beta-piperidino-etoxi)-7,8-dihidro-1H-quinolino[8,8a,1-a,b]benzo[f]acepina, y con empleo de 9,5 partes de cloruro de beta-morfolinil-(4)-
10. -etilo la 1-oxo-3-(beta-morfolinil-(4')-etoxi)-7,8-dihidro-1H-quinolino[8,8a,1-a,b]benzo[f]acepina.
- E J E M P L O 5.
15. 15,9 partes de la sal sódica obtenida de modo análogo al ejemplo 4 del 4,5-bencilmalonil-iminodibencilo (compárese el ejemplo 2, primer párrafo) son suspendidas en 160 partes en volumen de xileno, adicionando, primero, 40 partes en volumen de una solución de cloruro de beta-dietilamino-etilo (preparado a base de 18,2 partes de clorhidrato de cloruro de beta-dietilamino-etilo en 50 partes en volumen de xileno).
20. Esta mezcla es calentada durante una hora a 140° después de lo que se adiciona el resto de la solución de cloruro de dietilaminoetilo, calentando el conjunto aún durante 1 1/2 horas a la misma temperatura. Después del enfriamiento es filtrada la mezcla reaccional, el xileno es separado por evaporación
25. al vacío, y el residuo que se va solidificando cristalino, es triturado con éter de petróleo. Después de la filtración se obtiene la 1-oxo-2-bencil-3-(beta-dietilamino-etoxi)-7,8-dihidro-1H-quinolino[8,8a,1-a,b]benzo[f]acepina mediante cristalización de acetona, como agujas, o de éster acético como
30. agujas recias del punto de fusión 132 - 132,5°.



258750

EJEMPLO 6.

5. 6,4 partes de sal sódica del 8,9-malonil-carbazol son suspendidas en 130 partes en volumen de xileno absoluto, adicionando a gotas en atmósfera de nitrógeno bajo agitación 5,4 partes de cloruro de dimetilaminoetilo en 10 partes en volumen de xileno, calentando el conjunto durante 4 horas a ebullición. Después del enfriamiento son separados por filtración las porciones resinosas y el cloruro sódico segregado, siendo evaporado a sequedad el filtrado al vacío a 45°. El residuo es triturado con éter de petróleo, la fase líquida es filtrada por aspiración y el residuo es cristalizado de benceno (punto de ebullición 90 - 110°), a cuyo efecto es obtenido el 4-(beta-dimetilamino-etoxi)-6-oxo-6H-pirido[3,2,1-d,e]carbazol del punto de fusión 126-128°. Esta base es purificada por disolución en ácido clorhídrico diluido y precipitación con amoníaco y funde después de la cristalización de ciclohexano a 136,5-137°.
- 10.
- 15.

20. También se puede proceder así que se evapora la solución liberada por filtración de cloruro sódico, después de lo cual se recoge el residuo en alcohol y se trata la solución alcohólica con ácido clorhídrico alcohólico. Después de haber estado algún tiempo en reposo en frío se separa por filtración mediante aspiración el clorhidrato segregado, del cual es preparado por la vía usual la base libre. La base así obtenida
25. funde a 136,5 - 137°.

30. De manera análoga se obtiene bajo empleo de 6,7 partes de cloruro de beta-pirrolidil-(1)-etilo el 4-(beta-pirrolidil-(1')-etoxi)-6-oxo-6H-pirido[3,2,1-d,e]carbazol y, con empleo de 7,4 partes de cloruro de beta-piperidino-etilo el 4-(beta-piperidino-etoxi)-6-oxo-6H-pirido[3,2,1-d,e]carbazol.



258750

E J E M P L O 7.

- 11,6 partes de sal sódica de la 9,10-malonil-fentiazina son suspendidas en 150 partes en volumen de xileno y calentadas a 135° bajo agitación en atmósfera de nitrógeno. Se
5. adiciona a gotas una solución de 14,7 partes de cloruro de beta-dimetilamino-isopropilo en 30 partes en volumen de xileno, calentando el conjunto durante 3 horas a 135°. Después de eliminado mediante filtración el cloruro sódico segregado, la solución xilénica es evaporada al vacío a 50°. El residuo
10. a modo de miel después de injertar se hace cristalino, pudiendo purificarse mediante cristalización de ciclohexano. Se obtiene la 1-oxo-3-(beta-dimetilamino-isopropoxi)-1H-pirido $\overline{3}$,2,1-k,1 $\overline{7}$ fentiazina como placas amarillas del punto de fusión 118 - 120°. Mediante concentración de la lejía madre de ciclohexano
15. puede ser obtenida en forma de prismas amarillos una pequeña cantidad de una substancia que funde a 93°, cuyo análisis coincide con la de los cristales que funden a 118-120° y que evidentemente constituye un isómero de la substancia indicada en último lugar, o sea: eventualmente la 1-oxo-3-(beta-dimetilamino-propoxi)-1H-pirido $\overline{3}$,2,1-k,1 $\overline{7}$ fentiazina. Por cristalización
20. de los cristales que funden a 118-120° de alcohol-agua es obtenido un hidrato que funde a 63°.

- De modo análogo se obtiene con empleo de 17,8 partes de cloruro de beta-pirrolidil-(1)-etilo la 1-oxo-3-(beta-pirrolidil-(1')-etoxi)-1H-pirido $\overline{3}$,2,1-k,1 $\overline{7}$ fentiazina.
- 25.

E J E M P L O 8.

- 20 partes de 9,10-dihidroacridina son bien trituradas con 17,2 partes de ácido malónico y 80 partes de naftalina, siendo entonces mezcladas con 67,8 partes de oxiclорuro de
30. fósforo y calentadas durante una hora a 90° y, finalmente, aún



258750

5. durante 15 minutos a 105-108°. La mezcla reaccional, después de enfriada es disociada con agua helada, después de lo cual la naftalina es expulsada con vapor de agua. La substancia orgánica remanente es triturada con poco nitrobenzeno, la porción sólida es filtrada por aspiración y cristalizada de nitrobenzeno después de su decoloración con carbón animal, a cuyo efecto se obtiene la 5,10-malonil-9,10-dihidro-acridina (1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H,7H-pirido- $\bar{3}$,2,1-k, $\bar{1}$ acridina) del punto de fusión 247°. De dioxano la substancia cristaliza en varitas.

10. 3 partes de 5,10-malonil-9,10-dihidroacridina son trituradas con 6,1 partes en volumen de solución de etilato sódico metanólica 2-n, y la sal sódica formada es precipitada mediante adición de dioxano.

15. 9,5 partes de la sal sódica, así obtenida, son suspendidas en 50 partes en volumen de xileno, adicionando 10,5 partes de cloruro de beta-dimetilamino-isopropilo en 100 partes en volumen de xileno. Se calienta paulatinamente a 140°, manteniendo la mezcla reaccional durante dos horas a esta temperatura.

20. Seguidamente se la deja enfriar, se adiciona carbón, se filtra y se concentra el filtrado al vacío a 40°. El residuo que se solidifica cristalino es triturado con poco ciclohexano-benceno y cristalizado de éter isopropílico, a cuyo efecto se obtiene la 1-oxo-3-(beta-dimetilamino-isopropoxi)-1,7-dihidro-pirido- $\bar{3}$,2,1-d, \bar{e} acridina del punto de fusión 126°.

25. E J E M P L O 9.

30. 10 partes de sal sódica de la 9,10-malonil-fentiazina son suspendidas en 120 partes en volumen de xileno absoluto y calentadas en una atmósfera de nitrógeno a 135°. En el trans-



250750

- curso de 90 minutos son adicionadas 12 partes de cloruro de gamma-dimetilamino-n-propilo en 40 partes en volumen de xileno y la mezcla reaccional es calentada bajo enérgica agitación durante en total cuatro horas. Después del enfriamiento y de la filtración, el filtrado es evaporado al vacío a 50°. El residuo cristalizado es liberado al vacío sobre cloruro de calcio y parafina totalmente del xileno. Después de la trituración con ciclohexano se obtiene la 1-oxo-3-(gamma-dimetilamino-propoxi)-1H-pirido[3,2,1-k,17]fentiazina del punto de fusión 82-84°. En la cristalización de ciclohexano son obtenidos pequeños cristales amarillentos del punto de fusión 92°, o bien plaquitas amarillentas del punto de fusión 81°. El punto de fusión mixto de ambas modificaciones está situado a alrededor de 92°, sus resultados de análisis (C, H, N, S) coinciden.
5. De modo análogo se obtiene con empleo de 16,5 partes de cloruro de gamma-morfolinil-(4)-n-propilo la 1-oxo-3-(gamma-morfolinil-(4')-propoxi)-1H-pirido[3,2,1-k,17]fentiazina.
10. E J E M P L O 10.
15. 13 partes de sal sódica del 8,9 malonil-carbazol son suspendidas en 150 partes en volumen de xileno, calentadas a 135°, adicionando poco a poco 20,1 partes de cloruro de beta-dimetilamino-isopropilo, disuelto en 40 partes en volumen de xileno. La mezcla reaccional es calentada a 135° en total dentro de 3 1/2 horas bajo agitación en atmósfera de nitrógeno.
20. Seguidamente se elimina por filtración el cloruro sódico, se expulsa el xileno por evaporación al vacío a 50° y se tritura el residuo tenaz con 40 partes en volumen de éter, a cuyo efecto se produce cristalización. Después de recristalización de ciclohexano funde el 4-(beta-dimetilamino-isopropoxi)-6-oxo-6H-pirido[3,2,1-d,e]carbazol a 124 - 125°.
25. 30.



258750

E J E M P L O 11.

A base de 3 partes de sal sódica de la 5,10-malonil-9,10-dihidro-acridina y 7,1 partes de cloruro de beta-dimetilamino-etilo en total 65 partes en volumen de xileno, es obtenido, después de calentamiento durante dos horas, a 140°, separación del cloruro sódico mediante filtración y concentración del filtrado por evaporación al vacío a 40°, un aceite viscoso que puede ser llevado a cristalización mediante trituración con ciclohexano. Después de recristalización de éter isopropílico funde la 1-oxo-3-(beta-dimetilamino-etoxi)-1,7-dihidro-pirido[3,2,1-d,e]acridina, así obtenida, a 110°.

De modo análogo se obtiene con empleo de 9,7 partes de cloruro de beta-piperidino-etilo la 1-oxo-3-(beta-piperidino-etoxi)-1,7-dihidro-pirido[3,2,1-d,e]acridina.

15. E J E M P L O 12.

15,9 partes de sal sódica de la 9,10-malonil-fentiazina son suspendidas en 150 partes en volumen de xileno absoluto y calentadas a 145-150° bajo atmósfera de nitrógeno y buena agitación. Entonces son adicionadas 35 partes en volumen de una solución de 9,7 partes de cloruro de beta-dietilamino-etilo en 50 partes en volumen de xileno absoluto, mientras que el resto es añadido al cabo de 45 minutos. Se calienta aún durante ulteriores 45 minutos, se separa el cloruro sódico y se separa por destilación al vacío a 50° el xileno. El producto bruto que se solidifica cristalino es triturado con 50 partes en volumen de éter, filtrado por aspiración y posteriormente lavado dos veces con cada vez 20 partes en volumen de éter. La 1-oxo-3-(beta-dietilamino-etoxi)-1H-pirido[3,2,1-k,l]fentiazina, así obtenida, funde a 94,5 - 95,5°. Mediante recristalización de unas 110 partes en volumen de benceno (punto de ebulli-

= ● =



= 17 =



25075 J

ción 90 - 110°) se obtiene sustancia pura del punto de fusión 97 - 98°.

La invención, dentro de su esencialidad, puede ser desarrollada en otras formas de realización que difieran en detalle de la indicada a título de ejemplo, e las cuales alcanzará igualmente la protección que se recaba. Podrá, pues, realizarse con los medios y aparatos más adecuados, por quedar todo ello comprendido dentro del espíritu de las reivindicaciones.

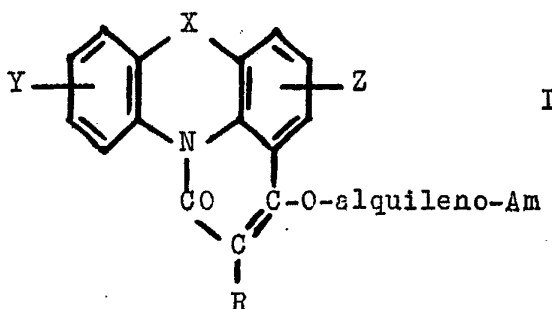
= . =

N O T A

10. Descrito el objeto de la invención, se declara nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad suiza núm. 74 174 del 9 de Junio de 1959:

1. Procedimiento para la preparación de nuevos éteres básicos, caracterizado porque se prepara compuestos de fórmula general

15.



y sus sales, en la que significan

X el enlace directo, o un radical bivalente con 1 a 2

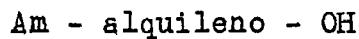
átomos de cadena directa entre ambos núcleos bencénicos,

Y y Z de modo independiente entre sí, hidrógeno o átomos de halógeno, grupos alkilo, alcoxi, o alkilmercapto inferiores,

R hidrógeno, o un radical hidrocarburo con a lo sumo 10 átomos de carbono,

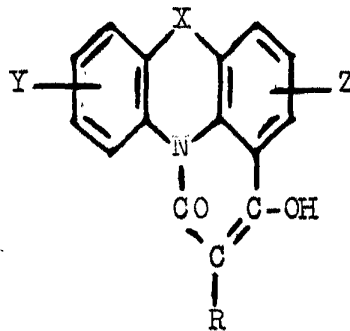
Am un grupo dialkilamino o polimetilenimino inferior, o el grupo morfolino, y

10. alkileno un radical alquileo con 2 a 3 átomos de carbono, transponiendo un éster apto para reaccionar de un alcohol de fórmula general



II

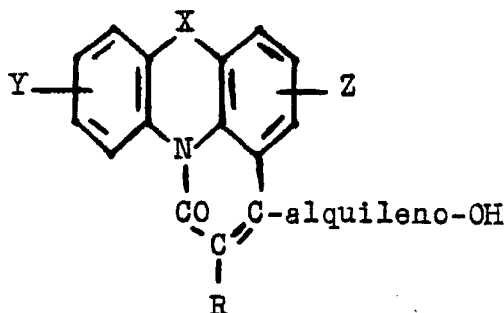
con una sal de un compuesto N-heterocíclico de fórmula general



III

15. y transformando el producto reaccional, en caso deseado, en una sal de un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizada porque se transpone un éster apto para reaccionar de un compuesto de fórmula general



V

en la que X, Y, Z, R y alquileno tienen el significado indicado en la reivindicación 1, eventualmente en presencia de un fijador de ácidos con una amina de fórmula general

Am - H

VI

5. en la que Am tiene el significado indicado en la reivindicación 1.

3. Procedimiento para la preparación de nuevos éteres básicos.

10. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de diecinueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 8 de Junio de 1960.

J. R. GEIGY, A.G.

JAIME ISERN MIRALLES
P.P.



tr:jpt
R/rm.