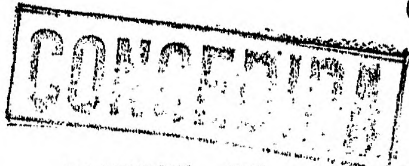




ESPAÑA



PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 NUMERO	10 A1
21	460.385	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	4.7.77	

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
702.807	6.7.76	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
	C07D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA 6a,10a - TRANS-HEXAHIDRODIBENZO
[b,d] PIRAN-9-ONA

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

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

72 INVENTOR (ES)
William Bevan Clanchard y Charles Wilbur Kyan, estadounidenses.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

20 JUL 1978

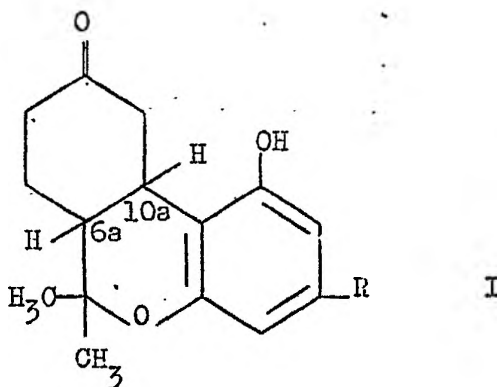
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

POOR QUALITY

1 efecto, recientemente se ha descubierto que la reacción
de un resorcinol 5-sustituído con 1-metoxi-4-(1-hidroxi-
1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno en presencia de trifluo-
5 ruro de boro en exceso proporciona casi exclusivamente
una 6a,10a-cis-1-hidroxi-3-sustituído-6,6-dimetil-6,6a,7,
8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona, sin que
tenga lugar ninguna isomerización al isómero trans bajo
las condiciones de la reacción. Dicha reacción de conden-
sación es la materia de que trata la solicitud de patente
10 copendiente de Day y Lavagnino presentada en la misma fe-
cha que la presente.

Algunas de las 6a,10a-trans-1-hidroxi-3-
sustituído-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-di-
benzo[b,d]piran-9-onas recientemente se ha encontrado que
15 son de particular importancia como agentes farmacológicos,
especialmente en el tratamiento de la ansiedad y de la de-
presión, y para producir analgesia. El empleo de dichas
trans-hexahidrodibenzopirrenonas se describe en detalle en
las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3.928.598, 3.944.673
20 y 3.953.603. Aunque las correspondientes cis-hexahidrodi-
benzopirrenonas poseen actividad farmacológica útil, dicha
actividad sorprendentemente es un poco menor que aquella
de los correspondientes isómeros trans. Por lo tanto, un
objeto de esta invención consiste en proporcionar un pro-
cedimiento conveniente para convertir una cis-hexahidro-
25 dibenzopirrenona en el isómero trans farmacológicamente más
activo.

Esta invención proporciona un procedimien-
to nuevo para preparar una 6a,10a-trans-hexahidrodibenzo-
30 pirrenona de fórmula



1
5
10
15
20
25
30

en donde R es alquilo de C₅-C₁₀, alqueno de C₅-C₁₀, cicloalquilo de C₅-C₈, o cicloalqueno de C₅-C₈, y en donde los átomos de hidrógeno unidos en las posiciones 6a y 10a están orientados trans uno con respecto al otro; cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar una 6a,10a-cis-hexahidrodibenzopirano que tiene la fórmula anterior, en donde los átomos de hidrógeno unidos en las posiciones 6a y 10a están orientados cis uno con respecto al otro, con bromuro de aluminio o con cloruro de aluminio en un disolvente orgánico no reactivo a una temperatura de -80°C. a 100°C., durante de 10 minutos a 6 horas para producir la 6a,10a-trans-1-hidroxi-3-sustituído-6,6-dimetil-5,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona de fórmula I.

Esta invención proporciona un procedimiento conveniente para preparar una 6a,10a-trans-hexahidrodibenzo[b,d]piran-9-ona a partir del correspondiente isómero 6a,10a-cis. Como se utilizan en la presente, los términos "6a,10a-cis" y "6a,10a-trans" se refieren a la orientación uno con relación al otro de los átomos de hi-

1 drógeno unidos en las posiciones 6a y 10a de un compues-
to representado por la fórmula anterior. En consecuencia,
los compuestos que son designados como siendo "6a,10a-cis"
son aquellos compuestos de la fórmula anterior en donde
5 los átomos de hidrógeno unidos en las posiciones 6a y 10a
están orientadas en el mismo lado del plano de la molécu-
la.

Se reconocerá que por lo menos dos isóme-
ros están incluidos en la designación "6a,10a-cis". En
10 particular, tanto el átomo de hidrógeno en 6a como el átomo
de hidrógeno en 10a pueden estar orientados arriba del
plano de la molécula, en cuyo caso su configuración abso-
luta se designa como 6a β y 10a β . Alternativamente,
tanto el átomo de hidrógeno en 6a como el átomo de hidró-
15 geno en 10a pueden estar orientados abajo del plano de la
molécula, en cuyo caso son designados como 6a α y 10a α .

De manera semejante, el término "6a,10a-
trans" se refiere a aquellos compuestos que tienen la fór-
mula anterior en donde los átomos de hidrógeno en 6a y
20 10a están orientados trans uno al otro, es decir están
orientados en los lados opuestos del plano de la molécu-
la.

Como en el caso de la designación 6a,10a-
cis, la designación 6a,10a-trans incluye por lo menos dos
25 isómeros, a saber el isómero en donde el 6a-hidrógeno es-
tá por arriba del plano de la molécula, en cuyo caso se
designa como 6a β , mientras que el átomo de hidrógeno de
10a está orientado por abajo del plano de la molécula, y
se designa como 10a α . La imagen especular de dicha orien-
30 tación también está incluida en el término "6a,10a-trans"

1

y el átomo de hidrógeno de 6a se encuentra por abajo del plano de la molécula, y se designa como 6a α , mientras que el átomo de hidrógeno de 10a está orientado por arriba del plano de la molécula, y se designa como 10a β .

5

La configuración absoluta del átomo de hidrógeno de 6a y el átomo de hidrógeno de 10a no serán designados posteriormente, en su lugar, se entenderá que la designación "6a,10a-trans" incluye los isómeros de imagen especular separados de los compuestos que tienen la fórmula general anterior, así como una mezcla de dichos isómeros de imagen especular. Por ejemplo, un compuesto 6a,10a-trans preparado por medio del procedimiento de esta invención se entenderá que incluye el isómero 6a α , 10a β , así como el isómero 6a β , 10a α , o una mezcla de dichas imágenes especulares. Dicha mezcla de isómeros de imagen especulares será designada en la forma normal como mezcla-dl.

10

15

20

25

El término "alquilo de C₅-C₁₀" como se utiliza en la presente se refiere a grupos alquilo tanto de cadena recta como de cadena ramificada que tienen un total de cinco a diez átomos de carbono. Ejemplos de dichos grupos alquilo incluyen n-pentilo, 1-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, n-hexilo, 1,2-dimetilpentilo, 1,1-dimetilhexilo, 1-etilbutilo, 1-metil-2-etilbutilo, 2-metilhexilo, n-heptilo, 1,2-dimetilheptilo, n-octilo, isooctilo, 1-etiloctilo, 1,2-dimetiloctilo, n-nonilo, 1,1-dimetilheptilo y 1,1-dimetiloctilo.

30

Ejemplos de grupos "alquénilo de C₅-C₁₀" definidos por R incluyen grupos alquénilo tanto de cadena recta como de cadena ramificada tales como 1-pentenilo,

1 1-hexenilo, 2-hexenilo, 1,2-dimetil-1-heptenilo, 2-(1-octenilo), 2-etil-1-hexenilo, 1-etil-2-heptenilo, 3-octenilo, 2-metil-1-nonenilo, 2-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo y similares.

5 El término "cicloalquilo de C₅-C₈" se refiere a grupos cicloalquilo que tienen de cinco a ocho átomos de carbono totales, e incluye grupos tales como ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. De manera semejante, el término "cicloalquenilo de C₅-C₈",
10 como se utiliza en la presente, se refiere a grupos cíclicos alifáticos que tienen de cinco a ocho átomos de carbono, y que tienen un sitio de insaturación. Ejemplos típicos de dichos grupos incluyen 1-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 2-ciclooctenilo y grupos cicloalquenilo relacionados.
15

De acuerdo con la presente invención, una 6a,10a-cis-1-hidroxi-3-sustituído-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10, 10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona se hace reaccionar con cloruro de aluminio o bromuro de aluminio en un
20 disolvente orgánico no reactivo para proporcionar la correspondiente 6a,10a-trans-1-hidroxi-3-sustituído-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona de fórmula I. Aunque la cantidad precisa de haluro de aluminio que se requiere para efectuar dicha conversión no es particularmente crítica para el procedimiento, la reacción de epimerización típicamente se lleva a cabo mezclando el derivado de 6a,10a-cis-dibenzo[b,d]piranona antes
25 mencionado con un exceso de haluro de aluminio. El exceso de haluro de aluminio rutinariamente utilizado en la reacción es una cantidad en la escala de un exceso molar de
30

1 3 a 4; sin embargo, puede utilizarse si se desea aún un
exceso mayor.

5 La reacción generalmente se lleva a cabo
en un disolvente orgánico no reactivo. Disolventes típi-
cos incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclo-
rometano, cloroformo, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano,
bromometano, 1,2-dibromoetano, 1-bromo-2-cloroetano, 1-
bromopropano, 1,1-dibromoetano, 2-cloropropano, 1-yodo-
propano, 1-bromo-2-cloroetano, clorobenceno, bromobenceno
10 y 1,2-diclorobenceno; disolventes aromáticos tales como
benceno, nitrobenceno, tolueno y xileno; y éteres tales
como éter dietílico, éter metiletílico, éter dimetílico
y éter diisopropílico. Aunque el disolvente particular
utilizado en la reacción de epimerización de esta inven-
15 ción no es de naturaleza crítica, los disolventes prefe-
ridos incluyen los hidrocarburos halogenados tales como
dicloroetano, diclorometano, bromoetano y 1,2-dibromoeta-
no; y disolventes aromáticos tales como benceno y tolu-
eno.

20 El procedimiento para la isomerización de
una 6a,10a-cis-hexahidrodibenzo[b,d]piranona al correspon-
diente isómero 6a,10a-trans suministrado por esta inven-
ción puede esencialmente llevarse a cabo dentro de cual-
quier rango de temperatura de reacción conveniente, ya
25 que la temperatura de reacción precisa no es de natura-
leza crítica para el procedimiento. El procedimiento típi-
camente se lleva a cabo a una temperatura de -80°C a 100°C,
y de preferencia se efectúa a una temperatura de 0°C a
50°C.

30 El tiempo de reacción tampoco es crítico

1 para el procedimiento. Aunque normalmente la reacción
quede sustancialmente completa después de 10 minutos a 6
horas, tiempos de reacción mayores aparentemente no son
perjudiciales para el producto 6a,10a-trans que se for-
5 ma. Rutinariamente, la reacción se continúa hasta que la
isomerización de la 6a,10a-cis-dibenzo[b,d]piranona a la
correspondiente 6a,10a-trans-dibenzo[b,d]piranona está
sustancialmente completa, por ejemplo según se demuestra
observando el progreso de la reacción por medio de los mé-
10 todos normales tales como por medio de análisis cromato-
gráfico en capa fina.

Después de que está completa la conver-
sión del isómero cis al isómero trans deseado, el producto
se aísla fácilmente por medio de la separación de cual-
15 quier exceso de haluro de aluminio, por ejemplo lavando
la mezcla de reacción con agua o con una solución ácida
acuosa tal como ácido sulfúrico o clorhídrico acuoso di-
luído. El disolvente posteriormente puede separarse de la
mezcla de reacción, por ejemplo mediante evaporación, pro-
20 porcionando de esta manera la 6a,10a-trans-1-hidroxi-3-
sustituído-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-diben-
zo[b,d]piran-9-ona deseada, generalmente como una mezcla
di. El producto así formado está sustancialmente exento
de contaminantes extraños pero puede purificarse adicio-
25 nalmente si se desea por medio de las técnicas convencio-
nales tales como por medio de cromatografía sólido-líquido,
cromatografía en capa preparativa y recristalización en di-
solventes comunes tales como hexano y ciclohexano.

30 Como se indicó en lo que antecede, el pro-
cedimiento de esta invención puede llevarse a cabo, y tí-

1 picamente así se hace, en una mezcla dl de 6a,10a-cis-
hexahidrodibenzo- $\overline{b,d}$ piranonas para proporcionar la co-
rrespondiente mezcla-dl de 6a,10a-trans-hexahidrodibenzo
5 $\overline{b,d}$ piranonas. En consecuencia, algunos ejemplos típicos
de dl-trans-1-hidroxi-3-sustituido-6,6-dimetil-6,6a,7,8,
10,10a-hexahidro-9H-dibenzo $\overline{b,d}$ -piran-9-onas que se pue-
den preparar fácilmente por medio del procedimiento de es-
ta invención incluyen los siguientes:

10 dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-n-heptil-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo $\overline{b,d}$ piran-9-ona;

dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1,2-dimetilheptil)-
6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo $\overline{b,d}$ -pi-
ran-9-ona;

15 dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1-etilhexil)-6,6-dime-
til-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo $\overline{b,d}$ piran-9-
ona;

dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1-metil-1-heptenil)-
6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo $\overline{b,d}$ -
piran-9-ona;

20 dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1,2-dimetil-1-hexenil)-
6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo $\overline{b,d}$ -pi-
ran-9-ona;

25 dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-2-propenil)-
6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo $\overline{b,d}$ pi-
ran-9-ona;

dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-ciclopentil-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo $\overline{b,d}$ piran-9-ona;

dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-ciclohexil-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo $\overline{b,d}$ piran-9-ona;

30 dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-ciclooctil-6,6-dimetil-

1 6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona;
dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1-ciclohexenil)-6,6-di-
metil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-
ona;

5 dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1-cicloheptenil)-6,6-
dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-
ona; y

10 dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(2-cicloheptenil)-6,6-
dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-
9-ona.

15 Las 6a,10a-cis-1-hidroxi-3-sustituído-
6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]pi-
ran-9-onas que son los materiales de partida que se re-
quieren para el procedimiento de esta invención pueden
prepararse por medio de cualquiera de varios métodos. El
derivado de 3-n-pentilo, por ejemplo, se prepara en ren-
dimientos bajos por medio del método de Fahrenholtz como
se describe en las Patentes de los Estados Unidos Nos.
3.507.885 y 3.636.058. Otros derivados 3-sustituídos pue-
den prepararse de acuerdo con el procedimiento mostrado
20 por Fahrenholtz seleccionando el resorcinol apropiadamen-
te 5-sustituído.

25 Alternativamente, las 6a,10a-cis-hexahi-
drodibenzo[b,d]piran-9-onas requeridas pueden prepararse
por medio de la condensación de un resorcinol 5-sustituí-
do con 1-metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexa-
dieno en presencia de un exceso de éterato de trifluoru-
ro de boro o cloruro estánico. La condensación general-
mente se lleva a cabo mezclando cantidades aproximadamen-
te equimolares del resorcinol 5-sustituído y el 1-metoxi-
30

1 4-(1-hidroxi-1-metiletíl)-1,4-ciclohexadieno en un di-
solvente tal como benceno, y añadiendo a la mezcla de
5 reacción un exceso molar de aproximadamente 1 a aproxi-
madamente 5 de éterato de dietilo de trifluoruro de boro
o cloruro estánico. Típicamente la reacción se lleva a
cabo a una temperatura de aproximadamente 25°C, y por lo
general queda sustancialmente completa después de aproxi-
madamente 4 o 5 horas. El producto, una dl-6a,10a-cis-1-
10 hidroxi-3-sustituído-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahí-
dro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona, se aisla fácilmente sepa-
rando el disolvente de reacción, seguido por cristaliza-
ción.

Ejemplos de resorcinolos 5-sustituídos
comúnmente utilizados en la preparación de la 6a,10a-cis-
15 1-hidroxi-3-sustituído-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexa-
hidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona requerida de acuerdo con
la reacción de condensación anteriormente descrita o de
acuerdo con el método mostrado por Fahrenholtz incluyen
5-n-pentilresorcinol, 5-n-octilresorcinol, 5-(1,2-dime-
20 tilheptil)resorcinol, 5-(1-propilbutil)resorcinol, 5-(2-
metil-2-hexenil)resorcinol, 5-(1,2-dimetil-1-heptenil)re-
sorcinol, 4-(2-hexenil)resorcinol, 5-(1-etil-1-heptenil)
resorcinol, 5-(2-decenil)-resorcinol, 5-ciclopentilresor-
cinol, 5-cicloheptilresorcinol, 5-ciclooctilresorcinol,
25 5-(1-ciclooctenil)resorcinol, 5-(1-cicloheptenil)resorci-
nol y 5-(2-ciclopentenil)resorcinol.

El 1-metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletíl)-
1,4-ciclohexadieno que se condensa con el resorcinol 5-
sustituído mencionado anteriormente se prepara fácilmen-
30 te llevando a cabo una reducción de Birch normal en 1-

1 metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)benceno, tal y como se describe por ejemplo por Inhoffen y colaboradores, Ann. 674, 28-35 (1964).

5 Como se ha señalado en lo que antecede, las dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-sustituido-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-héxahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-onas de la fórmula I que se preparan por medio del procedimiento de esta invención son útiles como agentes farmacéuticos y también como intermediarios en la preparación de otros medicamentos valiosos. Un número de los 6a,10a-trans-di-10 benzo[b,d]piran-9-onas preparadas por medio del procedimiento de esta invención son especialmente útiles como medicamentos contra la ansiedad, y adicionalmente son útiles en el tratamiento de la depresión, así como también 15 tienen capacidad sedante y analgésica en sujetos que necesitan dicho tratamiento. De particular importancia entre este grupo de compuestos es la 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, cuyo compuesto es especialmente útil como agente contra la ansiedad y puede 20 utilizarse como un tranquilizante para sujetos que padecen de ansiedad neurótica. La utilidad de este último compuesto, además de los compuestos relacionados, ha sido demostrada en pruebas normales de laboratorio que son utilizadas para detectar la actividad contra la ansiedad. Es-25 pecíficamente, el compuesto mencionado anteriormente ha demostrado una dosis efectiva mínima de 1,25 mg. por kg. de peso del cuerpo cuando se administra oralmente para tratar ratas con lesiones sépticas.

30 El procedimiento de esta invención, en

1 consecuencia, proporciono compuestos que pueden adminis-
trarse a sujetos que sufren de ansiedad y que necesitan
tratamiento. Los compuestos de preferencia se formulan pa-
5 ra administración oral, sin embargo, también se puede uti-
lizar la administración parenteral. Las dosificaciones dia-
rias normales son de 0,1 a 100 mg. por sujeto. Los compues-
tos se formulan en una forma convencional utilizando los
excipientes y portadores comunes tales como almidón, dex-
trosa, polivinilpirrolidona, y similares. Las formulacio-
10 nes pueden moldearse en tabletas o encapsularse en cápsu-
las de gelatina vacías para administración oral convenien-
te, o pueden prepararse en soluciones o suspensiones para
administración parenteral. Como ejemplo de un modo prefe-
rido de administración oral, 10 partes de un compuesto pre-
15 parado por medio del procedimiento de esta invención, tal
como la 6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,
6a,7,8,10,10a-hexahidro-5,6-dimetil-9H-dibenzo[b,d]piran-9-
ona, se mezclan con 90 partes de polivinilpirrolidona en
etanol. El etanol luego se separa mediante evaporación, su-
ministrando de esta manera un sólido que luego se mezcla
20 con 89 partes de almidón y una parte de monooleato de po-
lioxietilensorbitán. La mezcla así preparada se encapsula
de tal manera que cada cápsula contenga aproximadamente 5
mg. del medicamento activo. Después se le administran a un
25 sujeto una o dos cápsulas por días, o según sea necesario,
de manera que se le proporcione al sujeto un efecto tranqui-
lizante.

Adicionalmente, como se ha señalado anterior-
mente, las 6a,10a-trans-dibenzo[b,d]piran-9-onas de fórmu-
30 la I son útiles como intermediarios en la síntesis de otros

1 derivados de dibenzo[b,d]pirano valiosos. Más particular-
mente, la reducción del grupo 9-ceto proporciona ciertos
compuestos que son útiles como agentes para bajar la pre-
sión sanguínea. Por ejemplo, la reducción de la dl-6a,10a-
5 trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,
8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona proporciona
el dl-6a,10a-trans-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6a,7,8,
10,10a-hexahidro-6H-dibenzo[b,d]piran-1,9-diol, cuyo com-
puesto tiene particular importancia farmacológica debido a
10 su actividad hipotensora.

Los compuestos provistos por medio del pro-
cedimiento de esta invención adicionalmente son útiles en
la síntesis de medicamentos que poseen actividad sobre el
sistema nervioso central. La reacción de las 6a,10a-trans-
15 dibenzo[b,d]piran-9-onas con bromuro de metilmagnesio, se-
guido por deshidratación, proporciona un grupo de 6a,10a-
trans-1-hidroxi-3-sustituído-6,6,9-trimetil-6a,7,8,10a-te-
trahidro-6H-dibenzo[b,d]piranos, muchos de los cuales son
agentes CNS útiles, tal y como se señala por ejemplo en la
20 Patente de los Estados Unidos No. 3.507.885.

Los siguientes ejemplos detallados se in-
cluyen para ilustrar mejor varios aspectos del nuevo proce-
dimiento suministrado por esta invención, incluyendo la
preparación de los materiales de partida cis. Los ejemplos
25 son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como
limitativos de la presente invención en forma alguna.

Preparación 1

dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-
30 6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona.

Una solución de 50% mg. de l-metoxi-4-(1-hi-

1 droxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno y 708 mg. de 5-(1,1-
dimetilheptil)resorcinol en 25 ml. de benceno, se agita a
una temperatura de 24°C., mientras se agrega en una por-
ción 5 ml. de eterato de dietilo de trifluoruro de boro.
5 La mezcla de reacción se agita a temperatura de 24°C.; du-
rante cinco horas. La mezcla de reacción luego se agrega a
20 ml. de una solución de ácido clorhídrico 6N. Después de
dejar que el disolvente benceno se evapore de la solución
ácida acuosa, la solución se extrae varias veces con éter
10 dietílico. Los extractos etéreos se combinan, se lavan con
agua y con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, y
se secan. La evaporación del disolvente a presión reducida
proporciona un aceite, el cual se cristaliza en hexano pa-
ra proporcionar la dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-
15 heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo
[b,d]piran-9-ona.

RMN (CDCl₃): 80 Hz (s, 3H, metilo de C-6)

84 Hz (s, 3H, metilo de C-6)

Preparación 2

20 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

Una cantidad de 2,66 gramos de 1-metil-4-
(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno y 2,9 gramos de
5-n-pentil-resorcinol en 110 ml. de diclorometano contien-
25 do una cantidad pequeña de ciclohexano, se enfría a una tem-
peratura de -5°C., en un baño de hielo/salmuera y se agita.
Mientras se agita la mezcla de reacción a una temperatura
de -5°C, se agregan a la mezcla en una porción 4,2 ml. de
cloruro estánico. La mezcla de reacción luego se deja calen-
30 tar a temperatura ambiente y la agitación de la mezcla se

1 continúa durante siete horas. La mezcla de reacción luego
se lava con agua y con una solución de hidróxido de sodio 1N, y se seca. La separación del disolvente mediante
5 evaporación a presión reducida proporciona el producto como un aceite. El aceite se cristaliza en 10 ml. de n-hexano para proporcionar la 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.

RMN (CDCl₃) 80 Mz (s, 3H, metilo de C-6)

84 Mz (s, 3H, metilo de C-6).

10 Ejemplo 1

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

15 Una solución de 1,0 gramo 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 en 40 ml. de diclorometano calidad comercial, se agita a una temperatura de 24°C., mientras se agrega en una porción 1,0 gramo de cloruro de aluminio. La mezcla de reacción se agita a una temperatura de 24°C., durante cinco horas. La mezcla de reacción luego se lava con una solución de ácido clorhídrico 1N y con agua. Después de secar la solución orgánica, el disolvente se separa de la misma mediante evaporación a presión reducida, proporcionando 994 mg. del producto del título como un sólido. El sólido así formado se recrystaliza en hexano para proporcionar 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. Punto de fusión de 160-161°C.

25
30 RMN (CDCl₃) 67 Hz (s, 3H, metilo de C-6)

1

88 Hz (s, 3H, metilo de C-6)

Ejemplo 2

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

5

Una solución de 400 mg. de 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 en 200 ml. de diclorometano conteniendo 1 ml. de ciclohexano, se agita a una temperatura de 24°C., mientras se agregan en una porción 500 mg.

10

de cloruro de aluminio. La mezcla de reacción luego se agita a una temperatura de 24°C., durante dos horas. Después de lavar la mezcla de reacción con agua y luego de secar la solución orgánica, el disolvente se separa mediante evaporación a presión reducida, dejando el producto como un

15

sólido. El sólido así formado se cristaliza en n-hexano para proporcionar 220 mg. de 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. Punto de fusión de 146-150°C.

RMN (CDCl₃) 67 Hz (s, 3H, metilo de C-6)

20

88 Hz (s, 3H, metilo de C-6)

Ejemplo 3

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

25

A una solución de 1,0 gramo 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 en 40 ml. de diclorometano se agrega en una porción 1,0 gramo de bromuro de aluminio. La mezcla de reacción se agita durante cinco horas a una temperatura de 24°C., y luego se lava con una solución de ácido clorhídrico 1N y con agua. La mezcla de

30

1 reacción se seca y el disolvente se separa mediante evapo-
ración a presión reducida, proporcionando de esta manera
la dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-di-
metil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-
5 ona.

RMN (CDCl₃) 67 Hz (s, 3H, metilo de C-6)

88 Hz (s, 3H, metilo de C-6)

Ejemplo 4

10 dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dime-
til-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona

Se repite el procedimiento del Ejemplo 1,
partiendo con 10 gramos del compuesto cis y 12,5 gramos de
cloruro de aluminio. La reacción se lleva a cabo en un baño
de hielo a una temperatura de 2°C., y la mezcla se agita
15 a esa temperatura durante cuatro horas después de la adi-
ción del cloruro de aluminio. El rendimiento es de 7,5 gra-
mos del producto deseado, con punto de fusión de 150-162°C,
el cual es identificado por medio de resonancia magnética
nuclear como idéntico al producto del Ejemplo 1.

20 Ejemplo 5

dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dime-
til-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona

En este procedimiento, se hace reaccionar
una porción de 100 mg. de dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-3-(1,1-
25 dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-di-
benzo[b,d]piran-9-ona con 0,1 gramo de cloruro de aluminio
en 5 ml. de 1,2-dicloroetano a una temperatura de aproxima-
damente 24°C., durante cinco horas. Se obtiene producto de-
sado, idéntico por medio de resonancia magnética nuclear
30 al producto del Ejemplo 1.

1

Ejemplo 6

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

5

Se repite el procedimiento del Ejemplo 5, con la excepción de que la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo, aproximadamente 80°C. La conversión al producto deseado, idéntico por medio de cromatografía en capa fina al producto del Ejemplo 1, ocurre en 15 minutos.

10

Ejemplo 7

dl-6a,10-trans-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 5, utilizando clorobenceno como disolvente. La conversión al producto deseado, idéntico por medio de cromatografía en capa fina con el producto del Ejemplo 1, se obtiene en una hora.

20

Ejemplo 8

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

25

Una porción de 0,3 gramos del material de partida del Ejemplo 1 se hace reaccionar con 0,3 gramos de cloruro de aluminio en 10 ml. de benceno a una temperatura de 24°C., durante cuatro horas para obtener el producto deseado, idéntico por medio de cromatografía en capa fina al producto del Ejemplo 1.

30

Ejemplo 9

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

Se repite el procedimiento del Ejemplo 8,

1 utilizando o-clorotolueno como disolvente para obtener una buena conversión al producto deseado, idéntico por medio de cromatografía en capa fina al producto del Ejemplo 1.

Ejemplo 10

5 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

Se repite el procedimiento del Ejemplo 8, con 1,1,2-tricloroetano como disolvente para obtener una buena conversión en seis horas al producto deseado, idéntico por medio de cromatografía en capa fina al compuesto del Ejemplo 1.

Ejemplo 11

15 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

Se repite de nuevo el procedimiento del Ejemplo 8, con cloroformo como disolvente, para obtener el producto deseado en seis horas. El producto es identificado por medio de cromatografía en capa fina como idéntico al producto del Ejemplo 1.

Ejemplo 12

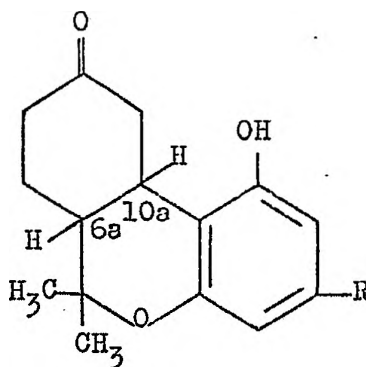
20 dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona

Se repite de nuevo el procedimiento del Ejemplo 8, utilizando tolueno como disolvente para obtener el producto deseado en tres horas; el producto es identificado por medio de cromatografía en capa fina como idéntico al producto del Ejemplo 1.

25 En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recerá sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una 6a, 10a-trans-hexahidrodibenzo[b,d]piran-9-ona de la fórmula general



en donde R es alquilo de C₅-C₁₀, alqueniilo de C₅-C₁₀, cicloalquilo de C₅-C₈, o cicloalqueniilo de C₅-C₈, y en donde los átomos de hidrógeno unidos en las posiciones 6a y 10a estén orientados trans uno al otro; cuyo procedimiento esté caracterizado por hacer reaccionar una 6a,10a-cis-hexahidrodibenzopirano que tiene la fórmula anterior, en donde los átomos de hidrógeno unidos en las posiciones 6a y 10a estén orientados cis uno al otro, con bromuro de aluminio o cloruro de aluminio en un disolvente orgánico no reactivo a una temperatura de -80°C. a 100°C., durante de 10 minutos a 6 horas para producir la 6a,10a-trans-1-hidroxi-3-sustituído-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona de la fórmula I.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde se utiliza cloruro de aluminio.

3. Un procedimiento según la reivindicación

- 1 2, donde el disolvente es un hidrocarburo halogenado.
4. Un procedimiento según la reivindicación 3, donde R es alquilo de C_5-C_{10} .
- 5 5. Un procedimiento según la reivindicación 4, donde la temperatura es de $0^{\circ}C$. a $50^{\circ}C$.
6. Un procedimiento según la reivindicación 5, donde el compuesto de la fórmula I es una mezcla dl-isomérica.
- 10 7. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el disolvente es un hidrocarburo halogenado.
8. Un procedimiento según la reivindicación 7, donde el compuesto de la fórmula I es una mezcla dl-isomérica.
- 15 9. Un procedimiento según la reivindicación 8, donde R es alquilo de C_5-C_{10} .
10. Un procedimiento según la reivindicación 9, donde se utiliza cloruro de aluminio.
- 20 11. Un procedimiento según la reivindicación 10, donde la temperatura es de $0^{\circ}C$. a $50^{\circ}C$.
12. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es alquilo de C_5-C_{10} .
13. Un procedimiento según la reivindicación 12, donde la temperatura es de $0^{\circ}C$. a $50^{\circ}C$.
- 25 14. Un procedimiento según la reivindicación 13, donde se utiliza cloruro de aluminio.
15. Un procedimiento según la reivindicación 14, donde el compuesto de la fórmula I es una mezcla dl-isomérica.
- 30 16. Un procedimiento según la reivindicación

1

ción 15, donde el disolvente es un hidrocarburo halogenado.

5

17. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde R es 1,1-dimetilheptilo.

10

18. Un procedimiento según la reivindicación 17, donde se utiliza cloruro de aluminio.

19. Un procedimiento según la reivindicación 18, donde la temperatura es la temperatura ambiente.

20. Un procedimiento según la reivindicación 19, donde el disolvente es diclorometano.

21. Un procedimiento según la reivindicación 19, donde el disolvente es 1,2-dicloroetano.

15

22. Un procedimiento según la reivindicación 19, donde el disolvente es clorobenceno.

23. Un procedimiento según la reivindicación 19, donde el disolvente es benceno.

24. Un procedimiento según la reivindicación 19, donde el disolvente es o-clorotolueno.

20

25. Un procedimiento según la reivindicación 19, donde el disolvente es cloroformo.

26. Un procedimiento según la reivindicación 19, donde el disolvente es 1,1,2-tricloroetano.

25

27. Un procedimiento según la reivindicación 19, donde el disolvente es tolueno.

28. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1, 3 a 9, 11 a 13 ó 15-16, donde R es 1,1-dimetilheptilo y se utiliza bromuro de aluminio.

30

29. Un procedimiento según la reivindicación 28, donde el disolvente es diclorometano.

1 30. Un procedimiento según la reivindicación 29, donde la temperatura es la temperatura ambiente.

31. Un procedimiento según la reivindicación 18, donde la temperatura es de 0°C. a 5°C.

5 32. Un procedimiento según la reivindicación 31, donde el disolvente es diclorometano.

10 33. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 6 a 10 ó 14 a 16, donde R es 1,1-dimetilheptilo, se utiliza cloruro de aluminio, el disolvente es 1,2-dicloroetano y la temperatura es la temperatura de reflujo.

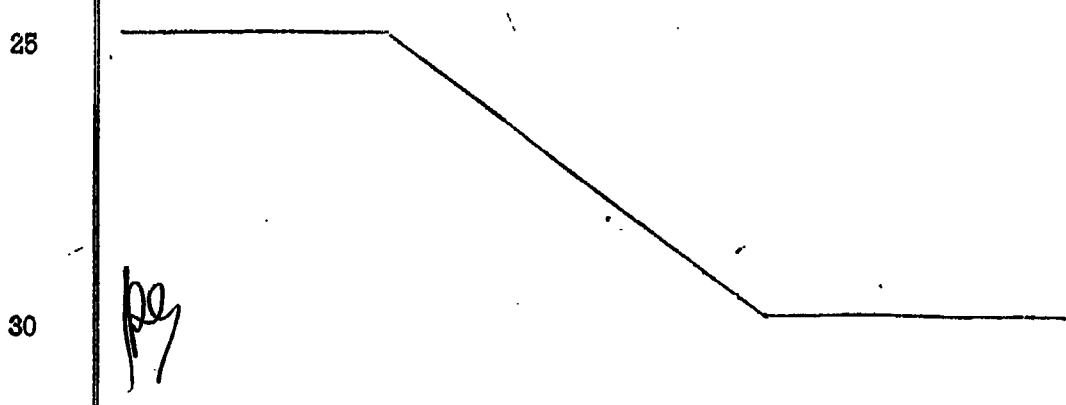
34. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde " es n-pentilo.

15 35. Un procedimiento según la reivindicación 34, donde se utiliza cloruro de aluminio.

36. Un procedimiento según la reivindicación 35, donde la temperatura es la temperatura ambiente.

37. Un procedimiento según la reivindicación 36, donde el disolvente es diclorometano.

20 38. Se Reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA 6a,10a-trans-hexshidrodibenzo[b,d]piran-9-ona".

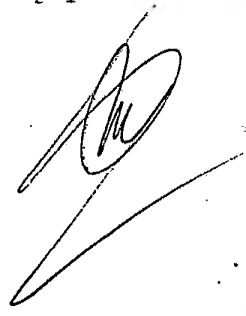


1

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

5

Madrid, 4 Julio de 1977
BERNARDO UNGRIA
p.p.



10

15

20

25

30

