

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

16 FEB. 1978
CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

(10) ES	(11) NUMERO 460.384	(12) A1
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 4-7-77	

(20) PRIORIDADES: (31) NUMERO 702.806	(32) FECHA 6-7-76	(33) PAIS ESTADOS UNIDOS
---	----------------------	-----------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D / A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE 6a, 10a-CIS-
HEXAHIDRODIBENZOPIRANONA.

(71) SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
107 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana - Estados Unidos.

(72) INVENTOR (ES)
Charles Wilbur Ryan, William Allen Day y Edward Ralph Lavagnino,
todos ellos de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAN (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

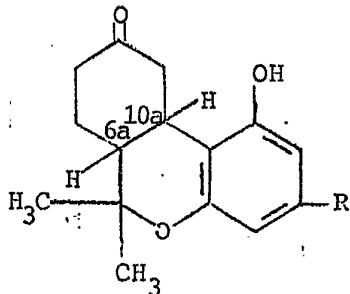
1 Esta invención proporciona un nuevo procedimiento que
se caracteriza por la reacción de un resorcinol 5-sustituído
con un 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno,
5 en presencia de agua en un catalizador adecuado, para formar
la correspondiente dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona 3-sustituída.

 Fahrenheitz, Lurie y Kierstead, J. Am. Chem. Soc. 88,
2079 (1966), 89, 5934 (1967), han descrito una preparación
en múltiples etapas de 1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-
10 hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-onas 3-sustituídas. La sín-
tesis incluye la reacción de un resorcinol 5-sustituído con
un α -acetilglutarato de dietilo para formar el correspon-
diente 4-metil-5-hidroxi-7-cumarin sustituido-3-propionato
de etilo que es ciclado con un hidruro metálico para dar una
15 1-hidroxi-6,7,8,10-tetrahidro-6H-dibenzo{b,d}piran-6,9-diona
3-sustituída. El grupo 9-cetona es protegido a continuación
por formación de un cetal y por tratamiento del cetal con
bromuro de metilmagnesio, seguido de decetalización, se ob-
tiene una 1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8-tetrahidro-6H-diben-
20 zo{b,d}piran-9-ona 3-sustituída. Por reducción del doble en-
lace $\Delta^{10(10a)}$ se obtiene predominantemente dl-6a,10a-trans-
1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo-
{b,d}piran-9-ona 3-sustituída, formándose solamente cantida-
des minoritarias del correspondiente isómero dl-6a,10a-cis.

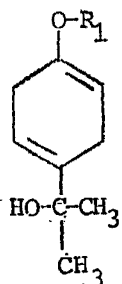
25 Aunque las dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,
8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-onas 3-sustituídas
son farmacológicamente activas, su actividad es inferior a
la de los correspondientes derivados trans. Sin embargo, los
compuestos cis son útiles como intermediarios que conducen
30 a los isómeros trans farmacológicamente activos. Reciente-

1 mente se ha descubierto, por ejemplo, que la reacción de un
derivado de dl-cis-dibenzo{b,d}piran-9-ona con cloruro de
aluminio o bromuro de aluminio, en un disolvente como diclo-
rometano, produce la isomerización completa para dar el co-
5 rrespondiente derivado dl-trans. Recientemente se ha encon-
trado que estas dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-onas 3-sus-
tituidas son eficaces en el tratamiento de la ansiedad y de
la depresión, como se indica por ejemplo en las patentes
10 estadounidenses 3.928.598, 3.944.673 y 3.953.603.

Esta invención proporciona un nuevo procedimiento pa-
ra la preparación de un compuesto de 6a,10a-cis-hexahidro-
dibenzopiranona de fórmula:

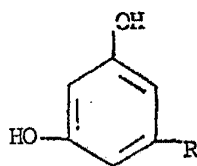


15 donde R es alquilo C₅-C₁₀, alqueniilo C₅-C₁₀, cicloalquilo
C₅-C₈ o cicloalqueniilo C₅-C₈ y donde los átomos de hidró-
geno unidos a las posiciones 6a y 10a están en orientación
cis uno con respecto al otro; cuyo procedimiento se caracte-
25 riza por hacer reaccionar un 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metil-
etil)-1,4-ciclohexadieno de fórmula:



III

donde R_1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, con un resorcinol 5-sustituido de fórmula:



II

donde R_1 tiene el significado dado anteriormente, en presencia de agua y un catalizador seleccionado entre tribromuro de boro, trifluoruro de boro y cloruro estánico, en un disolvente orgánico y a una temperatura comprendida entre -30°C . y 100°C .

Se prefiere especialmente agregar a la mezcla de reacción un mol de agua por cada mol del compuesto de fórmula I. que ha de producirse.

Esta invención proporciona un procedimiento conveniente para la preparación de dl-6a,10a-cis-hexahidro-dibenzo(b,d)piran-9-ona. En el sentido utilizado aquí, el término "6a,10a-cis" se refiere a la orientación relativa entre sí de los átomos de hidrógeno unidos en las posiciones 6a y 10a de un compuesto representado por la fórmula anterior. Por consiguiente, los compuestos designados como "6a,10a-cis" son los compuestos de fórmula anterior, donde los átomos de hidrógeno unidos a las posiciones 6a y 10a están orientados sobre el mismo lado del plano de la molé-

1 cula. Se observará que en la designación "6a,10a-cis" están
incluidos como mínimo dos isómeros. En especial, el átomo
de hidrógeno 6a y el átomo de hidrógeno 10a pueden estar
orientados ambos sobre el plano de la molécula, en cuyo ca-
5 so su configuración absoluta es denominada 6a β y 10a β . Alter-
nativamente, el átomo de hidrógeno 6a y el átomo de hidró-
geno 10a pueden estar ambos orientados debajo del plano de
la molécula, en cuyo caso son denominados 6a α y 10a α .

10 La configuración absoluta del átomo de hidrógeno 6a
y del átomo de hidrógeno 10a no será citada en lo que si-
gue; más bien, se sobreentiende que la designación "6a,10a-
cis" incluye los isómeros especulares separados de los com-
puestos de la fórmula general anterior así como la mezcla de
15 estos isómeros especulares. Por ejemplo, un compuesto 6a,10a-
cis preparado por el procedimiento de esta invención se so-
breentiende que incluye el isómero 6a α ,10a α así como el isó-
mero 6a β ,10a β , o una mezcla de dichas imágenes en el espejo.
Esta mezcla de isómeros especulares será denominada de la
forma normal como mezcla dl y es el producto habitual de es-
20 te procedimiento.

25 El producto obtenido por el procedimiento de esta in-
vención es casi exclusivamente el isómero dl-6a,10a-cis de
una 1-hidroxi-6,6-dimetil-6,5a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-diben-
zo (b,d)piran-9-ona 3-sustituída, aunque generalmente pueden
detectarse pequeñas cantidades, del orden del 5 al 15 % en
30 peso aproximadamente, del correspondiente isómero dl-6a,10a-
trans. Es innecesario purificar esta mezcla para separar los
isómeros trans ya que el producto principal, la dl-cis-hexa-
hidrodibenzopiranona, se transforma generalmente en el isóme-
ro dl-trans puro por tratamiento con un haluro de aluminio,

1 como se describe con más detalle más adelante.

5 De acuerdo con el procedimiento de esta invención, se prepara una dl-6a, 10a-cis-1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8, 10,10a-hexahidro-9H-dibenzo {b,d}piran-9-ona 3-sustituída ha-
ciendo reaccionar cantidades aproximadamente equimoleculares de 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletíl)-1,4-ciclohexadieno y un resorcinol 5-sustituído, en presencia de un catalizador seleccionado entre tribromuro de boro, trifluoruro de boro y cloruro estánnico.

10 El sustituyente situado en la posición 5 del resorcinol y en la posición 3 del producto de Fórmula I es el mismo grupo y está indicado en las fórmulas anteriores por R. Por consiguiente, R se define como un grupo alquilo C₅-C₁₀ e incluye grupos tales como 1,1-dimetilpentilo, n-pentilo, isohe-
15 xilo, n-hexilo, 1-metilhexilo, 1-etil-2-metilhexilo, 1,2-dimetilheptilo, 1,1-dimetilheptilo, n-octilo, 1,2,3-trimetilheptilo, 1-metilnonilo, n-decilo, 1,1-dimetiloctilo y 1-etil-1-metilhexilo. Además, R puede ser un grupo alqueno C₅-C₁₀, por ejemplo 2-hexenilo, 3-heptenilo, 1-metil-1-heptenilo,
20 1,2-dimetil-1-heptenilo, 3-octenilo, 1-etil-2-octenilo, 1,1-dimetil-3-octenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 1,2-dimetil-1-hexenilo, 1-etil-2-heptenilo, 1,1-dimetil-2-octenilo, 3-nonenilo, y 1-metil-1-nonenilo.

25 Además de los grupos alquilo y alqueno, R puede ser un radical cicloalquilo C₅-C₈ o cicloalqueno C₅-C₈. Son grupos cicloalquilo típicos representados por R ciclopentilo, ciclohexilo y ciclooctilo mientras que los grupos cicloalqueno representados por R son 1-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 2-cicloheptenilo, 1-ciclooctenilo y similares.

30 Son ejemplos de resorcinoles 5-sustituídos que pueden

1 emplearse en el procedimiento de esta invención el 5-n-pen-
tilresorcinol, 5-n-hexilresorcinol, 5-(1-metil-2-etilhexil)-
resorcinol, 5-(1,1-dimetil-octil)resorcinol, 5-(1,2-dimetil-
butil)resorcinol, 5-(1-hexenil)resorcinol, 5-(1,2-dimetil-
5 1-heptenil)resorcinol, 5-(1-etil-2-octenil)resorcinol, 5-ci-
clohexilresorcinol, 5-cicloheptilresorcinol, 5-(1-ciclopent-
tenil)resorcinol, 5-(1-ciclohexenil)resorcinol, 5-(2-ciclo-
heptenil)resorcinol, 5-(1,2-dimetilheptil)resorcinol, 5-(1-
etil-2-metilbutil)resorcinol, 5-n-octilresorcinol, 5-(1-he-
10 xenil)resorcinol, 5-(1-octenil)resorcinol, 5-ciclopentil-
resorcinol y 5-(2-ciclooctenil)resorcinol.

Como se ha indicado anteriormente, de acuerdo con el
nuevo procedimiento de esta invención, se mezcla un resorci-
nol 5-sustituído con un 1-alcóxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-
15 1,4-ciclohexadieno en cantidades aproximadamente equimolecu-
lares. Sin embargo, si se desea el resorcinol 5-sustituído
puede utilizarse en un exceso 0,1 a 2 molar.

La reacción se lleva a cabo en presencia de un catali-
zador seleccionado entre tribromuro de boro, trifluoruro de
20 boro y cloruro estánnico. El trifluoruro de boro se emplea
típicamente en forma de dietileterato, mientras que el cloru-
ro estánnico es el catalizador preferido. La cantidad de
catalizador incorporada a la reacción generalmente es una
cantidad equimolecular o un ligero exceso calculado sobre
25 la base molar de las sustancias reaccionantes. Por ejemplo,
la cantidad de catalizador utilizada puede oscilar entre un
exceso 0,1 a 5,0 molar; sin embargo, si se desea pueden incor-
porarse excesos todavía mayores.

La reacción se lleva a cabo de la forma más convenien-
30 te en un disolvente orgánico, no siendo crítico el disolven-

1 te particular empleado para el procedimiento. Son ejemplos
de disolventes comúnmente utilizados en el procedimiento los
hidrocarburos halogenados como diclorometano, cloroformo,
5 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, bromometano, 1,2-dibro-
moetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1-bromopropano, 1,1-dibromo-
etano, 2-cloropropano, 1-yodopropano, 1-bromo-2-cloroetano,
bromobenceno y 1,2-diclorobenceno; disolventes aromáticos
como benceno, clorobenceno, nitrobenceno, tolueno y xileno
y éteres como éter dietílico, éter metiletílico, éter dime-
10 tílico y éter diisopropílico. Los disolventes preferidos
son los hidrocarburos halogenados, especialmente diclorome-
tano y los disolventes aromáticos, especialmente benceno.

El procedimiento puede llevarse a cabo a cualquier tem-
peratura comprendida entre -30 y 100°C , convenientemente se
15 realiza entre -10 y 40°C y preferiblemente entre 0 y 25°C .
Otro intervalo de temperatura preferido es de -20 a 100°C .
En general la reacción es prácticamente completa dentro de
 $0,5$ a $8,0$ horas; sin embargo, no perjudican al procedimien-
to los tiempos de reacción más prolongados y, si se desea,
20 pueden utilizarse.

El agua es un constituyente de la mezcla de reacción.
Se encontrará que el rendimiento del producto de Fórmula I
es alrededor del 20 al 25 % mayor cuando se agrega agua a la
mezcla. Para obtener los mejores resultados, debe utilizar-
25 se una cantidad equimolecular de agua, calculada sobre las
cantidades de las sustancias reaccionantes y la cantidad es-
perada de producto. Si se desea, pueden utilizarse cantida-
des incluso mayores de agua, tal como un exceso de $0,1$ a
 $1,0$ molar.

30 El producto de Fórmula I se aísla fácilmente lavando

1 simplemente la mezcla de reacción con una solución acuosa
ácida tal como ácido clorhídrico acuoso o ácido sulfúrico
acuoso o con una base acuosa o con ambos sucesivamente y con
5 agua. Por evaporación del disolvente de reacción se obtiene
el derivado deseado de dl-6a,10a-cis-dibenzo {b,d}piranona
de Fórmula I que si se desea puede purificarse más por los
métodos habituales tales como cromatografía o cristalización
en disolventes como hexano y ciclohexano.

10 Son ejemplos de las dl-6a,10a-cis-dibenzo {b,d} piranonas
de Fórmula I que se preparan fácilmente por el procedimiento
de esta invención los siguientes:

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

15 dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-3-(1,2-dimetilheptil)-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo {b,d}piran-9-ona

dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-2-octenil)-6,6-dime-
til-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo {b,d}piran-9-ona

dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-3-(1,2-dimetil-1-hexenil)-6,6-dimetil-
20 6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo {b,d}piran-9-ona

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

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

25 dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-3-(2-ciclohexenil)-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo {b,d}piran-9-ona.

Los resorcinoles 5-sustituídos que constituyen el ma-
terial de partida requerido en este procedimiento son fácil-
mente asequibles; Adams y colaboradores J. Am. Chem. Soc. 70,
664 (1948). Los 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclo-
30 hexadienos pueden ser preparados convenientemente a partir

1 de p-alcoxiacetofenonas comerciales. Por ejemplo, por reac-
ción de una p-alcoxiacetofenona con bromuro de metilmagne-
sio se obtiene un 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)benceno.
Por reducción de este último compuesto mediante reacción con
5 litio en amoniaco líquido se obtiene el 1-alcoxi-4-(1-hidro-
xi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno deseado con un alto ren-
dimiento. Esta preparación ha sido descrita con más detalle
por Inhoffen y colaboradores, Ann. 674, 28-35 (1964).

10 Como se ha indicado anteriormente, las dl-6a,10a-cis-
1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo-
{b,d}piran-9-onas 3-sustituídas de Fórmula I son farmacoló-
gicamente activas y son útiles en la preparación de drogas
ansiolíticas y antidepresivas. Por ejemplo, la dl-6a,10a-cis-
15 1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-
hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona puede reaccionar con
cloruro de aluminio en diclorometano para efectuar la isome-
rización completa al correspondiente derivado dl-6a,10a-
trans, dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-
20 dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona.
Este último compuesto es especialmente eficaz en el trata-
miento de pacientes que sufren de ansiedad y/o depresión.
cuando se administra a dosis diarias comprendidas aproxima-
damente entre 0,1 y 100 mg.

25 Los siguientes ejemplos detallados se incluyen para
ilustrar mejor el procedimiento de esta invención.

Preparación 1

1-Metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno

30 Una solución de 33,2 g de 1-metoxi-4-(1-hidroxi-1-me-
tiletil)benceno en 500 ml de alcohol etílico se agrega gota
a gota, a lo largo de 1 hora, a una solución agitada de

1 800 ml de amoniaco líquido que contiene 14,0 g de torneaduras
de litio metálico y 200 ml de tetrahidrofurano. Una vez
completada la adición del 1-metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-
5 benceno a la mezcla de reacción, esta última se agita du-
rante 15 minutos. La mezcla de reacción se diluye con al-
cohol etílico y después se vierte sobre 1000 g de hielo ma-
chacado. A continuación la mezcla de reacción acuosa se ex-
trae con éter dietílico. Los extractos etéreos se combinan,
se lavan con solución acuosa saturada de sulfato amónico y
10 con agua y se secan. Por separación del disolvente se obtie-
ne un aceite que después se destila para dar 22 g de 1-me-
toxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno, p.e.
85-90°C a 0,3 torr.

EJEMPLO 1

15 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 11,8 g de 5-(1,1-dimetilheptil)resor-
cinol y 10,0 g de 1-metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-
20 ciclohexadieno en 200 ml de diclorometano comercial se agi-
ta y se enfría a unos -10°C en un baño de hielo/acetona. A
la mezcla de reacción agitada y enfriada se añaden de una
sola vez 0,9 ml de agua y, gota a gota a lo largo de 15 mi-
nutos, 13 ml de cloruro estánnico. Durante la adición del
25 cloruro estánnico a la mezcla de reacción, la temperatura de
la misma aumenta desde -10°C a +5°C. La temperatura de la
mezcla de reacción se mantiene a 0-5°C y se agita durante
7 horas. Después la mezcla de reacción se lava con agua, áci-
do clorhídrico 2 N, hidróxido sódico 1 N y de nuevo con
30 agua. Después de secar la mezcla de reacción lavada, se sepa-
ra el disolvente de la misma por evaporación a presión re-

1 ducida para dar un producto en forma sólida. El sólido así
formado se recristaliza en 100 ml de n-hexano caliente, dan-
do 15,5 g (rendimiento 83 %) de dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-3-
5 (1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-
9H-dibenzo {b,d}piran-9-ona, p.f. 153-158°C. La cromatogra-
fía de gas-líquido indica que el producto contiene alrede-
dor del 13 % del isómero dl-trans.

EJEMPLO 2

10 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

15 Se sigue en general el procedimiento del Ejemplo 1 a
excepción de que la mezcla de reacción se enfría a -30°C an-
tes de la adición del cloruro estánnico, realizándose esta
adición gota a gota durante un periodo de 30 minutos. Des-
pués de la adición, la mezcla se agita durante 7 horas a
0°C. El producto está constituido por 16,8 g de 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, que por cromato-
20 grafía en capa fina resulta idéntica al producto del Ejem-
plo 1.

EJEMPLO 3

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

25 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 2 a excepción
de que la temperatura antes de la adición del cloruro estánni-
co es de -20°C. El rendimiento es de 17,5 g de 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 que, por cromato-
30 grafía en capa fina, resulta idéntica al producto del Ejem-
plo 1.

1

EJEMPLO 4

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

5

Se sigue de nuevo el procedimiento del Ejemplo 2 a excepción de que la temperatura antes de la adición del cloruro estánnico es de -9°C y la adición se realiza gota a gota durante 1 hora. El producto está constituido por 16,4 g de 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, idéntica al producto de los ejemplos anteriores por cromatografía en capa fina.

10

EJEMPLO 5

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

15

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1 a excepción de que la temperatura inicial es de 10°C y el cloruro estánnico se agrega gota a gota rápidamente. Después de la adición, la mezcla de reacción se calienta a la temperatura de reflujo y se mantiene a esa temperatura mientras se agita durante 7 horas. El producto está constituido por 13,7 g de 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, idéntica al producto de los ejemplos anteriores por cromatografía en capa fina.

20

25

EJEMPLO 6

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

30

Se sigue de nuevo el procedimiento del Ejemplo 5 a excepción de que la temperatura inicial es de 5°C y la mezcla de reacción se deja calentar a la temperatura ambiente mien-

1 tras se agita durante 7 horas. El producto está constituido
por 15,1 g de 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-
5 9-ona idéntica al producto del Ejemplo 1 por cromatografía
en capa fina.

Las siguientes preparaciones ilustran la forma de con-
vertir los compuestos de Fórmula I en los importantes compues-
tos 6a,10a-trans farmacéuticamente activos.

Preparación 2

10 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

Una solución de 1,0 g de dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-3-
(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-
15 dibenzo{b,d}piran-9-ona en 40 ml de diclorometano comercial
se agita a 24°C mientras se añaden de una sola vez 1,0 g de
cloruro de aluminio. La mezcla de reacción se agita a 24°C
durante 5 horas. Después la mezcla de reacción se lava con
una solución de ácido clorhídrico 1 N y con agua. Después de
20 secar la solución orgánica, se separa el disolvente de la
misma por evaporación a presión reducida dando 994 mg del pro-
ducto en forma sólida. El sólido así formado se recrystaliza
en hexano para dar 761 mg de 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, p.f. 160-161°C.

Preparación 3

25 dl-6a,10a-trans-1-Hidroxi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,
10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona

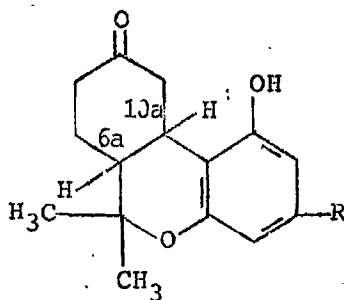
Una solución de 400 mg de dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-3-n-
30 pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}-
piran-9-ona en 200 ml de diclorometano comercial se agita a

1 24°C mientras se añaden de una sola vez 600 mg de cloruro de
aluminio. Después la mezcla de reacción se agita a 24°C du-
rante 2 horas. Después de lavar la mezcla de reacción con
5 el disolvente por evaporación a presión reducida dejando un
producto en forma sólida. El sólido así formado se recrista-
liza en n-hexano para dar 220 mg de dl-6a,10a-trans-1-hidro-
xi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-diben-
zo[b,d]piran-9-ona, p.f. 146-150°C.

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

REIVINDICACIONES

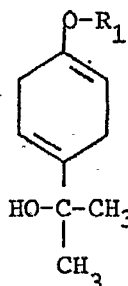
1. Un procedimiento para la preparación de un com-
puesto de 6a,10a-cis-hexahidrodibenzopirano de fórmula:



I

25 donde R es alquilo C₅-C₁₀, alquenilo C₅-C₁₀, cicloalquilo
C₅-C₈ o cicloalquenilo C₅-C₈ y donde los átomos de hidrógeno
unidos a las posiciones 6a y 10a están en orientación cis
uno con respecto a otro; cuyo procedimiento se caracteriza
por hacer reaccionar un 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-
30 1,4-ciclohexadieno de fórmula:

1

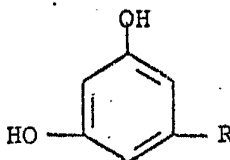


5

III

donde R_1 es alquilo C_1-C_4 , con un resorcinol 5-sustituído de fórmula:

10



II

15

donde R tiene el significado dado anteriormente, en presencia de agua y de un catalizador seleccionado entre tribromuro de boro, trifluoruro de boro, y cloruro estánnico, en un disolvente orgánico.

20

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque el disolvente orgánico es un hidrocarburo halogenado.

25

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula II donde R es alquilo C_5-C_{10} .

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque el catalizador es trifluoruro de boro o cloruro estánnico.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado porque el catalizador es cloruro estánnico.

30

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre

1 -20°C y 100°C.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre -10°C y 40°C.

5 8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre -20°C y 100°C.

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre -10°C y 40°C.

10 10. Un procedimiento según la Reivindicación 9, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula II donde R es alquilo C₅-C₁₀.

15 11. Un procedimiento según la Reivindicación 10, caracterizado porque el disolvente orgánico es un hidrocarburo halogenado.

12. Un procedimiento según la Reivindicación 11, caracterizado porque el catalizador es trifluoruro de boro o cloruro estánnico.

20 13. Un procedimiento según la Reivindicación 12, caracterizado porque el catalizador es cloruro estánnico.

14. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula II donde R es 1,1-dimetilheptilo.

25 15. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 6 a 13, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula II donde R es 1,1-dimetilheptilo.

1

16. Un procedimiento según la Reivindicación 15, caracterizado porque el catalizador es cloruro estánnico.

17. Un procedimiento según la Reivindicación 16, caracterizado porque el disolvente orgánico es diclorometano.

5

18. Un procedimiento según la Reivindicación 17, caracterizado porque la temperatura es de -10°C a 5°C .

19. Un procedimiento según la Reivindicación 17, caracterizado porque la temperatura es de -20°C a 0°C .

10

20. Un procedimiento según la Reivindicación 17, caracterizado porque la temperatura es de -10°C a 0°C .

21. Un procedimiento según la Reivindicación 17, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre 10°C y la temperatura de reflujo.

15

22. Un procedimiento según la Reivindicación 17, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre 5°C y la temperatura ambiente.

20

23. Un procedimiento según la Reivindicación 14, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre -30°C y 0°C , el catalizador es cloruro estánnico y el disolvente es diclorometano.

25

24. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE
6a,10a-CIS-HEXAHIDRODIBENZOPIRANONA.

30

1

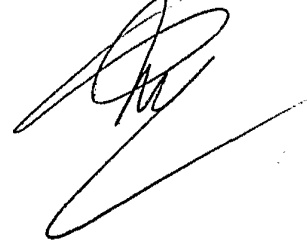
Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de diecinueve páginas mecanografiadas.

5

Madrid 4 julio 1.977

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30

