



403127

PATENTE DE INVENCION

Case 100-3513/I

3700/RA/HP.

Int. Cl. <sup>2</sup> C07D

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE  
4-PROPOXI-9-FLUORENONA.

=====

*Solicitante:* SANDOZ A.G., entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza.

=====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos tricíclicos y, más específicamente, compuestos de 4-propoxi-9-fluorenona substituídos.

5

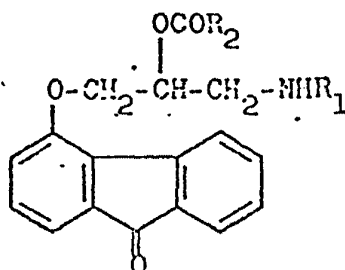
La presente invención proporciona por lo tanto compuestos de fórmula I,

403127

- 2 -



100-3513 / I



I

en donde  $R_1$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alqueno de  
 2 a 8 átomos de carbono; alquino de 2 a 8 átomos de  
 carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono;  
 carbalcoxialquilo, cuyo sustituyente alcoxi contiene  
 5 de 1 a 4 átomos de carbono y cuyo sustituyente alquilo  
 contiene de 1 a 6 átomos de carbono; o fenilalquilo de  
 8 a 12 átomos de carbono, estando separado el fenilo del  
 átomo de nitrógeno por al menos dos átomos de carbono; y  
  
 $R_2$  es alquilo de 1 a 17 átomos de carbono; alquilo de 1 a 17  
 10 átomos de carbono, sustituido por flúor, bromo o cloro;  
 cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo  
 de 3 a 6 átomos de carbono, sustituido por alquilo de  
 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; fenilo sustituido  
 por flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi; un hetero-  
 15 ciclo de 5 ó 6 miembros, conteniendo un heteroátomo de  
 la serie oxígeno, nitrógeno o azufre; fenilalquilo de  
 7 a 12 átomos de carbono; carbalcoxialquilo, cuyo sub-  
 stituyente alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono y  
 cuyo sustituyente alquilo contiene de 1 a 6 átomos de  
 20 carbono; o estirilo.

403127

- 3 -



100-3513/I

Los compuestos de fórmula I pueden existir ya sea en forma de base libre o de sal de adición de ácido.

Cuando  $R_1$  es alquilo, alquenilo o alquinilo, entonces preferentemente es ramificado, especialmente en el átomo de carbono  $\alpha$ . Ejemplos representativos son: isopropilo, butilo sec., butilo terc., 3-pentilo, 1,1-dimetilalilo y 1,1-dimetil-2-propinilo.

Cuando  $R_2$  es alquilo, éste preferentemente es de 1 a 12 átomos de carbono.

Cuando  $R_2$  es cicloalquilo substituído por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el substituyente alquilo preferido es metilo. El cicloalquilo preferentemente es monoalquilado en la posición 1. Un ejemplo representativo es 1-metilciclohexilo.

Cuando  $R_1$  o  $R_2$  es carbalcoxialquilo, entonces ejemplos del substituyente alcoxi del mismo son: metoxi y etoxi. Cuando  $R_1$  es carbalcoxialquilo, los ejemplos preferidos son los substituyentes 1-metil-1-(alcoxicarbonilo inferior)etilo. Un ejemplo representativo cuando  $R_2$  es carbalcoxialquilo es etoxicarbonilmetilo.

Cuando  $R_1$  es fenilalquilo, son ejemplos representativos del mismo: 3-fenilpropilo y 1,1-dimetil-3-fenilpropilo.

Cuando  $R_2$  es alquilo halogenado, éste preferentemente es alquilo mono-, di- o trisubstituído por cloro o bromo.

Cuando  $R_2$  es un heterociclo de 5 ó 6 miembros, conteniendo un heteroátomo de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, entonces ejemplos representativos del mismo son: tienilo, furilo, piridilo o tetrahidropiranió.

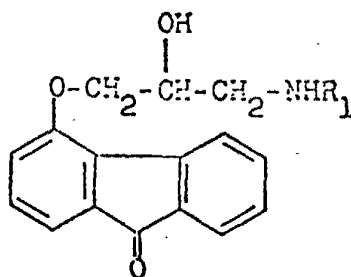


Cuando  $R_2$  es fenilalquilo, un ejemplo representativo del mismo es bencilo.

Un grupo preferido de los compuestos de fórmula I es aquel en donde

- 5  $R_1$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono o alquínilo de 2 a 8 átomos de carbono,
- y  $R_2$  es alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, alquilo clorado de 1 a 12 átomos de carbono, ciclohexilo, o ciclohexilo sustituido en la posición 1 por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,
- 10 particularmente el grupo de compuestos de fórmula I, en donde  $R_1$  es alquilo de 3 a 5 átomos de carbono, ramificado en el átomo de carbono  $\alpha$ , o alquínilo de 3 a 5 átomos de carbono, ramificado en los átomos de carbono  $\alpha$  y  $\beta\gamma$  no saturado,
- 15 y  $R_2$  es alquilo de 1 a 12 átomos de carbono, alquilo clorado de 1 a 12 átomos de carbono, ciclohexilo o 1-metilciclohexilo.

La presente invención proporciona además un procedimiento para la producción de un compuesto de fórmula I, caracterizado porque se acila un compuesto de fórmula II,



II

en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado.





- 6-403127

100-3513 /I

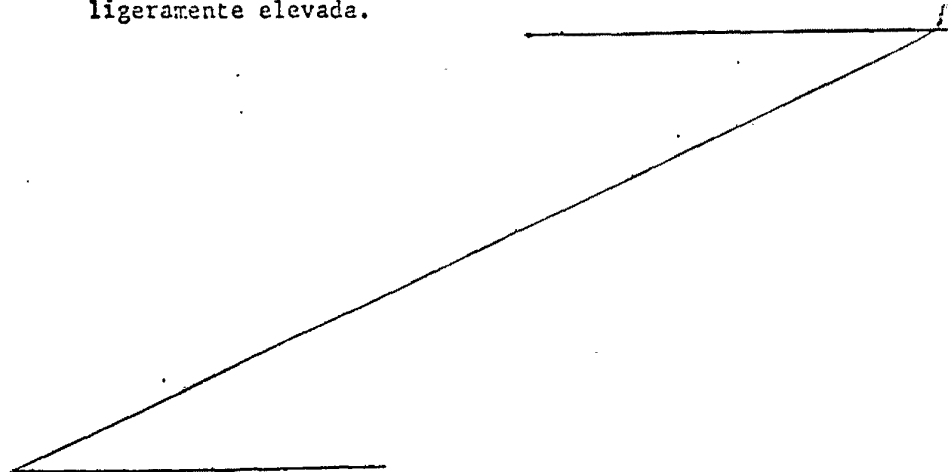
disolvente orgánico inerte no mezclable con agua, p.ej. acetato de etilo, un éter de cadena abierta o cíclico, tal como éter dietílico, o un hidrocarburo alifático clorado, tal como cloruro de metileno.

5 Deberá apreciarse que la elaboración posterior deberá efectuarse con algún cuidado con el fin de evitar la disociación del grupo éster.

10 La adición de  $R_2COOH$  puede omitirse cuando el compuesto de fórmula II es usado en la forma de una sal con un ácido mineral adecuado, p.ej. ácido clorhídrico. El riesgo de una N-acilación puede excluirse mediante la protonización del grupo amino de la cadena lateral aminopropoxi; sin embargo, la protonización no es esencial, especialmente cuando  $R_1$  está ligada al átomo de nitrógeno mediante un átomo de hidrocarburo terciario.

15 Cuando la reacción se efectúa, p.ej., en presencia de cloruro de hidrógeno, entonces el compuesto de fórmula I cristaliza en forma de clorhidrato, y no es necesario efectuar una elaboración posterior de la mezcla de la reacción.

20 Naturalmente que la acilación también puede efectuarse con un haluro de ácido. En este caso la reacción se efectúa preferentemente a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada.





403127

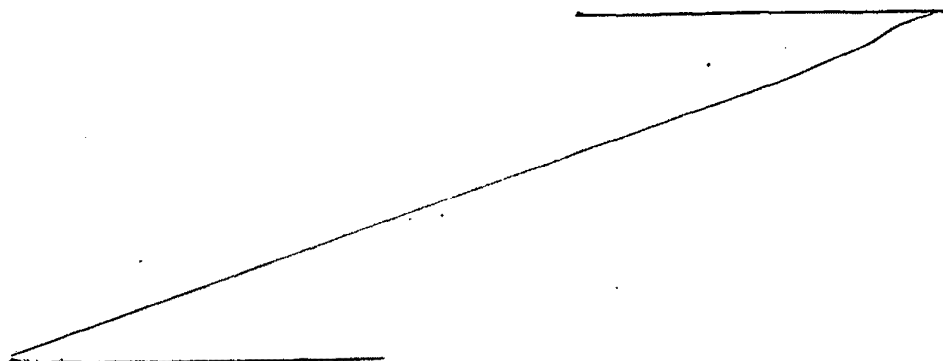
Los compuestos de fórmula II son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos mediante reacción de 4-epoxipropoxi-9-fluorenona con las aminas correspondientes.

5 En cuanto no se describa particularmente la producción de los materiales iniciales, éstos son conocidos o pueden producirse de acuerdo con procedimientos conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula I no han sido descritos hasta ahora en la literatura. Estos compuestos exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes en animales de ensayo, de modo que su uso  
10 está indicado como medicamentos.

En el atrio del conejillo de indias, latiendo espontáneamente, los compuestos exhiben una inhibición del efecto inotrópico positivo de la adrenalina a una concentración de 0,02 a 10 mg/litro.  
15 En el experimento de infusión en el gato narcotizado a una dosis cumulativa eficaz de 0,1 a 3 mg/kg de peso del cuerpo del animal, los compuestos conducen a una inhibición de la taquicardia e hipotensión causadas por el isoproterenol [ 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol ] .

20 Por lo tanto, los compuestos ejercen un efecto bloqueador sobre los receptores  $\beta$  adrenérgicos. Además, dicho efecto bloqueador es de larga duración, como lo demuestran los ensayos en el perro despierto y anestesiado.





5 Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado inter alia en la profilaxis y terapia de enfermedades coronarias, particularmente en el tratamiento de Angina pectoris, el síndrome hiper-cinético del corazón y las condiciones que resultan de una aorto-estenosis subvalvular por hipertrofia muscular.

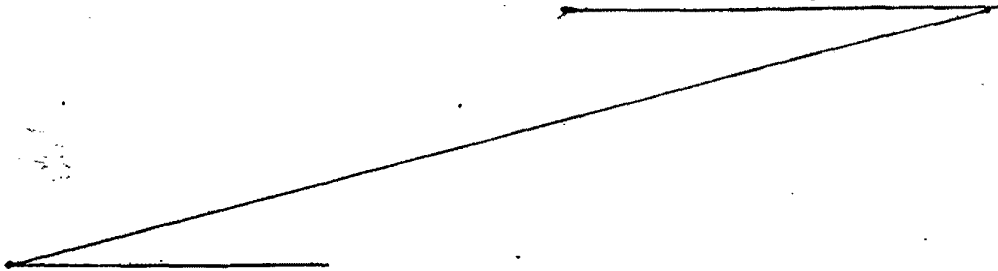
Los ensayos arriba mencionados también indican un efecto antiarrítmico y, por consecuencia, el uso de los compuestos también está indicado en el tratamiento de desórdenes del ritmo cardíaco.

10 Para los usos arriba mencionados las dosis que se empleen variarán naturalmente dependiendo del compuesto usado, del modo de aplicación y de la condición que se va a tratar. Sin embargo, una dosificación diaria indicada para aplicación oral de un compuesto de fórmula I es entre 10 y 500 mg, aparte de diluyentes o soportes líquidos o sólidos que puedan aplicarse en una dosis única, o, en  
15 caso necesario, como una dosis dividida de entre 5 y 250 mg del compuestos dos veces por día.

Los compuestos de fórmula I pueden emplearse por sí mismos como medicamentos o en la forma de composiciones farmacéuticas apropiadas que contienen diluyentes o soportes farmacéuticos. Una forma adecuada de composición para la aplicación  
20 oral es una tableta.

Los compuestos preferidos de fórmula I son:

4-(3-butilamino terc.-2-ciclohexil-carboniloxipropoxi)-9-fluorenona, 4-(3-butilamino terc.-2-pivaloiloxipropoxi)-9-  
25 fluorenona, 4-(3-butilamino terc.-2-cloroacetoxipropoxi)-9-



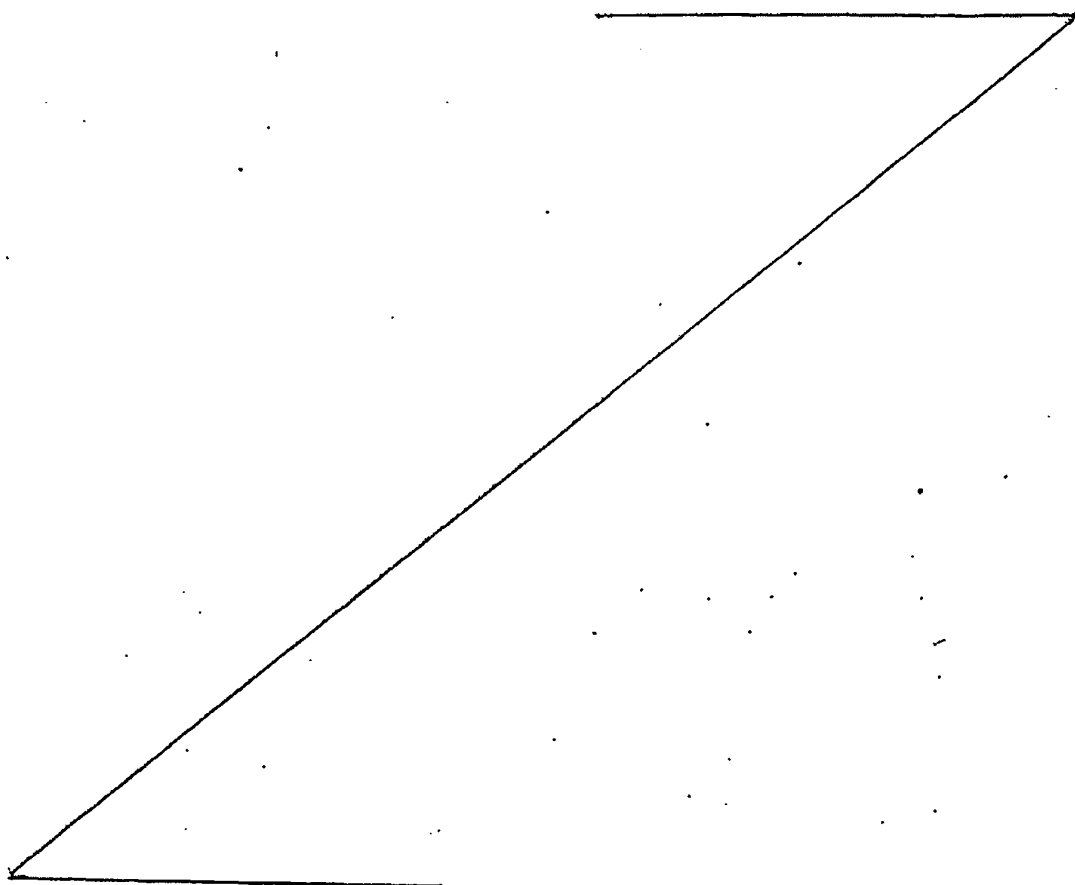


fluorenona, 4-(3-butilamino terc.-2-caprinoiloxipropoxi)-9-  
fluorenona y 4-(2-cloroacetoxi-3-isopropilaminopropoxi)-9-  
fluorenona.

5 Las formas de base libre y de sal de adición de ácido  
de los compuestos de fórmula I exhiben el mismo tipo de actividad.  
Los siguientes son ejemplos de formas adecuadas de sal de adición  
de ácido: las formas de clorhidrato, hidrogenoxalato e hidrogen-  
maleato.

10 Los Ejemplos de la presente invención, en  
los que todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado,  
se describirán a continuación más detalladamente.

Quando se hace referencia al disolvente bencina, ésta es  
bencina de petróleo (también conocida comúnmente como éter de  
petróleo) con un punto de ebullición entre 100 y 120°C.



403127



EJEMPLO 1: 4-(2-Acetoxi-3-butilamino terc.-propoxi)-9-fluorenona  
(forma de hidrogenmaleato)

6,5 g de 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxipropoxi)-9-fluorenona se disuelven en 12 g de ácido acético glacial, y después  
5 de la adición de 2,14 g de anhídrido acético, se deja reposar la solución a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución se vierte sobre hielo y se alcaliniza con una solución acuosa de amoníaco al 10 %, se extrae con cloruro de metileno, los extractos se secan sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se evapora a  
10 presión reducida. El compuesto resultante se convierte en su hidrogenmaleato y se recristaliza de etanol/acetona. Prismas con un P.F. de 167-169°.

EJEMPLO 2: 4-(3-Butilamino. terc.-2-heptanoiloxipropoxi)-9-fluorenona  
(forma de clorhidrato)

15 3,62 g de clorhidrato de 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxipropoxi)-9-fluorenona se agitan con 30 g de cloruro de ácido enántico, a temperatura ambiente durante 18 horas. El clorhidrato del compuesto del título cristaliza de la solución resultante. Se filtra, y el producto bruto se recristaliza de  
20 cloruro de metileno. P.F. 169-171°.

EJEMPLO 3: 4-[3-Butilamino terc.-2-(4-clorobutiriloxi)propoxi]-9-fluorenona (forma de hidrogenoxalato)

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usa ácido 4-clorobutírico y anhídrido de  
25 ácido 4-clorobutírico en lugar de ácido acético glacial y



403127

anhídrido acético, y el hidrogenoxalato del compuesto del título, con un P.F. de 193-195°, se obtiene mediante recristalización de etanol/acetato de etilo.

5

EJEMPLO 4: 4-(2-Benzoiloxi-3-butilamino terc.-propoxi)-9-fluorenona (forma de hidrogenmaleato)

10

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usa ácido benzoico y anhídrido de ácido benzoico en lugar de ácido acético glacial y anhídrido acético, con lo cual se obtiene el hidrogenmaleato del compuesto del título con un P.F. de 212-214° (de metanol).

15

EJEMPLO 5: 4-(3-Butilamino terc.-2-ciclohexilcarboniloxipropoxi)-9-fluorenona (forma de hidrogenmaleato)

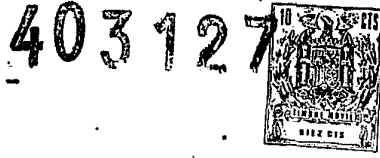
El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usa ácido ciclohexanocarboxílico y anhídrido de ácido ciclohexanocarboxílico en lugar de ácido acético glacial y anhídrido acético, con lo cual se obtiene el hidrogenmaleato del compuesto del título con un P.F. de 206-208° (de acetato de etilo).

20

EJEMPLO 6: 4-(3-Butilamino terc.-2-pivaloiloxipropoxi)-9-fluorenona (forma de clorhidrato)

25

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usa ácido píválico y anhídrido de ácido píválico en lugar de ácido acético glacial y anhídrido acético, con lo cual se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 84-87° mediante recristalización de benceno/bencina. El clorhidrato



correspondiente tiene un P.F. de 228-231° (de etanol/acetato de etilo).

EJEMPLO 7: 4-[3-Butilamino terc.-2-(2,2-dimetilbutiriloxi)propoxi]-9-fluorenona (forma de hidrogenoxalato)

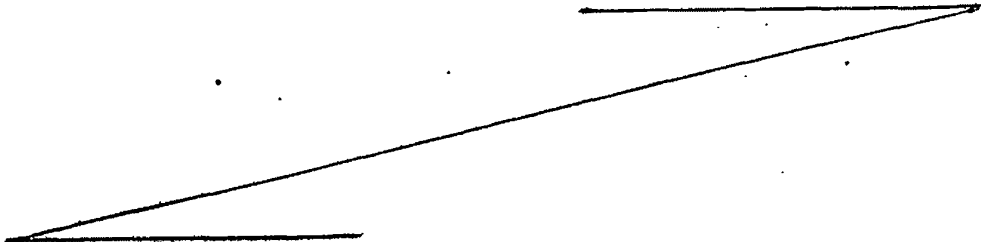
5 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 1, excepto que se usa ácido 2,2-dimetilbutírico y anhídrido de ácido 2,2-dimetilbutírico en lugar de ácido acético glacial y anhídrido acético, con lo cual se obtiene el hidrogenoxalato del compuesto del título con un P.F. de 159-162° (de etanol).  
10 El oxalato del compuesto del título tiene un P.F. de 208-209° (de etanol).

EJEMPLO 8: 4-(3-Butilamino terc.-2-cloroacetoxipropoxi)-9-fluorenona (forma de clorhidrato)

15 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 2, excepto que se usa cloruro de ácido cloroacético en lugar de cloruro de ácido enántico, con lo cual se obtiene el clorhidrato del compuesto del título con un P.F. de 204-207° (de acetato de etilo).

EJEMPLO 9: 4-(3-Butilamino terc.-2-dicloroacetoxipropoxi)-9-fluorenona (forma de clorhidrato)

20 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 2, excepto que se usa cloruro de ácido dicloroacético en lugar de cloruro de ácido enántico, con lo cual se obtiene el clorhidrato del compuesto del título con un P.F. de 218-220°  
25 (de cloruro de metileno/acetato de etilo).





- 13 - 403127

100-3513/I

EJEMPLO 10: 4-(3-Butilamino terc.-2-caprinoiloxipropoxi)-  
9-fluoranona (forma de clorhidrato)

5 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 2, excepto que se usa cloruro de ácido cáprico en lugar de  
cloruro de ácido enántico, con lo cual se obtiene el clorhidrato del  
compuesto del título con un P.F. de 115-118° (de cloruro de metileno/  
éter).

EJEMPLO 11: 4-(3-Butilamino terc.-2-estearoiloxipropoxi)-  
9-fluorenona (forma de hidrogenoxalato)

10 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 2, excepto que se usa cloruro de ácido esteárico en lugar  
de cloruro de ácido enántico, con lo cual se obtiene el hidrogen-  
oxalato del compuesto del título con un P.F. de 127-129°, mediante  
recristalización de etanol/acetato de etilo.

15 EJEMPLO 12: 4-(2-Cloroacetoxi-3-isopropilaminopropoxi)-  
9-fluorenona (forma de clorhidrato)

20 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 2, y el compuesto del título se obtiene mediante tratamiento  
de 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)-9-fluorenona con  
cloruro de cloroacetilo; el clorhidrato del compuesto del título  
tiene un P.F. de 210-214° (de metanol/acetato de etilo).

EJEMPLO 13: 4-(3-Butilamino terc.-2-pivaloiloxipropoxi)-  
9-fluorenona (forma de clorhidrato)

25 3,25 g de 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxipropoxi)-9-  
fluorenona se dejan reposar a temperatura ambiente con 15 cc de



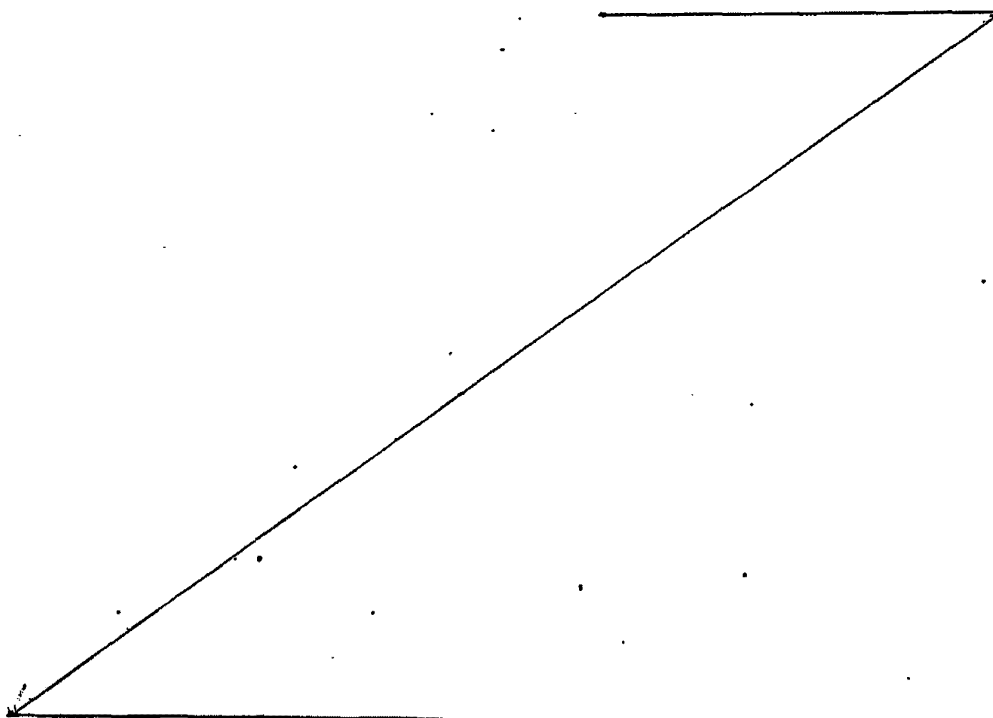
403127

anhídrido de ácido pivalico durante 15 horas, y la elaboración posterior se efectúa luego en la forma descrita en el Ejemplo 1. El compuesto del título tiene un P.F. de 84-87° después de la recristalización de benceno/bencina, y el clorhidrato correspondiente tiene un P.F. de 228-231° (de etanol/acetato de etilo).

EJEMPLO 14: 4-[3-(3-Pentilamino)-2-pivaloiloxipropoxi]-9-fluorenona (forma de hidrogenmaleato)

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante tratamiento de 4-[2-hidroxi-3-(3-pentilamino)propoxi]-9-fluorenona con ácido pivalico y anhídrido de ácido pivalico; el hidrogenmaleato del compuesto del título tiene un P.F. de 155-157° (de etanol).

Los compuestos de fórmula I, en donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados abajo indicados, pueden prepararse en forma análoga a la descrita en cualquiera de los Ejemplos precedentes mediante el empleo de cantidades estequiométricas de los materiales iniciales apropiados, a saber:

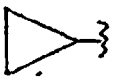

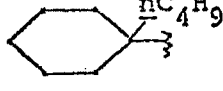
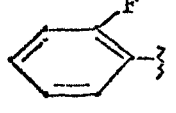




403127

	R <sub>1</sub>		R <sub>2</sub>
a)	CH <sub>3</sub> -	.....	
b)	oct-1-in-3-ilo	.....	CH <sub>3</sub> -
c)		.....	
d)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2-\text{C} \\   \\ \text{O} \text{ nC}_4\text{H}_9 \end{array}$	.....	
e)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}_6\text{H}_6-\text{C} \\   \\ \text{OCH}_3 \end{array}$	.....	
f)		.....	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}_6\text{H}_{12}-\text{C} \\   \\ \text{OCH}_3 \end{array}$
g)		.....	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2-\text{C} \\   \\ \text{O} \text{ nC}_4\text{H}_9 \end{array}$



	R <sub>1</sub>		R <sub>2</sub>
h)	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>		CFH <sub>2</sub> ·C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> <sup>-</sup>
i)	Octan-3-ilo	.....	CHF <sub>2</sub> <sup>-</sup>
j)	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> <sup>-</sup>	.....	
k)	CH <sub>3</sub> <sup>-</sup>	.....	
l)	oct-1-en-2-ilo	.....	
m)	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>-</sup>	.....	

EJEMPLO 15: 4-[3-Butilamino terc.-2-(2-bromo-2-metilpropioniloxi) propoxil]-9-fluorenona (forma de oxalato)

3,61 g de clorhidrato de 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxi-  
 5 propoxi)-9-fluorenona se agitan a temperatura ambiente con  
 30 cc de bromuro de ácido α-bromoisobutírico durante 15 horas. El  
 producto cristalino precipitado se separa mediante filtración, se  
 disuelve en agua, y la solución se alcaliniza con una solución de  
 amoníaco al 10 % en presencia de cloruro de metileno, mientras se  
 10 enfría con hielo. La fase de cloruro de metileno se seca sobre  
 sulfato de magnesio, se concentra mediante evaporación a presión  
 reducida, y el compuesto del título se convierte en su oxalato  
 con un P.F. de 193-196° (cristaliza de etanol/acetato de etilo).

403127



- 17 -

100-3513/I

EJEMPLO 16: 4-[3-Butilamino terc.-2-(2-clorobenzoilo)propoxi]  
9-fluorenona (forma de clorhidrato)

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 15, excepto que se usa cloruro de 2-clorobenzoilo en lugar  
5 de bromuro de ácido  $\alpha$ -bromoisobutírico, y se agita a 100° durante  
1 hora y media. El clorhidrato del compuesto del título precipita  
y es recristalizado directamente de etanol. P.F. 209-211° (diusas).

EJEMPLO 17: 4-[3-Butilamino terc.-2-(4-toluoilo)propoxi]-  
9-fluorenona (forma de clorhidrato)

10 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 15, excepto que se usa cloruro de 4-toluoilo en lugar de  
bromuro de ácido  $\alpha$ -bromoisobutírico, y la mezcla se deja reaccionar  
a 100° durante 1 hora. El clorhidrato del compuesto del título  
cristaliza de etanol. P.F. 225-228° (agujas).

15 EJEMPLO 18: 4-[3-Butilamino terc.-2-(3-metoxibenzoilo)propoxi]  
9-fluorenona (forma de clorhidrato)

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 15, excepto que se usa cloruro de 3-metoxibenzoilo en  
lugar de bromuro de ácido  $\alpha$ -bromoisobutírico, y la mezcla se deja  
20 reaccionar a 100° durante 5 horas. El clorhidrato del compuesto del  
título cristaliza de etanol. P.F. 203-206°.

EJEMPLO 19: 4-(3-Ciclohexilamino-2-pivaloilo)propoxi-9-fluorenona  
(forma de base libre)

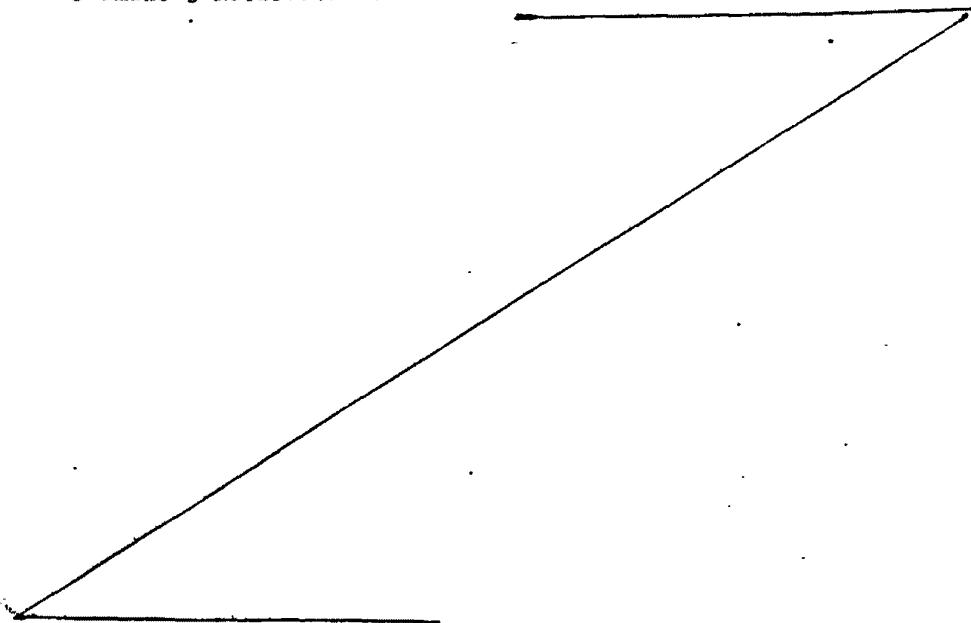
25 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 15, excepto que se usa cloruro de ácido pivalico en lugar



bromuro de  
de/ácido  $\alpha$ -bromoisobutírico, y la mezcla se deja reaccionar a 65°  
durante 15 horas. El compuesto del título cristaliza como base de  
éter/éter de petróleo en drusas de agujas con un P.F. de 97-98°.

EJEMPLO 20: 4-[3-(2-Metil-3-butin-2-ilamino)-2-pivaloiloxipropoxi]-  
5 9-fluorenona (forma de base libre)

2,8 g de 4-[3-(2-metil-3-butin-2-ilamino)-2-hidroxi-  
propoxi]-9-fluorenona se agitan en 15 g de ácido piválico con  
1,64 g de anhídrido de ácido piválico, a temperatura ambiente  
10 durante 16 horas. La mezcla se vierte sobre hielo y se alcaliniza  
con una solución acuosa de amoníaco al 10 %, se extrae con éter,  
los extractos se secan sobre sulfato de magnesio, y el disolvente  
se evapora a presión reducida. El compuesto del título resultante  
cristaliza de acetato de etilo/bencina en placas con un P.F. de  
15 102-104°. La 4-[3-(2-metil-3-butin-2-ilamino)-2-hidroxipropoxi]-  
9-fluorenona, con un P.F. de 159-161° (de metanol), se obtuvo  
mediante reacción de 4-(2,3-epoxipropoxi)-9-fluorenona con  
3-amino-3-metilbutino.



403127



EJEMPLO 21: 4-(3-Butilamino terc.-2-fenilacetoxipropoxi)-  
9-fluorenona (forma de clorhidrato)

3,0 g de clorhidrato de 4-(3-butilamino terc.-2-  
hidroxipropoxi)-9-fluorenona se agitan con 50 cc de cloruro de fenil-  
5 acetilo, a temperatura ambiente durante 18 horas. El exceso de  
cloruro de fenilacetilo se separa mediante destilación a presión  
reducida, con lo cual se obtiene el clorhidrato del compuesto del  
título, el que se recrystaliza de acetato de etilo con una pequeña  
cantidad de etanol. Prismas con un P.F. de 191-193°.

10 EJEMPLO 22: 4-(3-Butilamino terc.-2-cinnamoiloxipropoxi)-  
9-fluorenona (forma de hidrogenmaleato)

3,3 g de cloruro de ácido cinnámico se disuelven en  
2 cc de cloroformo, y la solución se agita con 3,6 g de clorhidrato  
de 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxipropoxi)-9-fluorenona, a tempera-  
15 tura ambiente durante 15 horas. La solución de la reacción se diluye  
a continuación con 150 cc de agua, se agita durante 3 horas y luego  
se alcaliniza con una solución de amoníaco al 10 %, y se extrae con  
cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno se seca sobre  
sulfato de magnesio y se concentra mediante evaporación a presión  
20 reducida. El compuesto del título, aceitoso, resultante se convierte  
luego en su hidrogenmaleato y se recrystaliza de etanol. P.F.213-215°.



EJEMPLO 23: 4-[3-Butilamino terc.-2-(2-tenoiloxi)propoxi]-  
9-fluorenona (forma de clorhidrato)

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 21, excepto que se usa cloruro de ácido tiofeno-2-carboxílico  
5 en lugar de cloruro de fenilacetilo, y hacia el final de la reacción  
se calienta hasta 100° durante 2 horas. El clorhidrato del compuesto  
del título cristaliza de etanol en agujas con un P.F. de 225-227°.

EJEMPLO 24: 4-[3-Butilamino terc.-2-(4-tetrahidropiranyl-  
carboniloxi)propoxi]-9-fluorenona  
10 (forma de hidrogenoxalato)

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 21, excepto que se usa cloruro de ácido tetrahidropirano-4-  
carboxílico en lugar de cloruro de fenilacetilo, y una vez finali-  
zada la reacción se efectúa la elaboración posterior en la forma  
15 descrita en el Ejemplo 2. El hidrogenoxalato del compuesto del  
título cristaliza de etanol/benceno. P.F. 214-216°.

EJEMPLO 25: Ester etil [3-butilamino terc.-1-(9-oxo-4-fluoreniloxi)  
propílico] del ácido malónico (forma de clorhidrato)

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
20 Ejemplo 21, excepto que se usa cloruro de éster monoetílico del  
ácido malónico en lugar de cloruro de fenilacetilo. El clorhidrato  
del compuesto del título, precipitado, se separa mediante filtración  
y se recrystaliza de cloroformo/acetato de etilo. P.F. 185-186°.

EJEMPLO 26: 4-(3-Butilamino terc.-2-nicotinoiloxipropoxi)-  
25 9-fluorenona (forma de oxalato)

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el

403127

- 21 -



100-3513/I

Ejemplo 21, excepto que se usa cloruro de ácido nicotínico en lugar de cloruro de fenilacetilo, y una vez finalizada la reacción se efectúa la elaboración posterior en la forma descrita en el Ejemplo 22. El oxalato del compuesto del título cristaliza de etanol.

5 P.F. 223° (descomp.):

EJEMPLO 27: 4-[3-(3-Fenil-1-propilamino)-2-pivaloiloxipropoxi]-9-fluorenona (forma de base libre)

2,0 g de 4-[2-hidroxi-3-(3-fenil-1-propilamino)propoxi]-9-fluorenona se agitan en 9,5 g de ácido pivalico con 1,01 g de anhídrido de ácido pivalico, a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de la reacción se vierte sobre hielo y se alcaliniza con una solución de amoníaco al 10 %, se extrae con cloruro de metileno, y el disolvente que ha sido secado sobre sulfato de magnesio se evapora a presión reducida. El compuesto del título, bruto, se cristaliza a continuación de acetato de etilo/ligroína. P.F.83-85°.

EJEMPLO 28: Ester etílico del ácido 2-metil-2-[3-(9-oxo-4-fluoreniloxi)-2-pivaloiloxipropilamino]propiónico (forma de hidrogenoxalato)

1,9 g de clorhidrato de éster etílico del ácido 2-[2-hidroxi-3-(9-fluorenon-4-iloxi)propilamino]-2-metilpropiónico se calientan hasta 100° con 20 g de anhídrido de ácido pivalico durante 7 horas con agitación. La mezcla de la reacción se vierte sobre hielo, se alcaliniza con amoníaco al 10 %, se extrae con cloruro de metileno, y el disolvente se evapora a presión reducida. El compuesto del título, bruto, se convierte en su hidrogenoxalato y se cristaliza de etanol/acetato de etilo. P.F. 169-170°.



EJEMPLO 29: 4-[3-(2-metil-4-fenil-2-butilamino)-  
2-pivaloiloiloxipropoxi]-9-fluorenona

2,6 g de 4-[2-hidroxi-3-(2-metil-4-fenil-  
2-butilamino)propoxi]-9-fluorenona se agitan a tempera-  
5 tura ambiente durante 15 horas junto con 12 g de ácido  
piválico y 1,4 g de anhídrido de ácido piválico. La  
mezcla de la reacción se vierte sobre hielo y se alcali-  
niza con una solución acuosa de amoníaco al 10 %, se  
extrae con éter, los extractos se secan sobre sulfato  
10 de magnesio y el disolvente se evapora a presión reducida.  
El compuesto del título aceitoso se convierte luego en  
su forma de hidrogenmaleato y se recristaliza de metanol.  
P.F. 198-200°.

El compuesto hidroxilado (P.F. 118-120° de  
15 benceno/éter), usado como material inicial, se obtiene  
a partir de 4-(2,3-epoxipropoxi)-9-fluorenona y  
2-amino-2-metil-4-fenilbutano en dioxano a la tempe-  
ratura de reflujo.

EJEMPLO 30: 4-[3-butilamino terc.-2-(1-metilciclohexil-  
20 carbonilo)propoxi]-9-fluorenona

2,0 g de clorhidrato de 4-(3-butilamino  
terc.-2-hidroxipropoxi)-9-fluorenona se agitan a 100°  
durante 2 horas junto con 20 g de cloruro de ácido  
1-metil-1-ciclohexilcarboxílico. La mezcla de la reacción  
25 se vierte sobre hielo, y una vez que se ha hidrolizado

403127



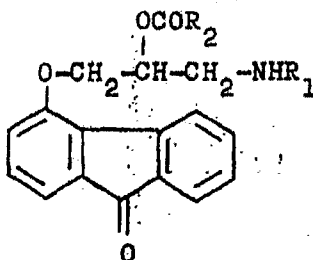
- 23 -

5 el exceso de cloruro de ácido, se alcaliniza con una solución acuosa de amoníaco al 10% y se extrae con acetato de etilo. Después de secar sobre sulfato de magnesio, se evapora hasta sequedad a presión reducida y se convierte el compuesto del título aceitoso en su forma de clorhidrato. P.F. 182-184°C.

N O T A .-

10 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 una solicitud de patente presentada en  
15 Suiza, bajo el número 7680/71, de fecha de 26 de mayo de 1.971, y 2237/72, de fecha de 16 de febrero de 1.972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y  
20 por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 4-PROPOXI-9-FLUORENONA; caracterizándose por lo siguiente:

25 1a.- Procedimiento para la obtención de derivados de 4-propoxi-9-fluorenona, substituidos, de fórmula I



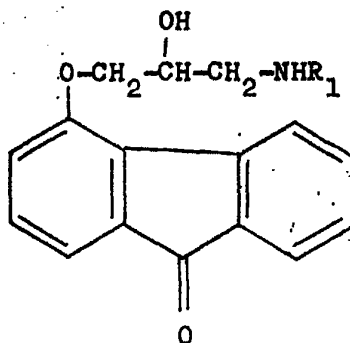
I

30





en donde  $R_1$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alqueno de 2 a 8 átomos de carbono; alquinilo de 2 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; carbalcoxialquilo, cuyo sustituyente alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono y cuyo sustituyente alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; o fenialquilo de 8 a 12 átomos de carbono, estando separado el fenilo del átomo de nitrógeno por al menos dos átomos de carbono; y  $R_2$  es alquilo de 1 a 17 átomos de carbono; alquilo de 1 a 17 átomos de carbono, sustituido por flúor, bromo o cloro; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; fenilo sustituido por flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi; un heterociclo de 5 ó 6 miembros, conteniendo un heteroátomo de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre; fenialquilo de 7 a 12 átomos de carbono; carbalcoxialquilo, cuyo sustituyente alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono y cuyo sustituyente alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; o estirilo; caracterizado porque se acila un compuesto de fórmula II,



II

en donde  $R_1$  tiene el significado arriba indicado, estando

403127 30 SET 1974



-25-

preferiblemente el compuesto de fórmula II, en forma de una sal con un ácido mineral o en presencia de un exceso de ácido de fórmula  $R.COOH$  en la cual  $R_2$  tiene el significado anterior y con un exceso del correspondiente anhidrido de ácido, o preferiblemente en presencia de un exceso del halogenuro de ácido, preferiblemente a una temperatura de desde la temperatura ambiente hasta cerca de  $100^{\circ}C$  en el caso de un anhidrido de ácido o a una temperatura ambiente o ligeramente elevada en el caso de un halogenuro de ácido, preferiblemente en un solvente orgánico inerte tal como hexametapol, un hidrocarburo alifático clorado o un éter cíclico o de cadena abierta tal como dioxano.

2ª.- Procedimiento para la obtención de derivados de 4-propoxi-9-fluorenona; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria e ilustrado.

Esta Memoria consta de 25 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30 SET. 1974  
SANDOZ, A.G.

*[Handwritten signature]*  
A. G. SANDOZ S.A. SUCESOR  
P. P. FINECO S.A. SUCESOR

*[Handwritten mark]*