

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES

11

NUMERO

21

466.757

10 AI

22

FECHA DE PRESENTACION

7-2-78

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

PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
800,673	26-5-77	Estados Unidos

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENZOPIRANOXANTENONAS.

71 SOLICITANTE (ES)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street - Indianapolis, Indiana 46206 - EE.UU.

72 INVENTOR (ES)

Michael Edward Flaugh, de nacionalidad estadounidense.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

BAD ORIGINAL

1 Esta invención proporciona un procedimiento para la
preparación de nuevas dihidrobenzopiranoxantenonas que son
útiles como antiandrógenos.

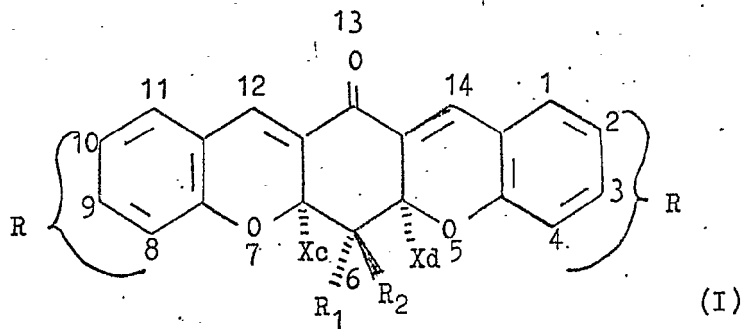
5 Esta invención se refiere a una nueva clase de com-
puestos con actividad antiandrogénica. Los andrógenos son sus-
tancias activas en la estimulación de las características
sexuales secundarias en los machos. Aunque estas sustancias
evidentemente son de gran importancia fisiológica, pueden
10 producir ciertos efectos secundarios indeseables y sería muy
conveniente eliminar o reducir al mínimo estos efectos pro-
filáctica o terapéuticamente. Por ejemplo, se conocen desde
hace muchas décadas los efectos estimulantes de los andróge-
nos sobre la próstata. La patogénesis de la hipertrofia pros-
tática benigna (HPB) y/o del cáncer de próstata (CP) no se
15 conoce totalmente; sin embargo, se cree que estos dos síndro-
mes están sometidos a la influencia de los andrógenos. Ade-
más, el acné, una enfermedad inflamatoria que implica las
glándulas sebáceas y se encuentra principalmente en los ado-
lescentes, se cree que depende de la secreción de sebo que,
20 a su vez, depende de la acción androgénica. Otras condicio-
nes que dependen de los andrógenos son el hirsutismo y cier-
tos tipos de cáncer, incluidos los tipos de cáncer de mama.

25 Los andrógenos son agentes hormonales esteroideos. Du-
rante algún tiempo, ha sido costumbre intentar controlar la
actividad androgénica por administración de otros esteroides.
Sin embargo, aunque la administración de estos esteroides
puede ser eficaz para disminuir la acción androgénica, su
administración en general da lugar a otros efectos secunda-
rios indeseables que limitan su utilidad. Por ejemplo, el
30 acetato de ciproterona es un potente antiandrógeno anti-
androgénico.

1 deo. Sin embargo, aunque se ha demostrado su eficacia clínica
nica contra la hipertrofia prostática benigna y el cáncer de
próstata, no se utiliza rutinariamente en el hombre debido
a sus efectos secundarios hormonales. Se ha informado que su-
5 prime la función de la glándula adrenal además de ejercer po-
tentes efectos secundarios progestativos.

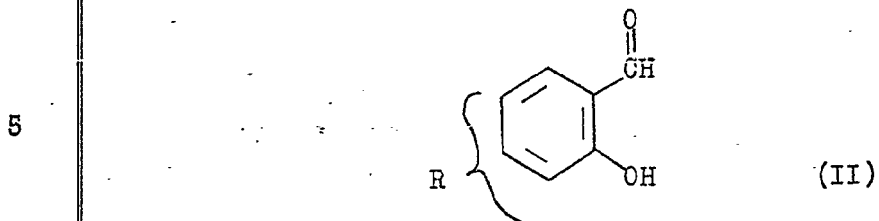
Por lo tanto, es muy interesante descubrir sustancias
de estructura no esteroidea y que presenten potente activi-
dad antiandrogénica. Es a esta clase de compuestos a los que
se dirige esta invención. Solamente se conoce en este campo
10 un número muy limitado de antiandrógenos no esteroideos. La
patente estadounidense 3.857.953 describe una clase de ari-
lidenciclanonas. Estos compuestos no son esteroideos y pre-
sentan actividad antiandrogénica. Esta invención se dirige
15 a una nueva clase de antiandrógenos no esteroideos.

Esta invención se refiere a un procedimiento para la
preparación de compuestos de benzopiranoxantenona de fórmu-
la:

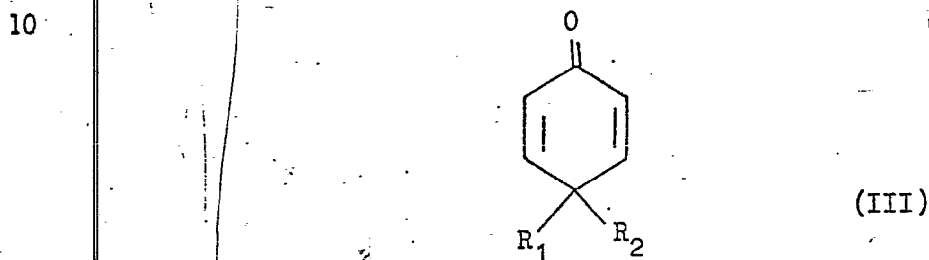


25 donde cada grupo R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄,
ciano o halo y ambos grupos R son idénticos y están simétri-
camente situados; R₁ es alquilo C₁-C₃ y R₂ es metilo o bien
R₁ y R₂ tomados juntos son -(CH₂)_n-, donde n es un número en-
30 tero de 4 a 6 y X_c y X_d son hidrógeno, sometidos a la limita-
ción de que X_c, X_d y R₁ se encuentran todos en configura-

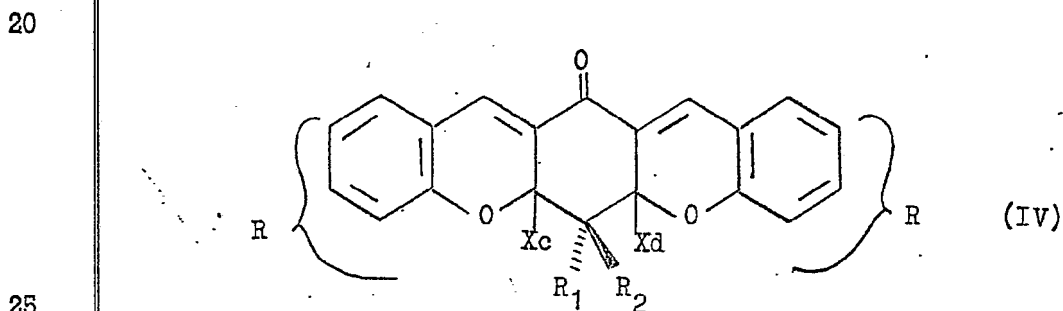
1 ción α ; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccio-
nar un 2-hidroxibenzaldehido de fórmula



donde R es el definido anteriormente, con un 2,5-ciclohexadie-
no de fórmula



15 en presencia de pirrolidina o de una pirrolidina monosusti-
tuída o disustituída con cloro, bromo o grupos alquilo C_1-C_3
y un ácido carboxílico C_1-C_7 , en un disolvente inerte, a una
temperatura de 0° a $65^\circ C$, para formar una dihidrobenzopira-
noxantenona de fórmula:



donde R, R_1 y R_2 son los definidos anteriormente y X_c y X_d
se encuentran en la configuración α, α o α, β y, si la reac-
ción de los compuestos de Fórmulas II y III se realiza a una
temperatura inferior a la ambiente, calentar el compuesto de
30 Fórmula IV a una temperatura comprendida entre la ambiente

1 y 100°C.

En los compuestos de Fórmula I, el carbono de la posición 6 completa un espiro-anillo C₅-C₇ o está sustituido con un grupo metilo (R₂) y un grupo R₁ que es alquilo C₁-C₃.
5 En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo C₁-C₃" se refiere a metilo, etilo, n-propilo o isopropilo. Preferiblemente, R₁ es metilo y, en este caso, queda definido naturalmente un compuesto 6,6-dimetílico.

10 Sin embargo, cuando R₁ es alquilo C₁-C₃ distinto de metilo, los sustituyentes en el carbono de la posición 6 son diferentes y, por lo tanto, es posible más de un isómero. En estos casos, los compuestos de esta invención son aquellos donde el grupo metilo (R₂) se encuentra en una posición generalmente axial con respecto al anillo mientras el grupo R₁
15 se encuentra en una posición generalmente ecuatorial con respecto al anillo.

En las fórmulas anteriores, el grupo R representa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano o halo. En el sentido utilizado aquí, el término "alquilo C₁-C₄" se refiere a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. El término "alcoxi C₁-C₄" en el
20 sentido utilizado aquí se refiere a metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, y t-butoxi. En el sentido utilizado aquí, el término "halo" se refiere a
25 cloro, flúor y bromo. De los grupos anteriores, R representa preferiblemente hidrógeno, metoxi, etoxi o ciano.

En cada uno de los compuestos de esta invención el grupo R aparece en dos puntos. En cualquier compuesto particular de esta invención, el grupo en ambos puntos de la molécula representa el mismo radical. Además, los grupos en
30

1 cualquier compuesto particular de esta invención están situa-
dos simétricamente y, por lo tanto, se encuentran en las po-
siciones 2 y 10, las posiciones 3 y 9 o las posiciones 4 y 8.

5 En las dihidrobenzopiranoxantenonas de Fórmula I, apa-
rece un átomo de hidrógeno en las posiciones 5a y 6a. Para
que el compuesto presente actividad antiandrogénica, es esen-
cial que la estereo-configuración de estos átomos de hidró-
geno sea tal que se encuentren en posición cis uno con res-
pecto a otro, es decir, que ambos estén situados en el mismo
10 lado del plano principal de la molécula. En otras palabras,
ambos hidrógenos deben encontrarse en la posición α .

15 Las dihidrobenzopiranoxantenonas de Fórmula IV donde
los 5a- y 6a-hidrógenos están en posición trans uno con res-
pecto a otro, es decir, aquellos donde un hidrógeno se en-
cuentra en la posición α y el otro en la posición β , no son
activos como antiandrógenos. Sin embargo, son fácilmente
epimerizados a las dihidrobenzopiranoxantenonas activas de
Fórmula I, simplemente calentándolos a una temperatura supe-
rior a la temperatura ambiente. Por lo tanto, estos compues-
tos son intermediarios para las dihidrobenzopiranoxantenonas
20 biológicamente activas.

25 Además de las limitaciones anteriores relativas a la
configuración estereo de los compuestos de Fórmula I, existe
otra limitación. El grupo R_1 puede ser un grupo alquilo C_1-C_3 .
En los casos donde R_1 es metilo, queda definido un compuesto
6,6-dimetílico y no surge ninguna otra consideración de es-
téreo-configuración. Sin embargo, cuando R_1 es distinto de
metilo, queda definido un compuesto 6-metil-6-etílico,
6-metil-6-n-propílico o 6-metil-6-isopropílico. Todos ellos
30 representan compuestos de Fórmula I; sin embargo, los aspec-

1 tos estereoconfigurativos son tales que los compuestos de
Fórmula I están limitados a aquellos donde R_1 se encuentra
5 en una posición ecuatorial con respecto a la estructura cí-
clica y el grupo metilo (R_2) se encuentra en una posición
axial con respecto a la estructura cíclica. En otras pala-
bras, los compuestos de esta invención donde R_1 es alquilo
 C_1-C_3 distinto de metilo son aquéllos en los que los 5a y
6a-hidrógenos y el grupo R_1 se encuentran todos en la posi-
ción α .

10 La primera etapa de la síntesis de estos compuestos
es la reacción de los compuestos de Fórmula II y III. Cuando
la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente o por
debajo de la misma, el producto que resulte es predominantemente
una mezcla de los isómeros ópticos $5a\alpha, 6a\beta$ y
15 $5a\beta, 6a\alpha$ de Fórmula IV. Estos son intermediarios útiles y al
someterlos a una temperatura superior a la ambiente se
transponen al isómero $5a\alpha, 6a\alpha$ de Fórmula I, que es un potente
antiandrógeno.

20 Cuando la condensación del 2-hidroxibenzaldehído con
una 2,5-ciclohexadienona 4-sustituída se realiza a una tem-
peratura superior a la ambiente, y generalmente de 55 a 65°C,
se aísla el isómero $5a\alpha, 6a\alpha$ producido directamente de la
mezcla de reacción.

25 Como es evidente por los productos obtenidos en la
reacción anterior, se requiere como mínimo una relación mo-
lar de 2:1 del 2-hidroxibenzaldehído a la 2,5-ciclohexadie-
nona 4-sustituída.

30 La condensación puede realizarse normalmente en cual-
quier disolvente que sea inerte a las sustancias reaccionan-

1 tes y en el que éstas sean suficientemente solubles. En el caso
de que se desee conseguir la epimerización que conduce al
aislamiento directo del isómero 5 α ,6 α , el punto de ebullición del disolvente debe ser suficientemente alto para conseguir este resultado, es decir, el punto de ebullición debe ser superior a la temperatura ambiente si se utiliza la presión atmosférica. Los disolventes típicos que se emplean son hidrocarburos aromáticos, como benceno, tolueno y similares y éteres como tetrahidrofurano.

5
10 Se emplea un ácido carboxílico C₁-C₇, generalmente en una proporción por lo menos equimolecular con respecto a la cantidad del aldehído utilizada. Se emplean los ácidos carboxílicos típicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico y ácido benzoico. El ácido preferido es el
15 ácido acético. Además, se utiliza pirrolidina o pirrolidina sustituida. Son útiles las pirrolidinas como 2-metilpirrolidina, 3-cloropirrolidina, 2,3-dibromopirrolidina y 3-propilpirrolidina. La amina preferida es la pirrolidina.

20 Para realizar la condensación, se mezclan las sustancias reaccionantes en el disolvente elegido. El orden de adición de las sustancias reaccionantes no es crítico; normalmente, sin embargo, la ciclohexadienona se agrega en último lugar. Después se deja reaccionar la mezcla a la temperatura de reacción seleccionada y el producto se recupera por las
25 técnicas habituales.

30 Los materiales de partida para los compuestos de esta invención son salicilaldehído o un salicilaldehído sustituido de Fórmula II y una 2,5-ciclohexadienona 4-sustituida de Fórmula III.

1 El salicilaldehído y los salicilaldehídos 3-, 4- o 5-
sustituídos pueden obtenerse por técnicas muy conocidas. Por
ejemplo, pueden prepararse mediante la reacción de Reimer-
Tiemann que implica el tratamiento del fenol apropiadamente
5 sustituido con cloroformo y un hidróxido metálico alcalino,
especialmente hidróxido sódico.

La dienona puede obtenerse mediante una cualquiera de
dos secuencias de reacción relativamente complejas. La forma-
ción de ciclohexenonas 4-sustituídas a partir de metilvinil-
10 cetona y el aldehído apropiado ha sido descrita por E.L.
Eliehl y C. Lukach, J. Am. Chem. Soc. 79, 5986 (1957); Y.
Chan y W.W. Epstein, Org. Syn. 53, 48 (1973); G.H. Heathcock
y colaboradores, Tetrahedron Letters, 4995 (1971).

15 La condensación de metilvinilcetona con el aldehído
se controla fácilmente. Se emplean cantidades equimolecula-
res de metilvinilcetona y el aldehído o un exceso moderado de
hasta alrededor del 10 % del aldehído generalmente, preferi-
blemente en condiciones ácidas. La condensación es exotérmi-
ca.

20 La conversión de la ciclohexenona 4-sustituída en el
producto deseado puede realizarse por dos vías. La conver-
sión directa implica una deshidrogenación empleando dicloro-
dicianoquinona; H.E. Zimmerman y colaboradores, J. Am. Chem.
Soc. 93, 3653 (1971). Alternativamente, la conversión puede
25 realizarse indirectamente mediante la secuencia descrita por
H. Plieninger y colaboradores, Chem. Ber. 94, 2115 (1961).
Esta secuencia implica el tratamiento de la ciclohexenona
4-sustituída con acetato de propen-2-ilo en condiciones áci-
das para producir un 2-acetoxi-1,3-ciclohexadieno 5-sustitui-
do que se trata con N-bromosuccinimida para producir una
30

1 6-bromociclohex-2-enona 4-sustituída que después se somete a deshidrobromación a la ciclohexadienona deseada empleando triamida hexametilfosfórica.

5 Como ejemplos de las dihidrobenzopiranoxantenonas de Fórmula IV que son útiles como intermediarios en la preparación de antiandrógenos citaremos las siguientes:

(5 α , 6 β)-6, 6 α -dihidro-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano-(3, 2-b)xanten-13-ona,

10 (5 α , 6 β)-6, 6 α -dihidro-4, 8-dimetil-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)-benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

(5 α , 6 β)-6, 6 α -dihidro-3, 9-dietil-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)-benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

15 (5 α , 6 β)-6, 6 α -dihidro-2, 10-di-n-propil-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

(5 α , 6 β)-6, 6 α -dihidro-2, 10-di-t-butil-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

(5 α , 6 β)-6, 6 α -dihidro-3, 9-dimetoxi-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)-benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

20 (5 α , 6 β)-6, 6 α -dihidro-4, 8-dietoxi-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)-benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

(5 α , 6 β)-6, 6 α -dihidro-4, 8-diisopropoxi-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

(5 α , 6 β)-6, 6 α -dihidro-3, 9-di-n-butoxi-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

25 (5 α , 6 β)-6, 6 α -dihidro-3, 9-diciano-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)-benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

(5 α , 6 β)-6, 6 α -dihidro-4, 8-dicloro-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)-benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

30 (5 α , 6 β)-6, 6 α -dihidro-4, 8-difluor-6, 6-dimetil-5 α H, 13H-(1)-benzopirano(3, 2-b)xanten-13-ona,

- 1 (5 α ,6 α \beta)-6,6a-dihidro-2,10-dibromo-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)-
benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α \beta)-6,6a-dihidroespiro[5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)-
xanten-6,1'-ciclopentan]-13-ona,
- 5 (5 α ,6 α \beta)-6,6a-dihidro-4,8-dimetilespiro[5aH,13H-(1)benzopi-
rano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclohexan]-13-ona,
(5 α ,6 α \beta)-6,6a-dihidro-3,9-dietilespiro[5aH,13H-(1)benzopi-
rano(3,2-b)xanten-6,1'-cicloheptan]-13-ona,
(5 α ,6 α \beta)-6,6a-dihidro-2,10-di-n-propilespiro[5aH,13H-(1)-
- 10 benzopirano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclopentan]-13-ona,
(5 α ,6 α \beta)-6,6a-dihidro-3,9-dimetoxiespiro[5aH,13H-(1)benzopi-
rano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclohexan]-13-ona,
(5 α ,6 α \beta)-6,6a-dihidro-4,8-dietoxiespiro[5aH,13H-(1)benzopi-
rano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclopentan]-13-ona,
- 15 (5 α ,6 α \beta)-6,6a-dihidro-4,8-dihidroxi espiro[5aH,13H-(1)benzo-
pirano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclohexan]-13-ona.
- Son ejemplos de las dihidrobenzopiranoxantenonas de
Fórmula I útiles como antiandrógenos los siguientes:
- 20 (5 α ,6 α)-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano-
(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6a-dihidro-6 β -metil-6 α -etil-5aH,13H-(1)benzo-
pirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6a-dihidro-6 β -metil-6 α -n-propil-5aH,13H-(1)ben-
zopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
- 25 (5 α ,6 α)-6,6a-dihidro-6 β -metil-6 α -isopropil-5aH,13H-(1)-
benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6a-dihidro-4,8-dimetil-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)-
benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
- 30 (5 α ,6 α)-6,6a-dihidro-3,9-dietil-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)-
benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,

- 1 (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-2,10-di-n-propil-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-2,10-di-t-butil-6 β -metil-6 α -etil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
- 5 (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)-benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dietoxi-6 β -metil-6 α -isopropil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-diisopropoxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-
- 10 (1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-3,9-di-n-butoxi-6 β -metil-6 α -n-propil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dihidroxi-6,6-dimetil-5 α H,13H-
- 15 (1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-3,9-diciano-6 β -metil-6 α -etil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dicloro-6 β -metil-6 α -isopropil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-difluor-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)-
- 20 benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidroespiro[5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)-xanten-6,1'-ciclohexan]-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dimetilespiro[5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclopentan]-13-ona,
- 25 (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-3,9-dietilespiro[5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-6,1'-cicloheptan]-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-3,9-dimetoxiespiro[5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclohexan]-13-ona,
(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-4,8-dietoxiespiro[5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclopentan]-13-ona,
- 30

1 (5aα,6aα)-6,6a-dihidro-4,8-dihidroxi espiro[5aH,13H-(1)benzo-
pirano(3,2-b)xanten-6,1'-ciclohexan]-13-ona,
(5aα,6aα)-6,6a-dihidro-2,10-dibromo-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)-
benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona.

5 Las 5aα,6aα-dihidropiranoxantenonas de Fórmula I pre-
sentan las características de ejercer una respuesta antiandró-
génica cuando se administran a una dosis comprendida entre
0,05 mg y 100 mg por kg de peso corporal. Por lo tanto, son
útiles en el tratamiento o alivio de las condiciones causadas
10 por los andrógenos o dependientes de los andrógenos tales como
hipertrofia prostática benigna, acné, cáncer de próstata y
similares.

Los compuestos de esta invención pueden ser adminis-
trados por vía oral en forma de tabletas, cápsulas, elixires
15 y similares. También pueden ser administrados por inyección
parenteral. Además, pueden ser administrados en forma de su-
positorios y lociones. En forma de tabletas, se mezclan con
un vehículo farmacéutico inerte que puede contener un ligante
adecuado como, por ejemplo, gomas, almidones y azúcares. Tam-
20 bién pueden incorporarse a cápsulas de gelatina o formularse
en elixires que tienen la ventaja de ser susceptibles de aro-
matización por adición de agentes aromatizantes naturales o
sintéticos comunes. La administración también puede realizar-
se en forma de suspensiones acuosas parenterales.

25 Los compuestos de esta invención producen eficazmente
un efecto antiandrogénico a dosis diarias de 0,05 mg a 100
mg/kg de peso corporal. Preferiblemente, estas formulaciones
están proporcionadas de manera que una dosis unidad contenga
de 1 a 500 mg de compuesto activo. Las dosis unitarias espe-
30 cialmente preferidas son las que oscilan entre 50 y 250 mg.

1 Los compuestos se administran preferiblemente por vía oral.

La actividad antiandrogénica de los compuestos de esta invención se pone de manifiesto mediante un ensayo in vivo en ratas utilizando ratas macho inmaduras castradas. El ensayo se realiza rutinariamente empleando ratas macho inmaduras, habitualmente de 21 días de edad, que han sido castradas bilateralmente y mantenidas sin tratamiento durante 3 días. Esto constituye un tiempo adecuado para el metabolismo de los andrógenos endógenos y para que se inicie la atrofia de los órganos sexuales secundarios. Después las ratas castradas se dividen por lo menos en tres grupos de tratamiento. Diez ratas son inyectadas subcutáneamente una vez al día con 0,02 mg de propionato de testosterona (PT) suspendidos en aceite de maíz. Estas ratas sirven como grupo de control estimulado con andrógenos. Otro grupo de cinco ratas es inyectado subcutáneamente una vez al día con el vehículo aceite de maíz y éstas sirven como grupo de control castrado. El tercer grupo de tratamiento está constituido por cinco ratas, cada una de las cuales recibe 0,02 mg de PT subcutáneamente y un compuesto experimental por vía oral o subcutánea una vez al día. Se emplea un grupo experimental diferente para cada compuesto y para cada nivel de dosis ensayado. Todos los animales se tratan durante 7 días consecutivos. Al octavo día, todas las ratas, habitualmente ahora de 28 días de edad, se sacrifican y someten a autopsia. En la autopsia, se extirpan y pesan las vesículas seminales (VS) y las glándulas de la próstata ventral (PV).

Los pesos de las VS y PV del grupo de control castrado se substraen de los del grupo estimulado con andrógenos para determinar la estimulación androgénica resultante de la

1 administración exógena de PT. Los pesos de las VS y PV de
cada grupo experimental se substraen de los del grupo estimu-
lado con andrógenos y la diferencia se divide por el aumento
de peso del órgano resultante del tratamiento con PT solamen-
5 te. Estas diferencias se expresan como porcentaje de inhibi-
ción.

El efecto del compuesto administrado sobre el efecto
estimulante del PT exógeno se pone en evidencia por la falta
de aumento de peso de las glándulas endocrinas pesadas a la
10 velocidad indicada para las ratas estimuladas con PT que no
reciben ningún compuesto experimental.

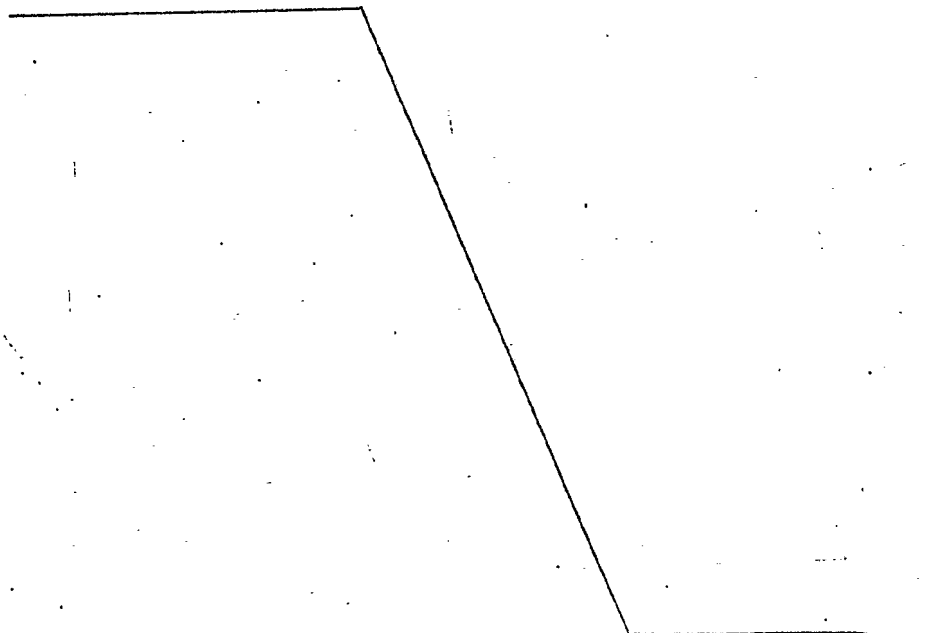
La siguiente tabla pone de manifiesto la actividad in-
hibidora androgénica de los compuestos de esta invención.

15

20

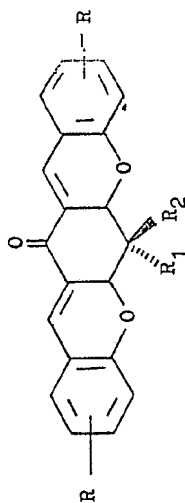
25

30



TABLA

Actividad antiandrogénica



Grupo de ensayo ¹	Compuesto				Configuración estereo	Dosis, mg/día ²	Variación, %	
	R	R ₁	R ₂	R			IV	VS
1	H	CH ₃	CH ₃		Dihidro; 5α, 6α	0,03 (s.c.)	-62	-75
1	2,10-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃		Dihidro; 5α, 6α	0,03 (s.c.)	-68	-64
1	3,9-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃		Dihidro; 5α, 6α	0,03 (s.c.)	-71	-82
1	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃		Dihidro; 5α, 5α'	0,03 (s.c.)	-69	-70
1	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃		Hexahidro; 5α, 6α, 12α, 13α	0,03 (s.c.)	-77	-74
4	4,8-di-OC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃		Dihidro; 5α, 6α	0,03 (oral)	-45	-55
4	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃		Hexahidro; 5α, 6α, 12α, 13α	0,03 (oral)	-49	-50
5	H	C ₂ H ₅	CH ₃		Dihidro; 5α, 6α	0,03 (oral)	-61	-63
5	4,8-di-OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃		Dihidro; 5α, 6α	0,03 (oral)	-57	-60
5	H	-C ₅ H ₁₀	CH ₃		Dihidro; 5α, 6α	0,03 (oral)	-53	-56
5	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃		Hexahidro; 5α, 6α, 12α, 13α	0,03 (oral)	-72	-71

Notas.

1. Designa los compuestos ensayados durante una prueba particular. Como la sensibilidad de este ensayo varía de una prueba a otra, la potencia de un compuesto dado debe ser comparada con la de otros de la misma prueba. Para este fin, se emplea como patrón la 6, 6α, 12, 12α, 13α, 14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5αH, 13H-(1)benzopirano (3,2-b) xanten-13-ona y aparece en cada grupo de ensayo.

2. s.c. = subcutánea.

3. Mezcla de hexahidro-epímeros (a) 6α, 6α', 12α, 13α y (b) 5α, 6α, 12αβ, 13αβ.

1

5

10

15

20

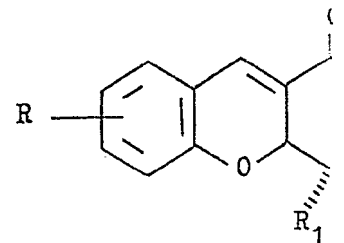
25

30

1

Activi

5



10

Compuesto

Grupo de ensayo ¹	R	R ₁	R ₂
1	H	CH ₃	CH ₃
1	2,10-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃
1	3,9-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃
1	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃
15	1	4,8-di-OCH ₃	CH ₃
4	4,8-di-OC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃
4	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃
5	H	C ₂ H ₅	CH ₃
5	4,8-di-OCH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃
20	5	H	-C ₅ H ₁₀ -
5	4,8-di-OCH ₃	CH ₃	CH ₃

20

Notas.

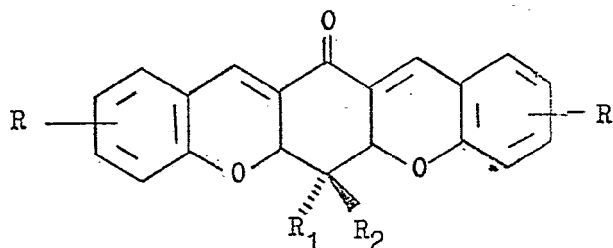
25

1. Designa los compuestos ensayados durante una ría de una prueba a otra, la potencia de un c ma prueba. Para este fin, se emplea como patr metil-5aaH, 13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13
2. s.c. = subcutánea.
3. Mezcla de hexahidro-epímeros (a) 6aa, 6aa, 12aa

30

TABLA

Actividad antiandrogénica



Compuesto		Configuración estereo	Dosis, mg/día ²	Variación, %	
R ₁	R ₂			PV	VS
CH ₃	CH ₃	Dihidro; 5α, 6α	0,03 (s.c.)	-62	-75
CH ₃	CH ₃	Dihidro; 5α, 6α	0,03 (s.c.)	-68	-64
CH ₃	CH ₃	Dihidro; 5α, 6α	0,03 (s.c.)	-71	-82
CH ₃	CH ₃	Dihidro; 5α, 5α'	0,03 (s.c.)	-69	-70
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α, 6α, 12α, 13α	0,03 (s.c.)	-77	-74
CH ₃	CH ₃	Dihidro; 5α, 6α	0,03 (oral)	-45	-55
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α, 6α, 12α, 13α	0,03 (oral)	-49	-50
C ₂ H ₅	CH ₃	Dihidro; 5α, 6α	0,03 (oral)	-61	-63
C ₂ H ₅	CH ₃	Dihidro; 5α, 6α	0,03 (oral)	-57	-60
-C ₅ H ₁₀		Dihidro; 5α, 6α	0,03 (oral)	-53	-56
CH ₃	CH ₃	Hexahidro; 5α, 6α, 12α, 13α	0,03 (oral)	-72	-71

os ensayados durante una prueba particular. Como la sensibilidad de este ensayo va-
otra, la potencia de un compuesto dado debe ser comparada con la de otros de la mis-
fin, se emplea como patrón la 6,6α,12,12α,13α,14-hexahidro-4,8-dimetoxi-6,6-di-
nzopirano(3,2-b)xanten-13-ona y aparece en cada grupo de ensayo.

epímeros. (a) 6α, 6α, 12α, 13α. y (b) 5α, 6α, 12αβ, 13αβ.

1 A continuación se ilustran las preparaciones de los com-
puestos de partida.

Preparación A. 4,4-Dimetil-2-ciclohexenona

5 En un matraz de 3 litros se prepara una mezcla de 743 ml
(630 g, 8 moles) de metilvinilcetona recién destilada y
1250 ml (940 g, 13,7 moles) de isobutiraldehído. A lo largo
de 2 minutos se añaden a la mezcla 9 ml de ácido sulfúrico
concentrado. La mezcla se agita magnéticamente y se enfría
10 con un baño de agua de hielo para mantener una temperatura
interna de 45-50°C. Al cabo de 1 hora se retira el baño y la
mezcla se calienta a reflujo a través de un separador Dean-
Stark durante 3 horas. Después se destila la mezcla por una
columna corta Vigreux a 15 mm de presión. La fracción prin-
cipal, p.e.₁₅ 70-77°C, es el producto casi puro, conteniendo
15 posiblemente una pequeña cantidad de isobutiraldehído. Ren-
dimiento: 751 g (67 %). Por bidestilación se obtiene un pro-
ducto con un punto de ebullición más definido (p.e.₁₅ 74-79°C),
exento de isobutiraldehído.

Preparación B. 4,4-Dimetil-2,5-ciclohexadienona

20 Método A. Empleando 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona.

A 1,5 litros de tolueno se agregan 134,9 g (1,1 moles)
de 4,4-dimetil-2-ciclohexenona y 249 g (1,21 moles) de 2,3-
dicloro-4,5-dicianobenzoquinona (DDQ). La mezcla resultante
se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 3,5 horas. Du-
25 rante este tiempo se deposita un precipitado de 2,3-dicloro-
4,5-dicianohidroquinona (DDH) de la solución inicialmente
rojo oscura. Después se enfría la mezcla de reacción y la
DDH se recoge por filtración. Se separa la mayor parte del to-
lueno por evaporación rotatoria y el residuo resultante se
30 disuelve en éter. La solución etérea se lava con hidróxido

1 sódico 1 N varias veces hasta que las aguas de lavado son
transparentes y después se lava con agua. Después de secar,
la solución etérea se concentra para dar el compuesto del tí-
tulo crudo. Por destilación del producto se obtienen 82,6 g
5 del compuesto del título puro, p.e. 58-61°C/5 mm.

Método b. Secuencia indirecta.

1. 2-Acetoxi-5,5-dimetil-1,3-ciclohexadieno.

10 A una solución de 465 g (3,75 moles) de 4,4-dimetil-2-
ciclohexenona en 1,5 litros de acetato de isopropenilo se
agregan 6 g de ácido p-toluensulfónico. La acetona se desti-
la lentamente de la mezcla durante la noche (alrededor de
16 horas) a través de una columna Vigreux de 14 pulgadas
(35 cm). Después se eleva la temperatura para separar por
15 destilación la mayor parte del acetato de isopropenilo res-
tante. La mezcla resultante se destila después a presión re-
ducida para dar 484 g del compuesto del título crudo, p.e.
45-65°C/4 mm. El producto se purifica por bidestillación para
obtener el compuesto del título puro, p.e. 80-84°C/7 mm.

20 2. 6-Bromo-4,4-dimetil-2-ciclohexenona

A una solución de 484 g (2,92 moles) de 2-acetoxi-5,5-
dimetil-1,3-ciclohexadieno en 4 litros de tetracloruro de car-
bono se añaden 421 g (2,92 moles) de N-bromosuccinimida (NBS)
seguidos de 0,5 g de azo-bis-isobutironitrilo (AIBN). La mez-
cla resultante se agita y se calienta a reflujo durante 2 ho-
25 ras. Después de enfriar, se separa a vacío la mayor parte del
tetracloruro de carbono. Después el residuo se disuelve en
éter y la solución etérea se lava dos veces con una solución
acuosa de bicarbonato sódico. Después la solución etérea se
seca sobre sulfato sódico y se separa el disolvente a vacío.
30 El residuo resultante se destila para dar 396 g (68 %) del

1 compuesto del título, p.e. 90-102°C/2 mm.

3. 4,4-Dimetil-2,5-ciclohexadienona

5 Se calienta a 80°C bajo nitrógeno, durante 5 horas, una solución de 218 g (1,09 moles) de 6-bromo-4,4-dimetil-2-ciclohexenona en 1000 ml de triamidahexametilfosfórica seca, (HMPT). Después de enfriar, la mezcla se agrega sobre 3 litros de solución de NaCl. El producto se extrae cuatro veces con éter. Los extractos etéreos se lavan dos veces con una solución saturada de NaCl. Se separa el éter a vacío y se destila el producto, p.e. 83-87°C. Rendimiento: 86 g (65 %).

10 Preparación C. 4-Etil-4-metil-2-ciclohexenona

15 A 200 ml de benceno se añaden 35,0 ml (30,8 g) de metilvinilcetona (recién destilada a 40°C/155 mm) y 50,0 ml (40,1 g) de α -metilbutiraldehído. La mezcla se enfría en un baño de hielo y se añaden 0,5 ml de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se lleva lentamente a reflujo a lo largo de 1 hora y después se refluye durante 3 horas en un sistema que contiene un separador de agua Dean-Stark. Después la mezcla se agrega a una solución saturada de bicarbonato sódico, enfriada con hielo y la mezcla total se extrae con éter. El extracto etéreo se separa y se lava con una solución acuosa de cloruro sódico y después se seca sobre sulfato sódico. Se separa el éter con un evaporador rotatorio y el residuo se destila a presión reducida (6 mm) para obtener 38,5 g (64,6 %) del compuesto del título, p.e. 73-78°C/7 mm.

25 IR (CHCl₃): 1668 cm⁻¹ (C=O).

λ_{max} (MeOH): 228 nm (ϵ 16.050).

30 RMN (CDCl₃) δ : 0,92 (t, J = 7 Hz, 3H, Et), 1,12 (s, 3H, CH₃), 1,51 (qt, J = 7 Hz, 2H, Et), 1,85 (multiplete, 2H,

1 β -CH₂), 2,45 (t, J = 7 Hz, 2H, α -CH₂), 5,84 (d, J = 10 Hz, 1H, β -CH), 6,68 (d, J = 10 Hz, 1H, α -CH).

Análisis para C₉H₁₄O:

Calculado : C, 78,21; H, 10,21

5 Encontrado: C, 77,97; H, 9,95.

Preparación D. 4-Etil-4-metil-2,5-ciclohexadienona

10 A 300 ml de tolueno se añaden 35,0 g (0,25 moles) del producto de la Preparación C y 62,4 g (0,275 moles) de 2,3-dicloro-4,5-dicianobenzoquinona (DDQ). La mezcla resultante se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas. Después se enfría la mezcla y la 2,3-dicloro-4,5-dicianohidroquinona (DDH) que se ha formado se recoge por filtración. El filtrado se trata en un evaporador rotatorio para separar la mayor parte del tolueno. Después el residuo resultante se disuelve en éter y la solución etérea se lava varias veces con hidróxido sódico 1 N y después con agua. La capa etérea se seca después sobre sulfato sódico anhidro y se separa el éter con un evaporador rotatorio. El residuo se destila para obtener 23,5 g (69 %) del compuesto del título, p.e. 86-93°C/7 mm.

15 IR (CHCl₃): 1667 (C=O), 1627 cm⁻¹ (C=C).

λ_{\max} (MeOH): 237 nm (ϵ 13.900).

20 RMN (CDCl₃) δ : 0,61 (t, J = 7 Hz, 3H, Et), 1,25 (s, 3H, CH₃), 1,69 (qt, J = 7 Hz, 2H, Et), 6,28 (d, J = 10 Hz, 2H, β -CH), 6,80 (d, J = 10 Hz, 2H, α -CH),

25 Análisis para C₉H₁₂O:

Calculado : C, 79,37; H, 8,88

Encontrado: C, 79,65; H, 8,66.

Preparación E. 4-Ciclohexanoespiro-2-ciclohexenona

30 Una solución de 54,3 ml (0,5 moles) de ciclohexanocar-

1 boxaldehido y 40,5 ml (0,5 moles) de metilvinilcetona recién
destilada en 200 ml de benceno se agita a la temperatura am-
biente y se añaden cuidadosamente 0,5 ml de ácido sulfúrico
5 concentrado. La mezcla resultante se calienta gradualmente a
reflujo durante 1 hora. La mezcla se calienta a reflujo du-
rante 3 horas, separando el agua continuamente mediante el
uso de un separador de agua Dean-Stark. Después la mezcla se
deja enfriar y se lava con solución diluida de bicarbonato
10 sódico. Las aguas de lavado se extraen con éter y la mezcla
orgánica combinada se seca sobre sulfato sódico. Se separan
los disolventes a presión reducida y el aceite residual se
destila para dar 46,8 g (56 %) del compuesto del título, p.e.
122-126°C/5 mm.

IR (CHCl₃): 1670 cm⁻¹ (C=O).

15 RMN (CDCl₃) δ: 1,52 [s, 10H, (CH₂)₅], 1,90 (t, J = 7 Hz,
2H, β-CH₂), 2,44 (t, J = 7 Hz, 2H, α-CH₂), 5,89 (d, J = 10 Hz,
1H, β-CH), 6,87 (d, J = 10 Hz, 1H, α-CH).

Análisis para C₁₁H₁₆O:

Calculado : C, 80,44; H, 9,82

20 Encontrado: C, 80,18; H, 9,99.

Preparación F. 4-Ciclohexanoespiro-2,5-ciclohexadienona

25 Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante 6 horas,
una mezcla de 16,4 g (0,1 moles) del producto de la Prepara-
ción E y 25 g (0,12 moles) de DDQ en 150 ml de tolueno. Des-
pués la mezcla resultante se enfría y filtra. A continuación
se separa la mayor parte del tolueno del filtrado a presión
reducida. El residuo resultante se disuelve en éter. La solu-
ción se lava dos veces con hidróxido sódico 1 N, una vez con
30 solución saturada de cloruro sódico y después se seca sobre
sulfato sódico. Se separa el disolvente y el residuo se re-

1 cristaliza en hexano para dar 9,9 g (61 %) del compuesto del título en forma de sólido amarillo pálido, p.f. 86-88°C.

IR (CHCl₃): 1663 (C=O), 1622 cm⁻¹ (C=C).

λ_{max} (MeOH): 242 nm (c 14.800),

5 RMN (CDCl₃) δ : 1,60 [s, 10H, (CH₂)₅], 6,27 (d, J = 10 Hz, 2H, β -CH), 7,98 (d, J = 10 Hz, 2H, α -CH).

Análisis para C₁₁H₁₄O:

Calculado : C, 81,44; H, 8,70

Encontrado: C, 80,50; H, 8,32.

10 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar la preparación de algunos de los compuestos de Fórmula I. No se pretende que limiten el alcance de esta invención.

EJEMPLO 1

15 (5aa, 6aa)-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano-
(3,2-b)xanten-13-ona

Una solución de 30 g (0,25 moles) de salicilaldehído en 150 ml de benceno se enfría bajo nitrógeno mientras se trata primero con 26,25 g (0,37 moles) de pirrolidina y después con 15 ml (0,25 moles) de ácido acético. Al cabo de 15 minutos a la temperatura ambiente, se añaden 15 g (0,125 moles) de 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona y la mezcla se calienta a 60°C durante la noche. Después de enfriar, se vierte la mezcla en un gran volumen de agua de hielo. Se separa la capa orgánica y se lava dos veces con una solución acuosa al 1 % de ácido acético y después tres veces con una solución de NaOH 1 M. Después de un lavado final con solución saturada de NaCl, la solución orgánica se seca sobre sulfato sódico. Se separa el disolvente y el producto se recristaliza en benceno-hexano. Rendimiento después de dos recristalizaciones: 18,6 g (46 %), p.f. 211-213°C.

20

25

30

1 IR (CHCl₃): 1670 (C=O), 1623 cm⁻¹ (C=C).
λ_{max} (EtOH): 253 (ε 12.400), 119 (ε 13.300), 378 nm
(ε 10.300).

5 RMN (CDCl₃)δ: 1,19 (s, 3H, 6α-CH₃), 1,49 (s, 3H, 6β-CH₃),
4,89 (d, J = 2,3 Hz, 2H, 5a-H y 6a-H), 7,07 (m, 8H, Ar-H),
7,60 (d, J = 2,3 Hz, 2H, 12-H y 14-H).

Análisis para C₂₂H₁₈O₃:

Calculado : C, 79,98; H, 5,49

Encontrado: C, 79,76; H, 5,69.

10

EJEMPLO 2

(5α,6α)-6,6α-dihidro-2,10-dimetoxi-6,6-dimetil-5αH,13H-

(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

15

Se enfría una solución de 12,5 g (82 milimoles) de 5-
metoxisalicilaldehído en 100 ml de benceno a medida que se
añaden 8,73 g (123 milimoles) de pirrolidina seguidos de
4,92 g (82 milimoles) de ácido acético. Después de agitar la
mezcla a la temperatura ambiente durante varios minutos, se
agregan 5,0 g (41 milimoles) de 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadie-
20 nona. Después la mezcla se calienta bajo nitrógeno a 60°C du-
rante la noche, después de lo cual se agrega sobre agua de
hielo y la capa orgánica resultante se separa. Después la
capa orgánica se lava sucesivamente con ácido acético diluí-
do, varias veces con hidróxido sódico diluído y después con
solución de cloruro sódico. La capa orgánica se seca sobre
25 sulfato sódico y se separa el disolvente. El residuo se re-
cristaliza dos veces en una mezcla de benceno y hexano para
dar 3,75 g (23 %) del compuesto del título, p.f. 219-220°C.

25

IR (CHCl₃): 1663 (C=O), 1620 cm⁻¹ (C=C).

30

λ_{max} (EtOH): 221 (ε 36.200), 336 (ε 20.400), 472
(ε 11,600), 453 hombro nm (ε 11.400).

1 RMN (CDCl_3) δ : 1,18 (s, 3H, 6 α -CH₃), 1,48 (s, 3H, 6 β -CH₃),
3,76 (s, 6H, OCH₃), 4,83 (d, J = 2,1 Hz, 2H, 5aH y 6a-H),
6,78 (m, 6H, Ar-H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 12-H y 14-H).

Análisis para C₂₄H₂₂O₅:

5 Calculado : C, 73,83; H, 5,68

Encontrado: C, 73,95; H, 5,88.

EJEMPLO 3

(5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)
benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

10 Se prepara una solución de 14,35 g (94,4 milimoles) de
4-metoxi-salicilaldehído en 100 ml de benceno. Se enfría la
solución y se añaden 10 g (141 milimoles) de pirrolidina y
5,66 g (94,4 milimoles) de ácido acético. Al cabo de varios
15 minutos se añaden 5 g (41 milimoles) de 4,4-dimetil-2,5-ci-
clohexadienona. Después se calienta la solución bajo nitró-
geno a 55°C durante la noche. La mezcla de reacción resul-
tante se agrega a continuación sobre agua de hielo y se sepa-
ra la capa orgánica. Después la capa orgánica se lava sucesi-
vamente con ácido acético diluído, varias veces con hidróxi-
20 do sódico diluído y después con una solución de cloruro só-
dico. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y se sepa-
ra el disolvente. El residuo se recristaliza en una mezcla
de benceno y hexano y se cromatografía sobre silicato magné-
sico, eluyendo con benceno, para obtener 1,5 g del compues-
to del título, p.f. 220-221°C.

IR (CHCl_3): 1660 (C=O), 1608 cm^{-1} (C=C).

λ_{max} (EtOH): 213 (ϵ 38.400), 276 (ϵ 16.900), 460
(ϵ 23.900), 446 hombro nm (ϵ 22.800).

30 RMN (CDCl_3) δ : 1,18 (s, 3H, 6 α -CH₃), 1,49 (s, 3H, 6 β -CH₃),
3,82 (s, 6H, OCH₃), 4,88 (d, J = 2,1 Hz, 2H, 5a-H y 6a-H),

1 6,44 (m, 4H, Ar-H), 7,10 (m, 2H, Ar-H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 2H, 12-H y 14-H).

Análisis para C₂₄H₂₂O₅:

Calculado : C, 73,83; H, 5,68

5 Encontrado: C, 73,79; H, 5,78.

EJEMPLO 4

(5aa,6aa)-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)-benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

10 Una solución de 100 g (0,66 moles) de 3-metoxisalicilaldehído en 800 ml de benceno se enfría bajo nitrógeno a medida que se trata primero con 80 g (1,15 milimoles) de pirrolidina y después con 60 g (1,0 moles) de ácido acético. Al cabo de 15 minutos a la temperatura ambiente, se añaden
15 40 g (0,33 moles) de 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona y la mezcla se calienta a 55-60°C durante la noche. Después de enfriar, se vierte la mezcla en un gran volumen de agua de hielo. La capa orgánica se lava dos veces con solución acuosa de ácido acético al 1 % y después tres veces con solución de hidróxido sódico 1 M. Después de un lavado final con una solución saturada de cloruro sódico, la solución orgánica se
20 seca sobre sulfato sódico. Se separa el disolvente y el producto se recristaliza en una mezcla de benceno y hexano para dar 43 g (33 %) del compuesto del título, p.f. 239-241°C.

IR (CHCl₃): 1664 (C=O), 1619 cm⁻¹ (C=C).

25 λ_{\max} (EtOH): 225 (ϵ 35.400), 358 (ϵ 18.300), 436 (ϵ 8.300), 454 hombro nm (ϵ 6500).

RMN (CDCl₃) δ : 1,26 (s, 3H, 6 α -CH₃), 1,61 (s, 3H, 6 β -CH₃), 3,88 (s, 6H, OCH₃), 4,94 (d, J = 2,3 Hz, 2H, 5a-H y 6a-H), 6,86 (s, 6H, Ar-H), 7,59 (d, J = 2,3 Hz, 2H, 12-H y 14-H).

30

1 Análisis para $C_{24}H_{22}O_5$:
Calculado : C, 73,83; H, 5,68
Encontrado: C, 73,79; H, 5,62

EJEMPLO 5

5 (5 α ,6 α)-6,6 α -dihidro-6 β -metil-6 α -etil-5 α H,13H-(1)benzopi-
rano(3,2-b)xanten-13-ona

10 A 220 ml de benceno se añaden, mientras se enfría en un
baño de hielo, 18,2 g (149 milimoles) de salicilaldehído,
13,3 g de pirrolidina y 8,9 de ácido acético. A la solución
resultante se añaden después 10,0 g (73,5 milimoles) de 4-
etil-4-metil-2,5-ciclohexadienona. La mezcla resultante se
15 agita a 55°C bajo nitrógeno durante un periodo total de
5 días. Después se enfría la mezcla y se vierte en un gran
volumen de agua de hielo. Se separa la capa orgánica resul-
tante, se lava dos veces con una solución acuosa de ácido
acético al 1 %, tres veces con hidróxido sódico 1 N y una
vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Des-
pués la capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y el ben-
ceno disolvente se separa con un evaporador rotatorio. El
20 residuo se recristaliza en una mezcla de benceno y hexano
para dar 4,6 g (18,2 %) del compuesto del título, p.f. 189-
190°C.

IR (suspensión): 1665 (C=O), 1622 cm^{-1} (C=C).

25 λ_{max} (MeOH): 217 (ϵ 35.800), 257 (ϵ 11.700), 324
(ϵ 13.800), 430 nm (ϵ 11.800).

30 RMN ($CDCl_3$) δ : 1,03 (t, J = 7 Hz, 3H, Et), 1,20 (s, 3H,
CH₃), 2,01 (qt, J = 7 Hz, 2H, Et), 5,07 (d, J = 2 Hz, 2H,
5 α -H y 6 α -H), 7,08 (m, 8H, Ar-H), 7,60 (d, J = 2 Hz, 2H,
12-H y 14-H).

1

Análisis para $C_{23}H_{18}O_3$:

Calculado : C, 80,21; H, 5,85

Encontrado: C, 80,48; H, 6,13.

EJEMPLO 6

5

(5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6 β -metil-6 α -etil-5aH,-
13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

10

A 180 ml de benceno se añaden con refrigeración 18,10 g (119 milimoles) de 3-metoxisalicilaldehído, 10,64 g de pirrolidina y 7,12 g de ácido acético. A la solución resultante se añaden 8,00 g (58,6 milimoles) de 4-etil-4-metil-2,5-ciclohexadienona. La mezcla resultante se agita durante 2 días bajo nitrógeno a 53°C. Después se enfría la mezcla y se vierte en un gran volumen de agua de hielo. Se separa la capa orgánica y se lava dos veces con una solución acuosa de ácido acético al 1%, tres veces con hidróxido sódico 1 N y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y el benceno se separa empleando un evaporador rotatorio. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título. Por recristalización en una mezcla de cloroformo y metanol se obtienen 2,18 g (9,2 %) del compuesto del título, p.f. 203-205°C.

15

20

IR ($CHCl_3$): 1668 (C=O), 1622 cm^{-1} (C=C).

25

λ_{max} (MeOH): 225 (ϵ 40.800), 356 (ϵ 20.400), 430 hombro nm (ϵ 9340).

30

RMN ($CDCl_3$) δ : 1,12 (t, J = 7 Hz, 3H, Et), 1,25 (s, 3H, CH_3), 2,11 (qt, J = 7 Hz, 2H, Et), 3,85 (s, 6H, OCH_3), 5,05 (d, J = 2 Hz, 2H, 5a-H y 6a-H), 6,86 (s, 6H, Ar-H), 7,58 (d, J = 2 Hz, 2H, 12-H y 14-H).

1 Análisis para $C_{25}H_{24}O_5$:
Calculado : C, 74,24; H, 5,98
Encontrado: C, 74,46; H, 5,97.

EJEMPLO 7

5 (5aα,6aα)-6,6a-dihidroespiro[5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)-
xanten-6,1'-ciclohexan]-13-ona

10 A 85 ml de benceno se añaden 7,52 g (61,6 milimoles) de salicilaldehído, 5,5 g de pirrolidina y 3,7 g de ácido acético. Se enfría la mezcla y se añaden 5,00 g (30,8 milimoles) de 4-ciclohexanoespiro-2,5-ciclohexadienona. Después la mezcla se agita durante 2 días a 55°C bajo nitrógeno. A continuación se enfría la mezcla y se vierte en un gran volumen de agua de hielo. Se separa la capa orgánica resultante y se lava dos veces con una solución acuosa de ácido acético al 15 1 %, tres veces con hidróxido sódico 1 N y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico y el benceno se separa empleando un evaporador rotatorio. El residuo se recristaliza en metanol; sin embargo, en las aguas madres queda una cantidad considerable de producto. Por lo tanto, se concentran las aguas madres y el residuo se cromatografía sobre gel de sílice empleando benceno como eluyente. El producto combinado (material recristalizado y material cromatografiado) se recristaliza después en una mezcla de cloroformo y metanol para 20 dar 3,62 g (32 %) del compuesto del título, p.f. 162-163°C.

25 IR ($CHCl_3$): 1671 (C=C), 1622 cm^{-1} (C=C).

λ_{max} (MeOH): 218 (ϵ 35.800), 256 (ϵ 9900), 322 (ϵ 13100), 388 nm (ϵ 12.900).

30 RMN ($CDCl_3$) δ : 1,8 (m ancho, 10H, CH_2), 5,03 (d, J = 2 Hz, 2H, 5a-H y 6a-H), 7,1 (m; 8H, Ar-H), 7,53 (d, J = 2 Hz,

1 2H, 12-H y 14-H).

Análisis para $C_{25}H_{22}O_3$:

Calculado : C, 81,06; H, 5,99

Encontrado: C, 81,13; H, 6,12.

5

EJEMPLO 8

(5aa,6aa)-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano-
(3,2-b)xanten-13-ona

Una solución de 8,72 g (71,4 milimoles) de salicilalde-
hido en 60 ml de benceno se enfría a medida que se añaden
10 8,2 g (115 milimoles) de pirrolidina seguidos de 4,7 g
(77 milimoles) de ácido acético. Después de agitar durante
15 15 minutos, se añaden 4,36 g (35,7 milimoles) de 4,4-dimetil-
2,5-ciclohexadienona y la solución se agita a 50° durante la
noche bajo nitrógeno. Después de enfriar, se vierte la mez-
cla en agua fría y se extrae con benceno. Los extractos se
lavan con solución diluida de hidróxido sódico y después con
solución de cloruro sódico. Después de secar el extracto so-
bre sulfato sódico, se separa el disolvente a vacío. Se cris-
talizan dos masas que totalizan 4,43 g del isómero 5aa,6aa,
20 a partir de la mezcla de producto crudo, empleando benceno-
hexano. Las aguas madres se evaporan a sequedad y se cromato-
grafían sobre una columna de 100 g de gel de sílice de acti-
vidad I, diluyendo con benceno. Se recogen de la columna
tres fracciones principales. La primera fracción contiene
25 otros 0,18 g del isómero 5aa,6aa puro. La segunda fracción
contiene 0,97 g de una mezcla 1:2 del isómero 5aa,6aa y el
compuesto del título. La tercera fracción contiene 0,66 g
del isómero 5aa,6aa puro. Este producto se cristaliza en he-
xano, p.f. 121-123°C.

30

1 IR (CHCl₃): 1670 (C=O), 1622 cm⁻¹ (C=C).

RMN (CDCl₃) δ : 1,32 (s, 6H, CH₃), 4,79 (d, J = 2 Hz, 2H, 5a-H y 6a-H), 7,11 (m, 6H, Ar-H), 7,50 (d, J = 2 Hz, 2H, 12-H y 14-H).

5 Análisis para C₂₂H₁₈O₃:

Calculado : C, 79,98; H, 5,49

Encontrado: C, 80,24; H, 5,61.

10 Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante la noche, una solución de 50 mg de (5α,6β)-6,6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona en 5 ml de tolueno. El análisis de una muestra por cromatografía en capa fina indica que la conversión al compuesto del título es completa. Se separa el disolvente y el residuo se cromatografía en una columna corta de gel de sílice, empleando benceno como eluyente. Se recuperan 48 mg del producto del benceno eluyente y se recristalizan en la mezcla de benceno y hexano para dar 45 mg del compuesto del título, p.f. 183-184°C. El producto se recristaliza de nuevo en una mezcla de benceno y hexano para dar el compuesto del título puro, p.f. 211-212°C.

20

EJEMPLO 9

(5α,6α)-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-(1) benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

25

Una solución de 100 g (0,66 moles) de 3-metoxisalicilaldehído en 800 ml de tolueno se enfría mientras se añaden 60 g (0,85 moles) de pirrolidina seguidos de 39,4 g (0,66 moles) de ácido acético. La mezcla se enfría por debajo de 0° y se añaden 40 g (0,33 moles) de 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadiona. Se agita la mezcla bajo nitrógeno durante la noche y se deja calentar gradualmente a la temperatura ambiente. Se vierte la mezcla en agua de hielo. La capa orgánica se lava

30

1 sucesivamente dos veces con ácido acético al 1 %, tres veces
con una solución de hidróxido sódico 1 M, varias veces con
ácido clorhídrico 1 M (hasta que se extrae el ligero color),
5 tres veces más con hidróxido sódico 1 M y una vez con solu-
ción saturada de cloruro sódico. Durante estas extracciones,
se agrega cloruro de metileno como codisolvente. Después de
secar la solución orgánica sobre sulfato sódico, se separan
los disolventes a vacío dejando un residuo cristalino que,
10 después de lavar con hexano y secar al aire, pesa 14 g (11 %),
p.f. 175-180°C (tiende a resolidificar casi inmediatamente).
El examen espectral del producto revela que es el isómero
5 α ,6 β casi puro del compuesto del título, contaminado con
menos del 5 % del isómero 5 α ,6 α . Los esfuerzos para separar
este contaminante mediante recristalización cuidadosa en ben-
15 ceno-hexano no tuvieron éxito.

IR (CHCl₃): 1665 (C=O), 1620 cm⁻¹ (C=C).

λ_{max} (EtOH): 223 (ϵ 45.400), 350 nm (ϵ 24.400).

RMN (CDCl₃) δ : 1,39 (s, 6H, CH₃), 3,86 (s, 6H, OCH₃),
4,82 (d, J = 2 Hz, 2H, 5 α -H y 6 α -H), 6,90 (s, 6H, Ar-H),
20 7,51 (d, J = 2 Hz, 2H, 12-H y 14-H).

Análisis para C₂₄H₂₂O₅:

Calculado : C, 73,83; H, 5,68

Encontrado: C, 73,97; H, 5,76.

25 Se calienta a reflujo bajo nitrógeno, durante la noche,
una solución de 100 mg de (5 α ,6 β)-6,6 α -dihidro-4,8-dimeto-
xi-6,6-dimetil-5 α H,13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona
en 5 ml de benceno. El análisis de una muestra por cromatogra-
fía en capa fina indica que la reacción es completa. Se sepa-
ra el disolvente y el residuo se cromatografía en una columna
30 corta de gel de sílice, empleando una mezcla de acetato de

1 etilo al 10 % en benceno como eluyente. Se recuperan 89 mg del producto del eluyente y se recristalizan dos veces en una mezcla de benceno y hexano para dar el compuesto del título, p.f. 237-239°C.

5 EJEMPLO 10

(5aa,6aa)-6,6a-dihidro-3,9-diciano-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)
benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

10 Se sigue en general el esquema de reacción del Ejemplo 1 para hacer reaccionar 4-cianosalicilaldehído con 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona en presencia de pirrolidina y ácido acético. El producto se purifica por el esquema del Ejemplo 1 para obtener un rendimiento sustancial del producto deseado.

15 EJEMPLO 11

(5aa,6aa)-6,6a-dihidro-3,9-dietil-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)
benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

20 Se sigue en general el procedimiento del Ejemplo 1 en la reacción de 4-etilsalicilaldehído y 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona, en presencia de pirrolidina y ácido acético bajo nitrógeno. Se aísla el producto y el producto crudo se recristaliza como se ha descrito en general en el Ejemplo 1 para obtener un rendimiento notable del producto deseado.

25 EJEMPLO 12

(5aa,6aa)-6,6a-dihidro-2,10-dicloro-6,6-dimetil-5aH,13H-(1)
benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona

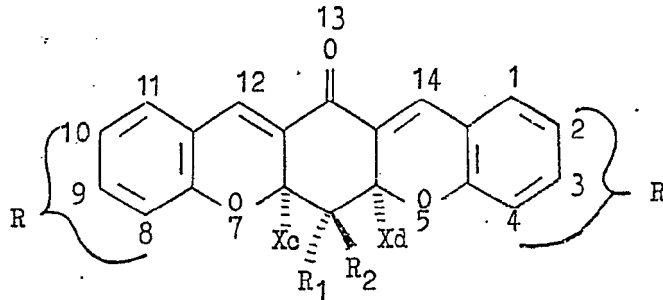
30 Una solución de 5-clorosalicilaldehído se trata con pirrolidina y ácido acético y se hace reaccionar con 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona siguiendo el esquema general del Ejemplo 1. Aislado y purificando de acuerdo con el Ejemplo 1 se obtiene un rendimiento económico del producto deseado.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-

berá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

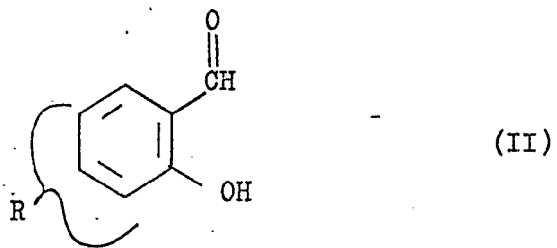
1. Un procedimiento para la preparación de nuevas benzopiranoxantenonas de fórmula:



10

donde cada grupo R es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano o halo y ambos grupos R son idénticos y están situados simétricamente; R₁ es alquilo C₁-C₃ y R₂ es metilo o bien R₁ y R₂ tomados juntos son el grupo -(CH₂)_n-, donde n es un número entero de 4 a 6 y X_c y X_d son hidrógeno, sometido a la limitación de que X_c, X_d y R₁ están todos en la configuración α; cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un 2-hidroxibenzaldehído de fórmula:

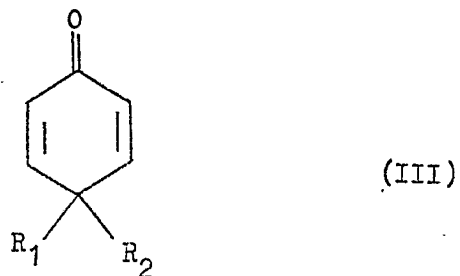
15



20

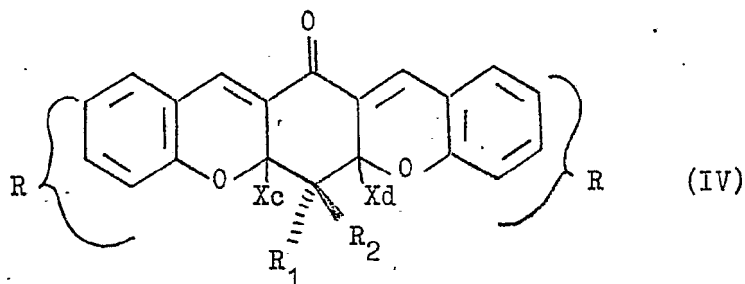
donde R es el definido anteriormente, con un 2,5-ciclohexadieno de fórmula:

25



30

1 en presencia de pirrolidina o de una pirrolidina monosustitui-
da o disustituída con cloro, bromo o grupos alquilo C_1-C_3 ,
y un ácido carboxílico C_1-C_7 , en un disolvente inerte, a una
temperatura de 0° a $65^\circ C$, para formar una dihidrobenzopirano-
5 xantenona de fórmula:



10 donde R , R_1 y R_2 son los definidos anteriormente y X_c y X_d
se encuentran en la configuración α, α o α, β ; y, si la reac-
ción de los compuestos de Fórmulas II y III se lleva a cabo
15 a una temperatura inferior a la temperatura ambiente, calen-
tar el compuesto de Fórmula IV a una temperatura compendi-
da entre la ambiente y $100^\circ C$.

20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la
preparación de un compuesto de Fórmula I, donde R , R_1 y R_2
son los definidos en la Reivindicación 1 y X_c y X_d se encuen-
tran en la configuración α, α , cuyo procedimiento se caracte-
riza por hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II con un
compuesto de Fórmula III, donde R , R_1 y R_2 son los definidos
25 anteriormente, en presencia de pirrolidina o de una pirroli-
dina monosustituída o disustituída con cloro, bromo o grupos
alquilo C_1-C_3 , y un ácido carboxílico C_1-C_7 , en un disolven-
te inerte, a una temperatura comprendida entre la ambiente y
 $65^\circ C$.

30 3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracte-
rizado porque la reacción tiene lugar en presencia de pi-

1 rrolidina.

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, caracterizado porque la reacción tiene lugar en presencia de ácido acético.

5 5. Un procedimiento según la Reivindicación 2, caracterizado porque la reacción tiene lugar en presencia de ácido acético.

10 6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, caracterizado porque la reacción tiene lugar en presencia de pirrolidina.

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre la ambiente y 55°C .

15 8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la temperatura está comprendida entre 55 y 65°C .

20 9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque la reacción tiene lugar en un disolvente inerte que es un disolvente aromático o un éter.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 9, caracterizado porque el disolvente inerte es benceno.

25 11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque la temperatura es de 0° a la temperatura ambiente y el compuesto de Fórmula IV se hace reaccionar además para formar un compuesto de Fórmula I, donde R, R_1 , R_2 , X_c y X_d son los definidos en la Reivindicación 1, calentando el compuesto de Fórmula IV a una temperatura comprendida entre la ambiente y 100°C .

30

1 12. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R es el definido en la reivindicación 1 y R_1 y R_2 tomados juntos son $-(CH_2)_n$ - donde n es un número entero de 4 a 6.

5 13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 donde R es el definido en la reivindicación 1 y R_1 es alquilo C_1-C_3 y R_2 es metilo.

10 14. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde R es el definido en la reivindicación 1, y R_1 y R_2 son ambos metilo.

15 15. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde R es metoxi y R_1 y R_2 por los definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

15 16. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde R es etoxi, y R_1 y R_2 son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

20 17. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R es ciano y R_1 y R_2 son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

20 18. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde R es hidrógeno y R_1 y R_2 son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

25 19. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde en nombre del compuesto obtenido es (5a α ,6a α)-6, 6a-dihidro-6,6-dimetil-5aH, 13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona, el compuesto de fórmula (II) es salicilaldehido, el compuesto de fórmula (III) es 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona y la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre la ambiente y 60 $^{\circ}$ C.

30 20. Un procedimiento según cualquiera de las rei-

1 vindicaciones 1 a 10, donde el nombre del compuesto obteni-
do es (5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-3,9-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,
13H(1)benzopirano(3,2-b)-xanten-13-ona, el compuesto de fór-
mula (II) es; 4-metoxisalicilaldehído, el compuesto de fórmu-
5 la (III) es 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona, y la reacción
se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre la am-
biente y 55° C.

10 21. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 1 a 10 donde el nombre del compuesto obtenido
es (5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,13H-
(1)-benzopirano-(3,2-b)xanten-13-ona, el compuesto de fór-
mula (II) es 3-metoxisalicilaldehído, el compuesto de fór-
mula (III) es 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona y la reacción
se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre la am-
15 biente y 60° C.

20 22. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 1 a 10 donde el nombre del compuesto obtenido
es (5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6 β -metil-6 α -etil-5aH,
13H-(1)benzopirano(3,2-b)xanten-13-ona, el compuesto de fór-
mula (II) es 3-metoxisalicilaldehído, el compuesto de fórmu-
la (III) es 4-etil-4-metil-2,5-ciclohexadienona, y la reac-
ción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre la
ambiente y 53° C.

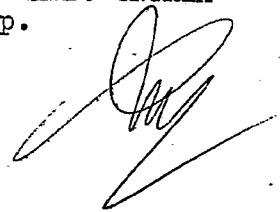
25 23. Un procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicaciones 1 u 11 donde el nombre del compuesto obteni-
do es (5a α ,6a α)-6,6a-dihidro-4,8-dimetoxi-6,6-dimetil-5aH,
13H-(1)benzopirano-(3,2-b)xanten-13-ona, el compuesto de -
fórmula (II) es 3-metoxisalicilaldehído, el compuesto de -
formula (III) es 4,4-dimetil-2,5-ciclohexadienona, llevan-
30 dose a cabo la reacción a una temperatura comprendida entre

1 0º C y la temperatura ambiente con posterior calentamiento
del producto resultante en un disolvente aromático a la tem-
peratura de reflujo.

5 24. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENZOPIRANO-
XANTENONAS.

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

Madrid, 7 de Febrero de 1.978
BERNARDO UNGRIA
P.P.

15 

20

25

30