

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

16 FEB. 1978

CONCEDIDA

NUMERO	460386
FECHA DE PRESENTACION	4.7.77

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO 702.809	6.7.76	estadounidense.

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

54 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
307. East McCarty Street, Indianapolis, Indiana - ESTADOS UNIDOS.

72 INVENTOR (ES)
William Allen Day y Edward Ralph Lavagnino, de nacionalidad estado-
unidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

POOR
QUALITY

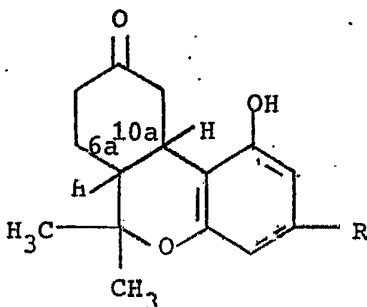
1 Esta invención proporciona un nuevo procedimiento que
se caracteriza por la reacción de un resorcinol 5-sustituído
con un 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadie-
no, en presencia de un catalizador adecuado, para formar la
5 correspondiente dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,
10,10a-hexahidro-9H-dibenzo {b,d} piran-9-ona 3-sustituída.

 Fahrenheitz, Lurie y Kierstead, J. Am. Chem. Soc., 88,
2079 (1966) y 89, 5934 (1967) han descrito un procedimiento
de preparación en múltiples etapas de 1-hidroxi-6,6-dimetil-
10 6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-onas 3-sus-
tituídas. La síntesis incluye la reacción de un resorcinol
5-sustituído con α -acetilglutarato de dietilo para formar
el correspondiente 4-metil-5-hidroxi-7-cumain sustituido-3-
propionato de etilo que es ciclado con un hidruro metálico
15 para formar una 1-hidroxi-6,7,8,10-tetrahidro-6H-dibenzo-
{b,d}piran-6,9-diona 3-sustituída. A continuación el grupo
9-cetona se protege por formación de un cetal y por tratamien-
to del cetal con bromuro de metilmagnesio, seguido de dece-
talización, se obtiene una 1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8-
20 tetrahidro-6H-dibenzo{b,d}piran-9-ona 3-sustituída. Por re-
ducción del doble enlace $\Delta^{10(10a)}$ se obtiene predominate-
mente 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
se solamente cantidades minoritarias del correspondiente isó-
mero dl-6a,10a-cis.

 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-sus-
tituídas son farmacológicamente activas, su actividad, es
inferior la de los correspondientes derivados trans. Sin em-
30 bargo, los compuestos cis son útiles como intermediarios

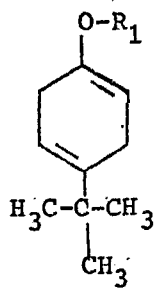
1 conducentes a los isómeros trans farmacológicamente activos.
Recientemente se ha descubierto, por ejemplo, que por reac-
ción de un derivado de dl-cis-dibenzo{b,d}piran-9-ona con
5 cloruro o bromuro de aluminio en un disolvente como dicloro-
metano se consigue la isomerización completa para dar el co-
rrespondiente derivado dl-trans. Se ha encontrado reciente-
mente 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
10 la depresión, como se describe por ejemplo en las patentes
estadounidenses 3.928.598, 3.944.673 y 3.953.603.

Esta invención proporciona un nuevo procedimiento para
la preparación de un compuesto de 6a,10a-cis-hexahidrodiben-
zopiranona de fórmula:



donde R es alquilo C₅-C₁₀, alquenilo C₅-C₁₀, cicloalquilo
C₅-C₈ o cicloalquenilo C₅-C₈ y donde los átomos de hidrógeno
25 unidos a las posiciones 6a y 10a están orientados en posi-
ción cis uno con respecto a otro; cuyo procedimiento se ca-
racteriza por hacer reaccionar un 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-
metil-2-etil)-1,4-ciclohexadieno de fórmula:

1

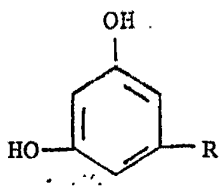


III

5

donde R₁ es alquilo C₁-C₄, con un resorcinol 5-sustituído de fórmula:

10



II

15

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

20

Esta invención proporciona un procedimiento conveniente para la preparación de una dl-6a,10a-cis-hexahidro-dibenzo(b,d)piran-9-ona. En el sentido utilizado aquí, la expresión "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

25

"6a,10a-cis" son los compuestos de la fórmula anterior donde los átomos de hidrógeno unidos a las posiciones 6a y 10a están orientados al mismo lado del plano de la molécula. Se observará que en la designación "6a,10a-cis" están incluidos como mínimo dos isómeros. En particular, el átomo de hidrógeno 6a y el átomo de hidrógeno 10a pueden estar orientados sobre el plano de la molécula, en cuyo caso su configu-

30

1 ración absoluta es designada por 6a β y 10a β . Alternativamente, el átomo de hidrógeno 6a y el átomo de hidrógeno 10a pueden estar orientados debajo del plano de la molécula, en cuyo caso se designan por 6a α y 10a α .

5 La configuración absoluta del átomo de hidrógeno 6a y del átomo de hidrógeno 10a no será indicada en lo que sigue; más bien, se sobreentiende que la designación "6a, 10a-cis" incluye los isómeros especulares preparados de los compuestos de la fórmula general anterior, así como una mezcla de dichos isómeros especulares. Por ejemplo, un compuesto 10 6a, 10a-cis preparado por el procedimiento de esta invención se sobreentiende que incluye el isómero 6a α , 10a α así como el isómero 6a β , 10a β o una mezcla de dichas imágenes en un espejo. Esta mezcla de isómeros especulares será denominada 15 en la forma normal como mezcla dl y es el producto habitual de este procedimiento.

El producto obtenido por el procedimiento de esta invención es casi exclusivamente el isómero dl-6a, 10a-cis de una 1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo(b,d)piran-9-ona 3-sustituída, aunque pueden detectarse 20 pequeñas cantidades del orden de alrededor del 5 al 15 % en peso del correspondiente isómero dl-6a, 10a-trans en general. La purificación de esta mezcla para separar los isómeros trans es innecesaria ya que el producto principal, la dl- 25 cis-hexahidrodibenzopiranona, es generalmente transformado en el isómero dl-trans puro por tratamiento con un haluro de aluminio, como se describe con más detalle más adelante.

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, 30 10a-hexahidro-9H-dibenzo(b,d)piran-9-ona 3-sustituída por

1 reacción de cantidades aproximadamente equimoleculares de
1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno y un
resorcinol 5-sustituído, en presencia de un catalizador se-
leccionado entre tribromuro de boro, trifluoruro de boro y
5 cloruro estánnico.

El sustituyente situado en la posición 5 del resorci-
nol y en la posición 3 del producto de fórmula I es el mismo
grupo y está indicado en las fórmulas anteriores por R. Por con-
siguiente, R se define como un grupo alquilo C_5-C_{10} e inclu-
10 ye grupos como 1,1-dimetilpentilo, n-pentilo, isohexilo,
n-hexilo, 1-metilhexilo, 1-etil-2-metilhexilo, 1,2-dimetil-
heptilo, 1,1-dimetilheptilo, n-octilo, 1,2,3-trimetilheptilo,
1-metilnonilo, n-decilo, 1,1-dimetiloctilo y 1-til-1-metil-
hexilo. Además, R puede ser un grupo alqueno C_5-C_{10} de
15 los que son ejemplos los grupos 2-hexenilo, 3-heptenilo,
1-metil-1-heptenilo, 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-til-2-heptenilo, 1,1-
dimetil-2-octenilo, 3-nonenilo y 1-metil-1-nonenilo.

20 Además de los grupos alquilo y alqueno, R puede ser
un radical cicloalquilo C_5-C_8 o cicloalqueno C_5-C_8 . Los
grupos cicloalquilo típicos que representa R son ciclopentilo,
ciclohexilo y ciclooctilo mientras que los grupos cicloalque-
nilo representados por R incluyen 1-ciclopentenilo, 1-ciclo-
25 hexenilo, 2-cicloheptenilo, 1-ciclooctenilo y similares.

Son ejemplos de los resorcinol 5-sustituídos que
pueden ser empleados en el procedimiento de esta invención
el 5-n-pentil-resorcinol, 5-n-hexil-resorcinol, 5-(1-metil-2-
30 etilhexil)resorcinol, 5-(1,1-dimetiloctil)resorcinol, 5-(1,2-
dimetilbutil)resorcinol, 5-(1-hexenil)resorcinol, 5-(1,2-

1 dimetil-1-heptenil)resorcinol, 5-(1-etil-2-octenil)resor-
cinol, 5-ciclohexil-resorcinol, 5-cicloheptil-resorcinol,
5-(1-ciclopentenil)resorcinol, 5-(1-ciclohexenil)resorcinol,
5-(2-cicloheptenil)resorcinol, 5-(1,2-dimetilheptil)resorci-
5 nol, 5-(1-etil-2-metilbutil)resorcinol, 5-n-octil-resorci-
nol, 5-(1-hexenil)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-
10 nol 5-sustituído con 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-
1,4-ciclohexadieno en cantidades aproximadamente equimole-
culares. Sin embargo, si se desea, el resorcinol 5-sustitui-
do puede utilizarse en un exceso comprendido entre 0,1 y 2
molar.

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

La reacción se efectúa mejor en un disolvente orgáni-
co, no siendo crítico para el proceso el disolvente particu-
lar utilizado. Son ejemplos de disolventes comúnmente emplea-
dos en el procedimiento los hidrocarburos halogenados como
30 diclorometano, cloroformo, 1,1-dicloroetano, 1,2-dicloro-

1 etano, bromometano, 1,2-dibromoetano, 1-bromo-2-cloroetano,
1-bromopropano, 1,1-dibromoetano, 2-cloropropano, 1-yodopro-
5 pano, 1-bromo-2-cloroetano, bromobenceno y 1,2-dicloroben-
ceno; los disolventes aromáticos como benceno, clorobenceno,
nitrobenceno, tolueno y xileno y los éteres como éter dietí-
lico, éter metiletílico, éter dimetílico y éter diisopropí-
lico. Los disolventes preferidos son los hidrocarburos halo-
genados, especialmente diclorometano y los disolventes aro-
máticos, especialmente benceno.

10 El procedimiento puede llevarse a cabo a cualquier tem-
peratura comprendida entre -30 y 100°C , se realiza conve-
nientemente entre -10 y 40°C y todavía mejor se realiza en-
tre 0 y 25°C . Otro intervalo preferido de temperaturas es
de -20 a 100°C . En general la reacción es prácticamente com-
15 pleta dentro de 0,5 a 8,0 horas; sin embargo, unos tiempos
de reacción más largos no perjudican al proceso y pueden ser
utilizados a voluntad.

20 El producto de Fórmula I se aísla fácilmente lavando
simplemente la mezcla de reacción con un ácido acuoso tal
como ácido clorhídrico acuoso o ácido sulfúrico acuoso o con
una base acuosa o con ambos sucesivamente y agua. Por evapo-
ración del disolvente de reacción se obtiene entonces el de-
25 rivado deseado de dl-6a, 10a-cis-dibenzo(b,d)piranona de Fórmu-
la I, que puede ser purificado si se desea por métodos ha-
bituales tales como cromatografía o cristalización de disol-
ventes como hexano y ciclohexano.

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

1 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

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

5 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-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona

10 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

15 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 necesario en el procedimiento de esta in-
vención son productos fácilmente asequibles. Adams y cola-
boradores, J. Am. Chem. Soc. 70, 664 (1948). Los 1-alcoxi-
20 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadienos pueden ser
preparados convenientemente a partir de p-alcoxiacetofeno-
nas comerciales. Por ejemplo, por reacción de una p-alcoxi-
acetofenona con bromuro de metilmagnesio se obtiene un
25 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)benceno. Por reducción de
este último compuesto por reacción con litio en amoníaco lí-
quido se obtiene el 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-
ciclohexadieno deseado con gran rendimiento. Esta prepara-
ción está descrita con más detalle por Inhoffen y colabora-
dores, Ann. 674, 28-35 (1964).

30

1 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
5 ansiolíticas y antidepresivas. Por ejemplo, la 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 puede hacerse reaccionar
con cloruro de aluminio en diclorometano para producir la
isomerización completa al correspondiente derivado dl-6a,10a-
10 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 compuesto es especialmente eficaz en el trata-
miento de pacientes que sufren de ansiedad y/o depresión
cuando se administra a dosis diarias que oscilan entre 0,1 y
15 100 mg aproximadamente.

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

Preparación 1

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

20 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
500 ml de amoníaco líquido que contiene 14,0 g de limaduras
de litio metálico y 200 ml de tetrahidrofurano. Una vez com-
25 pletada la adición del 1-metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-
benceno a la mezcla de reacción, esta última se agita duran-
te 15 minutos. La mezcla de reacción se diluye con alcohol
etílico y después se vierte sobre 1000 g de hielo machacado.
A continuación la mezcla de reacción acuosa se extrae con
30 éter dietílico. Los extractos etéreos se combinan, se lavan

1 con solución acuosa saturada de sulfato amónico y con agua y se secan. Por separación del disolvente se forma un aceite que después se destila para dar 22 g de 1-metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno, p.e. 85-90°C a 0,3 torr.

5

EJEMPLO 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

10

Se añaden de una sola vez 5 ml de una solución comercial del dietileterato de trifluoruro de boro a una solución agitada de 504 mg de 1-metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno y 708 mg de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol en 25 ml de benceno. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante 5 horas y después se agrega a 75 ml de una solución de ácido clorhídrico 6 N. El benceno se separa de la mezcla por evaporación y después la solución ácida se extrae varias veces con éter dietílico. Los extractos etéreos se combinan, se lavan con agua y con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se secan. Separando el disolvente por evaporación a presión reducida se obtiene el producto en forma sólida, que después se recristaliza en hexano para dar 365 mg 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, p.e. 153-158°C.

15

20

EJEMPLO 2

25

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

30

Una solución de 2,66 g de 1-metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno y 2,9 g de 5-(n-pentil)resorcinol en 110 ml de diclorometano se agita y enfría a -5°C mientras se añaden gota a gota a la mezcla, a lo largo de 5 minu-

1 tos, 4,2 ml de cloruro estánnico. La temperatura de la mez-
cla de reacción asciende desde -5°C hasta 2°C durante la
adición del cloruro estánnico. Una vez completada la adición
5 del cloruro estánnico, la mezcla de reacción se calienta a
unos 24°C y se agita a esa temperatura durante 7 horas. Des-
pués la mezcla de reacción se lava con agua y con solución
de hidróxido sódico 1 N y se seca. Separando el disolvente
por evaporación a presión reducida se obtiene un aceite
que se cristaliza en 10 ml de n-hexano para dar 450 mg de
10 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, p.f. $120-134^{\circ}\text{C}$.

EJEMPLO 3

dl-6a,10a-cis-1-Hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,5-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona

15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, se
hacen reaccionar 11,8 g de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol
con 10,0 g de 1-metoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclo-
hexadieno en 200 ml de diclorometano estabilizado con ciclo-
hexeno, en presencia de 13 ml de cloruro estánnico. Las sus-
20 tancias reaccionantes se disuelven en el diclorometano y se
enfrian a 5°C antes de la adición gota a gota del cloruro
estánnico. Después la mezcla se deja calentar a la tempera-
tura ambiente mientras se agita durante 7 horas. El producto
se trata por adición de 200 ml de agua a la mezcla de reac-
25 ción, agitando y separando las capas. La capa orgánica se
lava con agua, ácido clorhídrico 2 N, agua, dos veces con
hidróxido sódico 1 N y finalmente dos veces con agua. La so-
lución orgánica se seca sobre sulfato magnésico y se evapora
30 a sequedad. El residuo se recristaliza en hexano para produ-
cir 11,0 g de dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-

1 6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona que por cromatografía en capa fina resulta idéntica al producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 4

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

10 Se sigue el procedimiento del Ejemplo 3 a excepción de que la mezcla se enfría a -10°C antes de la adición del cloruro estánnico y se agita durante 7 horas después de la adición, mientras la temperatura se mantiene entre 0 y 5°C . El producto está constituido por 11,2 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 resulta idéntico al producto del Ejemplo 1 por cromatografía en capa fina.

15

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

20

Se repite de nuevo el procedimiento del Ejemplo 3, a excepción de que el cloruro estánnico se agrega mientras la mezcla de reacción se encuentra a 5°C y la mezcla se agita a la temperatura de reflujo durante 7 horas después de la adición del cloruro estánnico. El producto está constituido por 9,9 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 es idéntico al producto del Ejemplo 1 por cromatografía en capa fina.

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

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1, se

1 hacen reaccionar 4,72 g de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol
con 4,32 g de 1-etoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclo-
hexadieno en 100 ml de diclorometano estabilizado con ciclo-
hexano. Las sustancias reaccionantes se disuelven en el di-
5 clorometano y se enfrían a 0°C antes de la adición gota a
gota de 6 ml de cloruro estánnico. La mezcla se agita a 5°C
durante 6 horas y después la mezcla de reacción se trata co-
mo se ha descrito en el Ejemplo 3. El residuo se suspende en
10 25 ml de hexano caliente, se enfría y el precipitado reco-
gido se identifica como 3,65 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, identificado por cromatografía
en capa fina como idéntico al producto del Ejemplo 1.

EJEMPLO 7

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

Se repite el procedimiento del Ejemplo 6 a excepción
de que el resorcinol se hace reaccionar con 4,7 g de 1-iso-
propoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclonexadieno, se
20 utilizan solamente 3,5 ml de cloruro estánnico y este último
se agrega mientras las sustancias reaccionantes se encuen-
tran a -10°C. El producto está constituido por 2,65 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, iden-
25 tificado como idéntico al producto del Ejemplo 1 por cromatografía en capa fina.

Las siguientes preparaciones ilustran la forma en que
los compuestos de Fórmula I se convierten en los importantes
30 compuestos 6a,10a-trans farmacéuticamente activos.

Preparación 2

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-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 secar la solución orgánica, se separa el disolvente por evaporación a presión reducida, dando 994 mg del producto 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

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

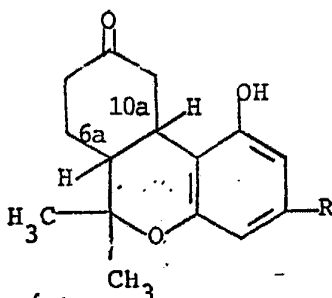
Una solución de 400 mg de dl-6a,10a-cis-1-hidroxi-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona en 200 ml de diclorometano comercial se agita a 24°C mientras se añaden de una sola vez 600 mg de cloruro de aluminio. Después la mezcla de reacción se agita a 24°C durante 2 horas. Después de lavar la mezcla de reacción con agua y secar la solución orgánica, el disolvente se separa por evaporación a presión reducida dando el producto en forma sólida. El sólido así formado se recrystaliza en n-hexano para dar 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}

1 piran-9-ona, p.f. 146-150°C.

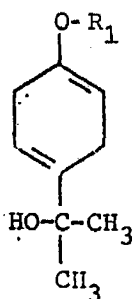
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

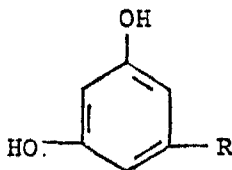
5 1. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de 6a,10a-cis-hexahidrodibenzopirano de fórmula:



15 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 al otro, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un 1-alcoxi-4-(1-hidroxi-1-metiletil)-1,4-ciclohexadieno de fórmula:



25 donde R₁ es alquilo C₁-C₄, con un resorcinol 5-sustituido de fórmula:



1 donde R es el definido anteriormente, en presencia de un catalizador seleccionado entre tribromuro de boro, trifluoruro de boro y cloruro estánnico, en un disolvente orgánico.

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

10 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 triilfluoruro de boro o cloruro estánnico.

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

 6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre $-20^{\circ}C$ y $100^{\circ}C$.

20 7. Un procedimiento según la Reivindicación 6, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre $-10^{\circ}C$ y $40^{\circ}C$.

25 8. Un procedimiento según la Reivindicación 7, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre $-20^{\circ}C$ y $100^{\circ}C$.

 9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre $-10^{\circ}C$ y $40^{\circ}C$.

30 10. Un procedimiento según la Reivindicación 9, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula III

1 con un compuesto de fórmula II donde R es alquilo C_5-C_{10} .

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

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

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

10 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.

15 15. Un procedimiento según la Reivindicación 14, caracterizado porque el catalizador es cloruro estánnico.

16. Un procedimiento según la Reivindicación 15, caracterizado porque el disolvente orgánico es diclorometano.

20 17. Un procedimiento según la Reivindicación 16, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre $5^{\circ}C$ y la temperatura ambiente.

18. Un procedimiento según la Reivindicación 16, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre $-10^{\circ}C$ y $5^{\circ}C$.

25 19. Un procedimiento según la Reivindicación 16, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre $5^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo.

20. Un procedimiento según la Reivindicación 14, caracterizado porque el catalizador es trifluoruro de boro.

30 21. Un procedimiento según la Reivindicación 20, caracterizado porque el disolvente orgánico es benceno.

1

22. Un procedimiento según la Reivindicación 21, caracterizado porque la temperatura es la ambiente.

5

23. 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 n-pentilo.

24. Un procedimiento según la Reivindicación 23, caracterizado porque el catalizador es cloruro estánnico.

10

25. Un procedimiento según la Reivindicación 24, caracterizado porque el disolvente orgánico es diclorometano.

26. Un procedimiento según la Reivindicación 25, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre -5°C y la temperatura ambiente.

15

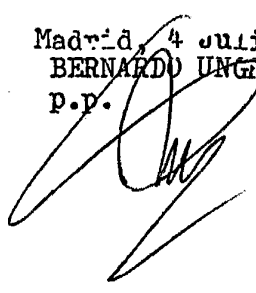
27. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE 6a, 10a -CIS-HEXAHIDRODIBENZOPIRANONA.

20

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

25

Madrid, 4 Julio 1.977
BERNARDO UNGEDA
P.P.



30

