



ESPAÑA

16 FEB. 1978
COMISION

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	450392		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			4-7-77		

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		702,804	6-7-76		Estados Unidos

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

64	TITULO DE LA INVENCION
	UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN CETAL DE 4-(1-HIDROXI-1-METIL-ETIL)-3-CICLOHEXEN-1-ONA

71	SOLICITANTE (S)
	ELI LILLY AND COMPANY

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	307 McCarty Street-Indianapolis, Indiana- Estados Unidos

72	INVENTOR (ES)
	William Bevan Blanchard y Charles Wilbur Ryan, ambos de nacionalidad estadounidense.

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

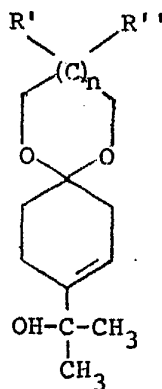
1 Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de un nuevo cetal de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-
3-ciclohexen-1-ona, caracterizado por hacer reaccionar un
5 cetal de carboxilato de ciclohexenona con bromuro de metil-
magnesio. Los nuevos compuestos son intermediarios en la ob-
tención de hexahidrodibenzopirranonas.

 Ciertas dibenzopirranonas son agentes farmacológicos
útiles. Recientemente, se ha encontrado que las 6a,10a-trans-
1-hidroxi-3-alkuil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-
10 9H-dibenzo{b,d}piran-9-onas son especialmente útiles en el
tratamiento del dolor, ansiedad y depresión; véanse las pa-
tentes estadounidenses 3.928.598, 3.944.673 y 3.953.603. De
acuerdo con la descripción de Fahrenholtz, Lurie y Kierstead,
J. Am. Chem. Soc. 88, 2079 (1966), 89, 5934 (1967), estos
15 compuestos pueden ser preparados por reacción de un 5-alkuil-
resorcinol con α -acetilglutarato de dietilo para formar un
4-metil-5-hidroxi-7-alkuil-cumarin-3-propionato de etilo que
es ciclado con un hidruro metálico a la correspondiente
1-hidroxi-3-alkuil-7,10-dihidro-6H-dibenzo{b,d}piran-6,9(8H)-
20 diona. Por cetalización del grupo 9-ceto seguida de reacción
con bromuro de metilmagnesio y descetalización se obtiene la
correspondiente 1-hidroxi-3-alkuil-6,6-dimetil-6,6a,7,8-te-
trahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona. Por reducción de este
último compuesto se obtiene predominantemente la correspon-
25 diente 6a,10a-trans-1-hidroxi-3-alkuil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,
10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona, formándose can-
tidades minoritarias del isómero 6a,10a-cis menos activo.
Este procedimiento para la preparación de trans-dibenzopi-
30 rnanonas tiene el inconveniente de utilizar múltiples etapas
y dar un bajo rendimiento global, además de requerir la

1 separación entre los isómeros trans y cis.

Recientemente se ha descubierto que las 6a,10a-cis-hexahidrodibenzopirranonas pueden ser convertidas en el correspondiente isómero trans y las cis-hexahidrodibenzopirranonas pueden ser preparadas con un gran rendimiento en una etapa solamente. Más especialmente, una 6a,10a-cis-1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo(b,d)pirran-9-ona 3-sustituída puede hacerse reaccionar con un haluro de aluminio en un disolvente orgánico para efectuar la epimerización y proporcionar la correspondiente 6a,10a-trans-hexahidrodibenzopirranona. Este procedimiento es el objeto de nuestra solicitud de patente copendiente, presentada con esta misma fecha.

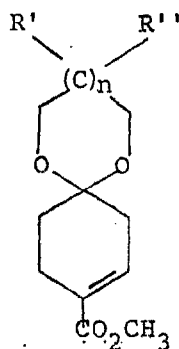
Esta invención proporciona un procedimiento para la preparación de los nuevos cetales de 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-ciclohexenona de fórmula:



25

30

donde n es 0 ó 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno, metilo o etilo, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un cetal de carboxilato de ciclohexanona de fórmula



II

10 con bromuro de metilmagnesio, en presencia de éter dietílico, entre 0 y 25°C.

15 Los cetales de 4-(1-hidroxi-1-metiletíl)-3-ciclohexen-1-ona de Fórmula I son compuestos nuevos. Estos compuestos se preparan, en general, por reacción de un reactivo metílico de Grignard, como bromuro de metilmagnesio, con el cetal apropiado de 4-metoxicarbonil-3-ciclohexen-1-ona de Fórmula II. Los cetales de 4-metoxicarbonil-3-ciclohexen-1-ona se preparan por el procedimiento de Danishefsky y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 96, 7807 (1974) y J. Org. Chem. 40, 538 (1975). Específicamente, se hace reaccionar 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno con acrilato de metilo para dar 3-metoxi-4-metoxicarbonil-1-trimetilsililoxi-1-ciclohexeno.

25 Por reacción de este último compuesto con un glicol como 1,2-etanodiol, 1,3-propanodiol, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol, 2-metil-2-etil-1,3-propanodiol ó 2,2-dietil-1,3-propanodiol, en presencia de un ácido como el ácido para-toluen-sulfónico, se produce una pérdida de metanol, la hidrólisis del grupo trimetilsililo y la cetalización simultánea para dar el correspondiente cetal de 4-metoxicarbonil-3-ciclo-

30

1 hexen-1-ona de Fórmula II. Por reacción de este cetal con
bromuro de metilmagnesio en presencia de éter dietílico,
a 0-25°C, se obtiene el correspondiente alcohol terciario,
a saber un cetal de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-ciclohexen-
5 1-ona de Fórmula I.

Por ejemplo, por reacción del cetal de 2,2-dimetil-1,3-
propanodiol de la 4-metoxicarbonil-3-ciclohexen-1-ona con
bromuro de metilmagnesio en un disolvente como éter dietíli-
co, durante unas 2 horas, seguido de tratamiento de la mez-
10 cla de reacción con una solución acuosa de cloruro amónico
y separación del disolvente de reacción, se obtiene el co-
rrespondiente alcohol terciario, a saber, el cetal de 2,2-
dimetil-1,3-propanodiol de la 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-
ciclohexen-1-ona de Fórmula I, donde n es 1 y R' y R" son me-
15 tilo. Estos compuestos generalmente no necesitan purifica-
ción pero, si se desea, pueden ser destilados o cromatogra-
fiados en condiciones normales.

Como se ha indicado anteriormente, las dl-6a,10a-cis-
20 1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo-
{b,d}piran-9-onas 3-sustituídas son farmacológicamente acti-
vas, son útiles en la preparación de drogas ansiolíticas y
antidepresivas y se preparan fácilmente a partir de los ce-
tales de Fórmula I. Por ejemplo, la dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-
3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-
25 9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona puede reaccionar con cloruro de
aluminio en diclorometano para efectuar la isomerización com-
pleta al correspondiente derivado dl-6a,10a-trans, dl-6a,10a-
trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,
10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona. Este último com-
30 puesto es especialmente eficaz en el tratamiento de pacientes

1 que sufren de ansiedad y/o depresión, cuando se administra a
dosis diarias comprendidas entre 0,1 y 100 mg aproximadamen-
te.

5 Para poner mejor de manifiesto el procedimiento de la
invención, se dan a título ilustrativo los siguientes ejem-
plos detallados.

EJEMPLO 1

α, α -Dimetil-1,4-dioxaspiro{4.5}dec-7-en-8-metanol; el etilencetal de la 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ona

10 Una solución de 11,0 g del etilencetal de la 4-metoxi-
carbonil-3-ciclohexen-1-ona en 100 ml de tolueno se agrega
gota a gota, a lo largo de 30 minutos, a una solución agi-
tada de 110 milimoles de bromuro de metilmagnesio en éter
15 dietílico. La mezcla de reacción se agita durante 2 horas
a unos 15°C, después se enfría a 5°C y se agrega sobre
100 ml de una solución acuosa 1,3 M de cloruro amónico. Se
separa la fase orgánica, se lava con agua, se seca y el di-
solvente se separa por evaporación a presión reducida para
20 dar 6,6 g del etilencetal de la 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-
3-ciclohexen-1-ona.

Análisis para $C_{11}H_{18}O_3$:

Teórico : C, 66,64; H, 9,15; O, 24,21

Encontrado: C, 66,68; H, 9,05; O, 24,30

25 RMN ($CDCl_3$): δ 1,3 (s, 6H, $C(CH_3)_2$)
 δ 2,6 (s, 1H, OH).

30

EJEMPLO 2

$\alpha, \alpha, 3, 3$ -Tetrametil-1,5-dioxaespiro{5,5}-undec-5-en-9-metanol
el cetal de 2,2-dimetil-1,3-propanodiol de la 4-(1-hidroxi-
1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ona

Se sigue el procedimiento del Ejemplo 1, a excepción de que la temperatura es de 25°C, para preparar 80 g del cetal de 2,2-dimetil-1,3-propanodiol de la 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ona, p.f. 110°C.

Análisis para $C_{14}H_{24}O_3$:

Teórico : C, 69,96; H, 10,07; O, 19,97

Encontrado: C, 70,17; H, 10,11; O, 20,07.

RMN ($CDCl_3$): δ 1,3 (s, 6H, $C(CH_3)_2-OH$)

δ 1,0 (2s, 3H cada uno, $C-C(CH_3)_2-C$).

Preparación 1

dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona

Una solución de 2,30 g del etilencetal de la 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ona y 2,12 g de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol en 50 ml de diclorometano comercial se agita y se enfría a -10°C en un baño de hielo/acetona.

A la mezcla de reacción agitada y fría se añaden gota a gota 3,6 ml de cloruro estánnico, durante un periodo de 5 minutos. Durante la adición del cloruro estánnico, la temperatura de la mezcla de reacción se eleva desde -10°C a 0°C.

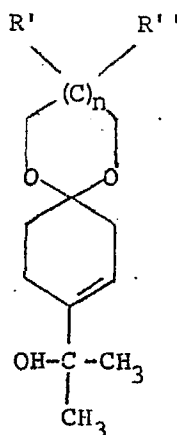
Después de completada la adición del cloruro estánnico a la mezcla de reacción, esta última se agita durante 4 horas mientras se mantiene la temperatura a 0-5°C. A continuación la mezcla de reacción se calienta a unos 25°C y se agita durante 2 horas más. Después la mezcla de reacción se lava con agua y con solución 1 N de hidróxido sódico y se seca. Por

1 separación del disolvente por evaporación a presión reduci-
da se obtiene un residuo sólido que después se cristaliza
en 20 ml de n-hexano para dar 2,66 g de dl-6a,10a-cis-1-hi-
droxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-
5 hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona al 89 % de pureza,
p.f. 160-162°C.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la preparación de un cetal
de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-ciclohexen-1-ona de fórmula
general:



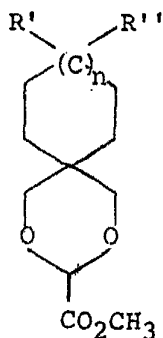
I

20

25 donde n es 0 ó 1 y R' y R'' son independientemente hidrógeno,
metilo o etilo; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer
reaccionar un cetal de carboxilato de ciclohexenona de fór-
mula:

25

30



II

con bromuro de metilmagnesio, en presencia de éter dietílico.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto de Fórmula II, donde n es 0, con bromuro de metilmagnesio.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto de Fórmula II, donde n es 1, con bromuro de metilmagnesio.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque se hace reaccionar el compuesto de Fórmula II, donde n es 1 y R' y R'' son ambos metilo, con bromuro de metilmagnesio.

5. Se reivindica por último como objeto que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN CETAL DE 4-(1-HIDROXI-1-METIL-ETIL)-3-CICLOHEXEN-1-ONA.

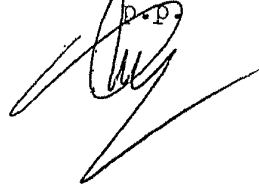
Handwritten signature or initials.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de diez páginas me-
canografiadas.

5

Madrid, 4 de Julio de 1.977

BERNARDO UNGRIA



10

15

20

25

30

