

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

|    |    |    |                       |    |    |
|----|----|----|-----------------------|----|----|
| 19 | ES | 11 | NUMERO                | 10 | A1 |
|    |    | 21 | 430.540               |    |    |
|    |    | 22 | FECHA DE PRESENTACION |    |    |
|    |    |    | 30.9.74.              |    |    |

PATENTE DE INVENCION

|    |              |         |                        |    |       |
|----|--------------|---------|------------------------|----|-------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32      | FECHA                  | 33 | PAIS  |
|    | 31           | NUMERO  |                        |    |       |
|    |              | 7680/71 | 26 de mayo de 1.971    |    | SUIZA |
|    |              | 2237/72 | 16 de febrero de 1.972 |    | SUIZA |

|    |                     |    |                             |    |                                   |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 51 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|    |                     |    | C07C 107 D // A61K          |    |                                   |

|    |  |
|----|--|
| 64 | TITULO DE LA INVENCION   |
|    | PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 4-PROPOXI-9-<br>FLUORENONA |

|    |                 |
|----|-----------------|
| 71 | SOLICITANTE (S) |
|    | SANDOZ, A.G.    |

|  |                           |
|--|---------------------------|
|  | DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
|  | Basilea, Suiza.           |

|    |                               |
|----|-------------------------------|
| 72 | INVENTOR (ES)                 |
|    | Fritz Seemann., Franz Troxler |

|    |              |
|----|--------------|
| 73 | TITULAR (ES) |
|    |              |

|    |               |
|----|---------------|
| 74 | REPRESENTANTE |
|    | GOMEZ-ACEDO   |

PATENTE DE INVENCION

Case 100-3513/II

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

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

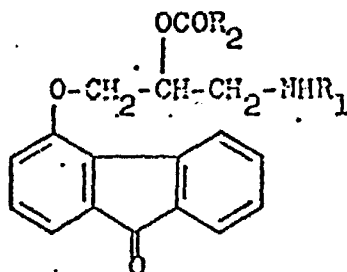
=====

*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,



5 en donde  $R_1$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; alquenilo 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 substituyente alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono y cuyo substituyente 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

10  $R_2$  es alquilo de 1 a 17 átomos de carbono; alquilo de 1 a 17 átomos de carbono, substituído por flúor, bromo o cloro; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, substituído por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; fenilo substituído 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 substituyente alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono y cuyo substituyente alquilo contiene de 1 a 6 átomos de

20 carbono; o estirilo.

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

5. Cuando  $R_1$  es alquilo, alqueno o alquino, 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.

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

15. Cuando  $R_1$  o  $R_2$  es carbalcoxialquilo, entonces ejemplos del sustituyente alcoxi del mismo son: metoxi y etoxi. Cuando  $R_1$  es carbalcoxialquilo, los ejemplos preferidos son los sustituyentes 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.

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

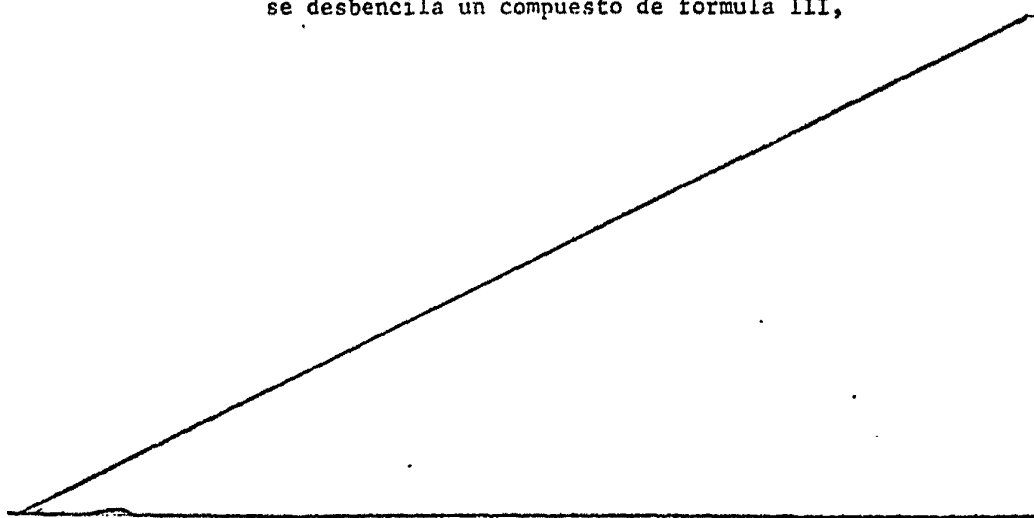
25. Cuando  $R_2$  es un heterociclo de 5 ó 6 miembros, conteniendo un heteroátomo de la serie oxígeno, nitrógeno o azufre, entonces ejemplos representativos del mismo son: tienilo, furilo, piridilo o tetrahidropiranió.

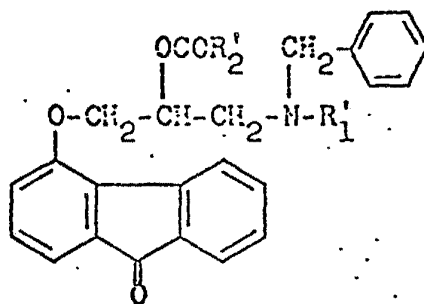
Cuando  $R_2$  es fenilalquilo, un ejemplo representativo del mismo es bencilo.

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 substituído 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  $\beta$  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 desbencila un compuesto de fórmula III,





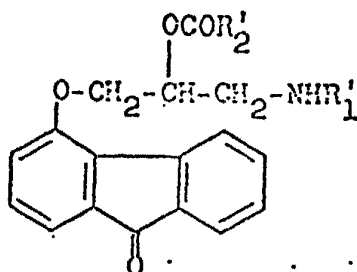
III

en donde

$R_1^1$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; carbalcoxialquilo, cuyo substituyente alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y cuyo substituyente 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

$R_2^1$  es alquilo de 1 a 17 átomos de carbono; alquilo de 1 a 17 átomos de carbono, substituído por flúor, cloro o bromo; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo substituído por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; fenilo; fenilo substituído por flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi; un heterociclo de 5 ó 6 miembros, conteniendo un heteroátomo de la serie oxígeno o nitrógeno; fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; o carbalcoxialquilo, cuyo substituyente alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono, y cuyo substituyente alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

para obtener un compuesto de fórmula Ia,



en donde  $R_1'$  y  $R_2'$  tienen los significados arriba indicados.

Las formas de sal de adición de ácido de los compuestos de fórmula I pueden obtenerse a partir de las formas de base libre en forma de por sí conocida y viceversa.

5 La producción de un compuesto de fórmula I puede efectuarse como sigue:

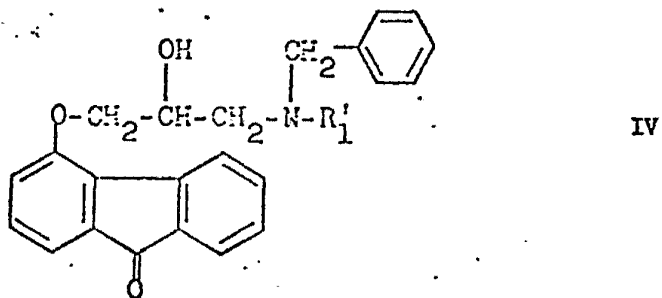
La desbencilación de acuerdo con la procedimiento puede efectuarse mediante hidrogenación en presencia de un catalizador, preferentemente un catalizador de paladio, en un disolvente orgánico inerte, p.ej. acetato de etilo o ácido acético glacial, o un éter de cadena abierta o cíclico, tal como éter dietílico, y se efectúa preferentemente a temperatura ambiente y a presión normal. Una vez finalizada la hidrogenación, el catalizador se separa mediante filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad.

10

15

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 Los compuestos de fórmula III son nuevos y pueden producirse, p.ej., tratando un compuesto de fórmula IV,



en donde  $R_1'$  tiene el significado arriba indicado, con un exceso de un anhídrido  $(R_2'CO)_2O$ , en donde  $R_2'$  tiene el significado arriba indicado, preferentemente a una temperatura entre 20 y 100°C.

10 La elaboración posterior de los compuestos de fórmula III puede efectuarse:



La adición de  $R_2COOH$  puede omitirse cuando el compuesto de fórmula IV 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.

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

Algunos de los compuestos de fórmula IV son conocidos. Estos generalmente pueden obtenerse mediante reacción de 4-(2,3-epoxipropoxi)-9-fluorenona con la bencilamina correspondiente.

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  
10 ahora en la literatura. Estos compuestos exhiben propiedades farmacodinámicas interesantes en animales de ensayo, de modo que su uso está indicado como medicamentos.

En el atrio del conejillo de indias, latiendo espontáneamente, los compuestos exhiben una inhibición del efecto inotrópico  
15 positivo de la adrenalina a una concentración de 0,02 a 10 mg/litro. 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-  
20 isopropilaminoetanol ] .

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.

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.

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 caso necesario, como una dosis dividida de entre 5 y 250 mg del compuesto 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 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-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.

Las formas de base libre y de sal de adición de ácido  
5 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.

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

Cuando 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.

EJEMPLO 1: 4-(3-Butilamino terc.-2-pivaloiloxipropoxi)-  
9-fluorenona (forma de base libre)

5 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-9-fluorenona y 16,15 g  
de N-bencil-butilamina terc. se calientan hasta 180° en un  
5 autoclave durante 16 horas. La mezcla de la reacción se evapora  
hasta sequedad a presión reducida, con lo cual se separa  
simultáneamente el exceso de N-bencil-butilamina terc. mediante  
destilación. El residuo se extrae entre éter y una solución de  
ácido tartárico normal, las fases de ácido tartárico se alcalinizan  
10 luego con una solución de sosa cáustica 5 normal con enfriamiento,  
y se extrae con cloruro de metileno. El residuo de la evaporación  
de las fases de cloruro de metileno que han sido secadas sobre  
sulfato de magnesio, es la 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-  
hidroxipropoxi]-9-fluorenona aceitosa. El hidrogenmaleato de este  
15 compuesto cristaliza de etanol/acetato de etilo. P.F. 167-168°.

4,37 g de la base arriba obtenida se agitan en 16 g de ácido pivalico con 1,72 g de anhídrido de ácido pivalico, a temperatura ambiente durante 16 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 se evapora a presión reducida. La 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-pivaloiloiloxipropoxi]-9-fluorenona resultante es aceitosa; su hidrogenmaleato cristaliza de etanol/acetato de etilo. P.F. 180-182°.

2,15 g del compuesto arriba obtenido se recogen en 50 cc de tetrahidrofurano, y se efectúa la debencilación con 1 molécula-gramo de hidrógeno en presencia de 0,5 g de un catalizador de paladio (10 % de paladio sobre carbón) con el fin de obtener el compuesto del título. Este se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice con cloruro de metileno y cristalización de benceno/bencina. P.F. 82-85°.

EJEMPLO 2: 4-(2-Acetoxi-3-butilamino terc.-propoxi)-  
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 des-  
5 bencilación de 4-[2-acetoxi-3-(N-bencil-butilamino terc.)propoxi]-  
9-fluorenona. (El hidrogenmaleato tiene un P.F. de 167-169°.)

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

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
10 Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante des-  
bencilación de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-heptanoiloxi-  
propoxi]-9-fluorenona. (El clorhidrato tiene un P.F. de 169-171°.)

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

15 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante des-  
bencilación de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-(4-cloro-  
butiriloxi)propoxi]-9-fluorenona. (El hidrogenoxalato tiene un  
P.F. de 193-195°.)

20 EJEMPLO 5: 4-(2-Benzoiloxi-3-butilamino terc.-propoxi)-  
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 des-  
bencilación de 4-[2-benzoiloxi-3-(N-bencil-butilamino terc.)  
25 propoxi]-9-fluorenona. (El hidrogenmaleato tiene un P.F. de 212-214°.)

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

5 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desben-  
cilación de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-ciclohexilcarbonil-  
oxipropoxi]-9-fluorenona. (El hidrogenmaleato tiene un P.F. de  
206-208°.)

EJEMPLO 7: 4-(3-Butilamino terc.-2-pivaloiloxipropoxi)-  
9-fluorenona (forma de clorhidrato)

10 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desben-  
cilación de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-pivaloiloxipropoxi]-  
9-fluorenona. (El clorhidrato tiene un P.F. de 228-231°.)

EJEMPLO 8: 4-[3-Butilamino terc.-2-(2,2-dimetil-butiriloxi)  
propoxi]-9-fluorenona (forma de hidrogenoxalato)

15 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencila-  
ción de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-(2,2-dimetilbutiriloxi)  
propoxi]-9-fluorenona. (El hidrogenoxalato tiene un P.F. de 159-162°.)

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

20 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencila-  
ción de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-cloroacetoxipropoxi]-9-  
25 fluorenona. (El clorhidrato tiene un P.F. de 204-207°.)

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

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencila-  
5 ción de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-dicloroacetoxipropoxi]-  
9-fluorenona. (El clorhidrato tiene un P.F. de 218-220°.)

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

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
10 Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencila-  
ción de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-caprinoiloxipropoxi]-  
9-fluorenona. (El clorhidrato tiene un P.F. de 115-118°.)

EJEMPLO 12: 4-(3-Butilamino terc.-2-estearoiloxipropoxi)-  
9-fluorenona (forma de hidrogenoxalato)

15 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencila-  
ción de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-estearoiloxipropoxi]-9-  
fluorenona. (El hidrogenoxalato tiene un P.F. de 127-129°.)

EJEMPLO 13: 4-(2-Cloroacetoxi-3-isopropilaminopropoxi)-  
20 9-fluorenona (forma de clorhidrato)

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencila-  
ción de 4-[3-(N-bencil-isopropilamino)-2-cloroacetoxipropoxi]-9-  
fluorenona. (El clorhidrato tiene un P.F. de 210-214°.)

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 desbencila-  
5 ción de 4-[3-(N-bencil-3-pentilamino)-2-pivaloiloxipropoxi]-9-  
fluorenona. (El hidrogenmaleato tiene un P.F. de 155-157°.)

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

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
10 Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencila-  
ción de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-(2-bromo-2-metil-  
propioniloxi)propoxi]-9-fluorenona. (El oxalato tiene un P.F. de  
193-196°.)

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

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencila-  
15 ción de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-(2-clorobenzoiloxi)  
propoxi]-9-fluorenona. (El clorhidrato tiene un P.F. de 209-211°.)

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

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencila-  
20 ción de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-(4-toluoiloxi)propoxi]-  
9-fluorenona. (El clorhidrato tiene un P.F. de 225-228°.)  
25

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

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencila-  
ción de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-(3-metoxibenzoiloxi)  
propoxi]-9-fluorenona. (El clorhidrato tiene un P.F. de 203-205°.)

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

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencila-  
ción de 4-[3-(N-bencil-ciclohexilamino)-2-pivaloiloxipropoxi]-9-  
fluorenona. (P.F. 97-98°).

EJEMPLO 20: 4-(3-Butilamino terc.-2-fenilacetoxipropoxi)-  
9-fluorenona (forma de clorhidrato)

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencila-  
ción de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-fenilacetoxipropoxi]-9-  
fluorenona. (El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F.  
de 191-193°.)

EJEMPLO 21: 4-[3-Butilamino terc.-2-(4-tetrahidropiranylcarboniloxi)  
propoxi]-9-fluorenona (forma de hidrogenoxalato)

El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el  
Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencila-  
ción de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.)-2-(4-tetrahidropiranyl-  
carboniloxi)propoxi]-9-fluorenona. (El hidrogenoxalato del compuesto

del título tiene un P.F. de 214-216°.)

EJEMPLO 22: Ester etil[3-butilamino terc.-1-(9-oxo-4-fluoreniloxi)propílico] del ácido malónico (forma de clorhidrato)

5 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencilación de éster etil[3-(N-bencil-butilamino terc.)-1-(9-oxo-4-fluoreniloxi)propílico] del ácido malónico. (El clorhidrato del compuesto del título tiene un P.F. de 185-186°.)

EJEMPLO 23: 4-(3-Butilamino terc.-2-nicotinoiloxipropoxi)-9-fluorenona (forma de oxalato)

10 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencilación de 4-[3-(N-bencil-butilamino terc.-2-nicotinoiloxipropoxi)-9-fluorenona. (El oxalato del compuesto del título tiene un P.F. de 15 223° [descomp.] .)

EJEMPLO 24: 4-[3-(3-Fenil-1-propilamino)-2-pivaloiloxipropoxi]-9-fluorenona (forma de base libre)

20 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en el Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencilación de 4-{3-[N-bencil-(3-fenil-1-propilamino)]-2-pivaloiloxipropoxi}-9-fluorenona. (P.F. 83-85°).

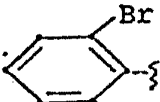
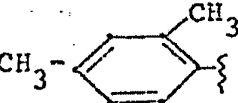

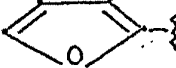
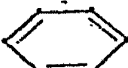



EJEMPLO 25: Ester etílico del ácido 2-metil-2-[3-(9-oxo-4-fluoreniloxi)-2-pivaloiloxipropilamino]propiónico (forma de hidrogenoxalato)

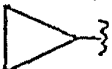

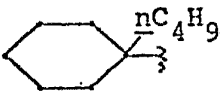
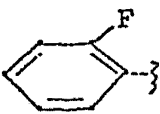
25 El procedimiento se efectúa en la forma descrita en

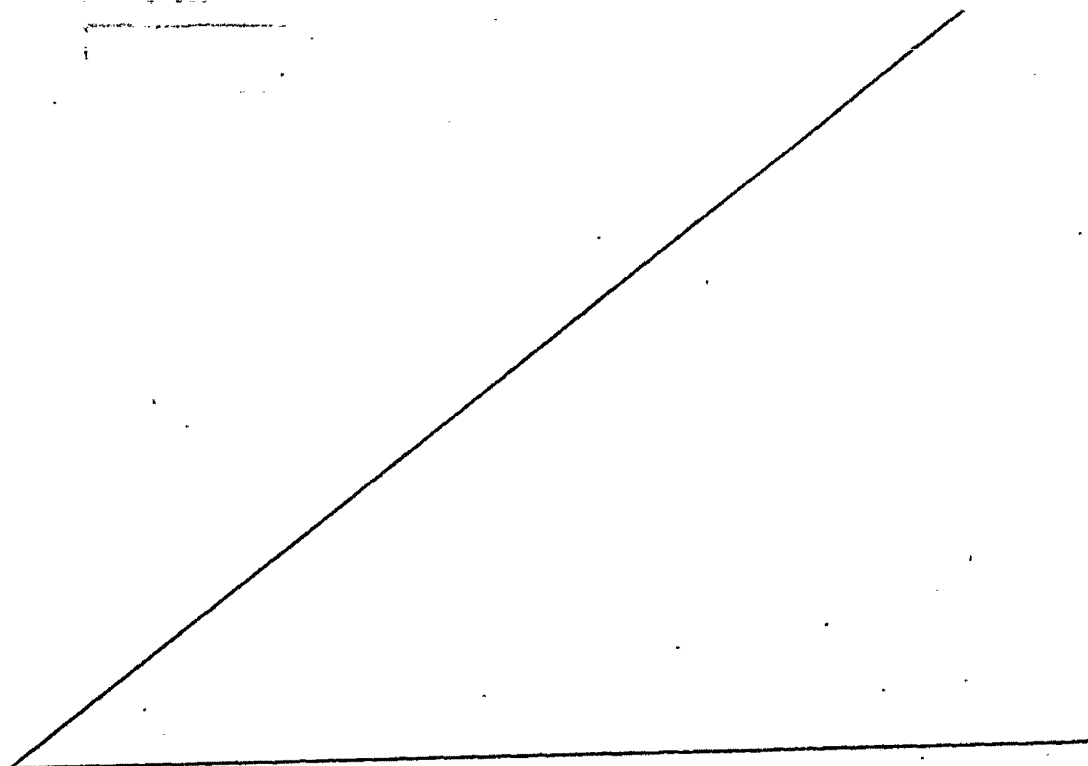
el Ejemplo 1, y el compuesto del título se obtiene mediante desbencilación de éster etílico del ácido 2-{N-bencil-[3-(9-oxo-4-fluoreniloxi)-2-pivaloiloxipropilamino]}-2-metilpropiónico. (El hidrogenoxalato del compuesto del título tiene un P.F. de 169-170°.)

5

Los compuestos de fórmula I, en donde  $R_1$  y  $R_2$  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:

|       | $R_1$   |       | $R_2$   |
|-------|---|-------|---|
| 25 a) | $\text{CH}_3^-$   | ..... |                                     |
| b)    | $\text{CH}_3^-$   | ..... |                                     |
| c)    |                                      | ..... |                                     |
| d)    | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CH}_2-\text{C} \\   \\ \text{O} \text{ nC}_4\text{H}_9 \end{array}$ | ..... |  $-\text{C}_6\text{H}_{12}-$      |
| e)    | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}_6\text{H}_6-\text{C} \\   \\ \text{OCH}_3 \end{array}$           | ..... |  $-\text{C}_2\text{H}_4-$         |
| f)    |  $-\text{C}_2\text{H}_4-$          | ..... | $-\text{C}_6\text{H}_{12}-\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{OCH}_3 \end{array}$        |
| g)    |  $-\text{C}_6\text{H}_{12}-$       | ..... | $-\text{CH}_2-\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \\   \\ \text{O} \text{ nC}_4\text{H}_9 \end{array}$ |

|    | $R_1$      |       | $R_2$  |
|----|------------|-------|--|
| h) | $CH_3^-$   |       | $CFH_2 \cdot C_2H_4^-$   |
| i) | $CH_3^-$   | ..... | $CHF_2^-$  |
| j) | $C_2H_5^-$ | ..... |   |
| k) | $CH_3^-$   | ..... |   |
| l) | $CH_3^-$   | ..... |   |
| m) | $C_2H_5^-$ | ..... |  |



EJEMPLO 26: 4- $\sqrt{3}$ -(2-metil-4-fenil-2-butilamino)-2-pivaloiloxi-propoxi 7-9-fluorenona.

5 Se disuelve 4- $\sqrt{3}$ -(N-bencil-2-metil-4-fenil-2-butilamino)-2-hidroxi-propoxi 7-9-fluorenona en tetrahidrofurano y se desbencila con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio (10% de paladio sobre carbón) para obtener el compuesto del título. (P.F. de la forma de hidrogenmaleato 198-200°C).

10 EJEMPLO 27: 4- $\sqrt{3}$ -butilamino terc.-2-(1-metilciclohexil-carboniloxi)propoxi 7-9-fluorenona

15 Se disuelve 4- $\sqrt{3}$ -(N-bencil-butilamino terc.)-2-(1-metilciclohexil-carboniloxi)propoxi 7-9-fluorenona en tetrahidrofurano y se desbencila con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio (10% de paladio sobre carbón) para obtener el compuesto del título. (P.F. de la forma de clorhidrato 182-184°C).

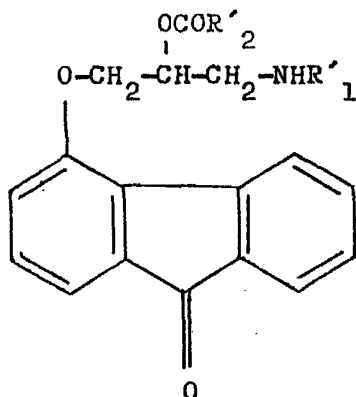
N O T A .-

20 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  
25 solicitud de patente presentada en Suiza, bajo el número 7680/71, de fecha de 26 de mayo de 1.971, y número 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 por lo que se solicita Patente de  
30 Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO

PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE 4-PROPOXI-9-FLUORENONA;  
caracterizándose por lo siguiente:

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

5

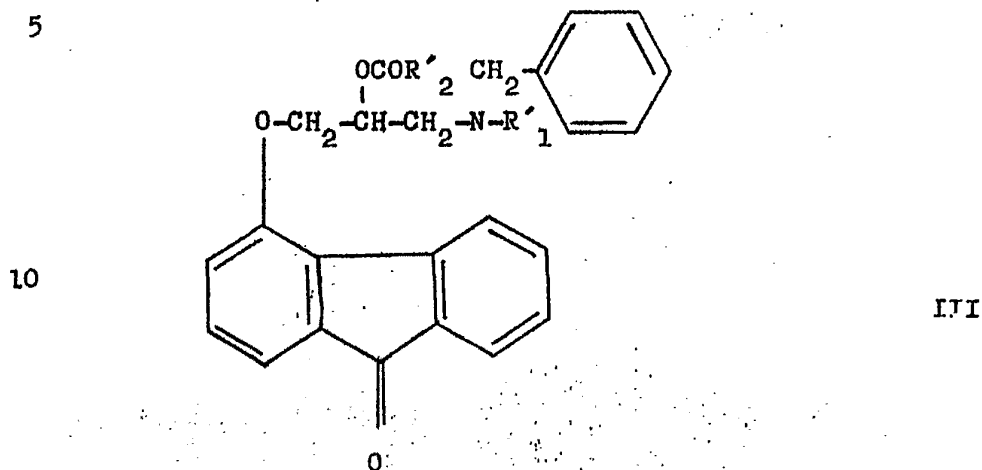


10

Ia

15 en donde  $\text{R}'_1$  es alquilo de 1 a 8 átomos de carbono;  
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; carbalcoxialqui-  
lo, cuyo substituyente alcoxi contiene de 1 a 4 átomos  
de carbono, y cuyo substituyente alquilo contiene de 1  
a 6 átomos de carbono; o fenilalquilo de 8 a 12 átomos  
20 de carbono, estando separado el fenilo del átomo de  
nitrógeno por al menos dos átomos de carbono; y  $\text{R}'_2$  es  
alquilo de 1 a 17 átomos de carbono; alquilo de 1 a 17  
átomos de carbono, substituido por flúor, cloro o bromo;  
cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; cicloalquilo  
25 substituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
fenilo; fenilo substituido por flúor, cloro, bromo,  
metilo o metoxi; un heterociclo de 5 ó 6 miembros, conte-  
niendo un heteroátomo de la serie oxígeno o nitrógeno;  
fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; o carbalcoxial-  
30 quilo, cuyo substituyente alcoxi contiene de 1 a 4 átomos

de carbono, y cuyo substituyente alquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono, caracterizado porque se desbencila un compuesto de fórmula III,



15 en donde  $R'_1$  y  $R'_2$  tienen los significados arriba indicados, preferiblemente en presencia de un catalizador, preferentemente un catalizador de paladio, de preferencia en un solvente orgánico inerte tal como acetato de etilo o ácido acético glacial o un éter ciclico o de cadena

20 abierta tal como éter dietílico, preferiblemente a temperatura ambiente y presión normal.

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

Esta Memoria consta de 26 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 25 JUN. 1976

SANDOZ A.G.

GONZALEZ ACEDO Y REJES

En la Firma de L. G. G. S. S. S.