



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

195337

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 06 07 77

(21) (PV 4519-77)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 10 11 76  
(740507) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 28 04 79

(45) Vydáno 15 11 82

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>

C 07 D 311/80

A 61 K 31/35

(72)

Autor vynálezu

ARCHER ROBERT ALLEN a

DAY WILLIAM ALLEN, INDIANAPOLIS (Sp. st. a)

(73)

Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS (Sp. st. a.)

(54) Způsob stereoselektivní výroby opticky aktivních 6a,10a,-trans-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,7,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onů

1

Vynález se týká nového způsobu vyznačujícího se reakcí 5-substituovaného resorcinołu s opticky aktivním apoverbenonem v přítomnosti chloridu hlinitého, za vzniku opticky aktivního 6a,10a-trans-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu.

Přípravu 1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onů, prvně popsali Fahrenholtz, Lurie a Kierstead v J. Am. Chem. Soc., **88**, 2079 (1966) a **89**, 5934 (1967). Popisovaná syntéza vede převážně k dl-6a,10a-trans-derivátu a izoluje se při ní jen malé množství odpovídajícího dl-6a,10a-cis-isomeru. Tyto sloučeniny se podle Fahrenholtze používají pouze jako meziprodukty a není jim připisována žádná farmakologická aktivita. V poslední době bylo však zjištěno, že zmíněné hexahydrodibenzopyranony mají řadu užitečných biologických vlastností a že jsou užitečné k léčbě různých chorobných stavů u savců. Americké patentové spisy číslo 3 953 603, 3 944 673 a 3 928 598 popisují použití hexahydrodibenzopyranonů k léčbě úzkostných stavů, depresí a jako analgetik. V centru pozornosti stojí dl-6a,10a-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]py-

2

ran-9-on, což je zvláště, účinné léčivo, známé obecně pod názvem Nabilon.

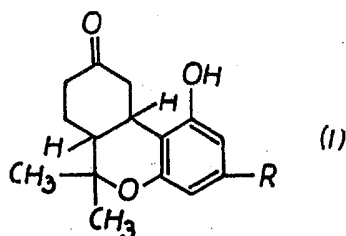
Nyní bylo zjištěno, že určité dl-6a,10a-trans-hexahydrodibenzopyranony jsou farmakologicky účinnější než odpovídající dl-6a,10a,-cis-isomery. Další štěpení těchto dl-trans-racemátů vedlo k objevu, že prakticky všechna biologická účinnost, kterou vykazují dl-trans-hexahydrodibenzopyranony, je způsobována opticky aktivními isomery, v nichž oba vodíkové atomy v polohách 6a a 10a mají absolutní konfiguraci R. Opticky aktivní trans-isomery, v nichž oba vodíkové atomy v polohách 6a, 10a mají absolutní konfiguraci S, jsou zvláště cenné jako meziprodukty pro přípravu sloučenin vykazujících užitečnou účinnost na centrální nervový systém. Je tedy žádoucí mít k dispozici stereoselektivní syntézu těchto opticky aktivních trans-hexahydrodibenzopyranonů.

Opticky aktivní isomery popisované vynálezem jsou označovány za použití Cahn-Ingold-Prelogovy konvence, což je jednoznačná metoda popisu konfigurace na asymetrických uhlíkových atomech, nepřipouštějící žádný jiný výklad. Tato konvence je již dlouhou dobu známa z literatury [viz například Cahn, Ingold a Prelog, Angew. Chem. Intern.

Ed. Engl. **5**, 385—415 (1966), *Experientia* **12**, 81 (1956), *J. Chem. Educ.* **41**, 116 (1964)].

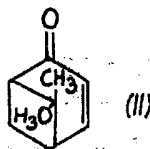
Stereospecifickou syntézu vedoucí k (—)- $\Delta^1$ -tetrahydrocannabinoliu popsali Mechoulam, Braun a Gaoni v *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 4552 (1967). Při tomto postupu se vychází z opticky aktivního (—)-verbenolu, který se kondenzuje s 5-substituovaným resorcinolem. Tuto metodu nelze aplikovat na syntézu derivátů hexahydrodibenzopyranonu, protože tyto sloučeniny obsahují 9-ketoskupinu na rozdíl od látek figurujících při postupu, který popsal Mechoulam, které obsahují methylový substituent.

Předmětem vynálezu je stereoselektivní způsob výroby opticky aktivních 6a,10a-trans-1-hydroxy-3-subst.,-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo-[b,d]pyran-9-onů obecného vzorce I,

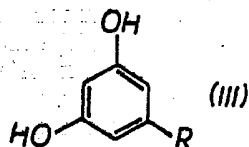


ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se optický isomer apoverbenonu vzorce II



nechá reagovat s 5-substituovaným resorcinolem obecného vzorce III,



ve kterém

R má shora uvedený význam, v přítomnosti chloridu hlinitého v nereaktivním organickém rozpouštědle, při teplotě od  $-20$  do  $50^\circ\text{C}$ .

Při práci způsobem podle vynálezu se jako rozpouštědla s výhodou používají halogenované uhlovodíky.

V souhlase se způsobem vynálezu se reakcí 5-substituovaného resorcinolu s (+)-apoverbenonem získá 6a,10a-trans-hexahydrodibenzo[b,d]pyran-9-on odpovídající obecnému vzorci I, v němž oba vodíkové atomy v polohách 6a, 10a mají absolutní konfi-

guraci R. Reakcí 5-substituovaného resorcinolu s (—)-apoverbenonem vznikne 6a,10a-trans-hexahydrodibenzo[b,d]pyran-9-on odpovídající obecnému vzorci I, v němž oba vodíkové atomy v polohách 6a, 10a mají absolutní konfiguraci S.

Alkylové skupiny s 5 až 10 atomy uhlíku zahrnují příslušné alkylové skupiny jak s přímým, tak i s rozvětveným řetězcem a jako příklady těchto zbytků je možno uvést skupinu n-pentylovou, n-hexylovou, n-heptylovou, n-decylovou, 1-methylpentylovou, 1,1-dimethylhexylovou, 2-ethylheptylovou, 1,2,3-trimethylhexylovou, 1,2-diethylbutylovou, isooktylovou, 1-methylnonylovou a 3-isopropylhexylovou.

V souhlase se způsobem podle vynálezu se tedy opticky aktivní apoverbenon vzorce II nechá reagovat s 5-substituovaným resorcinolem obecného vzorce III. Jako příklady 5-substituovaných resorcinolů obecného vzorce III, které se obvykle připravují postupem, který popsali Adams a spol., v *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 664 (1948), se uvádějí

5-n-pentylresorcinol,  
5-n-oktylresorcinol,  
5-(1,2-dimethylheptyl)resorcinol,  
5-(1-propylbutyl)resorcinol.

Jak již bylo uvedeno výše, používají se jako výchozí materiály při práci způsobem podle vynálezu (+)- a (—)-apoverbenon, které lze připravit podle metody, kterou popsali Grimshaw a spol. v *J. Chem. Soc. Perkin I*, 50 (1972). Podle této metody se snadno dostupný (+)- nebo (—)- $\beta$ -pinen bromuje za vzniku bromnopinonu, který po dehydrobromaci poskytne opticky aktivní apoverbenon vzorce II.

Jak (+)-apoverbenon, tak i (—)-apoverbenon a 5-substituovaný resorcinol se obecně používají cca v ekvimolárních množstvích, i když, je-li to žádoucí, lze použít i nadbytku kterékoli v reakčních složek. Reakce se provádí v přítomnosti zhruba ekvimolárního množství chloridu hlinitého a s výhodou se uskutečňuje v přítomnosti nereaktivního organického rozpouštědla. Typickými, obvykle používanými rozpouštědly jsou halogenované uhlovodíky, jako dichlormethan, chloroform, 1,1-dichlorethan, 1,2-dichlorethan, brommethan, 1,2-dibromethan, 1-brom-2-chlorethan, 1-brompropan, 1,1-dibromethan, 2-chlorpropan, 1-jodpropan, 1-brom-2-chlorethan, chlorbenzen, brombenzen a 1,2-dichlorbenzen, a aromatická rozpouštědla, jako benzen, nitrobenzen, toluen a xylén. I když charakter rozpouštědla používaného při reakci nehraje rozhodující úlohu, jsou nicméně výhodnými rozpouštědly halogenované uhlovodíky, jako dichlorethan, dichlormethan, bromethan a 1,2-dibromethan.

Reakce podle vynálezu se obvykle provádí při teplotě od  $-20$  do  $50^\circ\text{C}$ , s výhodou od  $-10$  do  $30^\circ\text{C}$ . Při použití těchto teplot je

reakce normálně prakticky úplně ukončena za 24 až 120 hodin, je-li to však žádoucí, lze pracovat i delší dobu. V souhlase s nejtýpčtějším provedením je reakce ukončena za 48 až 96 hodin.

Produkt resultující při práci způsobem podle vynálezu, jímž je opticky aktivní 6a,10a-trans-1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on, je možno snadno izolovat jednoduchým zředěním reakční směsi vodou nebo ledem a extrakcí produktu nerozpustného ve vodě z této směsi vhodným organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou, jako benzenem, diethyletherem nebo chloroformem. Organickou vrstvu je možno promýt vodou a popřípadě vodnou bází, a odpařením rozpouštědla z ní získat žádaný produkt, který je pak možno, je-li to žádoucí, dále čistit obvyklým způsobem, včetně chromatografie a krystalizace.

6aR,10aR-hexahydrodibenzopyranonové sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné jako analgetika, antidepresiva a činidla proti úzkostným stavům. Užitečná aktivita těchto sloučenin byla prokázána řadou standardních laboratorních testů, jaké jsou popsány v amerických patentových spisech č. 3 928 598, 3 944 673 a 3 953 603. Farmakologicky účinné hexahydrodibenzopyranony připravené způsobem podle vynálezu se na lékové formy upravují obdobně, jako je popsáno ve shora uvedených amerických patentových spisech.

Tak například 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6aR,7,8,10,10aR,hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on je možno mísit s typickými farmaceutickými upotřebitelnými nosiči, ředidly, a pomocnými látkami, jako jsou škroby, sacharóza, polyvinylpyrrolidon apod. Připravené směsi je možno lisováním upravovat na tablety nebo jimi lze plnit kapsle k běžné orální aplikaci. Při aplikaci v humánní medicíně se může dávkování účinné látky pohybovat zhruba od 0,1 do 100 mg na jednoho pacienta.

Trans-hexahydrodibenzopyranony, v nichž oba vodíkové atomy v polohách 6a a 10a mají absolutní konfiguraci S, je možno redukovat na 9-ketoskupině za vzniku odpovídajících trans-hexahydrodibenzopyranolů. Posledně zmíněné sloučeniny jsou užitečné v důsledku svého účinku na centrální nervový systém teplokrevných živočichů. Tak například redukcí 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6aS,7,8,10,10aS-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu se získá 3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6aS,7,8,10aS-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-1,9-diol, který je z farmakologického hlediska zvlášť důležitou látkou v důsledku své hypotenzivní účinnosti.

Způsob výroby opticky aktivních 1-hydroxy-3-subst.-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onů

podle vynálezu ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

#### Příklad 1

1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6aR,7,8,10,10aR-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

Roztok 1,6 g (+)-apoverbenonu v 50 ml dichlormethanu, obsahující 2,8 g 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolu, se v chladicí lázni tvořené ledem ochladí na 0°C a za míchání se k němu v jediné dávce přidá 1,6 g chloridu hlinitého. Reakční směs se nechá ohřát zhruba na 25°C a při této teplotě se 72 hodiny míchá, pak se vylije na 50 g ledu a vodná směs se několikrát extrahuje diethyletherem. Etherické extrakty se spojí, promyjí se 2 N roztokem kyseliny chlorovodíkové a vodou, a nakonec ještě 5% vodným roztokem kyselého uhlíčitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, vysuší se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 4,5 g titulózní sloučeniny ve formě surového oleje, který se podrobí chromatografii na sloupci silikagelu (Woelm, aktivita II) za použití benzenu jako elučního činidla. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují žádaný produkt, se spojí a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá 720 mg 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6aR,7,8,10,10aR-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu  $[\alpha]_D^{20} = -40,2^\circ$  ( $c = 1$  v chloroformu). Hmotové spektrum: m/e pro  $C_{24}H_{36}O_3$

vypočteno: 372,2664  
nalezeno: 372 2663

#### Příklad 2

1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6aS,7,8,10,10aS-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

Za použití postupu popsaného v příkladu 1 se reakcí (—)-apoverbenonu s 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolem v přítomnosti chloridu hlinitého získá 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6aS,7,8,10,10aS-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on.

#### Příklad 3

1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6aR,7,8,10,10aR-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

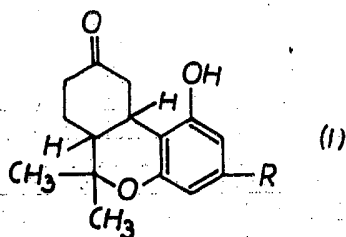
10,2 g (+)-apoverbenonu a 18 g 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinolu se rozpustí ve 250 ml dichlormethanu a k roztoku se za míchání přidá 10 g chloridu hlinitého. Reakční směs se 72 hodiny míchá při teplotě

místnosti, načež se k izolaci produktu podrobí chromatografii na sloupci silikagelu za použití chloroformu obsahujícího 1 % methanolu jako elučního činidla. Frakce obsahující produkt se spojí a po odpaření k suchu se z nich získá 9,5 g 1-hydroxy-3-(1,1-

-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10aR-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onu, který podle analýzy optických vlastností je identický s produktem připraveným podle příkladu 1.

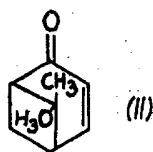
# PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob stereoselektivní výroby opticky aktivních 6a,10a-trans-1-hydroxy-3-subst.,-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onů obecného vzorce I,

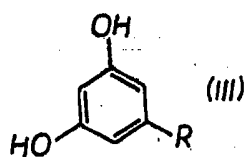


ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 5 až 10 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se optický isomer apoverbenonu vzorce II



nechá reagovat s 5-substituovaným resorcinolem obecného vzorce III,



ve kterém

R má shora uvedený význam, v přítomnosti chloridu hlinitého v nereaktivním organickém rozpouštědle, zejména v halogenovaném uhlovodíku, při teplotě od -20 do 50 st. Celsia.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od -10 do 30 °C.

3. Způsob podle bodů 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se (+)-apoverbenon nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III.

4. Způsob podle bodů 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se (-)-apoverbenon nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III.

5. Způsob podle některého z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce II nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, ve kterém R znamená 1,1-dimethylheptylovou skupinu.

6. Způsob podle bodu 5, vyznačující se tím, že se (+)-apoverbenon nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se jako organického rozpouštědla použije dichlormethanu.

8. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od 0 °C do teploty místnosti.

9. Způsob podle bodu 7, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě místnosti.