

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 FEB. 1978
CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

19 ES	11 N.º REG. 460389	10 A I
21	22 FECHA DE PRESENTACION	
	4-7-77	

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
740,502	10-11-76	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	

64 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE NORPI- NEMO OPTICAMENTE ACTIVO.

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
307 East McCarty Sreet - Indianapolis, Indiana- Estados Unidos

72 INVENTOR (ES)
Robert Allen Archer y William Allen Day, ambos de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

OF.

UNE A-4 MOD. 3105

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

POOR
QUALITY

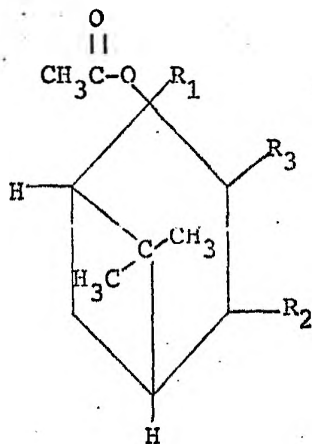
1 Esta invención proporciona un procedimiento para la
preparación de un compuesto de 6,6-dimetilnorpineno óptica-
mente activo, cuyo procedimiento se caracteriza por hacer
5 reaccionar un acetato de nopinon-enol ópticamente activo
con tetraacetato de plomo. Los nuevos compuestos son inter-
mediarios para la síntesis de hexahidrodibenzopiranonas.

 Se ha encontrado que ciertas 1-hidroxi-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo(b,d)piran-9-onas
3-sustituídas son útiles debido a su efecto sobre el siste-
10 ma nervioso central de los mamíferos. Una mezcla dl de es-
tos compuestos, donde los átomos de hidrógeno unidos a las
posiciones 6a y 10a están orientados en relación trans uno
con respecto a otro, es especialmente valioso en el trata-
miento de la ansiedad y de la depresión y para producir
15 analgesia. Las patentes estadounidenses 3.953.603,
3.928.598 y 3.944.673 describen el uso de estos compuestos
y llaman especialmente la atención sobre el uso de la mez-
cla racémica dl de la 6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetil-
heptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo-
20 (b,d)piran-9-ona, denominada ahora genéricamente Nabilone.

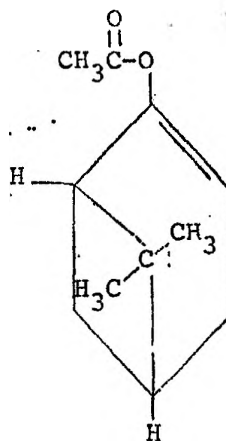
 Recientemente se ha descubierto que la separación de
la mezcla racémica dl de los isómeros cis y trans de las
hexahidrodibenzopiranonas antes mencionadas en los corres-
pondientes isómeros ópticamente activos proporciona compues-
25 tos con propiedades biológicas variables. En particular,
uno de los isómeros ópticos de las hexahidrodibenzopirano-
nas cis y trans parece ser más activo que el otro isómero
óptico en su efecto sobre el sistema nervioso central de
los mamíferos. Esta invención proporciona intermediarios
30 para la preparación de isómeros ópticamente activos de cier-

1 tas cis- y trans-1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexa-
hidro-9H-dibenzo(b,d)piran-9-onas 3-sustituídas.

5 La invención proporciona un procedimiento para la pre-
paración de compuestos de norpineno ópticamente activos de
fórmula:



15 donde R₁ es acetóxi o, junto con R₃, forma un doble enlace;
R₂ es acetóxi o, junto con R₃, forma un doble enlace y R₃,
junto con R₁, forma un doble enlace o, junto con R₂, forma
un doble enlace; cuyo procedimiento se caracteriza por ha-
cer reaccionar un acetato de nopinon-enol ópticamente activo
de fórmula:



25 con tetraacetato de plomo, en un disolvente orgánico no reac-
tivo.

30 Se sobreentiende que solamente uno de los radicales
R₁ y R₂ en la Fórmula I es acetóxi y que el otro radical

1 se combina con R_3 para formar un doble enlace.

5 De acuerdo con esta invención, los nuevos norpinenos ópticamente activos de partida de Fórmula I se producen por reacción de un acetato de nopinon-enol ópticamente activo de Fórmula II con tetraacetato de plomo. Los acetatos de nopinon-enol ópticamente activos de Fórmula II son fácilmente obtenibles por el método de Coxon y colaboradores, Aust. J. Chem. 23, 1069 (1970). Estos compuestos derivan de los respectivos isómeros d y l ópticamente activos del β -pineno.

10 Los derivados de norpineno de Fórmula I se preparan por reacción del acetato de nopinon-enol de Fórmula II con un exceso de tetraacetato de plomo en un disolvente orgánico no reactivo, preferiblemente benceno. El tetraacetato de plomo generalmente se utiliza en un exceso de 2 a 10 molar, aunque si se desea pueden emplearse excesos mayores. La reacción se lleva a cabo normalmente entre 50 y 100°C y el tiempo de reacción determina el producto que se obtiene.

15 Cuando la reacción se termina al cabo de 1 a 3 horas, el producto aislado es un isómero ópticamente activo de 6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno, donde R_1 es acetoxi y R_2 y R_3 forman juntos un doble enlace. Cuando se deja que la reacción continúe durante 16 a 20 horas, el producto formado es un isómero óptico de 6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpineno, donde R_1 junto con R_3 es un doble enlace y R_2 es acetoxi. En cualquier caso, el producto de la reacción es aislado filtrando la mezcla de reacción y destilando el filtrado.

25 Un acetato de (-)-nopinon-enol de Fórmula II se convierte por el procedimiento anterior en un (-)-2,4-diacetoxi-2-norpineno, o en un (+)-2,2-diacetoxi-3-norpineno de

30

1 F6rmula I. Inversamente, un compuesto (+) de F6rmula II se
convierte en un compuesto (+)-2,4-diacetoxi o en un compuesto
(-)-2,2-diacetoxi de F6rmula I.

5 Los is6meros 6pticamente puros de 6,6-dimetil-2,4-
diacetoxi-2-norpineno y de 6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-nor-
pineno de F6rmula I se hacen reaccionar con un resorcinol
5-sustitu6do para dar una 4-(2,6-dihidroxifenil-4-sustitu6-
do)-6,6-dimetil-2-norpinanona 6pticamente pura. M6s especial-
mente, por reacci6n del derivado de 2,2-diacetoxinorpineno
10 o del derivado de 2,4-diacetoxinorpineno antes mencionados,
como is6meros d o l 6pticamente puros, con un resorcinol
5-sustitu6do, en presencia de un 6cido, se obtiene una 4-
(2,6-dihidroxifenil-4-sustitu6do)-6,6-dimetil-2-norpinanona.

15 La reacci6n de condensaci6n entre un derivado de 2,2-
diacetoxinorpineno o un derivado de 2,4-diacetoxinorpineno
de F6rmula I y un resorcinol se lleva a cabo mezclando can-
tidades aproximadamente equimoleculares de estas sustancias
reaccionantes, en presencia de una cantidad aproximadamente
equimolecular de un 6cido. Pueden utilizarse 6cidos prot6ni-
cos como 6cido clorh6drico, 6cido sulf6rico, 6cido fosf6-
rico, 6cido para-toluensulf6nico y 6cido para-bromotoluen-
sulf6nico, as6 como los 6cidos de Lewis tales como trifluo-
ruro de boro, cloruro est6nnico y tribromuro de boro. El
20 6cido preferido es el 6cido para-toluensulf6nico.

25 La mejor forma de llevar a cabo la reacci6n es en un
disolvente org6nico no reactivo. Puede utilizarse uno cual-
quiera de diversos disolventes de este tipo, entre los que
se encuentran los hidrocarburos halogenados como cloroformo,
diclorometano, cloroetano, 1,2-dicloroetano y 1,1-dibromo-
etano; hidrocarburos arom6ticos como benceno, tolueno, clo-
30

1 robenceno, m-xileno y p-xileno; éteres como éter dietílico y compuestos alifáticos como hexano.

5 Como ejemplo típico, se mezclan cantidades aproximadamente equimoleculares de un derivado de norpineno ópticamente puro de Fórmula I, tal como (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno y un resorcinol 5-sustituído tal como 5-n-pentilresorcinol, en un disolvente orgánico común, no reactivo, como benceno y la solución se agita a 25°C durante 4 horas en presencia de una cantidad equimolecular de un ácido protónico como el ácido sulfúrico. El producto de esta
10 reacción es (+)-4-(4-n-pentil-2,6-dihidroxifenil)-6,6-dimetil-2-norpinanona ópticamente pura. Estos compuestos son fácilmente aislados lavando simplemente la mezcla de reacción con una base suave, como bicarbonato sódico y separando el disolvente de reacción.
15

Las 4-(2,6-dihidroxifenil-4-sustituído)-6,6-dimetil-2-norpinanonas así producidas se convierten a continuación en los isómeros ópticamente activos de 6a,10a-cis-1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-onas 3-sustituídas o 6a,10a-trans-1-hidroxi-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-onas 3-sustituídas.
20

Los disolventes comúnmente utilizados son los hidrocarburos halogenados como cloroformo, diclorometano, 1,2-dibromoetano y cloropropano; disolventes aromáticos como benceno, tolueno, clorobenceno y xileno y alcoholes como etanol.
25

En la preparación de estos compuestos se utilizan ácidos protónicos y ácidos de Lewis. Cuando se emplea un ácido protónico, el producto es predominantemente un isómero ópticamente puro de la forma cis; cuando se utiliza un ácido
30

1 de Lewis, el producto se encuentra predominantemente en la forma trans.

5 La temperatura a la cual estos compuestos se preparan es de 0 a 80°C. En general, el intervalo de temperatura preferido cuando se utilizan los ácidos protónicos es de 30 a 80°C y cuando se utilizan los ácidos de Lewis es de 0 a 30°C.

10 La conversión del derivado de norpinanona en la correspondiente hexahidrodibenzopiranona se realiza generalmente haciendo reaccionar la norpinanona con un exceso aproximadamente 1 a 10 molar de un ácido, preferiblemente un exceso de 1 a 3 molar aproximadamente.

15 Además de ser farmacológicamente activas por sí mismas, las 6a,10a-cis-hexahidrodibenzopiranonas sirven también como intermediarios que conducen a los isómeros 6a,10a-trans algo más activos. Los isómeros (-) de estos isómeros 6a,10a-trans son especialmente importantes en el tratamiento de la depresión y de la ansiedad. Los isómeros (+) de estos isómeros 6a,10a-trans son especialmente valiosos como intermediarios. Por ejemplo, el isómero (+) de la trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo(b,d)piran-9-ona puede ser reducida en el radical 9-cetona para dar el correspondiente (+)-trans-1,9R-dihidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo(b,d)pirano, compuesto que es interesante debido a su efecto sobre el sistema nervioso central de los mamíferos, como han puesto de manifiesto los ensayos normales de actividad en ratones.

25
30 Como se ha señalado anteriormente, se ha encontrado que ciertas hexahidrodibenzopiranonas son útiles en la pro-

1 ducción de analgesia en los mamíferos y en el tratamiento de
la ansiedad, la depresión y condiciones similares relaciona-
das con el sistema nervioso central. Aunque las cis-1-hidroxi-
6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo(b,d)piran-
5 9-onas 3-sustituídas, en forma de mezcla racémica dl, son
farmacológicamente útiles por sí mismas, los correspondien-
tes isómeros dl-trans normalmente son algo más potentes des-
de un punto de vista biológico. Los isómeros ópticos d y l
separados de estas 6a,10a-cis y 6a,10a-trans-hexahidrodiben-
10 zopiranonas, preparadas de acuerdo con el procedimiento de
esta invención, son útiles en el tratamiento de la ansiedad
y de la depresión como intermediarios. Los isómeros ópticos
separados, farmacológicamente activos, de estas cis- y trans-
hexahidrodibenzopiranonas, que se preparan por el procedi-
15 miento de esta invención, se utilizan por consiguiente de la
misma forma que las correspondientes mezclas racémicas que han
sido descritas en las referencias antes mencionadas.

En un esfuerzo para ilustrar con más detalle algunos
aspectos de esta invención, se incluyen los siguientes ejem-
20 plos detallados. No se pretende que estos ejemplos sean limi-
tativos en modo alguno y no deben ser considerados como ta-
les.

EJEMPLO 1

(-)-6,6-Dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpineno

25 A una solución agitada, en atmósfera de nitrógeno ga-
seoso, de 18,0 g de acetato de (-)-nopinon-enol disueltos en
250 ml de benceno seco se añaden de una sola vez 48,8 g de
tetraacetato de plomo que ha sido secado a vacío sobre pen-
tóxido de fósforo e hidróxido potásico. La mezcla de reac-
30 ción se calienta a reflujo y se agita durante 18 horas.

1 Después la mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, se filtra y el filtrado se lava con una solución
acuosa de bicarbonato sódico al 10 % y con agua, se seca y
se separa el disolvente por evaporación a presión reducida
5 para dar 23,5 g del producto crudo en forma de líquido transparente. El producto así formado se destila para dar 9,3 g de (-)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpinona, p.e. 115-118°C a 5 torr, $[\alpha]_D^{20} -89.7^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

H¹ rnm (CDCl₃): δ 5,25 (m, 2H)

10 δ 2,4 (m, 4H)

δ 2,1 (s, 3H)

δ 2,0 (s, 3H)

δ 1,35 (s, 3H)

δ 1,0 (s, 3H)

15 IR (CHCl₃): 1730, 1763 cm⁻¹, carbonilo.

Espectro de masas m/e: 196 (M⁺ -CH₂=C=O).

EJEMPLO 2

(+)-6,6-Dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno

20 A una solución agitada, en atmósfera de nitrógeno gaseoso, de 18,0 g de acetato de (-)-nopinon-enol en 250 ml de benceno seco se añaden de una sola vez 48,8 g de tetraacetato de plomo que ha sido secado a vacío sobre pentóxido de fósforo e hidróxido potásico. La mezcla de reacción se
calienta a reflujo y se agita durante 2 horas. Después la
mezcla se enfría a la temperatura ambiente, se lava con una
solución acuosa de bicarbonato sódico y agua, se seca y se
separa el disolvente por evaporación a presión reducida para
25 dar el producto en forma de aceite. Este aceite se destila después para dar 9,8 g de (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno, p.e. 102-103°C a 5 torr, $[\alpha]_D^{20} +33,2^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

30

Análisis para $C_{13}H_{18}O_4$:

Calculado : C, 65,53; H, 7,61; $COCH_3$, 36,12

Encontrado : C, 65,77; H, 7,32; $COCH_3$, 36,56.

H^1 rnm ($CDCl_3$): δ 6,4 (m, 2H)

δ 3,15 (m, 1H)

δ 2,3 (m, 3H)

δ 2,1 (s, 6H)

δ 1,4 (s, 3H)

δ 1,1 (s, 3H)

Espectro de masas m/e: 196 ($M^+ - 42$).

IR ($CHCl_3$): 1750 cm^{-1} , carbonilo.

Las siguientes preparaciones muestran el uso de compuestos de Fórmula I en la obtención de hexahidrodibenzopirranonas ópticamente activas.

Preparación 1

(+)-4-{4-(1,1-Dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil}-6,6-dimetil-

2-norpinanona

Se mantiene en reposo a unos $25^\circ C$, durante 4 horas, una solución de 1,19 g de (-)-6,6-dimetil-2,4-diacetoxi-2-norpinona y 1,18 g de 5-(1,1-dimetilheptil)resorcinol en 50 ml de cloroformo conteniendo 0,95 g de monohidrato de ácido para-toluensulfónico. Después la mezcla de reacción se diluye con 100 ml de éter dietílico y la solución resultante se lava con una solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico y después con agua, se seca y se separa el disolvente por evaporación a presión reducida para dar un producto en forma de sólido semicristalino. El producto así formado se tritura con 25 ml de n-hexano y se filtra, dando así 1,30 g de (+)-4-{4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil}-6,6-dimetil-2-norpinanona, p.f. $171-174^\circ C$, $[\alpha]_D^{20} +55,8^\circ$

1 (c = 1,0, CHCl₃).

Análisis para C₂₄H₃₆O₃:

Calculado : C, 77,38; H, 9,74

Encontrado : C, 77,59; H, 9,83

5 H¹ rnm (CDCl₃ + DMSO-d₆): δ 8,05 (s, 2H, OH fenólico)
δ 6,35 (s, 2H)
δ 4,05 (t, 1H)
δ 3,65 (m, 1H)
δ 2,45 (m, 5H)
10 δ 1,35 (s, 3H)
δ 1,15 (m, 19H)
δ 0,95 (s, 3H)

IR (KBr): 1668 cm⁻¹, carbonilo.

Espectro de masas m/e: 372 (M⁺).

15 Siguiendo el mismo procedimiento, se convierten 1,18 g de (+)-6,6-dimetil-2,2-diacetoxi-3-norpineno en (+)-4-[4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil]-6,6-dimetil-2-norpinanona con propiedades físicas idénticas a las obtenidas anteriormente.

20

Preparación 2

(-)-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

Una solución de 372 mg de (+)-4-[4-(1,1-dimetilheptil)-2,6-dihidroxifenil]-6,6-dimetil-2-norpinanona en 25 ml de cloroformo conteniendo 190 mg de monohidrato de ácido para-toluensulfónico se calienta a reflujo y se agita durante 24 horas. Después la mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente, se diluye con 25 ml de agua y se extrae varias veces con 25 ml cada vez de éter dietílico. Se combinan los extractos etéreos, se lavan con una solución acuosa

30

1 al 10 % de bicarbonato sódico y con agua, se seca y el di-
solvente se separa por evaporación a presión reducida para
5 dar 380 mg del producto en forma de espuma blanca. El pro-
ducto crudo así formado se cromatografía sobre una columna
rellena de gel de sílice Woelm actividad II comercial, elu-
yendo con éter dietílico al 5 % en benceno. Por evaporación
del disolvente de las fracciones apropiadas se obtienen
228 mg de (-)-cis-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dime-
10 til-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo{b,d}piran-9-ona,
p.f. 139,5-141°C, $[\alpha]_D^{20} -50,0^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

Espectro de masas m/e: calculado para C₂₄H₃₆O₃,
372,2664: encontrado: 372,2665.

Preparación 3

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

A una solución de 372 mg de (+)-4-{4-(1,1-dimetilhep-
20 til)-2,6-dihidroxifenil}-6,6-dimetil-2-norpinanona en 25 ml
de cloroformo se añaden de una sola vez 1,0 ml de cloruro
estánnico. La mezcla de reacción se agita a 25°C durante
16 horas y después se agrega sobre 50 g de hielo. La mezcla
de reacción acuosa se extrae varias veces con 25 ml cada
vz de éter dietílico y después los extractos etéreos se
combinan, se lavan con una solución 2 N de ácido clorhí-
25 drico y después con una solución acuosa al 5 % de bicarbona-
to sódico. A continuación la capa orgánica se lava con agua,
se seca y el disolvente se separa por evaporación a presión
reducida para dar 378 mg del producto en forma de espuma
cruda. A continuación la espuma se cromatografía sobre una
30 columna de gel de sílice Woelm de actividad II, eluyendo
con benceno. Evaporando el disolvente de las fracciones que,

1 por cromatografía en capa fina, parecen contener un compo-
nente, se obtienen 305 mg de (-)-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dime-
tilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-diben-
zo[b,d]piran-9-ona, $[\alpha]_D^{20} -52,3^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

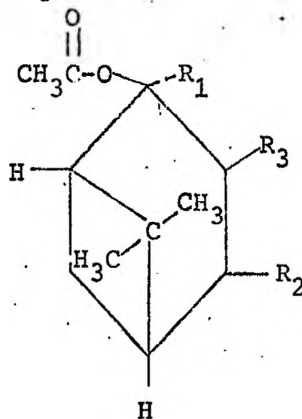
5 Espectro de masas: calculado para C₂₄H₃₆O₃: 372,2664,
m/e encontrado: 372,2667.

10 Evaporando el disolvente de los eluatos que, por cro-
matografía en capa fina, parecen contener un componente di-
ferente, se obtienen 55 mg de (-)-cis-1-hidroxi-3-(1,1-dime-
tilheptil)-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo-
[b,d]piran-9-ona, $[\alpha]_D^{20} -50^\circ$ (c = 1,0, CHCl₃).

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

REIVINDICACIONES

15 1. Un procedimiento para la preparación de un com-
puesto de norpineno ópticamente activo de fórmula:



25 donde R₁ es acetoxi o, junto con R₃, forma un doble enlace;
R₂ es acetoxi o, junto con R₃, forma un doble enlace; y R₃,
junto con R₁ forma un doble enlace o, junto con R₂, forma
un doble enlace; cuyo procedimiento se caracteriza por ha-
cer reaccionar un acetato de nopinon-enol ópticamente acti-
vo de fórmula:

30



II

10 con tetraacetato de plomo, en un disolvente orgánico no reactivo.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo durante 1 a 3 horas.

15 3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque la reacción se lleva a cabo durante 16 a 20 horas.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado porque el disolvente es benceno.

20 5. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque el disolvente es benceno.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 4, caracterizado porque la temperatura es la de reflujo.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 5, caracterizado porque la temperatura es la de reflujo.

25 8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el compuesto de Fórmula V es el isómero (-).

30 9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el compuesto de Fórmula V es el isómero (+).

1

10. 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 NORPINENO OPTICAMENTE ACTIVO.

5

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

10

Madrid, 4 de Julio de 1.977

BERNARDO UNGRIA

F.P.



15

20

25

30

