

Int. Cl.²: C07D

PATENTE DE INVENCION

Case 100-4189

3700/RA/HP

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTOS PARA PREPARAR DERIVADOS DE
FLUORENONA.

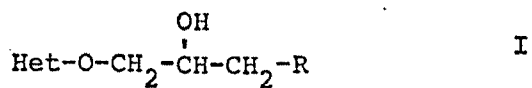
438637

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

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos heterocíclicos.

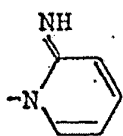
De acuerdo con la invención se proporcionan nuevos compuestos de fórmula I,

5

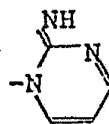


en donde Het es un radical formado mediante la separación de uno de los hidrógenos del anillo fenílico de 2-indolinona o fluorenona, y

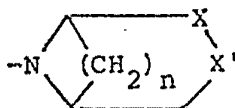
R es el grupo A, B, C o D,



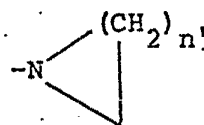
A



B



C



D

en donde n es el número 2 ó 3,

n' es el número 1, 2, 3 ó 4, y

X-X' es etileno o vinileno,

en donde en el grupo D cada uno de los dos átomos de carbono adyacentes al átomo de nitrógeno están substituidos idénticamente por hidrógeno o por uno o dos grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

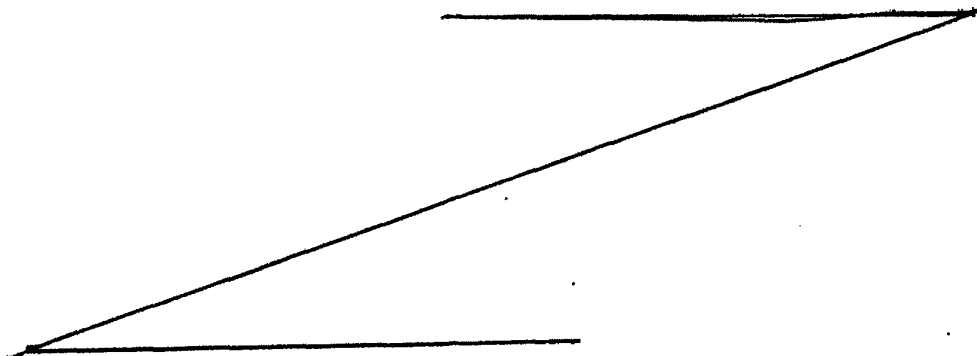
La cadena lateral propoxi puede estar en la posición 4, 5, 6 ó 7 del radical indolinona, preferentemente en la posición 4. La cadena lateral puede estar en la posición 1, 2, 3 ó 4 del radical fluorenona, convenientemente en la posición 1, 2 ó 4, especialmente en la posición 4.

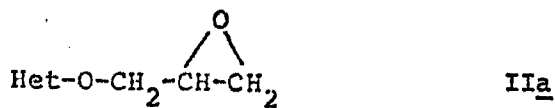
Cuando R es el grupo C, X-X' preferentemente significa etileno.

Cuando R es el grupo D, n' preferentemente significa 3 ó 4. Los átomos de carbono adyacentes al átomo de nitrógeno preferentemente son alquilados, especialmente dialquilados. Estos substituyentes alquilo preferentemente contienen 1 ó 2, especialmente 1 átomo de carbono.

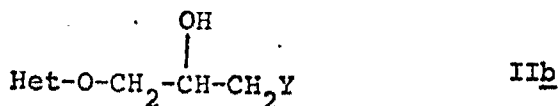
El radical R preferentemente significa un grupo amino terciario, el átomo de nitrógeno del mismo estando ligado con átomos de carbono ramificados, p.ej. un radical 2,2,5,5-tetrametilpirrolidinilo o 2,2,6,6-tetrametilpiperidino.

Además, de acuerdo con la invención puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula IIa,





o de fórmula IIb,



en donde Y es un grupo que se separa,
con un compuesto de fórmula III,



en donde R tiene el significado previamente indicado.

Las formas de sal de adición de ácido pueden obtenerse a partir de las formas de base libre en forma conocida y viceversa. Un ácido adecuado es el ácido clorhídrico.

La reacción de un compuesto de fórmula IIa o IIb con un compuesto de fórmula III puede efectuarse en forma análoga a los métodos descritos para la producción de compuestos 3-amino-2-hidroxiopropoxi conocidos. Y en la fórmula IIb preferentemente es el radical ácido de un éster reactivo, especialmente halógeno, preferentemente cloro o bromo, o un grupo $\text{R}_2\text{-SO}_2\text{-O-}$, en donde R_2 es fenilo, toliilo o alquilo inferior. La reacción se efectúa preferentemente en un disolvente orgánico inerte, p.ej. en un éter cíclico o de cadena abierta, tal como dioxano

o éter dietileno-glicol dimetílico. Un exceso del compuesto de fórmula III puede usarse facultativamente como disolvente. La reacción también puede efectuarse mediante fusión. La temperatura de reacción convenientemente es entre aprox. temperatura ambiente y 200°C. El tiempo de la reacción depende inter alia de la temperatura de reacción.

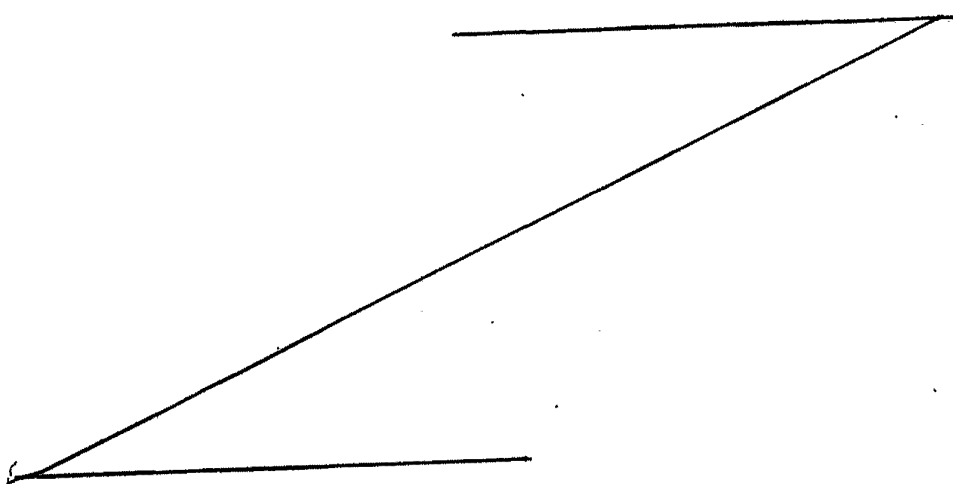
Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse de la mezcla de la reacción y purificarse de acuerdo con métodos conocidos.

Los materiales iniciales de fórmulas IIa y IIb son conocidos o pueden producirse en forma análoga a métodos conocidos, usando el hidroxí-indol o la hidroxí-fluoren-9-ona correspondiente como material inicial.

Los compuestos de fórmula III son conocidos.

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

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

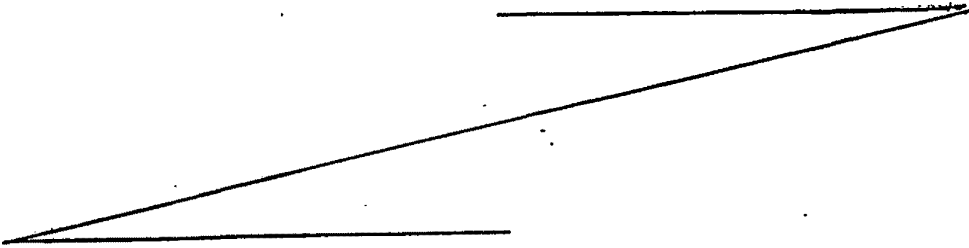


EJEMPLO 1: 4-[2-hidroxi-3-(2,2,5,5-tetrametil-
1-pirrolidinil)propoxi]-9-fluorenona

4 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-9-fluorenona se calientan hasta 150° en un autoclave durante 15 horas junto con 4 g de 2,2,5,5-tetrametilpirrolidina en 30 cc de dioxano. Después de enfriar, la mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación. El residuo se recoge en éter y se extrae con ácido clorhídrico 2 normal. La solución acuosa se alcaliniza y se extrae perfectamente con cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno se concentra mediante evaporación y el residuo se cristaliza a partir de acetato de etilo/éter de petróleo. El compuesto del título tiene un P.F. de 137-139°.

EJEMPLO 2: 4-[3-(1-aciridinil)-2-hidroxi-
propoxi]-9-fluorenona

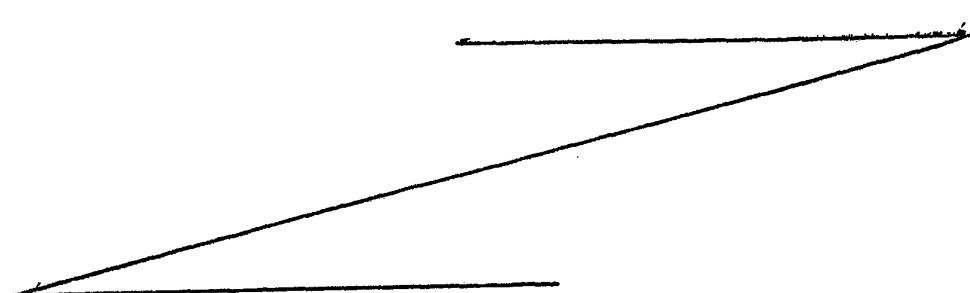
4 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-9-fluorenona se dejan reposar a temperatura ambiente durante la noche junto con 15 cc de etilenimina. El exceso de etilenimina se separa mediante evaporación, el residuo se recoge en éter y la solución se concentra mediante evaporación hasta que comienza la cristalización. El compuesto del título tiene un P.F. de 113-116°.



EJEMPLO 3: 4-[2-hidroxi-3-(1,2-dihidro-2-imino-1-pirimidinil)propoxi]-9-fluorenona

5 g de 4-(2,3-epoxipropoxi)-9-fluorenona y 3,8 g de 2-amino-pirimidina se calentan hasta 100° durante 30 minutos. El material fundido se recoge en acetato de etilo y se extrae con ácido clorhídrico 2 normal. El clorhidrato obtenido como resina se alcaliniza y se extrae con cloruro de metileno. El disolvente se evapora y el residuo se cristaliza a partir de etanol. P.F. 178-179°.

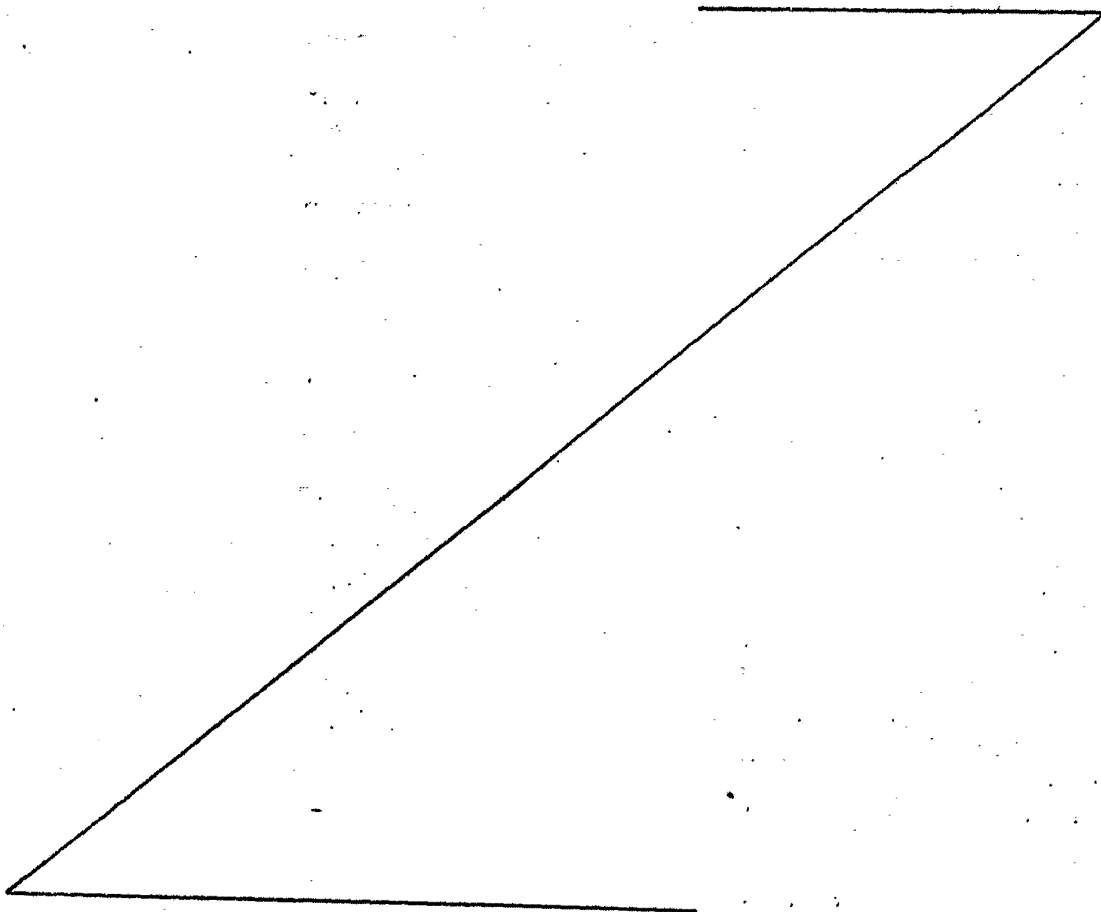
Los compuestos siguientes de fórmula I se obtienen en forma análoga, usando como materiales iniciales los materiales iniciales correspondientes de fórmulas IIa o IIb y III:



Ej. No.	Análogo Al Ej.No.	Het	Posición de la cadena lateral en el heterociclo.	R	P.F.
4	1	9-Fluorenona	4	2,2,6,6-tetrametil-piperidino	113 - 116 ²
5	1	9-Fluorenona	4	8-nortropanilo	103 - 105 ²
6	1	9-Fluorenona	2	2,2,5,5-tetrametil-1-pirrolidinilo	235 - 237 ² (ClH) ^a
7	1	2-Indolinona	4	2,2,6,6-tetrametil-piperidino	177 - 178 ²
8	1	2-Indolinona	4	2,2,5,5-tetrametil-1-pirrolidinilo	164 - 166 ²
9	1	2-Indolinona	4	9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilo	82 ²
10	2	9-Fluorenona	4	1-pirrolidinilo	197 - 199 ² (ClH) ^a
11	2	9-Fluorenona	4	2,6-dimetilpiperidino	248 - 250 ² (ClH) ^a
12	2	9-Fluorenona	4	9-azabicyclo[3.3.1]non-9-ilo	120 - 121 ²
13	3	9-Fluorenona	4	1,2-dihidro-2-imino-1-piridilo	149 - 152 ²
14	1	9-Fluorenona	1	2,2,5,5-tetrametil-1-pirrolidinilo	210 - 212 ² (ClH) ^a

a) ClH = clorhidrato

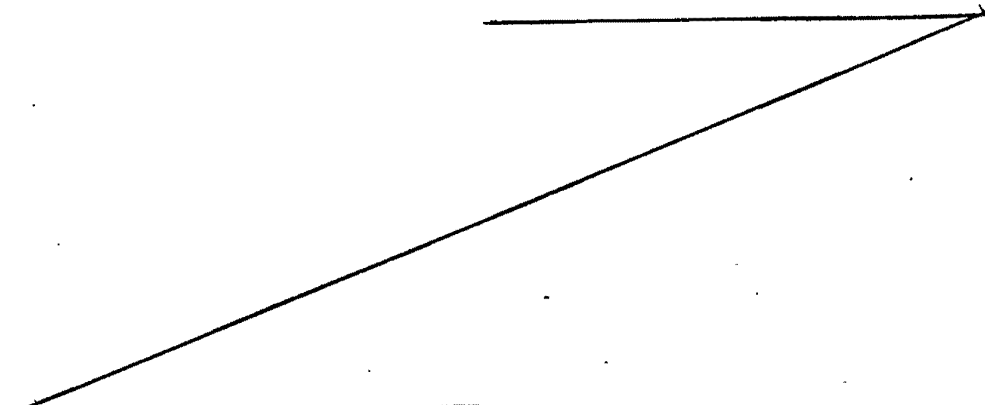
A	Análogo al Ej.No.	Het	Posición de la cadena lateral en el heterociclo	R
15	1	9-Fluorenona	4	Azabicyclo[3.3.1]non-2-en-9-ilo
16	1	2-Indolinona	4	Azabicyclo[3.3.1]non-2-en-9-ilo



Los compuestos exhiben actividad farmacológica. Particularmente exhiben una actividad anti-arrítmica, como puede comprobarse en el ensayo de la arritmia del cloroformo con ratones (método de J.W.Lawson, J.Pharm.exper.Therap. 160, 22-31 [1968]).

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes anti-arrítmicos, p.ej. para el tratamiento de desórdenes del ritmo cardíaco, tal como la fibrilación cardíaca. Para este uso, una dosificación diaria indicada es de aprox. 5 a aprox. 400 mg, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene de aprox. 1 a aprox. 200 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico. Tales composiciones pueden formularse en la forma usual y pueden presentarse, p.ej., como solución o como tableta.



Los compuestos preferidos son los compuestos de fórmula I,

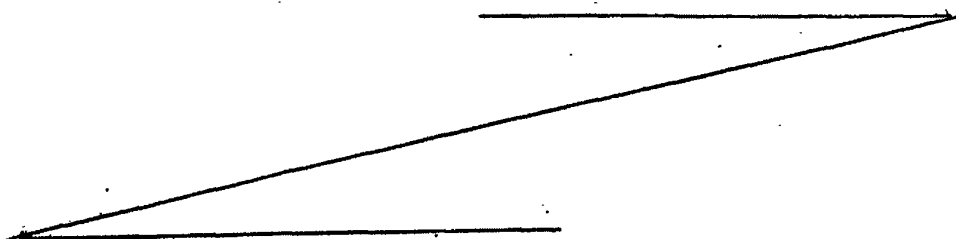
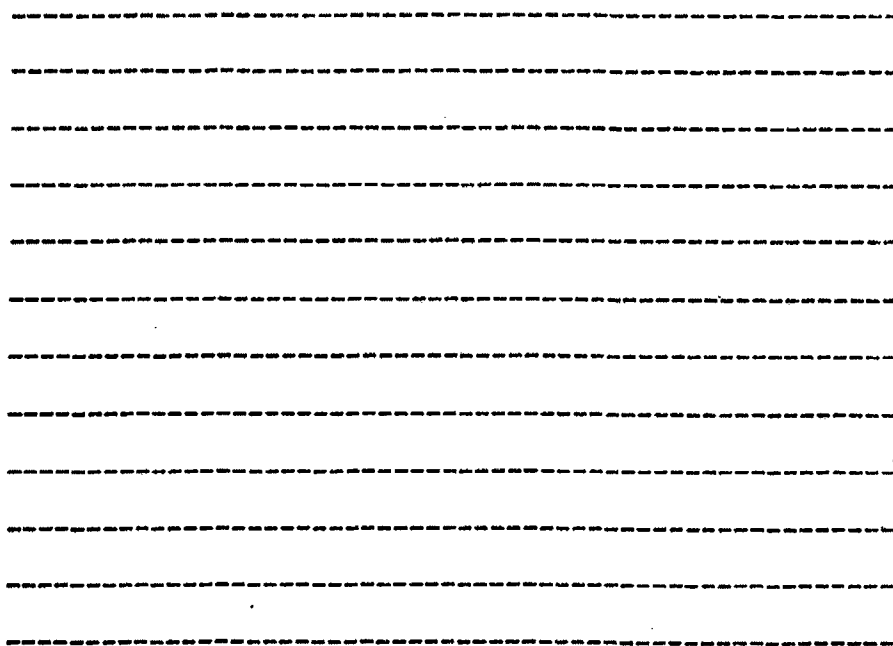
en donde Het tiene la cadena lateral en la posición 4,

R es el grupo D, en donde ambos carbonos del anillo adyacentes a los átomos de nitrógeno son dialquilados por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y

n' es 3 ó 4.

El compuesto del Ejemplo 1 exhibe una actividad especialmente interesante.

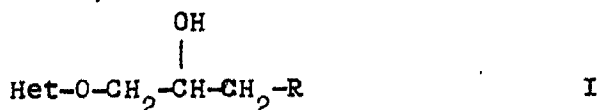
En un grupo de compuestos R es C o D. En un subgrupo Het se deriva de fluorenona. En otro subgrupo Het se deriva de indolinona.



N O T A .-

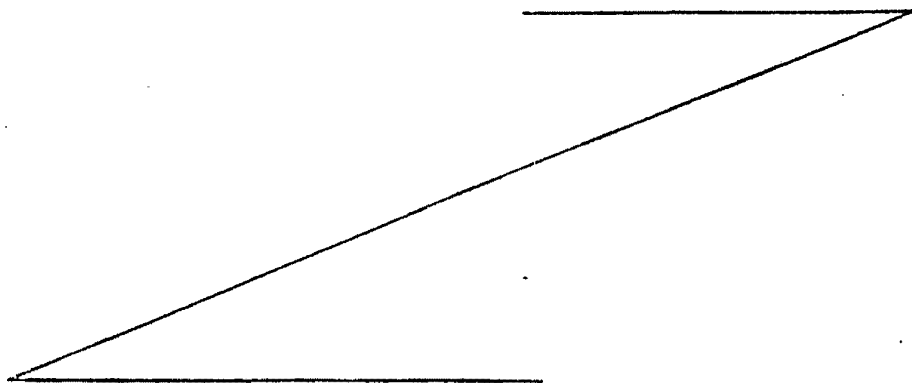
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar, que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a solicitudes de patentes, presentadas en Suiza, bajo el número 8380/74, de fecha de 19 de junio de 1.974 y 8381/74, de fecha de 19 de junio de 1.974, 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 Invención por 20 años en España, sobre: Procedimiento para preparar derivados de fluorenona; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para preparar derivados de fluorenona, de fórmula I:

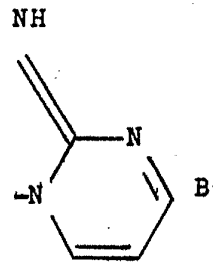
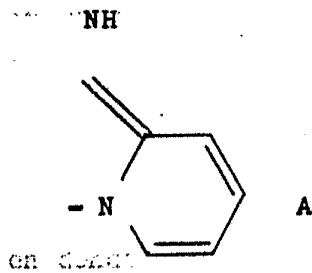


en donde Het es un radical formado mediante la separación de uno de los hidrógenos del anillo fenílico de 2-indoliona o fluorenona, y R es el grupo A, B, C o D :

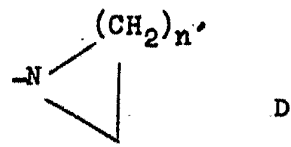
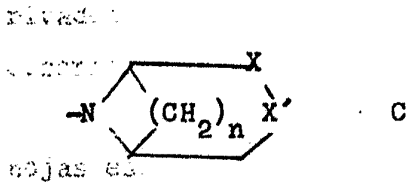
m⁶e



5



10



15

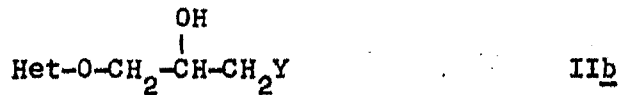
en donde n es el número 2 ó 3, n' es el número 1, 2, 3 ó 4, y X-X' es etileno o vinileno, en donde en el grupo D cada uno de los dos átomos de carbono adyacentes al átomo de nitrógeno están substituidos idénticamente por hidrógeno o por uno o dos grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto elegido entre las fórmulas IIa y IIb:

20



y

25



mE

en donde Y es un grupo que se separa, con un compuesto de fórmula III:

H - R

III

5

en donde R tiene el significado previamente indicado.

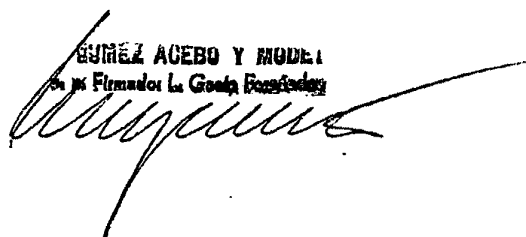
2.- Procedimiento para preparar derivados de fluorenona; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10

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

Madrid, 26 ENE. 1977
SANDOZ, A.G.

SUÑEZ ACEBO Y MODELA
Firmados L. González



mGe