

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de la Propiedad Industrial de la invención antes de los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

| | | |
|---------|-----------------------|---------|
| (10) ES | (11) NUMERO | (12) A1 |
| (21) | 478.415 | |
| (22) | FECHA DE PRESENTACION | |
| | 8-3-79 | |

| | | |
|-------------------|------------|----------------|
| (30) PRIORIDADES: | (32) FECHA | (33) PAIS |
| (31) NUMERO | | |
| 884.883 | 9-3-78 | ESTADOS UNIDOS |

| | | |
|--------------------------|----------------------------------|--|
| (43) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
| | C07D 311/80 // A61K 31/35 | |

(64) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR OCTAHIDRO Y HEXAHIDRO [b] CICLOHEPTA [d] PIRANOS.

(71) SOLICITANTE (ES)

ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

307 East McCarty Street, INDIANAPOLIS, Indiana, ESTADOS UNIDOS.

(72) INVENTOR (ES)

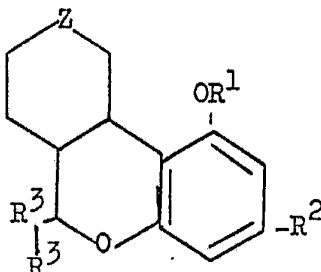
Robert Allen Archer y Moses William McMillan, ambos de nacionalidad estadounidense.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1 Esta invención proporciona un procedimiento pa-
ra preparar octahidro y hexahidrobenczo [b] ciclohepta [d]
piranos que tienen la fórmula general



10 en donde Z es una cadena alquilénica de dos átomos de carbo-
no, que está sustituida o no sustituida y saturada o insa-
turada. Se describen composiciones farmacéuticas que contie-
nen dichos benzocicloheptapiranos para tratar la hiperten-
sión.

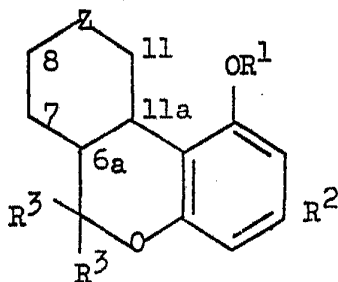
15 Las actividades biológicas muy potentes, stri-
buidas a los compuestos estructuralmente relacionados con
los ingredientes activos de Cannabis sativa L. han genera-
do una gran cantidad de interés y de investigación durante
los años pasados. Numerosas modificaciones químicas han con-
ducido al descubrimiento de compuestos extremadamente poten-
20 tes de la familia canabinoide, los cuales son clínicamente
útiles. Las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3.928.598,
3.944.673 y 3.953.603 describen varios hexahidrodibenzo
[b,d] piranos que son particularmente útiles en el tratamien-
25 to de la ansiedad, el dolor y la depresión. Los nuevos mé-
todos para la preparación de dichos compuestos han sido re-
sumidos por Archer y otros, en J. Org. Chem., 42, 2277
(1977).

30 Aunque se ha dedicado mucha química sintética a
la modificación de patrones de sustitución de los dibenzo

1 [b,d] piranos farmacológicamente activos, se ha dirigido
muy poca investigación química a la modificación estructu-
ral del núcleo tricíclico básico de tales compuestos. La
síntesis de varios derivados homocannabinoides de anillo B,
5 esto es, dibenz[b,d] oxepinas, se ha descrito reciente-
te por Matsumoto y otros, J. Med. Chem., 20, 25 (1977) y
por Freedman, en la Patente de los Estados Unidos 3.859.306.
Similarmente, los compuestos del tipo del benzopirano que
tienen un anillo C de 5 o 6 miembros, han sido descritos
10 en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 2.972.880,
4.051.152, 4.007.207 y 4.025.630.

Es un objeto de esta invención, proporcionar com-
puestos 6,6,7-tricíclicos, que son estructuralmente simila-
res a los dibenzo [b,d] piranos, y que son extremadamente
15 activos farmacológicamente, mientras que al mismo tiempo
no provocan algunos de los efectos colaterales dañinos ob-
servados a menudo con los compuestos convencionales simila-
res a la marihuana.

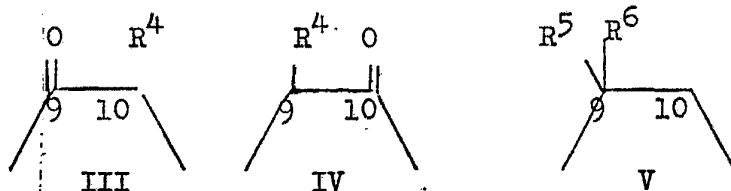
La invención proporciona un procedimiento para
20 preparar octahidro y hexahidrobenczo [b,d] ciclohepta[d]
piranos de fórmula



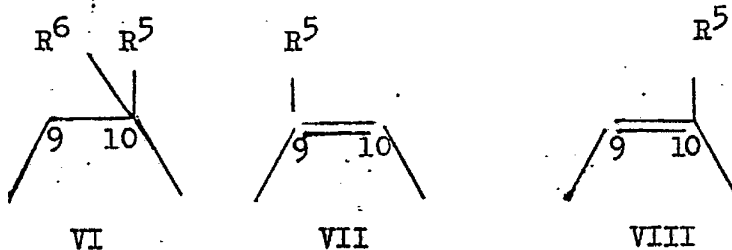
I

1 en donde R^1 es hidrógeno o alcanoílo de 1 a 4 átomos de carbono; R^2 es alquilo de 5 a 10 átomos de carbono o alqueni-
lo de 5 a 10 átomos de carbono; R^3 es hidrógeno o metilo; y
Z se selecciona del grupo formado por

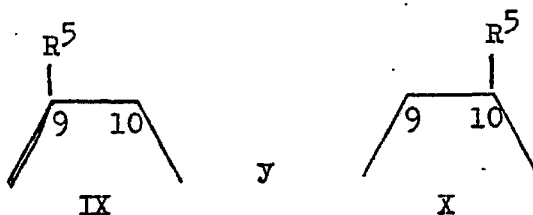
5



10



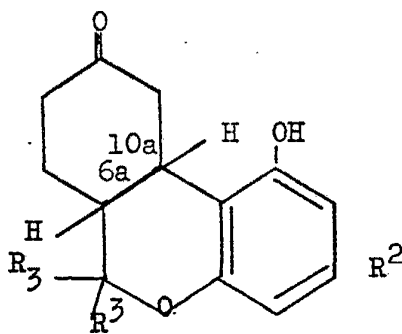
15



20

R^4 es hidrógeno o alcaxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono; R^5 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R^6 es hidrógeno o hidroxí; caracterizado por hacer reaccionar una hexahidrodibenzo [b,d]piran-9-ona de fórmula

25



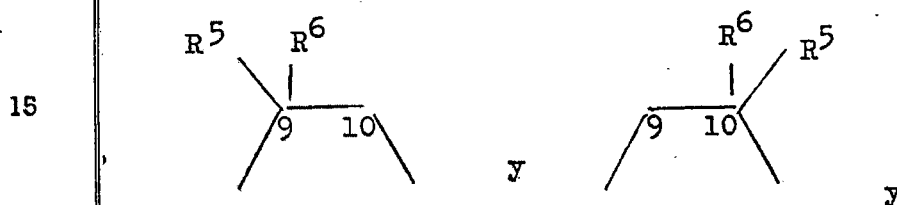
30

1 en donde R^2 y R^3 son los definidos anteriormente, con un és
ter alquílico de 1 a 4 átomos de carbono del ácido diazoa-
cético, en presencia de trifluoruro de boro o una sal de te-
trafluorborato de trialquiloxonio para preparar un compues-
5 to de fórmula I, en donde Z es la fórmula III o IV, en donde
 R^4 es alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono; y hacer
reaccionar, opcionalmente el compuesto así obtenido con un
ácido en condiciones de hidrólisis para preparar un compues-
to de fórmula I, en donde Z es la fórmula III o IV, en don-
10 de R^4 es hidrógeno; y opcionalmente reducir el compuesto
así obtenido con un agente reductor o catalíticamente para
preparar un compuesto de fórmula I, donde Z es la fórmula
V o VI, en donde R^5 es hidrógeno y R^6 es hidroxilo; y hacer
reaccionar opcionalmente, el compuesto así obtenido con un
15 agente deshidratante para preparar un compuesto de fórmula
I, donde Z es la fórmula VII, VIII, IX o X, en donde R^5 es
hidrógeno; y hacer reaccionar opcionalmente un compuesto de
fórmula I, donde Z es la fórmula III o IV, y R^4 es hidróge-
no con un bromuro de alquilmagnesio de 1 a 4 átomos de car-
20 bono, para preparar un compuesto de fórmula I, donde Z es
la fórmula V o VI, donde R^5 es alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono y R^6 es hidroxilo; y hacer reaccionar, opcionalmente,
el compuesto así obtenido con un agente deshidratante para
preparar un compuesto de fórmula I, en donde Z es la fór-
25 mula VII, VIII, IX o X, y R^5 es alquilo de 1 a 4 átomos
de carbono; y opcionalmente reducir un compuesto de fórmu-
la I, donde Z es la fórmula VII, VIII, IX o X, donde R^5 es
hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con un agen-
te reductor o catalíticamente para preparar un compuesto de
30 fórmula I, donde Z es la fórmula V o VI, donde R^6 es hidró-

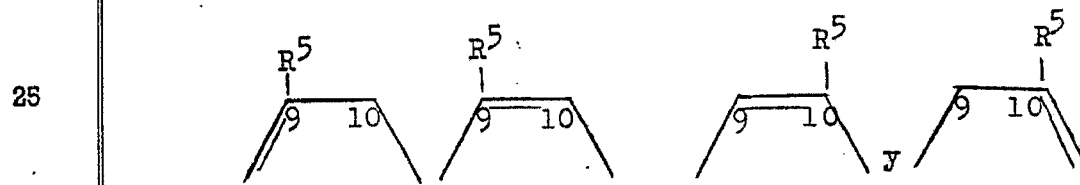
1 geno y R⁵ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbo
no; y hacer reaccionar, opcionalmente, un compuesto de
fórmula I, donde Z es la fórmula III o IV, donde R⁴ es hi-
drógeno, con paratoluensulfonilhidrazina, y una base fuer-
5 te, para preparar un compuesto de fórmula I, donde Z es la
fórmula VII, VIII, IX o X donde R⁵ es hidrógeno.

Un grupo preferido de compuestos está definido
por la fórmula anterior donde R¹ es hidrógeno y R³ es meti-
lo.

10 Otro grupo preferido de compuestos son aquellos,
de conformidad con la fórmula anterior, donde Z se selec-
ciona de



20 Un grupo particularmente preferido de benzociclo
heptapiranos, contemplados por esta invención, son aquellos
de la fórmula anterior, donde R¹ es hidrógeno, R² es alqui-
lo, R³ es metilo, y Z se selecciona de

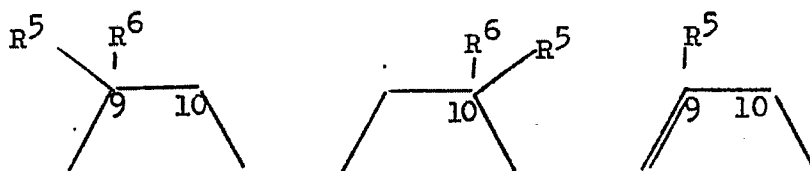


30 Esta invención comprende adicionalmente formula-
ciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente acti-

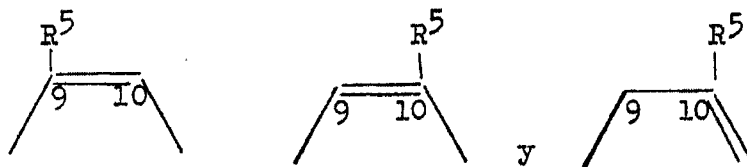
1 vo, por lo menos uno de los benzocicloheptapiranos de la anterior fórmula general en combinación con un portador o diluyente adecuado para los mismos. Dichas formulaciones son útiles en el tratamiento de la ansiedad, el dolor, la depresión, el glaucoma y la hipertensión.

5 Una formulación preferida, de conformidad con esta invención, comprende un compuesto de la anterior fórmula general donde R^1 es hidrógeno, R^2 es alquilo, R^3 es metilo y Z se selecciona de

10



15



20

donde R^5 es metilo y R^6 es hidrógeno o hidroxilo, en combinación con un portador farmacéutico para el mismo.

25

Aun otra modalidad de esta invención es un método para tratar la hipertensión que comprende administrar a un sujeto que sufre de hipertensión, y que necesita de tratamiento o a un sujeto que se sospecha tiene una hipertensión incipiente, una cantidad suficiente para disminuir la presión sanguínea, de un benzocicloheptapirano de fórmula I.

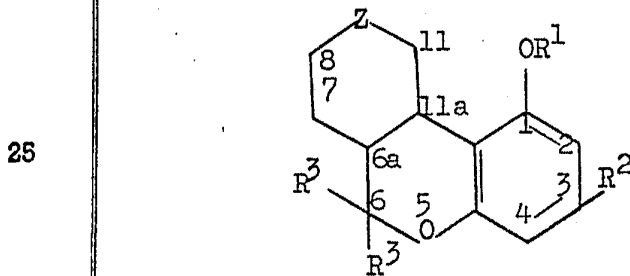
30

Un método de tratamiento preferido de conformidad con esta invención, comprende administrar una dosis hipotensoramente efectiva de un compuesto de fórmula I, donde

1 mos de carbono", se refiere similarmente a las cadenas al-
quinílicas lineales y ramificadas conocidas en la técnica,
cuyos ejemplos incluyen 2-pentenilo, 3-hexenilo, 5-hepteni-
lo, 1,1-dimetil-2-heptenilo, 1,2-dimetil-1-heptenilo, 2,3-
5 dimetil-2-heptenilo, 1-etil-2-octenilo, 2-etil-1-heptenilo,
2-décenilo, 1-nonenilo, 1-metil-1-nonenilo y grupos alque-
nilo relacionados.

En las definiciones estructurales anteriores pa-
ra la variable referida como Z, R⁴ define hidrógeno o una
10 porción alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono. Incluyen
ejemplos de grupos alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbo-
no, metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo y
ter-butóxicarbonilo, R⁵ en las fórmulas anteriores, define
15 además de hidrógeno, un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de
carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isobutilo o simi-
lares.

Los compuestos proporcionados por esta invención
se denominarán, a través de toda esta descripción, por re-
ferencia a la siguiente fórmula general que lleva el siste-
20 ma de numeración que se muestra



30 donde Z tiene el significado definido anteriormente, y don-
de los dos átomos de carbono del anillo definidos por Z es-
tán numerados en el orden 9 y 10, respectivamente, como se
muestra en las fórmulas de la parte anterior, que definen a

1 Z. Se notará por aquellos expertos en la técnica que ya que
la unión de anillos definida en la fórmula anterior, como
las posiciones 6a, 11a, está totalmente saturada, son posi-
bles varios isómeros ópticos debido a las orientaciones
5 asimétricas que se presentan en estos centros. Cuando se de-
nominan dichos isómeros ópticos, se observarán las siguien-
tes convenciones: cuando el átomo de hidrógeno unido a la
posición 6a se orienta en el lado de la molécula opuesto al
átomo de hidrógeno unido en la posición 11a, se dice que
10 la molécula resultante tiene una configuración estereoquí-
mica "trans" y está más específicamente designada como un
racemato 6a, 11a-trans. Debe notarse además que son posibles
dos isómeros ópticos de la configuración trans. Por ejemplo,
la configuración estereoquímica absoluta del átomo 6a-hidró-
15 geno, puede estar por debajo del plano del anillo en cuyo
caso se refiere como un átomo de 6aS-hidrógeno. Similarmen-
te, el átomo de 11a-hidrógeno puede estar sobre el plano
de la molécula, en cuyo caso este se refiere como un átomo
de 11aShidrógeno. Inversamente, el 6a-hidrógeno puede estar
20 sobre el plano del anillo, y se designa como un átomo de 6a-
hidrógeno, y el 11-a-hidrógeno puede orientarse por debajo
del plano y designarse como un átomo de 11aR-hidrógeno. Los
dos isómeros de 6a, 11a-trans forman un racémico dl ó un
par de isómeros ±. Similarmente, ambos átomos de hidrógeno
25 6a y 11a pueden estar orientados en el mismo lado del pla-
no de la molécula, en cuyo caso, el compuesto se denomina
como un racemato "cis", y más específicamente como un race-
mato 6a, 11a-cis. Cuando ambos átomos de hidrógeno 6a y 11a
se orientan sobre el plano de la molécula, el compuesto se
30 denomina como un isómero 6aR, 11aS-cis, aunque si se orien-

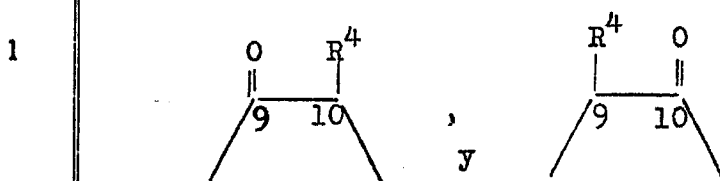
1 tan ambos átomos de hidrógeno por debajo del plano de la
molécula, el isómero particular se denomina 6aS, 11aR-cis,
y los dos isómeros cis, conjuntamente forman un par racé-
mico dl o (+).

5 La configuración estereoquímica absoluta de las
posiciones 6a y 11a de los benzocicloheptapiranos de esta
invención, no se designará en la presente a continuación.
En lugar de esto, se entiende que la designación "cis" in-
10 cluye no únicamente los isómeros de imagen especular indi-
viduales en las posiciones 6a y 11a en compuestos que tie-
nen la fórmula general anterior, sino también la mezcla dl
o (+) de dichos isómeros cis de imagen especular. Similar-
mente, el término "trans" incluirá cada isómero 6aS, 11aS
15 separado y su imagen especular 6aR, 11aR, así como también
la mezcla racémica (+) de dichos isómeros trans. La confi-
guración estereoquímica particular que se presenta en las
posiciones 6a y 11a de los compuestos de esta invención, se
determinará por la configuración estereoquímica del produc-
20 to de partida a partir del cual se derivan dichos compues-
tos, ya que la integridad estereoquímica del producto de
partida, se mantiene a través de todos los procedimientos
sintéticos utilizados para preparar los compuestos de esta
invención. Además, ya que uno de los isómeros ópticamente
25 activos separados, puede tener poca o ninguna actividad far-
macológica, se prefiere utilizar mezclas racémicas (+) de
isómeros, como medicamentos activos, en lugar de preparar
y emplear los isómeros individuales ópticamente activos co-
rrespondientes. Los isómeros (+)-6a-11a-trans, parecen en ge-
30 neral, un poco más activos biológicamente que los isómeros

1 (+)-6a,11a-cis correspondientes. Por lo tanto, es deseable
preparar y emplear los (+) -trans-benzo $\square_{b,7}$ ciclohepta
2 $\square_{d,7}$ piranos de esta invención. Consecuentemente, se prefie-
ren dichos compuestos como ingredientes activos en las for-
mulaciones y los procedimientos de esta invención.

5 Los benzo $\square_{b,7}$ ciclohepta $\square_{d,7}$ piranos proporci-
nados por esta invención, provienen de hexahidro-dibenzo
 $\square_{b,d,7}$ -piran-9-onas de fórmula II. Dichos productos de par-
tida son fácilmente disponibles a través de varios esquemas
10 sintéticos descritos en la técnica química. Ambas (+)-6a,10a-
cis y (+)-6a,10a-trans-hexahidrodibenzo $\square_{b,d,7}$ piran-9-
onas son disponibles mediante los métodos descritos en las
Patentes de los Estados Unidos nos. 3.953.603 y 3.507.885.
Los derivados cis y trans piranona ópticamente activos, pue-
15 den prepararse mediante los métodos descritos por Archer y
' otros, J, Org. Chem., 42, 2277 (1977).

Los compuestos de esta invención se preparan,
consecuentemente como sigue: se hace reaccionar una 1-hidro-
xi-3-alkil(o-3-alkenil)-6a,7,8,9,10, 10a-hexahidro-6H-di-
20 benzo $\square_{b,d,7}$ piran-9-ona con un éster alquílico de 1 a 4
átomos de carbono del ácido diazoacético, en presencia de
un catalizador tal como tetrafluorborato de trialquiloxonio
o trifluoruro de boro. El éster del ácido diazoacético interac-
ciona con el grupo 9-ceto de la dibenzopiranona. El resul-
25 tado neto de dicha interacción es el desprendimiento de ni-
trógeno, y el aumento del anillo concomitante, para propor-
cionar una mezcla de beta-cetoésteres, que son compuestos
de fórmula I, donde R¹ es hidrógeno, R² es alquilo o alque-
nilo, R³ es hidrógeno o metilo, y Z se selecciona del grupo
30 formado por



5 donde R⁴ es alcoxycarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono. La reacción típicamente se lleva a cabo mezclando el diazoacetato de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el catalizador, ya sea tetrafluoroborato de trialquiloxonio o trifluoruro de boro, y la hexahidrodibenzo [b,d] piran-9-ona en un disolvente no reactivo adecuado tal como hidrocarburos halogenados, incluyendo diclorometano, cloroformo, dicloropropano y similares, éteres incluyendo éter dietílico, tetrahydrofurano, y similares, y compuestos aromáticos incluyendo diclorobenceno, benceno, tolueno y disolventes inertes relacionados. La mezcla resultante se agita a una temperatura de aproximadamente -10°C. a 20°C., durante un período de tiempo que varía de aproximadamente diez minutos a tres horas. Los reactivos se utilizan convenientemente en cantidades aproximadamente equimolares; sin embargo, puede utilizarse un exceso de cualquiera sin afectar materialmente el rendimiento del benzocicloheptapirano que se forma. Preferiblemente, se hace reaccionar diazoacetato de alquilo con aproximadamente 2 a 3 de exceso molar de una mezcla de 1 a 3 molar de dibenzopiranona y el tetrafluoroborato de trialquiloxonio. El producto de dicha reacción se aísla fácilmente lavando simplemente la mezcla de reacción con una base acuosa tal como hidróxido de sodio diluido o bicarbonato de sodio diluido. La separación de la capa orgánica, seguida por la separación del disolvente por evaporación a presión reducida, proporciona entonces, como productos de la reacción, una mezcla de

10

15

20

25

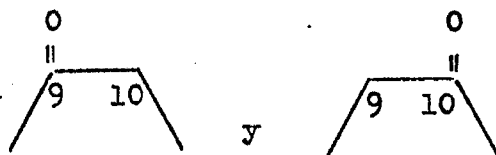
30

1 isómeros geométricos en las posiciones 9 y 10. En particu-
lar, dicha reacción proporciona una mezcla de 9-oxo-10-al-
coxicarbonilo y 9-alcoxicarbonil-10-oxo-octahidrobenzo
5 $\left[\text{b} \right]$ ciclohepta $\left[\text{d} \right]$ -piranos. Dicha mezcla se separa fá-
cilmente a sus componentes respectivos mediante procedimien-
tos de purificación rutinarios, tales como cromatografía
de líquido-sólido, cristalización fraccionada, cromatogra-
fía de líquido a presión elevada y similares.

10 Los 9-oxo-10-alcoxicarbonilo y 9-alcoxicarbo-
nil-10-oxo-octahidrobenzo $\left[\text{b} \right]$ ciclohepta $\left[\text{d} \right]$ piranos así
preparados son útiles como agentes farmacológicos, pero se
utilizan preferiblemente como intermediarios en la síntesis
de otros compuestos de esta invención. Dichos compuestos,
15 pueden por ejemplo, hidrolizarse para proporcionar el β -ce-
to ácido correspondiente, el cual se descarboxila fácilmen-
te a temperaturas elevadas. La hidrólisis de los derivados
de alcoxicarbonilo puede efectuarse de una forma normal, por
ejemplo mediante reacción con un ácido tal como ácido clorhí-
20 drico, o una base tal como hidróxido de sodio. Típicamente,
se disuelve un 9-oxo-10-alcoxicarbonilo o 9-alcoxicarbonil-
10-oxo-octahidrobenzo $\left[\text{b} \right]$ ciclohepta $\left[\text{d} \right]$ pirano en un
ácido, incluyendo ácidos orgánicos tales como ácido fórmico,
ácido acético, ácido propiónico, y ácido benzoico y ácidos
25 inorgánicos incluyendo ácido sulfúrico, ácido clorhídrico,
ácido nítrico o una mezcla de cualquiera de tales ácidos y
se calienta a una temperatura de aproximadamente 50 a 200°C
durante un período de tiempo de aproximadamente una a tres
horas. La hidrólisis se lleva a cabo más típicamente con
30 los ácidos como disolventes, pero si es conveniente en un ca-

1 so dado, puede utilizarse agua o un disolvente miscible en
agua, tal como un alcohol inferior. La porción de alcoxi-
carbonilo, se convierte en una porción de hidroxicarbonilo,
que inmediatamente pierde dióxido de carbono en dichas con-
5 diciones de reacción, para proporcionar el 9-oxo o 10-oxo-
octahidrobenczo [b] ciclohepta [d] pirano. Dichos compues
tos tienen la fórmula general anterior, donde R¹ es hidró-
geno, R² es alquilo o alqueniilo, R³ es hidrógeno o metilo, y
Z se selecciona de

10



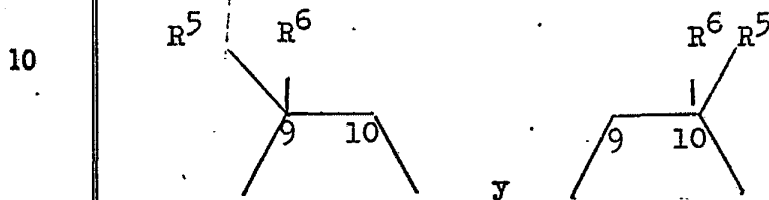
15

El derivado 9-oxo o 10-oxo así formado puede aislarse, extra-
yendo simplemente la mezcla de reacción ácida o básica con
un disolvente orgánico inmiscible con el agua, adecuado, tal
como éter dietílico, diclorometano, benceno, o similares.
La separación del disolvente orgánico proporciona entonces
20 el 9-oxo o 10-oxo-octahidrobenczo [b] ciclohepta [d] pi-
rano correspondiente, el cual puede purificarse adicional-
mente, si se desea, mediante métodos normales tales como
cristalización o cromatografía.

25

Los derivados 9-oxo y 10-oxo así formados, ade-
más de poseer actividad farmacológica útil, son intermedia-
rios valiosos y pueden hacerse reaccionar con un reactivo
de Grignard de alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, para pro-
ducir los 9-alquil-9-hidroxi y 10-alquil-10-hidroxi-octahi-
drobenzo [b] ciclohepta [d] piranos correspondientes de
30 esta invención.

1 Como se puntualizó previamente, los 9-oxo y 10-
oxo-octahidrobencocicloheptapiranos de esta invención, pue
den hacerse reaccionar con reactivos de Grignard de alquilo
de 1 a 4 átomos de carbono, para proporcionar los 9-alquil-
5 9-hidroxi o 10-alquil-10 hidroxi-octahidrobencociclohepta
hepta \square_b piranos correspondientes de esta invención. Di-
chos compuestos tienen la fórmula general anterior donde
 R^1 es hidroxilo y Z se selecciona de

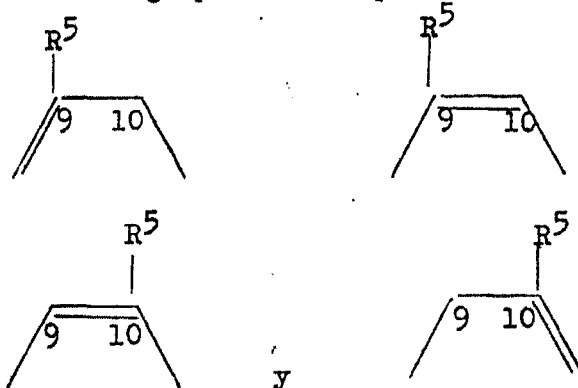


15 donde R^5 es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R^6 es hidro
xi. Los reactivos de Grignard comúnmente utilizados incluyen
bromuro de metilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, bromuro
de isobutilmagnesio y similares. La reacción se lleva a ca-
bo de conformidad con las condiciones de reacción de Grig-
nard normales. Por ejemplo, un derivado 9-oxo, tal como el
20 6a,11a-cis-1-hidroxi-3-n-octil-9-oxo-6,6a,7,8,9,10,11,11a-
octahidrobencociclohepta \square_b pirano, puede hacerse
reaccionar con un exceso de un reactivo de Grignard tal como
un exceso 2 molar de bromuro de n-propilmagnesio. La reacción
normalmente se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como
25 tetrahidrofurano o éter dietílico, generalmente a una tempe
ratura de aproximadamente 0 a 50°C., y rutinariamente se com
pleta después de aproximadamente diez a 20 horas. El produc
to puede aislarse lavando simplemente la mezcla de reacción
30 con un ácido acuoso, separando la capa orgánica, y evaporan

1 do después el disolvente de la reacción de la misma. El pro
ducto de dicha reacción, en el ejemplo, es 6a,11a-cis-1-hi
droxi-3-n-octil-9-hidroxi-9-n-propil-6,6a,7,8,9,10,11,11a-
5 octahidrobenczo [b] ciclohepta [d] pirano. Debe recono-
cerse que dicho producto es una mezcla de isómeros en la
posición 9, ya que en un caso, el grupo 9-hidroxi puede
orientarse por debajo del plano del anillo (esto es, α)
y el grupo 9-alquilo puede orientarse sobre el plano del
anillo (esto es, β), mientras que en otro caso, el grupo
10 9-hidroxi puede orientarse por arriba, y el grupo 9-alquilo
orientarse por abajo del plano del anillo.

Dichas mezclas pueden separarse mediante cromatografía si se desea, o pueden utilizarse como una mezcla de isómeros por una parte farmacológicamente y por otra como
15 intermediarios en la síntesis de otros compuestos de la invención.

Cualquiera de los 9-alquil-9-hidroxi y 10-alquil-10-hidroxi octahidrobenczocicloheptapiranos de esta invención,
20 pueden deshidratarse para proporcionar los 9-alquil y 10-alquil hexahidrobenczocicloheptapiranos de esta invención, los compuestos que tienen la fórmula general anterior, donde Z se selecciona del grupo formado por



1 donde R⁵ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5 La deshidratación de dichos derivados puede lograrse mediante reacción con un ácido tal como ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido para-toluensulfónico o ácido trifluoroacético, generalmente bajo condiciones esencialmente anhidras, ya que se está formando agua durante la reacción. La reacción preferiblemente se lleva a cabo en un disolvente que forma un azeotrópo con agua, permitien-
10 do por lo tanto que el agua se separe continuamente de la mezcla de reacción, mediante destilación del azeotrópo. Disolventes representativos adecuados incluyen benceno, tolueno y tetracloruro de carbono. La reacción típicamente se lleva a cabo en benceno, en un matraz equipado con una trampa de Dean Stark para la separación del agua. Otros mé-
15 todos disponibles para separar el agua que se forma como parte de la reacción, incluyen el empleo de tamices moleculares. La reacción de deshidratación generalmente se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40 a 110°C., donde el azeótropo hierve, y es substancialmente completa
20 en el transcurso de aproximadamente 1 a 10 horas. El producto se aísla fácilmente separando cualquier ácido en exceso de la mezcla de reacción, por ejemplo lavando la mezcla con una base acuosa, separando la capa orgánica y evaporan-
25 do entonces el disolvente de reacción. La purificación ulterior puede lograrse si se desea, mediante métodos rutinarios, tales como cromatografía.

30 Los hexahidrobencocicloheptapiranos de esta invención, son agentes farmacológicos potentes, y también sirven como intermediarios en la síntesis de los octahidrobencocicloheptapiranos de esta invención. Por ejemplo, la hidroge

1 nación catalítica de un compuesto tal como (+) -6a,11a-trans-
1-hidroxi-3-(1,2-dimetilheptil)-6,6-dimetil-9-isopropil-6,
6a,7,8,11,11a-hexahidrobenczo \square^b ciclohepta \square^d pirano
5 mediante reacción con hidrógeno en presencia de un catali-
zador tal como paladio sobre carbón al 5 por ciento, efec-
túa la hidrogenación del doble enlace $\Delta_{9,10}$ para proporcio-
nar (+) -6a,11a-trans-1-hidroxi-3-(1,2dimetilheptil)-6,6-
dimetil-9-isopropil-6,6a,7,8,9,10,11,11a, octahidrobenczo
10 \square^b ciclohepta \square^d pirano. Esta reducción puede también
llevarse a cabo con la ayuda de catalizadores de hidrogena-
ción incluyendo platino, y con agentes de reducción incluyen-
do compuestos organometálicos e hidruros de metal tales co-
mo borohidruro de sodio, diborano, diisoamilborano, hidru-
ro de litio-aluminio y trimetoxihidruro de litio aluminio.

15 Se notará que todas las reacciones sintéticas
anteriormente descritas se lleva a cabo sobre compuestos
que tienen un grupo 1-hidroxi, esto es, R^1 en la fórmula ge-
neral anterior es hidrógeno. Cualquiera de los compuestos
1-hidroxi hasta ahora descritos puede convertirse a los de-
20 rivados 1-alcanciloxi, donde R^1 es alcanofilo de 1 a 4 áto-
mos de carbono, mediante reacción con un agente de acila-
ción.

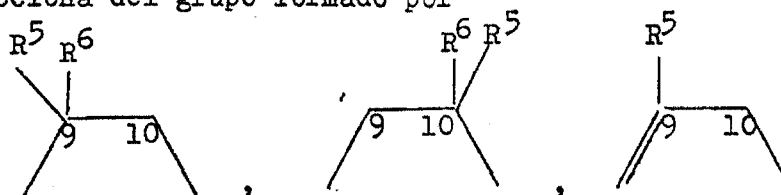
25 La siguiente lista de compuestos representativos
ilustra el alcance de los benzocicloheptapiranos contempla-
dos por esta invención. La lista de ninguna manera incluye
los diversos compuestos comprendidos, sino que es una mera
representación.

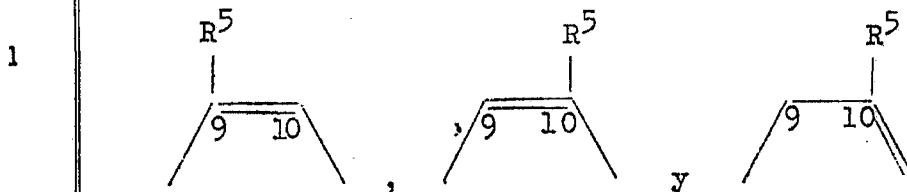
30 (+) -6a,11a-trans-1-hidroxi-3-n-hexil-9-oxo-10-
etoxicarbonil-6,6a,7,8,9,10,11,11a-octahidrobenczo \square^b ci-

- 1 clohepta[d] pirano;
(+) -6a,11a-cis-1-hidroxi-3-(1,2,3-trimetilhexil)-
6,6-dimetil-9-metoxicarbonil-10-oxo-6,6a,7,8,9,10,11,11a-oc-
tahidrobenzo [b] ciclohepta [d] pirano;
- 5 (-) -6a,11a-trans-1-hidroxi-3-(1-metil-2-hepte-
nil)-9-isobutoxicarbonil-10-oxo-6,6a,7,8,9,10,11,11a-octahi-
drobenzo [b] ciclohepta[d] pirano;
(+) -6a,11a-trans-1-acetoxi-3-(1,2-dimetiloctil)-
6,6-dimetil-9-oxo-6,6a,7,8,9,10,11,11a-octahidrobenzo [b]
- 10 ciclohepta-[d] pirano;
(+) -6a, 11a-cis-1-formiloxi-3-(2-hexenil)-10-oxo-
6,6a,7,8,9,10,11,11a-octahidrobenzo [b] ciclohepta [d]
pirano;
(+) -6a,11a-cis-1-hidroxi-3-n-octil-6,6-dimetil-
9-etil-hidroxi-6,6a,7,8,9,10,11,11a-octahidrobenzo [b]
- 15 ciclohepta [d] pirano;
(+) -6a,11a,trans-1-isobutiroxi-3-n-heptil-10alfa-
hidroxi-10beta-metil-6,6a,7,8,9,10,11,11a-octahidrobenzo
[b] ciclohepta-[d] pirano;
- 20 (+) -6a,11a-cis-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-
9-etil-6,6a,7,10,11,11a-hexahidrobenzo [b] ciclohepta
[d] pirano;
(-) -6a,11a-trans-1-hidroxi-3-(1,2-dimetil-1-he-
xenil) -6,6-dimetil-9-n-propil-6,6a,7,8,11,11a-hexahidroben-
- 25 zo [b] ciclohepta [d] pirano;
(-) -6a,11a-trans-1-acetoxi-3-(1-etil-2-metilhe-
xil)-6,6-dimetil-10-isopropil-6,6a,7,8,11,11a-hexahidroben-
zo [b] ciclohepta [d] pirano;
- 30 (+) -6a,11a-cis-1-propionoxi-3-n-pentil-6,6,10-
trimetil-6,6a,7,8,9,11a-hexahidrobenzo [b] ciclohepta [d]
pirano;

1 (+) -6a, 11a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilooctil)-6,6-dime-
til-9-etil-6,6a,7,8,11,11a-hexahidrobenczo [b] ciclohepta
[d] pirano.

5 Todos los compuestos proporcionados por esta in-
vención, son compuestos químicos nuevos, que tienen una va-
riedad de actividades farmacológicas útiles y, consecuentemente,
son útiles para tratar alteraciones que se presentan
comúnmente en los seres humanos. Una modalidad adicional de
10 esta invención incluye formulaciones farmacéuticas que con-
tienen por lo menos uno de los compuestos de esta invención,
en asociación con uno o más diluyentes, portadores o excipien-
tes farmacéuticamente aceptables para las mismas. Si se de-
sea, puede incorporarse uno o más de otros medicamentos far-
macológicamente activos en la formulación que contiene un
15 compuesto de esta invención. Las formulaciones proporciona-
das por esta invención, pueden administrarse a mamíferos,
especialmente a seres humanos, para el tratamiento o para el
control de la ansiedad, la depresión, el glaucoma y el dolor.
Una formulación particularmente preferida de esta invención
20 es aquella útil en el tratamiento de hipertensión y, de es-
ta manera, comprende una dosis hipotensoramente efectiva,
de un compuesto que tiene la fórmula anterior, en asociación
con un portador para la misma. Las formulaciones especialmen-
te preferidas útiles en el tratamiento de la hipertensión,
25 comprenden un compuesto que tiene la fórmula anterior, don-
de R^1 es hidrógeno, R^2 es alquilo, R^3 es metilo, y Z se se-
lecciona del grupo formado por





donde R⁵ es metilo y R⁶ es hidrógeno o hidroxilo, en asociación con un portador adecuado para el mismo.

10 Las formulaciones contempladas por esta invención pueden tomar una forma que es fácilmente conductora a la ruta de administración particular deseada en cada caso particular. Para administración oral, que es la preferida de conformidad con esta invención, se mezcla un compuesto de esta invención con portadores o diluyentes tales como dextrosa, lactosa, manitol, silicato de calcio, almidón de patata, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, benzoato de potasio y excipientes relacionados. Dichas formulaciones pueden moldearse en tabletas o alojarse en cápsulas de gelatina. Las mezclas pueden disolverse alternativamente en líquidos tales como una solución acuosa de glucosa al 10%, solución salina isotónica, agua estéril o similares y administrarse intravenosa o mediante inyección. Dichas soluciones, si se desea, pueden liofilizarse y almacenarse en una ampolla estéril, lista para reconstituirse mediante la adición de agua para inyectarse intramuscularmente.

25 Una formulación particularmente preferida, útil para el tratamiento de la hipertensión en seres humanos, comprende un compuesto tal como (+) -6a,11a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6,9-trimetil-6-6a,7,10,11,11a-hexahidrobenczo [b] ciclohepta [d] pirano o (+) -6a, 11a-trans-

30

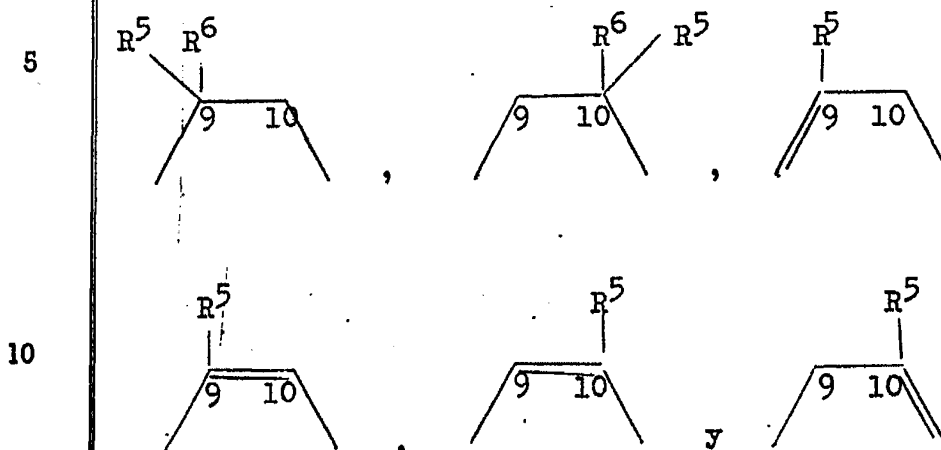
1 1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6,9-trimetil-6,6a,7,8,11,
lla-hexahidrobenczo $\left[\text{b} \right]$ ciclohepta $\left[\text{d} \right]$ pirano, o una
mezcla de dichos isómeros, en una cantidad de aproximadamen
te 100 mcg. a 250 mcg. en combinación con un portador tal
5 como sacarosa o almidón, en la cantidad de aproximadamente
300 a 500 mg. Dicha formulación puede moldearse en tabletas
y administrarse a un sujeto que sufre de alta presión sangui
nea, al régimen de aproximadamente 1 a 4 tabletas por día
o como sea necesario para el paciente particular.

10 Según se puntualizó ya, los compuestos de esta
invención, tienen una variedad de utilidades farmacológicas.
La mayoría de los compuestos han demostrado actividad en las
pruebas normales ideadas para mostrar actividad analgésica,
antidepresiva y contra la ansiedad, así como también activi
15 dad hipotensora. Los compuestos más potentes proporcionados
en la presente parecen ser los hexahidro y octahidrobencoci
cloheptapiranos de la fórmula general anterior, donde R^5 es
alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y R^6 es hidrógeno o hi
droxi. Son compuestos especialmente preferidos los 9-alquil
20 y los 10-alquil-hexahidrobencocicloheptapiranos, particular
mente aquellos en donde el grupo 9-alquilo o 10-alquilo es
metilo. Incluso cuando dichos compuestos se prefieren debi
do a sus propiedades biológicas, todos los compuestos pro
porcionados en la presente son biológicamente útiles. Por
25 ejemplo, el (+) -6a,11a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilhep
til) 6,6-dimetil-9-etoxicarbonil-10-oxo-6,6a,7,8,9,10,11,
lla-octahidrobenczo $\left[\text{b} \right]$ ciclohepta $\left[\text{d} \right]$ pirano tuvo una do
sis efectiva mínima (DEM) de únicamente 2,5 mg/kg. oralmen
te, cuando se analizó en el análisis de actividad de ratón
30

1 normal. Similarmente, cuando se probó el (+) -6a,11a-trans-
1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6-dimetil-9-oxo-6,6a,7,8,9,
5 10,11,11a-octahidrobenczo [b] ciclohepta [d] pirano en el
análisis de la rata de lesión septal, se demostró una DEM
de 5,0 mg/kg. oral. Cuando se probó en cuanto a su capaci-
dad para reducir la presión sanguínea de conejos, el (+) -
6a,11a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6,10 β -trime-
10 til-10 α -hidroxi-6,6a,7,8,9,10,11,11a-octahidrobenczo [b]
ciclohepta [d] pirano tuvo una DEM de 16 mcg/kg. intrave-
nosamente, mientras que una mezcla de (+) -6a,11a-trans-1-
hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6,9-trimetil-6,6a,7,10,11,
11a-hexahidrobenczo [b] ciclohepta [d] pirano y el deri-
vado de 6,6a,7,8,11,11a-hexahidro tuvo una DEM de únicamen-
te 2 mcg/kg. cuando se administró intravenosamente.

15 Como puede verse fácilmente de la discusión an-
terior de la actividad biológica, los compuestos de esta in-
vención son útiles en el tratamiendo de la hipertensión, la
ansiedad, la depresión, el dolor, el glaucoma y enfermeda-
des relacionadas. Los compuestos de esta manera pueden uti-
20 lizarse para tratar animales y seres humanos que sufren
igualmente de uno o más de dichos estados. Una modalidad
adicional de esta invención es un método para tratar la hi-
pertensión en mamíferos, que comprende tratar una dosis hi-
potensora de un compuesto hipotensoramente activo de esta
25 invención, a un sujeto que sufre de hipertensión y que ne-
cesita de tratamiento, o a un sujeto que se sospecha que de-
sarrolla hipertensión, y que necesita de un tratamiento pro-
filáctico. Un método especialmente preferido para tratar la
30 hipertensión, de conformidad con esta invención, comprende

1 administrar un compuesto de esta invención, que tiene la
fórmula general anterior, donde R^1 es hidrógeno, R^2 es al-
quilo, R^3 es metilo y Z se selecciona del grupo formado por



donde R^5 es metilo y R^6 es hidrógeno o hidroxilo.

15 Los derivados de benzocicloheptapirano hipoten-
soramente activos de esta invención, pueden administrarse
por cualquiera de un número de rutas, incluyendo las rutas
oral, subcutánea, intramuscular e intravenosa. Las dosis tí-
picas útiles para el tratamiento de seres humanos, variarán
20 por supuesto dependiendo del estado de hipertensión parti-
cular que se está tratando, pero típicamente variarán de
aproximadamente 0,1 a 10mcg/kg. de peso del cuerpo del suje-
to. Las dosis diarias comúnmente utilizadas cuando se trata
la hipertensión, por ejemplo variarán de aproximadamente 1
25 a 500 mcg/kg. para un paciente que pesa de aproximadamente
50 a 75 Kg. Una dosis comúnmente utilizada estará en la
cantidad de aproximadamente 50mcg. a 100mcg.

30 La preparación de los compuestos de benzociclohe-
papi ranos comprendidos por esta invención, se describen más
completamente en los siguientes ejemplos. Se entiende, por
supuesto, sin embargo, que los ejemplos son ilustrativos

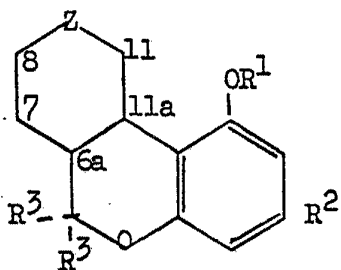
1 de los compuestos abarcados por la invención y de los métodos comúnmente empleados en su preparación, y no deben considerarse limitando la invención a ninguno de los métodos o compuestos particulares específicamente descritos.

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

REIVINDICACIONES

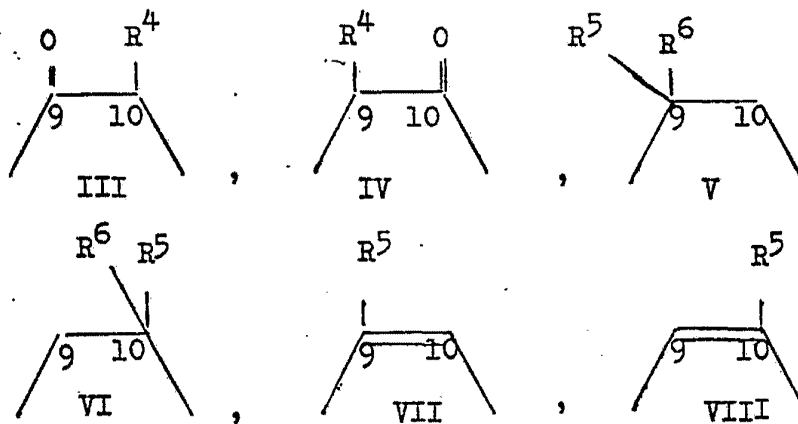
1.- Un procedimiento para preparar octahidro y hexahidro [b] ciclohepta [d] piranos de fórmula

10

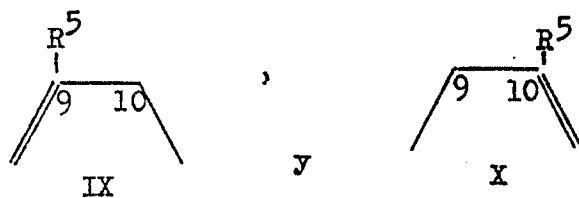


en donde R¹ es hidrógeno o alcanoilo de 1 a 4 átomos de carbono; R² es alquilo de 5 a 10 átomos de carbono o alquenoilo de 5 a 10 átomos de carbono; R³ es hidrógeno o metilo; y Z se selecciona del grupo que consiste de

20



30

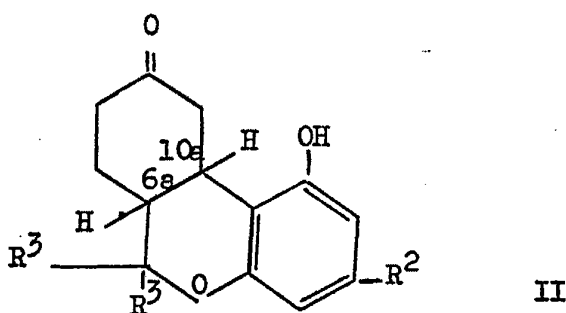


5

R^4 es hidrógeno o alcóxicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono;
 R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y R^6
es hidrógeno o hidroxilo, cuyo procedimiento comprende:

10

a) hacer reaccionar hexahidrodibenzo [b,d] pi-
ran-9-ona



20

en donde R^2 y R^3 son como se definió antes con un éster al-
quílico de 1 a 4 átomos de carbono del ácido diazoacético,
en presencia de trifluoruro de boro o una sal de tetrafluor-
borato de trialquiloxonio, para preparar un compuesto de
fórmula I donde Z es la fórmula III o IV, donde R^4 es alco-
xicarbonilo de 1 a 4 átomos de carbono;

25

b) si se desea, hacer reaccionar el producto ob-
tenido en la etapa anterior en condiciones de hidrólisis pa-
ra preparar un compuesto de fórmula (I) donde Z es la fór-
mula III o IV, donde R^4 es hidrógeno;

30

c) si se desea, hacer reaccionar el producto ob-
tenido en la etapa anterior con un bromuro de alquilmagne-
sio de 1 a 4 átomos de carbono para preparar un compuesto de

1 fórmula I donde Z es la fórmula V ó VI, donde R⁵ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y R⁶ es hidroxí;

5 d) si se desea, hacer reaccionar el producto obtenido en la etapa anterior con un agente deshidratante para preparar un compuesto de fórmula I, donde Z es la fórmula VII, VIII, IX ó X, donde R⁵ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; y

10 e) si se desea, someter a reacción de reducción el producto obtenido en la etapa anterior por medio de un agente reductor o catalíticamente, para producir un compuesto de fórmula I donde Z es la fórmula V ó VI donde R⁶ es hidrógeno y R⁵ es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

15 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es (+) -6a,11a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6,9-trimetil-6,6a,7,10,11,11a-hexahidrobenczo [b] ciclohepta [d] -pirano.

20 3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el producto obtenido es (+) -6a,11a-trans-1-hidroxi-3-(1,1-dimetilheptil)-6,6,9-trimetil-6,6a,7,8,11,11a-hexahidrobenczo [b] ciclohepta [d] pirano.

25 4.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la patente de invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR OCTAHIDRO Y HEXAHIDRO [b] CICLOHEPTA [d] PIRANOS.

30

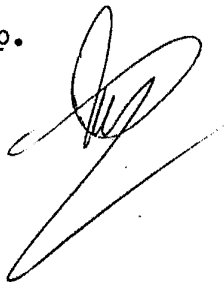
1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva, que consta de veintinueve
páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 8 de marzo de 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.P.



10

15

20

25

30