



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

10 ES

11

NUMERO

460.390

10 A1

21

FECHA DE PRESENTACION

4 julio 1.977

22

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 740.507	32 FECHA 10.10.1976	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 PREPARAR ESTEREOSELECTIVAMENTE 6a,10a-TRANS-1-HIDROXI-3-SUSITUIDO-6,6-DIMETIL-6,6a,7,8,10,10a-HEXAHIDRO-9H-DIBENZO [b,d] PRIAN-9-ONAS OPTICAMENTE ACTIVAS.

71 SOLICITANTE (S)
ELI LILLY AND COMPANY.

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

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

73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante.

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

20 JUL. 1978

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

1 Esta invención proporciona un procedimiento nuevo que
está caracterizado por la reacción de un resorcinol 5-susti-
tuido con epoverbenona ópticamente activa en presencia de
cloruro de aluminio para proporcionar una 6a,10a-trans-1-hi-
droxi-3-sustituído-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-
5 dibenzo [b,d] piran-9-ona ópticamente activa.

 La preparación de las 1-hidroxi-3-sustituído-6,6-dime-
til-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo [b,d] piran-9-onas
fue dada a conocer por primera vez por Fahrenholtz, Lurie y
10 Kierstead, J. Am. Chem. Soc., 88, 2079 (1966); 89, 5943 (1967).
La síntesis referida proporciona predominantemente el compues-
to dl-6a,10a-trans, aislándose cantidades menores del corres-
pondiente dl-6a,10a-cis-isómero. Los compuestos fueron utili-
zados por Fahrenholtz solamente como intermediarios, y no se
15 les atribuía ninguna actividad farmacológica. Recientemen-
te se ha descubierto que dichas hexahidrodibenzopiranas
tienen una variedad de propiedades biológicas útiles, y en
consecuencia son valiosas en el tratamiento de diversos tras-
tornos en mamíferos. Las Patentes de los Estados Unidos Nos.
20 3.953.603; 3.944.673 y 3.928.598, describen el uso de las he-
xahidrodibenzopiranas en el tratamiento de la ansiedad, de
la depresión y como analgésicos. Se da particular atención a
la dl-6a,10a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6a,7,8,
10,10a-hexahidro-9H-dibenzo [b,d] -piran-9-ona, un medicamento
25 especialmente potente genéricamente denominado como Nabilone.
 Ahora se ha aprendido que ciertas dl-6a,10a-trans-he-
xahidrodibenzopiranas son farmacologicamente más activas
que los correspondientes dl-6a,10a-cis-isómeros. Una resolu-
ción adicional de dichos dl-trans-racematos ha conducido al
30 descubrimiento que esencialmente toda la actividad biológica

1 mostrada por una dl-trans-hexahidrodibenzopiranona es poseí-
da por los isómeros ópticamente activos en donde ambos átomos
de hidrógeno de la posición 6a y 10a tienen la configuración
absoluta R. Los trans-isómeros ópticamente activos en donde
5 ambos átomos de hidrógeno de la posición 6a y 10a tienen la
configuración absoluta S son particularmente útiles como in-
termediarios en la síntesis de compuestos que tienen activi-
dad valiosa sobre el sistema nervioso central. Por lo tanto
es conveniente tener una síntesis estereoselectiva de dichas
10 trans-hexahidrodibenzopiranonas ópticamente activas.

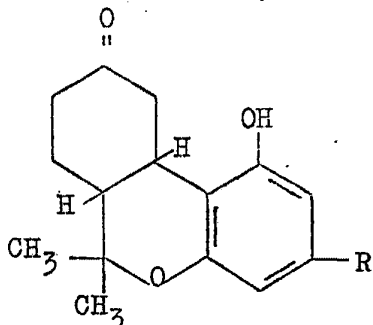
Los isómeros ópticamente activos que son la materia
de que trata este documento, son identificados de acuerdo con
la convención de Cahn-Ingold-Prelog, que es un método claro
para describir la configuración de los átomos de carbono asi-
15 métricos. La convención ha estado desde hace tiempo en la li-
teratura; véase, por ejemplo, Cahn, Ingold and Prelog, Angew
Chem. Intern. Ed. Engl. 5, 385-415 (1966); Experientia 12,
81 (1956); J. Chem. Educ. 41, 116 (1964).

Una síntesis estereoespecífica que conduce al (-)-del-
20 ta¹-tetrahidrocanabinol ha sido dada a conocer por Mechoulam,
Braun y Gaoni, J. Am. Chem. Soc., 89, 4552 (1967). Dicha tra-
yectoria sintética empieza con el (-)-verbenol ópticamente
activo, el cual se condensa con un resorcinol 5-sustituído.
El método no es aplicable a la síntesis de derivados de hexa-
25 hidrodibenzopiranona ya que los últimos compuestos tienen un
grupo 9-ceto en lugar de un sustituyente metilo como en el
procedimiento de Mechoulam.

Esta invención proporciona un procedimiento para prepa-
rar estereoselectivamente 6a,10a-trans-1-hidroxi-3-sustitui-
30 do-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran

1 -9-onas ópticamente activas de la fórmula

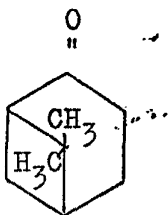
5



10

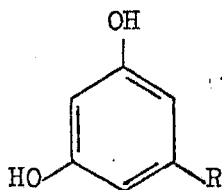
en donde R es alquilo de C₅-C₁₀, alqueno de C₅-C₁₀, cicloalquilo de C₅-C₈ o cicloalqueno de C₅-C₈, caracterizado por hacer reaccionar un isómero óptico de apoverbenona de la fórmula

15



con un resorcinol 5-sustituído de la fórmula

20



en donde R es como se define anteriormente, en presencia de cloruro de aluminio en un disolvente orgánico no reactivo.

25

El procedimiento de preferencia se lleva a cabo utilizando resorcinoles en donde R es alquilo de C₅-C₁₀. Los disolventes orgánicos no reactivos preferidos son los hidrocarburos halogenados.

30

De conformidad con el procedimiento de esta invención la reacción de un resorcinol 5-sustituído con (+)-apoverbenona proporciona una 6a,10a-trans-hexahidrodibenzo[b,d]piran-9-

1 ona de la Fórmula I en donde los átomos de hidrógeno de la
posición 6a y 10a ambos tienen la configuración absoluta R.
La reacción de un resorcinol 5-sustituído con (-)-apoverbeno
na proporciona una 6a,10a-trans-hexahidrodibenzo[b,d]piran-9
5 -ona de la Fórmula I en donde los átomos de hidrógeno de la
posición 6a y 10a ambos tienen la configuración absoluta S.

Ejemplos de grupos alquilo de C₅-C₁₀ incluyen grupos
alquilo tanto de cadena recta como ramificada tales como n-
pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-decilo, 1-metilpentilo, 1,1-
10 dimetilhexilo, 2-etilheptilo, 1,2,3-trimetilhexilo, 1,2-die-
tilbutilo, isooctilo, 1-metilnonilo y 3-isopropilhexilo. Gru-
pos alqueno de C₅-C₁₀ típicos incluyen de manera semejante
grupos alqueno rectos y ramificados tales como 2-pentenilo
4-hexenilo, 1,2-dimetil-1-heptenilo, 2-isooctenilo, 3-etil-
15 2-heptenilo y 1,1-dimetil-2-heptenilo. Ejemplos de grupos ci-
cloalquilo de C₅-C₈ incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, ci-
cloheptilo y ciclooctilo, y grupos cicloalqueno de C₅-C₈
típicos incluyen 1-ciclopentenilo, 2-ciclohexenilo, 4-ciclo-
heptenilo y 1-ciclooctenilo.

20 De conformidad con el procedimiento de esta invención
la apoverbenona ópticamente activa de la Fórmula II se hace
reaccionar con un resorcinol 5-sustituído de la Fórmula III.
Ejemplos de resorcinoles 5-sustituídos de la Fórmula III, que
se elaboran convenientemente por medio del procedimiento de
25 Adams y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 70, 664 (1948), in-
cluyen 5-n-pentil-resorcinol, 5-n-octil-resorcinol, 5-(1,2-
dimetilheptil)-resorcinol, 5-(1-propilbutil)-resorcinol, 5-
(2-metil-2-hexenil)-resorcinol, 5-(1,2-dimetil-1-heptenil)-
resorcinol, 5-(2-hexenil)-resorcinol, 5-(1-etil-1-heptenil)-
30 resorcinol, 5-(2-decenil)-resorcinol, 5-ciclopentil-resorci-

1 nol, 5-cicloheptil-resorcinol, 5-ciclooctil-resorcinol, 5-
(1-ciclooctenil)-resorcinol, 5-(1-cicloheptenil)-resorcinol
y 5-(2-ciclopentenil)-resorcinol.

5 Como se mencionó anteriormente, el procedimiento de
esta invención utiliza como materiales de partida (+) y (-)-
apoverbenona, la cual se puede preparar de conformidad con
el método de Grimshaw y colaboradores, J. Chem. Soc. Perkin
I, 50 (1972), en el cual se broma el (+) y (-)-pineno fácil-
mente conseguible, para formar una bromopinona, la cual a
10 la deshidrobromación proporciona una apoverbenona ópticamen-
te activa de la fórmula II.

Ya sea la (+)-apoverbenona o la (-)-apoverbenona y un
resorcinol 5-sustituído generalmente se utilizan en cantida-
des aproximadamente equimolares, aunque puede usarse, si se
15 desea, un exceso de cualquier reactivo. La reacción se lleva
a cabo en presencia de una cantidad aproximadamente equimo-
lar de cloruro de aluminio, y se efectúa de la mejor forma
en presencia de un disolvente orgánico no reactivo. Los di-
solventes típicos generalmente utilizados incluyen los hidro-
20 carburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo,
1,1-dicloroetano, 1,2-dicloroetano, bromometano, 1,2-dibromo-
etano, 1-bromo-2-cloroetano, 1-bromopropano, 1,1-dibromoeta-
no, 2-cloropropano, 1-yodopropano, 1-bromo-2-cloroetano, clo-
robenceno, bromobenceno, y 1,2-diclorobenceno; y disolventes
25 aromáticos tales como benceno, nitrobenceno, tolueno y xile-
no. Si bien el disolvente particular utilizado en la reacción
de esta invención no es de naturaleza crítica, los disolven-
tes preferidos incluyen los hidrocarburos halogenados tales
como dicloroetano, diclorometano, bromoetano y 1,2-dibromoeta-
30 tano.

1 La reacción típicamente se lleva a cabo a una tempera-
tura de -20°C. a 50°C., y de preferencia se efectúa a una
temperatura de -10°C. a 30°C. Cuando se lleva a cabo a dicha
5 temperatura, la reacción normalmente se completa en forma
sustancial dentro de 24 a 120 horas, aunque pueden emplearse
si se desea, tiempos de reacción más prolongados. Más típica-
mente la reacción se completa dentro de 48 a 96 horas.

El producto del procedimiento, una 6a,10a-trans-1-
10 hidroxí-3-sustituído-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-
9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona ópticamente activa, puede aislar-
se fácilmente diluyendo simplemente la mezcla de reacción con
agua o hielo, y luego extrayendo de la misma el producto in-
soluble en agua en un disolvente orgánico inmisible en agua
adecuado tal como benceno, éter dietílico o cloroformo. Si
15 se desea, la capa orgánica puede lavarse con un ácido acuoso
y una base acuosa en la forma usual, y la separación del di-
solvente de la misma, proporciona el producto deseado. Dicho
producto puede purificarse adicionalmente, si se desea, por
medio de los procedimientos convencionales incluyendo la cro-
20 matografía y la cristalización.

Las 6a,10a-trans-1-hidroxí-3-sustituído-6,6-dimetil-
6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-onas óptica-
mente activas que se preparan de conformidad con el procedi-
miento de esta invención son ejemplificadas en la siguiente
25 lista:

1-hidroxí-3-n-pentil-6,6-dimetil-6,6aR,7,8,10aR-hexa-
hidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona;

1-hidroxí-3-n-octil-6,6-dimetil-6,6aS,7,8,10,10aS-he-
xahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona;

30 1-hidroxí-3-(1,2-dimetilhexil)-6,6-dimetil-6,6aR,7,8,

- 1 10,10aR-hexahidro-9H-dibenzo [b,d] piran-9-ona;
1-hidroxi-3-(2-hexenil)-6,6-dimetil-6,6aR,7,8,10,10aR-
hexahidro-9H-dibenzo [b,d] piran-9-ona;
1-hidroxi-3-(1,2-dimetil-1-heptenil)-6,6-dimetil-6,6aR,
5 7,8,10,10aS-hexahidro-9H-dibenzo [b,d] piran-9-ona;
1-hidroxi-3-ciclopentil-6,6-dimetil-6,6aR,7,8,10,10aR-
hexahidro-9H-dibenzo [b,d] piran-9-ona;
1-hidroxi-3-(2-cicloheptenil)-6,6-dimetil-6,6aR,7,8,
10,10aS-hexahidro-9H-dibenzo [b,d] piran-9-ona;
10 1-hidroxi-3-(1-ciclooctenil)-6,6-dimetil-6,6aR,7,8,10,
10aR-hexahidro-9H-dibenzo [b,d] piran-9-ona, y similares.

Los compuestos de 6aR,10aR-hexahidrodibenzopirano de la Fórmula I son útiles como analgésicos, anti-depresores y agentes contra la ansiedad. Los compuestos han demostrado tales actividades útiles en una variedad de pruebas normales de laboratorio que se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3.928.598, 3.944.673 y 3.953.603. Las hexahidrodibenzopirano farmacológicamente activas que se preparan de conformidad con el procedimiento de esta invención se formulan en una forma similar a la descrita en las Patentes de los Estados Unidos que se mencionan anteriormente. Como ejemplo, la 1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6aR,7,8,10,10aR-hexahidro-9H-dibenzo [b,d] piran-9-ona puede mezclarse con portadores, diluyentes y excipientes típicos farmacéuticamente aceptables tales como almidón, sacarosa, polivinilpirrolidona, o similares. La formulación puede moldearse en una tableta o puede encapsularse para administración oral conveniente. Para el tratamiento de seres humanos, la dosificación de ingrediente activo puede variar de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg. por paciente.

1 Las trans-hexahidrodibenzopiranonas en las cuales los
átomos de hidrógeno de la posición 6a y 10a ambos tienen la
configuración absoluta S, pueden reducirse en la posición 9-
5 cetona para proporcionar los trans-hexahidrodibenzopiranoles
correspondientes. Los últimos compuestos son útiles como re-
sultado de su efecto sobre el sistema nervioso central en
animales de sangre caliente. Por ejemplo, la reducción de la
1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6aS,7,8,10,10a
S-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-ona proporciona el 3-(1,1-
10 dimetilheptil)-6,6-dimetil-6aS,7,8,10,10aS-hexahidro-6H-diben-
zo[b,d]piran-1,9-diol, cuyo compuesto tiene particular impor-
tancia farmacológica debido a su actividad hipotensora.

Los siguientes ejemplos son presentados a manera de
ilustración de la operación del procedimiento para preparar
15 1-hidroxi-3-sustituído-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10,10a-hexahidro-
9H-dibenzo[b,d]piran-9-onas ópticamente activas de conformi-
dad con esta invención.

EJEMPLO 1

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

Una solución de 1,6 gramos de (+)-apoverbenona en 50
ml. de diclorometano que contiene 2,8 gramos de 5-(1,1-dime-
tilheptil)-resorcinol, se enfría a una temperatura de 0°C.,
en un baño de hielo y se agita mientras se agrega a la mez-
25 cla de reacción en una porción 1,6 gramos de cloruro de alu-
minio. La mezcla de reacción luego se deja calentar a una
temperatura de aproximadamente 25°C., y la agitación se con-
tinúa a esta temperatura durante 72 horas. La mezcla de reac-
ción luego se vierte en 50 gramos de hielo, y la mezcla acuo-
30 sa se extrae varias veces con éter dietílico. Los extractos

1 etéreos se combinan, se lavan con una solución de ácido clor
hídrico 2N y luego con agua, y finalmente con una solución
de bicarbonato de sodio acuosa al cinco por ciento. La capa
orgánica se separa, se seca y el disolvente se separa median
5 te evaporación a presión reducida para proporcionar 4,5 gra-
mos del compuesto del título en forma de un aceite bruto. El
aceite así formado se cromatografía sobre una columna de gel
de sílice Woelm con actividad II, que se eluye con benceno.
Las fracciones que muestran por medio de cromatografía en ca
10 pa fina que contienen el producto deseado se combinan y el
disolvente se separa de las mismas para proporcionar 720 mg.
de 1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6aR,7,8,10,
10aR-hexahidro-9H-dibenzo [b,d] piran-9-ona.
[alfa]_D²⁰ -40,2° (c 1, CHCl₃)
15 m/e calculado para C₂₄H₃₆O₃, 372.2664; encontrado 372.2663.

EJEMPLO 2

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

20 Siguiendo el procedimiento que se expone en el Ejemplo
1, la (-)-apoverbenona se hace reaccionar con 5-(1,1-dimetil
heptil)-resorcinol en presencia de cloruro de aluminio para
proporcionar la 1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-
6,6aS,7,8,10,10aS-hexahidro-9H-dibenzo [b,d] piran-9-ona.

EJEMPLO 3

25 1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-6,6aR,7,
8,10,10aR-hexahidro-9H-dibenzo [b,d] piran-9-ona.

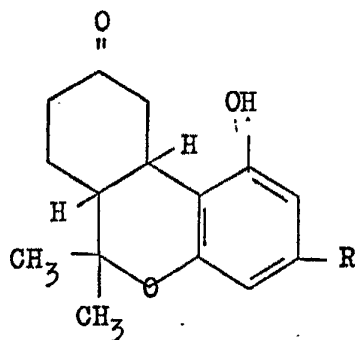
30 Una porción de 10,2 gramos de (+)-apoverbenona y 18
gramos de 5-(1,1-dimetilheptil)-resorcinol se disuelven en
250 ml. de diclorometano, y la solución se agita mientras se
agregan a la mezcla 10 gramos de cloruro de aluminio. La mez

1 cla luego se agita a temperatura ambiente durante 72 horas.
El producto se aisla de la mezcla de reacción mediante cromatografía en una columna de gel de sílice, que se eluye con
5 cloroformo que contiene 1% de metanol. Las fracciones que
contienen el producto se combinan y se evaporan hasta sequedad para dar 9,5 gramos de 1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-
6,6-dimetil-6,6aR,7,8,10,10aR-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-
-9-ona, la cual se encuentra que es idéntica al producto del
Ejemplo 1 por medio de análisis óptico.

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

REIVINDICACIONES

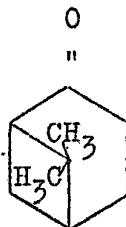
15 1.- Un procedimiento para preparar estereoselectivamente 6a,10a-trans-1-hidroxi-3-sustituído-6,6-dimetil-6,6a,7,8,10a-hexahidro-9H-dibenzo[b,d]piran-9-onas ópticamente activas de la fórmula



20
25 en donde R es alquilo de C₅-C₁₀, alquenilo de C₅-C₁₀, cicloalquilo de C₅-C₈ o cicloalquenilo de C₅-C₈, cuyo procedimiento está caracterizado por hacer reaccionar un isómero óptico de apoverbenona de la fórmula

30

1

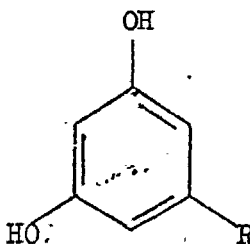


II

5

con un resorcinol 5-sustituído de la fórmula

10



III

15

en donde R es como se define anteriormente, en presencia de cloruro de aluminio en un disolvente orgánico no reactivo.

20

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde R es alquilo de C₅-C₁₀.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el disolvente orgánico es un hidrocarburo halogenado.

4.- Un procedimiento según la reivindicación 3, donde la temperatura es de -20°C. a 50°C.

25

5.- Un procedimiento según la reivindicación 4, donde la temperatura es de -10°C. a 30°C.

6.- Un procedimiento según la reivindicación 5, donde el isómero óptico de apoverbenona utilizado es (+)-apoverbenona.

30

7.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde

1 la temperatura es de -20°C . a 50°C .

8.- Un procedimiento según la reivindicación 7, donde R es alquilo de $\text{C}_5\text{-C}_{10}$.

5 9.- Un procedimiento según la reivindicación 8, donde la temperatura es de -10°C . a 30°C .

10.- Un procedimiento según la reivindicación 9, donde el isómero óptico de apoverbenona utilizado es (+)-apoverbenona.

10 11.- Un procedimiento según la reivindicación 10 donde el disolvente orgánico es un hidrocarburo halogenado.

12.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde la temperatura es de -20°C . a 50°C .

15 13.- Un procedimiento según la reivindicación 12 donde el isómero óptico de apoverbenona utilizado es (+)-apoverbenona.

14.- Un procedimiento según la reivindicación 13 donde el disolvente orgánico es un hidrocarburo halogenado.

15.- Un procedimiento según la reivindicación 14, donde la temperatura es de -10°C . a 30°C .

20 16.- Un procedimiento según la reivindicación 2, donde el isómero óptico de apoverbenona utilizado es (-)-apoverbenona.

17.- Un procedimiento según la reivindicación 16, donde la temperatura es de -20°C . a 50°C .

25 18.- Un procedimiento según la reivindicación 17, donde el disolvente orgánico es un hidrocarburo halogenado.

19.- Un procedimiento según la reivindicación 18, donde la temperatura es de -10°C . a 30°C .

30 20.- Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde R es 1,1-dimetilheptilo.

