

346014

P.- 36.496

20.773 DE/BF
A.C.R.D.R. 6

22 NOV. 1968

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

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

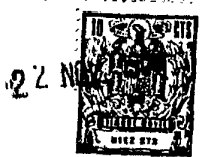
entidad / de nacionalidad belga

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE 1-AMINO-
FLUORENO y 1-AMINOFLUORENONA" (Clase Internacional
C07d).

16.11.67

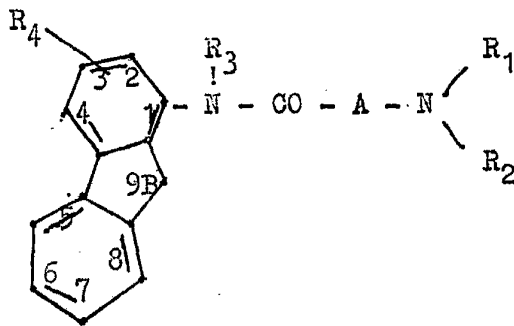
**POOR
QUALITY**



La presente invención se refiere a nuevos derivados de 1-aminofluoreno y 1-aminofluorenona, a su preparación, y a su uso en el campo farmacéutico.

Los nuevos compuestos según la invención se pueden representar por la fórmula siguiente:

5



10

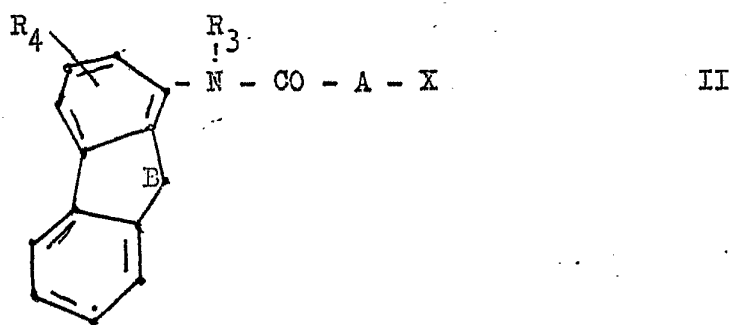
donde A representa un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}-$; R_1 y R_2 , que pueden ser idénticas o diferentes, representan hidrógeno, un grupo alcohol inferior C_1-C_4 , o un grupo beta-hidroxi alcohol inferior; R_1 y R_2 también pueden representar, junto con el átomo de nitrógeno unido, un grupo heterocíclico nitrogenado; R_3 representa hidrógeno o un grupo alcohol inferior; R_4 representa hidrógeno o un átomo de cloro o bromo en la posición 2 ó 4; y B representa un grupo $>\text{C}=\text{O}$ o $>\text{CH}_2$.

16

20

Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

25



30

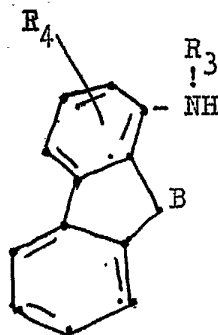
donde A, B, R_3 y R_4 tienen los significados antes indicados.

346014



mientras que X representa un átomo de cloro, bromo o yodo, con amoniaco o una amina primaria o secundaria, o con un compuesto heterocíclico nitrogenado, en presencia de diversos disolventes tales como metanol, etanol o isopropanol.

Los compuestos de fórmula II que son 1-(halogenoacil)-aminofluorenos ó 1-(halogenoacil)-aminofluorenonas se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:



III

donde B, R₃ y R₄ tienen los significados antes indicados, con un haluro de ácido de fórmula:



IV

donde A tiene el significado antes indicado, y X representa un átomo de cloro o bromo.

Los compuestos de fórmula II en los que X representa un átomo de yodo se pueden obtener por yodación del compuesto correspondiente en el que X representa un átomo de cloro o bromo, por métodos de yodación usuales.

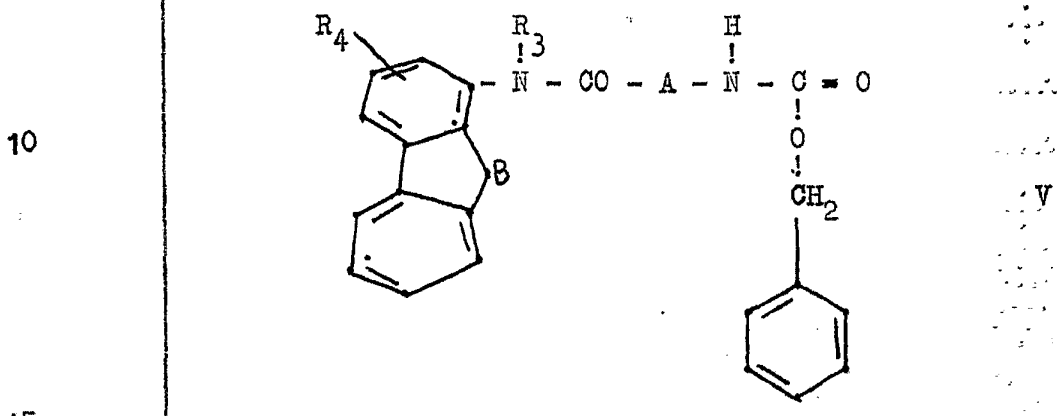
Los compuestos de fórmula III en los que R₃ representa un grupo alcohilo inferior se pueden obtener alcohilando el compuesto correspondiente en el que R₃ representa hidrógeno, por métodos usuales de alcohilación.

Los compuestos de fórmula III en los que R₄ representa un átomo de halógeno se pueden obtener por halogenación de 1-aminofluorena, por los métodos usuales de halo-



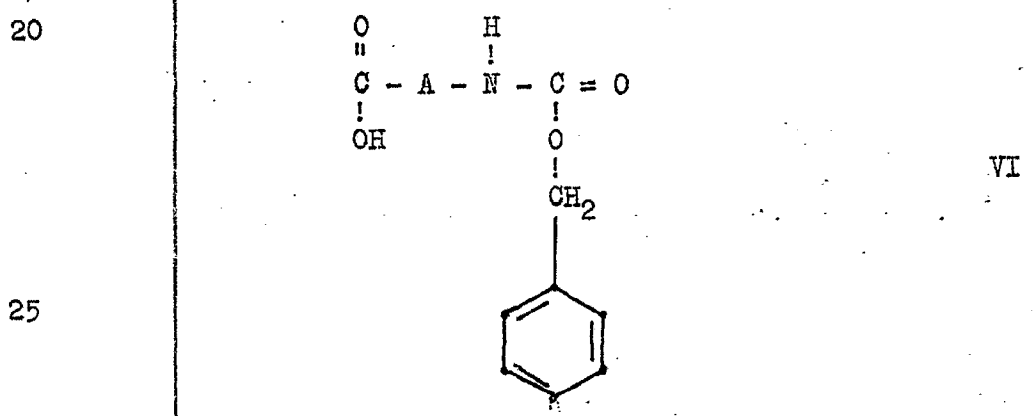
genación, y por alcoholación del compuesto obtenido, cuando se desee obtener un compuesto de fórmula III en el que R₃ represente un grupo alcoholo tal como el grupo metilo.

5 También se pueden obtener los compuestos de fórmula I en los que R₁ y R₂ sean hidrógeno, ambas, hidrolizando en presencia de ácido acético y ácido bromhídrico un compuesto de fórmula:



Los compuestos de fórmula V se pueden obtener por un método.

Este método implica la reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula:



donde A tiene el significado antes indicado, en presencia de N,N'-diciclohexilcarbodiimida.

30 Entre los compuestos de fórmula I según el inven-



to, se pueden citar los siguientes a título de ejemplo:

1-(beta-metilaminopropionil)-aminofluorenona, 1-(beta-etilaminopropionil)-aminofluorenona, 1-(beta-dimetilaminopropionil)-aminofluorenona, 1-(beta-piperidinopropionil)-aminofluorenona, 1/beta-N-(2-hidroxi-
 5 etil)-piperazinopropionil/-aminofluorenona, 1-(alfa-metilaminopropionil)-aminofluorenona, 1-(alfa-etilaminopropionil)-aminofluorenona, 1-(alfa-n-butylaminopropionil)-aminofluorenona, 1-(alfa-dimetilaminopropionil)-aminofluorenona, 1-(alfa-dietilaminopropionil)-aminofluorenona, 1-(alfa-piperidinopropionil)-aminofluorenona, 1-/alfa-N-(2-hidroxi-
 10 etil)-piperazinopropionil/-aminofluorenona, 1-(metilaminoacetil)-aminofluorenona, 1-(etilaminoacetil)-aminofluorenona, 1-(beta-hidroxi-
 etilaminoacetil)-aminofluorenona, 1-(n-propilaminoacetil)-aminofluorenona, 1-(isopropilaminoacetil)-aminofluorenona, 1-(dimetilaminoacetil)-aminofluorenona, 1-(dietilaminoacetil)-aminofluorenona, 1-(di-n-propilaminoacetil)-aminofluorenona, 1-(pirrolidinoacetil)-aminofluorenona, 1-(piperidinoacetil)-aminofluorenona, 1-(morfolinoacetil)-aminofluorenona, 1-(hexametiléniminoacetil)-aminofluorenona, 1-(N-metilpiperacinoacetil)-aminofluorenona, 1-(beta-hidroxi-
 20 etilpiperacinoacetil)-aminofluorenona, 1-(dimetilaminoacetil)-amino-2-clorofluorenona, 1-(dietilaminoacetil)-amino-2-clorofluorenona, 1-(piperidinoacetil)-amino-2-clorofluorenona, 1-(pirrolidinoacetil)-amino-2-clorofluorenona, 1-(hexametiléniminoacetil)-amino-2-clorofluorenona, 1-(N-metilpiperacinoacetil)-amino-2-clorofluorenona, 1-(N-bencilpiperacinoacetil)-amino-2-clorofluorenona, 1-(beta-hidroxi-
 25 etilpiperacinoacetil)-amino-2-clorofluorenona, 1-(beta-piperidinopropionil)-amino-2-clorofluorenona, 1-(piperidinoacetil)-amino-2-

5

10

15

20

25

30



-bromofluorenona, 1-(dimetilaminoacetil)-amino-4-clorofluore-
 nona, 1-(dietilaminoacetil)-amino-4-clorofluorenona, (metil-
 aminoacetil)-amino-4-clorofluorenona, 1-(etilaminoacetil)
 -amino-4-clorofluorenona, 1-(n-butilaminoacetil)-amino-4-
 5 clorofluorenona, 1-(piperidinoacetil)-amino-4-clorofluoreno-
 na, 1-(N-beta-hidroxi-etilpiperacinoacetil)-amino-4-cloro-
 fluorenona, 1-(alfa-aminopropionil)-amino-fluorenona, 1-
 (aminoacetil)-aminofluorenona, 1-(aminoacetil)-4-clorofluo-
 renona, 1-(N-metilaminoacetil)-aminofluorenona, 1-(N-meti-
 10 laminoacetil)-amino-4-clorofluorenona, 1-(beta-aminopropio-
 nil)-aminofluorenona, 1-(aminoacetil)aminofluoreno, 1-(al-
 fa-aminopropionil)-aminofluoreno, 1-(metilaminoacetil)-ami-
 nofluoreno, 1-(etilaminoacetil)-aminofluoreno, 1-(n-butila-
 minoacetil)-aminofluoreno, 1-(dimetilaminoacetil)-aminofluo-
 15 reno, 1-(dietilaminoacetil)-aminofluoreno, 1-(pirrolidino-
 acetil)-aminofluoreno, 1-(piperidinoacetil)-aminofluoreno,
 1-(N-metilpiperacinoacetil)aminofluoreno, 1-(N-bencilpiperac-
 cinoacetil)-aminofluoreno, y 1-(N-beta-hidroxi-etilpiperaci-
 noacetil)-aminofluoreno.

20 La invención se refiere también a las sales de a-
 dición de ácido de los compuestos de fórmula I.

Por tanto, la invención se refiere también a com-
 25 posiciones farmacéuticas que contienen como ingrediente ac-
 tivo al menos un compuesto de fórmula I.

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

Ejemplo 1

Preparación de 1-(beta-metilaminopropionil)-aminofluorenona
y su clorhidrato.

30 Se agita a temperatura ambiente durante 63 horas

346014



la mezcla siguiente: 2,85 g de 1-(beta-cloropropionil)-aminofluorenona, 1,66 g de yoduro ptásico, 1,8 ml de metilamina al 33% en etanol, y 100 ml de etanol absoluto.

65 Luego se concentra la solución hasta sequedad, y el residuo es sometido a extracción con una mezcla de agua y cloroformo. Tras extracción con cloroformo, la solución es lavada, secada y concentrada hasta sequedad. El residuo es cristalizado con alcohol etílico, y tras varias 10 recristalizaciones con el mismo disolvente, se obtienen cristales de color amarillo naranja que funden a 136 a 138°C.

El clorhidrato de este compuesto se prepara disolviendo la base en la mínima cantidad de cloroformo, y añadiendo una solución metanólica de ácido clorhídrico. Tras 15 varias recristalizaciones con etanol, el compuesto funde a de 220 a 222°C; cristales amarillos que contienen media molécula de agua de cristalización; rendimiento, 75%.

La 1-(beta-cloropropionil)-aminofluorenona usada como uno de los reaccionantes en este ejemplo, se puede preparar como sigue: 20

En un matraz de tres bocas, provisto de condensador, agitador y embudo de adición, se dispone la mezcla siguiente: 29,25 g de 1-aminofluorenona, 13 ml de piridina seca y 400 ml de éter anhidro.

25 Luego se añaden gota a gota 19,05 g de cloruro de beta-cloropropionilo disueltos en 70 ml de éter anhidro. La mezcla de reacción enfriada es agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras añadir agua, la suspensión obtenida es filtrada, y la solución etérea es concentrada hasta 30 sequedad. El residuo obtenido es añadido al precipitado,



y la totalidad es recristalizada con una mezcla de cloroformo y metanol, y luego con etanol. Se obtienen copos dorados que funden a de 146 a 148°C con rendimiento del 85%.

Ejemplo 2

5 Preparación del clorhidrato de 1-(beta-etilaminopropionil)-aminofluorenona

102 Se calienta durante 48 horas la mezcla siguiente: 2,85 g de 1-(beta-cloropropionil)-aminofluorenona, 1,66 g de yoduro potásico, 5 ml de una solución de etilamina al 20%, y 100 ml de alcohol etílico anhidro.

15 Luego se concentra la solución hasta sequedad, y el residuo es sometido a extracción con una mezcla de agua y cloroformo. La fase de cloroformo es separada, lavada y secada. El producto es concentrado y tratado con una solución de HCl en metanol. Tras varias recristalizaciones con alcohol etílico, se obtienen cristales amarillos que funden a de 232 a 234°C.

Ejemplo 3

20 Preparación de 1-(beta-dietilaminopropionil)-aminofluorenona y su clorhidrato

Se trata a reflujo durante 48 horas la mezcla siguiente: 2,85 g de 1-(beta-cloropropionil)-aminofluorenona, 6 ml de dietilamina y 100 ml de alcohol etílico absoluto.

25 La solución obtenida es concentrada hasta sequedad, y el residuo es sometido a extracción con una mezcla de agua y cloroformo. Tras separar la fase de cloroformo, esta fase es evaporada hasta sequedad, y el residuo es recristalizado con ciclohexano. Se obtienen microcristales amarillos que funden a de 104 a 106°C. Rendimiento, 81%.

30 El clorhidrato se prepara disolviendo la base en

346014



la cantidad mínima de cloroformo, y añadiendo una cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico disuelto en metanol. Tras varias recristalizaciones con metanol, se obtienen cristales amarillos que funden a de 234 a 236°C.

5

Ejemplo 4

Preparación del clorhidrato de 1-(beta-dimetilaminopropionil)-aminofluorenona

Se trata a reflujo durante 65 horas la mezcla siguiente: 2,85 g de 1-(beta-cloropropionil)-aminofluorenona y 80 ml de una solución etanólica que contiene 33% de dimetilamina son tratados a reflujo durante 65 horas. La solución obtenida es tratada como en el ejemplo 1. La solución es concentrada, y tras adición de una solución metacética de ácido clorhídrico, se separa el clorhidrato. Tras varias recristalizaciones con alcohol etílico, se obtienen cristales amarillos que funden a de 232 a 234°C. Rendimiento, 60%.

15

Ejemplo 5

Preparación de 1-(beta-piperidinopropionil)-aminofluorenona y su clorhidrato

20

Se trata a reflujo durante 48 horas la mezcla siguiente: 2,85 g de 1-(beta-cloropropionil)-aminofluorenona, 1,66 g de yoduro potásico, 1,85 g de piperidina y 100 ml de alcohol etílico absoluto.

25

La solución obtenida es evaporada hasta sequedad y el residuo es sometido a extracción con una mezcla de agua y cloroformo. La solución en cloroformo es lavada, secada y concentrada hasta sequedad. El residuo es recristalizado con ciclohexano. Tras varias recristalizaciones con este disolvente, se obtienen cristales amarillentos que

30

22 NOV



funden a de 103 a 104°C.

El clorhidrato preparado por el método usual funde a de 238 a 240°C, tras varias recristalizaciones con etanol (cristales amarillos). Rendimiento, 85%.

5

Ejemplo 6

Preparación de diclorhidrato de 1-(beta-N-(2-hidroxi-
etil) piperacino-
propionil)-aminofluorenona

10

Se trata a reflujo durante 48 horas la mezcla siguiente: 2,85 g de 1-(beta-cloropropionil)-aminofluorenona y 2,86 g de N-(2-hidroxi-
etil)-piperacina.

15

La solución obtenida es evaporada hasta sequedad, y el residuo es recogido en una mezcla de agua y cloroformo. La solución en cloroformo es lavada, secada, concentrada y tratada con HCl disuelto en metanol. Tras varias recristalizaciones con una mezcla de metiletilcetona y metanol, se obtienen cristales amarillos del diclorhidrato, que funde a de 246 a 248°C. Rendimiento, 85%.

20

Ejemplo 7

Preparación del clorhidrato de 1-(alfa-metilaminopropionil)-
aminofluorenona

25

Se trata a reflujo durante 48 horas la mezcla siguiente: 2,85 g de 1-(alfa-cloropropionil)-aminofluorenona y 80 ml de una solución etanólica que contiene 33% de metilamina.

30

La solución obtenida es evaporada hasta sequedad y el residuo es sometido a extracción con agua y cloroformo. La solución en cloroformo es concentrada hasta un volumen pequeño. Se añaden a la solución concentrada 8,4 ml de una solución alcohólica 1,22N de HCl. La solución es diluída luego con éter. El precipitado es filtrado, y tras varias

16.11.67

- 10 -

346014



recristalizaciones con alcohol etílico, se obtienen microcristales amarillentos que funden a de 233 a 234°C. Rendimiento, 60%.

Se puede obtener el mismo producto a partir de 1-(alfa-bromopropionil)-aminofluorenona, preparada como sigue:

Se pone en un matraz de tres bocas, provisto de condensador, agitador y embudo de adición, la mezcla siguiente: 25,25 g de 1-aminofluorenona, 400 ml de éter anhidro y 13 ml de piridina anhidra.

Se añade gota a gota, agitando, a temperatura ambiente, una solución de 34 g de bromuro de alfa-bromopropionilo en 50 ml de éter anhidro.

La mezcla de reacción es agitada durante 2 horas a temperatura ambiente, y filtrada luego. El precipitado es lavado con agua y cristalizado con etanol. Se obtiene agujas amarillas que funden a de 108 a 109°C.

Ejemplo 8

Preparación de 1-(alfa-etilaminopropionil)-aminofluorenona y su clorhidrato

Se trata a reflujo durante 30 horas la mezcla siguiente: 2,85 g de 1-(alfa-cloropropionil)-aminofluorenona, 1,66 g de yoduro potásico, 100 ml de etanol absoluto y 10 ml de una solución metanólica que contiene 20% de etilamina.

La solución obtenida es evaporada hasta sequedad y el residuo es recogido en una mezcla de agua y cloroformo. Tras extraer con cloroformo, la solución en cloroformo es lavada, secada y concentrada. Se añaden 8,3 ml de una solución 1,22N de HCl en etanol. Tras añadir éter, el precipitado obtenido es recristalizado varias veces con una

346014



mezcla de metanol y metiletilcetona. Se obtienen cristales amarillos que funde a de 234 a 235°C.

Rendimiento, 80%.

5 La base libre es aislada disolviendo el clorhidrato en agua, haciendo alcalina la solución con bicarbonato sódico, y extrayendo con cloroformo. Tras varias recristalizaciones con ciclohexano, se obtiene un polvo amarillo que funde a de 135 a 136°C.

Ejemplo 9

10 Preparación del clorhidrato de 1-(alfa-n-butilaminopropionil)-aminofluorenona

15 Se trata a reflujo durante 65 horas la mezcla siguiente: 2,85 g de 1-(alfa-cloropropionil)-aminofluorenona, 2,15 ml de n-butilamina, 1,66 g de yoduro y 100 ml de alcohol etílico.

20 La solución obtenida es evaporada, y el residuo es sometido a extracción con agua y cloroformo. Tras extraer con cloroformo, la solución en cloroformo es lavada, secada y concentrada. Luego se añaden 8,3 ml de etanol que contienen HCl (1,22N). Añadiendo éter se obtiene un precipitado que es filtrado. Tras varias recristalizaciones con una mezcla de metiletilcetona y metanol, se obtiene un polvo amarillo que funde a de 248 a 249°C.

Ejemplo 10

25 Preparación de 1-(alfa-dimetilaminopropionil)-aminofluorenona y su clorhidrato

30 Se trata a reflujo durante 48 horas la mezcla siguiente: 2,85 g de 1-(alfa-propionil)-aminofluorenona, y 80 ml de una solución alcohólica que contiene 33% de dimetilamina.

346014

22 NOV



5 La solución obtenida es evaporada hasta sequedad y el residuo es recogido en una mezcla de agua y cloroformo. Tras extraer con cloroformo, la solución en cloroformo es lavada, secada y concentrada. Se añaden 8,2 ml de una solución 1,22N de HCl en alcohol. El clorhidrato es aislado y recristalizado varias veces con alcohol etílico. Se obtienen cristales de color amarillo limón, que funden a de 236 a 237°C. Rendimiento, 91%.

10 La base es aislada disolviendo el clorhidrato en agua, haciendo la solución alcalina con bicarbonato sódico, y extrayendo con cloroformo. Tras varias recristalizaciones con éter de petróleo (de 60 a 80°C) se obtiene un producto amarillo, que funde a de 68 a 70°C.

Ejemplo 11

15 Preparación de 1-(alfa-dietilamono-propionil)-aminofluorenona y su clorhidrato.

20 La mezcla siguiente es tratada a reflujo durante 48 horas: 2,85 g de 1-(lfa-cloropropionil-aminofluorenona, 1,66 g de yoduro potásico, 100 ml de metanol y 1,6 g de dietilamina.

25 La solución obtenida es tratada como se describe en el ejemplo 10. El clorhidrato aislado funde a de 220 a 221°C, tras varias recristalizaciones con una mezcla de metiletiletetona y metanol (cristales amarillos).
Rendimiento, 71%.

30 La base libre es obtenida a partir del clorhidrato, como se describe en el ejemplo 10. Se obtiene un producto de color amarillo limón, que funde a de 99 a 100°C tras varias recristalizaciones con ciclohexano.

Ejemplo 12

346014

22 NOV



Preparación de 1-(alfa-piperidinopropionil)-aminofluoreno-
na y su clorhidrato.

5 Se trata a reflujo durante 48 horas la mezcla siguiente: 2,85 g de 1-(alfa-cloropropionil)-aminofluorena, 2,2 ml de piperidina y 100 ml de etanol absoluto.

La solución obtenida es evaporada hasta sequedad y sometida a extracción con cloroformo. La solución en cloroformo es lavada, secada y concentrada hasta sequedad. El residuo es recristalizado con etanol. Tras varias recristalizaciones con este disolvente, se obtienen agujas amarillas que funden a de 178 a 179°C. Rendimiento, 71%.

15 El clorhidrato es preparado disolviendo la base en cloroformo, y añadiendo una solución 0,54N de HCl en etanol. Tras precipitación del clorhidrato con éter, este producto es recristalizado varias veces con alcohol etílico. Se obtienen cristales de color amarillo limón que funden a de 232 a 234°C.

Ejemplo 13

20 Preparación de 1-(alfa-N-(2-hidroxietyl)-piperacino-
propionil)-aminofluorena y su clorhidrato.

Se trata a reflujo durante 48 horas la mezcla siguiente: 2,85 g de 1-(alfa-cloropropionil)-aminofluorena, 2,86 g de N-(beta-hidroxietyl)piperacina y 100 ml de alcohol etílico absoluto.

25 Tratando la solución obtenida, de la forma usual, el clorhidrato es aislado con un rendimiento del 73,5%. Tras varias recristalizaciones con una mezcla de metiletilcetona y metanol, se obtienen copos amarillos que funden a de 250 a 252°C.

30 La base libre es aislada de la forma usual. Tras

16.11.67

- 14 - 346014

22 NOV



varias recristalizaciones con ciclohexano, se obtiene un producto de color amarillo limón, que funde a de 80 a 82°C.

Ejemplo 14

5 Preparación de 1-(metilaminoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato

Se agita a temperatura ambiente durante 5 horas la mezcla siguiente: 3,25 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona (preparada como se describe en la patente belga número 10 666.353) y 50 ml de una solución etanólica que contiene 33% de metilamina.

La suspensión obtenida es vertida en hielo, y el precipitado obtenido es filtrado, lavado y recristalizado con una mezcla de metanol y agua. Se obtienen 2,65 g de la base (rendimiento, 80%). Tras recristalización con éter de petróleo (de 80 a 100°C), se obtienen copos amarillos que funde a de 128 a 130°C.

El clorhidrato es preparado de la forma usual. Se obtienen cristales amarillos que funden a de 224 a 225°C (descomposición).

20 Ejemplo 15

Preparación de 1-(etilaminoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato

Se trata a reflujo durante 40 horas la mezcla siguiente: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona, y 15 ml de una solución de etilamina al 20% en metanol.

La solución obtenida es enfriada y concentrada hasta sequedad. El residuo es tratado con agua y cloroformo, y la fase de cloroformo es lavada, secada y evaporada hasta sequedad. El residuo amarillo obtenido es recogido en una



pequeña cantidad de éter, y tratado con alcohol que contiene ácido clorhídrico. Se obtiene un precipitado amarillo que, tras varias recristalizaciones con etanol, funde a de 224 a 225°C (descomposición). Rendimiento, 0,32 g.

5 A partir de este clorhidrato, se obtiene la base libre por el método usual. SE obtienen microcristales amarillos tras varias recristalizaciones con éter de petróleo (de 80 a 100°C); p.f. de 107 a 108°C.

Ejemplo 16

10 Preparación de 1-(hidroxietilaminoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato

Se trata a reflujo durante 48 horas la mezcla siguiente: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona, 20 ml de alcohol absoluto, y 0,24 g de etanolamina.

15 La solución obtenida es evaporada hasta sequedad y el residuo es recogido en agua y cloroformo. Tras extraer con cloroformo y evaporar el cloroformo, se obtiene un residuo aceitoso que es sometido a extracción con la mínima cantidad de cloroformo, y tratado con alcohol que contiene ácido clorhídrico gaseoso.

20 Se obtiene un precipitado, y tras varias cristalizaciones con etanol se obtienen cristales amarillos que funden a de 202 a 203°C. (descomposición).

25 La base libre es obtenida calentando la sal con sosa y con cloroformo. Tras evaporación del cloroformo y varias recristalizaciones del residuo con una mezcla de benceno y éter de petróleo (de 80 a 100°C), se obtienen cristales de color naranja que funden a de 127 a 128°C.

Ejemplo 17

30 Preparación de 1-(n-propilaminoacetil)-aminofluorenona y su



clorhidrato

Se trata a reflujo durante 8 horas la mezcla siguiente: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona, 20 ml de alcohol etílico y 1 ml de n-propilamina.

5 Tras 5 horas de reflujo, se añaden 0,8 ml de la amina. La solución obtenida es evaporada hasta sequedad, y el producto es recristalizado con una mezcla de metanol y agua. Se obtienen con rendimiento cuantitativo agujas de color amarillo naranja que funden a de 124 a 126°C.

10 El clorhidrato de la amina se prepara disolviendo la amina en una pequeña cantidad de alcohol, y tratando esta solución con unas pocas gotas de alcohol que contiene ácido clorhídrico gaseoso. La solución obtenida es evaporada luego hasta sequedad, y el residuo es recristalizado con isopropanol. Se obtienen microcristales de color amarillo limón que funde a de 227 a 228°C, con descomposición.

Ejemplo 18

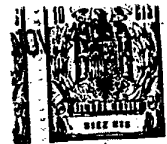
Preparación de 1-(isopropilaminoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato

20 La siguiente mezcla es agitada y tratada a reflujo durante 18 horas: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona, 20 ml de alcohol etílico, y 0,5 ml de isopropilamina.

25 La solución obtenida es evaporada hasta sequedad y el residuo es sometido a extracción con agua, filtrado y secado. El producto es recristalizado luego con éter de petróleo (de 80 a 100°C), y cromatografiado sobre alúmina con benceno. Por elución con benceno, se obtiene un producto que es recristalizado con éter de petróleo (de 80 a 100°C) y funde a de 126 a 127°C.

30 El clorhidrato del producto es preparado por el

346014



método usual. Tras cristalizar con etanol anhidro, se obtienen microcristales amarillos que funden con descomposición a de 252 a 253°C.

Ejemplo 19

65 Preparación de 1-(dimetilaminoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato

Se trata a reflujo durante 20 horas la mezcla siguiente: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona, 20 ml de alcohol, y 2 ml de una solución de 33% de dimetilamina en alcohol etílico.

10

La solución obtenida es evaporada hasta sequedad y el residuo es recogido en agua, filtrado y secado.

Luego se disuelve el producto en alcohol, y el clorhidrato es recristalizado con isopropanol anhidro; se obtienen cristales amarillos que funden con descomposición a de 250 a 251°C. Rendimiento, 0,35 g.

15

La base, tras varias cristalizaciones con éter de petróleo (de 80 a 100°C), funde a de 132 a 133°C (agujas amarillas). Rendimiento, 80%.

20

Ejemplo 20

Preparación de 1-(diaetilaminoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato

Se agita y trata a reflujo durante 48 horas la siguiente mezcla: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona, 20 ml de alcohol etílico y 0,4 ml de dietilamina.

25

Al cabo de 15 minutos se obtiene una solución homogénea, y de cuando en cuando se añaden 0,2 ml de la amina (total, 1,2 ml). La solución obtenida es evaporada hasta sequedad. El residuo es recogido en agua, filtrado y secado.

30

El producto es cromatografiado luego con benceno

17.11.67



sobre alúmina. Por elución con benceno, se obtiene un producto que, tras varias recristalizaciones con éter de petróleo (de 80 a 100°C), funde a de 119 a 121°C (cristales amarillos). Rendimiento, 90%.

5 El clorhidrato es preparado por el método usual, y recristalizado con alcohol isopropílico. Se obtienen microcristales amarillentos que funden a de 192 a 195°C (con descomposición).

Ejemplo 21

10 Preparación de 1-(di-n-propilaminoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato

Se agita y trata a reflujo durante 6 horas la mezcla siguiente: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona, 20 ml de alcohol y 2 ml de di-n-propilamina.

515 La solución obtenida es evaporada hasta sequedad y tratada con agua. El residuo es filtrado luego, secado y recristalizado con metanol; se obtienen agujas amarillas que funden a de 76 a 78°C.

20 El clorhidrato es preparado por el método usual. Disolviendo la base en la cantidad mínima de cloroformo, y tratando la solución con una solución 0,54N de HCl en etanol, y añadiendo éter, el clorhidrato precipita y es filtrado.

25 Tras varias recristalizaciones con una mezcla de acetato de etilo y metanol, se obtiene un polvo amarillo que funde a de 187 a 189°C.

Ejemplo 22

Preparación de 1-(pirrolidinoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato

30 Se trata a reflujo y se agita, durante 48 horas,

22 NOV 1957



la mezcla siguiente: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluore-
nona, 20 ml de alcohol y 0,33 ml de pirrolidona.

5 La solución obtenida es evaporada hasta sequedad
y el residuo es sometido a extracción con agua y éter. El
producto es sometido a extracción con éter. Luego, la solu-
ción etérea es lavada, secada, concentrada y tratada con
una pequeña cantidad de alcohol que contiene ácido clorhí-
drico gaseoso. El clorhidrato es purificado por cristali-
zación con etanol, y funde con descomposición a de 246 a
10 248°C (microcristales amarillos).

15 A partir del clorhidrato, la base libre se obtie-
ne por alcalinización y extracción con éter; la amina ob-
tenida es purificada por cristalización con éter de petró-
leo (de 80 a 100°C), y funde a de 106 a 107,5°C (agujas de
color amarillo limón).

Ejemplo 23

Preparación de 1-(piperidinoacetil)-aminofluorenona y su
clorhidrato

20 Se trata a reflujo durante 49 horas la mezcla si-
guiente: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona, 0,336 g
de piperidina (0,4 ml), y 20 ml de etanol absoluto.

25 La solución obtenida es enfriada y evaporada has-
ta sequedad. El residuo es recogido con agua y con éter. La
solución etérea es lavada, secada, concentrada y tratada
con alcohol que contiene ácido clorhídrico. Se obtiene un
precipitado que, tras cristalizaciones con etanol, funde con
descomposición a de 260 a 262°C (cristales amarillos). La
base es aislada por el procedimiento usual. Tras varias
cristalizaciones con éter de petróleo (de 80 a 100°C), el
30 producto amarillo funde a de 175 a 176°C.

17.11.67

346014



Ejemplo 24

Preparación de 1-(morfolinoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato

5 La siguiente mezcla es tratada a reflujo durante 24 horas: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona, 20 ml de etanol y 0,35 ml de morfolina.

Se obtiene en la solución un precipitado amarillo. La suspensión es evaporada hasta sequedad, y el residuo es tratado con agua. El producto filtrado y seco es recristalizado con éter de petróleo (de 80 a 100°C), y funde a de 10 160 a 160,5°C (agujas de color amarillo limón. El rendimiento es cuantitativo.

El clorhidrato es preparado por el método usual y funde a de 223 a 225°C, con descomposición (etanol). Se 15 obtienen microcristales amarillos con rendimiento cuantitativo.

Ejemplo 25

Preparación de 1-(hexametiléniminoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato

20 Se trata a reflujo durante 31 horas la mezcla siguiente: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona, 20 ml de etanol y 0,39 g de hexametilénimina.

La solución obtenida es evaporada hasta sequedad y el residuo es tratado con agua y éter. Tras extracción, 25 la solución etérea es concentrada y tratada con una solución de alcohol que contiene ácido clorhídrico gaseoso. El producto obtenido es purificado por recristalización con etanol. Se obtiene con rendimiento cuantitativo el clorhidrato, que funde con descomposición a de 236 a 238°C (cristales amarillos). 30

El clorhidrato es tratado con sosa diluída y la



base es sometida a extracción con éter de petróleo (de 80 a 100°C), funde a de 167 a 168°C (agujas amarillas).

Ejemplo 26

Preparación de 1-(N-metilpiperacinoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato

Se trata a reflujo durante 20 horas la mezcla siguiente: 5,16 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona, 4,22 g de N-metilpiperacina y 150 ml de alcohol etílico absoluto.

El disolvente es evaporado, y el residuo es agitado con agua, y el precipitado obtenido es filtrado y recristalizado con alcohol etílico. Tras varias recristalizaciones con este disolvente, se obtienen agujas amarillas que funden a de 159 a 161°C. Rendimiento, 85%.

El clorhidrato es preparado tratando la base disuelta en éter con alcohol que contiene ácido clorhídrico. Tras varias recristalizaciones con una mezcla de metanol y metiletilcetona, se obtienen cristales amarillos que funden a de 241 a 242°C con descomposición.

El producto analizado corresponde a un producto que contiene 1,5 moléculas de ácido clorhídrico.

Ejemplo 27

Preparación de 1-(beta-hidroxietilpiperacinoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato

Se trata a reflujo durante 30 horas la mezcla siguiente: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona, 20 ml de etanol absoluto y 0,515 g de N-(beta-hidroxietil)-piperacina.

Luego se evapora el disolvente, y el residuo es tratado con agua y cloroformo. La fase de cloroformo es la



vada, secada y concentrada hasta sequedad. El residuo obtenido es recristalizado con una mezcla de benceno y éter de petróleo (de 80 a 100°C).

5

El clorhidrato del producto es preparado disolviendo la base en la cantidad mínima de cloroformo, y tratando la solución con una cantidad estequiométrica de alcohol que contiene ácido clorhídrico. Tras adición de éter, la mezcla es enfriada y el precipitado obtenido es cristalizado varias veces con isopropanol. Se obtienen microcristales amarillentos (que contienen 1 molécula de agua) que funden a de 227 a 229°C.

10

Ejemplo 28

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

15

Se trata a reflujo durante 21 horas la mezcla siguiente: 3 g de 1-(cloroacetil)-amino-2-clorofluorenona, 50 ml de una solución de 33% de dimetilamina en etanol, y 30 ml de etanol anhidro.

20

La solución obtenida es concentrada hasta sequedad, y el residuo es sometido a extracción con una mezcla de agua y cloroformo. Tras evaporación del cloroformo, la fase de cloroformo es lavada, secada y evaporada hasta sequedad. El residuo obtenido es recristalizado con ciclohexano. Se obtienen copos amarillos que funde a de 171,5 a 172,5°C.

25

El clorhidrato del compuesto es preparado disolviendo la base en la cantidad mínima de cloroformo, y tratando la solución con metanol que contiene ácido clorhídrico gaseoso. Tras adición de éter y filtración, el producto obtenido es purificado mediante varias cristalizaciones con

30

346014

22 NOV



una mezcla de metiletilcetona y metanol. SE obtienen microcristales amarillos que funden a de 256 a 257°C. Rendimiento, 58%

5 El mismo compuesto se puede preparar por el método antes descrito, usando 1-(bromoacetil)-amino-2-clorofluorenona ó 1-(yodoacetil)-amino-2-clorofluorenona, en vez de 1-(cloroacetil)-amino-2-clorofluorenona.

10 La 1-(cloroacetil)-amino-2-clorofluorenona usada como reaccionante en el método anterior es preparada según se describe en la patente Belga número 666.353. La 1-(bromoacetil)-amino-2-clorofluorenona se puede obtener por el mismo método, usando bromuro de bromoacetilo en vez de cloruro de cloroacetilo.

15 La 1-(yodoacetil)-amino-2-clorofluorenona se puede preparar tratando 1-(cloroacetil)-amino-2-clorofluorenona con yoduro potásico, en etanol

Ejemplo 29

Preparación de 1-(dietilaminoetil)-amino-2-clorofluorenona y su clorhidrato

20 Se trata a reflujo durante 24 horas la mezcla siguiente: 3 g de 1-(cloroacetil)-amino-2-clorofluorenona, 6 ml de dietilamina y 80 ml de etanol anhidro.

25 La solución obtenida es tratada como en el ejemplo 28. Se obtienen microcristales amarillos que funden a de 119 a 120°C.

El clorhidrato del producto es preparado como se describe en el ejemplo 28. Se obtienen microcristales amarillos que funde a de 234 a 235°C. Rendimiento, 80%.

Ejemplo 30

30 Preparación de 1-(piperidinoacetil)-amino-2-clorofluorenona

17:11.67

- 24 -

346014

24 NOV.



y su clorhidrato

La siguiente mezcla es tratada a reflujo durante 48 horas: 3 g de 1-(cloroacetil)-amino-2-clorofluorenona, 2,2 ml de piperidina y 80 ml de etanol anhidro.

5 La solución obtenida es tratada como en el ejemplo 28. Se obtienen microcristales amarillos que funden a de 161,5 a 162,5°C. El clorhidrato de este compuesto, preparado como se describe en el ejemplo 28, funde a de 253 a 260°C. Rendimiento, 77%.

10 Ejemplo 31

Preparación de 1-(pirrolidinoacetil)-amino-2-clorofluorenona y su clorhidrato

15 Se trata a reflujo durante 20 horas la mezcla siguiente: 0,6 g de 1-(cloroacetil)-amino-2-clorofluorenona, 0,5 g de pirrolidina y 20 ml de etanol anhidro.

La solución obtenida es tratada como en el ejemplo 28. El producto amarillo funde a de 137 a 138°C. El clorhidrato de este compuesto, preparado como se ha descrito en el ejemplo 28, funde a 251°C (descomposición). Rendimiento 74%.

20 Ejemplo 32

Preparación de 1-(hexametiléniminoacetil)-amino-2-clorofluorenona y su clorhidrato

25 Se trata a reflujo durante 14 horas la mezcla siguiente: 0,6 g de 1-(cloroacetil)-amino-2-clorofluorenona, 0,5 ml de hexametilénimina y 20 ml de etanol anhidro.

Luego se trata la mezcla de reacción como se ha descrito en el ejemplo 28. Se obtienen microcristales amarillos que funden a de 164,5 a 165,5°C.

30 El clorhidrato de este compuesto, preparado por

346014



el mismo método que en el ejemplo 28, funde a de 231,5 a 232,5°C. Rendimiento, 83%.

Ejemplo 33

Preparación de 1-(N-metilpiperacinoacetil)-amino-2-cloro-
5 fluorenona y su clorhidrato

Se trata a reflujo durante 17 horas la mezcla siguiente: 0,6 g de 1-(cloroacetil)amino-2-clorofluorenona, 0,5 ml de N-metilpiperacina y 20 ml de etanol anhidro.

10 Luego se trata la mezcla de reacción como se ha descrito en el ejemplo 28. Por recristalización con una mezcla de ciclohexano y cloroformo, se obtienen cristales amarillos que funde a de 186 a 187°C.

El clorhidrato de este compuesto, preparado de la forma usual, funde a aproximadamente 258°C, tras recristalización con una mezcla de etanol y éter. Rendimiento, 75%.

Ejemplo 34

Preparación de 1-(N-bencilpiperacinoacetil)-amino-2-cloro-
15 fluorenona y su clorhidrato

20 Se trata a reflujo durante 17 horas la mezcla siguiente: 0,6 g de 1-(cloroacetil)-amino-2-clorofluorenona, 0,78 g de N-bencilpiperacina y 20 ml de etanol absoluto.

Luego se trata la solución como se describe en el ejemplo 28. Se obtienen pequeños cristales amarillos que funden a de 170 a 171°C, por recristalización con una mezcla
25 de ciclohexano y cloroformo.

El clorhidrato de este compuesto (microcristales amarillos), preparado de la forma usual, funde a de 231 a 232°C, y contiene 1 molécula de agua. Rendimiento, 65%.

Ejemplo 35

30 Preparación de 1-(beta-hidroxi-etilpiperacinoacetil)-amino-2-



clorofluorenona

5

Se trata a reflujo durante 24 horas la mezcla siguiente: 2 g de 1-(cloroacetil)-amino-2-clorofluorenona, 1,95 ml de beta-hidroxi-etilpiperacina y 55 ml de etanol anhidro.

10

Luego se trata la mezcla de reacción como se describe en el ejemplo 28. Se obtienen microcristales amarillos que funden a de 183 a 184°C, tras recristalización con una mezcla de ciclohexano y cloroformo. El rendimiento de la reacción es sustancialmente cuantitativo.

Ejemplo 36

Preparación de 2-cloro-1-(beta-piperidinopropionil)-aminofluorenona y su clorhidrato

15

La 2-cloro-1-(beta-cloropropionil)aminofluorenona usada como material de partida para preparar este compuesto se prepara como sigue:

26

Se trata a reflujo durante 7 horas la mezcla siguiente: 3 g de 2-cloro-1-aminofluorenona, 2 g de cloruro de beta-cloropropionilo, 1,5 ml de piridina anhidra y 175 ml de tolueno seco.

25

La suspensión obtenida es enfriada y tratada con agua. La solución en tolueno es lavada, secada y evaporada hasta sequedad. El residuo es recristalizado con ciclohexano; punto de fusión de 147 a 148°C. Rendimiento, 50%.

30

Se trata a reflujo durante 48 horas la mezcla siguiente: 1,6 g de 2-cloro-1-(beta-cloropropionil)-aminofluorenona, 0,93 g de piperidina y 50 ml de etanol anhidro.

La solución obtenida es evaporada hasta sequedad y el residuo es sometido a extracción con una mezcla de agua y cloroformo. La solución en cloroformo es lavada, secada, concentrada y tratada con una cantidad estequiométrica



de ácido clorhídrico disuelto en metanol, tras lo cual la solución es diluida con gran cantidad de éter.

Se obtiene un precipitado de clorhidrato. Tras varias recristalizaciones con una mezcla de metanol y metiletilcetona, se obtienen cristales amarillos que funden a de 262 a 263°C.

La base correspondiente al anterior clorhidrato es preparada por el método descrito en la primera parte del ejemplo 28. Tras cristalización con ciclohexano, el producto amarillo funde a de 190 a 191°C.

Ejemplo 37

Preparación de 2-bromo-1-(piperidinoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato

Se agita y trata a reflujo durante unas pocas horas la mezcla siguiente: 1,5 g de 2-bromo-1-(cloroacetil)-aminofluorenona, 0,85 g de piperidina y 80 ml de etanol anhidro.

Luego se evapora el alcohol, y el residuo es recogido con una mezcla de agua y cloroformo. La solución en cloroformo es lavada, secada, concentrada y tratada con una cantidad estequiométrica de una solución metanólica de ácido clorhídrico. El precipitado obtenido es purificado por cristalización con una mezcla de metanol y metiletilcetona. Se obtienen microcristales amarillos del clorhidrato, que funde a de 249 a 250°C.

La base correspondiente se obtiene por el método usual. Tras cristalización con ciclohexano, se obtienen cristales amarillos que funden a de 150 a 152°C.

La 2-bromo-1-(cloroacetil)-aminofluorenona usada como reaccionante en este ejemplo se ha preparado como sigue:

346014



Se trata a reflujo durante unas pocas horas la mezcla siguiente: 4,95 g de 2-bromo-1-aminofluorenona, 6 g de cloruro de cloroacetilo, 4,25 g de piridina seca y 170 ml de tolueno anhidro.

5 La suspensión obtenida es enfriada, tras lo cual se le añade agua. Se filtra el precipitado. Tras varias re-cristalizaciones con metiletilcetona, se obtienen microcristales amarillos que funden a de 251 a 252°C.

10 La 2-bromo-1-aminofluorenona se prepara por el método siguiente:

Se agita y trata a reflujo durante 1 hora la mezcla siguiente: 10 g de 1-aminofluorenona, 9,1 g de N-bromo succinimida y 500 ml de tetracloruro de carbono puro.

15 La suspensión obtenida es filtrada, y el precipitado de succinimida es filtrado y lavado con tetracloruro de carbono. La solución en tetracloruro de carbono es evaporada hasta sequedad, y el residuo es disuelto en benceno, y la solución es cromatografiada sobre alúmina básica. Así se separa la 2-bromo-1-aminofluorenona de la 4-bromo-1-aminofluorenona de la 4-bromo-1-aminofluorenona.

20 La 2-bromo-1-aminofluorenona funde a de 149,8 a 151,2°C, y aparece como agujas amarillas después de cristalizar con etanol.

25 La 4-bromo-1-aminofluorenona funde a de 174,2 a 174,8°C, y aparece con color amarillo naranja tras cristalizar con etanol.

Ejemplo 38

Preparación de 1-(dimetilaminoacetil)-amino-4-clorofluorenona y su clorhidrato

30 Se trata a reflujo durante 21 horas la mezcla si-



guiente: 3 g de 1-(cloroacetil)-amino-4-clorofluorenona y 50 ml de una solución de 33% de dimetilamina en etanol.

5 La solución obtenida es concentrada hasta sequedad, y el residuo es sometido a extracción con una mezcla de agua y cloroformo. La fase acuosa es decantada y sometida a extracción con cloroformo. Los extractos en cloroformo son combinados, secados, filtrados y evaporados hasta sequedad. El residuo obtenido es recristalizado con ciclohexano. Se obtienen cristales amarillos que funde a de 177 a 178°C.

10 El clorhidrato de este compuesto se prepara disolviendo la base en la mínima cantidad de cloroformo, y tratando la solución con metanol que contiene ácido clorhídrico gaseoso. Tras diluir con un exceso de éter, el precipitado obtenido es filtrado y purificado mediante varias cristalizaciones con una mezcla de metiletilcetonay metanol. Se obtienen microcristales amarillos que funden a de 246 a 247°C. Rendimiento, 86%.

15 El mismo compuesto puede ser preparado por un método similar, en el que se usa 1-(bromoacetil)-amino-4-clorofluorenona ó 1-(yodoacetil)-amino-4-clorofluorenona en vez de 1-(cloroacetil)-amino-4-clorofluorenona.

20 La 1-(cloroacetil)-amino-4-clorofluorenona usada como reaccionante en el método anterior se puede preparar por un procedimiento conocido, en el que se trata con cloruro de cloroacetilo 1-amino-4-clorofluorenona mezclada con piridina anhidra y éter anhidro. La 1-(bromoacetil)-amino-4-clorofluorenona se puede obtener por el mismo método, usando bromuro de bromoacetilo en vez de cloruro de cloroacetilo.

30

346014

22



La 1-(yodoacetil)-amino-4-clorofluorenona se puede preparar tratando 1-(cloroacetil)-amino-4-clorofluorenona con yoduro potásico, en etanol.

Ejemplo 39

5 Preparación de 1-(dimetilaminoacetil)-amino-4-clorofluorenona y su clorhidrato.

Se tarta a reflujo durante 24 horas la mezcla siguiente: 3 g de 1-(cloroacetil)-amino-4-clorofluorenona, 6 ml de dietilamina, y 100 ml de etanol anhidro.

10 Luego se trata la mezcla de reacción como se ha descrito en el ejemplo 37. Se obtienen cristales amarillos que funden a de 161 a 162°C.

El clorhidrato de este compuesto, preparado de la forma usual, funde a de 224 a 225°C. Rendimiento, 81%.

15 Ejemplo 40

Preparación de 1-(metilaminoacetil)-amino-4-clorofluorenona y su clorhidrato.

20 Se trata a temperatura ambiente durante 7,5 horas la mezcla siguiente: 3 g de 1-(cloroacetil)-amino-4-clorofluorenona y 40 ml de una solución al 33% de metilamina en etanol anhidro.

25 La suspensión obtenida es evaporada hasta sequedad, y el residuo es sometido a extracción con una mezcla de agua y cloroformo. La solución de cloroformo es lavada, secada y concentrada hasta sequedad. El residuo es recogido con el mínimo de cloroformo, y tratado con una solución de metanol que contiene ácido clorhídrico. Después de añadir éter, el producto obtenido es purificado por cristalización con una mezcla de metiletilcetona y metanol. El clorhidrato obtenido (cristales amarillos) funde a de 238 a

30



a 239°C.

La base correspondiente, preparada como se describe en el ejemplo 37, funde a de 163 a 164°C (cristales amarillos).

5. Ejemplo 41

Preparación de 1-(etilaminoacetil)-amino-4-clorofluorenona y su clorhidrato=

10. Se parte de una mezcla de 3 g de 1-(cloroacetil)-amino-4-clorofluorenona y 80 ml de una solución al 20% de etilamina en etanol.

La mezcla de reacción es tratada luego como se describe en el ejemplo 37. Se obtiene un producto amarillo que funde a de 139,5 a 140,5°C.

15. El clorhidrato de este compuesto se prepara de la forma usual. Se obtienen microcristales amarillos que funden a 219 a 220°C. Rendimiento, 80%.

Ejemplo 42

Preparación de 1-(n-butilaminoacetil)-amino-4-clorofluorenona y su clorhidrato.

20. Se trata a reflujo durante 24 horas la mezcla siguiente: 3 g de 1-(cloroacetil)-amino-4-clorofluorenona, 4 ml de n-butilamina y 100 ml de etanol anhidro.

25. La solución obtenida es tratada como se describe en el ejemplo 37. Se obtienen microcristales amarillos que funden a de 127 a 128°C.

El clorhidrato de este compuesto, preparado como se describe en el ejemplo 37, funde a de 234 a 235°C. Rendimiento, 94%.

Ejemplo 43

30. Preparación de 1-piperidinoacetil-(amino-4-clorofluorenona)

17.11.67

346014



22 Nu

y su clorhidrato.

Se trata a reflujo durante 48 horas la mezcla siguiente: 3 g de 1-(cloroacetil)-amino-4-clorofluorenona, 2,2 ml de piperidina y 80 ml de etanol anhidro.

5

La solución obtenida es tratada como se describe en el ejemplo 37. El producto amarillo obtenido funde a de 213 a 214°C.

El clorhidrato de este compuesto funde a de 261 a 262°C. Rendimiento, 87%.

10

Ejemplo 44

Preparación de 1-(N-beta-hidroxietilpiperacinoacetil)-amino-4-clorofluorenona y su clorhidrato.

15

Se trata a reflujo durante 24 horas la mezcla siguiente: 3 g de 1-(cloroacetil)-amino-4-clorofluorenona, 2,9 ml de N-beta-hidroxietilpiperacina y 80 ml de etanol anhidro.

La solución obtenida es tratada como se describe en el ejemplo 37.

20

Tras recristalizar con venceno, se obtienen agujas amarillas que funden a de 196 a 197°C.

El clorhidrato de este compuesto (microcristales amarillos) funde a de 265 a 266°C. Rendimiento, 90%.

Ejemplo 45

25

a) Preparación del éter bencílico del ácido 9-fluorenona-1-(alfa-carbamóiletil)-carbámico.

Se agita durante 72 horas la mezcla siguiente: 9,75 g de 1-amino-fluorenona, 12 g de N,N'-díciclohexilcarbodiimida, 11,2 g de N-carbobenzoxialanina, y 125 ml de tetrahidrofurano anhidro.

30

Luego se separa por filtración de N,N'-díciclohe

17.11.67

346014

24 NOV.



xilurea, insoluble, y el filtrado es concentrado hasta sequedad, el residuo es sometido a extracción con éter, y se obtienen cristales amarillos. Tras filtrar y recrystalizar con metanol, se obtienen cristales amarillos que funden a

5 de 151 a 153°C. Rendimiento, 52,5%.

b) Preparación del clorhidrato de 1-(alfa-aminopropionil)-aminofluorenona.

Se vierten 4,0 g de éster bencílico preparado en la sección a) de este ejemplo, con agitación, en 40 ml de una solución al 30% de ácido bromhídrico en ácido acético.

10 Al cabo de 35 min, la suspensión es diluida con 250 ml de éter anhidro, y al cabo de 20 min el precipitado obtenido es filtrado, lavado con éter, secado y disuelto en agua. Se añade bicarbonato sódico en polvo hasta que la solución

15 es neutra. El precipitado obtenido es filtrado, lavado con agua, secado y disuelto en una mezcla de cloroformo y metanol. Tras añadir una cantidad estequiométrica de metanol que contiene ácido clorhídrico, y diluir la solución con éter, el clorhidrato obtenido es filtrado recrystalizado varias

20 veces con una mezcla de metanol y metiletilcetona. Se obtienen cristales amarillos que cristalizan con media molécula de agua, y que funden (con descomposición) a de 239 a 214°C.

Ejemplo 46

Preparación de 1-(aminoacetil)-aminofluorenona y su clorhidrato.

25

A. Primer método.

Se agita a temperatura ambiente durante 9 horas la mezcla siguiente: 8,2 g de 1-(bromoacetil)-aminofluorenona y 250 ml de metanol saturado a de amoniaco gaseoso.

30 Luego se diluye la mezcla de reacción con hielo,

17.11.67

- 34 -

346014



y el precipitado obtenido es filtrado y recristalizado con una mezcla de cloroformo y éter de petróleo. Se obtienen cristales de color naranja-amarillo, que funden (con descomposición) a de 242 a 244°C. Rendimiento, 85%.

5 El clorhidrato de este compuesto se prepara disolviendo la base en metanol, y tratando la solución obtenida con una cantidad estequiométrica de ácido clorhídrico en metano. Se obtienen microcristales amarillos que funden a de 219- a 221°C, tras cristalizar con una mezcla de metanol y metil-etilcetona.

10 Cuando se disuelve en agua este clorhidrato, y cuando la solución obtenida es tratada con bicarbonato sódico, se obtiene una base que funde a de 162 a 164°C, tras cristalizar con una mezcla de cloroformo y éter de petróleo. La base que funde a de 162 a 164°C, se puede convertir espontáneamente en la base que funde a de 242 a 244°C, por cristalización o calentamiento a una temperatura mayor que su punto de fusión. La base que funde a de 162 a 164°C da un clorhidrato que funde a de 219 a 221°C, que es idéntico al anterior clorhidrato.

15 La 1-(bromoacetil)-aminofluorenona usada en este método como uno de los reaccionantes se puede preparar como sigue:

25 Se pone en un matraz de tres bocas, provisto de condensador con tubo de secado, agitador y embudo de adición, la mezcla siguiente: 1 g de 1-aminofluorenona, 0,44 g de piridina seca y 25 ml de éter anhidro.

30 Se añade gota a gota a dicha mezcla una solución de 1,1 g de bromuro de bromoacetilo en una pequeña cantidad de éter.

346014

24 NOV



La mezcla de reacción se agita durante 2 horas, tras lo cual se añade una pequeña cantidad de agua. El precipitado obtenido es filtrado y recristalizado con metanol. Se obtienen delgadas agujas amarillas que funden a de 142 a 143°C.

5

B. Segundo método

A partir de 7 g de 1-(yodoacetil)-aminofluorenona tratada, como se describe en el primer método, con 250 ml de una solución de amoníaco gaseoso en metanol, se obtiene 1-(aminoacetil)-aminofluorenona, sustancialmente con rendimiento cuantitativo.

10

La 1-(yodoacetil)-aminofluorenona usada en este método como uno de los reaccionantes se puede preparar como sigue:

15

Se trata a reflujo durante 23 horas la mezcla siguiente: 0,5 g de 1-(cloroacetil)-aminofluorenona, 0,36 g de yoduro potásico y 50 ml de acetona anhidra.

20

Luego se filtra la mezcla de reacción mientras está caliente, y se lava el cloruro potásico con acetona hirviendo. La solución obtenida es concentrada hasta sequedad. El residuo es recristalizado con una mezcla de benceno y éter de petróleo, y luego con ciclohexano que contiene una pequeña cantidad de cloroformo. Se obtienen agujas de color amarillo naranja, que funde a de 163 a 163,5°C, con rendimiento sustancialmente cuantitativo.

25

Ejemplo 47

Preparación del bromhidrato de 1-(aminoacetil)-aminofluorenona

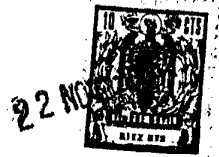
30

Se tratan 4,5 g del éster bencílico del ácido 9-fluorenona-1-(carbamilmetil)-carbámico con 45 ml de una

18.11.67

- 36 -

346014



5 solución al 20% de ácido bromhídrico en ácido acético. Tras agitar durante 5 minutos, se obtiene un precipitado de color naranja gelatinoso. Tras seguir agitando durante 35 minutos, se añaden 270 ml de éter anhidro. Se obtiene un precipitado de color amarillo naranja, y al cabo de 10 minutos este precipitado es filtrado y secado bajo vacío.

Tras cristalización con una mezcla de etanol y metiletilcetona, se obtienen 4,4 g de bromhidrato, que funde (con descomposición) a de 245 a 247°C.

10 Dicho bromhidrato puede ser convertido en base libre por tratamiento con carbonato sódico, como se describe en la sección b) del ejemplo 45.

15 El éster bencílico del ácido 9-fluorenona-1-(carbamóilmetil)-carbámico usado en este ejemplo se puede preparar como sigue:

Se agita a temperatura ambiente durante 47 horas la mezcla siguiente: 10 g de 1-aminofluorenona, 10,5 g de carbobenzooxiglicina, 12 g de N,N'-diciclohexildicarbodiimida y 125 ml de tetrahidrofurano.

20 Luego se calienta la mezcla en un baño de agua durante unos pocos minutos, y se enfría con hielo. Tras añadir 10 ml de ácido acético, se filtra la mezcla para eliminar la diciclohexilurea, y el precipitado filtrado es lavado con éter y cloroformo. El filtrado es evaporado bajo presión reducida, y el residuo es recogido en éter. La solución etérea es evaporada hasta sequedad, y el residuo es recristalizado con metanol. Se obtienen 5,6 g de agujas amarillas que funde a de 153 a 154°C.

30 Ejemplo 48
Preparación de 1-(aminoacetil)-amino-4-clorofluorenona

346014



Se agita durante 6 dias a temperatura ambiente la mezcla siguiente: 8,2 g de 1-(bromoacetil)-amino-4-clorofluorenona, y 400 ml de metanol saturado de amoniaco gaseoso.

5 La suspensión obtenida es filtrada, y el producto filtrado es lavado con agua y secada.

Se obtienen 5,7 g de un producto que funde a de 236 a 238°C (con descomposición). Tras unas pocas cristalizaciones con benceno, se obtienen cristales amarillos que funden a de 240 a 245°C (con descomposición).

10 El mismo producto se puede preparar a partir de 1-(yodoacetil)-amino-4-clorofluorenona, preparada como se describe a continuación.

Se agitan durante 40 horas a temperatura ambiente 7,2 g de 1-(yodoacetil)-amino-4-clorofluorenona en 500 ml de una solución de metanol saturado de amoniaco gaseoso. La suspensión obtenida es enfriada y filtrada. El producto obtenido es lavado con agua y secado. Tras cristalizar con benceno, se obtienen cristales amarillos que funde a aproximadamente 240°C (descomposición), con rendimiento del 75%.

20 Ejemplo 49

a) Preparación de 1-tosilaminofluorenona

Se trata a reflujo durante 2 horas la mezcla siguiente: 1,95 g de 1-aminofluorenona, 2,47 g de cloruro de p-toluenosulfonilo y 20 ml de piridina anhidra.

Luego se destila la mezcla de reacción, para eliminar la mitad de la piridina. Tras añadir hielo y agua, con agitación, se filtra la mezcla y el precipitado aislado es recristalizado varias veces con una mezcla de etanol y cloroformo. Se obtienen cristales de color beige, que



22

funde a de 153 a 154°C.

b) Preparación de 1-(N-metil, N-tosil)-aminofluorenona

5 En un recipiente de tres bocas, provisto de agitador, separador, refrigerante y tubo de secado, se introducen 7 g de tosil-aminofluorenona disueltos en 200 ml de xileno anhidro. La solución obtenida es tratada a reflujo, y se destilan 50 ml de xileno, para secar el material de partida.

10 Luego se añaden 5,75 ml de una solución de metanolato sódico preparada a partir de 10 g de sodio en 100 cc de metanol absoluto.

15 Tras la adición del metanolato sódico, se obtiene inmediatamente un precipitado de la sal sódica. Tras destilar el metanol, la mezcla es tratada a reflujo durante 30 minutos. Luego se añaden 2,3 g de sulfato de dimetilo, y se vuelve a tratar la mezcla a reflujo, con agitación, durante 1,5 horas.

20 Se añaden a la solución enfriada 50 ml de sosa cáustica 3N, para destruir el exceso de sulfato de dimetilo, tras lo cual la solución es tratada a reflujo durante 15 minutos. La fase de xileno separada de la solución enfriada es lavada con agua, secada, y evaporada hasta sequedad. El residuo es recristalizado con etanol. Se obtienen microcristales de color amarillo claro que funde a de 124 a 125°C.

25 c) Preparación de 1-metilaminofluorenona

Se añaden 0,37 g de 1-(N-metil) N-tosil)-aminofluorenona a 4 ml de ácido sulfúrico concentrado.

30 La mezcla es agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. Tras añadir 25 ml de agua, la mezcla es hervida y filtrada mientras está caliente. El filtrado es en-



friado y hecho alcalino mediante sosa concentrada. El precipitado obtenido es filtrado y secado. Tras varias cristalizaciones con éter de petróleo (de 40 a 60°C), se obtienen cristales de color amarillo naranja que funden a de 125 a 126°C.

5

d) Preparación de 1-(N-metilcloroacetil)-aminofluorenona

Se trata a reflujo la mezcla siguiente: 14,6 g de 1-metilaminofluorenona, 1700 ml de tolueno anhidro y 22,7 ml de piridina.

10

La solución obtenida es enfriada, y se añaden a esta solución, gota a gota, 21,1 ml de cloruro de cloroacetilo disueltos en 150 ml de tolueno. Luego, la mezcla obtenida es tratada a reflujo durante 1 hora. La fase de tolueno separada de la solución enfriada es lavada sucesivamente con agua, con ácido clorhídrico 1N, con bicarbonato sódico y agua, y finalmente es secada. El precipitado aceitoso obtenido tras evaporar el tolueno es tratado con etanol. Se obtienen 19 g de cristales (rendimiento, 95,5%). Tras cristalizar con isopropanol, se obtienen microcristales amarillos; punto fusión de 119 a 121°C.

15

20

e) Preparación de 1-(N-metilyodoacetil)-aminofluorenona

Se trata a reflujo durante 40 horas la mezcla siguiente: 2,25 g de 1-(N-metilcloroacetil)-aminofluorenona, 2,25 g de yoduro potásico y 60 ml de acetona.

25

La solución obtenida es evaporada hasta sequedad y el residuo es recogido en una mezcla de agua y cloroformo. Tras extraer con cloroformo, la fase de cloroformo es evaporada hasta sequedad, y el residuo es recogido en ciclohexano y recristalizado. Se obtienen 2,28 g (rendimiento 96%) de microcristales amarillos que funden a de 115 a 117°C.

30

346014



f) Preparación de 1-(N-metilaminoacetil)-aminofluorenona

Una mezcla de 1,5 g de 1-(N-metilyodoacetil)-aminofluorenona y de una solución de metanol que contiene 20 g de amoníaco por cada 100 ml de solución, es agitada durante 3 horas a temperatura ambiente.

Luego se enfría la mezcla con hielo, y el precipitado obtenido es filtrado. Tras varias recristalizaciones con acetona, se obtienen cristales amarillos que funden a de 235 a 237°C (con descomposición).

Ejemplo 50

a) Preparación de 4-cloro-1-(p-toluenosulfonil)-aminofluorenona

Se trata a reflujo la mezcla siguiente: 2,3 g de 4-cloro-1-aminofluorenona, 2,47 g de cloruro de p-toluenosulfonilo y 20 ml de piridina anhidra.

La mezcla obtenida es diluida con hielo, y el precipitado es filtrado. Tras recristalizar con una mezcla de cloroformo y metanol, se obtienen agujas amarillas que funden a de 176 a 177°C, con rendimiento sustancialmente cuantitativo.

b) Preparación de 4-cloro-1-(N-metil,N-p-toluenosulfonil)-aminofluorenona

En un matraz de tres bocas provisto de agitador y de un dispositivo para eliminar azeotrópicamente el agua se introducen 10 g de 4-cloro-1-(p-toluenosulfonil)-aminofluorenona disueltos en 265 ml de xileno anhidro. La mezcla es hervida, y se destilan 25 ml de xileno. Luego es enfriada la solución, tras lo cual se añaden 7,7 ml de una solución de metanolato sódico, preparado a partir de 1 g de sodio y 10 ml de metanol. La suspensión obtenida es tratada a reflu-

346014

22 NOV 1967
22 NOV 1967



jo, y se separan por destilación de 25 a 50 ml de xileno. Tras enfriar la suspensión, se añaden 4,7 ml de sulfato de dimetilo, y se vuelve a tratar la mezcla a reflujo durante 4,5 horas. Luego se añade un exceso de sosa cáustica 3N a la suspensión enfriada, que es filtrada. La fase de xileno es separada, lavada y secada. Tras evaporar bajo vacío, el residuo obtenido es recristalizado con etanol. Se obtienen microcristales amarillos que funde a de 157,5 a 158,5°C.

5

c) Preparación de 4-cloro-1-metilaminofluorenona a partir de 1-(N-metil-p-toluenosulfonil)-amino-4-clorofluorenona

10

Se agita durante 30 minutos, en atmósfera exenta de humedad, la mezcla siguiente: 5,9 g de 4-cloro-1-(N-metil, N-toluenosulfonil)-aminofluorenona, y 59 ml de ácido sulfúrico concentrado.

15

La suspensión obtenida es vertida en 250 g de hielo, y tratada a reflujo. Tras enfriar, la mezcla es neutralizada con una solución de hidróxido sódico. Luego, la solución es sometida a extracción con cloroformo, y el extracto en cloroformo es lavado con agua y secado. Tras evaporar el disolvente, el residuo es recristalizado con ciclohexano. Se obtienen cristales que funde a de 172,5 a 174°C.

20

d) Preparación de 4-cloro-1-metilaminofluorenona a partir de 4-cloro-1-aminofluorenona

25

Se calienta a 80°C la mezcla siguiente: 0,69 g de 4-cloro-1-amino-fluorenona y 4,2 g de fosfato de trimetilo.

Se añade a esta mezcla 0,52 g de bromuro de litio, y la mezcla es calentada a 150°C y mantenida a esta temperatura durante 4 horas.

30

346014

18.11.67



22

Luego se añaden 5 ml de una solución de hidróxi-
do sódico al 10%, a la solución que ha sido enfriada hasta
95°C. Después se calienta la solución a aproximadamente
150°C, y se mantiene a esta temperatura durante 15 minutos.

5. Tras enfriar y añadir hielo a la suspensión, el precipita-
do formado es filtrado y recristalizado con ciclohexano.
Se obtienen cristales que funde a de 172,5 a 174°C.

e) Preparación de 1-(N-metil-N-bromoacetil)-amino-4-cloro-
fluorenona

10. Se trata a reflujo durante 4,5 horas la mezcla
siguiente: 4,8 g de 4-cloro-1-metilaminofluorenona, 2/l ml
de bromuro de bromoacetilo, y 140 ml de benceno anhidro.

Luego, la solución es enfriada y tratada con sosa
cáustica 2N, tras lo cual es lavada, secada y evaporada has-
ta sequedad. El residuo obtenido es recristalizado con una
mezcla de benceno y éter de petróleo. Se obtienen crista-
les amarillos que funde a de 153 a 153,5°C.

15. f) Preparación de 1-(N-metilaminoacetil)-amino-4-clorofluo-
renona

20. Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora la
mezcla siguiente: 0,365 g de 4-cloro-1-(N-metilbromoacetil)
aminofluorenona, y 17 cc de una solución de metanol satura-
do de amoniaco.

La suspensión obtenida es filtrada, y el produc-
to es secado y recristalizado con cloroformo. Se obtienen
microcristales amarillos que funden a de 264 a 266°C.

25. Ejemplo 51

a) Preparación del éster bencílico del ácido 1-(9-fluoreno-
na)-beta-carbamoiletilcarbámico

30. Se agita a temperatura ambiente, durante 90 horas

346014

22 NOV



la mezcla siguiente: 9,75 g de 1-aminofluorenona, 11,25 g de N-carbobenzoxi-beta-alanina, 11 g de N,N'-diciclohexilcarbodiimida, y 250 ml de tetrahidrofurano.

5 Luego se trata la mezcla a reflujo durante 2,5 horas, se enfría la solución así obtenida, y se añaden 10 ml de ácido acético. Después, se agita la mezcla y se filtra la suspensión. El filtrado es evaporado hasta sequedad, y el residuo es recogido en éter. La parte que es soluble en éter es recristalizada con alcohol etílico, y se obtienen
10 cristales amarillos que funde a de 157 a 159°C. Rendimiento 4 g.

b) Preparación de 1-(beta-aminopropionil)-aminofluorenona y su clorhidrato

15 En un matraz de tres bocas, provisto de agitador, se vierten 25 ml de una solución de ácido bromhídrico al 20% en ácido acético, y se añaden 2,5 g del éster bencílico del ácido 1-(9-fluorenona)-beta-carbamoiletílcarbámico. Tras 15 minutos de agitación, se forma un precipitado gelatinoso, y tras 35 minutos se añaden 150 ml de éter anhidro.

20 Se sigue agitando la mezcla durante 15 minutos, y se filtra la suspensión. El precipitado obtenido es secado y disuelto en agua. Tras filtrar, esta solución es neutralizada con bicarbonato sódico sólido, y la suspensión es sometida a extracción con cloroformo. La solución en cloroformo es lavada, secada y evaporada hasta sequedad, y el resultado obtenido es recristalizado con una mezcla de benceno y éter de petróleo.

25 Se obtienen cristales amarillos que funde a de 98 a 100°C. El clorhidrato es obtenido tratando una solución de esta base en cloroformo, con ácido clorhídrico disuelto en
30

18.11.67

346014



metanol. Tras varias recristalizaciones con alcohol metílico, se obtienen cristales amarillos que funden a de 266 a 268°C. El rendimiento es casi cuantitativo.

Ejemplo 52

5

a) Preparación de 1-cloroacetilaminofluoreno

Se introduce en un matraz de tres bocas la mezcla siguiente: 24 g de 1-aminofluoreno en 750 ml de éter anhidro que contienen 19,2 ml de piridina seca.

10

Se añade gota a gota a la mezcla anterior, enfriada con hielo, una solución de 19,2 ml de cloruro de cloroacetilo en 150 ml de éter seco. Luego se deja reaccionar la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente. Al final de este periodo de tiempo, el éter es evaporado y reemplazado por cloroformo, y la solución en cloroformo es lavada con agua, secada y evaporada hasta sequedad. El residuo es recristalizado con benceno. Se obtienen finas agujas blancas que funde a 183-184°C. Rendimiento, 92%.

15

b) Preparación de 1-yodoacetilaminofluoreno

20

Se trata a reflujo durante 3 horas la mezcla siguiente: 6,9 g de 1-cloroacetilaminofluoreno, 5 g de yoduro potásico y 1000 ml de acetona.

25

Después, la suspensión es concentrada y luego es vertida sobre hielo. El precipitado obtenido es filtrado, lavado, secado y recristalizado con cloroformo. Se obtienen microcristales blancos que funde a de 209 a 211°C. Rendimiento, 89%.

c) Preparación de 1-(aminoacetil)-aminofluoreno y sus sales de adición de ácido

30

1) Primer método, partiendo de 1-yodoacetilaminofluoreno

Se agita a temperatura ambiente durante 48 horas

22 N



la mezcla siguiente: 8,5 g de 1-yodoacetilaminofluoreno y 1500 ml de alcohol metílico saturado de amoniaco gaseoso.

5

Al final del anterior periodo de tiempo, se obtiene una solución que es evaporada hasta sequedad, y su residuo es recristalizado con cloroformo que contiene una pequeña cantidad de metanol. El yodhidrato de 1-(aminoacetil)aminofluoreno es obtenido como cristales blancos que funden a de 264 a 265°C. Rendimiento, 78%.

10

La base correspondiente se obtiene disolviendo el yodhidrato en agua, y añadiendo a ésta un exceso de solución de bicarbonato sódico. La base que precipita es filtrada, lavada con agua, secada y recristalizada con una mezcla de acetona y agua. Se obtienen microcristales blancos que funden a de 160 a 161°C.

15

El clorhidrato se obtiene tratando la base disuelta en alcohol metílico, mediante ácido clorhídrico. Tras cristalización con una mezcla de alcohol metílico y metilacetona, se obtiene el producto deseado, que tiene el aspecto de algodón en rama blanco, y que funde a de 284 a 285°C.

20

2) Segundo método

Primero se prepara el éster bencílico del ácido 1-fluorenocarbamóilmetilcarbámico, como sigue:

25

Se agita durante 18 horas a temperatura ambiente la mezcla siguiente: 3,6 g de 1-aminofluoreno, 4,2 g de carbobenzoxiglicina, 5 g de dicitclohexilcarbodiimida, y 40 ml de tetrahidrofurano seco.

30

Después se añade una pequeña cantidad de ácido acético, para destruir la dicitclohexilcarbodiimida que no ha reaccionado, y se filtra la suspensión para eliminar la

18.11.67

346014



22 No

diciclohexilurea.

El filtrado es evaporado hasta sequedad y recristalizado con benceno. Se obtienen microcristales blancos que funden a de 169 a 170°C. Rendimiento, 72%.

5 El éster bencílico del ácido 1-fluorenocarbamoilmetilcarbámico es hidrolizado como sigue:

10 Se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos la mezcla siguiente: 1 g del éster bencílico, y 10 ml de una solución de ácido bromhídrico al 30% en ácido acético anhidro.

Después se añaden gota a gota 60 ml de éter seco, y la mezcla es agitada durante 15 minutos.

15 Se forma un precipitado, que es filtrado, secado y recristalizado con agua. El bromhidrato de 1-(aminacetil)aminofluoreno se obtiene con rendimiento del 93%, en forma de microcristales blancos que funde a de 270 a 271°C, cuya base es liberada por adición de bicarbonato sódico a una solución acuosa del bromhidrato. Dicha base es idéntica al producto obtenido según el anterior primer método.

20 Ejemplo 53

a) Preparación del éster bencílico del ácido 1-fluorenocarbamoil-alfa-etil-carbámico

25 Se agita a temperatura ambiente durante 18 horas la mezcla siguiente: 3,35 g de 1-aminofluoreno, 4,5 g de carbobenzoxialanina, 4,7 g de diciclohexilcarbodiimida, y 50 ml de tetrahidrofurano seco.

30 Después se añade una pequeña cantidad de ácido acético, se agita la mezcla durante 15 minutos, y se filtra la suspensión. El filtrado es evaporado hasta sequedad, y el residuo obtenido es recristalizado con una mezcla de ci-

346014



clohexano y cloroformo. Se obtienen cristales blancos que funde a de 161 a 162°C. Rendimiento, 81%.

b) Preparación de 1-(alfa-aminopropionil)-aminofluoreno y sus sales de adición de ácido, por hidrólisis del éster ben- cílico del ácido 1-fluoreno-carbamoil-alfa-etilcarbámico

5

Se aplica el segundo método del ejemplo 52c. Sin embargo, después de haber obtenido el bromhidrato (punto de fusión aproximadamente de 232 a 234°C), la base es liberada de la forma usual, y se obtienen microcristales blancos que funde a de 132 a 134°C y contienen 0,5 ml de agua por mol de producto.

10

El clorhidrato se prepara tratando la base, disuelta en alcohol metílico, mediante una solución metanólica de ácido clorhídrico, y después de recristalizar con alcohol isopropílico se obtienen microcristales blancos que funden a de 241 a 243°C. Rendimiento global, 91%.

15

Ejemplo 54

Preparación de 1-(metilaminoacetil)-aminofluoreno y su clorhidrato

20

Se agita a temperatura ambiente durante 65 horas la mezcla siguiente: 0,775 g de 1-cloroacetilaminofluoreno, 13 ml de metiletilacetona y 12 ml de una solución de metilamina al 33% en alcohol etílico.

25

Después se evapora la solución hasta sequedad, y el residuo es sometido a extracción con cloroformo y sosa diluída. La solución en cloroformo es lavada, secada, evaporada hasta sequedad, y el residuo es sometido a extracción con ciclohexano caliente. La solución es concentrada, para obtener cristales blancos que funde a de 117 a 118°C.

30

Rendimiento, 62,5%. El clorhidrato, preparado de la forma

22



usual, tiene aspecto de cristales blancos que funden (con descomposición) a aproximadamente 270°C.

Ejemplo 55

5 Preparación de 1-(etilaminoacetil)-aminofluoreno y su clorhidrato

Se agita a temperatura ambiente durante unos pocos días la mezcla siguiente: 0,775 mg de 1-cloroacetilaminofluoreno, 16 ml de metiletilcetona y 9 ml de una solución de etilamina al 20% en alcohol etílico.

10 Después se aplica el método del ejemplo 54, y se obtiene el clorhidrato, con rendimiento del 40%, en forma de cristales blancos que funden con descomposición a de 264 a 266°C. La base no ha sido aislada como sólido.

Ejemplo 56

15 Preparación de clorhidrato de 1-(n-butilaminoacetil)-aminofluoreno

Se agita a temperatura ambiente durante unas pocas horas la mezcla siguiente: 3,1 g de 1-cloroacetilaminofluoreno, 2,64 ml de n-butilamina y 100 ml de metiletilcetona.

20 Después se aplica el método del ejemplo 54, y se obtiene el clorhidrato, con rendimiento del 40%, en forma de cristales blancos que funden a de 268 a 270°C.

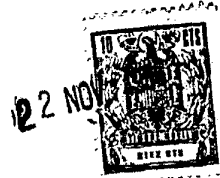
La base no ha sido aislada.

25 Ejemplo 57

Preparación de 1-(dimetilaminoacetil)-aminofluoreno y su clorhidrato

30 Se agita a temperatura ambiente durante 65 horas la mezcla siguiente: 0,775 g de 1-cloroacetilaminofluoreno, 10 ml de metiletilcetona y 15 ml de una solución de dimetil-

346014



amina al 33% en alcohol etílico.

Después se aplica el método del ejemplo 54, y se obtiene el clorhidrato, con rendimiento del 85%, en forma de cristales blancos que funden a de 161 a 162°C (alcohol isopropílico).

5

La base se obtiene en forma de copos blancos (ciclohexano), y funde a de 136,5 a 137,5°C.

Ejemplo 58

Preparación de 1-(dietilaminoacetil)-aminofluoreno y su clorhidrato

10

Se agita durante 65 horas a temperatura ambiente la mezcla siguiente: 0,775 g de 1-cloroacetilaminofluoreno, 1,8 ml de dietilamina y 25 ml de metiletilcetona.

Después se aplica el método del ejemplo 54, y se obtiene el clorhidrato en forma de cristales blancos que funden a de 113 a 114°C (metiletilcetona).

15

La base funde a de 69 a 70°C, y tiene el aspecto de algodón en rama blanco. Rendimiento, 85,5% (éter de petróleo).

20

Ejemplo 59

Preparación de 1-(pirrolidinoacetil)-aminofluoreno y su clorhidrato

Se agita durante 65 horas a temperatura ambiente la mezcla siguiente: 0,775 g de 1-cloroacetilaminofluoreno, 0,75 ml de pirrolidina y 25 ml de metiletilcetona.

25

Después se aplica el método del ejemplo 54, y se obtiene el clorhidrato en forma de cristales blancos, que funden a de 128 a 129°C (metiletilcetona). Rendimiento, 67%.

30

La base, en forma de microcristales blancos, funde



22

a de 92 a 92,5°C (ciclohexano).

Ejemplo 60

Preparación de 1-(piperidinoacetil)-aminofluoreno y su clorhidrato

5 Se agita a temperatura ambiente durante 48 horas la mezcla siguiente: 0,775 g de 1-cloroacetilaminofluoreno 0,7 ml de piperidina y 25 ml de metiletilcetona.

10 Después se aplica el método del ejemplo 54, y se obtiene el clorhidrato en forma de cristales blancos, que funden a de 233 a 234°C (alcohol isopropílico).

La base se obtiene en forma de agujas que funden a de 143 a 144°C (ciclohexano). Rendimiento, 77,5%.

Ejemplo 61

Preparación de 1-(N-metilpiperacinoacetil)-aminofluoreno

15 Se trata a reflujo durante 3,5 horas la mezcla siguiente: 2,33 g de 1-cloroacetilaminofluoreno, 2,1 ml de N-metilpiperacina y 50 ml de metiletilcetona.

20 Después se aplica el método del ejemplo 54, y se obtiene la base en forma de cristales blancos que funden a de 135,5 a 136,5°C. Rendimiento, 69,5%.

Ejemplo 62

Preparación de 1-(N-bencilpiperacinoacetil)-aminofluoreno

25 Se trata a reflujo durante 20 horas la mezcla siguiente: 1,7 g de 1-cloroacetilaminofluoreno, 2,73 g de N-bencilpiperacina y 50 ml de metiletilcetona.

Después se aplica el método del ejemplo 54, y se obtiene la base en forma de cristales blancos que funden a de 101 a 102°C (ciclohexano). Rendimiento, 74%.

Ejemplo 63

30 1-(N- β -hidroxietilpiperacinoacetil)-aminofluoreno

22 NOV.



Se trata a reflujo durante 5 horas la mezcla siguiente: 2,33 g de 1-cloroacetilaminofluoreno, 2,4 ml de N-beta-hidroxietilpiperacina y 60 ml de metiletilcetona.

5 Después se aplica el método del ejemplo 54, y se obtiene la base en forma de cristales blancos que funden a de 132 a 132,5°C (ciclohexano-benceno). Rendimiento, 70%.

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

15 También se podrían usar en varios estados psicopatológicos en los que se busca una actividad ansiolítica, antitífica o neuroplégica. En varios compuestos se reconocen otras actividades interesantes, tal como efectos analgésicos, anti-inflamatorios, antiespasmódicos, antitérmicos, cardiovasculares y antifibrilantes, e incluso propiedades antibacterianas, antiparasitarias, antifúngicas y antiblásticas.

25 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 14 de octubre de 1966 con el número 46.131/66 prov., se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

30

346014

20.11.67

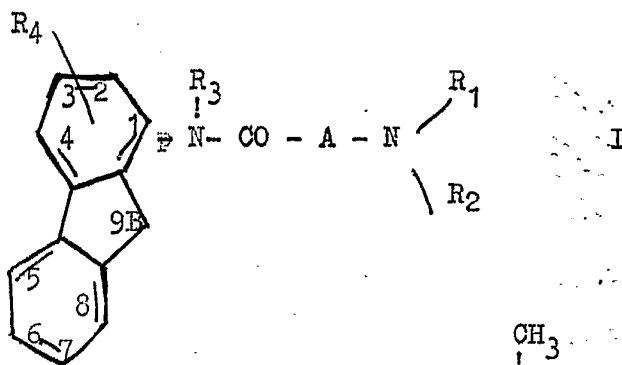
22 NOV.



N O T A

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

1.- Un procedimiento para preparar derivados de
1-aminofluorenó y 1-aminofluorenona, que tienen la fórmula
10 siguiente:



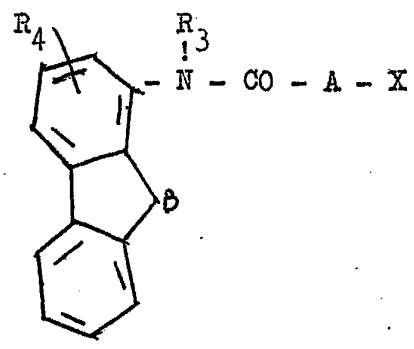
15 donde A representa un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}-$; R_1 y R_2 , que pueden ser idénticas o diferentes, representan hidrógeno, un grupo alcohilo inferior C_1-C_4 o un grupo beta-hidroxi-alcohilo inferior; R_1 y R_2 también pueden representar,
20 junto con el átomo de nitrógeno unido, un grupo heterocíclico nitrogenado; R_3 representa hidrógeno o un grupo alcohilo inferior; R_4 representa hidrógeno o un átomo de cloro o bromo en la posición 2 ó 4; B representa un grupo $>\text{C}=\text{O}$
25 o $>\text{CH}_2$; y sus sales de adición de ácido; el cual procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

346014

30



5



II

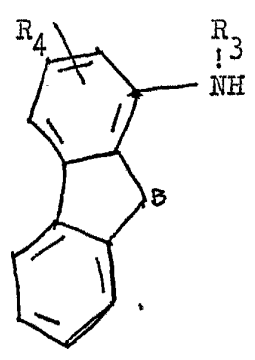
10

donde A, B, R₃ y R₄ tienen los significados antes indicados, mientras que X representa un átomo de cloro, bromo o yodo, con amoniaco o una amina primaria o secundaria, o con un compuesto heterocíclico nitrogenado, en presencia de diversos disolventes, tal como metanol, etanol o isopropanol, y, si se desea, convertir el compuesto obtenido, de manera conocida por sí misma, en unasal de adición de ácido.

15

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde los compuestos de fórmula II se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula:

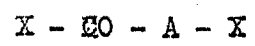
20



III

25

donde B, R₃ y R₄ tienen los significados antes indicados, con un haluro de ácido de fórmula:



IV

donde B, R₃ y R₄ tienen el significado antes indicado, y X representa un átomo de cloro o bromo.

30

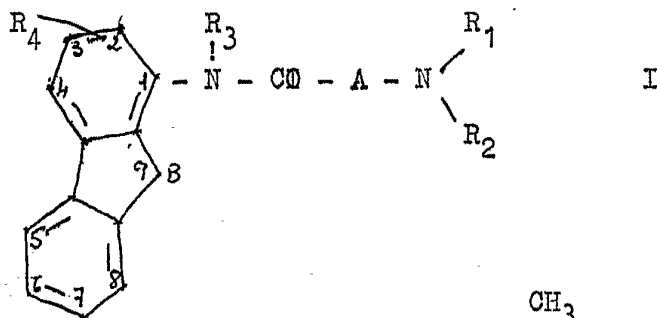
3.- Un procedimiento según la reivindicación 2,

donde los compuestos de fórmula II en los que X representa un átomo de yodo se obtienen por yodación del compuesto correspondiente en el que X representa un átomo de cloro o bromo, por métodos usuales de yodación.

5 4.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 y 3, donde los compuestos de fórmula III en los que R₃ representa un grupo alcoholo inferior se obtienen alcoholando el correspondiente compuesto en el que R₃ representa hidrógeno, por métodos de alcoholación usuales.

10 5.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde los compuestos de fórmula III en los que R₄ representa un átomo de halógeno se obtienen halogenando la 1-aminofluorenona, por métodos usuales de halogenación, y alcoholando el compuesto obtenido, cuando se desea obtener un compuesto de fórmula III en que R₃ representa un grupo alcoholo tal como el grupo metilo.

15 6.- Un procedimiento para preparar derivados de 1-aminofluoreno y 1-aminofluorenona que tienen la siguiente fórmula:



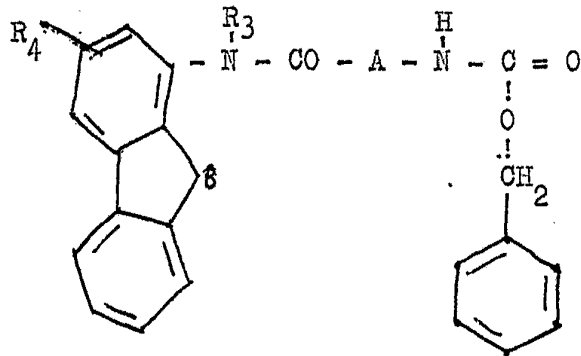
25 donde A representa un grupo $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{C}}}-$; R₁ y R₂ representan hidrógeno; R₃ representa hidrógeno o un grupo alcoholo inferior; R₄ representa hidrógeno o un átomo de cloro o bromo en la posición 2 ó 4; B representa un grupo

30



C=O o CH₂; y sus sales de adición de ácido; en el cual procedimiento un compuesto de fórmula:

5



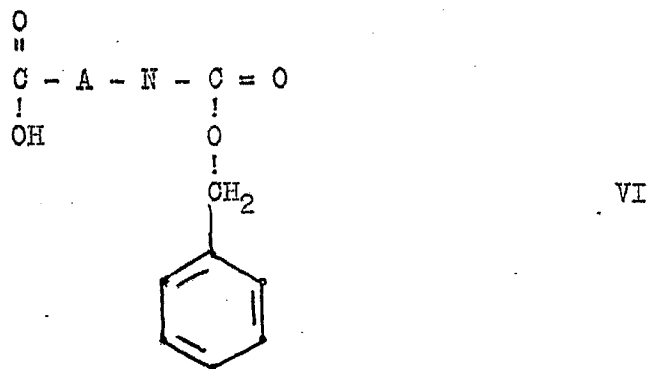
10

donde R₃, R₄, A y B tienen los significados antes indicados, es hidrolizado en presencia de ácido acético y ácido bromhídrico, obteniéndose el bromhidrato del compuesto deseado, el cual bromhidrato es transformado, si es necesario, en la base deseada, o en otra sal de adición de ácido de dicha base.

15

7.- Un procedimiento según la reivindicación 6, donde el compuesto de fórmula V se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula:

20



25

donde A tiene el significado antes indicado, en presencia de N,N'-díciclohexilcarbodiimida.

30

8.- Un procedimiento para preparar derivados de 1-amino-fluoreno y 1-aminofluorenona.

346014

22 NOV



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

Esta Memoria consta de cincuenta y siete hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

22 NOV. 1967

P.A.

Alberto de Eizab...
[Handwritten signature]

5

346014