

(19) DANMARK



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **146852 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 3015/77

(51) Int.Cl.³: C 07 D 311/80

(22) Indleveringsdag: 05 jul 1977

(41) Alm. tilgængelig: 11 maj 1978

(44) Fremlagt: 23 jan 1984

(86) International ansøgning nr.: --

(30) Prioritet: 10 nov 1976 US 740507

(71) Ansøger: **ELI *LILLY AND COMPANY; Indianapolis, US.**

(72) Opfinder: **Robert Allen *Archer; US, William Allen *Day; US.**

(74) Fuldmægtig: **Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard**

(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive
3-substituerede 6a,10a-trans-1-hydroxy-6,6-di-
methyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-diben-
zo(b,d)pyran-9-oner**

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde, ved hvilken en 5-substitueret resorcinol omsættes med optisk aktiv apoverbenon i nærværelse af aluminiumchlorid til opnåelse af optisk aktive 3-substituerede 6a,10a-trans-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-oner, som er i sig selv kendte forbindelser.

Fremstillingen af 3-substituerede 1-hydroxy-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-oner blev første gang rapporteret af Fahrenholtz, Lurie og Kierstead, J.Am.Chem.Soc., 88, 2079 (1966); 89, 5934 (1967).

DK 146852 B

Den rapporterede fremstillingsproces er en kompliceret proces bestående af adskillige trin: En 5-alkylresorcinol omsættes med diethyl- α -acetylglutarat under dannelse af et ethyl-4-methyl-5-hydroxy-7-alkylcoumarin-3-propionat. Ved at cyclisere denne lacton-ester med et metalhydrid opnås en tricyclisk ketolacton. Beskyttelse af 9-ketogruppen ved ketaldannelse efterfulgt af en behandling af ketalen med et Grignard-reagens, en cyclisering og en fjernelse af ketalgruppen giver en 1-hydroxy-3-alkyl-6,6-dimethyl-6,6a,7,8-tetrahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on. Når $\Delta^{10(10a)}$ -dobbelbindingen reduceres ved hjælp af lithium i flydende ammoniak ved -78°C , opnås fortrinsvis transketonen og kun ubetydelige mængder af 6a,10a-cis-isomeren, som kan isoleres. Forbindelserne blev af Fahrenholtz kun anvendt som mellemprodukter, og ingen farmakologisk virkning blev knyttet til disse forbindelser. For nylig har det vist sig, at sådanne hexahydrodibenzopyranoner har en lang række nyttige biologiske egenskaber, og som følge deraf er de værdifulde ved behandling af forskellige sygdomme. I U.S.A. patenterne nr. 3 953 603, nr. 3 944 673 og nr. 3 928 598 er beskrevet anvendelsen af sådanne hexahydrodibenzopyranoner ved behandling af angst og depression og til opnåelse af analgesia. Særlig opmærksomhed må henledes på forbindelsen dl-6a,10a-trans-1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on, der er en særlig kraftig forbindelse, og som benævnes nabilon.

Det har overraskende vist sig, at sådanne dl-6a,10a-trans-hexahydrodibenzopyranoner er langt mere aktive farmakologiske midler end de tilsvarende dl-6a,10a-cis-isomere.

En yderligere adskillelse af sådanne dl-trans-racemater har ført til den opdagelse, at i det væsentlige al den biologiske virkning, der udvises af en dl-trans-hexahydrodibenzopyranon, forefindes i den af de optisk aktive isomere, hvori 6a- og 10a-hydrogenatomerne begge har absolut R-konfiguration. De optisk aktive trans-isomere, hvori 6a- og 10a-hydrogenatomerne begge har absolut S-konfiguration, er særlig nyttige som mellemprodukter ved syntese af forbindelser, der udviser en værdifuld virkning på centralnervesystemet. Det har nemlig vist sig, at visse modifikationer af C3-sidekæden (gruppen R i formel I) i forbindelserne med S-konfiguration medfører en væsentlig forøgelse af denne virkning. Det er derfor ønskværdigt at tilvejebringe en metode til stereoselektiv syntese af sådanne

optisk aktive trans-hexahydrodibenzopyranoner.

De optisk aktive isomere identificeres ifølge Cahn-Ingold-Prelog-konventionen, der er en uvildig metode til at beskrive konfigurationen af asymmetriske carbonatomer. Denne konvention har længe foreligget i litteraturen, se f.eks. Cahn, Ingold og Prelog, *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.* 5, 385-415 (1966); *Experientia* 12, 81 (1956); *J. Chem. Educ.* 41, 116 (1974).

En stereospecifik syntese, der fører til optisk aktiv (-)- Δ^1 -tetrahydrocannabinol er rapporteret af Mechoulam, Braun og Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 4552 (1967). En sådan syntese starter med optisk aktiv (-)-verbenol, der kondenserendes med en tilsvarende 5-substitueret resorcinol.

Optisk aktive dibenzopyraner har således tidligere været fremstillet, men der kendes ingen referencer, der beskriver den stereospecifikke syntese af en hexahydrodibenzo[b,d]pyran-9-on, og heller ingen referencer, der beskriver syntese af dibenzopyran-derivater ud fra optisk aktiv apoverbenon. R. Mechoulam beskriver i *Marijuana*, side 48-50 (1973) forskellige synteser af optisk aktive dibenzo[b,d]pyran-derivater, hvoraf nogle benytter en optisk aktiv verbenol som udgangsmateriale. USA patentskrifterne nr. 3 856 821 og 3 856 823 beskriver ligeledes fremstillingen af dibenzopyraner ud fra verbenoler. Alle de beskrevne processer fører imidlertid udelukkende til dibenzopyraner, som er substituerede i 9-stillingen med hydrogen eller lavere alkyl. Med den omhandlede fremgangsmåde tilvejebringes for første gang en metode, hvorved man i et enkelt trin stereospecifikt kan syntetisere en hexahydrodibenzopyran-9-on, og hvor man anvender apoverbenon eller en hermed beslægtet forbindelse som udgangsmateriale.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles som nævnt optisk aktive trans-hexahydrodibenzopyranoner, hvilke forbindelser har den i krav 1's indledning anførte almene formel I, og fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Fremgangsmåden udføres fortrinsvis under anvendelse af resorcinoler, hvori R er alkyl med 5-10 carbonatomer. Foretrukne ikke-reaktive organiske opløsningsmidler er halogenerede carbonhydrider.

Ved den omhandlede fremgangsmåde fører reaktionen mellem en 5-substitueret resorcinol og (+)-apoverbenon til en 6a,10a-trans-hexahydrodibenzo[b,d]pyran-9-on med formlen I, hvori 6a- og 10a-hydrogenatomerne begge har R-konfiguration. Reaktionen mellem en 5-substitueret resorcinol og (-)-apoverbenon giver en 6a,10a-trans-hexahydrodibenzo[b,d]pyran-9-on med formlen I, hvori 6a og 10a hydrogenatomerne begge har S-konfiguration.

Alkylgrupper med 5-10 carbonatomer omfatter både ligekædede og forgrenede alkylgrupper, såsom n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-decyl, 1-methylpentyl, 1,1-dimethylhexyl, 2-ethylheptyl, 1,2,3-trimethylhexyl, 1,2-diethylbutyl, isooctyl, 1-methylnonyl og 3-isopropylhexyl. Alkenylgrupper med 5-10 carbonatomer omfatter ligekædede og forgrenede alkenylgrupper, såsom 2-pentenyl, 4-hexenyl, 1,2-dimethyl-1-heptenyl, 2-isooctenyl, 3-ethyl-2-heptenyl og 1,1-dimethyl-2-heptenyl. Eksempler på cycloalkylgrupper med 5-8 carbonatomer er cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl og cyclooctyl, og typiske cycloalkenylgrupper med 5-8 carbonatomer er 1-cyclopentenyl, 2-cyclohexenyl, 4-cycloheptenyl og 1-cyclooctenyl.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen omsættes en optisk aktiv apoverbenon-forbindelse med formlen II med en 5-substitueret resorcinol med formlen III. Eksempler på 5-substituerede resorcinoler med formlen III, der bekvemt fremstilles ved fremgangsmåden beskrevet af Adams et al., J. Am. Chem. Soc. 70, 664 (1948), er 5-n-pentylresorcinol, 5-n-octylresorcinol, 5-(1,2-dimethylheptyl)-resorcinol, 5-(1-propylbutyl)resorcinol, 5-(2-methyl-2-hexenyl)-resorcinol, 5-(1,2-dimethyl-1-heptenyl)resorcinol, 5-(2-hexenyl)-resorcinol, 5-(1-ethyl-1-heptenyl)resorcinol, 5-(2-decenyl)-resorcinol, 5-cyclopentylresorcinol, 5-cycloheptylresorcinol, 5-cyclooctylresorcinol, 5-(1-cyclooctenyl)resorcinol, 5-(1-cycloheptenyl)resorcinol og 5-(2-cyclopentenyl)resorcinol.

Som anført ovenfor anvendes der ved den omhandlede fremgangsmåde udgangsmaterialerne (+)- og (-)-apoverbenon, der kan fremstilles ved metoden beskrevet af Grimshaw et al., J. Chem. Soc. Perkin I, 50, (1972), hvori let tilgængelig (+)- og (-)- β -pinen bromeres til dannelse af en bromnopinon, der ved dehydrobromering giver en optisk aktiv apoverbenon med formlen II.

Såvel (+)-apoverbenon eller (-)-apoverbenon som den 5-substituerede resorcinol anvendes generelt i ca. ækvimolære mængder, selv om et overskud af begge reaktanter om ønsket kan anvendes. Reaktionen udføres f.eks. i nærværelse af ca. en ækvimolær mængde aluminiumchlorid og udføres i øvrigt i nærværelse af et ikke-reaktivt organisk opløsningsmiddel. Typiske opløsningsmidler er halogenerede carbonhydrider, såsom dichlormethan, chloroform, 1,1-dichlorethan, 1,2-dichlorethan, brommethan, 1,2-dibromethan, 1-brom-2-chlorethan, 1-brompropan, 1,1-dibromethan, 2-chlorpropan, 1-iodpropan, chlorbenzen, brombenzen og 1,2-dichlorbenzen; og aromatiske opløsningsmidler, såsom benzen, nitrobenzen, toluen og xylene. Selv om det specielt anvendte opløsningsmiddel ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen ikke er kritisk, er de foretrukne opløsningsmidler halogenerede carbonhydrider, såsom dichlorethan, dichlormethan, bromethan og 1,2-dibromethan.

Reaktionen udføres typisk ved en temperatur fra -20 til +50°C og fortrinsvis ved en temperatur fra -10 til +30°C. Når processen udføres ved en sådan temperatur, er reaktionen sædvanligvis tilendebragt på 24-120 timer, selv om længere reaktionstider om ønsket kan anvendes. Reaktionen er for det meste tilendebragt i løbet af 48-96 timer.

Produktet fremstillet ved processen, en optisk aktiv 3-substitueret 6a,10a-trans-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on, kan let isoleres ved simpel fortynding af reaktionsblandingen med vand eller is og ekstraktion af det vanduopløslige produkt derfra med et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel, såsom benzen, diethylether eller chloroform. Den organiske fase kan om ønsket vaskes med en vandig syre og en vandig base på sædvanlig vis, og fjernelse af opløsningsmidlet derfra giver det ønskede produkt. Et sådant produkt kan om ønsket yderligere oprenses ved rutinemetoder omfattende chromatografi og krystallisation.

De omhandlede 6aR,10aR-hexahydrodibenzopyranon-forbindelser med formlen I er nyttige som analgetika, antidepressionsmidler og antiangstmidler. Forbindelserne har vist en sådan nyttig virkning ved en lang række standardlaboratorieforsøg, der er beskrevet i U.S.A. patenterne nr. 3 928 598, nr. 3 944 673 og nr. 3 953 603. De farmakologisk aktive hexahydrodibenzopyranoner fremstillet ved den om-

handlede fremgangsmåde formuleres på samme måde som beskrevet i førnævnte U.S.A. patenter. Som et eksempel kan 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6aR,7,8,10,10aR-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on blandes med typisk farmaceutisk acceptable bærestoffer, fortyndingsmidler og excipienser, såsom stivelse, saccharose og polyvinylpyrrolidon. Blandingen kan støbes til tabletter eller indkapsles til bekvem oral indgivelse. Til human behandling ligger dosismængden på 0,1-100 mg pr. patient.

Trans-hexahydrodibenzopyranonerne, hvori 6a- og 10a-hydrogenatomerne begge har S-konfiguration, kan reduceres ved 9-keton-stillingen til opnåelse af den tilsvarende trans-hexahydrodibenzopyranol. Sidstnævnte forbindelse er nyttig som følge af virkningen på centralnervesystemet i varmblodede pattedyr. Reduktion af den i eksempel 2 omtalte forbindelse 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6aS,7,8,10,10aS-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on giver 3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6aS,7,8,9,10,10aS-hexahydro-6H-dibenzo[b,d]pyran-1,9-diol, hvilken forbindelse er af særlig farmakologisk vigtighed på grund af den hypotensive virkning.

Følgende eksempler illustrerer nærmere fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af optisk aktive 3-substituerede 1-hydroxy-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-oner.

EKSEMPEL 1

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

En opløsning af 1,6 g (+)-apoverbenon i 50 ml dichlormethan indeholdende 2,8 g 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinol afkøledes til 0°C i et isbad og omrørtes medens 1,6 g aluminiumchlorid blev tilsat i en portion til reaktionsblandingen. Denne opvarmedes til 25°C og omrøringen fortsattes ved denne temperatur i 72 timer. Reaktionsblandingen blev udhældt i 50 g is og den vandige blanding ekstraheredes adskillige gange med diethylether. Etherextrakterne kombineredes, vaskedes med 2N saltsyre og herefter med vand, og endelig med 5% vandig natriumbicarbonatopløsning. Den organiske fase separeredes fra og tørredes, og opløsningsmidlet fjernedes ved

afdampning under reduceret tryk til opnåelse af 4,5 g af nævnte produkt som en rå olie. Den således dannede olie chromatograferedes over en kolonne indeholdende Woelm silicagel med aktivitet II, idet der elueredes med benzen. Fraktionerne, der ved tyndtlagschromatografi viste sig at indeholde den ønskede forbindelse, blev blandet, og opløsningsmidlet fjernedes til opnåelse af 720 mg 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6aR,7,8,10,10aR-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on.

$$[\alpha]_D^{20} = -40,2^\circ \quad (c = 1, \text{CHCl}_3)$$

m/e beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$, 372,2664; fundet 372,2663.

EKSEMPEL 2

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

Ved at følge fremgangsmåden beskrevet i eksempel 1 omsattes (-)-apoverbenon med 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinol i nærværelse af aluminiumchlorid til opnåelse af 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6aS,7,8,10,10aS-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on.

$$[\alpha]_D^{25} = 54,9^\circ \quad (c=1, \text{CHCl}_3)$$

^1H NMR (CDCl_3): 7,75 (s, 1H, udskiftes med D_2O), 6,34, 6,36 (2d, 2H, $J = 2$ Hz, H_2 og H_4), 4,15 (d, 1H, $J = 14,3$, 3 Hz, H_{10a}), 3,08-0,70 (32H), specielt 1,47, 1,13 (2s, 3H hver (a- og b- CH_3)), 1,21 (s, 6H, dobbelt CH_3) og 0,83 (t, 3H, $-\text{CH}_3$).

m/e beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$: 372,2664

fundet: 372,2663

EKSEMPEL 3

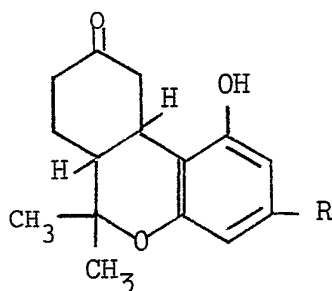
1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6aR,7,8,10,10aR-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on

10,2 g (+)-apoverbenon og 18 g 5-(1,1-dimethylheptyl)resorcinol opløstes i 250 ml dichlormethan, og opløsningen omrørtes, medens der tilsattes 10 g aluminiumchlorid. Blandingen omrørtes ved stuetemperatur i 72 timer. Herefter isoleredes produktet fra reaktionsblandingen ved chromatografi på en silicagel-kolonne, idet der

elueredes med chloroform indeholdende 1% methanol. Fraktionerne indeholdende produktet blev blandet og inddampedes til tørhed, til opnåelse af 9,5 g af 1-hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6aR,7,8,10,10aR-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on, der blev vist at være identisk med produktet i eksempel 1 ved optisk analyse.

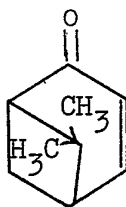
P a t e n t k r a v :

1. Fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktive 3-substituerede 6a,10a-trans-1-hydroxy-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-oner med den almene formel:



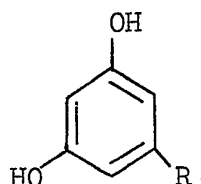
I

hvor R betegner alkyl med 5-10 carbonatomer, alkenyl med 5-10 carbonatomer, cycloalkyl med 5-8 carbonatomer eller cycloalkenyl med 5-8 carbonatomer, og hvori hydrogenatomerne i 6a- og 10a-stillingen er trans-stillede i forhold til hinanden, k e n d e - t e g n e t ved, at man omsætter en optisk isomer af apoverbenon med formlen:



II

med en 5-substitueret resorcinol med formlen



III

hvor R har samme betydning som defineret ovenfor, i nærværelse af aluminiumchlorid i et ikke-reaktivt organisk opløsningsmiddel.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R er alkyl med 5-10 carbonatomer.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det organiske opløsningsmiddel er et halogeneret carbonhydrid.
4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at temperaturen er mellem -20 og 50 °C.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at temperaturen er mellem -10 og 30 °C.
6. Fremgangsmåde ifølge ethvert af kravene 1 - 5, k e n d e t e g n e t ved, at R er 1,1-dimethylheptyl.
7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formel II er (+)-apoverbenon.
8. Fremgangsmåde ifølge krav 7, k e n d e t e g n e t ved, at det organiske opløsningsmiddel er dichlormethan.
9. Fremgangsmåde ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at temperaturen er mellem 0 °C og stuetemperatur.
10. Fremgangsmåde ifølge krav 8, k e n d e t e g n e t ved, at temperaturen er stuetemperatur.

Fremdragne publikationer:

US patent nr. 3856821, 3856823
R.Mechoulam: Marijuana, 48-50 (1973).