

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION P.C.	
CLASE C07	A61
Subclase C	K

P.- 42.203

E 2477/DA

369093

12 ABO. 1969

Memoria descriptiva



para solicitar Patente de Invención en España por 20 años

a nombre de DELALANDE S.A.

~~entidad de nacionalidad~~ sociedad anónima francesa

con domicilio en 32 rue Henri Regnault, Courbevoie
(Altos del Sena), Francia

por: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE LA FLUORENIL-9 SULFONA" (Clase Internacional C07c)

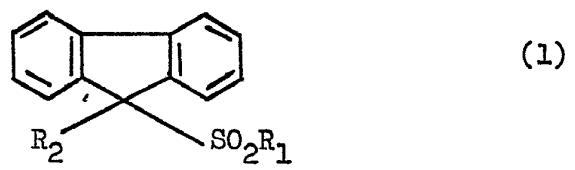
6.8.1969

12 AG



El presente invento tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevos derivados de la fluorenil-9-sulfona utilizables como medicamentos.

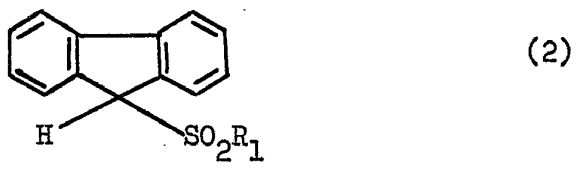
5 Los nuevos derivados de la fluorenil-9-sulfona responden a la fórmula general



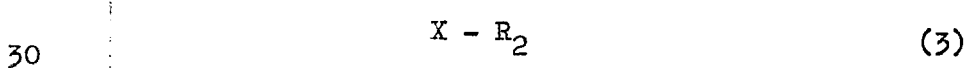
10 en la cual R_1 representa un radical alifático lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, o un radical fenilo o para-tolilo, R_2 representa un radical alifático saturado o insaturado, lineal o ramificado,

15 que comprende de 1 a 5 átomos de carbono, pudiendo llevar este radical alifático una función amina terciaria tal como dialcoholamina, morfolina o piperidina.

20 El procedimiento según el invento consiste en hacer actuar, en una primera etapa, sobre un fluoreno de fórmula



25 amiduro de sodio trabajando en un disolvente apropiado y después, en una segunda etapa, poniendo en contacto el derivado sodado obtenido con un halogenuro de fórmula



en la cual X representa un halógeno y R_2 tiene el significado ya mencionado, siendo recogido el derivado de fórmula general (1) buscado, por los medios usuales.

5 Preferentemente, la primera etapa de la reacción se efectúa a la temperatura ambiente y en tolueno o amoniaco líquido teniendo cuidado, en el caso en que se utiliza este último disolvente, de expulsarlo y reemplazarlo por tolueno para proceder a la alcoholación, y la segunda etapa se efectúa en tolueno, a la temperatura de ebullición del medio de reacción durante un
10 tiempo que varía entre 3 y 10 horas.

Los derivados de fórmula general (1) obtenidos son recogidos, por ejemplo, por decantación de la fase orgánica, después de enfriamiento y recogida con
15 agua y de recristalización en un disolvente apropiado.

Ciertos de los derivados de fórmula (2), en particular aquellos en los que R_1 es un radical alifático butilo o superior a butilo, no son conocidos y deben ser sintetizados previamente.

20 Las preparaciones siguientes están dadas, a título de ejemplos no limitativos, para ilustrar el invento.

Ejemplo 1: Dietilaminoetil-9-butilsulfonil-9-fluoreno:

25 Se preparan sucesivamente: el butiltio-9-fluoreno; el butilsulfonil-9-fluoreno, y después finalmente el dietilaminoetil-9-butilsulfonil-9-fluoreno.

a) Butiltio-9-fluoreno. A una solución de
30 0,25 moles de metilato de sodio en 250 ml de metanol, se añaden 0,28 moles de butanotiol y se agita durante



10 minutos a la temperatura ambiente. Se introducen entonces, en la mezcla, 0,25 moles de bromofluoreno (en forma de polvo) y la suspensión es calentada durante 4 horas a 60-70°C. Después de enfriamiento, se añade agua y se extrae con éter. Por evaporación de la fase etérea se obtiene un aceite rojo que es destilado.

Punto de ebullición: 170°C. Viscosidad: n_D^{21} : 1,6170; rendimiento: 50%; fórmula empírica: $C_{17}H_{18}S$.

Análisis elemental:	C	H	S
Calculado %	80,16	7,13	16,31
Encontrado %	80,29	7,25	12,44

b) Butilsulfonil-9-fluoreno: Se disuelven 0,25 moles de butiltio-9-fluoreno en 150 ml de ácido acético glacial y se calienta a 80-90°C se añaden entonces, gota a gota, 150 ml de agua oxigenada de 110 volúmenes en 30 minutos. La reacción es viva y la mezcla se enturbia antes del final de la adición. Después de enfriar, se vierte en agua helada; el producto filtrado con succión es recristalizado en etanol de 95%.

Punto de fusión: 102°C; Rendimiento: 50%; fórmula empírica: $C_{17}H_{18}O_2S$.

Análisis elemental	C	H	O	S
Calculado %	71,29	6,34	11,17	11,10
Encontrado %	71,44	6,51	11,28	11,0

c) Dietilaminoetil-9-butilsulfonil-9-fluoreno. A una suspensión de 0,1 moles de amiduro de sodio en 150 ml de tolueno anhidro se añaden 0,1 moles de butilsulfonil-9-fluoreno. Se calienta progresivamen-



te la mezcla y se mantiene a reflujo durante 3 horas.
 Se añaden 0,1 moles de dietilaminocloroetano, y se mantiene a reflujo durante 7 horas. Después de añadir 100 ml de agua, se decanta la fase toluénica que es evaporada; el residuo es recristalizado en éter isopropílico.

5

Punto de fusión: 73°C; rendimiento: 52%;

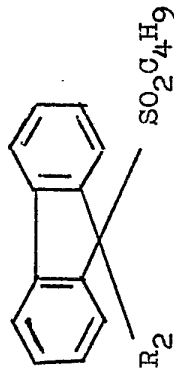
fórmula empírica: $C_{23}H_{31}NO_2S$.

Análisis elemental:	C	H	N	O	S
Calculado %	71,65	8,10	3,63	8,30	8,32
Encontrado %	71,90	8,11	3,38	8,44	8,03

10

Así es como se han preparado los compuestos reunidos en la tabla I siguiente:

TABLA I



R ₂	Rendimiento	P. de F. °C	Disolvente de recristalización	Fórmula empírica	Análisis elemental					
					C	H	N	O	S	
-CH ₂ C ≡ CH	75	107	(isoPr) ₂ O	C ₂₀ H ₂₀ SO ₂	Calculado Encontrado	74,04 74,08	6,21 6,21		9,86 10,09	9,88 10,18
-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	38	78	(C ₄ H ₉) ₂ O	C ₂₁ H ₂₇ NO ₂ S	Calculado Encontrado	70,55 70,60	7,61 7,71	3,92 4,15	8,95 9,11	8,97 9,10
-CH ₂ CH ₂ N(C ₃ H ₇) ₂	75	108	(isoPr) ₂ O	C ₂₅ H ₃₅ NO ₂ S	Calculado Encontrado	72,60 72,86	8,53 8,51	3,39 3,43	7,74 7,69	7,75 7,83
-CH ₂ CH ₂ N ₂ 	50	84	(isoPr) ₂ O	C ₂₄ H ₃₁ NO ₂ S	Calculado Encontrado	72,50 72,48	7,86 7,87	3,52 3,32	8,05 8,34	8,07 7,97

12 A





Ejemplo 2: Propargil-9-fenilsulfonil-9 fluo-

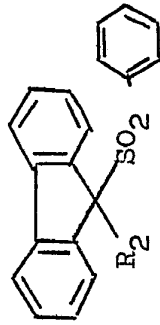
reno:

5 A una suspensión de 0,02 moles de amiduro
de sodio en amoniaco líquido, se añaden 0,02 moles de
fenilsulfonil-9-fluoreno al estado de polvo. La coloración
de la solución vira al amarillo. La mezcla es agi-
tada durante 2 horas, antes de añadir 0,02 moles de bro-
muro de propargilo diluido en su volumen de éter anhidro.
Se reemplaza entonces progresivamente el amoníaco por
10 tolueno anhidro. Después, la mezcla es mantenida a re-
flujo durante 7 horas. Después de enfriar y añadir 50 ml
de agua, se separa la fase orgánica que se concentra;
se obtiene un producto bruto que se recristaliza en éter
isopropílico. Punto de fusión: 188°C; rendimiento: 67%;
15 fórmula empírica: $C_{22}H_{16}SO_2$.

Análisis elemental:	C	H	O	S
Calculado%	76,72	4,68	9,29	9,31
Encontrado	76,78	4,68	9,26	9,20

20 Así es como se han preparado los cuerpos
reunidos en las Tablas II y III siguientes.

TABLA II





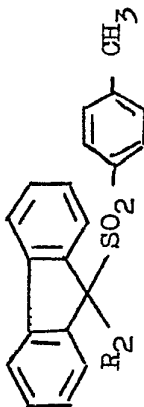
R ₂	Rendimiento	P. de F. °C	Disolvente de recristalización	Fórmula empírica	Análisis elemental					
					C	H	N	O	S	
-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	39	142	(C ₄ H ₉) ₂ O	C ₂₃ H ₂₃ NO ₂ S	Calculado 73,18 Encontrado 73,54	6,14 6,08	3,71 3,58	8,48 8,77	8,49 8,17	
-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	70	134	(isoC ₃ H ₇) ₂ O	C ₂₃ H ₂₇ NO ₂ S	Calculado 74,04 Encontrado 74,10	6,71 6,56	3,45 3,36	7,89 7,91	7,91 7,74	
-CH ₂ CH ₂ N(iC ₃ H ₇) ₂	50	118	C ₂ H ₅ OH absoluto	C ₂₇ H ₃₁ NO ₂ S	Calculado 74,79 Encontrado 75,09	7,21 7,38	3,23 2,90	7,38 7,23	7,39 7,26	
-CH ₂ CH ₂ N 	68	190	C ₂ H ₅ OH 95%	C ₂₆ H ₂₇ NO ₂ S	Calculado 74,78 Encontrado 74,55	6,52 6,70	3,35 3,20	7,66 7,57	7,68 7,53	
-CH ₂ CH ₂ N 	20	176	C ₂ H ₅ OH 95%	C ₂₅ H ₂₅ NO ₃ S	Calculado 71,57 Encontrado 71,42	6,01 6,06	3,34 3,12	11,44 11,64	7,64 7,70	
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	30	200	C ₂ H ₅ OH 95%	C ₂₄ H ₂₅ NO ₂ S	Calculado 73,62 Encontrado 73,50	6,44 6,42	3,58 3,56	8,17 8,37	8,19 8,02	
-CH-CH ₂ N(CH ₃) ₂ CH ₃	54	120	(C ₄ H ₉) ₂ O	C ₂₄ H ₂₅ NO ₂ S	Calculado 73,62 Encontrado 73,79	6,44 6,39	3,58 3,29	8,17 8,39	8,19 7,96	



TABLA III



R ₂	Rendimiento	P. de F. °C	Disolvente de recristalización	Fórmula empírica	Análisis elemental					
					C	H	N	O	S	
-CH ₂ -C = CH	56	204	C ₂ H ₅ OH	C ₂₃ H ₁₈ SO ₂	Calculado Encontrado	77,06 76,95	5,06 5,09		8,93 8,89	8,95 8,95
-CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	70	146	(C ₄ H ₉) ₂ O	C ₂₄ H ₂₅ NO ₂ S	Calculado encontrado	73,62 73,86	6,44 6,55	3,58 3,78	8,17 8,40	8,19 8,02
-CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	60	120	(C ₄ H ₉) ₂ O	C ₂₆ H ₂₉ NO ₂ S	Calculado	74,42	6,97	3,34	7,63	7,64
-CH ₂ CH ₂ N(C ₃ H ₇) ₂	67	130	(C ₄ H ₉) ₂ O	C ₂₈ H ₃₃ NO ₂ S	Encontrado	74,68	7,17	3,03	7,73	7,93
-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂	71	161	(C ₄ H ₉) ₂ O	C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ S	Calculado Encontrado	75,14 75,06	6,77 6,85	3,25 2,96	7,41 7,51	7,43 7,46
-CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂	35	161	(C ₄ H ₉) ₂ O	C ₂₆ H ₂₇ NO ₂ S	Calculado Encontrado	78,02 71,89	6,28 6,11	3,23 3,22	11,07 11,10	7,40 7,38
-CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	50	136	(C ₄ H ₉) ₂ O	C ₂₅ H ₂₇ NO ₂ S	Calculado Encontrado	74,04 74,07	6,71 6,66	3,45 3,25	7,89 8,05	7,91 7,90
-CH-CH ₂ N(CH ₃) ₂ CH ₃	50	108	Heptano	C ₂₅ H ₂₇ NO ₂ S	Calculado Encontrado	74,04 73,85	6,71 6,83	3,45 3,53	7,89 7,88	7,91 7,97



Los compuestos de la fórmula (1) han sido ¹² A
ensayados en el animal de laboratorio y han mostrado
propiedades diuréticas y analgésicas.



5

1.- Propiedades diuréticas: La administración
de los compuestos de fórmula (1) por vía oral conjunta-
mente con una sobrecarga de soluto isotónico de cloruro de
sodio ha entrañado regularmente en la rata agrupada una
diuresis aumentada con relación a los animales testigos
que reciben solamente la sobrecarga de soluto isotónico
de cloruro de sodio.

10

A título de ejemplos, los resultados obtenidos
con algunoas de los compuestos de fórmula (1) están indi-
cados en la Tabla IV siguiente:



TABLA IV

R ₁	R ₂	Dosis administrada	Aumento de la diuresis ⁺
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$	10mg/kg/PO	95 %
	$-\text{CH}_2-\text{C}=\text{CH}$	10mg/kg/PO	75 %
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$	10mg/kg/PO	55 %
	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$	10mg/kg/PO	65 %
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$	10mg/kg/PO	48 %
	CH_3 $-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}$	5mg/kg/PO [#]	85 %
		10mg/kg/PO [#]	125 %



() Este aumento no busca más que la eliminación del agua, de los iones Cl^- y Na^+ , permaneciendo prácticamente invariable la de los iones K^+ .



2.- Propiedades analgésicas. La administración por vía oral en el ratón de los compuestos de fórmula (1) reduce el número de estiramientos dolorosos provocados por la inyección intraperitoneal de una solución de ácido acético.

A título de ejemplos, los resultados obtenidos con dos de los compuestos de fórmula (1) están indicados en la Tabla V siguiente.

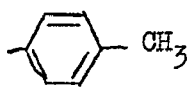

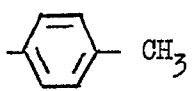
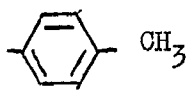


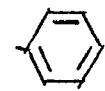

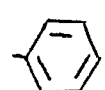

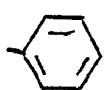



TABLA V

R_1	R_2	Dosis administrada	Grado de protección
 CH_3	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	100 mg/Kg/PO	50 %
 CH_3	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	100 mg/kg/PO	50 %

Tal como se desprende de la tabla VI siguiente y de las tablas IV y V precedentes, la separación entre las dosis letales de los compuestos de fórmula (1) y las farmacológicamente activas es suficientemente grande para permitir la utilización de dichos compuestos en terapéutica.



TABLA VI

	R ₁	R ₂	Dosis administrada en el ratón	Porcentaje de mortalidad
5		-CH ₂ -CH ₂ - 	2g/kg/PO	0 %
		-CH ₂ -C≡CH	2g/kg/PO	0 %
10		-CH ₂ -CH ₂ -N( )	1,5g/kg/PO	50 %
		-CH ₂ -CH ₂ - 	2g/kg/PO	0 %
15		-CH ₂ -CH ₂ -N 	2g/kg/PO	0 %
20		CH ₃ -CH-CH ₂ -N(  )	500mg/kg/PO	50 %

Los derivados de la fluorenil-9-sulfona podrán ser empleados para tratar los edemas, la retención hidrosodada observada especialmente en las insuficiencias cardíacas y hepáticas así como los síndromes nefróticos. Están indicados igualmente para el tratamiento sintomático de las algias de orígenes diversos.

Serán administrados bajo forma de comprimidos en dosis de 10 a 250 mg de principio activo.

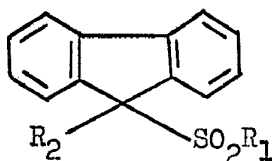
12 AG



- REIVINDICACIONES -

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:

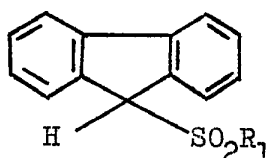
- 5 1.- Procedimiento de preparación de nuevos derivados de fluorenil-9 sulfona de fórmula general:



10

en la cual R_1 representa, un radical alifático, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, o bien un radical fenilo o para-tolilo, R_2 representa un radical alifático, saturado o insaturado, lineal o ramificado, que comprende de 1 a 5 átomos de carbono, pudiendo tener este radical alifático una función amina terciaria, que consiste en hacer actuar, en una primera etapa, sobre un fluoreno de fórmula

15



20

amiduro de sodio, trabajando en un disolvente apropiado, y a continuación, en una segunda etapa, poner en contacto el derivado sodado, obtenido con un halogenuro de fórmula

25



X-R₂, en la cual X representa un halógeno y R₂ tiene el significado ya mencionado.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, que consiste en utilizar, como fluoreno de fórmula 2, el butilsulfonil-9 fluoreno.

3.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que consiste en utilizar, como halogenuro de fórmula 3, un halogenuro de propargilo.

10 4.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que consiste en utilizar, como halogenuro de fórmula 3, un halogenuro de dialcoholaminoalcoholo.

15 5.- Procedimiento según la reivindicación 4, que consiste en utilizar, como halogenuro de fórmula 3, un halogenuro en el cual el radical R₂ está elegido entre las cadenas dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, dipropilaminoetilo, di-isopropilaminoetilo, dimetilamino-propilo y dimetilaminoisopropilo.

20 6.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, que consiste en utilizar, como halogenuro de fórmula 3, un halogenuro de aminoalcoholo en el cual el átomo de nitrógeno pertenece a un ciclo nitrogenado.

25 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, que consiste en utilizar, como halogenuro de fórmula 3, un halogenuro de piperidinoetilo.

8.- Procedimiento según la reivindicación 6, que consiste en utilizar, como halogenuro de fórmula 3, un halogenuro de morfolinoetilo.

30 9.- Procedimiento de preparación de nuevos

12 AGO



derivados de la fluorenil-9 sulfona.

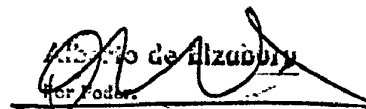
Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

La presente memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 12 AGO. 1969

P.A.


Antonio de Izabuy
Per. Poder.