

361052

PATENTE DE INVENCION

Case 100-2799/I  
3700/KU/MK

29



# Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL FLUORENO.

-----

SECCION TECNICA	
REGISTRACION I.P.E.	
CLASE C	07
SUBCLASE C	

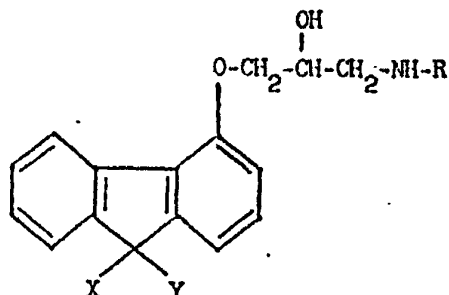
*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en  
Basilea, Suiza.

-----

La presente invención se relaciona con nuevos  
compuestos tricíclicos y con su producción.

La presente invención proporciona derivados de  
fluoreno de fórmula I,

29 AB



en la que R significa un radical isopropilo, butilo secundario,  
butilo terciario, 3-fenilpropilo o 1-ciano-2-propilo, y  
o X significa hidrógeno e  
Y significa un radical hidroxil,  
5 o X e Y juntamente significan un radical oxo,  
y sus sales de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula I poseen un átomo de carbono  
asimétrico en la posición 2 de la cadena lateral; existen centros de  
asimetría adicionales cuando el átomo de nitrógeno en la posición 3  
10 de la cadena lateral está substituído por un radical butilo secundario  
o un radical 1-ciano-2-propilo, y/o cuando se halla presente un radi-  
cal hidroxil en la posición 9 de la estructura de fluoreno. Por lo  
tanto, los compuestos de fórmula I pueden obtenerse en forma óptica-  
mente uniforme, como racematos o en la forma de mezclas de racematos  
15 o diastereoisómeros.

Deberá tenerse presente que cualquier referencia a los com-  
puestos de fórmula I en la presente Memoria también abarca todas las  
formas estereoisoméricas posibles de los mismos.

Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden obtenerse



5 haciendo reaccionar 4-hidroxi-fluoren-9-ona en un medio alcalino o 4-hidroxi-fluoren-9-ol en la forma de una sal de metal mono-(-4-)-alcalino o de mono-(-4-)-amonio, con epiclorhidrina o epibromhidrina, y calentando el producto de la reacción resultante con una amina de fórmula II,



en la que R tiene el significado arriba indicado, y convirtiendo facultativamente los compuestos resultantes en las sales correspondientes mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos.

10 En el procedimiento de la invención, la 4-hidroxi-fluoren-9-ona puede usarse en la forma de una sal de metal alcalino o de amonio, preferentemente su sal de sodio. El 4-hidroxi-fluoren-9-ol se usa en la forma de una sal de metal mono-(-4-)-alcalino o de mono-(-4-)-amonio. Las sales se usan preferentemente en solución o sus-  
15 pensión en un disolvente adecuado.

El procedimiento puede, por ejemplo, efectuarse añadiendo 1 a 5 equivalentes de epiclorhidrina o epibromhidrina a temperatura ambiente o a una temperatura elevada (por ejemplo 50°C) a una solución o suspensión de la sal de 4-hidroxi-fluoren-9-ona o la sal de  
20 4-hidroxi-fluoren-9-ol. La mezcla puede agitarse durante un período prolongado, por ejemplo 10 a 24 horas, a temperatura ambiente o a una temperatura elevada. La 4-hidroxi-fluoren-9-ona y el 4-hidroxi-fluoren-9-ol son sensibles a la oxidación en un medio alcalino, de modo que



las reacciones arriba indicadas se efectúan preferentemente en ausencia de oxígeno, por ejemplo en una atmósfera de nitrógeno.

La elaboración posterior puede efectuarse en la forma usual sacudiendo la mezcla de la reacción varias veces entre agua y un disolvente orgánico no mezclable con agua, por ejemplo acetato etílico o  
5 cloruro metilénico, separando las fases orgánicas, combinándolas, secando (por ejemplo sobre sulfato magnésico) y concentrando mediante evaporación; el producto obtenido como residuo puede seguirse elaborando sin purificación previa.

10 El producto de la reacción resultante puede hacerse reaccionar con la amina de fórmula II, por ejemplo isopropilamina, butilamina terciaria o 3-aminobutironitrilo, en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción. Entre los disolventes adecuados quedan incluidos el benceno, el tolueno y el  
15 dioxano. La reacción se efectúa preferentemente durante aprox. 2 a 20 horas a una temperatura entre 50° y 120°C, preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción. La adición de un agente ligador de ácidos, por ejemplo una base inorgánica tal como el carbonato de potasio, una base orgánica terciaria tal como la piridina  
20 o la trietilamina, o un exceso de la amina de fórmula II, puede ser ventajosa, pero no es esencial.

La elaboración posterior puede efectuarse en la forma habitual concentrando la mezcla de la reacción mediante evaporación, sacudiendo el residuo entre un ácido acuoso, por ejemplo ácido clor-  
25 hídrico normal, y un disolvente orgánico que no sea mezclable con el



ácido, por ejemplo benceno o acetato etílico, alcalinizando a continuación la fase ácida acuosa (por ejemplo mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de álcali), recogiendo los productos básicos liberados en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo cloruro metilénico, y concentrando finalmente las fases orgánicas separadas y secadas mediante evaporación a presión reducida.

Pueden prepararse soluciones o suspensiones adecuadas de una sal de 4-hidroxi-fluoren-9-ona por ejemplo calentando 4-hidroxi-fluoren-9-ona hasta ebullición durante aprox. media hora a 3 horas, por ejemplo en una solución equimolar acuosa de hidróxido de álcali o de amoníaco mientras se agita, o haciéndola reaccionar en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo benceno o tolueno, con una cantidad equimolar de un alcoholato, amida o hidruro de metal alcalino. Alternativamente la solución alcohólica de una sal de metal alcalino de 4-hidroxi-fluoren-9-ona puede evaporarse hasta sequedad y el residuo suspenderse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo dimetoxi-etano. Además, la 4-hidroxi-fluoren-9-ona puede convertirse en la sal correspondiente, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo dioxano, mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o de amoníaco o una solución de un alcoholato de metal alcalino en un alcohol inferior, y puede aislarse mediante filtración o evaporación de la mezcla, dependiendo de su solubilidad en el disolvente que se use, y disolverse o suspenderse a continuación en un disolvente adecuado, por ejemplo agua, alcoholes, benceno o éter dimetílico.



Pueden prepararse soluciones o suspensiones adecuadas de una sal de 4-hidroxi-fluoren-9-ol por ejemplo añadiendo 4-hidroxi-fluoren-9-ol a una solución equimolar acuosa de hidróxido de álcali o de amoníaco; a continuación la solución resultante puede facultativamente evaporarse hasta sequedad y el residuo resultante suspenderse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo dimetoxietano. Alternativamente, puede convertirse el 4-hidroxi-fluoren-9-ol en la sal correspondiente, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo dioxano, mediante la adición de un equivalente de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o de amoníaco, y la sal puede aislarse mediante filtración o evaporación de la mezcla, dependiendo de su solubilidad en el disolvente que se use, y a continuación puede disolverse o suspenderse en un disolvente adecuado, por ejemplo agua, alcoholes, benceno o dimetoxietano.

Los productos brutos resultantes de fórmula I pueden purificarse en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante cromatografía de adsorción, cristalización de disolventes adecuados, por ejemplo acetato etílico o cloroformo/acetato etílico, o mediante formación de sales (por ejemplo con ácido maleico o ácido N-ciclohexilsulfámico) y subsiguiente cristalización de las sales resultantes de disolventes adecuados, por ejemplo metanol/acetato etílico.

Se entiende que cuando se requieren formas estereoisoméricas particulares de los compuestos de fórmula I, éstas pueden obtenerse de los materiales iniciales estereoisoméricos correspondientes. Por



ejemplo, los compuestos que son estéricamente uniformes con relación al átomo de carbono en la posición 2 de la cadena lateral pueden obtenerse usando epiclorhidrina o epibromhidrina ópticamente uniforme.

Los compuestos de fórmula I son compuestos básicos, 5 cristalinos o aceitosos, que son prácticamente insolubles en agua, pero generalmente de regular o fácil solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos y en soluciones acuosas de ácidos orgánicos o inorgánicos. Con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico o sulfúrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido 10 oxálico, fumárico, maleico, tartárico, benzoico, metano-, etano- o p-tolueno-sulfónico o ácido N-ciclohexilsulfámico, los compuestos forman sales estables, generalmente solubles en agua.

El 4-hidroxi-fluoren-9-ol puede obtenerse mediante reducción (por ejemplo mediante hidrogenación catalítica o con un hidruro de me- 15 tal alcalino complejo) de 4-hidroxi-fluoren-9-ona. La reducción puede efectuarse, por ejemplo, en una forma análoga a la descrita en la Solicitud No. 100-2799/II, para la producción de compuestos de fórmula Ib.

Los derivados de fluoreno de fórmula I son farmacéuticamente activos. Así, inhiben el efecto aumentador de la frecuencia y de la 20 contractilidad causado por la adrenalina en el atrio aislado y latiendo espontáneamente de conejillos de Indias e inhiben la taquicardia y la reducción de la presión sanguínea causadas por el isoproterenol [1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol] en gatos y perros anestesiados. Por lo tanto, los compuestos ejercen un efecto 25 bloqueador sobre los receptores  $\beta$  del sistema nervioso adrenérgico. Las propiedades arriba indicadas se exhiben particularmente por



1970

100-2799/I

aquellos compuestos de fórmula I que corresponden estereoquímicamente a la epíclorhidrina levógira o racémica en la posición 2 de la cadena lateral. Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado en la profilaxis y terapia de enfermedades coronarias, particularmente Angina pectoris, en el tratamiento del síndrome del corazón hiperkinético, la aortoestenosis subvalvular por hipertrofia muscular y en la profilaxis y terapia de desórdenes del ritmo del corazón y condiciones taquicárdicas. Una dosificación diaria de promedio adecuada, indicada, asciende a aprox. 10 a 400 mg y puede, por ejemplo, aplicarse en forma retard o en dosis divididas de 2,5 a 200 mg 2 a 4 veces por día.

Los compuestos pueden usarse por sí mismos como medicamentos o en la forma de preparaciones medicinales adecuadas, por ejemplo tabletas, grageas, supositorios, soluciones inyectables, para aplicación entérica o parentérica. Aparte de los adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacológicamente inertes, usuales, por ejemplo lactosa, almidón, talco, pirrolidona polivinílica, ácido esteárico, agua, alcoholes, aceites naturales o endurecidos y ceras, estas preparaciones también pueden contener adecuados agentes de conservación, estabilización o humectación, facilitadores de la solución, edulcorantes o colorantes y aromatizantes. Los compuestos de fórmula I pueden usarse en forma de sus sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables, las que poseen el mismo orden de actividad como las bases libres.

En los Ejemplos no limitativos siguientes, todas las temperaturas están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.



EJEMPLO 1: 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fluoren-9-ona.

10 g de 4-hidroxifluoren-9-ona, 1,9 g de hidróxido sódico  
y 100 cc de agua se calientan hasta ebullición con agitación en una  
atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se deja enfriar la mezcla a 50°,  
5 se añaden 7 g de epíclorhidrina y se agita la mezcla a 50° durante  
16 horas más. A continuación se extrae la mezcla de la reacción tres  
veces con acetato etílico con la adición de un poco de acetona; las  
fases orgánicas se separan, se combinan, se lavan 3 veces con agua, se  
secan sobre sulfato magnésico y se evaporan hasta sequedad a presión  
10 reducida.

13,7 g del residuo semicristalino se recogen en 150 cc de  
dioxano y se calientan al reflujo durante 20 horas con 50 cc de iso-  
propilamina. La mezcla de la reacción se evapora hasta sequedad a  
presión reducida y el residuo se sacude 3 veces entre acetato etílico  
15 y ácido clorhídrico normal. Los extractos combinados de ácido clor-  
hídrico se calientan hasta 60-80° durante 30 minutos, se enfrían y a  
continuación se filtran hasta claridad. Se le añade al filtrado una  
solución de sosa cáustica al 40 % hasta que se obtiene una reacción  
alcalina y se extrae varias veces con cloruro metilénico; las fases  
20 orgánicas se separan, se combinan, se secan sobre sulfato magnésico y  
se concentran mediante evaporación a presión reducida. El residuo se  
recristaliza de cloroformo/acetato etílico, con lo cual se obtiene la  
4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fluoren-9-ona en forma de agujas  
amarillas con un P.F. de 136-138°.



EJEMPLO 2: 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxiopropoxi)fluoren-9-ona.

26 g de 4-hidroxi fluoren-9-ona se disuelven en 800 cc de dioxano y después de la adición de una solución de 8 g de hidróxido sódico en 10 cc de agua se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 horas. La sal de sodio de 4-hidroxi fluoren-9-ona precipitada se separa por filtración, se disuelve en 600 cc de agua y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas con 37 g de epíclorhidrina. La mezcla de la reacción se extrae a continuación 3 veces con cloruro metilénico, los extractos combinados de cloruro metilénico se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y el filtrado se evapora hasta sequedad a presión reducida.

6,5 g del residuo se recogen en 50 cc de dioxano y se calientan al reflujo durante 20 horas con 25 cc de butilamina terc. La mezcla de la reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida y el residuo se sacude 3 veces entre benceno y ácido clorhídrico normal. Los extractos combinados de ácido clorhídrico se alcalinizan con una solución de sosa cáustica al 40 % y se extraen varias veces con cloruro metilénico. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran mediante evaporación a presión reducida. El residuo se recrystaliza de acetato etílico, con lo cual se obtiene la 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxiopropoxi)fluoren-9-ona en forma de cristales de color naranja con un P.F. de 154-157°.



EJEMPLO 3: 4-(3-butilamino terc.-2-hidroxiopropoxi)fluoren-9-ona.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la indicada en el Ejemplo 2, excepto que se usa epibromhidrina en lugar de epiclorhidrina. El compuesto indicado en el título es idéntico al producto producido de acuerdo con el Ejemplo 2; después de cristalización de acetato etílico el compuesto tiene un P.F. de 154-157° (cristales de color naranja).

EJEMPLO 4: 4-(3-butilamino sec.-2-hidroxiopropoxi)fluoren-9-ona.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la indicada en el Ejemplo 2, excepto que se usa butilamina sec. en lugar de butilamina terc. El hidrogenmaleato del compuesto indicado en el título cristaliza de metanol/acetato etílico en forma de cristales de color naranja con un P.F. de 144-147°.

EJEMPLO 5: 4-[2-hidroxi-3-(3-fenil-1-propilamino)propoxi]fluoren-9-ona.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la indicada en el Ejemplo 2, excepto que se usa 3-fenilpropilamina en lugar de butilamina terc. El sulfamato N-ciclohexílico del compuesto indicado en el título cristaliza de metanol/acetato etílico en forma de cristales amarillos con un P.F. de 110-112°.

EJEMPLO 6: 4-[3-(1-ciano-2-propilamino)-2-hidroxiopropoxi]fluoren-9-ona.

6,5 g de 4-hidroxifluoren-9-ona se disuelven en 200 cc de dioxano y después de la adición de una solución de 2 g de hidróxido sódico en 2,5 cc de agua se agita la mezcla a temperatura ambiente



durante 10 horas. La sal de sodio de 4-hidroxifluoren-9-ona precipitada se separa por filtración, se disuelve en 150 cc de agua y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas con 9,25 g de epiclorhidrina. A continuación se extrae la mezcla de la reacción 3 veces con cloruro metilénico, los extractos combinados se secan sobre sulfato magnésico, se filtran y el filtrado se evapora hasta sequedad a presión reducida.

6,5 g del residuo se recogen en 50 cc de dioxano y se calientan al reflujo durante 20 horas con 3,55 g de 3-aminobutironitrilo. La mezcla de la reacción se evapora hasta sequedad a presión reducida y el residuo se sacude 3 veces entre benceno y ácido clorhídrico normal. Los extractos combinados de ácido clorhídrico se alcalinizan con una solución de sosa cáustica al 40 % y se extraen varias veces con cloruro metilénico. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato magnésico y se evaporan hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se cristaliza de acetato etílico, con lo cual se obtiene el compuesto indicado en el título en forma de cristales de color naranja con un P.F. de 111-115°.

EJEMPLO 7: 4-[3-(1-ciano-2-propilamino)-2-hidroxi]propoxi]fluoren-9-ona.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la indicada en el Ejemplo 6, excepto que se usa epibromhidrina en lugar de epiclorhidrina. El compuesto indicado en el título es idéntico al producto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 6; después de cristalización de acetato etílico el compuesto tiene un P.F. de 111-115°.



EJEMPLO 8: 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fluoren-9-ol.

Este compuesto se obtiene en forma análoga a la indicada en el Ejemplo 1, excepto que se usa 4-hidroxifluoren-9-ol en lugar de 4-hidroxifluoren-9-ona. Se obtiene el compuesto indicado en el título, el cual tiene un P.F. de 149-150° después de cristalización de acetato etílico.

El 4-hidroxifluoren-9-ol usado como material inicial se obtiene mediante reducción de 4-hidroxifluoren-9-ona, por ejemplo con borohidruro sódico en etanol (en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 de la Solicitud No. 100-2799/II);

el 4-hidroxifluoren-9-ol se sigue elaborando como producto bruto sin purificación previa.

EJEMPLO 9: Preparación galénica:

Tabletas

15	4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)- fluoren-9-ona (compuesto del Ejemplo 1) : . . . . .	0,010 g
	estearato de magnesio . . . . .	0,001 g
	pirrolidona polivinílica . . . . .	0,004 g
	talco . . . . .	0,005 g
	almidón de maíz . . . . .	0,010 g
20	lactosa . . . . .	0,128 g
	aceite de dimetilsilicona . . . . .	0,0005 g
	glicol polietilénico 6000 . . . . .	<u>0,0015 g</u>

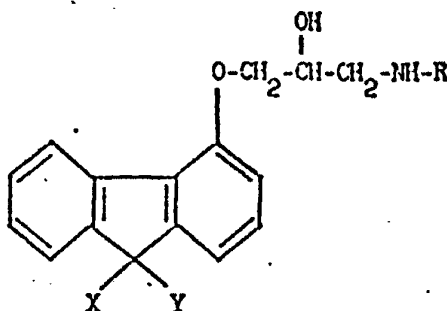
para una tableta de 0,160 g



NOTA

Describe suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse 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 cinco solicitudes de Patente presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes: 17.057/67 de 6 de diciembre de 1967, 14.155/68 de 20 de septiembre de 1.968, 14.526/68 de 27 de septiembre de 1.968, 2.194/68 de 14 de febrero de 1.968, y 15.805/68 de 23 de octubre de 1.968, acogándose 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 a una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DEL FLUORENO; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados del fluoreno, de fórmula I,





5. en la que R significa un radical isopropilo, butilo secundario, butilo terciario, 3-fenilpropilo o 1-ciano-2-propilo, y o X significa hidrógeno e Y significa un radical hidroxilo, o X e Y juntamente significan un radical oxo, el cual consiste en hacer reaccionar 4-hidroxi-fluoren-9-ona en un medio alcalino o 4-hidroxi-fluoren-9-ol en la forma de una sal de metal mono-(-4)-alcalino o de mono-(-4)-amonio, con epiclorhidrina o epibromhidrina, y en calentar el producto de la reacción resultante con una amina de fórmula II,

10.



II

en la que R tiene el significado arriba indicado.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados del fluoreno; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

15. Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 ABR. 1970

SANDOZ, A.G.  
 J. GOMEZ ACEBO Y MODER  
 p. Firmado: F. Hernández Ruiz