

346012

P.- 36.466

20.783 DE/BF

A.C.R.D. R.8

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE de INVENCION por 20 años

a nombre de MANUFACTURE DE PRODUITS PHARMACEUTIQUES A.
CHRISTIAENS SOCIÉTÉ ANONYME.

entidad / de nacionalidad sociedad anónima belga

con domicilio en 60, rue de l'Etuve, Bruselas, Bélgica.

ANULADO

por: "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE FLUORENO-
-2,9-EE/-1,4-DIACERINO-3-ONA" (Clase Internacio-
nal 007d)
PROHIBIDA LA COPIA
Y LA EXPEDICION
COPIAS Y CERTIFICACIONE

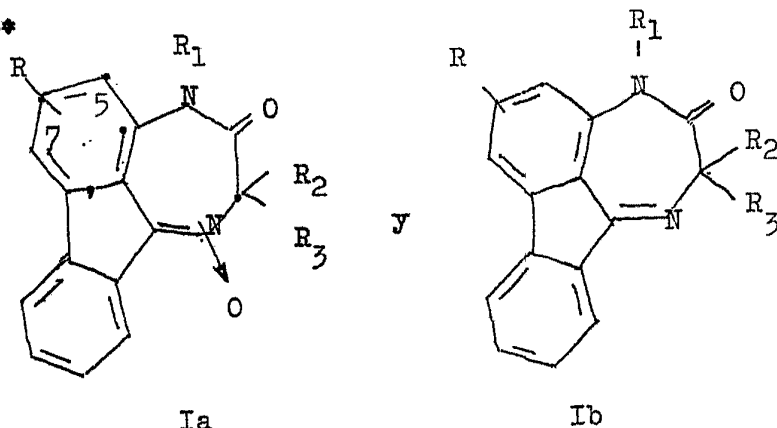


La presente invención se refiere a nuevos derivados de fluoreno [1,9-ef] -1,4-diacepino-3-ona, a su preparación, y a su uso en el campo farmacéutico.

Los nuevos compuestos según la invención se pueden representar por las siguientes fórmulas generales*

5

10



15

donde R representa hidrógeno o un átomo de cloro que puede estar en la posición 5 ó 7, mientras que R₁, R₂ y R₃, que pueden ser idénticas o diferentes, representan hidrógeno o un grupo metilo.

20

25

Entre los compuestos de fórmula Ia se pueden citar los siguientes: 1-óxido de 7-cloro-3,4-dihidro-2-metil-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diacepino-3-ona, 1-óxido de 7-cloro-3,4-dihidro-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diacepino-3-ona, 1-óxido de 7-cloro-3,4-dihidro-4-metil-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diacepino-3-ona, 1-óxido de 5-cloro-3,4-dihidro-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diacepino-3-ona, 1-óxido de 5-cloro-3,4-dihidro-4-metil-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-

27 NOV.



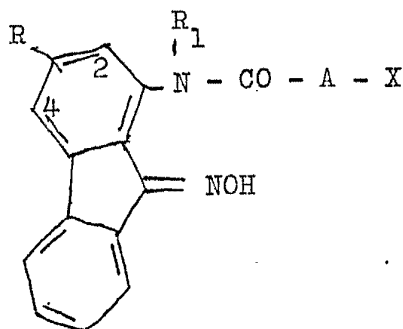
5 - diacepino-3-ona, 1-óxido de 3,4-dihidro-2H-fluoreno-
 /1,9-ef/-1,4-diacepino-3-ona, 1-óxido de 3,4-dihidro-4-
 metil-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona, 1-óxido de 3,4-
 -dihidro-2-metil-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona, -
 1-óxido de 3,4-dihidro-2,4-dimetil-2H-fluoreno-1,9-ef-
 -1,4-diacepino-3-ona, 1-óxido de 3,4-dihidro-2,4-dimetil-
 2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona, y 1-óxido de 3,4-
 dihidro-2,2,4-trimetil-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-
 -ona.

10 Entre los compuestos de fórmula Ib se pueden
 citar los siguientes: 3,4-dihidro-4-metil-2H-fluoreno-1,9-ef-
 -1,4-diacepino-3-ona, 3,4-dihidro-2H-fluoreno-1,9-ef-
 1,4-diacepino-3-ona, 3,4-dihidro-2-metil-2H-fluoreno-1,9-ef-
 -1,4-diacepino-3-ona, y 7-cloro-3,4-dihidro-2H-fluo-
 15 reno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona.

Los nuevos compuestos de fórmula Ia según la
 invención se pueden obtener por varios métodos.

El primer método implica la reacción de un -
 compuesto conocido, de fórmula:

20



25

donde R representa hidrógeno o un átomo de cloro que pue-
 de estar en la posición 2 o 4, A representa un grupo - -

30



CH_3 CH_3
 I I
 $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}-$ o $-\text{C}-$, y X representa un átomo de -
 cloro, bromo o yodo, ⁱ con una solución de hidróxido só-
 CH_3

5

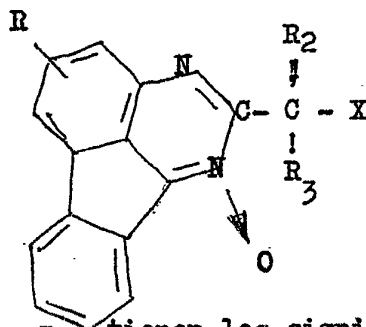
dico, en presencia de disolventes elegidos de entre los -
 alcoholes y dioxano, o con una base orgánica tal como di-
 n-propilamina, metilándose luego el compuesto obtenido -
 si R_1 ha de representar un grupo metilo,

10

Los compuestos de fórmula II han sido des-
 critos en la patente española número 314.975 del mismo-
 solicitante que la presente, así como en la patente bel-
 ga correspondiente, número 666.353.

15

El segundo método para preparar los compues-
 tos de fórmula Ia implica la reacción de un compuesto de
 fórmula:



III

20

donde R, R_2 y R_3 tienen los significados antes indica-
 dos, y X representa un átomo de cloro, con una solución -
 de hidróxido sódico, metilándose el producto obtenido si-
 se desea obtener un compuesto de fórmula I en el que R_1 -
 represente un grupo metilo.

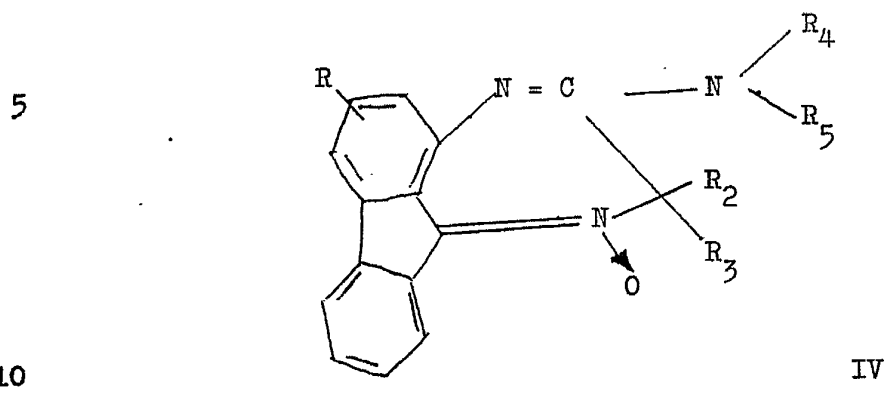
25

30

Los compuestos de fórmula III son conocidos,
 y están descritos en la patente española número 314.975
 del mismo solicitante que la presente, y en la patente -
 belga correspondiente, número 666.353.



El tercer método para obtener los compuestos de fórmula Ia implica la reacción de un compuesto de fórmula:



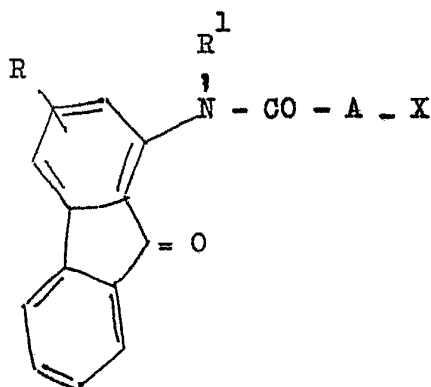
donde R, R₂ y R₃, tienen el significado antes indicado, mientras que R₄ y R₅ representan hidrógeno o un grupo metilo, o forman, junto con el átomo de nitrógeno, un radical heterocíclico nitrogenado tal como el radical piperidino, con ácido clorhídrico, en presencia de un disolvente tal como etanol.

Los compuestos de fórmula IV son conocidos, y están descritos en la patente española número 314.975 del mismo solicitante que la presente, y en la patente belga correspondiente, número 666.353.

El cuarto método para preparar los compuestos de fórmula Ia implica la oxidación de un compuesto de fórmula Ib, por ejemplo mediante ácido perbenzoico o peracético.

Los compuestos de fórmula Ib según la presente invención se pueden preparar por varios métodos.

El primer método para preparar los compuestos de fórmula Ib implica la reacción de un compuesto de fórmula:



10 donde R, R₁ y A tienen los significados antes mencionados, y X representa un átomo de bromo o yodo, con amoníaco.

El segundo método para preparar los compuestos de fórmula Ib implica el tratamiento de un compuesto de fórmula Ia mediante tricloruro de fósforo.

15 El tercer método para preparar los compuestos de fórmula Ib implica el tratamiento de un compuesto de fórmula Ia mediante ditionito sódico.

El cuarto método para preparar los compuestos de fórmula Ib implica el tratamiento de un compuesto de fórmula Ia mediante fosfito de trifenilo.

20 Los derivados según la presente invención son útiles en el campo farmacéutico, y se podrían usar en varios estados patológicos, por consideración de sus muy interesantes propiedades farmacodinámicas, particularmente en el sistema nervioso central y periférico. Ejercen, aunque con intensidad desigual, una actividad hipnosedante, anticonvulsiva, tranquilizadora, relajadora y simpática, que muestra influencia beneficiosa sobre las funciones del cerebro y de la médula, incluyendo los estados patológicos resultantes de alteraciones de la función del sistema

25

30 extrapiramidal.

19.11.67.

2 NOV.



5 También se podrían usar en diversos estados psicopatológicos, cuando se basta una actividad ansiolítica, antifóbica o neuroléptica. En varios compuestos se reconocen otras actividades interesantes, tales como efectos analgésicos, anti-inflamatorios, antiespasmódicos, antitérmicos, cardiovasculares y antifibrilantes, e incluso propiedades antibacterianas, antiparasitarias, antifúngicas y antiblásticas.

10 Por tanto, la invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente activo al menos un compuesto de las fórmulas Ia y Ib.

15 La invención se describe más en los siguientes ejemplos, que solo son ilustrativos.

Ejemplo 1

Preparación de 1-óxido de 7-cloro-3,4-dihidro-2-metil-2H-fluoreno-1,9-ef - 1,4-diacepino-3-ona.

20 Se agita durante 20 horas, a temperatura ambiente, la mezcla siguiente: 0,5 g de 4-cloro-1-(alfa-cloropropionil)-aminofluorenona oxima, 40 ml de dioxano y 1,54 ml. de una solución 1N de hidróxido sódico.

25 La mezcla de reacción obtenida es diluida con agua y hecha alcalina con un exceso de sosa. La suspensión obtenida es tratada con carbono activo, y filtrada. Tras acidificar con ácido acético, el precipitado es filtrado, secado y purificado por cristalización con metiletilcetona. Se obtienen microcristales amarillos
30 que funden a aproximadamente 250° C (con descomposición).



Rendimiento, 70%-

Ejemplo 2

Preparación de 1-óxido de 7-cloro-3,4-dihidro-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona.

5

Se agita durante 20 horas, a temperatura ambiente, la mezcla siguiente: 1,1 g de 4-cloro-1-(cloroacetil)-aminofluorenona oxima, 88 ml. de dioxano y 6,8 ml. de una solución 1N de hidróxido sódico.

10

La mezcla de reacción es tratada como en el ejemplo 1. Se obtienen microcristales amarillos que funden a aproximadamente 240°C (con descomposición). Rendimiento, 67%-

15

Ejemplo 3

Preparación de 1-óxido de 7-cloro-3,4-dihidro-4-metil-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona.

20

Se prepara una solución de 0,92 g de sodio en 400 ml. de etanol anhidro. Se añaden 5,68 g de 1-óxido de 7-cloro-3,4-dihidro-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona y 50 ml. de dimetilformamida anhidra. Al cabo de 20 min. se añaden 4 ml. de sulfato de dimetilo.

25

Al cabo de 72 horas, la solución es diluida con agua de hielo, y el precipitado obtenido es filtrado, secado y recristalizado con metanol. Se obtienen pequeñas agujas amarillentas que funden a de 207 a 209°C. Rendimiento, 60%.

30



Ejemplo 4

Preparación de 1-óxido de 5-cloro-3,4-dihidro-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona.

5 Se agita durante 20 horas, a temperatura ambiente, la mezcla siguiente: 5 g de 2-cloro-1-(cloroacetil)-aminofluorenona oxima, 40 ml. de dioxano y 32 ml. de una solución 1N de hidróxido sódico.

10 Luego se diluye la mezcla con agua, y es hecha alcalina con un exceso de sosa. La mezcla es filtrada, y el filtrado es acidificado con ácido acético y sometido a extracción con cloroformo. La solución en cloroformo es lavada, secada y evaporada a sequedad. El residuo es purificado por cristalización con metiletilcetonal.

15 Se obtienen cristales amarillos que funden a de 209 a 210° C (con descomposición). Rendimiento, 40%.

Ejemplo 5

Preparación de 1-óxido de 5-cloro-3,4-dihidro-4-metil-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona

20 Se disuelven 0,27 g de sodio en 150 ml. de etanol absoluto, y se añaden a la solución 1,7 g de 1-óxido de 5-cloro-3,4-dihidro-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona.

25 Al cabo de 15 min. se añaden 1,2 ml. de sulfato de dimetilo, y se agita la mezcla de reacción durante 20 horas. Luego se diluye la suspensión con agua de hielo, y se hace alcalina, para disolver el material de partida no transformado.

30 El precipitado obtenido es filtrado, lavado, -



secado y purificado por cristalización con benceno. Se obtienen microcristales amarillos que funden a de 225 - a 226°C; rendimiento, 72%.

Ejemplo 6

5

Preparación de 1-óxido de 5-cloro-3,4,-dihidro-2-metil-2H-fluoreno- [1,9-ef] - 1,4-diacepino-3-ona.

10

Se agita durante unas pocas horas, a temperatura ambiente, la mezcla siguiente: 0,7 g de 2-cloro-1-(alfa-cloropropionil)-aminofluorenona oxima, 15 ml. de dioxano y 3 ml. de una solución 1N de hidróxido sódico.

15

Luego se diluye la mezcla con agua, y es hecha - alcalina con un exceso de sosa. Tras añadir carbono activo y filtrar, el filtrado es acidificado con ácido acético y sometido a extracción con cloroformo. El cloroformo es lavado, secado y evaporado a sequedad. El residuo es - purificado por cristalización con alcohol etílico. Se obtiene un producto amarillo que funde a de 208,5 a 209°C. Rendimiento, 75%.

20

Ejemplo 7

Preparación de 1-óxido de 3,4-dihidro-2H-fluoreno- [1,9-ef]-1,4-diacepino-3-ona.

25

Se agita durante unas pocas horas, a temperatura ambiente, la mezcla siguiente: 28,7 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona oxima, 350 ml. de dioxano y 100 ml. de una solución 1N de hidróxido sódico.

30

La mezcla obtenida es acidificada con ácido acético y diluida con agua helada. El precipitado obtenido-



es filtrado, lavado, secado y purificado por cristalización con metiletilcetona. Se obtienen agujas de color amarillo naranja que funden a de 224 a 225°C (con descomposición). Rendimiento, 96%.

5

Ejemplo 8

Preparación de 1-óxido de 3,4-dihidro-4-metil-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona.

10

Se suspenden 5 g de 1-óxido de 3,4-dihidro-2H.fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona en 400 ml. de etanol absoluto, y luego se añade una solución de 0,92 g. de sodio en 20 ml. de etanol absoluto. Cuando se ha obtenido una solución, se añaden 4 ml. de sulfato de dimetilo. Luego se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente, durante 20 horas.

15

20

La solución obtenida es concentrada luego bajo vacío, y cristalizada. Se obtienen agujas amarillas que funden a de 197,5 a 198,5°C (con descomposición), con rendimiento sustancialmente cuantitativo.

Ejemplo 9

Preparación de 1-óxido de 3,4-dihidro-2-metil-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona.

25

Se agita durante 20 horas, a temperatura ambiente, la mezcla siguiente: 0,6 g de 1-(alfa-cloropropionil)-aminofluorenona oxima, 10 ml. de dioxano y 2 ml. de una solución 1N de hidróxido sódico.

30

La mezcla obtenida es tratada como en el ejemplo 1. Se obtienen cristales amarillentos, que funden a -



de 218 a 220°C (con descomposición), tras cristalizar con una mezcla de benceno y metanol. Rendimiento, aproximadamente 100%.

Ejemplo 10

5 Preparación de 1-óxido de 3,4-dihidro-2,4-dimetil-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona.

Se prepara una solución de 0,092 g. de sodio en 40 ml. de alcohol etílico absoluto. Se añaden a dicha solución 0,528 g de 1-óxido de 3,4-dihidro-2-metil-2H-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona. Cuando se ha obtenido una solución transparente, se añaden 0,4 ml. de sulfato de dimetilo.

15 Al cabo de 15 min., la solución es diluida con hielo, y se filtra el precipitado obtenido. Se obtienen pequeñas agujas amarillas que funden a de 206,5 a 207°C (con descomposición), tras cristalizar con alcohol metílico. Rendimiento, aproximadamente 100%.

20

Ejemplo 11

Preparación de 1-óxido de 3,4-dihidro-2,2-dimetil-fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona.

Se trata a reflujo durante 8 horas la mezcla siguiente: 0,5 g de 1-(alfa-bromoisobutiril)-aminofluorenona oxima, 20 ml. de alcohol etílico y 4,4 ml. de una solución 1N de hidróxido sódico.

La solución es diluida con agua y sometida a extracción con cloroformo. La solución en cloroformo es

30



lavada, secada y evaporada hasta sequedad. El residuo -
es disuelto en benceno y cromatografiado en una columna
de gel de sílice. Tras eluir con benceno, se obtienen -
5 copos amarillentos, que funden a de 231 a 232°C, tras -
cristalizar con una mezcla de ciclohexano y cloroformo.
Rendimiento, 40%.

Ejemplo 12

10 Preparación de 1-óxido de 3,4-dihidro-2,2,4-trimetil-
fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona.

Se prepara una solución de 0,8 g de sodio en 250
ml. de alcohol etílico absoluto. Luego se añaden a la -
solución 4,7 g de 1-óxido de 3,4-dihidro-2,2-dimetil -
15 fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona. Cuando se ha ob-
tenido una solución transparente se añaden 3,5 ml. de -
sulfato de dimetilo, y se trata la mezcla a reflujo du-
rante 3 horas. Luego se concentra la mezcla hasta seque-
dad, y el residuo es sometido a extracción con agua, fil-
20 trado, lavado y cromatografiado sobre alúmina, con bence-
no. Se obtienen microcristales amarillos que funden a -
de 160 a 162°C, tras cristalizar con alcohol. Rendimien-
to, 50%.

25 Ejemplo 13

Preparación de 1-óxido de 3,4-dihidro-2H-fluoreno-1,9-
-ef-1,4-diacepino-3-ona.

Se trata a reflujo durante unas pocas horas la -
30 mezcla siguiente: 0,5 g de 1-óxido de 3-metilamino-2H-
fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepina, 100 ml. de alcohol etí-

27 NOV.



lítico y 3 ml. de ácido clorhídrico concentrado.

La solución es concentrada y diluida con agua. La solución es sometida a extracción con cloroformo, y la solución en cloroformo es lavada, secada y evaporada hasta sequedad. El residuo es cristalizado con acetona. El producto obtenido es idéntico al producto del ejemplo 7.

También se puede obtener el mismo producto por el mismo procedimiento, cuando se usa 1-óxido de 3-piperidino-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9}$ -ef-1,4-diacepina en vez de 1-óxido de 3-metilamino-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9}$ -ef-1,4-diacepina.

Ejemplo 14

Preparación de 1-óxido de 3,4-dihidro-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9}$ -ef-1,4-diacepino-3-ona.

Se agita durante 2 horas, a temperatura ambiente, la mezcla siguiente: 0,4 g de 1-óxido de 2-clorometil-1,3-diazafluoranteno, 20 ml. de dioxano y 3 ml. de una solución 1N de hidróxido sódico.

La solución obtenida es diluida con agua de hielo, acidificada y filtrada. El precipitado aislado es recristalizado con benceno. El producto obtenido es idéntico al producto obtenido en el ejemplo 7.

Ejemplo 15.

Preparación de 1-óxido de 3,4-dihidro-2H-fluoreno- $\sqrt{1,9}$ -ef-1,4-diacepino-3-ona.

Se agita a temperatura ambiente durante unas pocas horas la mezcla siguiente: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona oxima, 20 ml. de alcohol metílico y 1 ml. de



27 NOV.

n-dipropilamina.

La mezcla de reacción es evaporada hasta sequedad, y el residuo es recristalizado varias veces con metanol. El producto obtenido es idéntico al producto del ejemplo 7.

Ejemplo 16

Preparación de 3,4-dihidro-4-metil-2H-fluoreno- $\overline{1,9}$ -ef-1,4-diacepino-3-ona.

La reacción de 1-(N-metil-N-yodoacetil)-aminofluorenona (preparada haciendo reaccionar a reflujo 1-(cloroacetil-N-metil)-aminofluorenona con yoduro potásico, en presencia de acetona), con una solución metanólica saturada de amoniaco, solo da 1-(N-metil-N-aminoacetil)-aminofluorenona, o una mezcla de este compuesto y 3,4-dihidro-4-metil-2H-fluoreno- $\overline{1,9}$ -ef-1,4-diacepino-3-ona.

Sin embargo, el último de los compuestos mencionados se puede obtener, él solo, por el siguiente método.

Se disuelven en 240 ml. de metanol 4 g de 1-(N-metil-N-yodoacetil)-aminofluorenona. Se añaden luego 80 ml. de una solución acuosa concentrada de amoniaco. La solución obtenida es tratada a reflujo durante media hora, y subsiguientemente es diluida con agua y sometida a extracción con cloroformo. La solución en cloroformo es lavada, secada y concentrada hasta sequedad. El residuo es sometido a extracción con ciclohexano hirviendo. La fracción insoluble contiene 1-(N-metil-N-aminoacetil)-aminofluorenona, que funde (con des



composición) a de 235 a 237°C, tras cristalizar con acetona.

5 Las fracciones de ciclohexano son concentradas, y se obtienen cristales del producto deseado. Este producto es purificado, y se obtienen cristales amarillentos que funden a de 142,5 a 143°C. Rendimiento, 60%.

Otro ensayo efectuado bajo las mismas condiciones dá un rendimiento del 75%.

Ejemplo 17

10

Preparación de 3,4-dihidro-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diacepino-3-ona.

15

Se tratan a reflujo 3 g de 1-(aminoacetil)-aminofluorenona con 400 ml. de xileno, y el agua formada en esta reacción es eliminada mediante un separador aceotrópico. La solución obtenida es concentrada y enfriada. Se obtienen pequeñas agujas de color amarillo naranja, que funden (con descomposición) a de 240 a 242°C.

20

Ejemplo 18

Preparación de 3,4-dihidro-2-metil-2H-fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diacepino-3-ona.

25

Se agita a temperatura ambiente, durante 65 horas, la mezcla siguiente: 1 g de 1-(alfa-bromopropionil)-aminofluorenona, 0,5 g de yoduro potásico y 65 ml. de metanol saturado de amoníaco.

30

La suspensión obtenida es concentrada luego hasta sequedad, y el residuo es sometido a extracción con una mezcla de agua y cloroformo. La solución en cloroformo es lavada, secada y evaporada hasta sequedad. El resi-



27 NOV.

duo es cromatografiado sobre alúmina, con benceno. Tras -
cristalizar con una mezcla de benceno y éter de petróleo,
se obtienen cristales amarillentos que funden a de 210 a
211°C (con descomposición). Rendimiento, 50%.

5 Se puede obtener el mismo producto usando 1-(alfa-yodopropionil)-aminofluorenona en vez de 1-(alfa-bromopropionil)-aminofluorenona. Dicha 1-(alfa-yodopropionil)-aminofluorenona se puede preparar por el método siguiente.

10 Se trata a reflujo durante 20 horas la mezcla siguiente: 14,4 g de 1-(alfa-bromopropionil)-aminofluorenona, 8,5 g de yoduro potásico y 500 ml. de metiletilcetona.

15 Luego se concentra hasta sequedad la mezcla de reacción, y el residuo es sometido a extracción con una mezcla de agua y cloroformo. La solución en cloroformo es lavada, secada y evaporada hasta sequedad. El residuo es purificado con metanol. Se obtienen agujas amarillas que funden a de 144 a 146°C, con rendimiento sustancialmente
20 cuantitativo.

Ejemplo 19

Preparación de 7-cloro-3,4-dihidro-2H-fluoreno-[1,9-ef]-diacepino-3-ona.

25 Se introducen 3 g de 1-(aminoacetil)-amino-4-clorofluorenona y 400 ml. de xileno en un recipiente de fondo redondo, provisto de un condensador acetrópico. La mezcla es tratada a reflujo durante 8 horas, con separación del agua formada en la reacción. La solución obtenida
30 es concentrada luego hasta la mitad de su volumen original. Se obtienen microcristales amarillentos que funden-



a 245°C. (con descomposición), tras varias recristalizaciones con tolueno. Rendimiento, 75%.

Ejemplo 20

5 Preparación de 3,4-dihidro-2H-fluoreno- $\overline{[1,9\text{-ef}]}$ -1,4-diacepino-3-ona a partir de 1-óxido de 3,4-dihidro-2H-fluoreno- $\overline{[1,9\text{-ef}]}$ -1,4-diacepino-3-ona.

10 Se trata a reflujo durante 1 hora y 20 min la mezcla siguiente: 5 g de 1-óxido de 3,4-dihidro-2H-fluoreno- $\overline{[1,9\text{-ef}]}$ -1,4-diacepino-3-ona, 250 ml. de cloroformo seco y 4 ml. de tricloruro de fósforo recientemente destilado.

15 Después se enfría la suspensión, y se añade hielo, junto con una solución concentrada de amoníaco en agua. El precipitado obtenido en la interfase es filtrado, lavado, secado y añadido al sólido obtenido por evaporación del cloroformo.

20 Todo el sólido es purificado por cristalización con tetrahidrofurano, y se obtienen finas agujas amarillas que funden y se descomponen a de 240 a 241°C. Rendimiento, 60%.

Ejemplo 21

25 Preparación de 3,4-dihidro-4-metil-2H-fluoreno- $\overline{[1,9\text{-ef}]}$ -1,4-diacepino-3-ona a partir de 1-óxido de 3,4-dihidro-4-metil-2H-fluoreno- $\overline{[1,9\text{-ef}]}$ -1,4-diacepino-3-ona.

Primer método.

30 Se trata a reflujo durante 65 horas la siguiente -



mezcla: 0,25 g de 1-óxido de 3,4-dihidro-4-metil-2H-fluoreno- $\left[1,9\text{-ef}\right]$ -1,4-diacepino-3-ona, 1,2 g de ditionito sódico y 150 ml. de una mezcla de alcohol etílico y agua al 50%.

5 Después se destila el alcohol bajo vacío, y el producto es sometido a extracción con cloroformo. La solución en cloroformo es lavada, secada y evaporada hasta sequedad. El residuo obtenido es recristalizado con ciclohexano, y se obtienen microcristales amarillos
10 que funden y se descomponen a de 144 a 146°C. Rendimiento casi cuantitativo.

Segundo método.

Se calienta en un baño de agua, durante 10 min, la mezcla siguiente: 0,26 g de 1-óxido de 3,4-dihidro-4-metil-2H-fluoreno- $\left[1,9\text{-ef}\right]$ -1,4-diacepino-3-ona, -
15 10 ml. de benceno y 1,05 g de fosfito de trifenilo.

Después se enfría la mezcla. Se añaden a la misma 10 ml. de benceno y 25 ml. de ácido sulfúrico al
20 5%. La mezcla es agitada hasta que ya no se percibe el olor del fosfito de trifenilo. Luego, la capa de benceno es lavada, secada y evaporada hasta sequedad. El residuo es recristalizado en ciclohexano, y se obtiene el mismo producto que en el primer método.

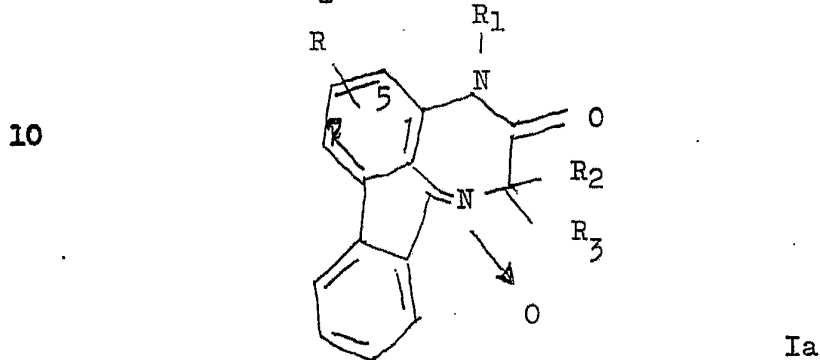
25 Esta Solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña, el 14 de Octubre de 1.966, bajo el número 46.128/66, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

27 NOV 1967

N O T A

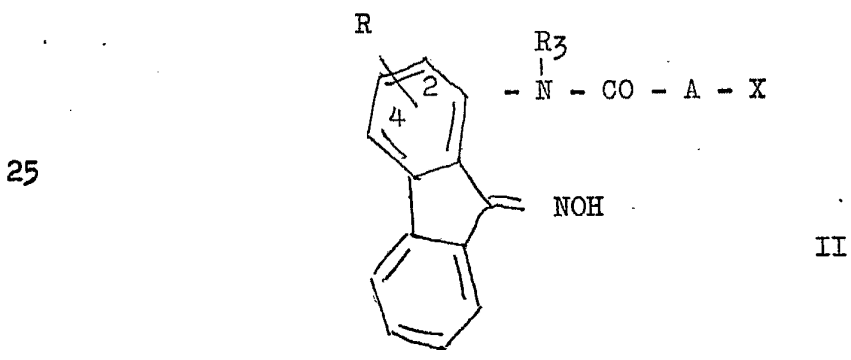
Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1). Procedimiento para preparar derivados de fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diacepino-3-ona, de la siguiente fórmula general:



15 donde R represente hidrógeno o un átomo de cloro que puede estar en la posición 5 o 7, mientras que R₁, R₂ y R₃, que pueden ser idénticas o diferentes, representan hidrógeno o un grupo metilo; el cual procedimiento comprende la reacción de un compuesto conocido, de fórmula:

20

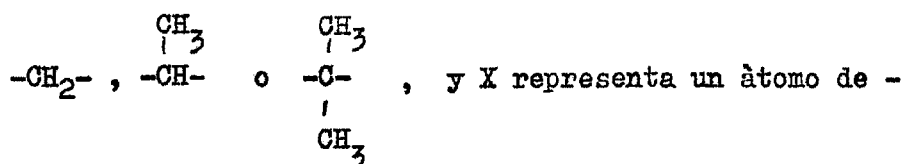


30
20.11.67.-



27 NOV.

donde R representa hidrógeno o un átomo de cloro que puede estar en la posición 2 ó 4, A representa un grupo

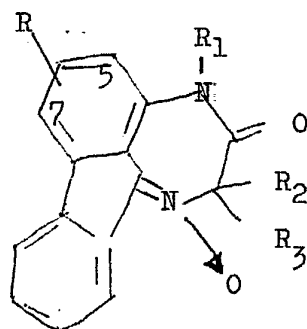


cloro, bromo o yodo, con una solución de hidróxido sódico, en presencia de disolventes elegidos de entre los alcoholes y dioxano, o con una base orgánica tal como di-n-propilamina, metilándose luego el compuesto obtenido, si R₁ ha de representar un grupo metilo.

10

2), Procedimiento para preparar derivados de fluoreno-1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona, de la siguiente fórmula general

15

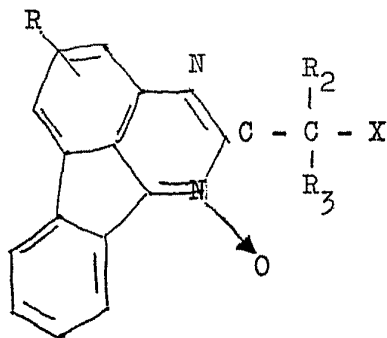


Ia

donde R representa hidrógeno o un átomo de cloro que puede estar en la posición 5 o 7, mientras que R₁, R₂ y R₃, que pueden ser idénticas o diferentes, representan hidrógeno o un grupo metilo; el cual procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula:

25

30



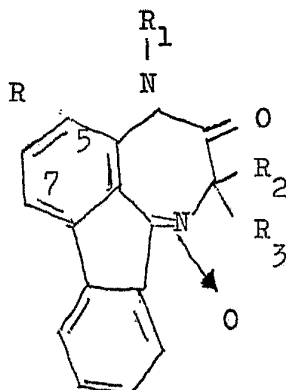
III

5

donde R, R₂ y R₃ tienen los significados antes indica -
 dos, y X representa un átomo de cloro, con una solución
 de hidróxido sódico, metilándose el producto obtenido si
 se desea obtener un compuesto de fórmula I en el que -
 10 R₁ represente un grupo metilo.

3). Procedimiento para preparar derivados -
 de fluoreno-[1,9-ef]-1,4-diacepino-3-ona, de la siguien -
 te fórmula general:

15



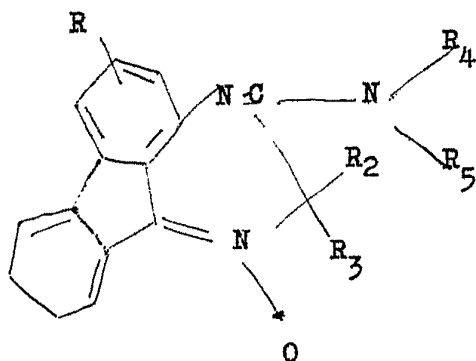
Ia

20

25

donde R representa hidrógeno o un átomo de cloro que -
 puede estar en la posición 5 o 7, mientras que R₁, R₂ -
 y R₃, que pueden ser idénticas o diferentes, representan
 hidrógeno o un grupo metilo; el cual procedimiento com -
 prende la reacción de un compuesto de fórmula

30



IV

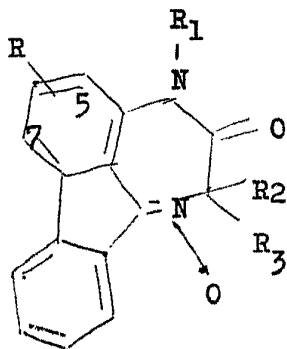
IV

5

donde R, R₂ y R₃ tienen el significado antes indicado, -
 mientras que R₄ y R₅ representan hidrógeno o un grupo me-
 10 tilo, o forman, junto con el átomo de nitrógeno, un radi-
 cal heterociclífico nitrogenado tal como el radical piperi-
 dino, con ácido clorhídrico, en presencia de un disolven-
 te tal como etanol.

15

4). Procedimiento para preparar derivados -
 de fluoreno- \square 1,9-ef-1,4-diacepino-3-ona, de la siguiente
 fórmula general:



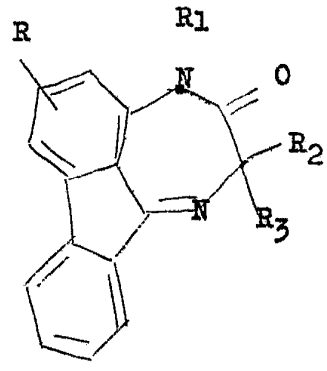
20

Ia

25

donde R representa hidrógeno o un átomo de cloro que pue-
 de estar en la posición 5 ó 7, mientras que R₁, R₂ y R₃, -
 que pueden ser idénticas o diferentes, representan hidró-
 geno o un grupo metilo; el cual procedimiento comprende -
 30 la oxidación de un compuesto de fórmula:

27 NOV 1967



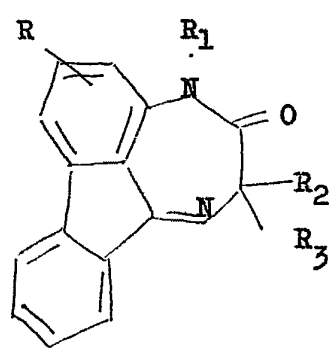
Ib

donde R, R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes indicados.

5). Procedimiento según la reivindicación 4, - donde la oxidación se efectúa, por ejemplo, mediante ácido perbenzoico.

6). Procedimiento según la reivindicación 4, - donde la oxidación se efectúa mediante ácido peracético.

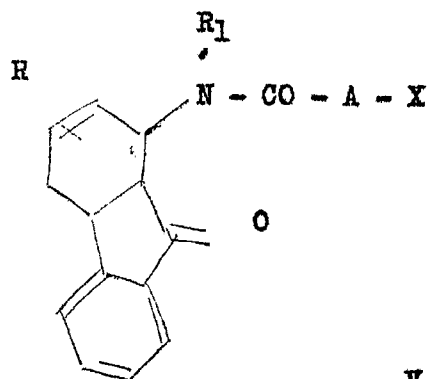
7). Procedimiento para preparar derivados de fluoreno-1,9-ef-1,4-diazipino-3-ona, de la siguiente fórmula general:



Ib

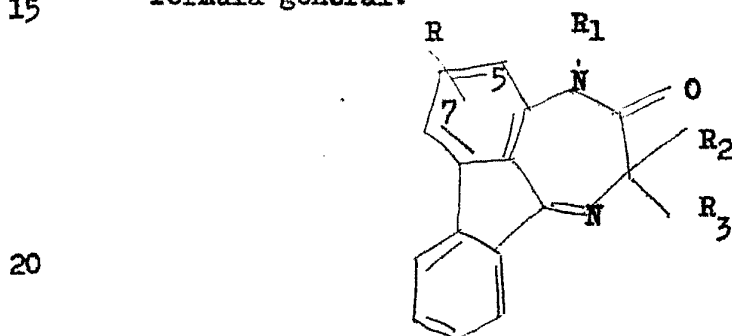
donde R representa hidrógeno o un átomo de cloro que puede estar en la posición 5 o 7, mientras que R₁, R₂ y R₃, que pueden ser idénticas o diferentes, representan hidrógeno o un grupo metilo; el cual procedimiento comprende la reacción de un compuesto de fórmula:

27 NOV



10 donde R, R₁ y A tienen los significados antes indicados, y X representa un átomo de bromo o yodo, con amoníaco.

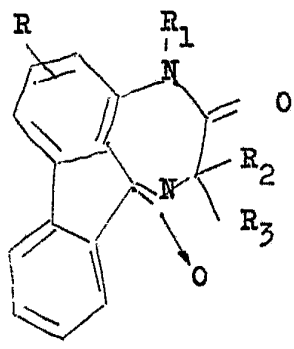
15 8). Procedimiento para preparar derivados de fluoreno- Δ 1,9-ef-1,4-diacetino-3-ona, de la siguiente fórmula general:



25 donde R representa hidrógeno o un átomo de cloro que puede estar en la posición 5 o 7, mientras que R₁, R₂ y R₃, que pueden ser idénticas o diferentes, representan hidrógeno o un grupo metilo; el cual procedimiento comprende el tratamiento de un compuesto de fórmula:

30

27 NOV 1964



5

Ia

donde R, R₁, R₂ y R₃ tienen los significados antes -
 indicados, con un miembro del grupo que comprende tri-
 cloruro de fósforo, ditionito sódico y fosfito de tri-
 fenilo.

10

9). Procedimiento para preparar derivados de -
 fluoreno-[1,9-EE]-1,4 - DIACEPINO-3-ONA.

15

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

Esta Memoria consta de veintiseis hojas escri-
 tas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid,

27 NOV 1964
P.A.

20

25