



29

374999

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE 1100 A-61SUBCLASE 4 15

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: RICHARDSON-MERRELL INC.

RESIDENCIA: 122 East 42nd Street, NEW YORK 17,

New York.- USA

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS ETHERES Y TIOETERES BIBASICOS
DE FLUORENONA, FLUORENOL Y FLUORENO".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 788.038 del 30-12-68

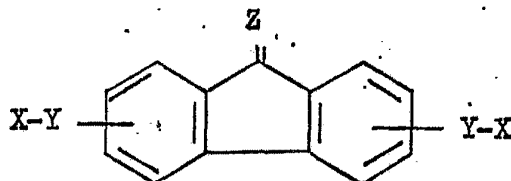
374999 29



1 Este invento se refiere a nuevos éteres y tioéteres bi-
 básicos de fluorenona, fluorenol y fluoreno, a su método
 de preparación y a su empleo como agentes antivíricos. Ade-
 más, muchos de los compuestos de este invento pueden ser uti-
 5 lizados como productos intermedios. Así, las fluorenonas
 pueden ser reducidas a los fluorenoles y fluorenos corres-
 pondientes, mientras que los fluorenoles pueden ser redu-
 cidos a fluorenos. Asimismo, los éteres, es decir cuando Y
 es oxígeno, de fluoreno y fluorenol pueden ser oxidados a
 10 la fluorenona correspondiente.

Los compuestos de este invento incluyen la forma bá-
 sica y las sales de adición con ácido farmacéuticamente
 aceptables de la forma básica, en la que esta última puede
 ser representada por la fórmula

15



Fórmula I

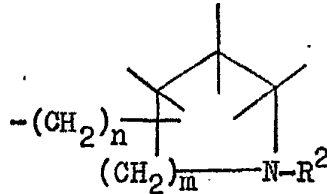
20 donde Z es O, H₂ o H,OH; cada grupo Y es oxígeno o azufre y
 cada grupo X es

(A) el grupo $-A-N \begin{matrix} \nearrow R \\ \searrow R^1 \end{matrix}$, donde A es alquilenó de 2 a unos 8 áto-
 mos de carbono y separa el nitrógeno amino del mismo e
 Y mediante una cadena alquilénica de 2 átomos de carbo-
 25 no como mínimo, cada grupo R y R¹ es hidrógeno, alquilo
 inferior, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono en el
 anillo, alqueniilo de 3 a 6 átomos de carbono conteniendo
 la insaturación vinílica en una posición distinta a la
 posición 1 del grupo alqueniilo o cada serie de R y R¹
 30 junto con el nitrógeno al que están unidos es pirroli-



374999

1 dino, N-alquil(inferior)piperazino, piperidino o morfolino; o
(B) el grupo



10

donde (n) es un número entero de 0 a 2, (m) es 1 o 2 y
R² es hidrógeno, alquilo inferior o alqueno de 3 a 6
átomos de carbono conteniendo la insaturación vinílica
en una posición distinta de la posición 1 del grupo al-
queno.

15

Los compuestos de este invento son: (a) fluorenonas
cuando Z es oxígeno; (b) fluorenoles cuando Z es H,OH; y
(c) fluorenos cuando Z es H₂. También puede observarse que
los compuestos son éteres cuando Y es oxígeno y tioéteres
cuando Y es azufre. Aunque uno de los dos grupos Y puede
ser oxígeno y otro azufre, se prefiere que ambos grupos Y
sean iguales y especialmente que cada uno de los grupos Y
sea oxígeno.

20

Los grupos éter o tioéter básicos, es decir, -Y-X
de Fórmula I, pueden ser unidos al sistema de anillo trici-
clico de la fluorenona, fluorenol o fluoreno por sustitución
de cualquiera de los cuatro hidrógenos del anillo ben-
cenoide a los que este grupo está unido. Así, uno de estos
grupos puede encontrarse en cualquiera de las posiciones
1 a 4 del sistema de anillo tricíclico y el otro puede en-
contrarse en cualquiera de las posiciones 5 a 8. Preferible-
mente, uno de los grupos éter o tioéter básico se encuentra
en la posición 2 o 3 del sistema de anillo tricíclico y el
otro grupo éter o tioéter se encuentra en la posición 5, 6

25

30



374999

1 o 7 del sistema de anillo tricíclico y especialmente cuando uno de estos grupos se encuentra en la posición 2, el otro se encuentra en la posición 7.

5 Cuando una de las letras "A" es un grupo alquileno conteniendo de 2 a unos 8 átomos de carbono, que puede ser de cadena lineal o ramificada y que separa Y, es decir el oxígeno etéreo o el azufre tioetéreo, del nitrógeno amino a través de una cadena alquilénica de 2 átomos de carbono como mínimo, es decir, el oxígeno (o azufre) y el nitrógeno amino no se encuentran en el mismo átomo de carbono del grupo alquileno. Cada uno de los grupos alquileno representados por A pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente ambos grupos son iguales. Como ilustrativos de los grupos alquileno representados por A podemos mencionar los siguientes: 1,2-etileno, 1,3-propileno, 1,4-butileno, 1,5-pentileno, 1,6-hexileno, 2-metil-1,4-butileno, 2-etil-1,4-butileno y 3-metil-1,5-pentileno. Preferiblemente A es alquileno de 15 2 a 6 átomos de carbono.

20 Cada grupo amino, es decir $-N \begin{matrix} R \\ \diagdown \\ R^1 \end{matrix}$ puede ser un grupo amino primario, secundario o terciario. Cada uno de los grupos R y R¹ puede ser hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, alqueno de 3 a 6 átomos de carbono en el que la insaturación vinílica se encuentra en una posición distinta de la posición 1 del grupo alqueno o cada serie de R y R¹ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos es un grupo heterocíclico monocíclico saturado. Preferiblemente, cada uno de los grupos amino representado por $-N \begin{matrix} R \\ \diagdown \\ R^1 \end{matrix}$ es un grupo amino terciario.

30 El término alquilo inferior en el sentido utilizado



1 aquí se refiere a grupos alquilo conteniendo de 1 a 6 átomos
de carbono. Son ilustrativos de los grupos alquilo inferior
representados por R, R¹ o R² que pueden ser mencionados los
5 radicales alquilo de cadena lineal o ramificada como metilo,
etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-bu-
tilo, isoamilo, n-pentilo y n-hexilo.

Como ilustrativos de grupos cicloalquilo representa-
dos por R y R¹ podemos mencionar el ciclopropilo, ciclobuti-
lo, ciclopentilo y ciclohexilo.

10 Son ilustrativos de grupos alqueno representados
por R, R¹ o R² el grupo alilo, 3-butenilo y 4-hexenilo.

Los grupos heterocíclicos de cada serie de R y R¹ jun-
to con el átomo de nitrógeno al que están unidos puede ser
un grupo heterocíclico monocíclico saturado como los equi-
15 valentes en general a grupos dialquil(inferior)amino en la
técnica farmacéutica. Ilustrativamente, estos grupos, ade-
más de 1 átomo de nitrógeno, pueden contener un segundo he-
teroátomo, es decir, oxígeno, azufre o nitrógeno, en el anillo
y de 4 a 5 átomos de carbono en el anillo. El anillo pue-
de estar sustituido con un grupo alquilo inferior, especial-
20 mente cuando este grupo alquilo contiene de 1 a 3 átomos de
carbono. Son ilustrativos de los grupos heterocíclicos espe-
cíficos representados por R y R¹ junto con el átomo de ni-
trógeno al que están unidos, los radicales piperidino, pirro-
lidino, morfolino y N-alquil(inferior)piperazino, como N-me-
25 tilpiperazino o N-etilpiperazino.

Cada grupo R, R¹ o R² puede ser igual o diferente en
cada uno de los grupos éter o tioéter básico del sistema de
anillo tricíclico. Preferiblemente, sin embargo, ambos gru-
30 pos R, ambos grupos R¹ o ambos grupos R² de cada compuesto



374999

1 son iguales. Los sustituyentes preferidos para los grupos R, R¹ y R² son los alquilos inferiores y especialmente alquilos inferiores de 1 a 6 átomos de carbono.

5 Cada uno de los grupos heterocíclicos saturados cuando X es el grupo (B) puede estar unido a Y a través de una unión alquilénica de 1 a 6 átomos de carbono, v.g. metileno o 1,2-etileno o el grupo heterocíclico saturado puede estar unido a Y a través de 1 átomo de carbono de un anillo de este grupo heterocíclico cuando (n) es cero. El grupo heterocíclico saturado está unido al grupo alquilénico o Y a través de 1 átomo de carbono de este anillo en sustitución de uno de los átomos de hidrógeno del anillo. Estos grupos heterocíclicos pueden ser anillos de 5 o 6 miembros, es decir (m) es 1 o 2. El grupo R² puede ser igual al grupo R o R¹ a excepción de cicloalquilo o heterociclo. Son 10 ilustrativos de estos diversos grupos heterocíclicos que pueden ser mencionados el N-metil-4-piperidilo, N-metil-3-piperidilo, N-etil-3-pirrolidilo, N-metil-4-piperidilmetilo, N-metil-3-piperidilmetilo y 2-piperidiletilo.

20 Son ilustrativos de los compuestos básicos de este invento donde X es un grupo (A) los siguientes: 2,7-bis(4-aminobutoxi)fluoren-9-ona; 2,7-bis(4-aminobutiltio)fluoren-9-ona; 3,6-bis[2-(dietilamino)etoxi]fluoren-9-ona; 2,5-bis[3-(dietilamino)propoxi]fluoren-9-ona; 3,6-bis[3-(dibutilamino)propoxi]fluoren-9-ona; 2,6-bis[3-(dietilamino)propoxi]fluoren-9-ona; 2,7-bis[5-(dipropilamino)pentoxi]fluoren-9-ona; 3,6-bis[3-(ciclohexilamino)propoxi]fluoren-9-ona; 2,7-bis[6-(dialquilamino)hexoxi]fluoren-9-ona; 3,6-bis[3-(pirrolidino)propoxi]fluoren-9-ona; 2,7-bis[3-(pirrolidino)propiltio]fluoren-9-ona; 2,5-bis[2-(N-metil-N-ciclohexilamino)eto-

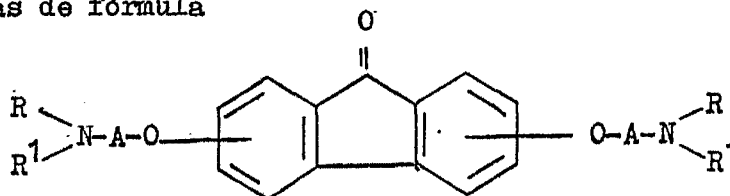
25

30



1 xi] fluoren-9-ona; y los correspondientes derivados de fluo-
renol y fluoreno de las bases antes enumeradas. Son ilustra-
tivos de los compuestos básicos de este invento en los que
X es el grupo (B) los siguientes: 2,7-bis [2-(N-metil-4-pipe-
5 ridil)etoxi]fluoren-9-ona; 2,7-bis [2-(N-metil-4-piperidil)
etiltio] fluoren-9-ona; 3,6-bis(N-metil-4-piperidiloxi) fluo-
ren-9-ona; 2,7-bis(N-etil-3-pirrolidiloxi)fluoren-9-ona; y
2,6-bis(N-alil-4-piperidilmetoxi)fluoren-9-ona.

Los compuestos preferidos de este invento son las fluo-
10 renonas de fórmula



IA

15 donde uno de los grupos éter básicos se encuentra en la po-
sición 2 o 3 del sistema de anillo de fluorenona y el otro
se encuentra en la posición 5, 6 o 7; cada grupo A es alqui-
leno de 2 a 6 átomos de carbono y cada grupo $-N \begin{matrix} R \\ R1 \end{matrix}$ es una
20 amina terciaria como se ha mencionado anteriormente, especial-
mente cuando cada grupo R y R¹ es alquilo inferior de 1 a 5
átomos de carbono; y las sales de adición con ácido de las
mismas farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de este invento, también denominados
25 simplemente ingredientes activos, pueden ser administrados a
los animales, por ejemplo a los animales de sangre caliente
y especialmente los mamíferos, por sus efectos antivíricos
profilácticos o terapéuticos, mediante formas convencionales
de administración, bien solos o preferiblemente con vehícu-
los farmacéuticos. Ilustrativamente, la administración puede
30 realizarse por vía parenteral, v.g. subcutánea, intravenosa,

374999

29



1 intramuscular o intraperitoneal o tópica, v.g. intranasal o
intravaginal. Alternativa o simultáneamente, la administra-
ción puede realizarse por vía oral.

5 La dosis administrada dependerá del virus para el cual
se desea el tratamiento o la profilaxis, del tipo de animal
implicado, de su edad, estado de salud, peso, grado de la
infección, tipo de tratamiento simultáneo, en caso de uti-
lizar alguno, frecuencia del tratamiento y naturaleza del
efecto deseado. Ilustrativamente, los niveles de dosis de los
10 ingredientes activos administrados pueden ser los siguientes:
vía intravenosa, 0,1 a unos 10 mg/kg; intraperitoneal, 0,1 a
unos 50 mg/kg; subcutánea, 0,1 a unos 250 mg/kg; oral, 0,1 a
unos 500 mg/kg y preferiblemente alrededor de 1 a 250 mg/kg;
instilación intranasal, 0,1 a unos 10 mg/kg; y aerosol, 0,1
15 a unos 10 mg/kg de peso corporal del animal.

Los ingredientes activos, junto con los vehículos far-
macéuticos, pueden emplearse en forma de dosis unidad como
sólidos, v.g. tabletas, cápsulas, bolsitas de polvos o como
soluciones líquidas, suspensiones o elixires para administra-
20 ción oral e ingestión o soluciones líquidas para uso parente-
ral. La cantidad de ingrediente activo en la dosis variará
generalmente con el tipo de dosis unidad, el tipo de animal
y el peso de este último. Así, cada dosis unidad puede con-
tener aproximadamente de 1 mg a unos 30 g de ingrediente ac-
25 tivo y preferiblemente de unos 25 a unos 5000 mg de ingredien-
te activo en un vehículo farmacéutico.

Las formas sólidas de dosis unidad pueden ser del tipo
convencional. Así, el vehículo sólido puede ser una cápsula
que puede ser del tipo ordinario de gelatina. La cápsula pue-
30 de contener alrededor de 10 % a 90 % en peso de ingrediente



1 activo y de 90 % a 10 % de un vehículo, v.g. rellenos lu-
bricantes e inertes como lactosa, sacarosa, almidón de
maíz y similares. En otra realización, el ingrediente ac-
5 tivo es comprimido con vehículos convencionales, v.g.
aglutinantes como goma arábiga, almidón de maíz o gelati-
na, agentes desintegradores como almidón de maíz, almidón
de patata o ácido alginico y lubricantes como ácido esteá-
rico o estearato magnésico. En otra realización, el ingre-
diente activo se introduce en bolsitas de polvo y se em-
10 plea. Estas dosis unidad sólidas generalmente contienen
alrededor de 5 % a 95 % de ingrediente activo del peso de
la dosis unidad y preferiblemente alrededor de 20 % a 90 %
en peso. La dosis unidad sólida generalmente contiene aire-
dedor de 1 mg a 30 g de ingrediente activo y preferiblemen-
15 te de 25 mg a unos 5000 mg de ingrediente activo.

Como se ha indicado previamente, el vehículo far-
macéutico puede ser un líquido estéril como agua y acei-
tes, con o sin adición de un agente tensoactivo. Como ilus-
trativos de estos aceites podemos mencionar los de origen
20 petrolero, animal, vegetal o sintético, v.g. aceite de ca-
cahuet, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo
y similares. En general, los vehículos líquidos preferi-
dos especialmente para las soluciones inyectables, son el
agua, solución salina, solución acuosa de dextrosa y de
25 azúcares afines y glicoles como propilenglicol o polieti-
lenglicol. Las soluciones inyectables estériles, como solu-
ción salina, v.g. solución salina isotónica, contienen nor-
malmente alrededor de 0,5 % a 25 % y preferiblemente alre-
dedor de 1 a 10 % en peso del ingrediente activo en la com-
30 posición.



374999

1

5

10

15

20

25

30

Como se ha mencionado anteriormente, la administración oral puede realizarse en una suspensión o jarabe adecuados, en los que el ingrediente activo constituye normalmente de 0,5 % a 10 % aproximadamente y de preferencia de 1 % a 5 % aproximadamente en peso. El vehículo farmacéutico en esta composición puede ser un vehículo acuoso como agua aromatizada, un jarabe o un mucílago farmacéutico; también puede contener un agente de suspensión para el control de la viscosidad como alúminosilicato magnésico, carboximetilcelulosa o similares, así como un regulador de pH, un preservativo, etc.

Los ingredientes activos también pueden mezclarse en el alimento del animal o incorporarse al agua de bebida del animal. Para la mayoría de los fines, se utilizará una cantidad de ingrediente activo suficiente para proporcionar alrededor de 0,0001 % a 0,1 % en peso del ingrediente activo, calculado sobre el peso total de la toma de alimento. Preferiblemente se utilizará de 0,001 % a 0,02 % en peso. La selección del alimento particular forma parte de los conocimientos de la técnica y dependerá, naturalmente, del animal, factores económicos, materiales naturales disponibles y naturaleza del efecto deseado.

Los ingredientes activos pueden mezclarse en concentrados de alimentos para animales, adecuados para la preparación y venta a los granjeros o ganaderos para su adición al pienso del animal en la proporción adecuada. Estos concentrados pueden estar constituidos normalmente por alrededor de 0,5 % a 95 % en peso del ingrediente activo mezclado con un sólido finamente dividido, preferiblemente harinas, como las de trigo, maíz, soja y semilla de almidón.

374999⁹ DIO



1 Según el animal receptor, el auxiliar sólido puede ser un cereal molido, carbón activo, tierra de Fuller, conchas de ostras y similares. También pueden utilizarse atapulgita y bentonita finamente divididas.

5 Para uso como aerosoles, los ingredientes activos pueden introducirse en un depósito presurizado para aerosol, junto con un propulsor gaseoso y licuefactado, v.g. diclorodifluormetano, dióxido de carbono, nitrógeno, propano, etc, con los auxiliares habituales como codisolventes y agentes humectantes, como pueda ser necesario o conveniente.

10 Entre otras cosas, los ingredientes activos inducen la formación de interferón cuando las células del huésped son sometidas a tales ingredientes, v.g. contacto de un ingrediente activo con un cultivo de tejido o administración a los animales. Por lo tanto, estos ingredientes activos pueden ser utilizados como agentes antivíricos para la inhibición o prevención de diversas infecciones víricas por administración de este ingrediente a un animal infectado, v.g. un animal de sangre caliente, por ejemplo un mamífero, o a este animal antes de la infección. Ilustrativamente, los compuestos pueden ser administrados para impedir o inhibir las infecciones de: picornavirus, v.g. encefalomiocarditis; mixovirus, v.g. gripe A₀PR₈; arbovirus, v.g. Semliki Forest; y poxvirus, v.g. Vaccinia, IHD. Cuando se administran antes de la infección, es decir profilácticamente, es preferible que la administración se realice entre 0 y 96 horas antes de la infección del animal con el virus patógeno. Cuando se administran terapéuticamente para inhibir la infección, es preferible que la administración se realice al cabo de 1 o 2 días después de la infec-

15

20

25

30

374999

29



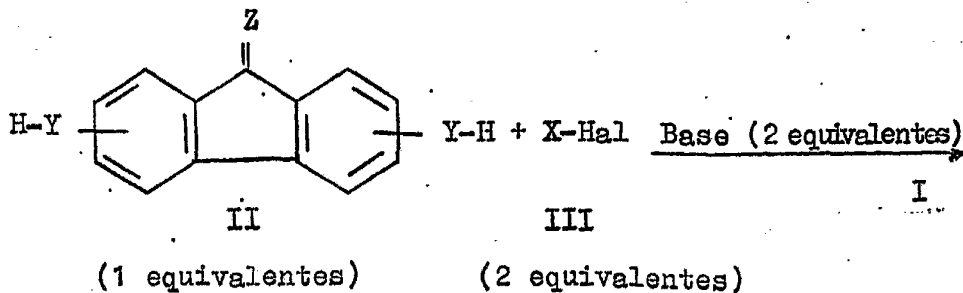
1

ción con el virus patógeno.

Los siguientes esquemas representan métodos que pueden ser utilizados para preparar los compuestos de este invento.

5

ESQUEMA 1

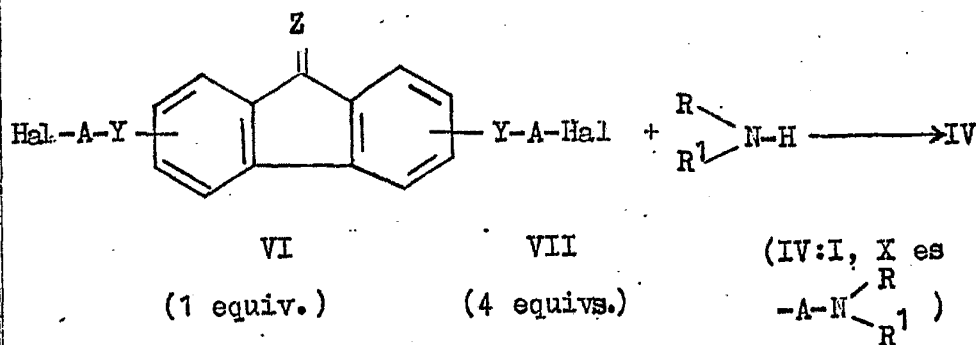


10

Hal-A-Hal (V)
 (2 equivs.)
 Base (2 equivs.)

15

ESQUEMA 2



20

25

En los esquemas de reacción anteriores, X, Y, Z, RR¹N- y A tienen el significado dado anteriormente y cada Hal es cloro, bromo o yodo.

30

Son ejemplos típicos de los materiales de partida que encuentran aplicación en los esquemas de reacción ilustra-

374999

2.9



1 dos anteriormente los difenoles (II, Y=O), tales como:
2,7-dihidroxi fluoren-9-ona [C. Courtot, An. Chim. (Paris),
5 14 5-146 (1930)]; 2,7-dihidroxi fluoreno [K.C. Agrawal, J.
Med. Chem., 10, 99-101 (1967)]; 3,6-dihidroxi fluoren-9-ona
[A. Barker y C.C. Barker, J. Chem. Soc. (Londres), 1954,
870-873]; y 2,5- y 2,6- dihidroxi fluoren-9-onas, que pue-
den ser obtenidas a partir de las correspondientes diamino-
fluorenonas mediante tetrazotación por el procedimiento de
Barker y Barker, loc. cit. Los ditioles típicos (II, Y=S)
10 que pueden ser utilizados en los esquemas de reacción an-
teriores son el fluoren-2,7-ditio [P.C. Datta y D. Mandel,
J. Indian Chem. Soc. 33, 721-723 (1956)] y 2,7-dimercapto-
fluoren-9-ona, que puede ser preparado a partir de 9-oxo-
fluoren-2,7-disulfonilo por reducción con un exceso de
15 ditionito sódico.

Las haloalquilaminas típicas de Fórmula III útiles en
el Esquema 1, son por ejemplo, N,N-diethyl-2-cloroetilamina
y N-(2-cloroetil)piperidina. Los dihaloalcanos (V) típicos
útiles en el Esquema 2 son, por ejemplo, 1-bromo-2-cloroeta-
20 no y 1,6-dibromohexano. Las aminas (VII) útiles en el Es-
quema 2 son aminas primarias, por ejemplo etilamina o ami-
nas secundarias, por ejemplo dimetilamina o aminas tercia-
rias, por ejemplo hexametilentetramina. Son típicos de los
compuestos nitrogenados heterocíclicos halogenados de Fó-
25 mula III útiles en el Esquema 1, por ejemplo, la 3-clorone-
til-1-metilpiperidina.

En los esquemas de reacción anteriores, la "base" uti-
lizada puede ser cualquier base que forme una sal de un fe-
nol, por ejemplo metóxido sódico, hidruro sódico, amida só-
30 dica, hidróxido sódico e hidróxido potásico. Los disolventes

374999² 9



1 utilizados como medio de reacción pueden variar dentro de
una amplia gama de tipos de disolventes y comprenden los hi-
drocarburos aromáticos como benceno, tolueno y xileno; hi-
drocarburos aromáticos halogenados como clorobenceno; di-
5 solventes apróticos como N,N-dimetilformamida, N,N-dimeti-
acetamida y dimetilsulfóxido; alcoholes como etanol e iso-
propanol; cetonas como acetona y butanona; éteres como te-
trahidrofurano y dioxano; agua, o mezclas de estos.

10 En el método de síntesis en el que se utiliza como ba-
se metóxido sódico, amida sódica o hidruro sódico, por
ejemplo, la reacción se efectúa en un medio anhidro, como
tolueno o clorobenceno anhidros. La base (alrededor de 2,5
equivalentes) se agrega a una suspensión de, por ejemplo,
un difenol (II, Y=O) (1 equivalente) en el disolvente an-
15 hidro y la mezcla se calienta para formar el difenóxido.
En el caso de que se emplee metóxido sódico, el metanol for-
mado puede ser separado ventajosamente por destilación azeo-
trópica. El haluro (III o V) (alrededor de 2,5 equivalentes)
se agrega después y la mezcla se calienta a reflujo durante
20 un periodo que puede variar aproximadamente entre 4 y 24 ho-
ras. Los productos (I o VI) se aíslan después por los pro-
cedimientos habituales, aislándose I generalmente en forma
de sales de adición con ácidos dibásicos.

25 En el método en el que se utiliza como base un hidróxi-
do alcalino, por ejemplo hidróxido potásico, pueden emplear
se dos procedimientos diferentes. En uno de ellos, se agre-
ga una solución acuosa concentrada (25-50 %) del hidróxido
alcalino (alrededor de 2,5 equivalentes) a una suspensión
de, por ejemplo, un difenol (II, Y=O) (1 equivalente) en
30 un disolvente aromático adecuado, por ejemplo xileno. Esta



374999

1 mezcla se calienta después a ebullición, siendo conveniente
agitar y el agua se separa por destilación azeotrópica,
siendo un método conveniente recoger el agua en un dispositi-
5 vo como el llamado receptor de destilación Dean-Stark. La
mezcla de reacción, que ahora es esencialmente anhidra, se
trata con el haluro (III o V) (alrededor de 2,5 equivalentes)
en la forma antes descrita. En el otro procedimiento,
la reacción se efectúa en un medio heterogéneo de agua y un
10 hidrocarburo aromático, por ejemplo tolueno, xileno y simi-
lares. Por ejemplo, se suspende un difenol (II, Y≠O). (1 equi-
valente) en el hidrocarburo aromático. A continuación, en el
Esquema 1, se agrega una solución de unos 2,5 equivalentes
de un hidroháluro del haluro de amina (es decir, un hidrohál-
15 luro de III) en el volumen mínimo de agua y, agitando con
eficacia, se añade una solución acuosa concentrada (25-50 %)
del hidróxido alcalino (alrededor de 5 equivalentes). La
mezcla se calienta a reflujo durante un periodo de 6 a 24 ho-
ras aproximadamente y el producto se aísla de la capa de hi-
drocarburo. En el Esquema 2, cuando se utiliza el medio acu-
20 so/hidrocarburo aromático para preparar los compuestos del
tipo VI, que no contienen funciones aminas, la cantidad de
hidróxido alcalino utilizada es solamente un ligero exceso
de 2,0 equivalentes por cada equivalente de difenol o ditíol
(II).

25 En el Esquema 2, la reacción entre el bis(ω -haloalquil)
éter (VI) y la amina (VII) puede efectuarse en diversas con-
diciones. Por ejemplo, el compuesto VI puede calentarse jun-
to con un gran exceso de la amina (VII), sirviendo la amina
en exceso como medio de reacción y como aceptor de hidroha-
30 luro. Este método es especialmente adaptado para la aminas

374999

29 Dic



1 fácilmente asequibles, cuyo exceso puede ser separado fácilmente de la mezcla de reacción, por ejemplo por destilación a presión reducida o por destilación en corriente de vapor. O bien el bis(ω -haloalquil)éter (VI) (1 equivalente) y la
5 amina (VII) (4 equivalentes o más) pueden ser calentados juntos en un disolvente seleccionado entre diferentes tipos, por ejemplo en disolventes aromáticos, como benceno, tolueno, xileno, clorobenceno y similares o alcoholes de bajo peso molecular, como metanol, etanol, alcohol isopropílico y similares o cetonas de bajo peso molecular como
10 acetona, metil-etil-cetona y similares. La reacción entre el compuesto halogenado y la amina es provocada generalmente mediante la adición de yoduro sódico o potásico, utilizándose el yoduro en cantidades catalíticas o estequiométricas.
15 En algunos casos, por ejemplo cuando la amina es cara o escasa, puede ser ventajoso utilizar solamente dos equivalentes de la amina (VII) por cada equivalente del bis(ω -haloalquil)éter (VI), empleándose como aceptor del hidrohalaruro generado un exceso de carbonato sódico o potásico en polvo.
20 En el caso de las aminas volátiles, esta reacción puede efectuarse mejor bajo presión en una bomba o autoclave adecuados.

En general se prefieren los métodos anteriores, representados por los Esquemas 1 y 2, pero no se limitan a la preparación de éteres y tioéteres bibásicos de fluorenona y fluoreno (es decir, I donde Z es O o H₂). El Esquema 1 es el método generalmente preferido para aquellos compuestos en los que X es $-A-N \begin{matrix} R \\ \diagup \\ \diagdown \\ R \end{matrix}$ y A es una cadena alquilénica conteniendo de 2 a 3 átomos de carbono formando una cadena lineal, mientras que el Esquema 2 es el método generalmente
25
30

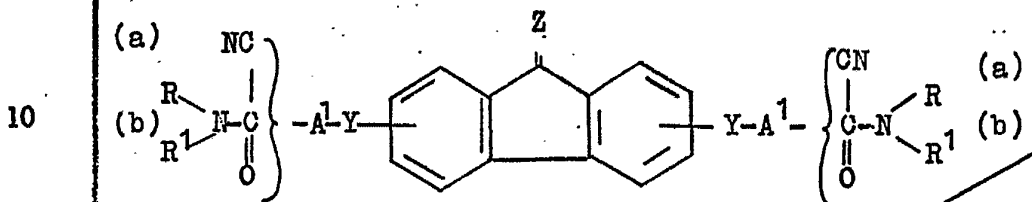


374999

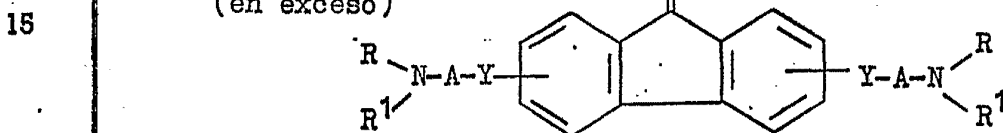
1 preferido para para aquellos compuestos en los X es el des-
crito anteriormente y A contiene más de 3 átomos de carbo-
no formando una cadena lineal.

5 En el Esquema 3 se ilustra una modificación de los
métodos anteriores mediante la cual pueden prepararse los
ésteres y tioésteres bibásicos del tipo IV.

ESQUEMA 3



LiAlH₄
(en exceso)



IV (Z'=H₂ o H,OH; A=A¹CH₂)

20 En este esquema de síntesis, R, R¹, A e Y tienen el
mismo significado dado anteriormente, Z' es H₂ o H,OH y
A¹ es una cadena alquilénica que contiene un grupo metile-
no (CH₂) en la cadena lineal menos que A (es decir,
25 A = A¹CH₂). Los nitrilos (VIIIa) y amidas (VIIIb) interme-
dios se preparan por el método ilustrado, por ejemplo, en el
Esquema 1, en el que las haloalquilaminas (III) son susti-
tuídas por los w-haloalquilnitrilos y amidas apropiados.

30 De acuerdo con el método de preparación ilustrado
en el Esquema 3, los compuestos del tipo IV, en los que R



374999

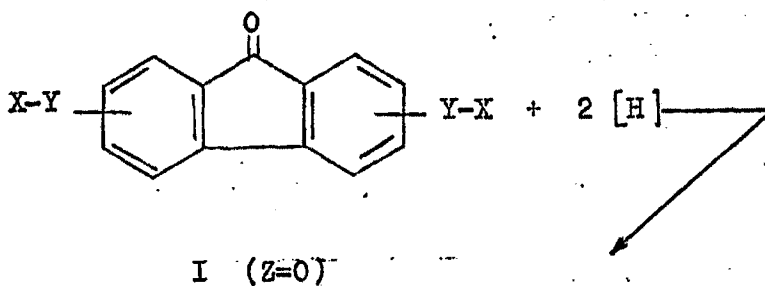
29 D

1 y R¹ son ambos hidrógeno, pueden ser preparados a partir de
 los nitrilos (VIIIa) o de las amidas no sustituidas (VIIIb):
 R = R¹ = H). Mediante este método, los compuestos del tipo
 VIII en los que Z = O pueden dar compuestos del tipo IV en
 5 los que Z = H, OH; es decir, la función carbonilo de las
 fluorenonas puede ser reducida con hidruro de litio y alu-
 minio para dar los fluorenoles correspondientes.

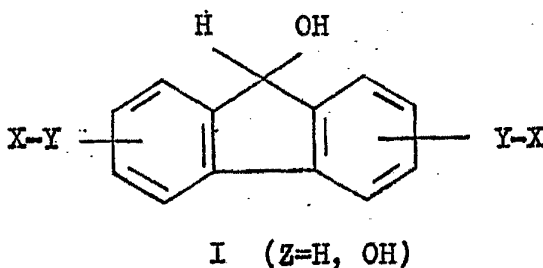
Aunque pueden utilizarse los métodos ilustrados en
 los Esquemas 1, 2 y 3 para preparar éteres y tioéteres bi-
 10 básicos de fluorenol (I, Z = H, OH), estos compuestos se pre-
 paran preferiblemente por reducción de los correspondientes
 compuestos de fluorenona (I, Z = O) como se ilustra en el
 Esquema 4.

ESQUEMA 4

15



20



25

Esta reducción puede efectuarse mediante diferentes
 métodos, tales como reducción catalítica con hidrógeno, por
 ejemplo, a baja presión en presencia de un catalizador de me-
 tal noble como paladio o platino o con catalizador de níquel
 30 Raney W-6 o con hidruros metálicos como borohidruro sódico o

374999 29



1 potásico o hidruro de litio y aluminio.

La reducción catalítica se efectúa preferiblemente con una sal de adición con ácido, como el dihidrocloruro del éter o tioéter bibásico de fluorenona (I, Z = 0) en un disolvente hidroxílico (agua, metanol, etanol, etc) a la temperatura ambiente (20-30°C), con hidrógeno a una presión de 3 a 5 atmósferas, en presencia de un catalizador de metal noble, como paladio en carbón. El color rojo anaranjado, v.g. del éter bibásico de fluorenona, en la solución desaparece cuando la reducción es completa, generalmente al cabo de 1 hora. La reducción con borohidruro se efectúa preferiblemente a la temperatura ambiente (20-30°C) mediante la adición del éter o tioéter bibásico de fluorenona (I, Z = 0) a un exceso del borohidruro, por ejemplo borohidruro sódico, disuelto en agua, metanol acuoso o etanol acuoso, a los que se ha agregado alrededor de 0,2 % de hidróxido sódico. La reducción con hidruro de litio y aluminio se realiza mediante la adición gota a gota de una solución del éter o tioéter bibásico de fluorenona (I, Z = 0) en éter anhidro a una solución de un exceso de hidruro de litio y aluminio en éter anhidro. La reacción es exotérmica y es prácticamente completa en el momento en el que se ha agregado la totalidad de la cetona o al cabo de 1 o 2 horas de reflujo.

Otro método para esta reducción es la reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley, en la que la fluorenona sustituida se disuelve en isopropanol, se agrega un equivalente de isopropóxido de aluminio y la mezcla se destila lentamente para separar la acetona a medida que se forma en la reacción.

Todavía otro método que puede ser empleado es la reducción con metales alcalinos, como sodio, actuando sobre una

374999 29 Dic

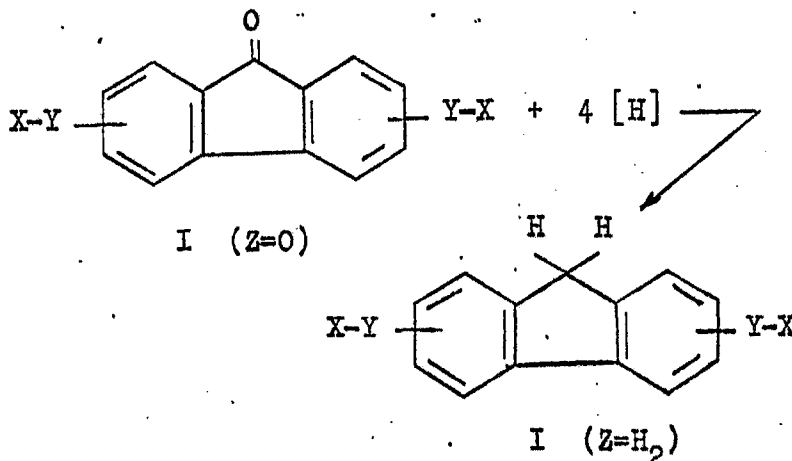


1 solución del éter bibásico de fluorenona en un disolven-
 te prótico como alcohol. Se requieren grandes excesos del
 metal para completar la reducción y el método generalmente
 ofrece pocas ventajas. Otras reducciones con metales, como
 5 cinc e hidróxido sódico, magnesio y metanol o amalgama de
 sodio, también son satisfactorias pero raras veces ofrecen
 ventajas.

En ciertas condiciones, se ha encontrado que un ha-
 luro de alquilmagnesio (reactivo de Grignard) efectúa esta
 10 reducción y se ha incluido en el Ejemplo 7 en el que se de-
 muestra que ocurre esta reacción. Sin embargo, este método
 no constituye una reacción general ya que en condiciones li-
 geramente diferentes tiene lugar la adición normal del reac-
 tivo de Grignard al carbonilo.

15 Aunque los éteres y tioéteres bibásicos de fluoreno
 (I, Z = H₂) se preparan preferiblemente por los métodos
 ilustrados en los Esquemas 1 y 2, también pueden ser prepa-
 rados por reducción de los éteres y tioéteres bibásicos de
 fluorenona correspondientes (I, Z = O), como se ilustra en
 20 el Esquema 5.

ESQUEMA 5





374999

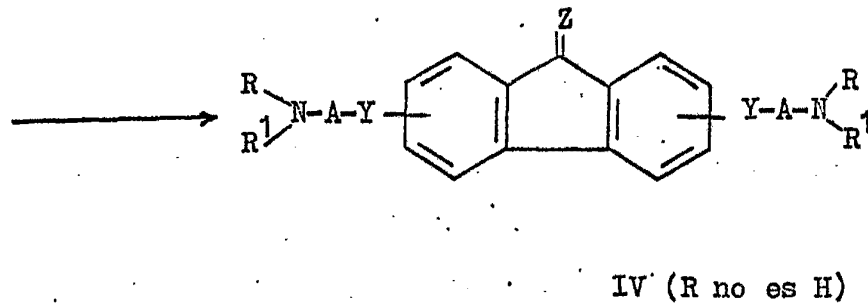
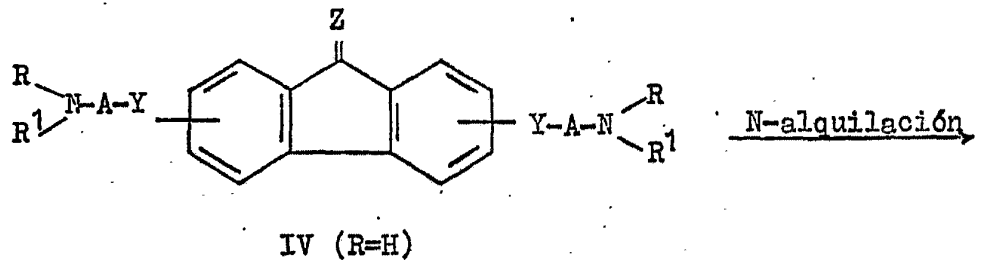
1 Entre los métodos que pueden ser utilizados para
efectuar esta reducción de la función cetona a metileno,
se encuentran, por ejemplo, la reducción catalítica con
5 hidrógeno a presión reducida (3 a 5 atmósferas) en presen-
cia de un catalizador de metal noble, como paladio o plati-
no o con un catalizador de níquel Raney W-6. Este procedi-
miento es similar al método de reducción catalítica descri-
to en el Esquema 4 anterior, a excepción de que en este ca-
so se emplean cantidades mayores de catalizador y la reduc-
10 ción se efectúa a temperaturas más elevadas (50° a 60°C)
y durante un periodo mayor (alrededor de 4 a 8 horas).

 Los éteres y tioéteres bibásicos de fluorenol
(I, Z = H, OH) también pueden ser reducidos a los fluorenos
correspondientes (I, Z = H₂) por métodos similares a los
15 descritos anteriormente para la reducción de las fluoreno-
nas (I, Z = O). Los éteres bibásicos de fluorenol o fluore-
no (I, Z = H₂, OH o H₂; Y = O), pero no los tioéteres, tam-
bién pueden ser oxidados a las fluorenonas correspondientes
(I, Z = O, Y = O). Se ha encontrado que los métodos de oxi-
20 dación útiles para efectuar estas transformaciones son, por
ejemplo, la reacción con una cantidad estequiométrica de
la sal de dicromato. Adicionalmente, los éteres bibásicos
de fluoreno (I, Z = H₂; Y = O) pueden ser oxidados con éxi-
to a las fluorenonas correspondientes (I, Z = O; Y = O) ha-
25 ciendo pasar aire u oxígeno a través de una solución del
fluoreno sustituido en piridina conteniendo una cantidad
catalítica de una base fuerte, como hidróxido de benciltri-
metilamonio.

374999 29



ESQUEMA 6



15

20

En este esquema de síntesis, R^1 , A, Y y Z tienen el significado establecido previamente y con las excepciones observadas en las dos fórmulas anteriores. R tiene también el significado antes dado. Puede utilizarse la N-alquilación de las aminas primarias (IV, $R = R^1 = H$) por el método ilustrado en el Esquema 6 para preparar las aminas secundarias (IV: $R = H$; R^1 no es H) o las aminas terciarias sustituidas simétricamente (IV: $R = R^1$ pero ninguno de ellos es H).

25

30

Un método de N-alquilación para preparar las aminas secundarias (IV: $R = H$; R^1 no es H) es la reacción de las aminas primarias (IV: $R = R^1 = H$) con cantidades estequiométricas de los aldehídos o cetonas apropiados para dar las correspondientes bases de Schiff, que después pueden ser reducidas con un borohidruro o con hidrógeno molecular en presencia de un catalizador, como platino o níquel Raney,

374999

29 D



1 por ejemplo. Otro método de N-alquilación para preparar las
aminas secundarias es la acilación de las aminas primarias
con los haluros de acilo o anhídridos apropiados, seguido
de reducción de las N-acilaminas con hidruro de litio y
5 aluminio. La alquilación reductiva de las aminas primarias
con un exceso de los aldehidos o cetonas apropiados en pre-
sencia de hidrógeno molecular y un catalizador, por ejem-
plo platino o níquel Raney, dará las aminas terciarias si-
métricamente sustituidas (IV: $R = R^1$ pero ninguno de ellos
10 es H). En los métodos citados, en los que se utilizan pro-
cedimientos de reducción, las fluorenonas (IV: $Z = O$) pue-
den ser reducidas a fluorenoles (IV: $Z = H, OH$) y posible-
mente, en los casos de reducción catalítica, a fluorenos
(IV: $Z = H_2$). Como se ha descrito previamente, los éteres
15 bibásicos de fluoreno y fluorenol, pero no los tioéteres,
pueden ser oxidados fácilmente a las correspondientes fluo-
renonas.

La N-alquilación de las aminas primarias con un gran
exceso de los haluros apropiados da las aminas terciarias
20 simétricamente sustituidas (IV: $R = R^1$ pero ninguno de
ellos es H). La N-alquilación de las aminas primarias con
formaldehido y ácido fórmico por el procedimiento de
Eschweiler-Clark da las aminas terciarias del tipo IV en
las que $R = R^1 = CH_3$.

25 La N-alquilación de las aminas secundarias (IV: $R = H$;
 R^1 no es H) por el método ilustrado en el Esquema 6 puede
ser utilizada para preparar las aminas terciarias sustituidas
simétricamente (IV: $R = R^1$ pero ninguno de ellos es H) o las
aminas terciarias sustituidas asimétricamente (IV: R y R^1
30 son diferentes y ninguno de ellos es H).

374999

2901
1



1 La reacción de las aminas secundarias (IV: R = H,
R¹ no es H) con los haluros apropiados es un método de
efectuar la N-alquilación. Otro método útil es la llama-
da alquilación reductiva de las aminas secundarias con
5 los aldehidos o cetonas apropiados en presencia de hidró-
geno molecular y un catalizador, como platino o níquel
Raney, por ejemplo. En este último caso, las fluorenonas
(IV: Z = O) pueden ser reducidas a los correspondientes
fluorenoles (IV: Z = H,OH) o a los correspondientes fluore-
10 nos (IV: Z = H₂), según las condiciones de reacción y el
grado de reducción. Otro método de alquilación útil es el
método en dos etapas en el que las aminas secundarias son
aciladas con los haluros de acilo o anhídridos apropiados
y las N-acilaminas resultantes son reducidas con hidruro
15 de litio y aluminio a las aminas terciarias correspondien-
tes. En este caso, las fluorenonas (IV: Z = O) pueden ser
reducidas a los fluorenoles correspondientes (IV: Z = H,OH).
En los casos en los que se reducen los éteres bibásicos de
fluorenona a éteres bibásicos de fluorenol o de fluoreno,
20 estas formas reducidas pueden ser oxidadas a las fluoreno-
nas por los métodos previamente descritos. La alquilación
de las aminas secundarias con formaldehido y ácido fórmico
por el procedimiento de Eschweiler-Clarke es un método
de preparación de las aminas terciarias del tipo IV en
25 las que R = CH₃.

Las sales de adición con ácido, farmacéuticamente
aceptables, de los compuestos básicos de este invento pue-
den ser las de ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados.
Pueden formarse sales monoácidas o diácidas; también las
30 sales pueden estar hidratadas, por ejemplo monohidratadas

374999



1969

1 o ser esencialmente anhídras. Los ácidos inorgánicos ade-
cuados para preparar la forma salina son, por ejemplo, áci-
dos minerales como los ácidos halohídricos, v.g. ácido clor-
hídrico o bromhídrico o ácido sulfúrico o fósforo. Los áci-
5 dos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácido cítrico, áci-
do maleico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido tartárico,
ácido piruvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido metil-
succínico, ácido dimetilsuccínico, ácido glutárico, ácido
10 α -metilglutárico, ácido β -metilglutárico, ácido itacónico,
ácido citracónico, ácido homocitracónico, ácido fumárico,
ácido málico, ácido aconítico, ácido tricarbálico, ácido
metanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido eto-
ximaleico y similares.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos del invento.

15

EJEMPLO 1

Preparación de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)eto-
xi]fluoren-9-ona

20

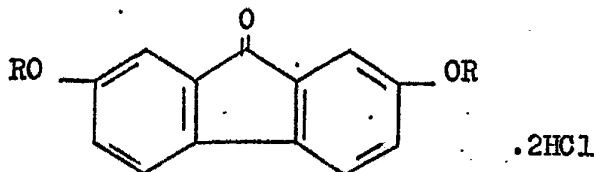
Una solución de cloruro de 2-dietilaminoetilo [obteni-
da a partir de 15,5 g (0,09 moles) de hidrocioruro de clo-
ruro de 2-dietilaminoetilo] en 100 ml de tolueno (secado so-
bre tamiz molecular) se agrega a una mezcla de 6,4 g (0,03
moles) de 2,7-dihidroxifluoren-9-ona y 3,3 g (0,06 moles)
de metóxido sódico en 200 ml de tolueno (secado sobre tamiz
molecular). Esta mezcla se calienta a reflujo con agitación
25 durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla se filtra pa-
ra separar el cloruro sódico precipitado. La solución to-
luénica se lava tres veces con agua y después una vez con
una solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sul-
fato magnésico anhídrico. Esta mezcla se filtra y el filtrado
30 se acidula hasta viraje del rojo Congo con cloro de hidróge-



374999

1 no etéreo. El sólido que precipita se filtra, se recrystaliza en butanona con metanol suficiente para realizar la disolución y el producto se seca a 100°C durante 24 horas, bajo vacío. P.f. 235-237°C, $\lambda_{\text{agua}}^{\text{máx.}}$ 269 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 1600.

5 De forma similar se preparan los siguientes compuestos:



10

Compuesto n ^o	R	p.f. (°C)	$\lambda_{\text{máx.}}$ (m μ) ³	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
2 ¹	CH ₂ CH ₂ N(n-C ₄ H ₉) ₂	165-167	270	1330
3 ¹	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	282-283	270	1640
4 ²	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	256-257	270	1460
5 ¹	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(n-C ₄ H ₉) ₂	176-179	270	1210

15

- 1 EL periodo de reacción inicial fué de 18 horas
 2 EL periodo de reacción inicial fué de 6 horas
 3 En agua

20

EJEMPLO 2

Preparación de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxil]fluoren-9-ona

25

Una mezcla de 63,6 g (0,30 moles) de 2,7-dihidroxi-fluoren-9-ona, 163,0 g (0,95 moles) de hidrocloreto de cloruro de 2-dietilaminoetilo y 132 g (2,0 moles) de hidróxido potásico al 85 % en 900 ml de tolueno y 300 ml de agua, se calienta a reflujo con intensa agitación durante 20 horas. Después de enfriar se separan las capas. La capa de tolueno se lava tres veces con agua y después una vez con solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico

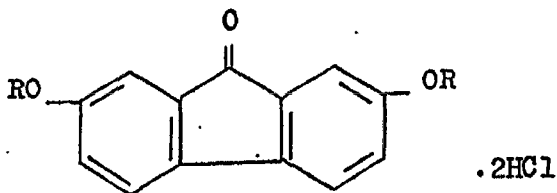
30

374999



1 anhidro. Se filtra la mezcla y el disolvente se separa a
 vacío. El residuo se recoge en alcohol isopropílico y se
 acidula hasta viraje del rojo Congo con cloruro de hidróge-
 5 no etéreo. El sólido que precipita se filtra, se recrista-
 liza en una mezcla de tres partes de alcohol isopropílico
 y una parte de metanol y el producto se seca a 100°C duran-
 te 24 horas bajo vacío. P.f. 232-233°C, $\lambda_{\text{máx.}}^{\text{agua}}$ 269 m μ ,
 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 1620.

De forma similar se preparan los siguientes compuestos:



15

Compues- to nº	R	p.f. (°C)	$\lambda_{\text{máx.}}$ (m μ) ²	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ ²
6 1	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)C ₂ H ₅	245-247	270	1760
7 1	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(n-C ₄ H ₉)	240-243	270	1570
8 1	CH ₂ CH ₂ NCH(CH ₃) ₂	238-239	270	1470
20 9 1	CH ₂ CH ₂ N	275-278 (dec)	270	1640
10 1	CH ₂ CH ₂ N	304-306	269	1540
11 1	CH ₂ CH ₂ N	291-293	269	1490
25 12 1	CH ₂ CH ₂ CH ₂ N	279,5-280,5	270	1370
13 1	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ N(CH ₃) ₂	263-265	270	1560

1 Se utiliza hidróxido sódico en lugar de hidróxido potásico

2 En agua

374999



1969

EJEMPLO 3

Preparación de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dimetilamino)etoxi]fluoren-9-ona

1
5
10
15
20
A. A una mezcla agitada y a reflujo de 21,2 g (0,10 moles) de 2,7-dihidroxi fluoren-9-ona y 43,0 g (0,30 moles) de 1-bromo-2-cloroetano en 400 ml de agua se añade gota a gota, a lo largo de un periodo de 30 minutos, 80 ml (0,20 moles) de solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico. Una vez completada la adición del álcali, la mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 18 horas. Después de enfriar se separa por decantación la capa de agua que sobrenada y el residuo se recoge en etanol. El sólido que se separa se filtra, se lava con etanol y se seca al aire, p.f. 161-174°. El material se disuelve en cloroformo, se lava con solución acuosa el 10 % de hidróxido sódico y después con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se filtra la mezcla, se evapora el disolvente, se recristaliza el residuo en una mezcla de cinco partes de etanol y una parte de cloroformo y el producto se seca al aire. La 2,7-bis(2-cloroetoxi)fluoren-9-ona intermedia funde a 135-139°.

25
30
B. Una mezcla de 4,4 g (0,013 moles), de 2,7-bis(2-cloroetoxi)fluoren-9-ona, 2 g de yoduro potásico y 100 ml de solución acuosa al 40 % de dimetilamina en 50 ml de tetrahidrofurano se calienta con agitación a 122°C, durante 16 horas, en un reactor a presión Parr. El disolvente se separa a vacío y el residuo se recoge en agua. La solución acuosa se alcaliniza con hidróxido sódico al 10 % y se extrae con éter. La solución etérea se lava dos veces con agua y después con solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. La mezcla se filtra y el filtra-

374999



1969

1 do se acidula hasta viraje del rojo Congo con cloruro de hi-
drógeno etéreo. El éter se separa por decantación del aceite
que precipita y el aceite se recristaliza, una vez de buta-
5 nona con suficiente metanol añadido para efectuar la disolu-
ción y dos veces en metanol solo. El producto obtenido se
seca a 100°C bajo vacío. P.f. 278-280°C (desc.) $\lambda_{\text{agua}}^{\text{máx.}}$ 268m μ
E_{1cm}^{1%} 1800.

EJEMPLO 4

Preparación de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dimetilamino)eto-
10 xi]fluoren-9-ona

Una mezcla de 21,2 g (0,10 moles) de 2,7-dihidroxi fluo-
ren-9-ona, 16,0 g (0,296 moles) de metóxido sódico, 250 ml
de clorobenceno y 60 ml de metanol se agita y se calienta
de tal forma que el metanol puede separarse por destilación,
15 hasta que la mezcla de reacción alcanza una temperatura de
130°C.

A continuación se enfría la mezcla por debajo de 100°
y se añaden 32,6 g (0,30 moles) de cloruro de 2-metilamino-
etilo en 71,4 g de clorobenceno. La mezcla se agita y se
20 calienta a reflujo a 130° durante 18 horas y después se en-
fría a la temperatura ambiente aproximadamente. A esta mez-
cla se añaden 300 ml de agua y 40 ml de solución acuosa al
10 % de hidróxido sódico y la mezcla se agita durante 30 mi-
nutos. La capa acuosa superior se separa y se extrae con clo-
25 roformo. Se combinan las fracciones orgánicas, se lavan con
agua y después con solución saturada de cloruro sódico y se
seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se filtra la mezcla
y el disolvente se separa a vacío. El residuo se recoge en
300 ml de metanol y se acidula hasta viraje del rojo Congo
30 con cloruro de hidrógeno alcohólico. El sólido que precipita

374999



1969

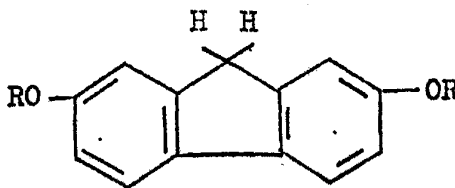
1 se filtra, se recristaliza en metanol y el producto se seca a 100°C durante 24 horas, bajo vacío. P.f. 282-284 °C, $\lambda_{\text{agua}}^{\text{máx}}$ 269, $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 1770.

EJEMPLO 5

5 Preparación de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi]fluoreno

Una solución de cloruro de 2-dietilaminoetilo [obtenida a partir de 12,9 g (0,075 moles) de hidrocloreto de cloruro de 2-dietilaminoetilo] en 100 ml de tolueno (secado sobre tamiz molecular) se agrega a una mezcla de 4,9 g (0,025 moles) de 2,7-dihidroxifluoreno y 2,7 g (0,05 moles) de metóxido sódico en 200 ml de tolueno (secado sobre tamiz molecular). Esta mezcla se calienta a reflujo con agitación durante 3 horas. Después de enfriar, se filtra la mezcla para separar el cloruro sódico precipitado. La solución toluénica se lava 3 veces con agua y después una vez con solución saturada de cloruro sódico y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Esta mezcla se filtra y el filtrado se acidula hasta viraje del rojo Congo con cloruro de hidrógeno etéreo. El sólido que precipita se filtra, se disuelve en butanona con metanol suficiente agregado para efectuar la disolución, se decolora con carbón activo y el producto obtenido se seca a 80°C bajo vacío. P.f. 213-216°C, $\lambda_{\text{agua}}^{\text{máx}}$ 274 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 588.

15 De forma similar, se preparan los siguientes compuestos:



.2 HCl



374099

1	Compues- to n ^o	R	P.f. (°C)	$\lambda_{\text{máx.}}$ (m μ) ²	$E_{1\%}^{1\text{cm}}$	
	16	1	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	217-220	275	535
	17	1	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{n-C}_4\text{H}_9)_2$	170-172	275	444

- 5
- 1 EL periodo de reacción inicial fué de 18 horas
- 2 En agua.

EJEMPLO 6

Preparación de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi]fluoren-9-ol

10 Ejemplo de reducción de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi]fluoren-9-ona (Ejemplo 1) con borohidruro sódico. Se agrega en pequeñas porciones un total de 2,3 g (0,06 moles) de borohidruro sódico a una solución agitada de 9,7 g (0,02 moles) de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi]fluoren-9-ona en 200 ml de metanol, manteniendo la mezcla a 0° durante la adición. La mezcla se deja calentar hasta la temperatura ambiente y el disolvente se separa a vacío. El residuo se recoge en ácido clorhídrico al 10 %, se extrae la mezcla con éter y la solución acuosa ácida se evapora a vacío. El residuo se disuelve en metanol, se enfría a -20°C y la materia inorgánica que precipita se separa por filtración. El filtrado se evapora a vacío, se disuelve en agua el residuo y se alcaliniza con solución acuosa al 10 % de hidróxido sódico. La base libre liberada se extrae con éter, se lava el extracto etéreo con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se filtra la mezcla, se evapora el filtrado, se recoge el residuo en alcohol isopropílico y se acidula hasta viraje del rojo Congo con cloruro de hidrógeno etéreo. El producto precipitado se recoge y recrystaliza

15

20

25

30 3 veces en una mezcla de alcohol isopropílico y metanol.

374999



1 P.f. 192-194°C, $\lambda_{\text{agua}}^{\text{máx.}}$ 284 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 524.

EJEMPLO 7

Preparación de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi]fluoren-9-ol

5 Ejemplo de reducción de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi]fluoren-9-ona (Ejemplo 1) con el reactivo butílico de Grignard. A una solución de bromuro de n-butilmagnesio, preparado en la forma habitual a partir de 19,4 g (0,14 moles) de bromuro de n-butilo, 3,4 g (0,14 átomos-gramo) de torneaduras de magnesio y 650 ml de éter anhidro, se agrega gota a gota una solución de 16,4 g (0,04 moles) de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi]fluoren-9-ona en 600 ml de éter seco, manteniendo la mezcla a suave reflejo durante la adición. La mezcla de reacción se vierte lentamente sobre otra mezcla de

10 hielos, agua y 50 g de cloruro amónico. Se separa la capa etérea, se lava dos veces con agua y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Se evapora el éter, se recoge el residuo en alcohol isopropílico y se acidula hasta viraje del rojo Congo con cloruro de hidrógeno etéreo. El producto precipitado se recoge y recristaliza dos veces en una mezcla de alcohol isopropílico y metanol. P.f. 196-197°C $\lambda_{\text{agua}}^{\text{máx.}}$ 284 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 520.

EJEMPLO 8

Preparación de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi]fluoren-9-ol

25 Ejemplo de reducción catalítica de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi]fluoren-9-ona (Ejemplo 1). En un aparato Parr de hidrogenación a baja presión, se sacude con hidrógeno a una presión inicial de 50 psi (3,5 kg/cm²) aproximadamente, una mezcla de 9,7 g (0,02 moles) de dihidrocloruro de 2,7-

30

374009



1 bis [2-(dietilamino)etoxi]fluoren-9-ona, 2 g de paladio al
10 % en carbón y 200 ml de metanol. La cantidad calculada
de hidrógeno es absorbida al cabo de 30 minutos. El catali-
zador se separa por filtración, se evapora el filtrado a
5 sequedad y el residuo se recristaliza como en el Ejemplo 7
en una mezcla de alcohol isopropílico y metanol. P.f. 195-
197°C $\lambda_{\text{agua}}^{\text{máx.}}$ 284 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 550.

EJEMPLO 9

10 Siguiendo el método del Ejemplo 1, pero sustituyendo
el cloruro de 2-dietilaminoetilo por cantidades equimole-
culares apropiadas de cloruro de 2-dihexilaminoetilo, clo-
ruro de 2-dialilaminoetilo o 3-clorometil-1-metilpiperidina,
pueden prepararse los siguientes compuestos:

15 dihidrocloruro de 2,7-bis [2-(di-n-hexilamino)etoxi] fluoren-
9-ona,
dihidrocloruro de 2,7-bis [2-(dialilamino)etoxi] fluoren-9-ona,
dihidrocloruro de 2,7-bis [(1-metil-3-piperidil)metoxi] fluo-
ren-9-ona.

20 Igualmente, prácticamente por el método del Ejemplo 1,
pero sustituyendo el metóxido sódico por la cantidad equi-
molecular apropiada de amida sódica y calentando la mezcla
de amida sódica y 2,7-dihidroxi fluoren-9-ona en tolueno se-
co hasta que cesa el desprendimiento de amoniaco y agregan-
do después la cantidad equimolecular apropiada de 1-metil-3-
25 cloropiperidina en lugar de cloruro de 2-dietilaminoetilo,
puede prepararse el siguiente compuesto:

dihidrocloruro de 2,7-bis [(1-metil-3-piperidil)oxi] fluoren-
9-ona.

EJEMPLO 10

30 Siguiendo esencialmente el método del Ejemplo 3-B, pe-

374999 29



1 ro sustituyendo la dimetilamina por un exceso de 4 cantidades
equimoleculares como mínimo de etilamina, metilamina o ciclo
propilamina, pueden prepararse los siguientes compuestos:
dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(etilamino)etoxi]fluoren-9-ona
5 dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(butilamino)etoxi]fluoren-9-ona
dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(ciclopropilamino)etoxi]fluoren-
9-ona.

10 Cuando se utilizan aminas primarias en gran exceso en
este método, se observa ocasionalmente que la mezcla de reac-
ción contiene algo de cetimina formada a partir del 9-carbo-
nilo y el exceso de amina. Esta cetimina se hidroliza fácil-
mente si la mezcla de reacción, después de separar el disol-
vente y el exceso de amina a vacío, se calienta durante un
corto período con ácido diluido en un baño de vapor. Después
15 de este tratamiento, la solución se alcaliniza y se trata en
la forma descrita en el Ejemplo 3-B.

Análogamente, puede prepararse 2,7-bis(6-clorohexiloxi)
fluoren-9-ona P.f. 70,5-72,0°C por el método del Ejemplo 3-A
y hacer reaccionar con dietilamina por el método del Ejemplo
20 3-B para dar:
dihidrocloruro de 2,7-bis[6-(dietilamina)hexiloxi]fluoren-9-
ona.

Por un método similar al del Ejemplo 3-B, puede prepa-
rarse la amina primaria, dihidrocloruro de 2,7-bis(2-amino-
25 etoxi)fluoren-9-ona. Se hacen reaccionar algo más de dos equi-
valentes molares de hexamina $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4$, con 2,7-bis(2-cloro-
etoxi)fluoren-9-ona. En esta reacción se utiliza como disol-
vente una mezcla de etanol absoluto y acetona, se añaden
dos equivalentes molares de yoduro potásico y la reacción
30 se efectúa a reflujo durante 18 horas. Después de haber se-



374999

1 parado los disolventes por destilación, el complejo de amonio cuaternario intermedio se descompone calentando a reflujo con un exceso de ácido clorhídrico diluido. El tratamiento posterior se realiza según la técnica descrita en el Ejemplo 3-B.

EJEMPLO 11

Por el método del Ejemplo 2, pero sustituyendo la 2,7-dihidroxi fluoren-9-ona por cantidades equimoleculares apropiadas de 2,5-dihidroxi fluoren-9-ona, 2,6-dihidroxi fluoren-9-ona, 3,6-dihidroxi fluoren-9-ona, 2,7-dimercaptofluoren-9-ona o fluoren-2,7-ditio, pueden prepararse los siguientes compuestos:

dihidrocloruro de 2,5-bis[2-(dietilamino)etoxi] fluoren-9-ona

dihidrocloruro de 2,6-bis[2-(dietilamino)etoxi] fluoren-9-ona

dihidrocloruro de 3,6-bis[2-(dietilamino)etoxi] fluoren-9-ona

dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etiltio] fluoren-9-

ona

dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etiltio] fluoreno.

EJEMPLO 12

20 El dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi] fluoreno, descrito en el Ejemplo 5, también se puede preparar por reducción catalítica de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi] fluoren-9-ona (Ejemplo 1). El procedimiento para esta reducción es muy similar al descrito en el Ejemplo 8, con las excepciones de que se utilizan alrededor de 4 g de paladio al 10 % en carbón por cada 0,02 moles de fluorenona, la temperatura de reacción es de 50°C y el periodo de reacción requerido para la reducción completa a fluoreno es de 3 a 6 horas. La presión inicial de hidrógeno es de 40-50 psi (2,8-3,5 kg/cm²). El metanol se sustituye por agua como

374999⁹



1 disolvente de la reacción. El producto puede ser aislado como en el Ejemplo 8 y recristalizado, como en el Ejemplo 5, en butanona y metanol. P.f. 224-225°C.

EJEMPLO 13

5 Este ejemplo ilustra la actividad antivirica del dihidrocloruro de 2,7-bis[3-(dietilamino)propoxi]fluoren-9-ona.

Se inoculan dos grupos de ratones con una dosis fatal (10 DL₅₀) de encefalomiocarditis. Cada ratón pesa alrededor de 15 g y cada uno de los dos grupos de ratones contiene de 10 a 20 animales. Los ratones de uno de los grupos se tratan profiláctica y terapéuticamente mediante inyecciones subcutáneas de dihidrocloruro de 2,7-bis[3-(dietilamino)propoxi]fluoren-9-ona. Las inyecciones se administran 28, 22 y 4 horas antes de la inoculación con el virus y 2, 20 y 26 horas después de la inoculación. El volumen de cada inyección es de 0,25 ml y contiene el ingrediente activo a una dosis de 50 mg por kg, disuelto en agua estéril que también contiene 0,15 % de hidroxietilcelulosa. Los animales de control reciben una dosis fingida del mismo volumen de vehículo que no contiene el ingrediente activo. Las observaciones realizadas durante un periodo de 10 días demuestran que el grupo tratado de ratones sobrevive durante un tiempo más largo que los controles.

EJEMPLO 14

25 Una composición ilustrativa para inyección parenteral es la siguiente, en la que las cantidades se dan en peso a volumen.

- | | |
|---|--------|
| (a) Dihidrocloruro de 2,7-bis(3-piperidinopropoxi)fluoren-9-ona | 200 mg |
| (b) Cloruro sódico | c.s. |

30



374999 29

1 (c) Agua para inyección hasta 10 ml

La composición se prepara disolviendo el ingrediente activo y cloruro sódico suficiente en agua para inyección para que la solución sea isotónica. La composición puede ser dispensada en una ampolla única conteniendo 200 mg del ingrediente activo para dosis múltiples o en 10 ampollas para dosis simples.

EJEMPLO 15

10 Una composición ilustrativa para cápsulas de gelatina dura es la siguiente:

	<u>Por cápsula</u>
(a) Dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi]fluoren-9-ona	200 mg
(b) Talco	35 mg

15 La formulación se prepara haciendo pasar los polvos secos de (a) y (b) a través de un tamiz de malla fina y mezclándolos bien. Después el polvo se introduce en cápsulas de gelatina dura nº. 0 y se llena con un peso neto de 235 mg por cápsula.

EJEMPLO 16

20 Preparación de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(di-n-propilamino)

etoxi]fluoren-9-ona

Por el método descrito en el Ejemplo 4, una mezcla de 5,3 g (0,025 moles) de 2,7-dihidroxi-fluoren-9-ona, 2,7 g (0,050 moles) de metóxido sódico, 25 ml de metanol y 200 ml de clorobenceno se agita y se calienta para separar el metanol de la mezcla por destilación. Cuando el punto de ebullición del destilado alcanza los 130°, la mezcla se enfría por debajo de 100°C y se añade una solución de cloruro de di-n-propilaminoetilo [obtenida a partir de 21,0 g (0,105 mo-

374999



1 les) de hidrocioruro de cloruro de di-n-propilaminoetilo]
en 100 ml de clorobenceno. La mezcla resultante se calien-
ta a reflujo, con agitación, durante 6 horas. La mezcla se
5. trata en la forma descrita en el Ejemplo 4. La base resi-
dual se disuelve en butanona, mejor que en metanol, y el
dihidrocioruro precipita por adición de cloruro de hidróge-
no alcohólico. El sólido de color rosa se filtra y después
se recristaliza con butanona con metanol suficiente añadido
para efectuar la disolución. El producto recristalizado se
10 filtra y se seca a 100°C, bajo vacío. P.f. 194-197°C;
 $\lambda_{\text{agua}}^{\text{máx.}}$ 270 m μ , $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 1485.

EJEMPLO 17

Por el método de reducción catalítica del Ejemplo 8,
pero sustituyendo el dihidrocioruro de 2,7-bis[2-(dietil-
15 amino)etoxi]fluoren-9-ona por cantidades equimoleculares
apropiadas de dihidrocioruro de 2,7-bis[2-(dimetilamino)eto-
xi]fluoren-9-ona y de dihidrocioruro de 2,7-bis 2-(etilmetil
amino)etoxi fluoren-9-ona, se preparan los siguientes éte-
res bibásicos de fluorenol:
20 dihidrocioruro de 2,7-bis[2-(dimetilamino)etoxi]fluoren-9-
ol, P.f. 264-265°C y
dihidrocioruro de 2,7-bis[2-(etilmetilamino)etoxi]fluoren-
9-ol, P.f. 201-204°C.

EJEMPLO 18

25 . Preparación de dihidrocioruro de 2,7-bis(2-aminoetoxi)fluoreno

A. 2,7-Bis(cianometoxi)fluoreno. Este compuesto puede ser
preparado esencialmente por el método descrito en el Ejemplo
5, pero sustituyendo el cloruro de 2-dietilaminoetilo por
30 una cantidad molar apropiada de cloroacetoniitrilo. Este com

374999



C. 1969

1 puesto, al no ser básico, puede ser aislado directamente de la solución toluénica y purificado por recristalización.

5 B. 2,7-Bis(2-aminoetoxi)fluoreno. Este compuesto puede ser preparado mediante la cuidadosa adición, en pequeñas porciones, de 0,05 moles del 2,7-bis(cianometoxi)fluoreno anterior a una solución de un gran exceso de hidruro de litio y aluminio (0,25 moles) en éter anhidro o en tetrahidrofurano anhidro, después de lo cual la mezcla se calienta a reflujo durante varias horas. Después de cuidadosa descomposición del exceso de hidruro, el 2,7-bis(2-aminoetoxi)fluoreno puede ser aislado de la fracción orgánica y purificado como sal dihidrocloruro.

10

EJEMPLO 19

Preparación de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dimetilamino)-etoxi]fluoreno

15

Este compuesto puede ser preparado calentando cuidadosamente una mezcla de 0,025 moles de dihidrocloruro de 2,7-bis(2-aminoetoxi)fluoreno, 0,05 moles de formiato sódico, 25 g de ácido fórmico al 90 % y 25 ml de una solución al 37 % de formaldehído hasta que cesa el intenso desprendimiento de gases, después de lo cual la mezcla se calienta a reflujo durante unas 12 horas. Después de evaporar la mezcla a sequedad y tratar el residuo con solución diluida de hidróxido sódico, el producto puede ser extraído con éter y después aislado del extracto etéreo seco y purificado en forma de dihidrocloruro.

20

25

EJEMPLO 20

Preparación de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dimetilamino)-etoxi]fluoren-9-ona

30

Además de los métodos descritos en los Ejemplos 3 y 4,

374999



1969

1 este compuesto también puede ser preparado por oxidación de
la base 2,7-bis[2-(dimetilamino)etoxi]fluoreno, anterior (ob-
tenida a partir del dihidrocloruro) con oxígeno molecular,
a la temperatura ambiente, en presencia de hidróxido de ben-
5 ciltrimetilamonio. Por ejemplo, si se hace burbujear oxígeno
a una velocidad de unos 500 ml por minuto a través de una
solución de 0,02 moles de 2,7-bis[2-(dimetilamino)etoxi]fluoreno
en unos 75 ml de piridina anhidra, a la que se han agregado
25 ml de una solución al 40 % de hidróxido de benciltri-
10 metilamonio (exento de metanol) en piridina anhidra, la oxidación
a la fluorenona debe ser completa en unas 3 horas. La
piridina puede separarse en un evaporador rotatorio y el producto
se extrae con éter. Después de lavar la solución etérea a fondo
con agua y secar el extracto, el éter bibásico
15 de fluorenona puede ser aislado y purificado como dihidrocloruro
en la forma descrita en los Ejemplos 3 y 4.

EJEMPLO 21

Preparación de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi]fluoren-9-ona

20 Además de los métodos descritos en los Ejemplos 1 y 2,
este compuesto también puede ser preparado por oxidación de
tres equivalentes molares de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etoxi]fluoren-9-ol
(Ejemplos 6, 7 y 8) con dos equivalentes molares de dicromato sódico,
25 en ácido acético a ebullición. La oxidación debe ser completa en 1 hora aproximadamente,
después de lo cual la mayor parte del ácido acético puede ser separada en un evaporador
rotatorio. Después de tratar el residuo con hidróxido amónico al 18 %, el éter bibásico
de fluorenona puede ser extraído con éter y después
30 aislado y purificado en forma de hidrocloreuro, como se des-

374999



1 escribe en los Ejemplos 1 y 2.

EJEMPLO 22

Preparación de dihidrocloruro de 2,7-bis[2-(dietilamino)etil-
tio]fluoreno

5 Este compuesto puede ser preparado por el método descrito en el Ejemplo 5, pero con la cantidad molar apropiada de fluoren-2,7-ditio1 en lugar de 2,7-dihidroxi1fluoreno.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

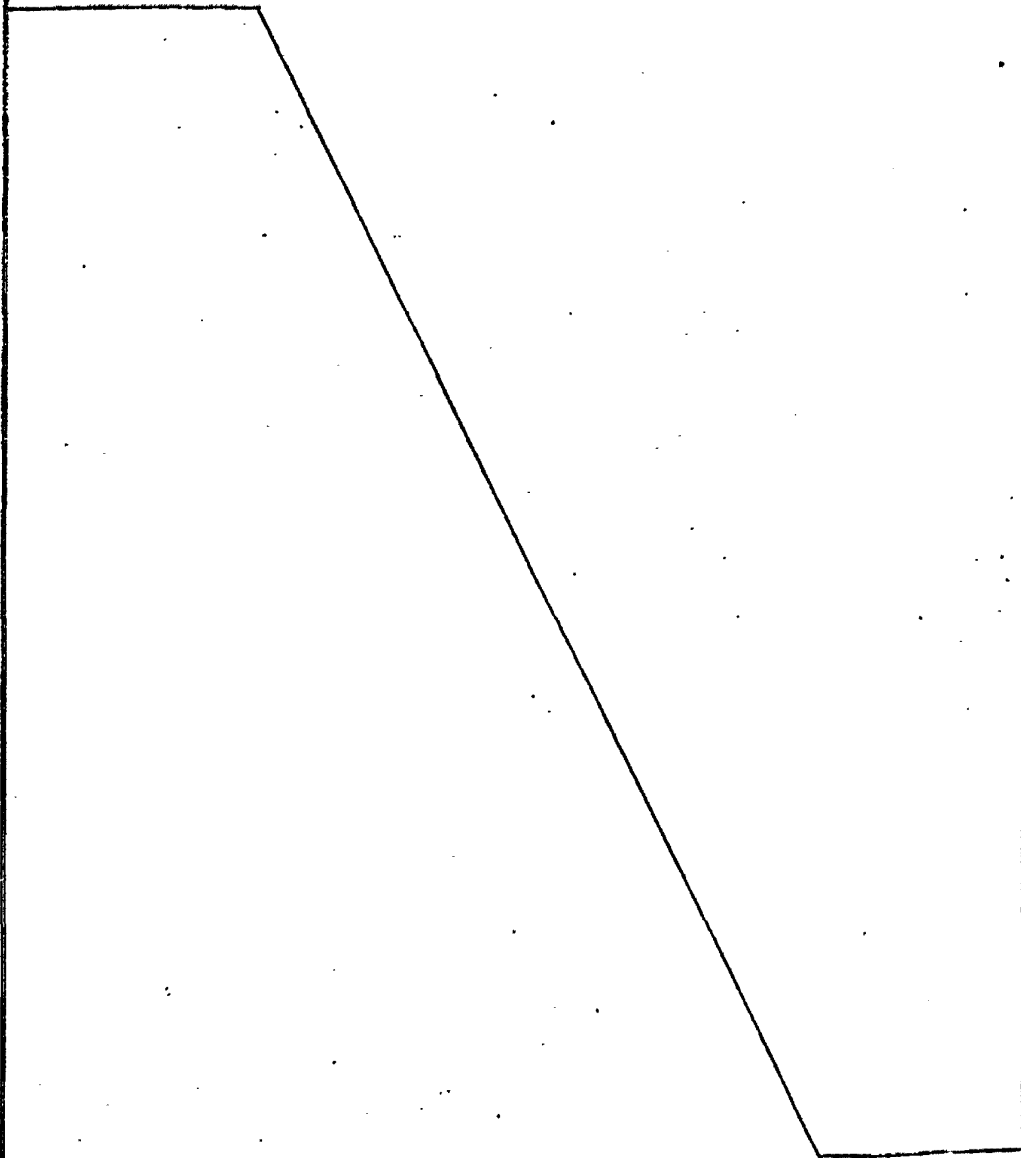
10

15

20

25

30





374999

REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de nuevos éteres y tioete-
res básiicos de fluorenona, fluorenol y fluoreno de Fórmula I
donde: Z es O, H₂ o H, OH; cada Y es oxígeno o azufre y cada X es

5

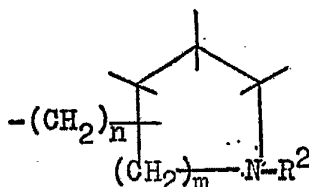
(A) el grupo $-A-N \begin{matrix} R \\ \diagup \\ \diagdown \\ R^1 \end{matrix}$ donde A es alquileno de 2 a unos 8

10

átomos de carbono y separa el nitrógeno amino de Y por
una cadena alquilénica de 2 átomos de carbono como mí-
nimo, R y R¹ representan hidrógeno, alquilo inferior,
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo,
alquenilo de 3 a 6 átomos de carbono conteniendo la in-
saturación vinílica en una posición distinta de la po-
sición 1 del grupo alquenilo o cada serie de R y R¹ jun-
to con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma
un radical pirrolidino, piperidino, N-alquil(inferior)-
piperazino o morfolino; o

15

(B) el grupo



20

donde (n) es un número entero de 0 a 2, (m) es 1 o 2 y
R² es hidrógeno, alquilo inferior o alquenilo de 3 a
6 átomos de carbono conteniendo la insaturación viníli-
ca en una posición distinta de la posición 1 del grupo
alquenilo; o una sal de adición con ácido del mismo,

25

cuyo procedimiento está caracterizado por condensar un com-
puesto de Fórmula II con

(a) un compuesto de Fórmula III,

(b) un compuesto de Fórmula V

30

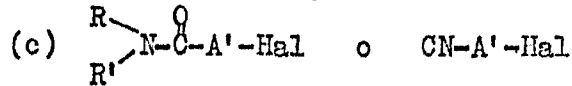
y condensar el compuesto de Fórmula VI obtenido con un com-

374999



DIC. 1969

1 puesto de Fórmula VII o



5 y reducir el compuesto de Fórmula VIII obtenido con hidruro de litio y aluminio para proporcionar el compuesto en el que X es $-\text{A}-\text{N} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array}$, siendo R y R' ambos hidrógeno cuando se utiliza el compuesto CN-A'-Hal y cuando Z es O reducirlo a (H) (OH), donde X, Y, Z, R, R' y A tienen el significado dado anteriormente, A es A'CH₂, Hal es Cl, Br o I y Z' es H₂ o H,OH,

10 y, si se desea, reducir el compuesto obtenido por los métodos (a) o (b) en los que Z es O para obtener el compuesto correspondiente donde Z es (H)(OH) o H₂,

15 y, si se desea, N-alquilar un compuesto obtenido en el que X es $\text{A}-\text{N} \begin{array}{c} \text{R} \\ \diagdown \\ \text{R}' \end{array}$ y por lo menos uno de los radicales R o

R' es hidrógeno, para convertir por lo menos uno de dichos sustituyentes en otro sustituyente distinto de hidrógeno,

20 y, si se desea, oxidar un compuesto obtenido en el que Z es H,OH, o H₂ e Y es oxígeno al correspondiente compuesto donde Z es O,

y, si se desea, convertir una base libre obtenida en una sal de adición con ácido de la misma.

25 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que uno de los grupos -Y-X se encuentra en la posición 2 o 3 del sistema de anillo tricíclico y el grupo -Y-X restante se encuentra en la posición 5, 6 o 7 del sistema de anillo tricíclico.

30 3. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS ESTERES Y TIO-

374999



1969

1 ESTERES BIBASICOS DE FLUORENONA, FLUORENOL Y FLUORENO".

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de cuarenta y cuatro páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 29 Diciembre 1969

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

30