

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
CLASE <u>C 07</u>	<u>A 61</u>
SUBCLASE <u>C</u>	<u>K</u>

PATENTE DE INVENCION

Case 100-2799/II
3700/KU/MK

! 374660 !

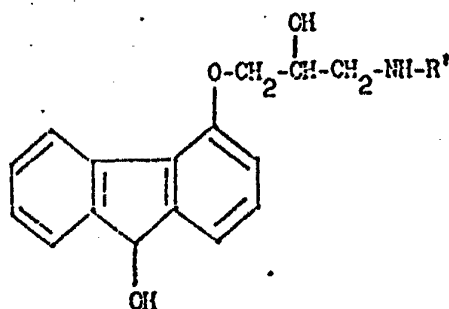
*Memoria Descriptiva**sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL FLUORENO.

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 Ia,



374660

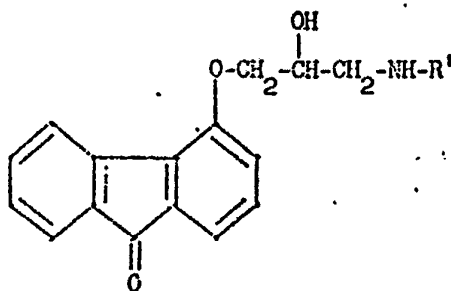
en la que R' significa un radical isopropilo, butilo secundario,
butilo terciario o 3-fenilpropilo,

y sus sales de adición de ácido.

Los compuestos de fórmula Ia poseen un átomo de carbono
5 asimétrico en la posición 2 de la cadena lateral y en la posición 9
de la estructura de fluoreno; existen centros de asimetría adiciona-
les cuando el átomo de nitrógeno en la posición 3 de la cadena lateral
está substituído por un radical butilo secundario. Por lo tanto, los
compuestos de fórmula Ia pueden obtenerse en forma ópticamente unifor-
10 me, como racematos o en la forma de mezclas de racematos o diastereo-
isómeros.

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

15 Los compuestos de fórmula Ia y sus sales pueden obtenerse
mediante reducción de un compuesto de fórmula Ib,



Ib

en la que R' tiene el significado arriba indicado,
con un hidruro de metal alcalino complejo, y convirtiendo facul-
tativamente los compuestos resultantes en las sales correspondien-
20 tes mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos.

374660



La reducción de un compuesto de

fórmula Ib, por ejemplo 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fluoren-9-ona, se efectúa preferentemente con borchidruro sódico en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo metanol, etanol u otros alca-
5
alcoholes inferiores. La reducción puede efectuarse a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, durante aprox. media hora a 15 horas.

La elaboración posterior puede efectuarse evaporando la mezcla de la reacción hasta sequedad, sacudiendo el residuo entre agua
10
y un disolvente orgánico no mezclable con agua, por ejemplo acetato etílico, y separando la fase orgánica, secando (por ejemplo sobre sulfato magnésico) y concentrando mediante evaporación hasta sequedad.

La reducción de un compuesto de fórmula Ib también puede efectuarse con hidruro de litio-aluminio en un disolvente orgánico que
15
sea inerte bajo las condiciones de la reacción. Entre los disolventes adecuados se incluyen el éter dietílico, el tetrahidrofurano, el dioxano u otros éteres cíclicos o de cadena abierta. La reducción se efectúa preferentemente a la temperatura de reflujo de la mezcla de la reacción; en este caso la elaboración posterior puede efectuarse
20
añadiendo por gotas metanol a la mezcla de la reacción y añadiendo a continuación una solución saturada acuosa de sulfato sódico, separando el precipitado resultante mediante filtración y evaporando el filtrado hasta sequedad.

- 4 -
374660



100-2799/II

Los productos brutos resultantes de fórmula Ia 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 Ia, 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 compuestos de fórmula Ib que son estéricamente uniformes con relación al átomo de carbono en la posición 2 de la cadena lateral.

Los compuestos de fórmula Ib usados como materiales iniciales pueden obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar 4-hidroxi-fluoren-9-ona en un medio alcalino con epiclorhidrina o epibromhidrina y calentando el producto de la reacción resultante con una amina de fórmula II,



II

en la que R' tiene el significado arriba indicado.

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.

374⁵660



100-2799/II

Las sales se usan preferentemente en solución o suspensión en un disolvente adecuado.

5 El procedimiento puede, por ejemplo, efectuarse añadiendo 1 a 5 equivalentes de epíclorhidrina 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.

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

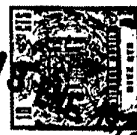
10 es sensible a la oxidación en un medio alcalino, de modo que las reacciones arriba indicadas se efectúan preferentemente en ausencia de oxígeno, por ejemplo en una atmósfera de nitrógeno.

15 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 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.

20 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 dioxano. La reacción se efectúa preferentemente durante aprox. 2 a 20

25

374660



100-2799/II

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 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 clorhídrico 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

13



100-2799/II

-7-
374660

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

5 dioxano, mediante la adición de una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino o de amoníaco o una solución de un alcanolato 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

10 disolvente adecuado, por ejemplo agua, alcoholes, benceno o éter dimetílico.

Los compuestos de fórmula Ia son compuestos básicos, cristalinos o aceitosos, que son prácticamente insolubles en agua, pero generalmente de regular o fácil solubilidad en la mayoría de los

15 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 oxálico, fumárico, maleico, tartárico, benzoico, metano-, etano- o

20 p-tolueno-sulfónico o ácido N-ciclohexilsulfámico, los compuestos forman sales estables, generalmente solubles en agua.

374660



100-2799/II

Los compuestos de fórmula Ib que son estéricamente uniformes con relación al átomo de carbono en la posición 2 de la cadena lateral se obtienen cuando su producción se efectúa usando epiclorhidrina o epibromhidrina ópticamente activa.

- 5 Los derivados de fluoreno de fórmula Ia son farmacéuticamente activos. Así, inhiben el efecto aumentador de la frecuencia y de la 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
- 10 [1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilaminoetanol] en gatos y perros anestesiados. Por lo tanto, los compuestos ejercen un efecto bloqueador sobre los receptores β del sistema nervioso adrenérgico. Las propiedades arriba indicadas se exhiben particularmente por aquellos compuestos de fórmula I que corresponden estereoquímicamente
-
-

374660



1972-100-2799/II

a la epíclorhidrina levógiira 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
5 hipercinético, la aortoestenosis subvalvular por hipertrofia muscular y en la profilaxis y terapia de desórdenes del ritmo del corazón y condiciones taquicardíacas. 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
10 200 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
15 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
20 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
25 están indicadas en grados Centígrado y son sin corregir.

374660



100-2799/II

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

3,5 g de 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fluoren-
9-ona se disuelven en 100 cc de etanol y se añaden en porciones con
agitación 5 g de borohidruro sódico. La mezcla se agita a temperatura
5 ambiente durante 12 horas, luego se evapora hasta sequedad a presión
reducida y el residuo se sacude 3 veces entre acetato etílico y agua.
Las fases combinadas de acetato etílico se secan sobre sulfato
magnésico y a continuación se concentran hasta que comienza la
cristalización. El compuesto indicado en el título se separa por
10 filtración y se cristaliza de acetato etílico; el compuesto tiene un
P.F. de 149-150°.

El material inicial se obtiene como sigue:

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
15 atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se deja enfriar la mezcla a 50°,
se añaden 7 g de epiclorhidrina 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
20 secan sobre sulfato magnésico y se evaporan hasta sequedad a presión
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

374660



100-2799/II

presión reducida y el residuo se sacude 3 veces entre acetato etílico y ácido clorhídrico normal. Los extractos combinados de ácido clorhídrico se calientan hasta 60-80° durante 30 minutos, se enfrían y a continuación se filtran hasta claridad. Se le añade al filtrado una

5 solución de sosa cáustica al 40 % hasta que se obtiene una reacción alcalina y se extrae varias veces con cloruro metilénico; las fases orgánicas se separan, se combinan, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran mediante evaporación a presión reducida. El residuo se

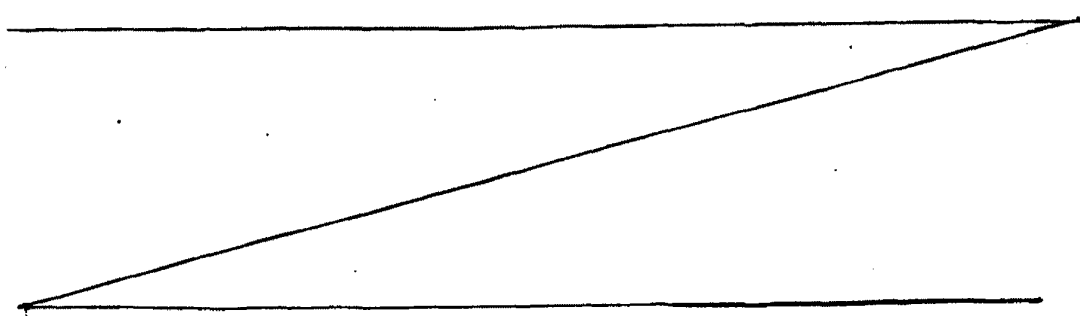
10 recristaliza de cloroformo/acetato etílico, con lo cual se obtiene la 4-(2-hidroxi-3-isopropilaminopropoxi)fluoren-9-ona en forma de agujas amarillas con un P.F. de 136-138°.

EJEMPLO 2: Preparación galénica:

Tabletas

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

para una tableta de 0,160 g





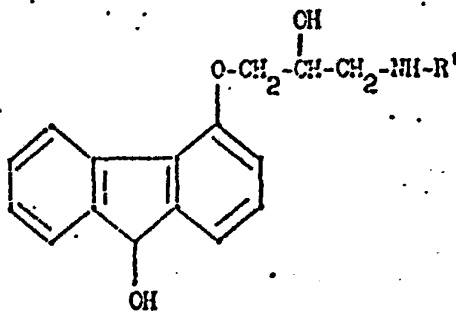
NOTA

5. 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 cinco solicitudes de Patente presentadas en Suiza con los números y fechas siguientes: 17.057/67 de 6 de diciembre de 1.967, 14.155/68 de 20 de septiembre de 1968, 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, escogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que

10. constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita una Patente de Invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE DERIVADOS DEL FLUORENO; caracterizándose por lo siguiente:

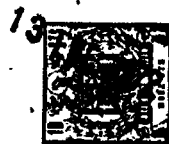
15.

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



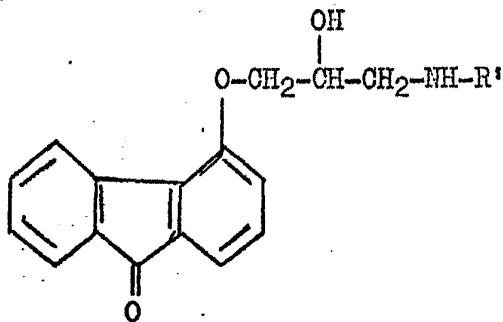
Ia

374660



en la que R' significa un radical isopropilo, butilo secundario, butilo terciario o 3-fenilpropilo, caracterizado porque se reduce un compuesto de fórmula Ib,

5.



Ib

10.

en la que R' tiene el significado arriba indicado, con un hidruro de metal alcalino complejo, preferentemente con borohidruro sódico, en un disolvente orgánico adecuado, por ejemplo metanol, etanol u otros alcoholes inferiores, y a temperatura ambiente o a una temperatura elevada.

15.

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

20.

Esta Memoria consta de 13 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 13 ENE. 1972

SANDOZ A.G.--

L. GOMEZ ACEBO Y MODEI
v. n. Firmado: F. Hernández Ruiz