



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 135028

(51) Int. Cl.² C 07 C 97/10, C 07 C 93/06

(21) Patensøknad nr. 1765/72

(22) Inngitt 18.05.72

(23) Løpedag 18.05.72

(41) Alment tilgjengelig fra 28.11.72

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 18.10.76

(30) Prioritet begjært 26.05.71, 16.02.72, Sveits, nr. 7680/71, 2237/72

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 9-fluorenon-derivater.

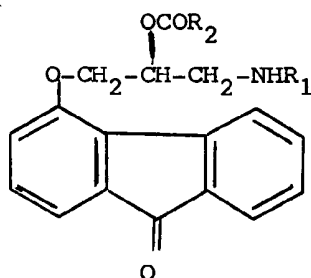
(71)(73) Søker/Patenthaver SANDOZ A.G.,
Lichtstrasse 35,
CH-4002 Basel,
Sveits.

(72) Oppfinner FRITZ SEEMANN, Basel,
FRANZ TROXLER, Bottmingen,
Sveits.

(74) fullmektig Siv.ing. Audun Kristensen,
J.K. Thorsens Patentbureau, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Dansk patent nr. 114984, 115187
BRD off. skrift nr. 1812073

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 9-fluorenon-derivater med den generelle formel I

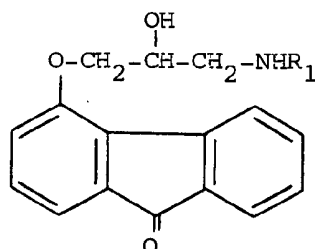


I

hvor R_1 står for en lavere alkyl-, lavere alkenyl-, alkynyl-, cykloalkyl- eller lavere-alkoksykarbonyl - lavere-alkylgruppe, eller står for en fenyl-lavere-alkylgruppe, hvori fenylresten er skilt fra nitrogenatomet med minst 2 karbonatomer, og R_2 betyr en eventuelt med et eller flere halogenatomer substituert alkylgruppe, en cykloalkylgruppe som kan være substituert med en eller flere lavere alkylgrupper, en eventuelt med halogen eller en metyl- eller metoksygruppe substituert fenylrest, en 5- eller 6-leddet heterocyklisk rest, som inneholder et heteroatom som enten er oksygen, nitrogen eller svovel, en fenyl-lavere-alkylgruppe, en lavere alkoksykarbonyl-lavere alkyl- eller styrylgruppe, og syreaddisjonssalter derav, og det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er at enten

a) forbindelser med den generelle formel II

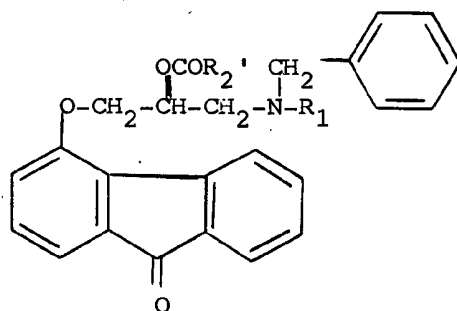
135028



II

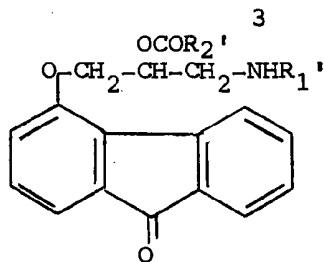
hvor R_1 har den ovennevnte betydning, omsettes med et acyleringsmiddel som kan innføre gruppen R_2 med den ovennevnte betydning, eller

b) forbindelser med den generelle formel III



III

hvor R_1' står for en lavere alkyl-, cykloalkyl- eller lavere alkoksykarbonyl-lavere-alkylgruppe, eller for en fenyl-lavere-alkylgruppe, hvor fenylresten er skilt fra nitrogenatomet med minst 2 karbonatomer, og R_2' står for en eventuelt med et eller flere halogenatomer substituert alkylgruppe, en cykloalkylgruppe som kan være substituert med en eller flere lavere alkylgrupper, en eventuelt med halogen eller en metyl- eller metoksygruppe substituert fenylrest, en 5- eller 6-leddet heterocyklisk rest, som inneholder et heteroatom som enten er oksygen eller nitrogen, en fenyl-lavere-alkylgruppe eller en lavere alkoksykarbonyl-lavere-alkylgruppe, debenzyleres til forbindelser med den generelle formel Ia



135028

hvor R_1' og R_2' har den ovennevnte betydning,

og de således erholdte forbindelser med formel I overføres eventuelt i sine syreaddisjonssalter.

Hvis R_1 står for en lavere alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe, så inneholder disse opp til 8 karbonatomer, foretrukket er disse substituenten forgrenet særlig på α -karbonatomet. Typiske representanter for disse substituentgrupper er f.eks., isopropyl, sek.butyl, tert.butyl, 3-pentyl, tert.pentyl, 1,1-dimetylallyl og 1,1-dimetyl-2-propynyl.

Hvis R_1 eller R_2 står for en cykloalkylgruppe, inneholder denne 3 til 6 karbonatomer. R_2 -cykloalkylgruppen kan være substituert med lavere alkylrester, særlig med metyl. Av de alkylerte cykloalkylgrupper er de monoalkylerte i I-stillingen foretrukket. En typisk representant for denne rekke er 1-metylcykloheksyl.

Hvis R_1 eller R_2 står for en lavere-alkoksykarbonyl- lavere-alkylgruppe, så kan dennes alkoksygruppe inneholde 1 til 4 karbonatomer, f.eks. metoksy eller etoksygruppen, og deres alkylrest 1 til 6 karbonatomer. En foretrykket betydning av symbolet R_1 er 1-metyl-1-(lavere-alkoksykarbonyl)etylgrupper. Typiske representanter for denne betydning av R_2 er likeledes 1-(lavere-alkoksykarbonyl)alkylgrupper som f.eks. etoksykarbonylmetylgruppen.

Utgjør R_1 en fenyl-lavere-alkylgruppe, hvis fenylrest er skilt fra nitrogenatomet med minst 2 karbonatomer, så inneholder denne opp til 12 karbonatomer. Interessante representanter for denne rekke er f.eks. 3-fenylpropylgruppen og 1,1-dimetyl-3-fenyl-propylgruppen.

135028

Står R_2 for en eventuelt halogenert alkylrest, så inneholder denne 1 til 12 karbonatomer. Er denne alkylrest halogenert, så er den mono-, di- eller trisubstituert med klor eller brom.

Utgjør R_2 en 5- eller 6-leddet heterocyklisk rest, som inneholder et heteroatom som enten er oksygen, nitrogen eller svovel, kan denne være tienyl, furyl, pyridyl eller tetrahydropyranyl.

Står R_2 for en med halogen substituert fenylrest, så står denne spesielt for fluor-, klor- eller bromfenyl.

Hvis R_2 utgjør en fenyl-lavere-alkylgruppe, så kan denne inneholde opp til 12 karbonatomer. Representativ for denne gruppering er benzylgruppen.

Fremstillingen av forbindelsene med formel I og deres syre-addisjonssalter kan f.eks. utføres på følgende måte:

- a) I henhold til variant a) for fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen tilsettes forbindelsene med formel II syre $R_2\text{COOH}$, hvori R_2 har den ovennevnte betydning, i overskudd, og til den således erholdte reaksjonsblanding tilsettes så et overskudd av det tilsvarende anhydrid.

Om ønskes kan man arbeide i et inert organisk løsningsmiddel, f.eks. heksametanol, et klorert alifatisk hydrokarbon som f.eks. kloroform, en cyklisk eller åpenkjedet eter som dioksan.

Reaksjonstemperaturen kan variere mellom romtemperatur og 100°C . Reaksjonsvarigheten er avhengig av reaksjonstemperaturen.

Reaksjonsblandingen kan etter flere timers røring opparbeides, idet den uthelles på is, innstilles alkalisk med lut eller ammoniakk og ekstraheres med et med vann ikke blandbart, under de herskende betingelser i inert organisk løsningsmiddel,

f.eks. etylacetat, en cyklisk eller åpenkjedet eter som dietyl-eter eller et klorert alifatisk hydrokarbon som metylenklorid.

Opparbeidingstrinnet må selvfølgelig gjennomføres på skånsom måte da ellers også estergruppene på nytt kan avspaltes.

Tilsetningen av R_2COOH kan utelates når forbindelsene med formel II anvendes i form av et salt med en passende mineralsyre, f.eks. saltsyre. Ved protoneringen av aminogruppen i amino-propoksy-sidekjeden utelukkes faren for en N-acylering. Protoneringen er imidlertid ikke uomgjengelig nødvendig, spesielt da ikke når R_1 er bundet med et tertiært karbonatom til nitrogenatomet.

Arbeider man i nærvær av f.eks. hydrogenklorid, utkrystalliserer forbindelsene med formel I seg som hydrokloridet og man kan utelate en opparbeidelse av reaksjonsblandingen.

Acyleringen kan selvfølgelig også foretas ved hjelp av syre-halogenider. I dette tilfelle arbeider man med fordel ved rom-henhv. svakt forhøyet temperatur.

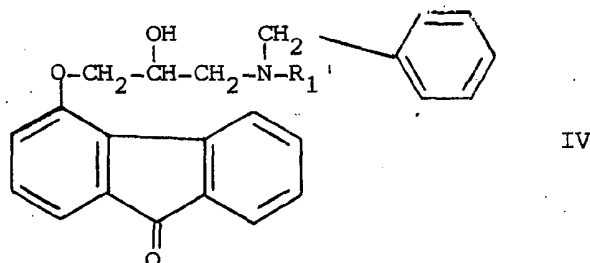
- b) Debenzyleringen i henhold til variant b) av fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen skjer praktisk f.eks. ved hydrering i nærvær av en katalysator, foretrukket en palladiumkatalysator i et under reaksjonsbetingelsene inert organisk løsningsmiddel, f.eks. etylacetat, iseddik, en syklisk eller åpenkjedet eter som dietyleter etc., og gjennomføres foretrukket ved romtemperatur og normaltrykk. Etter avsluttet hydrering frafiltres katalysatoren og filtratet inndampes til tørrhet.

Forbindelsene med formel II er kjente eller kan fremstilles analogt med kjente forbindelser ved omsetning av 4-epoksypropoksy-9-fluorenon med tilsvarende aminer.

Forbindelsene med formel III er nye og kan f.eks. fremstilles ved behandling av forbindelser med formel IV

135028

6



hvor R_1 har den ovennevnte betydning, med overskudd av anhydridet $(R_2'CO)_2O$, hvor R_2' har den ovennevnte betydning, ved en temperatur på omtrent 20 - 100°C.

Opparbeidelsen av forbindelsene med formel III kan foretas som beskrevet under variant a) for fremstilling av forbindelsene med formel I

Forbindelsene med formel IV er delvis kjent og erholdes ved omsetning av 4-(2,3-epoksypropoksy)-9-fluorenon med tilsvarende benzylaminer.

Forbindelsene med formel I og deres syreaddisjonssalter er hittil ikke beskrevet i litteraturen. De fremviser ved dyreforsøk interessante farmakodynamiske egenskaper og kan derfor anvendes innen medisinen.

Særlig er disse forbindelser kretsløpsregulerende, således viser de på spontantslående, isolert marsvin-forkammer ved en konsentrasjon på ca. 0,02 til 10 mg/l en hemming av den positive-inotrope adrenalin-virkning, fører ved infusjonsforsøk på narkotiserte katter (virksom kumulativ dose ca. 0,1 til 3 mg/kg) til en hemming av den ved isoproterenol betingede tachycardi og blodtrykkssenkning.

De nye forbindelser har følgelig en blokkerende virkning på de adrenergetiske β -reseptorer.

Denne β -blokkerende virkning varer lenge hvilket fremgår ved forsøk på anestetisert og våken hund, og dette gjelder spesielt for 4-(3-tert.-butylamino-2-pivaloyloksy propoksy)-9-fluorenon.

De nye forbindelser kan derfor blant annet anvendes for profylakse og terapi av koronarlidelser, spesielt for behandling av angina pectoris, for behandling av det hyperkinetiske hjertesyndrom og de

av en muskulær-hypertrof subvalvulær aortastenose resulterende tilstander. På grunn av deres antiarrytmiske virkning er de også egnet for behandling av hjerterytmeforstyrrelser.

De ved den foreliggende fremgangsmåte fremstillbare 9-fluorenon-derivater er strukturelt og virkningsmessig analoge med de i de danske patentskrifter 114.984 og 115.187 og i det tyske Offenlegungsschrift 1.812.073 beskrevne forbindelser.

I de danske patentskrifter 114.984 og 115.187 er det beskrevet i 3-stillingen substituerte 3-amino-2-hydroksy-propoksy-derivater, som er bundet til en tricyklisk hydrokarbonrest og fremviser en β -blokkerende virkning på de adrenergiske β -reseptorer og følgelig kan anvendes som legemidler. Tilførselen skjer for en gjennomsnittspasient hver 4 til 6 time (se det tilsvarende franske patentskrift 4680 M på side 3, spalte 1, linje 12 nedenfor).

I det tyske Offenlegungsschrift 1.812.073 beskrives på nitrogenet substituerte 4-(3-amino-2-hydroksypropoksy)fluoren-9-oler og -9-oner som likeledes utøver en β -blokkerende virkning på de adrenergiske β -reseptorer.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av forestrede på nitrogenet substituerte 4-(3-amino-2-hydroksypropoksy)-fluoren-9-oner med den samme virkningstype, men de utmerker seg fremfor de tidligere kjente forbindelser med β -blokkerende egenskaper ved deres langvarige virkning.

Dette fremgår av en forsøksmodell med sammenlikningsforsøk gjennomført med bedövede hunder i sammenlikning med "Visken" (4-(2-hydroksy-3-isopropylamino-propoksy)indol) og med forbindelsen i henhold til eks. 2 i det nevnte tyske Offenlegungsschrift 1.812.073 (4-(2-hydroksy-3-isopropylaminopropoksy)-fluoren-9-on) såvel av en forsøksmodell med våkne hunder i sammenlikning med "Visken" (se også B.J. Clark et al., Brit.J. Pharmacol. 52 (1974), 123).

Ved den foreliggende oppfinnelse er således en daglig tilførsel av et legemiddel med β -blokkerende virkning bare en gang om dagen gjort mulig.

135028

For de ovennevnte anvendelser varierer den dose som kommer til anvendelse selvfølgelig etter den avnvendte forbindelse, tilførselsmåten og den ønskede behandling. Vanlig oppnås dog tilfredsstillende resultater med doser på omtrent 0,1 mg til omtrent 10 mg/kg kroppsvekt. Tilførselen kan foretas med en dose daglig eller om nødvendig i to deldoser. For større pattedyr ligger dagsdosen i området fra omtrent 10 til 500 mg av forbindelsene. Passende doseringsformer for f.eks. oral tilførsel inneholder generelt omtrent 5 til 100 mg virksom substans ved siden av faste eller flytende bæresubstanser eller fortynningsmidler.

Som særlig egnet for de ovennevnte anvendelser nevnes blant annet 4-(3-tert.butylamino-2-cykloheksylkarbonyloksypropoksy)-9-fluorenon, 4-(3-tert.butylamino-2-pivaloyloksypropoksy)-9-fluorenon, 4-(3-tert.butylamino-2-kloracetoksypropoksy)-9-fluorenon, 4-(3-tert.butylamino-2-caprinoyloksypropoksy)-9-fluorenon og 4-(2-kloracetoksy-3-isopropylaminopropoksy)-9-fluorenon.

Som legemiddel kan forbindelsene med formel I henhv. deres fysiologisk tålbare syreaddisjonssalter tilføres alene eller i passende preparatformer med farmakologisk indifferente hjelpestoffer. I den utstrekning fremstillingen av utgangsforbindelsen ikke er beskrevet er forbindelsene kjente eller kan fremstilles etter i og for seg kjente metoder henhv. på analog måte med de her beskrevne eller på analog måte med i og for seg kjente fremgangsmåter.

I de etterfølgende eksempler som skal illustrere oppfinnelsen nærmere er alle temperaturangivelser i °C og er ukorrigert.

Eksempel 1

4-(2-acetoksy-3-tert.butylaminopropoksy)-9-fluorenon

6,5 g 4-(3-tert.butylamino-2-hydroksypropoksy)-9-fluorenon løses i 12 g iseddik og etter tilsetning av 2,14 eddiksyreanhydrid henseses blandingen i 15 timer ved romtemperatur. Det uthelles på is og innstilles alkalisk med 10% vandig ammoniakkløsning, ekstraheres med metylenklorid, ekstraktene tørres over magnesiumsulfat og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Den i

overskriften nevnte forbindelse overføres i sitt hydrogenmaleinat og omkrystalliseres fra etanol/acetone. Prismer med smp. 167 til 169°C.

Eksempel 2

4-(3-tert.butylamino-2-heptanoyloksypropoksy)-9-fluorenon

3.62 g 4-(3-tert.butylamino-2-hydroksypropoksy)-9-fluorenon-hydroklorid omrøres ved romtemperatur i 18 timer ved 30 g oenantsyreklorid. Fra den dannede løsning utkrystalliseres igjen hydrokloridet av den i overskriften nevnte forbindelse. De filteres og råproduktet omkrystalliseres fra metylenklorid. Smp. 169 til 171°C.

Eksempel 3

4-(3-tert.butylamino-2-(4-klorbutyryloksy)propoksy)-9-fluorenon

Det går frem som i eksempel 1, men det anvendes dog 4-klorsmørsyre og 4-klorsmørsyreanhydrid, i stedet for iseddik og eddiksyreanhydrid, og man erholder derved hydrogenoksalatet av den i overskriften nevnte forbindelse med smp. 193 til 195°C ved omkrystallisering fra etanol/eddiksyreacetat.

Eksempel 4

4-(2-benzoyloksy-3-tert.butylaminopropoksy)-9-fluorenon

Det går frem som i eksempel 1, dog anvendes benzosyre og benzosyreanhydrid i stedet for iseddik og eddiksyreanhydrid, og det erholdes derved hydrogenmaleinatet av den i overskriften nevnte forbindelse med smp. 212 til 214°C (fra metanol).

Eksempel 5

4-(3-tert.butylamino-2-cykloheksylkarbonyloksypropoksy)-9-fluorenon

Det går frem som i eksempel 1, men det anvendes dog cykloheksan-karboksylsyre og cykloheksan-karboksylsyreanhydrid, i stedet for

135028

10

iseddik og eddiksyreanhydrid, og det erholdes derved hydrogenmaleinatet av den i overskriften nevnte forbindelse med smp. 206 til 208°C (fra etylacetat).

Eksempel 6

4-(3-tert.butylamino-2-pivaloyloksypropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som i eksempel 1, men det anvendes pivalinsyre og pivalinsyreanhydrid i stedet for iseddik og eddiksyreanhydrid, og derved erholdes den i overskriften nevnte forbindelse med smp. 84 til 87°C ved omkrystallisering fra benzen/bensin. Det tilsvarende hydroklorid smelter ved 228 til 231°C (fra etanol/etylacetat).

Eksempel 7

4-/3-tert.butylamino-2-(2,2-dimetylbutyryloksy)-propoksy/-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 1, men anvendes 2,2-dimetylsmørsyre og 2,2-dimetylsmørsyreanhydrid, i stedet for iseddik og eddiksyreanhydrid, og derved erholdes hydrogenoksalatet av den i overskriften nevnte forbindelse med smp. 159 til 162°C (fra etanol). Oksalatet av den i overskriften nevnte forbindelse smelter ved 208 til 209°C (fra etanol).

Eksempel 8

4-(3-tert.butylamino-2-kloracetoksypropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 2, men det anvendes dog kloreddiksyreklorid i stedet for oenantsyreklorid og derved erholdes hydrokloridet av den i overskriften nevnte forbindelse med smp. 204 til 207°C (fra etylacetat).

Eksempel 9

4-(3-tert.butylamino-2-dikloracetoksypropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 2, men det anvendes dog dikloreddiksyreklorid i stedet for oenantsyreklorid og hydrokloridet av den i overskriften nevnte forbindelse erholdes derved med smp. 218 til 220°C (fra metylenklorid/etylacetat).

Eksempel 10

4-(3-tert.butylamino-2-caprinoyloksypropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 2, men anvendes dog caprinsyreklorid i stedet for oenantsyreklorid og erholdes derved hydrokloridet av den i overskriften nevnte forbindelse med smp. 115 til 118°C (fra metylenklorid).

Eksempel 11

4-(3-tert.butylamino-2-stearoyloksypropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 2, men anvendes dog stearinsyreklorid i stedet for oenantsyreklorid og derved erholdes hydrogenoksalatet av den i overskriften nevnte forbindelse med smp. 127 til 129°C ved omkrystallisering fra etanol/eddikester.

Eksempel 12

4-(2-kloracetoksy-3-isopropylaminopropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 2 og erholdes ved behandling av 4-(2-hydroksy-3-isopropylaminopropoksy)-9-fluorenon med kloracetylklorid den i overskriften nevnte forbindelse hvis hydroklorid smelter ved 210 til 214°C (fra metanol/etylacetat).

Eksempel 13

4-(3-tert.butylamino-2-pivaloyloksypropoksy)-9-fluorenon

3,25 g 4-(3-tert.butylamino-2-hydroksypropoksy)-9-fluorenon hensesettes ved romtemperatur i 15 timer med 15 ml pivalinsyre-anhydrid og deretter gås det frem som beskrevet i eksempel 1.

135028

12

Den i overskriften nevnte forbindelse smelter ved 84 til 87°C etter omkrystallisering fra benzen/bensin og det tilsvarende hydroklorid smelter ved 228 til 231°C (fra etanol/etylacetat).

Eksempel 14

4-3-(3-pentylamino)-2-pivaloyloksypropoksy-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 1 og erholdes ved behandling av 4-2-hydroksy-3-(3-pentylamino)propoksy-9-fluorenon med pivalinsyre og pivalinsyreanhydrid den i overskriften nevnte forbindelse hvis hydrogenmaleinat smelter ved 155 - 157°C (fra etanol).

Eksempel 15

4-3-tert.butylamino-2-(2-brom-2-metylpropionyloksi)propoksy-9-fluorenon

3,61 g 4-(3-tert.butylamino-2-hydroksypropoksy)-9-fluorenon-hydroklorid røres i 15 timer ved romtemperatur med 30 ml α -bromisosmørsyrebromid. Det utfalte krystalliserat frafiltreres, løses i vann og innstilles alkalisk under iskjøling med 10% ammoniakkløsning i nærvær av metylenklorid. Metylenkloridfasen tørres over magnesiumsulfat, inndampes under redusert trykk og den i overskriften nevnte forbindelse overføres i sitt oksalat. Smp. 193 til 196°C (krystallisert fra etanol/etylacetat).

Eksempel 16

4-3-tert.butylamino-2-(2-klorbenzoyloksy)propoksy-9-fluorenon

Det gås frem som i eksempel 15, anvendes dog 2-klorbenzoylklorid i stedet for α -bromisosmørsyrebromid og omrøres i 1½ time ved 100°C. Hydrokloridet av den i overskriften nevnte forbindelse faller ut og omkrystalliseres direkte fra etanol. Smp. 209 til 211°C (druser).

Eksempel 174- β -tert.butylamino-2-(4-toluoyloksy)propoksy-7-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 15, anvendes dog 4-toluoylchlorid i stedet for α -bromisosmørsyrebromid og blandingen får reagere i 1 time ved 100°C. Hydrokloridet av den i overskriften nevnte forbindelse krystalliseres fra etanol. Smp. 225 til 228°C (nåler).

Eksempel 184- β -tert.butylamino-2-(3-metoksybenzoyloksy)propoksy-7-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 15, men det anvendes dog 3-metoksybenzoylchlorid i stedet for α -bromisosmørsyrebromid og det omsettes i 5 timer ved 100°C. Hydrokloridet av den i overskriften nevnte forbindelse krystalliseres fra etanol. Smp. 203 til 206°C.

Eksempel 194- β -cykloheksylamino-2-pivaloyloksypropoksy-7-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 15, men det anvendes dog pivalinsyreklorid i stedet for α -bromisosmørsyrebromid og blandingen får reagere i 15 timer ved 65°C. Den i overskriften nevnte forbindelse krystalliseres som base fra eter/petroleter i nåledruser med smp. 97 til 98°C.

Eksempel 204- β -(2-metyl-3-butyn-2-ylamino)-2-pivaloyloksypropoksy-7-9-fluorenon

2,8 g 4- β -(2-metyl-3-butyn-2-ylamino)-2-hydroksypropoksy-7-9-fluorenon røres med 15 g pivalinsyre og 1,64 g pivalinsyreanhydrid i 16 timer ved romtemperatur. Det uthelles på is og innstilles alkalisk med 10% vandig ammoniakkløsning, ekstraheres med eter, ekstraktene tørres over magnesiumsulfat og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Den i overskriften nevnte forbindelse

135028

14

erholdes ved krystallisering fra etylacetat/benzin i plater med smp. 102 til 104°C. 4- β -(2-metyl-3-butyn-2-ylamino)-2-hydroksypropoksy-7-9-fluorenon med smp. 159 til 161°C (fra metanol) ble erholdt ved omsetning av 4-(2,3-epoksypropoksy)-9-fluorenon med 3-amino-3-metylbutin.

Eksempel 21

4-(3-tert.butylamino-2-pivaloyloksypropoksy)-9-fluorenon

5 g 4-(2,3-epoksypropoksy)-9-fluorenon og 16,45 g N-benzyl-tert.-butylamin oppvarmes i 25 ml dioksan i 16 timer i autoklav ved 180°C. Det inndampes til tørrhet under redusert trykk idet samtidig overskytende N-benzyl-tert.butylamin avdestilles. Resten ekstraheres mellom eter og 1 N vinsyreløsning, de vinsyrefaser innstilles så under kjøling alkalisk med 5 N natronlut og ekstraheres med metylenklorid. Inndampningsresten av de over magnesiumsulfat tørrede metylenkloridfaser er oljeaktig 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-hydroksypropoksy-7-9-fluorenon. Hydrogenmaleinatet av denne forbindelse krystalliseres fra etanol/etylacetat. Smp. 167-168°C.

4,37 g av den ovennevnte base røres i 16 g pivalinsyre med 1,72 g pivalinsyreanhydrid i 16 timer ved romtemperatur. Det uthelles på is og innstilles alkalisk med 10% ammoniakkløsning, ekstraheres med metylenklorid og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Det erholdte 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-pivaloyloksypropoksy-7-9-fluorenon er oljeaktig og dets hydrogenmaleinat krystalliseres fra etanol/etylacetat. Smp. 180-182°C.

2,15 g av den førstnevnte forbindelse opptas i 50 ml tetrahydrofuran og debenzyleres i nærvær av 0,5 g av en palladiumkatalysator (10% Pd på kull) med 1 mol hydrogen til den i overskriften nevnte forbindelse. Denne renses med kromatografering på kiselgel ved hjelp av metylenklorid og krystallisering fra benzol/bensin. Smp. 82 - 85°C.

Eksempel 224-(2-acetoksy-3-tert.butylaminopropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -2-acetoksy-3-(N-benzyl-tert.butylamino)-propoksy-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrogenmaleinatet 167 - 169°C).

Eksempel 234-(3-tert.butylamino-2-heptanoyloksypropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-heptanoyloksypropoksy-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrokloridet 169 - 171°C).

Eksempel 244-(3-tert.butylamino-2-(4-klorbutyryloksy)propoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-(4-klorbutyryloksy)propoksy-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse (Smp. av hydrogenoksalatet 193 - 195°C).

Eksempel 254-(2-benzoyloksy-3-tert.butylaminopropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -2-benzoyloksy-3-(N-benzyl-tert.butylamino)-propoksy-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrogenmaleinatet er 212 - 214°C).

135028

16

Eksempel 26

4-(3-tert.butylamino-2-cykloheksylkarbonyloksypropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og det erholdes ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-cykloheksylkarbonyloksypropoksy-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrogenmaleinatet er 206 - 208°C).

Eksempel 27

4-(3-tert.butylamino-2-pivaloyloksypropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-pivaloyloksypropoksy-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrokloridet er 228 - 231°C).

Eksempel 28

4- β -tert.butylamino-2-(2,2-dimetylbutyryloksy)-propoksy-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-(2,2-dimetylbutyryloksy)propoksy-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrogenoksalatet er 159 - 162°C).

Eksempel 29

4-(3-tert.butylamino-2-kloracetoksypropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som i eksempel 21 og ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-klor-acetoksypropoksy-9-fluorenon erholdes den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. for hydrokloridet er 204 - 207°C).

Eksempel 30

4-(3-tert.butylamino-2-dikloracetoksypropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-dikloracetoksypropoksy-7-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrokloridet er 218 - 220°C).

Eksempel 31

4-(3-tert.butylamino-2-caprinoyloksypropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-caprinoyloksypropoksy-7-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrokloridet er 115 - 118°C).

Eksempel 32

4-(3-tert.butylamino-2-stearoyloksypropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-stearoyloksypropoksy-7-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrogenoksalatet er 127 - 129°C).

Eksempel 33

4-(2-kloracetoksy-3-isopropylaminopropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved denbenzylering av 4- β -(N-benzyl-isopropylamino)-2-kloracetoksypropoksy-7-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrokloridet er 210 - 214°C).

Eksempel 34

4- β -(3-pentylamino)-2-pivaloyloksypropoksy-7-9-fluorenon

135028

18

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-3-pentylamino)-2-pivaloyloksypropoksy-7-9-fluorenon erholdes den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrogenmaleinatet er 155 - 157°C).

Eksempel 35

4- β -tert.butylamino-2-(2-brom-2-metylpropionyloksy)propoksy-7-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-(2-brom-2-metylpropionyloksy)propoksy-7-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av oksalatet er 193 - 196°C).

Eksempel 36

4- β -tert.butylamino-2-(2-klorbenzoyloksy)propoksy-7-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-(2-klorbenzoyloksy)propoksy-7-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrokloridet er 209 til 211°C).

Eksempel 37

4- β -tert.butylamino-2-(4-toluoyloksy)propoksy-7-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino-2-(4-toluoyloksy)propoksy-7-9-fluorenon erholdes den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrokloridet er 225 - 228°C).

Eksempel 38

4- β -tert.butylamino-2-(3-metoksybenzoyloksypropoksy-7-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino-2-(3-metoksybenzoyloksy)propoksy-7-9-fluorenon erholdes den i overskriften nevnte forbindelse.

Smp. av hydrokloridet er 203 - 206°C).

Eksempel 39

4- β -cykloheksylamino-2-pivaloyloksypropoksy-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-cykloheksylamino)-2-pivaloyloksypropoksy-9-fluorenon erholdes den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. 97 - 98°C).

Eksempel 40

4-(3-tert.butylamino-2-fenylacetoksypropoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-fenylacetoksypropoksy-9-fluorenon erholdes den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrokloridet av den i overskrifte nevnte forbindelse er 191 - 193°C).

Eksempel 41

4- β -tert.butylamino-2-(4-tetrahydropyranylkarbonyloksy)propoksy-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-(4-tetrahydropyranylkarbonyloksy)propoksy-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av hydrogenoksalatet av den i overskriften nevnte forbindelse er 214 - 216°C).

Eksempel 42

Malonsyre-etyl- β -tert.butylamino-1-(9-okso-4-fluorenyloksy)-propyl-ester

Det gås frem som beskrevet i eksempel 21 og ved debenzylering av malonsyre-etyl- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-1-(9-okso-4-fluorenyloksy)propyl-ester erholdes den i overskriften nevnte

135028

20

forbindelse. (Smp. av hydrokloridet av den i overskriften nevnte forbindelse er 185 - 186°C).

Eksempel 43

4-(3-tert.butylamino-2-nicotinoyloksypropoksy)-9-fluorenon

Det går frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -(N-benzyl-tert.butylamino)-2-nicotinoyloksypropoksy-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. av oksalatet av den i overskriften nevnte forbindelse er 223°C).

Eksempel 44

4- β -(3-fenyl-1-propylamino)-2-pivaloyloksypropoksy-9-fluorenon

Det går frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 4- β -{3-N-benzyl-(3-fenyl-1-propylamino)-2-pivaloyloksypropoksy}-9-fluorenon den i overskriften nevnte forbindelse. (Smp. 83 - 85°C).

Eksempel 45

2-metyl- β -(9-okso-4-fluorenyloksy)-2-pivaloyloksypropylamino- β -propionsyreetyler

Det går frem som beskrevet i eksempel 21 og erholdes ved debenzylering av 2- β -{N-benzyl- β -(9-okso-4-fluorenyloksy)-2-pivaloyloksypropylamino}-2-metylpropionsyreetyler den i overskriften nevnte forbindelse. Hydrogenoksalatet smelter ved 169 - 170°C.

Eksempel 46

4-(3-tert.butylamino-2-fenylacetoksypropoksy)-9-fluorenon

3,0 g 4-(3-tert.butylamino-2-hydroksypropoksy)-9-fluorenon-hydroklorid røres med 50 ml fenylacetylchlorid i 18 timer ved romtemperatur. Overskytende fenylacetylchlorid avdestilleres under

reduisert trykk. Tilbake blir hydrokloridet av den i overskriften nevnte forbindelse, som omkrystalliseres fra etylacetat med litt etanol. Prismer med smp. 191 - 193°C.

Eksempel 47

4-(3-tert.butylamino-2-cinnamoyloksypropoksy)-9-fluorenon

3,3 g kamelsyreklorid løses i 2 ml kloroform og røres med 3,6 g 4-(3-tert.butylamino-2-hydroksypropoksy)-9-fluorenon-hydroklorid i 15 timer ved romtemperatur. Deretter fortynnes 150 ml vann, røres i 3 timer, innstilles så alkalisk med 10% ammoniakkløsning og ekstraheres med metylenklorid. Metylenkloridfasen tørres over magnesiumsulfat og inndampes under redusert trykk. Den således erholdte oljeaktige i overskriften nevnte forbindelse overføres nå i sitt hydrogenmaleinat og omkrystalliseres fra etanol. Smp. 213 - 215°C.

Eksempel 48

4-(3-tert.butylamino-2-(2-tenoyloksy)propoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 46, anvendes imidlertid tiofen-2-karboksylysyreklorid i stedet for fenylacetylklorid og mot slutten av omsetningen oppvarmes ennå i 2 timer ved 100°C. Hydrokloridet av den i overskriften nevnte forbindelse krystalliserer fra etanol i nåler med smp. 225 - 227°C.

Eksempel 49

4-(3-tert.butylamino-2-(4-tetrahydropyranyl-karbonyloksy)propoksy)-9-fluorenon

Det gås frem som beskrevet i eksempel 46, anvendes dog tetrahydropyran-4-karboksylysyreklorid i stedet for fenylacetylklorid og etter avslutet omsetning opparbeides som beskrevet i eksempel 2. Hydrogenoksalatet av den i overskriften nevnte forbindelse krystalliserer fra etanol/benzen. Smp. 214 - 216°C.

135028

22

Eksempel 50

Malonsyre-etyl-3-tert.butylamino-1-(9-okso-4-fluorenyloksy)propyl-7-ester

Det går frem som beskrevet i eksempel 46, dog anvendes malonsyre-monoetylestereklorid i stedet for fenylacetylklorid. Den utfelte hydroklorid av den i overskriften nevnte forbindelse frafiltreres og omkrystalliseres fra kloroform/etylacetat. Smp. 185 - 186°C.

Eksempel 51

4-(3-tert.butylamino-2-nicotinoyloksypropoksy)-9-fluorenon

Det går frem som beskrevet i eksempel 46, dog anvendes nicotinsyre-klorid i stedet for fenylacetylklorid og det opparbeides etter avsluttet omsetning som i eksempel 47. Oksalatet av den i overskriften nevnte forbindelse krystalliseres fra etanol. Smp. 223°C (Spalting).

Eksempel 52

4-3-(3-fenyl-1-propylamino)2-pivaloyloksypropoksy-9-fluorenon

2,0 g 4-2-hydroksy-3-(3-fenyl-1-propylamino)propoksy-9-fluorenon røres i 9,5 g pivalinsyre med 1,01 g pivalinsyreanhydrid i 18 timer ved romtemperatur. Det uthelles deretter på is og innstilles alkalisk med 10% ammoniakkløsning, ekstraheres med metylenklorid og det over magnesiumsulfat tørrede løsningsmiddel avdampes under redusert trykk. Den rå i overskriften nevnte forbindelse krystalliseres fra etylacetat/ligroin. Smp. 83 - 85°C.

Eksempel 53

2-metyl-2-3-(9-okso-4-fluorenyloksy)-2-pivaloyloksypropylamino-7-propionsyreetylester

1,9 g 2-2-hydroksy-3-(9-fluorenon-4-yloksy)propylamino-7-2-metyl-propionsyreetylester-hydroklorid oppvarmes med 20 g pivalinsyreanhydrid under røring i 7 timer ved 100°C. Det uthelles på is,

135028

innstilles alkalisk med 10% ammoniakk, ekstraheres med metylenklorid og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Den rå, i overskriften nevnte forbindelse overføres i sitt hydrogenoksalat og krystallieres fra etanol/etylacetat. Smp. 169 - 170°C.

Eksempel 54:

4- β -(2-metyl-4-fenyl-2-butylamino)-2-pivaloyloksypropoksy-9-fluorenon.

2,6 g 4- β -hydroksy-3-(2-metyl-4-fenyl-2-butylamino)-propoksy-9-fluorenon omrøres med 12 g pivalinsyre og 1.4 g pivalinsyreanhydrid i 15 timer ved romtemperatur. Blandingen uthelles på is og innstilles alkalisk med 10% vandig ammoniakkløsning, ekstraheres med eter, ekstraktene tørres over magnesiumsulfat og løsningsmidlet avdampes under redusert trykk. Den oljeaktige i overskriften nevnte forbindelse overføres deretter i sitt hydrogenmaleinat og omkrystallieres fra metanol. Smeltepunkt 198 - 200°C.

Den som utgangsmaterial anvendte hydroksyforbindelse (smp. 118 - 120°C fra benzen/eter) erholdes fra 4-(2,3-epoksypropoksy)-9-fluorenon og 2-amino-2-metyl-4-fenylbutan i dioksan ved tilbakeløpstemperatur.

Eksempel 55:

4- β -tert.butylamino-2-(1-metylcykloheksyl-karbonyloksy)propoksy-9-fluorenon.

2.0 g 4-(3-tert.butylamino-2-hydroksypropoksy)-9-fluorenonhydroklorid omrøres med 20 g 1-metyl-1-cykloheksylkarboksylsyreklorid i 2 timer ved 100°C. Blandingen uthelles på is og innstilles alkalisk med 10% vandig ammoniakkløsning etter at overskudd av syreklorid er hydrolysert og ekstraheres med etylacetat. Etter tørring over magnesiumsulfat inndampes til tørrhet under redusert trykk og den oljeaktige i overskriften nevnte forbindelse overføres i sitt hydroklorid.

135028

Smeltepunkt 182 - 184°C.

Eksempel 56:

4-/3-(2-metyl-4-fenyl-2-butylamino)-2-pivaloyloksypropoksy7-
9-fluorenon

4-/3-(N-benzyl-2-metyl-4-fenyl-2-butylamino)-2-hydroksy-propoksy/-9-fluorenon løses i tetrahydrofuran og debenzyleres i nærvær av en palladiumkatalysator (10% palladium på kull) med hydrogen til den i overskriften nevnte forbindelse. Smeltepunkt av hydrogenmaleinat er 198-200°C.

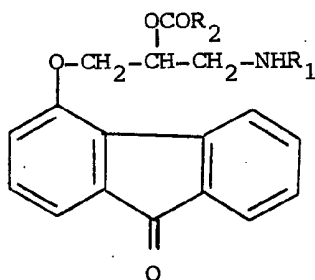
Eksempel 57:

4-/3-tert.butylamino-2-(1-metylcykloheksyl-karbonyloksy)
propoksy7-9-fluorenon.

4-/3-(N-benzyl-tert.butylamino)-2-(1-metylcykloheksylkarbonoksy)propoksy/-9-fluorenon løses i tetrahydrofuran og debenzyleres i nærvær av en palladiumkatalysator (10% palladium på kull) med hydrogen til den i overskriften nevnte forbindelse. Smeltepunkt av hydrokloridet er 182 - 184°C.

PATENTKRAV

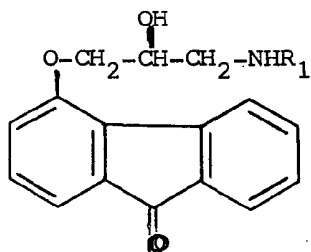
1. Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 9-fluorenon-derivater med den generelle formel I



I

hvor R_1 står for en lavere alkyl-, lavere alkenyl-, alkynyl-, cykloalkyl- eller lavere-alkoksykarbonyl-lavere-alkylgruppe, eller står for en fenyl-lavere-alkylgruppe, hvori fenylresten er skilt fra nitrogenatomet med minst 2 karbonatomer, og R_2 betyr en eventuelt med et eller flere halogenatomer substituert alkylgruppe, en cykloalkylgruppe som kan være substituert med en eller flere lavere alkylgrupper, en eventuelt med halogen eller en metyl- eller metoksygruppe substituert fenylrest, en 5- eller 6-leddet heterocyklisk rest, som inneholder et heteroatom som enten er oksygen, nitrogen eller svovel, en fenyl-lavere-alkylgruppe, en lavere alkoksykarbonyl-lavere-alkyl- eller styrylgruppe, og syreaddisjonssalter derav, karakterisert ved at enten

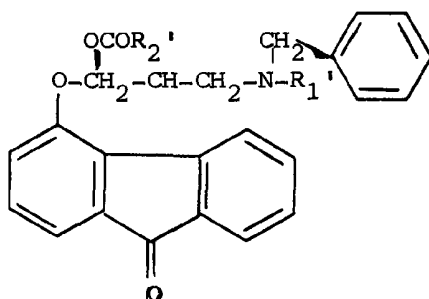
a) forbindelser med den generelle formel II



II

hvor R_1 har den ovennevnte betydning, omsettes med et acyleringsmiddel som kan innføre gruppen R_2 med den ovennevnte betydning, eller

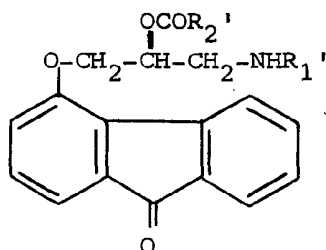
b) forbindelser med den generelle formel III



III

135028

hvor R_1' står for en lavere alkyl-, cykloalkyl- eller lavere alkoksykarbonyl-lavere-alkylgruppe, eller for en fenyl-lavere-alkylgruppe, hvori fenylresten er skilt fra nitrogenatomet med minst 2 karbonatomer, og R_2' står for en eventuelt med et eller flere halogenatomer substituert alkylgruppe, en cykloalkylgruppe som kan være substituert med en eller flere lavere alkylgrupper, en eventuelt med halogen eller en metyl- eller metoksygruppe substituert fenylrest, en 5- eller 6-leddet heterocyklisk rest, som inneholder et heteroatom som enten er oksygen eller nitrogen, en fenyl-lavere-alkylgruppe eller en lavere alkoksykarbonyl-lavere alkylgruppe, debenzyleres til forbindelser med den generelle formel Ia



Ia

hvor R_1' og R_2' har den ovennevnte betydning,

og de således erholdte forbindelser med formel I overføres eventuelt i sine syreaddisjonssalter.

2. Fremgangsmåte som angitt i krav 1, for fremstilling av 4-(3-tert.butylamino-2-pivaloyloksypropoksy)-9-fluorenon og syreaddisjonssalter derav, karakterisert ved at enten

a) 4-(3-tert.butylamino-2-hydroksypropoksy)-9-fluorenon omsettes med et acyleringsmiddel som kan innføre pivaloylgruppen,

eller

- b) 4-[3-(N-benzyl-tert.butylamino)-2-pivaloyloksypropoksy]-
9-fluorenon debenzyleres

og det således erholdte 4-(3-tert.butylamino-2-pivaloyloksypropoksy)-
9-fluorenon overføres eventuelt i sine syreaddisjonssalter.