

SECCION TECNICA	PATENTE DE INVENCION
CLASIFICACION I.P.C.	Case 100-2799/IV
CLASE <u>C-07</u> <u>A-61</u>	<u>3700/KU/MK</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>H</u>	<b>374662</b>

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL FLUORENO.

-----

*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basiles,  
Suize.

-----

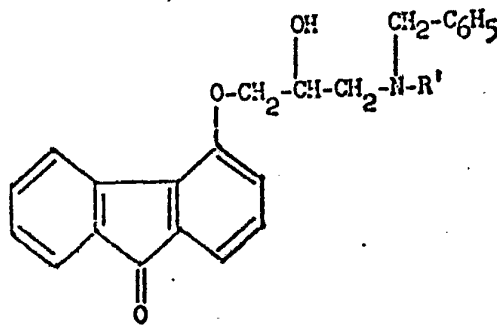
La presente invención se relaciona con nuevos  
compuestos triciclicos y con su producción.

La presente invención proporciona derivados de  
fluoreno de fórmula IIIa,

374662



100-2799/IV



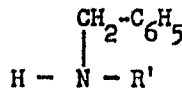
IIIa

en la que R' significa un radical isopropilo, butilo secunda-  
rio, butilo terciario o 3-fenilpropilo,  
y sus sales de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula IIIa poseen un átomo de carbono  
5 asimétrico en la posición 2 de la cadena lateral; existen centros de  
asimetría adicionales cuando el átomo de nitrógeno en la posición 3  
de la cadena lateral está substituído por un radical butilo secunda-  
rio. Por lo tanto, los compuestos de fórmula IIIa pueden obtenerse  
en forma ópticamente uniforme, como racematos o en la forma de mez-  
10 clas de racematos o diastereoisómeros.

Deberá tenerse presente que cualquier referencia a los  
compuestos de fórmula IIIa en la presente Memoria también abarca  
todas las formas estereoisoméricas posibles de los mismos.

Los compuestos de fórmula IIIa y sus sales pueden obte-  
15 nerse calentando una amina de fórmula VI,



VI

en la que R' tiene el significado arriba indicado,

374662

15

100-2799/IV

con epíclorhidrina o epibromhidrina, y haciendo reaccionar la clorhidrina o bromhidrina básicamente substituída resultante en un medio alcalino con 4-hidroxi-fluoren-9-ona, y convirtiendo facultativamente los compuestos resultantes en las sales correspondientes mediante re-  
5 acción con ácidos inorgánicos u orgánicos.

La primera etapa del procedimiento puede efectuarse, por ejemplo, haciendo reaccionar la amina de fórmula VI con epíclorhidrina o epibromhidrina en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. Entre los disolventes adecuados quedan inclu-  
10 idos el benceno, el tolueno y el dioxano. La reacción se efectúa preferentemente durante aprox. 2 a 20 horas a una temperatura entre 50° y 120°C, preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción. La adición de un agente ligador de ácidos, por ejemplo una base inorgánica tal como el carbonato de potasio, una base terciaria  
15 tal como la piridina o la trietilamina, o un exceso de la amina de fórmula VI, puede ser ventajosa, pero no es esencial.

En la segunda etapa del procedimiento, la 4-hidroxi-fluoren-9-ona puede usarse en la forma de una sal de metal alcalino o de amonio, preferentemente su sal de sodio. Las sales se usan preferentemente en  
20 solución o suspensión en un disolvente adecuado.

La segunda etapa del procedimiento puede efectuarse, por ejemplo, añadiendo 1 a 5 equivalentes del producto de la reacción de la primera etapa, a temperatura ambiente o a una temperatura elevada (por ejemplo 50°C), a una solución o suspensión de la sal de 4-hidroxi-  
25 fluoren-9-ona. La mezcla puede agitarse durante un período prolongado,

- 4 - 15  
374662



100-2799/IV

5 por ejemplo 10 a 24 horas, a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. La 4-hidroxi-fluoren-9-ona es sensible a la oxidación en un medio alcalino, de modo que las reacciones arriba indicadas se efectúan preferentemente en ausencia de oxígeno, por ejemplo en una atmósfera de nitrógeno.

10 La elaboración posterior puede efectuarse en la forma habitual concentrando la mezcla de la reacción mediante evaporación, sacudiendo el residuo entre un ácido acuoso, por ejemplo ácido clorhídrico normal, y un disolvente orgánico que no sea mezclable con el ácido, por ejemplo benceno o acetato etílico, alcalinizando a continuación la fase ácida acuosa (por ejemplo mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de álcali), recogiendo los productos básicos liberados en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo cloruro metilénico, y concentrando finalmente las fases orgánicas separadas y secadas mediante evaporación a presión reducida.

15 Pueden prepararse soluciones o suspensiones adecuadas de una sal de 4-hidroxi-fluoren-9-ona por ejemplo calentando 4-hidroxi-fluoren-9-ona hasta ebullición durante aprox. media hora a 3 horas, por ejemplo en una solución equimolar acuosa de hidróxido de álcali o de amoníaco mientras se agita, 20 o haciéndola reaccionar en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno o tolueno, con una cantidad equimolar de un alcoholato, amida o hidruro de metal alcalino. Alternativamente la solución alcohólica de una sal de metal alcalino de

374<sup>5</sup>662

15



100-2799/IV

4-hidroxi-fluoren-9-ona puede evaporarse hasta sequedad y el residuo suspenderse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo dimetoxi-etano. Además, la 4-hidroxi-fluoren-9-ona puede convertirse en la sal correspondiente, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo

5 dioxano, mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o de amoníaco o una solución de un alcanolato de metal alcalino en un alcohol inferior, y puede aislarse mediante filtración o evaporación de la mezcla, dependiendo de su solubilidad en el disolvente que se use, y disolverse o suspenderse a continuación en un

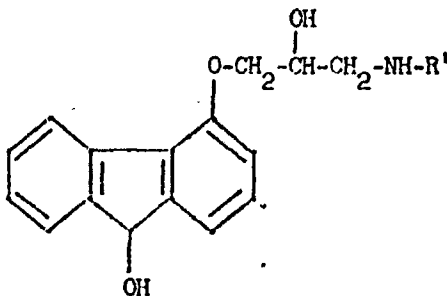
10 disolvente adecuado, por ejemplo agua, alcoholes, benceno o éter dimetílico.

Se entiende que cuando se requieren formas estereoisoméricas particulares de los compuestos de fórmula IIIa, éstas pueden obtenerse de los materiales iniciales estereoisoméricos correspondientes. Por

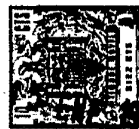
15 ejemplo, los compuestos que son estéricamente uniformes con respecto al átomo de carbono en la posición 2 de la cadena lateral pueden obtenerse usando epiclorhidrina o epibromhidrina ópticamente uniforme.

Los compuestos de fórmula IIIa son útiles como intermedios para la producción de compuestos farmacéuticamente activos tales

20 como los de fórmula Ia,

Ia

- 6 -  
374662



100-2799/IV

en la que R' tiene el significado arriba indicado.

En el Ejemplo no limitativo siguiente, todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y están sin corregir.

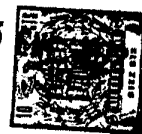
EJEMPLO: 4-[3-(N-bencilisopropilamino)-2-hidroxiopropoxi]fluoren-9-ona.

5 Una mezcla de 18,4 g de epiclorhidrina y 29,8 g de N-bencil-isopropilamina en 100 cc de benceno se calienta hasta ebullición al reflujo durante 24 horas, el disolvente se evapora a continuación y el residuo se destila en un alto vacío; se obtiene el 1-(N-bencilisopropilamino)-3-cloro-2-propanol con un P.E. de  
10 110-115°/0,2 mm de Hg.

Una solución de 980 mg de 4-hidroxi fluoren-9-ona en 50 cc de dioxano absoluto se añade a una solución de 144 mg de sodio en 25 cc de metanol absoluto y a continuación se evapora la mezcla hasta sequedad en un vacío. El residuo se suspende en 70 cc de dioxano  
15 y se calienta hasta ebullición con agitación durante 16 horas con 1,65 g de 1-(N-bencilisopropilamino)-3-cloro-2-propanol. La mezcla se evapora hasta sequedad a presión reducida y el residuo se sacude entre acetato etílico y una solución acuosa de ácido tartárico normal. Los extractos combinados de ácido tartárico se alcalinizan con una  
20 solución de sosa cáustica 2 normal mientras se enfría, y a continuación se extraen con cloruro metilénico. Los extractos combinados de cloruro metilénico se concentran mediante evaporación, con lo cual se obtiene la 4-[3-(N-bencilisopropilamino)-2-hidroxiopropoxi]fluoren-9-ona como resina viscosa.

374662

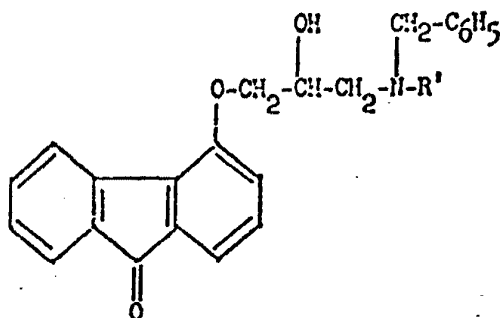
15



NOTA

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a cinco solicitudes de Patente presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes: 17.057/67 de 6 de diciembre de 1.967, 14.155/68 de 20 de septiembre de 1.968, 14.526/68 de 27 de septiembre de 1.968, 2.194/68 de 14 de febrero de 1.968 y 15.805/68 de 23 de octubre de 1.968, escogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo
5. lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicite una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL FLUORENO; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

20. 1.- Procedimiento para la obtención de derivados del fluoreno, III<sub>g</sub>,

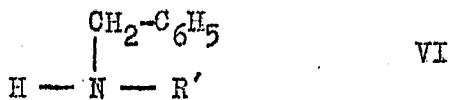


III<sub>a</sub>



374662

en la que R' significa un radical isopropilo, butilo secundario, butilo terciario ó 3-fenilpropilo, caracterizado porque se calienta una amina de fórmula VI,



en la que R' tiene el significado arriba indicado, con epiclorhidrina o epibromhidrina en un disolvente orgánico, preferentemente benceno, tolueno o dioxano, a una temperatura entre 50° y 120°C, preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción, y se hace reaccionar el producto resultante, preferentemente 1 a 5 equivalentes del mismo, con 4-hidroxi-fluoren-9-ona en un medio alcalino o en amoniaco a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, por ejemplo 50°C.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados del fluoreno; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15/ENE. 1972  
SANDOZ A.G.  
L. GOMEZ ACEBO Y MODRY  
c. o. Firmador F. Hernández Ruiz

POOR  
QUALITY