

314975

18 AGO. 1965

P-29.725

19.638 DB/BF
A.C.R.D.R. IV



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 5 de Julio de 1.965, con el número 314.975

en

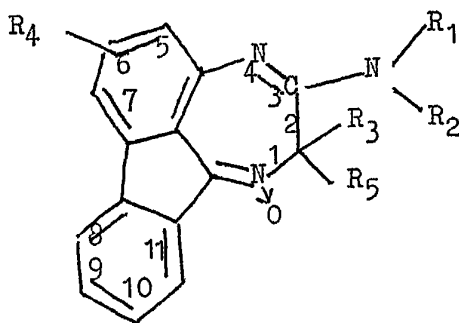
E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de MANUFACTURE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES
A. CHRISTIAENS, SOCIÉTÉ ANONYME, entidad belga, esta-
blecida en 60, rue de l'Étuve, Bruselas, Bélgica, por:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 1-OXIDOS DE
FLUORENO- $\bar{1}$, 9-ef $\bar{7}$ -1,4-DIAZEPINA"

La presente invención se refiere a nuevos deri-
vados de la 1-amino-fluorenona.

Los compuestos principales según la presente
invención son los 1-óxidos de fluoreno- $\bar{1}$,9-ef $\bar{7}$ -1,4-dia-
5 zepina, que tienen la siguiente fórmula general



(I)



donde R_3 y R_5 representan hidrógeno o un grupo alcoholo inferior; R_4 representa hidrógeno o un halógeno tal como cloro, estando el grupo R_4 en posición 5 o 7; R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un alcoholo inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenoilo, alilo, bencilo, alcoholarilo, hidroxialcoholo, amino, guanidino, furfurilo, o un grupo alcoholheterocíclico, o R_1 y R_2 pueden formar, junto con el átomo adyacente de nitrógeno: (1) un grupo dialcoholaminoalcoholamino, (2) un grupo de fórmula NH-alcohol-N), donde N) es un grupo heterocíclico nitrogenado que puede estar sustituido, o (3) un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, tal como el grupo etilénimino, morfolino, piperidino, pirrolidino, hexametilénimino, N-metilpiperazino, N-beta-hidroxiethylpiperazino o N-bencilpiperazino.

La presente invención se refiere también a las sales de adición de ácido, tal como los clorhidratos de los 1-óxidos de fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina de fórmula (I).

Entre los nuevos compuestos de fórmula (I) se pueden citar los siguientes: 1-óxido de 3-amino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-dimetilamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-metilamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-metilamino-2H-2-metil-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-metilamino-2H-2,2-dimetil-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-etilamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clorhidrato,

314975



1-óxido de 3-propilamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina
y su clorhidrato, 1-óxido de 3-isopropilamino-2H-fluoreno-
- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-sec-
-butilamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clor-
5 hidrato, 1-óxido de 3-n-butilamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -
1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-isobutilami-
no-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clorhidrato,
1-óxido de 3-n-amilamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepi-
na y su clorhidrato, 1-óxido de 3-isoamilamino-2H-fluore-
10 no- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de
3-hexilamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clor-
hidrato, 1-óxido de 3-hidrazino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-
diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-alilamino-2H-
-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido
15 de 3-guanidinamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y
su clorhidrato, 1-óxido de 3-ciclohexilamino-2H-fluoreno-
 \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-(2-
furfurilamino)-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su
clorhidrato, 1-óxido de 3-(beta-feniletilamino)-2H-fluore-
20 no- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de
3-(N-beta-morfolino)etilamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-
diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-(beta-dietilami-
noetil)amino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su
clorhidrato, 1-óxido de 3-bencilamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -
25 1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-(beta-hidroxi-
etil)amino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clor-
hidrato, 1-óxido de 3-pirrolidino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -
-1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-piperidino-
-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina y su clorhidrato,
30 1-óxido de 3-hexametilénimino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-



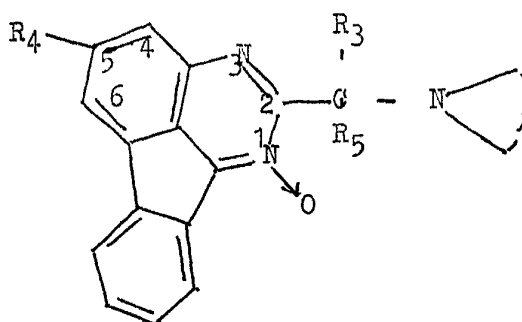
-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-(N-metilpiperazi
 nil)-2H-fluoreno- \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su clorhidrato,
 1-óxido de 3-etilénimino-2H-fluoreno- \surd 1,9-ef \surd -1,4-diaze
 pina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-morfolino-2H-fluoreno-
 5 \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-pipe
 razino-2H-fluoreno- \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su clorhidrato,
 1-óxido de 3-(2-metil-N-piperazinil)-2H-fluoreno- \surd 1,9-ef \surd -
 1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 3-(N-beta-hidro
 xietilpiperazinil)-2H-fluoreno- \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y
 10 su clorhidrato, 1-óxido de 3-(N-bencilpiperazinil)-2H-fluo
 reno- \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de
 7-cloro-3-amino-2H-fluoreno- \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su
 clorhidrato, 1-óxido de 7-cloro-3-dimetilamino-2H-fluoreno-
 \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 7-clo
 15 ro-3-metilamino-2H-fluoreno- \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su
 clorhidrato, 1-óxido de 7-cloro-3-etilamino-2H-fluoreno-
 \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 7-cloro-
 -3-propilamino-2H-fluoreno- \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su
 clorhidrato, 1-óxido de 7-cloro-3-butilamino-2H-fluoreno-
 20 \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 7-clo
 ro-3-alilamino-2H-fluoreno- \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su
 clorhidrato, 1-óxido de 7-cloro-3-bencilamino-2H-fluoreno-
 \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 7-clo
 ro-3-piperidino-2H-fluoreno- \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su
 25 clorhidrato, 1-óxido de 7-cloro-3-pirrolidino-2H-fluoreno-
 \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 7-clo
 ro-3-(N-bencilpiperazinil)-2H-fluoreno- \surd 1,9-ef \surd -1,4-diaze
 pina y su clorhidrato, 1-óxido de 7-cloro-3-piperazino-
 -2H-fluoreno- \surd 1,9-ef \surd -1,4-diazepina y su clorhidrato,
 30 1-óxido de 7-cloro-3-(N-metilpiperazinil)-2H-fluoreno-

314975

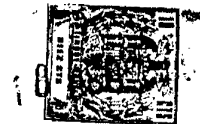


-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 7-cloro-3-(N-beta-hidroxi-etilpiperazinil)-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 5-cloro-3-amino-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato,
 5 1-óxido de 5-cloro-3-etilamino-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 5-cloro-3-metilamino-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 5-cloro-n-propilamino-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 5-cloro-3-n-butilamino-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato,
 10 1-óxido de 5-cloro-3-pirrolidino-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 5-cloro-3-dimetilamino-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 7-cloro-3-metilamino-2H-2-metilfluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 5-cloro-3-piperazino-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato,
 15 1-óxido de 5-cloro-3-(N-metilpiperazinil)-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 5-cloro-3-(N-(beta-hidroxi-etil)piperazinil)-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 5-cloro-3-(N-bencilpiperazinil)-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato, 1-óxido de 5-cloro-3-metilamino-2H-2-metilfluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato.

La presente invención se refiere también a nuevos compuestos de fórmula general:



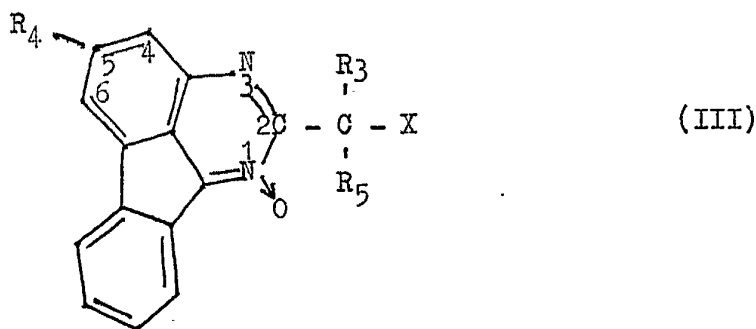
(II)



donde R_3 , R_4 y R_5 tienen los anteriores significados, y N) representa un grupo heterocíclico nitrogenado que puede estar sustituido, tal como morfolino, piperidino, hexametilénimino, piperazino o grupo piperazino sustituido.

Entre los compuestos de fórmula (II) se pueden citar como ejemplos los siguientes compuestos, así como sus clorhidratos: 1-óxido de 2-piperidinometil-1,3-diazafluoranteno, 1-óxido de 2-hexametiléniminometil-1,3-diazafluoranteno, 1-óxido de 2-morfolinometil-1,3-diazafluoranteno, 1-óxido de 5-cloro-2-morfolinometil-1,3-diazafluoranteno, 1-óxido de 7-cloro-2-morfolinometil-1,3-diazafluoranteno.

Los nuevos compuestos de fórmulas (I) y (II) se pueden preparar a partir de compuestos de la siguiente fórmula general



donde R_3 y R_5 representan hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, tal como un grupo metilo, y R_4 representa hidrógeno o un halógeno tal como cloro, estando R_4 en la posición 4 ó 6, y X representa un halógeno tal como cloro o bromo.

Los compuestos de fórmula (III) son también nuevos compuestos contenidos en el ámbito de la presente

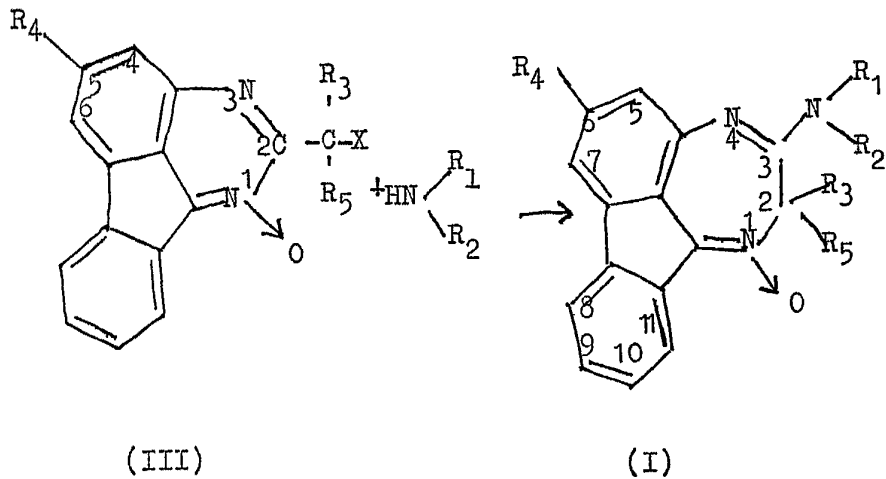
314975



invención. Entre los compuestos de fórmula (III) se pueden
 citar los siguientes como ejemplos: 1-óxido de 2-clorome-
 til-1,3-diazafluoranteno, 1-óxido de 2-(alfa-cloroetil)-
 1,3-diazafluoranteno, 1-óxido de 2-bromometil-1,3-diaza-
 5 fluoranteno, 1-óxido de 2-(alfa-bromoisopropil)-1,3-diaza-
 fluoranteno, 1-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluor-
 anteno, 1-óxido de 6-cloro-2-(alfa-cloroetil)-1,3-diaza-
 fluoranteno, 1-óxido de 4-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluor-
 anteno, 1-óxido de 4-cloro-2-(alfa-cloroetil)-1,3-diaza-
 10 fluoranteno.

Los compuestos de fórmulas (I) y (II) se pueden
 preparar a partir de un compuesto de fórmula (III) por
 reacciones que se pueden representar de la forma siguien-
 te:

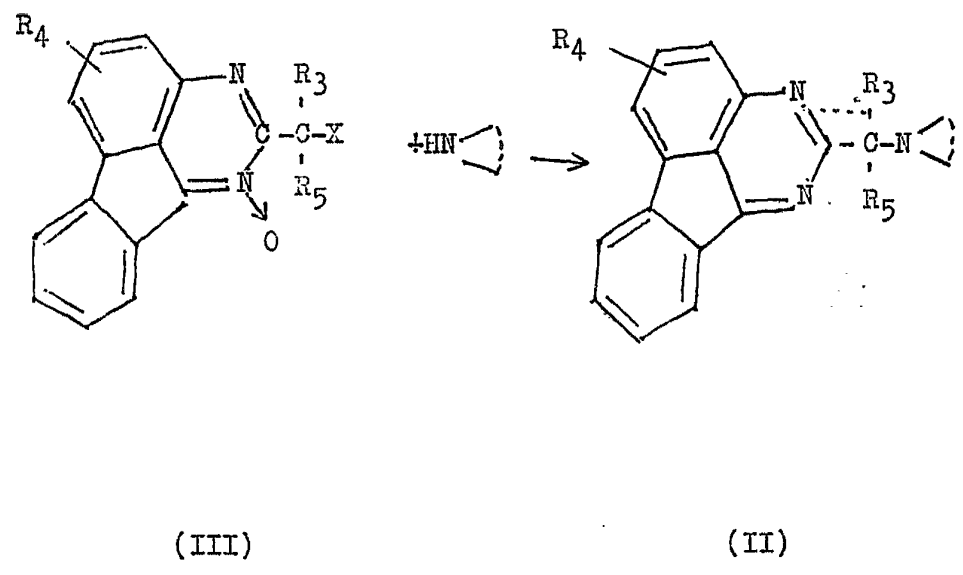
15 Reacción 1





314975

Reacción 2



Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar, según la reacción 1, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un exceso de una amina primaria, en un disolvente tal como metanol, benceno, cloroformo o dioxano, preferiblemente a temperatura ambiente.

En una primera realización del procedimiento, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un exceso de amina primaria seleccionada del grupo que consta de amoníaco, guanidina, hidrazina, metilamina, etilamina, etanolamina, propilamina, isopropilamina, alilamina, n-butilamina, isobutilamina, amilamina, isoamilamina, hexilamina, bencilamina y fenetilamina. Esta reacción provoca directamente una extensión cíclica, extendiéndose el anillo nitrogenado de 6 miembros de los compuestos de fórmula (III) a un anillo nitrogenado de 7 miembros de los compuestos de fórmula (II).



morfolina, pirrolidina, piperidina, piperazina o una piperazina sustituida, en un disolvente consistente en metanol, preferiblemente a reflujo, con el fin de obtener un compuesto de fórmula (I).

5 También se puede obtener un compuesto de fórmula (I) por reacción de un compuesto de fórmula (III) con dimetilamina. Con otras aminas secundarias distintas de la dimetilamina no se han podido obtener compuestos de fórmula (I).

10 También se pueden obtener compuestos de fórmula (I) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con una amina heterocíclica distinta de la morfolina, por ejemplo con pirrolidina, piperidina, piperazina o piperazina sustituida, usando metanol como disolvente.

15 Respecto a los compuestos de fórmula (II), se pueden preparar: (1) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con morfolina, en metanol; o (2) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con una amina heterocíclica, tal como piperidina, morfolina y hexametilén
20 imina, en tetrahidrofurano, preferiblemente a reflujo.

Cuando se hace reaccionar un compuesto de fórmula (III), en metanol, con pirrolidina, piperidina o una piperazina sustituida, se obtienen a veces mezclas de compuestos de las fórmulas (I) y (II).

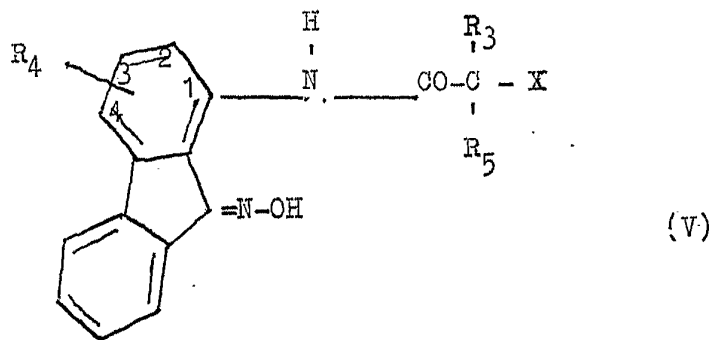
25 Los compuestos de fórmula (IV) son también nuevos compuestos dentro del ámbito de la presente invención. Entre estos compuestos se pueden citar los siguientes:
1-óxido de 3-metoxi-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9\text{-ef}}-1,4$ -diazepina,
1-óxido de 3-etoxi-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9\text{-ef}}-1,4$ -diazepina,
30 1-óxido de 7-cloro-3-metoxi-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9\text{-ef}}-1,4$ -dia

314975



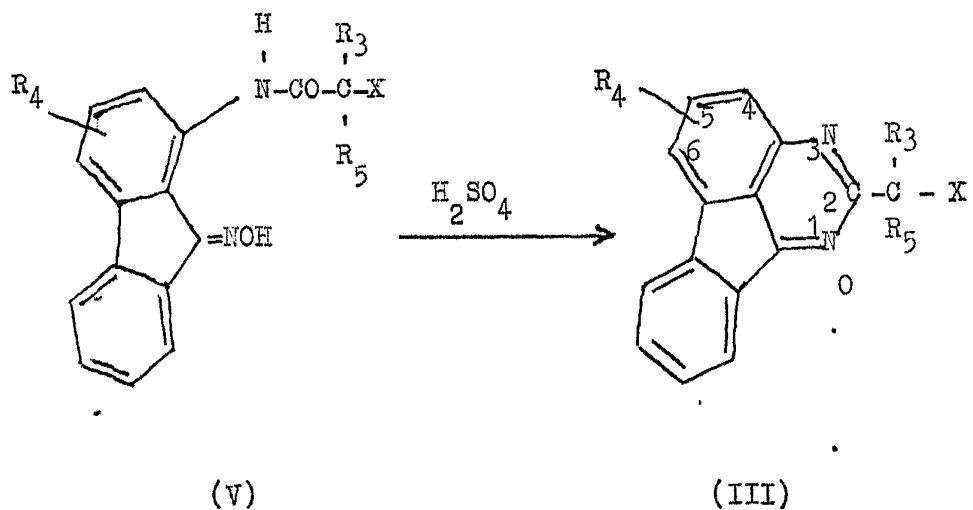
zepina, 1-óxido de 5-cloro-3-metoxi-2H-fluoreno-[1,9-ef]-
-1,4-diazepina.

Los nuevos compuestos de fórmula (III) se pueden
obtener por ciclación, mediante ácido sulfúrico o mediante
anhidrido fosfórico, en disolventes tales como benceno,
5 tolueno o xileno, de las 1-acilaminofluorenonaoximas de
la siguiente fórmula:



donde R₃, R₄, R₅ y X tienen el significado anterior.

10 Esta reacción se puede representar de la si-
guiente forma:

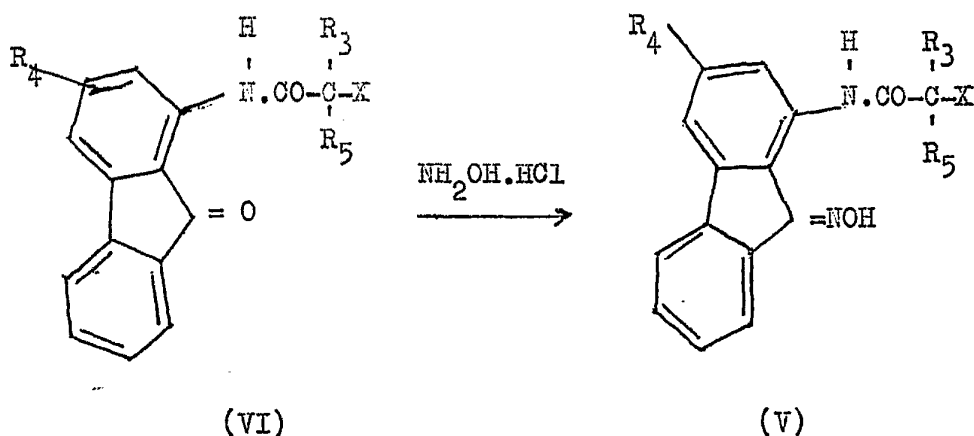


Los compuestos de fórmula (V) son también nuevos
compuestos, y entre estos compuestos se pueden citar los



siguientes: 1-(cloroacetil)aminofluorenona-oxima, 1-(bromoacetil)aminofluorenona-oxima, 1-(alfa-cloropropionil)aminofluorenona-oxima, 1-(cloroacetil)amino-4-clorofluorenona-oxima, 1-(alfa-cloropropionil)amino-4-clorofluorenona-oxima, 1-(alfa-bromoisobutiril)aminofluorenona-oxima, 1-(cloroacetil)amino-2-clorofluorenona-oxima, 1-(alfa-cloropropionil)amino-2-clorofluorenona-oxima.

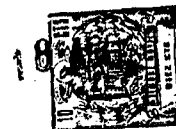
Los compuestos de fórmula (V) se pueden obtener haciendo reaccionar clorhidrato de hidroxilamina ($\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$) sobre nuevos compuestos, es decir, las 1-acilaminofluorenonas de fórmula (VI). Esta reacción se puede representar de la siguiente forma:



Esta reacción se puede efectuar, por ejemplo, en alcohol, en presencia de piridina.

Son ejemplos de compuestos de fórmula (VI): 1-(cloroacetil)amino-fluorenona, 1-(alfa-cloropropionil)aminofluorenona, 1-(alfa-bromoisobutiril)aminofluorenona, 1-(cloroacetil)amino-4-clorofluorenona, 1-(alfa-cloropropionil)amino-4-clorofluorenona, 1-(cloroacetil)amino

314975

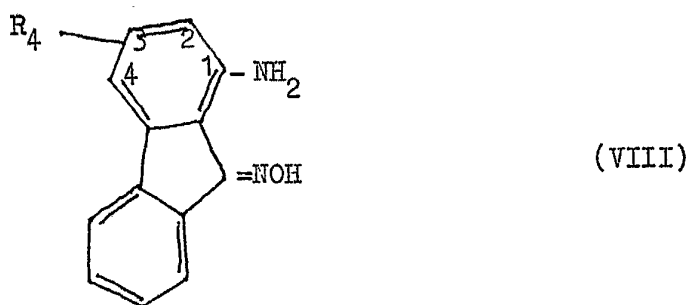


-2-clorofluorenona, 1-(alfa-cloropropionil)amino-2-cloro
fluorenona.

5 Posiblemente, los compuestos de fórmula (V) se
pueden obtener también haciendo reaccionar un haluro de
fórmula:



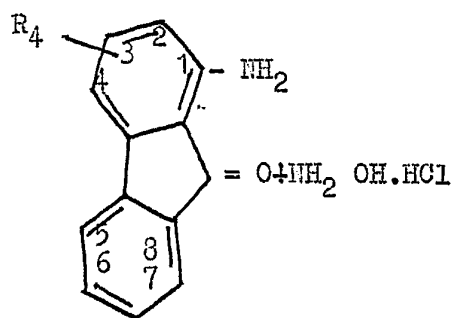
10 donde X y X', que pueden ser idénticos o diferentes, re-
presentan un halógeno tal como cloro o bromo, y R₃, así
como R₅, tienen el significado antes descrito, con una
1-aminofluorenona-oxima de la siguiente fórmula:



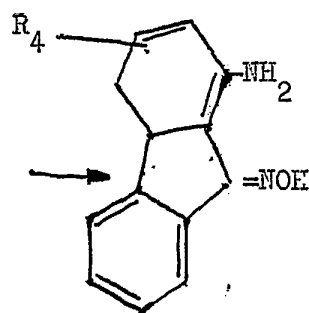
donde R₄ tiene el significado antes descrito.

15 Los compuestos de fórmula (VIII) son también nue-
vos compuestos del ámbito de la presente invención. Estos
compuestos son: 1-aminofluorenona-oxima, 1-amino-2-cloro
fluorenona-oxima, 1-amino-4-clorofluorenona-oxima.

20 Los nuevos compuestos de fórmula (VIII) se pueden
obtener por reacción del clorhidrato de hidroxilamina
(NH₂OH.HCl) con una aminofluorenona de fórmula (IX), de
la forma siguiente:



(IX)

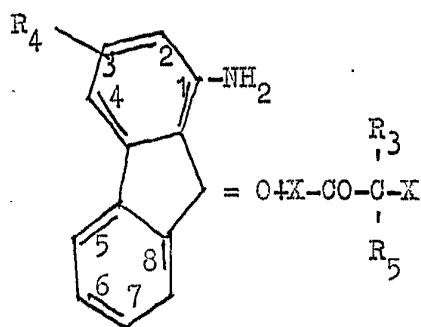


(VIII)

En estas fórmulas, R_4 representa un halógeno, tal como cloro o bromo.

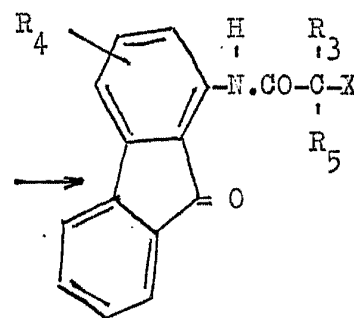
Las aminofluorenonas de fórmula (IX) son: 1-amino-
5 fluorenona, 2-cloro-1-aminofluorenona, 4-cloro-1-amino-
fluorenona.

Dichos compuestos de fórmula (IX) se pueden
usar también para obtener los compuestos de fórmula (VI),
por reacción con haluros de fórmula (VII). Esta reacción
10 se puede representar en la siguiente forma:



(IX)

(VII)



(VI)

Las 1-aminofluorenona es un compuesto conocido, pero la 2-cloro-1-aminofluorenona y 4-cloro-1-aminofluore

314975



5 nona son nuevas, y se pueden preparar por cloración de 1-aminofluorenona, de varias formas. Por ejemplo, la cloración se puede efectuar en cloroformo, en presencia de piridina, a una temperatura comprendida entre 0 y 20°C. Se obtiene una mezcla de 2-cloro-1-aminofluorenona y 4-cloro-1-aminofluorenona. Estos dos nuevos compuestos se pueden separar por cromatografía o por cristalización fraccionada.

10 La preparación de los diversos nuevos compuestos de fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX), según la presente invención, se describirá ahora en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

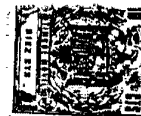
Preparación de 2-cloro-1-aminofluorenona y 4-cloro-1-aminofluorenona.

15 En un recipiente de 3 bocas, provisto de agitador y entrada y salida de cloro, se disponen 20 g de 1-aminofluorenona disueltos en 300 ml de cloroformo anhidro, y 40 ml de piridina seca.

20 Después se hace burbujear en la mezcla la cantidad estequiométrica de cloro y, después de la adición de dicho cloro, se agita la mezcla durante 30 minutos. Luego se añade agua, y la capa de cloroformo se separa y se seca. Después se elimina el cloroformo bajo vacío. El aceite residual se disuelve en benceno, y se somete a cromatografía en una columna de alúmina básica. Por elución con benceno se separa una primera banda naranja, que se concentra bajo vacío para obtener un residuo sólido que se recristaliza con etanol.

30 Se obtienen 6,4 g de 1-amino-2-clorofluorenona que funde a 164-165°C; por elución con una mezcla de

314975



benceno y cloroformo, y recristalización con una mezcla de benceno y éter de petróleo, se obtienen 13,5 g de 1-amino-4-clorofluorenona, que funde a 183,5-184°C. El rendimiento total es del 85%, en la proporción de 1 parte de
5 2-cloro-1-aminofluorenona por 2 partes de 4-cloro-1-aminofluorenona.

Ejemplo 2

Preparación de 1-aminofluorenona-oxima.

Se trata a reflujo durante 2,25 horas una mezcla
10 de 1 g de 1-aminofluorenona, 2,8 g de clorhidrato de hidroxilamina, 8 ml de piridina y 24 ml de etanol absoluto. Después se concentra la solución a vacío, y el residuo se extrae con agua. El precipitado se filtra, se seca y se recristaliza con una mezcla de metanol y agua, y con
15 benceno. Se obtienen agujas amarillas finas que funden a 209-210°C con descomposición (desc.).

Se puede preparar el clorhidrato de este compuesto, disolviéndolo en etanol caliente y añadiendo una solución saturada de ácido clorhídrico en alcohol. El
20 clorhidrato precipita, y se filtra después de enfriar la suspensión. Este clorhidrato se puede purificar por recristalización con etanol que contiene una pequeña cantidad de ácido clorhídrico. Se obtienen agujas blancas finas que funden a 242-244°C con descomposición.

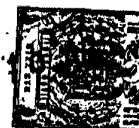
25

Ejemplo 3

Preparación de 1-amino-4-clorofluorenona-oxima

Se trata a reflujo durante 24 horas una mezcla
de 5 g de 1-amino-4-clorofluorenona, 5 g de clorhidrato de hidroxilamina, 75 ml de piridina anhidra y 75 ml de
30 etanol anhidro.

314975



Después se elimina la mayor parte del disolvente, y la suspensión se vierte sobre hielo. El precipitado obtenido se filtra y lava con agua. Se obtienen 5,3 g de un producto que funde a 240-241°C después de recristalización con una mezcla de etanol y agua. Rendimiento = 99%

Ejemplo 4

Preparación de 1-(cloroacetil)aminofluorena

Se disuelven 1,95 g de 1-aminofluorena en 45 ml de éter seco, al que se han añadido 0,9 ml de piridina anhidra. Se añade a dicha solución 1 ml de cloruro de ácido cloroacético. La mezcla se agita durante 2 horas, tras lo cual se añade agua y se filtra la suspensión. La solución en éter se decanta, se seca y se concentra a sequedad. El residuo se añade al producto filtrado. Los productos combinados se recristalizan después con metanol que contiene una pequeña cantidad de cetona. Después de unas pocas recristalizaciones con metanol, el producto funde a 162-163°C; agujas amarillas.

Ejemplo 5

Preparación de 1-(alfa-cloropropionil)aminofluorena

A una mezcla de 0,5 g de 1-aminofluorena, 0,2 ml de piridina anhidra y 11 ml de éter anhidro se añaden, con agitación, 3,2 g de cloruro de ácido alfa-cloropropiónico. Después se agita la mezcla durante 2 horas, luego se añade una pequeña cantidad de agua, y el producto de reacción se extrae con cloroformo, y la solución en cloroformo se lava, seca y concentra a sequedad. El residuo se recristaliza con etanol. Se obtienen unos cristales amarillos que funden a 107-109°C. El rendimiento de la reacción es prácticamente cuantitativo.

Ejemplo 6Preparación de 1-(alfa-bromoisobutiril)aminofluorenona

Se añaden 0,48 g de bromuro de ácido alfa-bromo isobutírico, gota a gota, agitando, y con enfriamiento, a una solución de 0,36 g de 1-aminofluorenona en 10 ml de éter anhidro que contiene 0,166 g de piridina anhidra. La mezcla de reacción, que contiene un precipitado amarillo, se agita durante 30 minutos. Después de añadir agua, la mezcla de reacción se extrae con cloroformo.

Después se lava el extracto en cloroformo, se seca y se evapora a sequedad. El residuo se recrystaliza con etanol. Se obtienen cristales amarillos que funden a 155-156°C.

Ejemplo 715 Preparación de 1-(cloroacetil)amino-4-clorofluorenona

4,5 g (0,02 moles) de 1-amino-4-clorofluorenona, 1,8 ml (0,023 moles) de piridina anhidra y 100 ml de éter anhidro se disponen en un recipiente de 3 bocas, de 250 ml de capacidad, provisto de agitador, condensador y embudo de adición. Después se añaden gota a gota, 1,8 ml de cloruro de ácido cloroacético. Cuando se ha terminado la adición del cloruro, la mezcla se agita durante 2 horas. Después de añadir agua se separa el éter y se filtra el precipitado. Se obtiene un sólido (4,80 g) que funde a 189-190°C después de recrystalización con acetona.

En un segundo ensayo, se disponen en un recipiente de 3 bocas 4,5 g de 1-amino-4-clorofluorenona (0,02 moles) suspendidos en 100 cc. de éter anhidro. Se añaden 1,8 ml de piridina anhidra (0,023 moles), y luego se vierten en la suspensión 1,8 g de cloruro de ácido

314975



cloroacético disueltos en 25 ml de éter anhidro (0,023 moles). Este vertido se efectúa en 15 minutos y después se agita la mezcla durante 2 horas. La suspensión se trata con agua, y el producto de reacción se extrae mediante cloroformo. La solución en cloroformo se lava, se seca y se concentra hasta sequedad bajo vacío. El residuo se recristaliza con benceno. Se obtienen 5,65 g de 1-(cloroacetil)amino-4-clorofluorenona; rendimiento = 95%.

Ejemplo 8

10 Preparación de 1-(alfa-cloropropionil)amino-4-clorofluorenona.

En un recipiente de 250 ml de capacidad, provisto de agitador, condensador y embudo de adición, se introducen 4,5 g (0,02 moles) de 1-amino-4-clorofluorenona, 1,8 ml (0,023 moles) de piridina anhidra y 100 ml de éter anhidro. Después se añaden, gota a gota, 2,25 ml de cloruro de ácido alfa-cloropropiónico. Cuando se termina la adición se agita todavía la mezcla durante 2 horas, tras lo cual se añade agua y se elimina el éter bajo vacío. El precipitado obtenido (5,25 g) se filtra y recristaliza con etanol. Punto de fusión, 130-131°C. Se obtienen microcristales amarillos. Rendimiento = 88%.

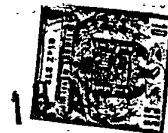
Ejemplo 9

Preparación de 1-(cloroacetil)amino-2-clorofluorenona

25 En un recipiente de 3 bocas provisto de agitador, condensador y embudo de adición, se introducen 10,35 g (0,045 moles) de 1-amino-2-clorofluorenona disuelta en 400 ml de tolueno anhidro. Después de añadir 4 ml de piridina seca, la mezcla se trata a reflujo y se añaden rápidamente, gota a gota, 5,59 g de cloruro de ácido cloro-

30

314975



acético (0,05 moles) disueltos en 50 ml de tolueno anhidro, continuándose después el calentamiento a reflujo durante 17 horas. Luego se enfría la mezcla y se añade agua a la misma. La suspensión obtenida se filtra. Se obtienen 10 g
5 de un producto amarillento que funde a aproximadamente 246-248°C. Se extrae el filtrado, y el producto obtenido se recristaliza, de forma que se obtiene otra fracción de 0,35 g del producto. El rendimiento total asciende al 75,5%.

Después de varias recristalizaciones con benceno,
10 la muestra purificada consiste en microcristales amarillos que funden a 246,5-247°C.

Ejemplo 10

Preparación de 1-(alfa-cloropropionil)amino-2-clorofluorenona.

15 Se trata a reflujo una mezcla de 1,15 g de 1-amino-2-clorofluorenona, 50 ml de tolueno anhidro y 0,45 ml de piridina seca, y después se añaden a dicha mezcla 0,7 g de cloruro de ácido alfa-cloropropiónico disueltos en 10 cc. de tolueno anhidro, tras lo cual se sigue tra-
20 tando a reflujo durante 4,5 horas. Luego se enfría la mezcla y se trata con agua. Se filtra la suspensión obtenida, y el sólido recogido (0,6 g) se purifica por cristalización con etanol. Se obtienen cristales amarillos que funden a 209-210°C.

25 El filtrado se extrae con cloroformo, y la solución en cloroformo se lava, se seca y se concentra a sequedad. El residuo se recristaliza con etanol. La cantidad total es del 90%.

Ejemplo 11

30 Preparación del 1-(cloroacetil)aminofluorenona-oxima a partir de 1-amino-fluorenona-oxima

314975



Se disuelven 0,95 g de la oxima de la 1-amino
fluorenona en 7,5 ml de dioxano puro. A esta solución se
añaden 0,5 ml de cloruro de ácido cloroacético y 2,9 ml
de NaOH 3N, añadiéndose dichos productos a tal velocidad
5 que el pH permanece neutro o ligeramente alcalino. La re-
acción tiene lugar a una temperatura menor de 15°C. La
mezcla de reacción se agita durante 30 minutos después de
haberse terminado la adición de los reactivos. El precipi-
tado pesado se filtra, seca y recristaliza con metanol.
10 El producto obtenido tiene color crema, y funde a 210 -
212°C (desc.).

Ejemplo 12

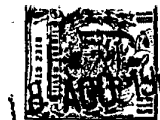
Preparación de 1-(cloroacetil)aminofluorenona-oxima a par- tir de 1-(cloroacetil)aminofluorenona.

15 Se trata a reflujo durante 2 horas una mezcla
de 1 g de 1-(cloroacetil)aminofluorenona, 1 g de clorhidra-
to de hidroxilamina, 1 ml de piridina y 10 ml de etanol.
Después se concentra la suspensión, y el residuo se sus-
pende en agua, filtrándose luego la suspensión. El produc-
20 to se seca y se recristaliza con metanol. Punto de fusión,
208-209°C. El rendimiento de la reacción es sustancialmen-
te cuantitativo.

Ejemplo 13

Preparación de 1-bromoacetilaminofluorenona-oxima

25 Se disuelven 2,05 g de 1-aminofluorenona en 20 ml
de dioxano. A la solución enfriada (10-15°C) se añaden,
gota a gota, 2,2 g de bromuro de bromoacetilo e hidróxido
sódico 3N, de forma que el pH permanece neutro o ligera-
mente alcalino. Después de agitar durante 30 minutos se
30 vierte la solución de reacción sobre hielo, y el precipi-



tado obtenido se filtra y recristaliza con benceno que contiene una pequeña cantidad de metanol. Punto de fusión, 168-170°C (desc.).

Ejemplo 14

5 preparación de 1-(alfa-cloropropionil)aminofluorenona-oxima

Se trata a reflujo durante 2 horas una mezcla de 0,5 g de 1-(alfa-cloropropionil)aminofluorenona, 0,5 g de clorhidrato de hidroxilamina, 0,5 ml de piridina y 10 ml de etanol. Después se concentra la solución a sequedad, 10 y el residuo se trata con agua y se filtra. El producto filtrado se purifica por cristalización con benceno, y con una mezcla de benceno y éter de petróleo. El producto obtenido funde a 188-190°C (desc.). El rendimiento es sustancialmente cuantitativo.

15

Ejemplo 15

Preparación de 1-(alfa-cloropropionil)aminofluorenona-oxima

A una solución de 0,5 g de 1-aminofluorenona-oxi-
ma en 15 ml de dioxano se añaden, alternativamente, 0,32 g
de cloruro de ácido alfa-cloropropiónico y un exceso de
20 hidróxido sódico 3N. Se agita la mezcla, y la temperatura se mantiene por debajo de 15°C durante la adición de dicho producto, ajustándose la adición de hidróxido sódico de forma que se mantenga el pH entre 5 y 7. Al final de la reacción se ajusta el pH en aproximadamente 6-7. Después
25 se agita la mezcla durante 30 minutos y se vierte sobre hielo. El precipitado obtenido se filtra y recristaliza varias veces con benceno. El producto final funde a 192-193,5°C, con descomposición. El rendimiento de la reacción es prácticamente cuantitativo.

314975



Ejemplo 16

Preparación de 1-(cloroacetil)amino-4-clorofluorenona-oxima

En un recipiente de 2 litros, provisto de agitador y termómetro, se disponen 18,7 g de 1-aminoclorofluorenona-oxima (0,077 moles) y 500 ml de dioxano puro.

Después se añaden gota a gota 7,4 ml de cloruro de ácido cloroacético y NaOH 3N, con el fin de mantener la temperatura por debajo de 15°C y el pH entre 5 y 7. Cuando se termina la adición se agita la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después se enfría la mezcla de reacción mediante hielo y sal, y se filtra el precipitado. Se añade hielo al filtrado, de forma que se obtiene un nuevo precipitado que se recoge y añade al primero. Se obtienen 24,2 g de un producto en forma de microcristales amarillentos, que funde a 216,5-217°C, después de una recristalización con una mezcla de etanol y agua. Rendimiento, 98%.

El mismo compuesto se puede obtener de la siguiente forma:

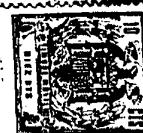
Se trata a reflujo durante 46,5 horas una mezcla de 1,3 g de 1-(cloroacetil)amino-4-clorofluorenona que funde a 185,5-188°C, 1,3 g de clorhidrato de hidroxilamina, 1,45 g de piridina y 200 ml de alcohol. Después se concentra la solución, y se diluye con agua. El precipitado obtenido se filtra y recristaliza con una mezcla de benceno y etanol. Se obtiene un producto que funde con descomposición a 220-221°C.

Ejemplo 17

Preparación de 1-(alfa-bromoisobutiril)aminofluorenona-oxima

Se trata a reflujo durante 3 horas una mezcla de 0,5 g de 1-(alfa-bromoisobutiril)aminofluorenona, 0,5 g de

314975



clorhidrato de hidroxilamina, 0,5 g de piridina anhidra y 15 ml de etanol absoluto. Después de evaporar a sequedad, el residuo se trata con agua, se filtra, lava y seca. Después de recristalizar con benceno se obtienen cristales amarillos que funden a 167-169°C, con un rendimiento del 82%.

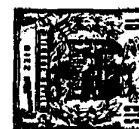
El mismo compuesto, que funde a 175-175,5°C, se ha preparado a partir de bromuro de alfa-bromoisobutirilo y 1-aminofluorenona-oxima, en presencia de dioxano e hidróxido sódico 3N.

Ejemplo 18

Preparación de 1-(alfa-cloropropionil)amino-1-4-clorofluorenona-oxima.

En un recipiente de 3 bocas, de 50 ml de capacidad, provisto de agitador, termómetro y embudo de adición, se disponen 1 g (0,0041 moles) de 1-amino-4-clorofluorenona-oxima y 20 ml de dioxano puro. Después se añaden simultáneamente, gota a gota, 0,45 ml de cloruro de ácido alfa-cloropropiónico e hidróxido sódico (solución 3N), de forma que se mantenga el pH entre 5 y 7 y la temperatura por debajo de 15°C. Cuando se acaba la adición se sigue agitando la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego se enfría la mezcla mediante un baño de hielo y sal. Se filtra el precipitado, y se añade hielo al filtrado, de forma que aparece un nuevo precipitado. Este nuevo precipitado se combina con el precipitado obtenido después de enfriar la mezcla de reacción. Se obtienen 1,22 g de un producto que, tras recristalización con una mezcla de etanol y agua, funde a 225,5-226°C (microcristales amarillos). Rendimiento 90%.

314975



150

También se ha obtenido el mismo compuesto de la siguiente forma:

5 Se trata a reflujo durante 25 horas 2 g de 1-(al
fa-cloropropionil)amino-4-clorofluorenona, 2 g de clorhidra
to de hidroxilamina, 2,4 g de piridina y 300 ml de etanol.
Después se concentra la solución hasta sequedad, y el re-
siduo se trata con agua y se filtra. Luego se recristaliza
el producto con una mezcla de alcohol y benceno. El pro-
ducto amarillo funde a 216-219°C.

10

Ejemplo 19

Preparación de 1-(cloroacetil)amino-2-clorofluorenona-oxima

15 Se trata a reflujo durante 17 horas una mezcla
de 0,2 g de 1-(cloroacetil)amino-2-clorofluorenona, 0,2 g
de clorhidrato de hidroxilamina, 0,24 ml de piridina y
50 ml de etanol. La solución obtenida se concentra des-
pués a sequedad, y el residuo se extrae con agua y se fil-
tra. El producto filtrado se recristaliza con una mezcla
de benceno y metanol. Se obtienen microcristales que fun-
den, con descomposición, a 208-209°C.

20

Ejemplo 20

Preparación de 1-(alfa-cloropropionil)amino-2-clorofluore-
nona-oxima.

25 Se trata a reflujo durante 18 horas, una mezcla
de 0,7 g de 1-(alfa-cloropropionil)amino-2-clorofluorenona,
0,7 g de clorhidrato de hidroxilamina, 0,8 g de piridina
anhidra y 150 ml de etanol, y la solución obtenida se con-
centra a sequedad. El residuo se trata con agua, se filtra,
seca y recristaliza con benceno. Se obtienen cristales
blancos que funden, con descomposición, a 206-206,5°C.

Ejemplo 21Preparación de 1-óxido de 3-metoxi-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9}$ -ef $\sqrt{1,4}$ -diazepina.

5 Se agita durante 64 horas una mezcla de 0,5 g de 1-óxido de 2-clorometil-1,3-diazaf fluoranteno, 4 ml de dietilamina y 20 ml de metanol. Después se concentra la solución a sequedad, y el residuo se trata con agua. El precipitado se filtra, seca y recristaliza con una mezcla de metanol y agua. Se obtienen cristales amarillo/naranja
10 que funden a 152-153°C.

El mismo compuesto se puede obtener cuando se usa sec-butilamina, terc-butilamina, ciclohexilamina, piperazina o, preferiblemente, trietilamina, en lugar de dietilamina.

15

Ejemplo 22Preparación de 1-óxido de 3-metoxi-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9}$ -ef $\sqrt{1,4}$ -diazepina.

Se agita durante 64 horas una mezcla de 0,5 g de 1-óxido de 2-clorometil-1,3-diazaf fluoranteno, 2 cc.
20 de N-etiletanolamina y 20 ml de metanol. Después se concentra la solución a sequedad, y se trata el residuo con agua. El sólido se filtra, seca y recristaliza con metanol. El producto funde a aproximadamente 155°C.

Ejemplo 23

25

Preparación de 1-óxido de 3-etoxi-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9}$ -ef $\sqrt{1,4}$ -diazepina.

Se agita durante 20 horas una mezcla de 0,5 g de 1-óxido de 2-clorometil-1,3-diazaf fluoranteno y 15 ml de una solución de dietilamina al 33% en etanol. Después se diluye la solución con agua, y se extrae mediante cloro-
30 formo. La fracción de cloroformo se lava con ácido muy

314975



diluido y con agua. Finalmente, la solución se seca y se concentra a sequedad. El residuo se purifica por recristalización con ciclohexano. El producto obtenido funde a 171-173°C.

5

Ejemplo 24

Preparación de 1-óxido de 7-cloro-3-metoxi-2H-fluoreno-
-1,9-ef7-1,4-diazepina.

Seiscientos mg (0,002 moles) de 1-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,3-diazaf fluoranteno se agitan durante 16 horas en presencia de 5 ml de isopropilamina y 10 ml de metanol anhidro. Se obtienen 500 mg de un producto que funde a 199-200°C, después de recristalización con una mezcla de benceno y ciclohexano. Rendimiento, 78%.

15

Se puede obtener el mismo producto, en las mismas condiciones, haciendo reaccionar 1-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,3-diazaf fluoranteno con dietilamina, trietilamina, etanolamina, ciclohexilamina, N-metilpiperazina, beta-hidroxiletilpiperazina, hexametenimina e isopropilamina, en metanol.

20

Ejemplo 25

Preparación de 1-óxido de 2-clorometil-1,3-diazaf fluoranteno.

Método primero

25

Ciclación mediante pentóxido de fósforo.

Se trata a reflujo, con agitación, una solución de 1 g de 1-(alfa-cloroacetil)aminofluorenona-oxima en 60 ml de xileno. De vez en cuando se añade un exceso de pentóxido de fósforo en pequeñas fracciones. Después de haber tratado la mezcla a reflujo durante 30 minutos,

30

314975



dicha mezcla se enfría con hielo, mientras se introduce
hielo en el recipiente de reacción con el fin de destruir
el exceso de pentóxido de fósforo. Después se neutraliza
la mezcla de reacción mediante bicarbonato sódico. La fase
de xileno se separa y filtra. El filtrado se lava, seca y
concentra. El residuo se recristaliza con una mezcla de
benceno y éter de petróleo. Se obtienen cristales amari-
llos que funden a 187-190°C, con descomposición. Rendimien-
to, aproximadamente 50%.

10 Método 2º.

Ciclación mediante ácido sulfúrico.

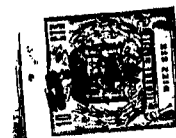
Se puede obtener el mismo compuesto cuando se
usa ácido sulfúrico concentrado en lugar de pentóxido de
fósforo, como agente de ciclación. El rendimiento de la re-
acción es cuantitativo. El producto se puede purificar por
recristalización con acetona, y entonces funde a 204-206°C,
pero es exactamente el mismo que el producto obtenido por
el Método 1º.-

Ejemplo 26

20 Preparación de 1-óxido de 2-(alfa-cloroetil)-1,3-diazafluo-
ranteo.

Una suspensión de 0,25 g de 1-(alfa-cloropropio-
nil)aminofluorenona-oxima (p.f. = 188-190°C) en 6 ml de
ácido sulfúrico concentrado se agita durante 2 horas, en
ausencia de humedad. Después se vierte la mezcla sobre
hielo, y se filtra el precipitado obtenido. El producto fil-
trado se seca y recristaliza con benceno anhidro. Después
de unas pocas recristalizaciones con una mezcla de benceno
y éter de petróleo, se obtiene un producto que funde a
166-169°C (desc.).

314975



Ejemplo 27

Preparación de 1-óxido-2-(alfa-cloroetil)-1,3-diazafluoranteno.

5 Se agita durante 4 horas una mezcla de 0,3 g de
1-(alfa-cloropropionil)aminofluorenona-oxima (p.f. = 192 -
193,5°C) y 10 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después
se vierte la solución obtenida sobre un exceso de hielo,
al tiempo que se agita, y el precipitado obtenido se fil-
tra, seca y recristaliza con una mezcla de benceno y éter
10 de petróleo. Después de filtrar, el producto se vuelve a
recristalizar con ciclohexano que contiene una pequeña can-
tidad de cloroformo. El producto amarillo se recristaliza
de nuevo con ciclohexano que contiene cloroformo, y el pro-
ducto obtenido funde a 180,5-181,5°C, con descomposición,
15 y es exactamente el mismo que el producto obtenido en el
Ejemplo 24. El rendimiento de la ciclación es sustancial-
mente cuantitativo.

Ejemplo 28

Preparación de 1-óxido de 2-bromometil-1,3-diazafluoranteno

20 Se agitan durante 2,2 horas a 0,5 g de 1-bromo
acetilaminofluorenona-oxima en 15 ml de ácido sulfúrico.
Después se vierte la solución sobre hielo, y se filtra el
precipitado amarillo. Después de varias recristalizacio-
nes con acetona, se obtienen pequeñas agujas amarillas que
25 funden a 195-196°C (desc.).

Ejemplo 29

Preparación de 1-óxido de 2-(alfa-bromoisopropil)-1,3-
diazafluoranteno.

0,5 g de 1-(alfa-bromoisopropil)aminofluorenona-
30 -oxima se vierten en 15 ml de ácido sulfúrico concentrado.

314975



La solución se agita durante varias horas, y luego se vierte sobre hielo. El precipitado obtenido se filtra, lava y seca. Después de recristalizar con acetona se obtienen cristales amarillos que funden a 150-151°C.

5

Ejemplo 30

Preparación de 1-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluoranteno.

En un recipiente de 500 ml de capacidad, provisto de agitador, se introducen 19 g (0,06 moles) de 1-(cloroacetil)amino-4-clorofluorenona-oxima y 190 ml de ácido sulfúrico concentrado, en ausencia de humedad. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, y después se vierte sobre hielo. El precipitado obtenido se filtra y se lava con agua hasta que el filtrado es neutro. Finalmente, el producto se seca bajo vacío. Se obtienen 17,2 g de un producto que funde a 203-203,5°C, después de recristalizar con una mezcla de benceno y éter de petróleo. Rendimiento, 97%.

10

15

Ejemplo 31

Preparación de 1-óxido de 6-cloro-2-(alfa-cloroetil)-1,3-diazafluoranteno.

En un recipiente de 50 ml de capacidad, provisto de agitador, y bajo condiciones que impidan la introducción de humedad en el recipiente, se disponen 500 mg (0,0014 moles) de 1-(alfa-cloropropionil)amino-4-clorofluorenona y 10 ml de ácido sulfúrico concentrado. Después se agita la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente, y se vierte sobre hielo. El precipitado obtenido se filtra y lava hasta que el pH del líquido de lavado es neutro. El producto obtenido se seca bajo vacío. Después de recristalizar con

25

30

0149/5



tetracloruro de carbono se obtienen 400 mg de un producto que funde a 211,5-212°C. Rendimiento, 85%.

Ejemplo 32

Preparación de 1-óxido de 4-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluoranteno.

5

En un recipiente de 3 bocas, provisto de agitador, termómetro y un tubo que contiene una sustancia secante, se disponen 75 ml de ácido sulfúrico concentrado. A dicho ácido se añaden 6,4 g de 1-(cloroacetil)amino-2-clorofluorena-oxima, en forma de polvo fino. La solución se agita a temperatura ambiente durante 4 horas.

10

Después se vierte la solución sobre un gran exceso de hielo, agitando al mismo tiempo. El precipitado amarillo se filtra rápidamente, se lava y seca. Después se recristaliza el producto con una mezcla de benceno y éter de petróleo (80/100). Se obtienen 5 g de agujas amarillas que funden a 222-223°C con descomposición. Se purifica una muestra por recristalización con benceno, y funde a 229-230°C. Rendimiento, 83%.

15

20

Ejemplo 33

Preparación de 1-óxido de 4-cloro-2-(alfa-cloroetil)-1,3-diazafluoranteno.

Se agitan durante 4 horas, a temperatura ambiente, 0,4 g de 1-(alfa-cloropropionil)amino-2-clorofluorena-oxima en 15 ml de ácido sulfúrico puro. Después se vierte la solución sobre hielo, al tiempo que se agita, y el precipitado amarillo se filtra, lava, y seca y cristaliza con benceno. Se obtienen cristales amarillos finos que funden a 223,5-224°C, con descomposición.

25

314975



Ejemplo 34

Preparación de 1-óxido de 2-piperidinometil-1,3-diazafluoranteno y su clorhidrato.

5 Se trata a reflujo durante 30 minutos una mezcla de 0,54 g de 1-óxido de 2-clorometil-1,3-diazafluoranteno, 25 ml de tetrahidrofurano y 0,4 ml de piperidina. Después se vierte la suspensión sobre hielo, y el precipitado se filtra, lava, seca y recristaliza con ciclohexano; p.fus. = 155-157°C.

10 El clorhidrato se prepara añadiendo una solución 2N de HCl en etanol a una solución de la base de cloroformo; p.f. = 192-194°C (desc.) después de recristalizar con etanol.

Ejemplo 35

15 Preparación de 1-óxido de 2-hexametiléniminometil-1,3-diazafluoranteno.

Se trata a reflujo durante 30 minutos una mezcla de 0,54 g de 1-óxido de 2-clorometil-1,3-diazafluoranteno, 30 ml de tetrahidrofurano y 0,45 ml de hexametilénimina. 20 La suspensión se vierte sobre hielo, y el precipitado obtenido se filtra, lava y seca. Se obtienen microcristales amarillos que funden a 146-148°C después de varias recristalizaciones con ciclohexano.

Ejemplo 36

25 Preparación de 1-óxido de 2-morfolinometil-1,3-diazafluoranteno y su clorhidrato.

Una mezcla de 0,5 g de 1-óxido de 2-clorometil-1,3-diazafluoranteno, 2 ml de morfolina y 20 ml de metanol se agita durante 64 horas a temperatura ambiente, o se trata a reflujo en 35 ml de tetrahidrofurano durante 1 hora. 30

314975



Después se concentra la solución a sequedad, y el residuo se trata con agua y se filtra. El producto obtenido se recristaliza con metanol, y funde a 168-170°C (cristales de color naranja).

5 El clorhidrato se prepara disolviendo la base en metanol, y añadiendo una solución de etanol y ácido clorhídrico hasta que el pH llega a ser 3,5-4. Después se concentra la mezcla a sequedad, y se recristaliza con una mezcla de metanol y metiletacetona. El producto funde a
10 199-201°C, con descomposición. Los microcristales tienen un color amarillo/naranja, y son solubles en agua.

Ejemplo 37

Preparación de 1-óxido de 4-cloro-2-morfolinometil-1,3-diazafluoranteno y su clorhidrato.

15 Una mezcla de 0,5 g de 1-óxido de 4-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluoranteno, 2 ml de morfolina y 20 ml de metanol se agita durante 138 horas, y la solución obtenida se vierte sobre hielo. El precipitado obtenido se filtra y purifica por varias cristalizaciones con una mezcla de
20 benceno y éter de petróleo. Se obtienen cristales amarillos/naranja que funden a 172-174°C.

El mismo producto se puede obtener haciendo reaccionar 0,6 g de 1-óxido de 4-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluoranteno con 0,35 ml de morfolina, en 35 ml de tetra-
25 hidrofurano. La mezcla se trata a reflujo y se agita durante 2 horas.

El clorhidrato del producto se prepara disolviendo la base en cloroformo, y tratando la solución con la cantidad estequiométrica de una solución 2N de ácido
30 clorhídrico en etanol. El clorhidrato precipita y, después



de recristalizar con metanol, se obtienen microcristales de color amarillo, que funden a 223-225°C (desc.).

Ejemplo 38

Preparación de 1-óxido de 7-cloro-2-morfolinometil-1,3-diazafluoranteno y su clorhidrato.

5

600 mg (0,002 moles) de 1-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluoranteno se agitan durante 70 horas, en presencia de 2 ml de morfolina en 20 ml de metanol anhidro. El producto se aísla por el método usual, y se purifica por cristalización con una mezcla de benceno y éter de petróleo. Se obtienen agujas amarillas/naranja que funden a 169-170°C. Rendimiento, 91%.

10

El clorhidrato se prepara por el método usual, y funde a 217-218°C (desc.), después de recristalizar con una mezcla de metanol y éter. (Microcristales amarillos).

15

Ejemplo 39

Preparación de 1-óxido de 3-amino-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diazepina.

20

Se trata a reflujo durante 24 horas una mezcla de 0,52 g de 1-óxido de 3-metoxi-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diazepina, 25 ml de una solución saturada de amoníaco en metanol, y 50 ml de metanol. Después se vierte la solución sobre hielo, y el precipitado obtenido se filtra, lava, seca y recristaliza con metiletilcetona. Los microcristales amarillos funden a más de 400°C.

25

El mismo producto se ha obtenido por reacción de amoníaco con 1-óxido de 2-clorometil-1,3-diazafluoranteno.

Ejemplo 40

Preparación de 1-óxido de 3-dimetilamino-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diazepina y su clorhidrato.

30

314975



Se agita a temperatura ambiente, durante 16 horas, una mezcla de 0,5 g de 1-óxido de 2-clorometil-1,3-diazafluoranteno y 15 ml de solución al 30% de dimetilamina en etanol. Después se concentra la solución y se recristaliza el residuo con metanol. Las agujas amarillas obtenidas funden a 214-216°C, con descomposición.

El clorhidrato se prepara por el método usual, y se recristaliza con una mezcla de metanol y metiletilcetona; funde a 199-201°C (desc.).

10

Ejemplo 41

Preparación de 1-óxido de 3-metilamino-2H-fluoreno-1,9-ef7-1,4-diazepina y su clorhidrato.

Se agitan a temperatura ambiente, durante 68 horas 0,5 g de 1-óxido de 2-clorometil-1,3-diazafluoranteno y 15 ml de una solución al 30% de metilamina en alcohol. Después se concentra la solución a sequedad, y el residuo se agita con una pequeña cantidad de agua. La solución acuosa se filtra, y el producto amarillo se recristaliza con metanol. Los cristales amarillos funden a 219-221°C (desc.). El rendimiento es cuantitativo. El mismo compuesto se puede obtener con 1-óxido de 2-bromometil-1,3-diazafluoranteno y metilamina.

La sal clorhidrato de dicho compuesto se prepara disolviendo la amina en una pequeña cantidad de metanol, y añadiendo gota a gota una solución alcohólica saturada de ácido clorhídrico gaseoso, hasta que el pH llega a ser 2,5-3. La mezcla obtenida se concentra a baja temperatura, y el residuo se recristaliza con una mezcla de metanol y metiletilcetona. Se obtienen microcristales amarillos que funden a aproximadamente 230°C (desc.). El mismo producto



se puede obtener partiendo de 1-óxido de 2-bromometil-1,3-diazaf fluoranteno y metilamina.

Ejemplo 42

5 Preparación de 1-óxido de 3-metilamino-2H-2,2-dimetilfluoreno- $\sqrt{1,9}$ -ef $\sqrt{1,4}$ -diazepina.

Se trata a reflujo durante varias horas una mezcla de 0,5 g de 1-óxido de 2-(alfa-bromoisopropil)-1,3-diazaf fluoranteno, 15 ml de una solución al 30% de metilamina en etanol, y 50 ml. de metanol. Después se vierte la solución
10 sobre hielo, y el precipitado se filtra, lava, seca y recristaliza con ciclohexano; p.f. = 172-174°C.

Ejemplo 43

Preparación de 1-óxido de 3-metilamino-2H-2-metilfluoreno- $\sqrt{1,9}$ -ef $\sqrt{1,4}$ -diazepina y su clorhidrato.

15 Se agita durante 24 horas una mezcla de 0,5 g de 1-óxido de 2-(alfa-cloroetil)-1,3-diazaf fluoranteno y 15 ml de una solución al 33% de metilamina en etanol. Después se vierte la solución sobre hielo, y el precipitado obtenido se filtra, seca y recristaliza con benceno. El pro-
20 ducto obtenido se somete a cromatografía sobre gel de sílice, eluyéndose primero la columna con benceno, y después con cloroformo. Después de recristalizar con mezclas de benceno y éter de petróleo, se obtienen microcristales amarillos que funden a 127-129°C. Clorhidrato: p.f. = 220-222°C
25 C (desc.).

Ejemplos 44-72

Los nuevos compuestos de la siguiente tabla se preparan a partir de (1) 1-óxido de 2-clorometil-1,2-diazaf fluoranteno o 1-óxido de 3-metoxi-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9}$ -ef $\sqrt{1,4}$ -
30 diazepina; y de (2) las correspondientes aminas o compuestos

314975



heterocíclicos nitrogenados, en presencia de un disolvente tal como metanol. El medio de reacción se agita a temperatura ambiente, o se trata a reflujo, durante varias horas, y la solución obtenida se trata como se ha descrito en los ejemplos 40, 41 o 42.

En la tabla siguiente, los compuestos de fórmula (I) obtenidos se identifican sólo por el grupo amino o heterocíclico que está presente en posición 3.

T A B L A I

Ejemplo	Radical en posición 3	p.fus. °C	p.f. del clorhidrato, °C
44	Etilamino	212-214	215-220 (desc.)
45	Propilamino	214-216 (desc.)	215-220 (desc.)
46	Isopropilamino	210-211 (desc.)	
15	47 Sec-butilamino	204,5-205	
	48 n-butilamino	206-208	215 (desc.)
	49 Isobutilamino	202-202,5 (desc.)	211-212 (desc.)
	50 n-amilamino	200-201	195-196 (desc.)
	51 Isoamilamino	185-187	185-187 (desc.)
20	52 Hexilamino	178-179 (desc.)	181-182 (desc.)
	53 Hidrazino	272-275 (desc.)	
	54 Alilamino	187-189 (desc.)	225-230 (desc.)
	55 Ciclohexilamino	219-220	
	56 2-furfurilamino	190-192	
25	57 beta-feniletilamino	204-205	190-192 (desc.)
	58 (N-beta-morfolino)etilamino	165-166	



TABLA I (Continuación)

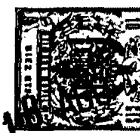
Ejem plo	Radical en posición 3	p.fus. °C	p.f. del clor- hidrato, °C
	(beta-dietilaminoetil)- amino	151-151,5	
	Bencilamino	204-205	200-202 (desc.)
5	(beta-hidroxietil)amino	190-192 (desc.)	205 (desc.)
	Pirrolidino	204-205 (desc.)	212-215 (desc.)
	Piperidino	204-205 (desc.)	
	Hexametilénimino	214-216	
	N-metilpiperazinilo	219,5-220	
10	Etilénimino	188-190	
	Morfolino	239-241	
	Piperazino	208-210	215-217 (desc)
	2-metil-N-piperazinilo	185-187	
	N-beta-hidroxietil- piperazinilo	213-215	
15	N-bencilpiperazinilo	178-180	

Ejemplo 72

Preparación de 1-óxido de 3-guanidino-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9}$ -
ef $\sqrt{7}$ -1,4-diazepina.

Se disuelven 0,2 g de metilato de rodio en 50 ml de metanol absoluto. A esta solución se añaden después 0,36 g de clorhidrato de guanidina y 0,52 g de 1-óxido de 3-metoxi-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9}$ -ef $\sqrt{7}$ -1,4-diazepina. Después de tratar la solución a reflujo durante 5 horas, la solución se vierte sobre hielo, y el precipitado obtenido se filtra,

314975



lava, seca y recristaliza con metanol. Se obtienen cristales amarillo/naranja que funden a 228-230°C (desc.).

Ejemplo 73

5 Preparación de 1-óxido de 7-cloro-3-amino-2H-fluoreno-
-/1,9-ef/-1,4-diazepina.

Se agitan 2 g de 6-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluoranteno durante 7 días, a temperatura ambiente, en 100 ml de metanol saturado de amoníaco gaseoso. Después se vierte la suspensión sobre hielo, y el precipitado obtenido se
10 filtra, lava y seca. Después de varias recristalizaciones con metiletilcetona se obtienen unas laminillas amarillas, conteniendo dichas laminillas 1 molécula de agua, y fundiendo a más de 330°C (desc.). Rendimiento, 90%.

Ejemplo 74

15 Preparación de 1-óxido de 7-cloro-3-dimetilamino-2H-fluoreno-
-/1,9-ef/-1,4-diazepina y su clorhidrato.

600 mg (0,002 moles) de 1-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluoranteno se agitan durante 16 horas en 15 ml de una solución al 33% de dimetilamina en etanol. Después se vierte la solución sobre hielo, y el precipitado
20 obtenido se filtra, se seca bajo vacío y se recristaliza con una mezcla de benceno y ciclohexano. El producto obtenido funde a 201-201,5°C. Rendimiento, 90%.

El clorhidrato funde a aproximadamente 220°C
25 (desc.).

Ejemplo 75

Preparación de 1-óxido de 7-cloro-3-metilamino-2H-fluoreno
-/1,9-ef/-1,4-diazepina y su clorhidrato.

En un recipiente de 50 ml de capacidad, provisto
30 de agitador magnético, se disponen 600 mg (0,002 moles) de



1-óxido de 6-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluoranteno y 15 ml de una solución al 33% de metilamina en alcohol. La mezcla se agita durante 69 horas a temperatura ambiente, y la suspensión obtenida se vierte después sobre hielo.

5 El producto obtenido se filtra y seca a vacío. Se obtienen 480 mg de un producto que funde a 230°C (desc.), después de recristalizar con acetona. Rendimiento, 80%.

El clorhidrato funde a 230°C (desc.).

Ejemplos 76-86

10 Los compuestos relacionados en la siguiente tabla 2 se preparan a partir de 6-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluoranteno o 1-óxido de 3-metoxi-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina, la amina o compuesto heterocíclico nitrogenado adecuado, y un disolvente tal como metanol, cloroformo, benceno o tetrahidrofurano, según el método descrito en los Ejemplos 73 o 74, o tratando a reflujo la mezcla de reacción de forma que se obtenga un 1-óxido de 7-cloro-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina sustituido en posición 3 por los grupos amino o los grupos heterocíclicos nitrogenados que se relacionan en la tabla siguiente.

15

20

314975



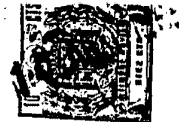
TABLA II

Ejem plo	Radical en posición 3	p.f., °C	p.f. del clor hidrato, °C
	Etilamino	220	215 (desc.)
	Propilamino	207-207,5	198-199 (desc.)
5	Butilamino	203,5- 204,5	198-199 (desc.)
	Alilamino	220 (desc.)	230 (desc.)
	Piperidino	202,5- 203	
	Bencilamino	202,5- 203	225 (desc.)
	Pirrolidino	201-202 (desc.)	215 (desc.)
10	N-bencilpiperazinilo	203-204	
	Piperazino	204-205	220-221
	N-metilpiperazinilo	203-204	
	N-beta-hidroxi-etil- piperazinilo	202-203	

Ejemplo 87

15 Preparación de 1-óxido de 5-cloro-3-amino-2H-fluoreno-
-/1,9-ef/1,4-diazepina.

(Una mezcla de 2 g de 1-óxido de 4-cloro-2-cloro
metil-1,3-diazafluoranteno con 100 ml de metanol saturado
de amoníaco gaseoso). Después se vierte la suspensión so-
20 bre hielo, y el precipitado obtenido se filtra, lava, seca
y recristaliza varias veces con metiletilcetona; p.f. =
245°C (desc.).

Ejemplo 88Preparación de 1-óxido de 5-cloro-3-etilamino-2H-fluoreno-
[1,9-ef]-1,4-diazepina y su clorhidrato.

5 Se agita durante 17 horas, a temperatura ambiente, una mezcla de 0,6 g de 1-óxido de 4-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluoranteno y 20 ml de una solución al 20% de etilamina en metanol. Después se trata la solución de la forma usual; p.f. = 216-216,5°C (recristalización con ciclohexano). Rendimiento, 99%.

10 El clorhidrato funde a 193-194°C (desc.).

Ejemplos 89-97

Los compuestos que se relacionan en la siguiente Tabla 3 se preparan a partir de 1-óxido de 4-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluoranteno o 1-óxido de 5-cloro-3-metoxi-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina, y la amina o compuesto heterocíclico nitrogenado adecuado, en presencia de un disolvente tal como metanol y etanol, tal como se describe en el Ejemplo 88, de forma que se obtenga un 1-óxido de 5-cloro-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina, sustituido en posición 3 por los grupos amino o grupos heterocíclicos relacionados en la siguiente Tabla 3.

15

20

314975



T A B L A III

Ejem plo	Radical en posición 3	p.f. °C	P.f. del clor- hidrato, °C
	n-propilamino	196,5- 197,5	182-183 (desc.)
	n-butilamino	192-193	175-176 (desc.)
5	Naftilamino	212-214	220 (desc.)
	Dimetilamino	204-204,5	
	Pirrolidino	202-204	177-178 (desc.)
	Piperazino	197-198	
	N-metilpiperazinilo	199-200	
10	N-beta-hidroxi-etil- piperazinilo	197- 197,5	
	N-bencilpiperazinilo	179,5- 180	

Ejemplo 98

Preparación de 1-óxido de 7-cloro-3-metilamino-2H-2-metil-
fluoreno-1,9-ef7-1,4-diazepina y su clorhidrato.

- 15 Se agitan durante 47 horas 0,48 g de 1-óxido de
6-cloro-2-(alfa-cloroetil)-1,3-diazafluoranteno con 15 ml
de una solución al 33% de metilamina en etanol. Después se
vierte la mezcla de reacción sobre hielo, y el precipitado
obtenido se filtra, lava, seca y recristaliza con una mez-
20 cla de tetracloruro de carbono y éter de petróleo. El pro-
ducto funde a 210,5-211°C. Clorhidrato: p.f. = 235°C (desc.)

Ejemplo 99

Preparación de 1-óxido de 5-cloro-3-metilamino-2H-2-metil-
fluoreno-1,9-ef7-1,4-diazepina.

- 25 Se agitan durante 24 horas 0,6 g de 1-óxido de
4-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluoranteno en 15 cc de una



solución al 33% de metilamina en etanol. Después se vierte la solución sobre hielo, y el precipitado obtenido se filtra, lava, seca y recristaliza con una mezcla de ciclohexano y éter de petróleo. Se obtienen cristales amarillos que funden a 211-213°C.

Ejemplo 100

Preparación de 1-óxido de 5-cloro-3-metoxi-2H-fluoreno-
/1,9-ef/-1,4-diazepina.

Se trata a reflujo durante 48 horas una mezcla de 0,6 g de 1-óxido de 4-cloro-2-clorometil-1,3-diazafluoranteno, 2 ml de trietilamina y 50 ml de metanol anhidro. Después se vierte la mezcla sobre hielo, y el precipitado se filtra, lava y seca. Después se somete el producto a cromatografía en una columna de gel de sílice. Después de eluir con benceno y de varias recristalizaciones con ciclohexano, el producto funde a 165,5-167°C.

Ejemplo 101

Preparación de: 1º) 1-óxido de 2-piperidinoetil-1,3-diazafluoranteno; y 2º) 1-óxido de 3-piperidino-2H-fluoreno-
/1,9-ef/-1,4-diazepina.

Se agita durante 18 horas una mezcla de 2 g de 1-óxido de 2-clorometil-1,3-diazafluoranteno, 8 ml de piperidina anhidra y 80 ml de metanol absoluto. Después se vierte la suspensión sobre hielo, y el precipitado obtenido se filtra, lava y seca. Después de recristalizar con ciclohexano, se obtiene el compuesto (2) con un rendimiento del 42%. Tratando las aguas madres de la recristalización con ciclohexano, se obtiene el compuesto (1) con rendimiento del 34%.

314975



Ejemplo 102

Preparación de: 1º) 1-óxido de 3-(N-beta-hidroxietilpiperazino)-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9}$ -ef $\sqrt{7}$ -1,4-diazepina; y de 2º) 1-óxido de 2-(N-beta-hidroxietil)piperazinometil-1,3-diazafluoranteno.

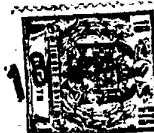
5 Se agita a temperatura ambiente durante 72 horas una mezcla de 3 g de 1-óxido de 2-clorometil-1,3-diazafluoranteno, 120 ml de metanol anhidro y 12 ml de N-beta-hidroxietilpiperazina. Después se vierte la solución sobre hielo, y el precipitado obtenido se filtra, lava y seca. Después de recristalizar con una mezcla de ciclohexano y cloroformo, se obtiene el producto (1), que funde a 214-215°C.

10 El filtrado se extrae con cloroformo, y la solución en cloroformo se lava, seca y evapora a sequedad. El residuo se recristaliza varias veces con metanol. Los cristales del producto (2) así obtenido funden a 159-161°C. Rendimiento, 65%.

15 Muchos compuestos, concretamente los compuestos de fórmulas (I), (II) y (IV), se han ensayado con el fin de determinar las propiedades farmacológicas de los mismos. Dichos compuestos tienen un efecto evidente sobre la movilidad espontánea, que se reduce muy fuertemente en algunos casos. Esta acción sedante, y a veces hipnótica, se confirma por ensayos especiales, tales como el ensayo de la varilla rotatoria (ensayo rotarod) y el ensayo de influencia de Courvoisier.

20 Estos productos tienen también acción protectora sobre el electrochoque, así como una acción hipotérmica.

25 Otros ensayos han mostrado que los compuestos de las fórmulas (I) y (II), concretamente el clorhidrato del 1-óxido de 3-metilamino-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9}$ -ef $\sqrt{7}$ -1,4-dia



zepina, el clorhidrato del 1-óxido de 3-propilamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina, clorhidrato del 1-óxido de 3-alcoholamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina, clorhidrato del 1-óxido de 3-bencil-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina, 1-óxido de 2-morfolinometil-1,3-diazaflo-
5 ranteno, 1-óxido de 2-piperidinometil-1,3-diazaflo-
ranteno, clorhidrato del 1-óxido de 5-cloro-3-etilamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina, clorhidrato del 1-óxido de 7-cloro-3-n-propilamino-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-dia-
10 zepina y el 1-óxido de 3-metoxi-2H-fluoreno- \int 1,9-ef \int -1,4-diazepina, tienen efectos tranquilizantes, anticonvulsivos, antiparkinson y antiespasmódicos.

Bajo estas circunstancias, los compuestos según la presente invención representados por las fórmulas (I), (II) y (IV) se pueden usar notablemente en composiciones
15 sedantes o tranquilizantes, en composiciones hipnóticas o prenarcóticas, y también en composiciones anticonvulsivas o antiparkinson o antiespasmódicas.

Los nuevos compuestos de fórmulas (I), (II) y (IV) se pueden administrar por vía oral, usando cualquier
20 forma farmacéutica conocida en el ramo para tal administración, o por vía intramuscular o intravenosa.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 6 de Julio de 1964, bajo el número
25 27.794 prov., se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

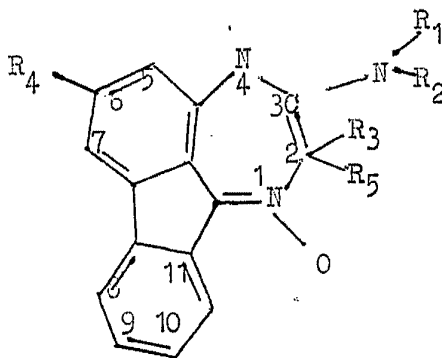
314975



N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1.- Un procedimiento para la preparación de 1-óxidos de fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diazepina de fórmula general:

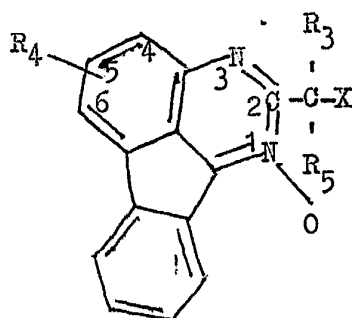


(I)

10 en la que R_3 y R_5 representan hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, R_4 representa hidrógeno o un halógeno, tal como cloro, estando el grupo R_4 en la posición 5 ó 7, R_1 y R_2 , que pueden ser idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un alcoholo inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo, alilo, bencilo, alcoholarilo hidroxi
15 alcoholo, amino, guanidino, furfurilo o un grupo alcoholo heterocíclico, o R_1 y R_2 forman junto con el átomo de nitrógeno adyacente (1) un grupo di-alcoholaminodialcoholamino, (2) un grupo de la fórmula $\text{NH-alcohol-N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$, en la



que N \triangleleft es un grupo heterocíclico nitrogenado que puede estar sustituido o (3) un grupo heterocíclico que puede estar sustituido, tal como un grupo etilenoimino, morfolino, piperidino, pirrolidino, hexametilenoimino, n-metil piperazino, n-beta-hidroxietilpiperazino o n-bencilpiperacino, así como las sales de adición de ácido de estos compuestos, en cuyo procedimiento un compuesto de la fórmula general



(III)

10 en la que R_3 y R_5 representan hidrógeno o un grupo alcohol inferior, tal como un grupo metilo, y R_4 representa hidrógeno o un halógeno, tal como cloro, estando R_4 en la posición 4 o en la 6 y X representa, un halógeno tal como cloro o bromo, es hecho reaccionar (1) con una amina primaria o (2) con un compuesto heterocíclico nitrogenado diferente de la morfolina en presencia de metanol, siendo

15 convertido posiblemente el compuesto obtenido en una sal ácida por un método conocido.

20 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que un compuesto de la fórmula III es hecho reaccionar con un exceso de una amina primaria seleccionada del grupo que consta de amoníaco, guanidina, hidrazina, metilamina, etilamina, etanolamina, propilamina, isopropilamina,

314975



alilamina, n-butilamina, isobutilamina, amilamina, isoamila
amina, hexilamina, bencilamina y fenetilamina.

3.- Un procedimiento según una cualquiera de
las reivindicaciones 1 y 2, en el que se selecciona el di-
solvente entre el metanol, el benceno, el cloroformo y el
5 dioxano.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 1,
en el que un compuesto de la fórmula III es hecho reaccio-
nar con una amina seleccionada del grupo que consta de bu-
tilamina secundaria, butilamina terciaria, ciclohexilamina
10 y trietilamina en un disolvente que consiste en un alcohol
inferior para formar 1-óxidos de 3-alcoxi-2H-fluoreno-
-1,9-ef-1,4-diazepina de fórmula general:



(IV)

15 en la que R representa un grupo alcoholo inferior, tal co-
mo los grupos metilo y etilo, R₄ representa hidrógeno o un
halógeno, tal como cloro, R₃ y R₅ representan hidrógeno o
un radical alcoholo inferior, tal como un radical metilo,
y el compuesto de la fórmula IV es hecho reaccionar después
20 con una amina primaria seleccionada del grupo que consta de
amoníaco, guanidina, hidrazina, metilamina, etilamina, eta-
nolamina, propilamina, isopropilamina, alilamina, n-butil



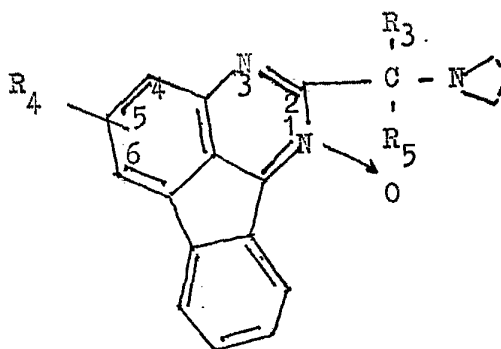
amina, isobutilamina, amilamina, isoamilamina, hexilamina, bencilamina, y fenetilamina o con un compuesto nitrogenado heterocíclico.

5 5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, en el que el compuesto nitrogenado heterocíclico está seleccionado del grupo que consta de pirrolidina, piridina, piperazina, y piperazinas sustituidas.

10 6.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se utiliza dimetilamina en lugar de una amina primaria.

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que se selecciona el compuesto nitrogenado heterocíclico entre la pirrolidina, la piperidina, la piperacina y las piperacinas sustituidas.

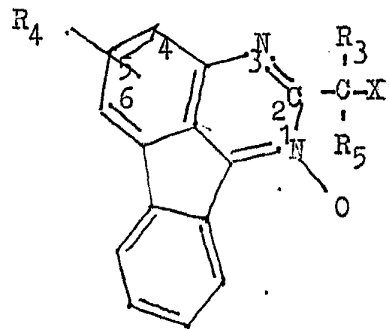
15 8.- Un procedimiento para la preparación de 1-óxidos de 1,3-diazafluoranteno de la fórmula:



(II)

20 en la que R_3 y R_5 representan hidrógeno o un grupo alcohilo inferior, R_4 representa un halógeno y $N \triangleleft$ representa un grupo heterocíclico nitrogenado que puede estar sustituido, en el cual un compuesto de la fórmula:

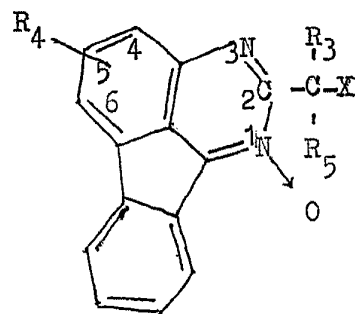
314975



(III)

5 en la que R_3 y R_5 representan hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, tal como un grupo metilo, y R_4 representa hidrógeno o un halógeno, tal como cloro, estando R_4 en la posición 4 o en la 6 y X representa un halógeno, tal como cloro o bromo, es hecho reaccionar con morfolina en metanol o con un compuesto heterocíclico nitrogenado, tal como piperidina, morfolina y hexametileno imina en tetrahydrofuran.

10 9.- Un procedimiento para la preparación de 1-óxido de 1,3-diazafluoranteno de la fórmula general siguiente:

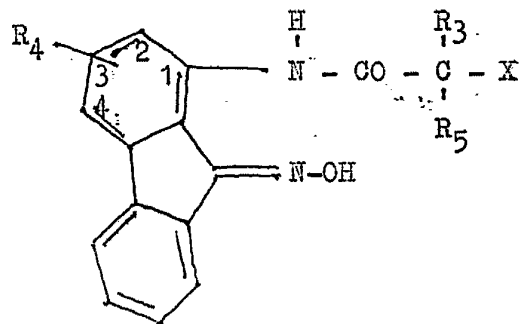


(III)

en la que R_3 y R_5 representan hidrógeno o un grupo alcoholo

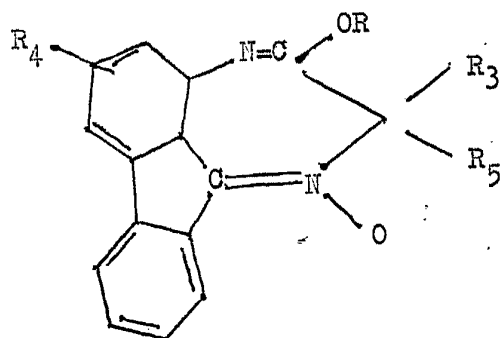


inferior, tal como un grupo metilo, y R_4 representa hidrógeno o un halógeno, tal como cloro, estando R_4 en la posición 4 o en la 6, y X representa un halógeno, tal como cloro o bromo, en el que una 1-acilaminofluorenona oxima de la fórmula siguiente



en la que R_3 y R_5 representan halógeno o un grupo alcoholo inferior tal como un grupo metilo, y R_4 representa un halógeno, tal como cloro, estando R_4 en la posición 2 o en la 4 es ciclado por medio de ácido sulfúrico o anhídrido fosfórico en un disolvente preferentemente un hidrocarburo aromático.

10.- Un procedimiento para la preparación de 1-óxidos de 3-alcoksi-2H-fluoreno- $\overline{1,9\text{-ef}}$ -1,4-diazepina de la fórmula general

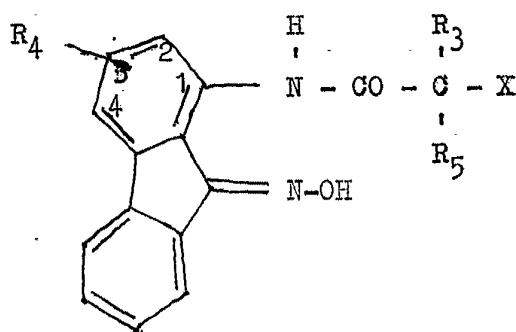


314975

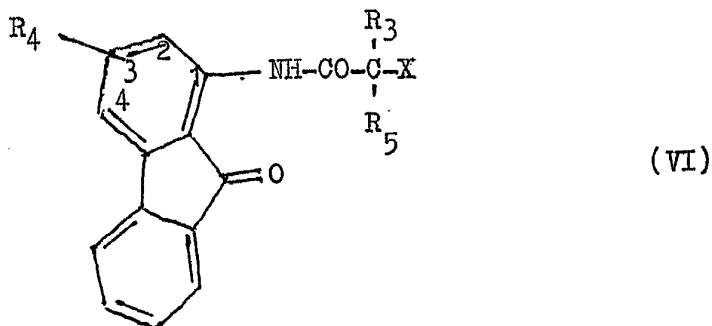


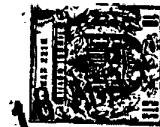
en la que R representa un grupo alcoholo inferior, tal como los grupos metilo y etilo, R_4 representa hidrógeno o un halógeno, tal como cloro, R_3 y R_5 representan hidrógeno o un radical alcoholo inferior, tal como un radical metilo, en el que un compuesto de la fórmula III es hecho reaccionar con una amina seleccionada entre la butilamina secundaria, la butilamina terciaria, la ciclohexilamina y, preferiblemente la trietilamina en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en metanol y etanol.

10 11.- Un procedimiento para la preparación de una 1-acilamino fluorenona oxima de la fórmula:

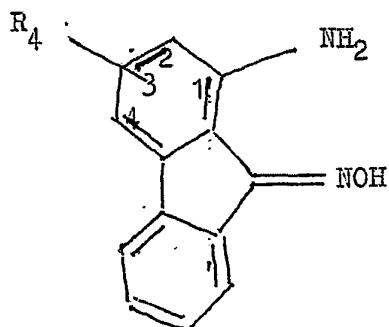


en la que R_3 y R_5 representan hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, tal como un grupo metilo, y R_4 representa un halógeno tal como cloro, estando R_4 en la posición 2 o en la 4, en la cual (1) una 1-azilaminofluorenona de la fórmula general



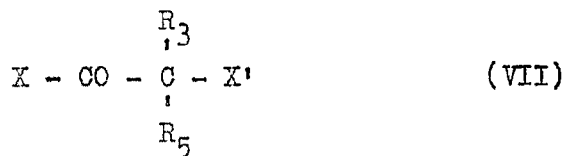


en la que R_3 y R_5 representan hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, X representa un halógeno tal como cloro o bromo, y R_4 representa un halógeno tal como cloro, estando R_4 en la posición 2 o en la 4, es hecho reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina o (2) una 1-aminofluorenona oxima de la fórmula



(VIII)

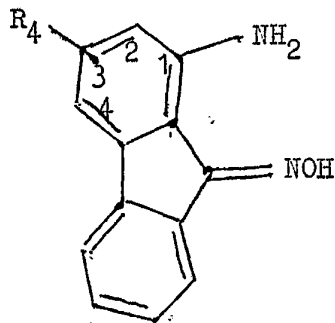
en la que R_4 representa hidrógeno o un halógeno, tal como cloro, estando R_4 en la posición 2 o en la 4, es hecho reaccionar con un halogenuro de la fórmula:



en la que X y X' , que pueden ser iguales o diferentes, representan un halógeno tal como cloro o bromo, y R_3 así como R_5 representan hidrógeno o un radical alcoholo inferior, tal como el radical metilo.

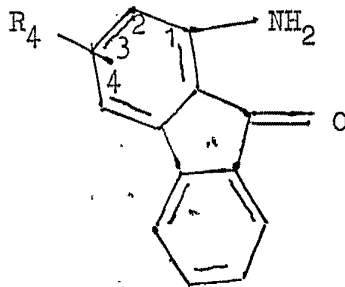
12.- Un procedimiento para la preparación de una 1-aminofluorenona oxima de la fórmula:

314975



(VIII)

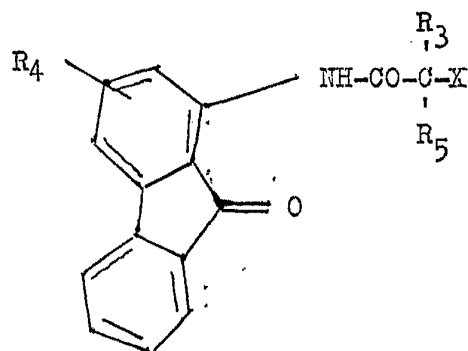
en la que R_4 representa hidrógeno o un halógeno, tal como cloro, estando R_4 en la posición 2 o en la 4, en el que una aminofluorenona de la fórmula:



(IX)

en la que R_4 representa un halógeno, tal como cloro, y puede estar en la posición 2 o en la 4, es hecha reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina.

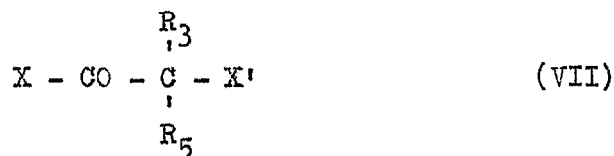
10 13.- Un procedimiento para la preparación de una 1-acilaminofluorenona de la fórmula:



(VI)



5 en la que R_3 y R_5 representan hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, X representa un halógeno, tal como cloro o bromo, y R_4 representa un halógeno tal como cloro, estando R_4 en la posición 2 o en la 4, es hecha reaccionar con un halogenuro de la fórmula:



10 en la que X y X' , que pueden ser iguales o diferentes representan un halógeno, tal como cloro o bromo y R_3 así como R_5 representan hidrógeno o un radical alcoholo inferior, tal como el radical metilo.

14.- Un procedimiento para la preparación de una aminofluorenona que está clorada en la posición 2 o en la 4, en el que una 1-aminofluorenona es clorada por un procedimiento de cloración conocido.

15 15.- Un procedimiento para la preparación de 1-óxidos de fluoreno- $\overline{1,9}$ -ef-1,4-diazepina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de cincuenta y seis hojas escritas por una sola cara.

Madrid,

P. A.

18 AGO 1965

COMISIÓN DE FARMACIA
FARMACIA

BG/.