



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 31.10.74 (P. 193705)

Pierwszeństwo: 05.11.73 Stany Zjednoczone
Ameryki

Int. Cl.²
C07D 311/80

Zgłoszenie ogłoszono: 03.11.75

Opis patentowy opublikowano: 31.01.1980

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Eli Lilly and Company, Indianapolis (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych sześciowodorodwubenzo [b,d]piranonu-9

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych sześciowodorodwubenzo [b,d] piranonu-9, takich jak 1-alkanoiloksy-3-alkilo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo [b,d] piranony-9. Związki te są użyteczne jako leki psychotropowe, zwłaszcza przeciwlękowe i/lub antydepresyjne jak również uspokajające i/lub znieczulające.

Fahrenholtz, Lurie i Kierstead w J. Am. Chem. Soc., 88, 2079/1966, 89 5934/1967/ przedstawili syntezę stanowiących półprodukty 1-hydroksy-9-keto-3-alkilo-7,8,9,10-czterowodoro-6H-dwubenzo [b,d]-piranów, nazywanych 1-hydroksy-3-alkilo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]-piranony-9. Nie przedstawiono żadnego farmaceutycznego działania tych związków tylko ich zastosowanie jako półproduktów. Związki te można łatwo przekształcić w odpowiadające im pochodne 9-metylo-9-hydroksylowe, na drodze reakcji z metylowym odczynnikiem Grignarda. W wyniku odwodnienia produktu tej reakcji otrzymuje się bezpośrednio pochodną Δ^8 - lub Δ^9 -czterowodorokannabinolu, będącego aktywnym składnikiem haszyszu.

Aczkolwiek znana jest duża ilość alkilopodstawionych rezorcyn, które można stosować do syntezy pochodnych 3-alkilowych, to jednak Fahrenholtz i współpracownicy otrzymali tylko jedną pochodną 3-n-pentylową 1-hydroksy-3-alkilo-dwubenzopiranonu-9. Do rezorcyn tych należą 5-(1,2-dwumetyloheptylo)rezorcyna, 5-/1-metylooktylo/re-

2

rozycyna, 5-/1-metyloheksylo/rezorcyna, 5-/1,2-dwumetylobutylo/rezorcyna itp.

Synteza Fahrenholtza i współpracowników oraz inne sposoby wytwarzania czynnych czterowodorokannabinoli są opisane w przeglądowym artykule „Problems of Drug Dependence Cannabis” (Marijuana) Selected bibliography (1950—1967) opracowanym przez Medicinal Literature Branch, Bureau of Medicine, FDA, Department of Health, Education and Welfare, Addendum I, Substances Occurring Naturally in Marijuana, itd. Isbel (Washington D.C. 1968) oraz w artykule zatytułowanym „Recent Advances in the Chemistry of Hashish”, Mechulam i Caoni, Fortschritte Der Chemie Organischer Naturstoffe, 25,175 (Springer, Wiedeń, 1957). W publikacjach tych brak jest danych dotyczących farmakologicznego działania związków zawierających grupę ketonową w położeniu 9 w układzie pierścieni dwubenzopiranowych.

Obecnie nieoczekiwanie stwierdzono, że nowe związki, wytworzone sposobem według wynalazku są szczególnie użyteczne do leczenia stanów lękowych i/lub depresyjnych u ssaków, a także jako środki uspokajające i/lub uśmierzające ból.

Sposobem według wynalazku wytwarza się 1-alkanoiloksy-3-alkilo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranony o wzorze 1, w którym R_1 oznacza normalną grupę alkilową o 7—10 atomach węgla lub grupę o wzorze 2, w którym R_3 oznacza grupę alkilową o 4—7 atomach węgla, al-

Uwodornienie podwójnego wiązania $\Delta^{10/10a}$, na przykład aktywnym metalem w ciekłym amoniaku powoduje powstanie drugiego centrum asymetrii przy węglu w pozycji 10a, przy czym atom wodoru przyłączający się do tego węgla w warunkach uwodornienia lub redukcji przyjmuje zazwyczaj bardziej korzystną konfigurację trans w stosunku do atomu wodoru przy atomie węgla

Wodne zawiesiny tych związków wytwarza się następująco: Roztwór acetonu zawierający 2 części wagowe, na przykład 1-acetoksy-3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodor-9H-dwubenz[*b,d*]piramony-9 miesza się z 1 częścią wagową wodnego roztworu jednoolefinianu polioksyetylenosorbitu. Roztwór umieszcza się w szklanej ampulce i aceton odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Przed użyciem dodaje-

się 100 części wagowych wody otrzymując końcowe stężenie substancji czynnej wynoszące 2 mg/ml.

Preparaty w postaci kapsułek wytwarza się w ten sposób, że 1 część wagową związku otrzymanego przez szybkie dodanie jego roztworu w etanolu do dużej ilości wody i oddzielenie osadu, miesza się z 9 częściami wagowymi skrobi. Otrzymaną mieszaninę wprowadza się do teleskopowych żelatynowych kapsułek, z których każda zawiera 10 mg związku oraz 90 mg skrobi. Ewentualnie mieszaninę zawierającą 10 części związku otrzymanego z roztworu acetonu, 1 część jednoleinianu polioksyetylenosorbitu lub podobnego środka powierzchniowoczynnego oraz 89 części skrobi miesza się dokładnie i wprowadza do teleskopowych, żelatynowych kapsułek, także każda zawiera 10 mg substancji czynnej.

Roztwory związku o wzorze 1 do podawania doustnego można otrzymać w dowolnym stężeniu stosując jako rozpuszczalnik glikol polietylenowy 300.

Ponadto związek o wzorze 1 w polimorficznej, zdolnej do absorbowania się postaci można uformować w tabletki zawierające 0,4—100 mg związku w każdej tabletce. Tabletki mogą zawierać samą substancję czynną lub w mieszaninie z innymi składnikami, takimi jak skrobia, substancje maziaste i wiążące.

Korzystnie, związki o wzorze 1 podaje się w postaci zawiesiny w poliwinylpirolidonie (PVP). Zawiesiny te zawierają 1 część związku o wzorze 1 i 2 — 20 części PVP o ciężarze cząsteczkowym 10 000—360 000 lub glikol polietylenowy o ciężarze cząsteczkowym 1000—6000. Zawiesinę wytwarza się przez rozpuszczenie związku i osobno środka dyspergującego, korzystnie w rozpuszczalniku takim jak etanol, a następnie zmieszanie obydwu roztworów i odparowanie rozpuszczalnika lub rozpuszczalników. Otrzymaną zawiesinę stosuje się do wytwarzania preparatów farmaceutycznych do podawania ssakom. Na przykład kompleks zawierający jedną część 1-acetoksy-3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-6, 6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9 oraz dziewięć części PVP (ciężar cząsteczkowy = 40 000) miesza się z odpowiednią ilością zaróbki, na przykład skrobi i otrzymaną mieszaninę wprowadza się do teleskopowych żelatynowych kapsułek tak, że każda zawiera 10 mg związku. Otrzymane kapsułki podaje się ssakom w przypadku leczenia stanów lękowych i/lub depresyjnych a także w razie bólu lub jako środek uspokajający. Zawiesinę wodną można otrzymać z kompleksu zawierającego 5 części wagowych związku na 45 części glikolu polietylenowego (ciężar cząsteczkowy = 3000), do którego dodano połowę części wagowej środka powierzchniowoczynnego takiego jak jednoleinian polioksyetylenosorbitu. W celu otrzymania ostatecznego stężenia wynoszącego 5 mg związku w postaci kompleksu z polioksyetylenem na 1 ml zawiesiny dodaje się odpowiednią ilość wody. Zawiesinę podaje się doustnie ssakom wymagającym takiego leczenia.

Jest zrozumiałe, że ilość substancji czynnej w każdej z powyższych postaci można zmieniać tak, aby dawka jednostkowa zawierała 0,1—25 mg związku. Lek można podawać 1—6 razy dziennie, przy czym dzienna dawka wynosi 0,1—100 mg/pacjenta, korzystnie 1—20 mg/pacjenta. Stwierdzono, że przy leczeniu ostrych stanów lękowych i/lub uśmierzania bólu u ssaków, na przykład psów uderzonych przez samochód dawka zawierająca około 10 mg 1-acetoksy-3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-6, 6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9 uspokaja zwierzę. Przy leczeniu ludzi cierpiących na stany lękowe i/lub depresyjne dzienne dawki aktywnego związku o wzorze 1 wynoszą zwykle 0,1—100 mg.

Przykład. A. Mieszaninę zawierającą 114 g 5-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-rezorcyny, 112 g 2-acetyloglutaranu dwuetylowego i 74 g tlenochlorku fosforu miesza się razem w temperaturze pokojowej w ciągu około 10 dni. Następnie mieszaninę reakcyjną rozpuszcza się w octanie etylu i warstwą octanu etylu przemywa się kilkakrotnie równą ilością wody dotąd, aż woda z przemywania będzie miała odczyn obojętny w stosunku do lakmusu. Warstwę organiczną oddziela się i suszy, a rozpuszczalnik usuwa przez odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość zawierająca ester etylowy kwasu 7-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-5-hydroksy-4-metylo-2-oksy-2H-1-benzopirano-3-propionowego, wytworzony w powyższej reakcji, oczyszcza się chromatograficznie za pomocą 2 kg obojętnego tlenku glinu z zastosowaniem chloroformu jako eluenta. Oczyszczony produkt, w ilości 142 g, rozpuszcza się w 300 ml dwumetylosulfotlenku (DMSO) i roztwór wkrapla się do zawiesiny 33,6 g wodoru sodu w 100 ml DMSO. Po wklepieniu, mieszaninę reakcyjną pozostawia się na noc w temperaturze otoczenia. Nadmiar wodoru sodu rozkłada się przez wkroplenie etanolu. Następnie mieszaninę reakcyjną ostrożnie wlewa się do mieszaniny lodu i 12N kwasu solnego. Otrzymany 3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-7, 10-dwuowodoro-1-hydroksy-6H-dwubenzo[b,d]piranodion-6,9/8H/ odsącza się. Osad pozostały na sączku rozpuszcza się w ketonie metylowoetylowym i otrzymany roztwór przemywa 5% wodnym roztworem kwaśnego węglanu sodu, a następnie nasyconym, wodnym roztworem chlorku sodu. Warstwę organiczną suszy się, a rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Surową pozostałość rozciera się z bezwodnym eterem, sączy i oddziela przesącz otrzymując około 92,6 g substancji stałej koloru jasnożółtego, którą stanowi 3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-7,10-dwuowodoro-1-hydroksy-6H-dwubenzo[b,d]piranodion-6,9/8H/. Stosuje się go w stanie pół-czystym. Roztwór 2, 3 g otrzymanego produktu w 125 ml benzenu, zawierający również 2,5 ml glikolu etylenowego i 5 mg kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewa się w ciągu nocy pod chłodnicą zwrotną z zastosowaniem zbieracza wody. Po ochłodzeniu, mieszaninę reakcyjną wlewa się do 5% wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodu. Warstwę organiczną oddziela się przemywa wodą, po czym suszy. Po usunięciu pod zmniejszonym

ciśnieniem rozpuszczalnika organicznego, otrzymuje się 2,5 g 3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-7,8-dwuwodoro-1-hydroksyspiro[9H-dwubenzo[b,d]piranon-9,2'-[1,3]-dioksolan]on-6/10H/. Produkt ten można stosować bez oczyszczania.

Roztwór otrzymanego produktu w 50 ml bezwodnego eteru wkrapla się do 46 ml 2,8M roztworu metylowego odczynnika Grignarda w bezwodnym eterze. Po wkropleniu mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przez noc w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną następnie chłodzi i ostrożnie wlewa do mieszaniny lodu i 6N kwasu solnego. Po odparowaniu eteru przez ogrzewanie na łaźni parowej, otrzymuje się osad koloru jasnożółtego, który odsacza się i przemywa się kilkukrotnie eterem, otrzymując 1,64 g stałej substancji koloru jasnożółtego, zawierającej dl-3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-6,6a,7,8-czterowodoro-1-hydroksy-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo[b,d]piranon-9 o temperaturze topnienia 194—196° C. $R_f = 0,26$ (żel krzemionkowy, 20% octan etylu i benzen); UV: /etanol/ $\lambda_{max} 207/230/323$ nm [$\epsilon = 25,600/13,200/23,200$]; IR: /chloroform/ $6,1 \mu/C=O$; NMR/ $CDCl_3$: $\delta 7,4$ [d/J = 2cps/1H/ H_{10}], $\delta 6,46/6,26$ [2d/J = 2 cps/2H/ H_2 i H_4] $\delta 1,21$ [s/6H/ gem dwumetyl przy C-1'] i $\delta 9,83$ ppm [t/3H/ ω -metyl]; jon cząstkowy m/e = 370.

Roztwór 1,5 g dl-3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-6,6a,7,8-czterowodoro-1-hydroksy-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9 w 50 ml bezwodnego czterowodorofuranu (THF) wkrapla się do roztworu metalicznego litu w ciekłym amoniaku, w temperaturze — 80° C. W miarę jak znika niebieskie zabarwienie wskazujące na obecność wolnego rozpuszczonego litu, do roztworu dodaje się w kawałkach nadmiar metalicznego litu. Następnie, w celu związania wolnego litu obecnego jeszcze w roztworze, dodaje się chlorek amonu. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej w atmosferze azotu, w którym to czasie odparowuje amoniak. Mieszaninę reakcyjną zakwasza się 1N kwasem solnym i składniki organiczne ekstrahuje octanem etylowym. Ekstrakty w octanie etylowym łączy się, przemywa wodą i suszy. Po odparowaniu octanu etylowego pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymuje się 1,4 g surowego dl-trans-3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-6,6a,7,8,10a-sześciowodoro-1-hydroksy-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9. Surowy produkt poddaje się chromatografii z roztworu benzenowego, na 50 g żelu krzemionkowego i żądany produkt eluuje się w 20 ml frakcjach stosując do elucji benzen, zawierający 2% octanu etylowego. Frakcje 200—240 zawierają 808 mg krystalicznego, stałego, oczyszczonego dl-trans-3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-6,6a,7,8,10a-sześciowodoro-1-hydroksy-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9 barwy białej. Jego temperatura topnienia wynosi 159—160° C po rekryształizacji z mieszaniny octan-etylowy-heksan $R_f = 0,45$ (żel krzemionkowy, 20% octan etylu w benzenie); UV/etanol: $\lambda_{max} 207/280$ nm/ $\epsilon = 47,000/250$; IR / $CHCl_3$: $5,85 \mu$ /C = O/; NMR: / $CDCl_3$: $\delta 7,75$ [s/1H/ wymiana z D_2O], $\delta 6,36/6,34$ [2d/J = 2 cps/2H/ H_2 i H_4], $\delta 4,25$ [d szerokie/J = 14,3 cps/1H/ H_{10a}], $\delta 3,08$ —0,7 [multi-

plet/32H], zwłaszcza $\delta 1,47/1,13$ [2s/każdy 3H/6a i 6 β CH₃], $\delta 1,21$ [s/6H/ gem dwumetyl przy C-1'] i $\delta 0,83$ ppm [t/3H/ ω -metyl], jon cząsteczkowy, m/e = 372.

5 Analiza elementarna dla $C_{24}H_{36}O_3$
obliczono: C 77,38 H 9,74 O 12,88
znaleziono: C 77,59 H 9,68 O 12,99.

Przez dalsze eluowanie kolumny chromatograficznej benzenem zawierającym 5% octanu etylowego otrzymuje się 140 mg dl-cis-3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-6,6a,7,8,10a-sześciowodoro-1-hydroksy-6,6-dwumetylo-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9 w postaci białych kryształów o następujących właściwościach fizycznych i chemicznych:
10 temperatura topnienia 151—153° C;
 $R_f = 0,38$ (żel krzemionkowy, 20% octan etylu — benzen), NMR/ $CDCl_3$: $\delta 6,98$ [s/1H/ wymiana z D_2O], $\delta 6,38$ [s szeroki /2H/ H_2 i H_4] $\delta 1,40$, 1,35 [2s/każdy 3H/6a i 6 β CH₃], $\delta 1,20$ [s/6H, gem dwumetyl przy C-1'], i $\delta 0,83$ ppm [t/3H/ ω -metyl];
20 jon cząsteczkowy m/e = 372

Analiza elementarna dla $C_{24}H_{36}O_3$
obliczono: C 77,38 H 9,74 O 12,88
znaleziono: C 77,61 H 10,00 O 12,57.

25 B. Mieszaninę 500 mg dl-trans-1-hydroksy-3-/1' 1'-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9, 5 ml bezwodnika octowego i 5 ml pirydyny miesza się w atmosferze gazu obojętnego w ciągu 16 godzin. Następnie mieszaninę wlewa się do lodu i ekstrahuje octanem etylu. Ekstrakt octanu etylu przemywa się 1N HCl i nasycą roztworem chloroku sodu, po czym suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 450 mg dl-trans-1-acetoksy-3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9 w postaci oleju o następujących właściwościach:
30 $R_f = 0,33$ (żel krzemionkowy, 10% octan etylu i benzen), IR/ $CHCl_3$: 5,62, 5,80 i 8,28 μ , jon cząsteczkowy, m/e = 414.

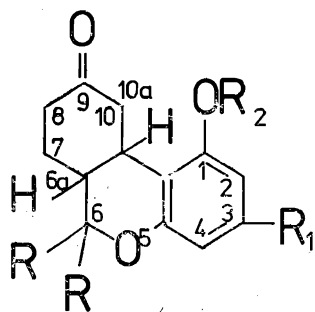
Zastrzeżenia patentowe

45 1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych sześciowodorodwubenzo[b,d]piranonu-9 o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę alkanoilową o 1—4 atomach węgla, R_1 oznacza normalną grupę alkilową o 7—10 atomach węgla lub grupę o wzorze 2, w którym R_3 oznacza grupę alkilową o 4—7 atomach węgla, lub grupę alkenilową o 4—7 atomach węgla, R_4 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a obydwa podstawniki R są takie same i oznaczają atomy wodoru lub grupy metylowe, **znamienny tym**, że czterowodorodwubenzo[b,d]piranon-9 o wzorze 4, w którym R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, redukuje się metalem alkalicznym w ciekłym amoniaku, po czym
50 acyluje się otrzymany sześciowodorodwubenzo[b,d]piranon-9 o wzorze 3, w którym R i R_1 mają wyżej podane znaczenie.

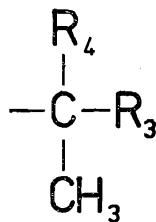
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania dl-trans-1-acetoksy-3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-6,6a,7,8,10a-sześciow-

wodoro-6, 6-dwumetylo-9H-dwubenzo[b,d]piranu-9, redukuje się dl-1-hydroksy-3-/1', 1'-dwumetyloheptylo/-6,6a,7,8-czterowodoro-6,6-dwumetylo-

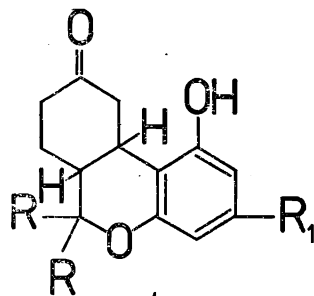
-9H-dwubenzó[b,d]piranon-9, po czym otrzymany 1-hydroksy-sześciowodorodwubenzopiranon-9 acyluje się bezwodnikiem octowym.



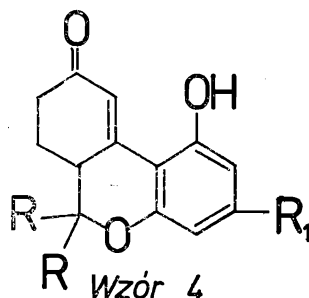
Wzór 1 -



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4