

RAN PE 4080/8



354.081

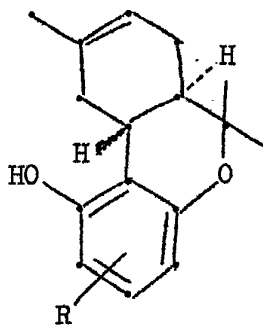
P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPUESTOS TRICICLICOS", a favor de Doz. Theodor PETRZILKA, de nacionalidad suiza, residente en ERLBNBACH (Suiza), 6 Rigistrasse

= ... =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de compuestos tric3clicos de la f3rmula general



5.

I

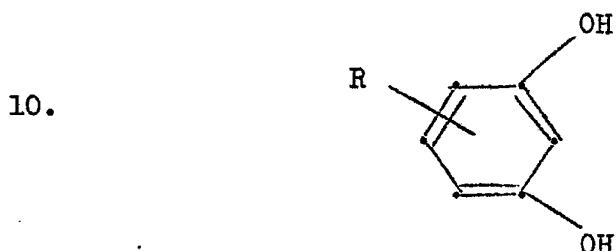
10.



donde R es hidrógeno o alquilo.

Los compuestos obtenidos según este invento son nuevos, salvo el compuesto en que R es n-amilo en la posición 3.

5. Este procedimiento se caracteriza por condensarse un derivado de resorcinol de la fórmula general



15. donde R tiene el mismo significado que antes, en presencia de un ácido, con 1,5,8-mentatrieno o con (+)-cis- y/o (+)-trans-p-mentadien-(2,8)-ol-(1).

El procedimiento de este invento proporciona así un medio sencillo y económico de convertir los resorcinoles en compuestos de la fórmula I anterior definidos estéricamente.

20. La expresión "alquilo", en la forma en que aquí se usa, se refiere particularmente a grupos alquílicos de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 10 átomos de carbono, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo terciario, amilo, n-heptilo, metil-octilo, etc. Según una



modalidad preferida de este invento, R es un radical alquilo situado en la posición 5 del compuesto de la fórmula II anterior.

Como ejemplos de los compuestos de la fórmula II

5. anterior que pueden utilizarse en el procedimiento de este invento cabe señalar el resorcinol, el 5-etil-resorcinol, el 2-(3,5-dihidroxifenil)-hexano, el 2-(3,5-dihidroxifenil)-3-metil-octano, el 5-n-propil-resorcinol, el 5-metil-resorcinol (orcinol), el 5-n-pentil-resorcinol (olivetol), el 5-(1-
10. -metilbutil)-resorcinol, el 5-n-hexilresorcinol, el 5-(1-
-etilbutil)-resorcinol, el 5-(1-metilpentil)-resorcinol, el 5-(1,1-dimetilbutil)-resorcinol, el 5-(1,2-dimetilbutil)-
-resorcinol, el 5-n-heptil-resorcinol, el 5-(1-metilhexil)-
-resorcinol, el 5-n-octilresorcinol, el 5-(1-n-propilpentil)-
15. -resorcinol, el 5-(1,2-dimetilheptil)-resorcinol, el 5-(1-
-metiloctil)-resorcinol, etc.

La reacción de condensación de este invento puede efectuarse en un disolvente inerte convencional. Entre los disolventes preferidos se incluyen los hidrocarburos alifáticos o aromáticos, como el éter de petróleo, el benceno, el tolueno, etc.; los hidrocarburos alifáticos o aromáticos halogenados, como el cloruro de metileno, el cloroformo, el tetracloruro de carbono, el clorobenceno, etc.; los hidrocarburos nitrados, como el nitrobenzono, etc.; y los éteres,

20. como el éter dietílico, el tetrahidrofurano, el dioxano, etc.

25.



Entre los otros disolventes convencionales que se prefiere utilizar en el procedimiento de este invento se incluyen la dimetilformamida, el sulfóxido de dimetilo y el anhídrido sulfuroso líquido.

5. La reacción de este invento para producir el compuesto de la fórmula I anterior se efectúa en presencia de cualquier agente ácido orgánico o inorgánico convencional. Entre los agentes ácidos preferidos que pueden utilizarse para realizar el procedimiento de este invento se incluyen
10. los ácidos de Lewis, como el trifluoruro de boro, el cloruro de zinc, el cloruro de aluminio, el tetracloruro de estaño, etc.; los ácidos minerales, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido fluorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, los ácidos polifosfóricos, etc.; y los
15. ácidos orgánicos como el ácido p-toluensulfónico, el ácido metansulfónico, el ácido fórmico, el ácido acético glacial, el ácido trifluoroacético, el ácido tricloroacético, el ácido oxálico, el ácido maléico, etc. Cuando como medio disolvente se utiliza el anhídrido sulfuroso líquido, la reacción de
20. este invento se desarrolla sin adición de ningún otro agente ácido.

- Al efectuarse la reacción de condensación de este invento, los dos reactivos pueden hallarse en cualquier proporción molar. Por lo general, al efectuar la reacción de
25. este invento se prefiere utilizar los compuestos en cantida-



des equimolares o con ligero exceso del componente terpénico:

- Al efectuar esta reacción de condensación para producir el compuesto de la fórmula I anterior, la temperatura y la presión no son críticas, y esta reacción puede realizarse a la temperatura ambiente y con presión atmosférica. Si se desea, pueden utilizarse temperaturas más bajas o más altas. Esta reacción de condensación se efectúa con ventaja a temperatura desde 0°C aproximadamente hasta 120°C aproximadamente. En particular, en una modalidad preferida de este invento, la reacción se efectúa preferentemente en presencia de ácido p-toluensulfónico en benceno, por calentamiento a temperatura de unos 80°C por 2 horas en condiciones de reflujo.
- 5.
- 10.

- Los compuestos de la fórmula I anterior son útiles como agentes psicotomiméticos, sedantes, analgésicos y bactericidas. Los compuestos de la fórmula I anterior se usan en forma de preparados farmacéuticos convencionales que contienen dichos compuestos en combinación con vehiculos farmacéuticos convencionales, orgánicos o inorgánicos, aptos para administración interna. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula I anterior pueden administrarse por vía parenteral u oral, y las dosificaciones pueden ajustar a los requerimientos individuales; por ejemplo, estos compuestos pueden administrarse en dosis desde 0,1 mg/kg aproximadamente hasta 5 mg/kg aproximadamente, por día. Estas dosis pueden administrarse en forma de dosi-
- 15.
- 20.
- 25.



- ficación única o en formas de dosificación dividida. Las composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos inertes convencionales, orgánicos o inorgánicos, tales como agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, gomas, polialquilenglicoles, vaselina, etc.
5. Los preparados farmacéuticos pueden tener formas sólidas convencionales (como las de pastillas, grageas, supositorios o cápsulas) o formas líquidas convencionales (como las de soluciones, suspensiones o emulsiones). Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a los expedientes farmacéuticos convencionales, tales como esterilización, y/o pueden contener aditivos farmacéuticos convencionales, tales como preservadores, agentes estabilizadores, agentes humectantes, agentes emulgentes, sales para ajustar la presión osmótica, amortiguadores, etc. Asimismo pueden contener otros materiales de utilidad terapéutica.
- 10.
- 15.

Los elementos que siguen sirven para ilustrar el invento, pero no lo limitan, Todas las temperaturas están indicadas en grados centígrados.



EJEMPLO 1

- Se deja reposar a la temperatura ambiente durante 24 horas, fundida en un tubo cerrado a la lámpara, una solución de 360 mg de olivetol y 270 mg de (+)-p-mentatrieno-
5. -(1,5,8) en 7 cc de anhídrido sulfuroso líquido. Luego se evapora el anhídrido sulfuroso bajo un tubo de cloruro de calcio. Se disuelve el residuo oleoso en éter dietílico, se extrae la solución etérea, una vez, con hidrocarbonato sódico diluido y se la seca sobre sulfato sódico. Después de
10. evaporar el éter, quedan 633 mg de una resina amarilla. Esta resina amarilla se cromatografía sobre 20 g de gel de sílice y, después de elución con benceno y destilación en alto vacío, se obtienen 168 mg de (+)-1-hidroxi-3n-amil-6,6,9-trimetil-
15. -6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidrodibenzo(b,d)-pirano. El valor R_F de tetrahidrodibenzopirano obtenido es 0,46; punto de ebullición, 140-150^o/0,001 mm de Hg.

EJEMPLO 2

- Se hierve en reflujo durante 2 horas una mezcla de 450 mg de olivetol, 380 mg de (+)-cis-p-mentadien-(2,8)-ol-
20. -(1) y 58 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 25 cc de benceno. Se enfría en un baño de agua con hielo la solución resultante, de color amarillo anaranjado, y se



- la disuelve en éter dietílico. Se sacude inmediatamente la solución etérea una vez con solución diluida de hidrogenocarbonato sódico y una vez con solución de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico la solución etérea, decolorada casi por completo. Después de la evaporación del éter, quedan 818 mg de un aceite de color amarillo claro. El aceite amarillo resultante se cromatografía sobre 35^g de gel de sílice y, después de elución con benceno y destilación en alto vacío, se obtienen 384 mg de (-)-1-hidroxi-3n-amil-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidrodibenzo(b,d)-pirano.

EJEMPLO 3

- Se hace reaccionar de la misma manera que en el Ejemplo 2 una mezcla de 474 mg de olivetol, 403 mg de (+)-trans-p-mentadien-(2,8)-ol-(1) y 80 mg de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 25 cc de benceno. Resultan 900 mg de un aceite amarillo. El aceite amarillo resultante se cromatografía en 35 g de gel de sílice y, después de elución con benceno y destilación en alto vacío, se obtienen 436 mg de (-)-1-hidroxi-3n-amil-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidrodibenzo(b,d)-pirano, que tiene un valor R_F (cromatograma de capa fina sobre gel de sílice en cloroformo) de 0,51 y un punto de ebullición de 140-150°C/0,001 mm de Hg.



EJEMPLO 4

- Se hierve en reflujo durante 2½ horas una mezcla de 2,6 g (13,4 milimoles) de 2-(3,5-dihidroxifenil)-hexano, 2,05 g (13,4 milimoles) de (+)-trans-p-mentadien-(2,8)-ol-
5. -(1) y 260 mg (1,35 milimoles) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 60 cc de benceno. Se enfría en un baño de agua con hielo la solución anaranjada resultante y se la disuelve en éter etílico. La solución etérea se sacude inmediatamente una vez con una solución diluida de hidrocarbonato
10. sódico y una vez con una solución de cloruro sódico. Se seca sobre sulfato sódico la solución etérea, ahora casi completamente incolora, y después de la evaporación del éter quedan 4,85 g de un aceite de color amarillo claro. El aceite resultante se cromatografía sobre 130 g de gel de sílice y,
15. después de eluir con una mezcla 1:1 (en volumen) de hexano y benceno y de secar hasta peso constante, se obtiene (-)-1-hidroxi-3-[hexil(2)]-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidrodibenzo(b,d)-pirano. Después de destilado en alto vacío, el producto tiene un valor R_F (cromatograma sobre gel
20. de sílice en cloroformo) de 0,58 y un punto de ebullición de 190°C/0,001 mm de Hg.



EJEMPLO 5

- Se calienta en reflujo por 2.1/4 horas una mezcla de 2,16 g (9,15 milimoles) de 2-(3,5-dihidroxifenil)-3-metil-octano, 1,4 g (9,2 milimoles) de (+)-trans-p-mentadien-
5. -(2,8)-ol-(1) y 175 mg (0,92 milimoles) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 60 cc de benceno. Se enfría con un baño de agua y hielo la solución resultante y se disuelve ésta en éter dietílico. La solución etérea se sacude inmediatamente una vez con una solución diluida de hidrocarbonato sódico y una
10. vez con una solución de cloruro sódico. Luego se seca la solución sobre sulfato sódico y, después de evaporar el éter, quedan 3,4 g de un aceite de color amarillo claro. El aceite amarillo resultante se cromatografía sobre 70 g de gel de sílice y, después de eluir con una mezcla 1:1 (en volumen) de
15. hexano y benceno y de secar hasta peso constante, se obtiene (-)-1-hidroxi-3-[3-metiloctil(2)]-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidrodibenzo(b,d)-pirano. Después de destilado en alto vacío, este producto tiene un valor R_F (cromatograma sobre gel de sílice en cloroformo) de 0,55 y un punto de ebu-
20. llición de 190°C/0,001 mm de Hg.

EJEMPLO 6

Se mezclan 2,84 g (20 milimoles) de monohidrato de orcinol con 3,05 g (20 milimoles) de (+)-trans-p-mentadien-



- (2,8)-ol-(1) en 50 cc de benceno y 0,39 g (2 milimoles) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. Se calienta esta mezcla en reflujo por 2 horas y la solución reaccional resultante se añade a 50 cc de éter dietílico y se extrae una vez con una solución diluida de bicarbonato sódico. Se seca la fase etérea sobre sulfato sódico y se la evapora. Resultan 5,6 g de un aceite amarillo, que se cromatografía sobre 180 g de gel de sílice y se eluye con benceno. La solución eluida se destila en alto vacío, lo que da 2350 mg de (-)-1-hidroxi-3,6,6,9-tetrametil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidrodibenzo(b,d)-pirano. Este compuesto tiene un valor R_F de 0,48 y un punto de ebullición de 130-140°C/0,001 mm de Hg.

EJEMPLO 7

- Se deja reposar a la temperatura ambiente por 70 horas, fundida en un tubo cerrado a la lámpara, una solución de 0,427 g (2,37 milimoles) de olivetol y 0,356 g (2,34 milimoles) de (+)-trans-p-mentadien-(2,8)-ol-(1) en anhídrido sulfuroso líquido. Luego se destila con cuidado el medio disolvente y se disuelve el residuo en 50 cc de éter dietílico. La solución etérea se extrae una vez con una solución diluida de bicarbonato sódico. Después de la extracción, se seca la solución etérea y el residuo seco (0,74 g) que se obtiene se cromatografía sobre gel de sílice y se



- eluye. Después de destilar utilizando alto vacío, se obtienen 142 mg de (-)-1-hidroxi-3-n-amil-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,10,10-tetrahidrodibenzo(b,d)-pirano. Este compuesto tiene un valor R_F (cromatograma de capa fina sobre gel de sílice en cloroformo) de 0,51 y un punto de ebullición de 140-150°C/0,001 mm de Hg.
- 5.

EJEMPLO 8

- Se mezclan 0,595 g (3,3 milimoles) de olivetol con 0,502 g (3,3 milimoles) de (+)-cis-p-mentadien-(2,8)-ol-(1) en 8 cc de anhídrido sulfuroso líquido. Se deja reposar esta mezcla a la temperatura ambiente por 120 horas, fundida en un tubo cerrado a la lámpara. Después de la elaboración final de la mezcla en la forma que se ha descrito en el Ejemplo 1, se obtienen 1,085 g de un residuo oleoso. Se
- 10.
15. cromatografía este aceite sobre gel de sílice y se le eluye. Después de destilar en alto vacío, se obtienen 215 mg de (-)-1-hidroxi-3-n-amil-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidrodibenzo(b,d)-pirano. Este compuesto tiene un valor R_F (cromatograma de capa fina sobre gel de sílice en cloroformo) de 0,52 y un punto de ebullición de 140-150°C /
20. 0,001 mm de Hg.



EJEMPLO 9

- Se somete a reflujo durante 5 horas una mezcla de 0,54 g (3 milimoles) de olivetol, 0,46 g (3 milimoles) de (+)-trans-p-mentadien-(2,8)-ol-(1) y 0,5 cc de ácido trifluoroacético en 50 cc de benceno. Se elabora de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 2 la solución resultante, para obtener 0,95 g de un residuo. Este residuo se cromatografía en gel de sílice y, después de elución y destilación en alto vacío, da 520 mg de (-)-1-hidroxi-3-n-amil-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidrodibenzo(b,d)-pirano. Este compuesto tiene un valor R_F (cromatograma de capa fina sobre gel de sílice en clcroformo) de 0,52 y un punto de ebullición de 140-150°C/0,001 mm de Hg.

EJEMPLO 10

15. Se calienta en reflujo durante 2 horas una mezcla de 2,2 g (20 milimoles) de resorcinol cristalino, 3,05 g (20 milimoles) de (+)-trans-p-mentadien-(2,8)-ol-(1) y 0,4 g (2 milimoles) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico en 50 cc de benceno. Se disuelve en 50 cc de éter dietílico
20. la solución resultante y se extrae el éter, una vez, con solución diluida de bicarbonato sódico. Secando la fase etérea y evaporándola, se obtienen 5,1 g de un aceite amari-



llo, que se cromatografía sobre 250 g de gel de sílice y se eluye con benceno. Después de destilar el benceno en alto vacío, se obtienen 778 mg de (-)-1-hidroxi-6,6,9-trimetil-6a,10a-trans-6a,7,10,10a-tetrahidrodibenzo(b,d)-pirano. Este compuesto tiene un valor R_F (cromatograma de capa fina sobre gel de sílice en cloroformo) de 0,35 y un punto de ebullición de 155°C/0,001 mm de Hg.



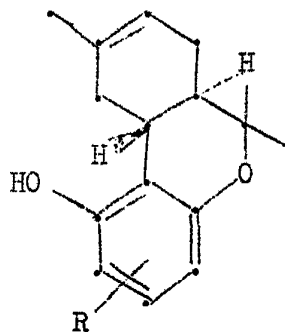
= 15 =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 7081/67 del 19 de Mayo de 1967.

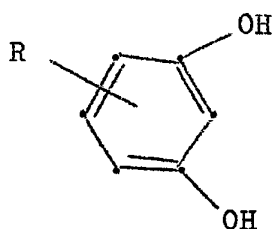
5. 1. Procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos de la fórmula general

10.



I

15. donde R es hidrógeno o alquilo, caracterizado por condensarse un derivado de resorcinol de la fórmula general



II

5. donde R tiene el mismo significado que antes, en presencia de un ácido, con 1,5,8-mentatrieno o con (+)-cis- y/o (+)-trans-p-mentadien-(2,8)-ol-(1).
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por efectuarse la condensación en presencia de
10. ácido p-toluensulfónico o ácido trifluoroacético en benceno, a la temperatura de reflujo.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por condensarse olivetol con 1,5,8-mentatrieno.
15. 4. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por condensarse olivetol, orcina, 2-(3,5-dihidroxifenil)-hexano o 2-(3,5-dihidroxifenil)-3-metiloctano con (+)-cis-p-mentadien-(2,8)-ol-(1) o con (+)-trans-p-mentadien-(2,8)-ol-(1).



5. Procedimiento para la preparación de compuestos tricíclicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 17 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, a 18 de Mayo de 1968

p.a.


Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ