



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

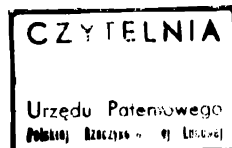
Int. Cl.³ C07D 311/94

Zgłoszono: 09.03.79 (P. 227681)

Pierwszeństwo: 09.03.78 Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 25.02.80

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1983



Twórca wynalazku ———

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

Sposób wytwarzania nowych benzocykloheptapiranów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych benzocykloheptapiranów o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza grupę alkilową o 5–10 atomach węgla lub grupę alkenylową o 5–10 atomach węgla lub grupę alkenylową o 5–10 atomach węgla, R^3 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a Z oznacza grupę o wzorze 2, o wzorze 3, o wzorze 4 lub o wzorze 5, w których to wzorach R^5 oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla.

Preparaty farmaceutyczne zawierające powyższe benzocykloheptapirany, znajdują zastosowanie do leczenia choroby nadciśnieniowej.

Bardzo silna aktywność biologiczna związków spokrewnionych strukturalnie z aktywnymi związkami z *Cannabis sativa* L. (konopie), jest powodem dużego zainteresowania i badań w tej dziedzinie w ciągu kilku ostatnich lat. Liczne modyfikacje chemiczne doprowadziły do odkrycia wyjątkowo silnie działających związków o użyteczności klinicznej, pochodnych związków wywodzących się z *Cannabis sativa*.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3928598 znane są 1-hydroksy-3-alkilo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranony-9 i ich pochodne, będące środkami psychotropowymi, stosowanymi zwłaszcza w leczeniu stanów lękowych i depresji, a także środkami uspokajającymi i przeciwbólowymi. Związki w których pozycja 6 nie jest podstawiona wytwarza się cyklizując 2-(2'-hydroksymetylo-5'-etylenodwuoksy- Δ^1 -cykloheksenyl)-5-alkilo-(lub 5-alkenyl)rezorcynę za pomocą tlenku glinu i uwodorniając powstały związek. Związki, w których pozycja 6 podstawiona jest dwoma grupami metylowymi wytwarza się prowadząc reakcję redukcji podwójnego wiązania $\Delta^{10/10a}$ w 10,10a-dehydro-9H-dibenzo[b,d]-piranie.

Z opisów patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3944673 i 3953603 znane są związki o bardzo zbliżonej budowie, różniące się jedynie podstawnikami. Związki te mają podobne właściwości farmakologiczne i wytwarza się je w analogiczny sposób. Szczegółowe omówienie metod wytwarzania związków ujawnionych w trzech wyżej cytowanych opisach patentowych znajduje się w publikacji R.A. Archera i innych, *J.Org.Chem.*, 42, 2277 (1977).

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4051152 znane są 7,8,9,10-czterowodoro-6h-dwubenzo [b,d] pirany oraz 1,2,3,4-czterowodorocyklopenta[c]benzopirany,

czyli związki o 5- lub 6-członowym pierścieniu C. W opisie tym nie ma wzmianek na temat możliwości wytwarzania tego typu związków o 7-członowym pierścieniu C. Związki ujawnione w opisie wytwarza się estryfikując benzopirany zawierające grupę OH w pozycji 1, a następnie utleniając powstałe estry i ewentualnie hydrolizując tak otrzymane związki.

Chociaż wiele prac syntetycznych poświęcono modyfikacjom w zakresie podstawników w farmakologicznie czynnych dwubenzo[b,d]piranach, to bardzo mało uwagi skierowano na modyfikacje strukturalne podstawowego układu trójpierścieniowego tych związków.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4007207 znane są pochodne dwubenzo[b,d]piranu o 5-członowym pierścieniu C, to jest 1,2,3,4-czterowodorocyklopenta[c]benzopirany. Związki te wytwarza się poddając 5-podstawioną rezorcynę reakcji z 2-alkoksykarbonylocyklopentanonem-1, a następnie poddając powstały 4-keto-1,2,3,4-czterowodorocyklopenta[c]benzopiran reakcji z halogenkiem alkilomagnezowym i odwadniając powstały związek za pomocą kwasu. Również w tym opisie brak jest wzmianek na temat związków o 7-członowym pierścieniu C.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3859306 znane są pochodne dwubenzo[b,d]oksepin zawierające 7-członowy pierścień B typu „homokannabinoidowego”. Związki te wytwarza się drogą reakcji np. rezorcyny z γ -ketokwasem lub odpowiednim estrem, np. 2-keto-4-metylocykloheksanoocetatem etylu, reakcji powstałego laktonu z odczynnikiem Grignarda i reakcji powstałego alkoholu z kwasem, np. kwasem bromowodorowym. W opisie tym nie ma jakiegokolwiek informacji o podobnych związkach zawierających 7-członowy pierścień C oraz o możliwościach wytworzenia takich związków.

W wielu opisach patentowych ujawniono wytwarzanie pochodnych dwubenzopirany zawierających w pierścieniu C heteroatomy, np. atomy siarki lub azotu. Związki takie znane np. z opisów patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4025630, 3940421 i 3972880, zawierają 5- lub 6-członowy pierścień C.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3941782 znane są pochodne dwubenzopirany, w których pierścień C ma 5–9 członów, przy czym szczegółowo opisano związki o 5- do 7-członowym pierścieniu C. Omawiane związki zawierają jako podstawnik w pierścieniu A heterocykliczną grupę acyloksylową. W omawianym opisie brak jest ponadto jakichkolwiek wskazówek na temat sposobu wytwarzania związków o 7-członowym pierścieniu C (w związku z czym zastrzeżenia patentowe dotyczące sposobu wytwarzania ujawnionych związków zostały ograniczone do sposobów wytwarzania związków o 5- lub 6-członowym pierścieniu C). Tak więc opis patentowy Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3941782 dotyczy związków zasadniczo różniących się budową od związków o wzorze 1 wytwarzanych sposobem według wynalazku, a co więcej, nie sugeruje celu wytwarzania takich związków i nie podaje żadnych wskazówek co do sposobu ich wytwarzania.

Z opisu patentowego Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3507885 znane jest wytwarzanie różnych czterowodoro- i sześciowodorodwubenzo[b,d]piranów, przy czym w opisie brak jest jakiegokolwiek wzmianki na temat związków o 7-członowym pierścieniu C, a także na temat możliwości otrzymania takich związków. Opis ten nie zawiera także żadnych wskazówek, na podstawie których można by opracować sposób wytwarzania związków o wzorze 1.

W żadnym z wyżej omówionych opisów patentowych nie ma jakiegokolwiek sugestii co do właściwości biologicznych związków o wzorze 1, które decydują o ich szczególnej przydatności w medycynie.

Najpełniejszy przegląd stanu techniki dotyczącego chemii związków typu zbliżonego do związków o wzorze 1 znaleźć można w publikacji Mechoulama i innych, „Recent Advances in the Chemistry and Biochemistry of Cannabis”: Chemical Reviews, 76 75–108 (1975). W pracy tej nie wspomniano nawet o pochodnych dwubenzo[b,d]piranu zawierających 7-członowy pierścień C.

Tak więc związki o wzorze 1 wytwarzane sposobem według wynalazku nie były nigdy dotąd znane, przy czym ich budowa wykazuje zasadnicze różnice w stosunku do budowy znanych związków tego typu. Dzięki tej unikalnej budowie związki o wzorze 1 są znacznie korzystniejsze od związków znanych pod względem działania biologicznego, gdyż nie wykazują one żadnego zasadniczo szkodliwego działania ubocznego, właściwego znanym związkom marihuanopodobnym.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że związek o wzorze 6, w którym X oznacza grupę o wzorze 7 lub o wzorze 8, w których R^5 oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, a R^6 oznacza grupę hydroksylową poddaje się reakcji z czynnikiem odwadniającym.

Korzystne są związki o wzorze ogólnym 1, w którym R^3 oznacza grupę metylową.

W powyższym wzorze R^2 oznacza grupę alkilową o 5–10 atomach węgla lub grupę alkenylową o 5–10 atomach węgla. Określenia te dotyczą grup stosowanych w chemii dwubenzopiranołów. Przykładem grup alkilowych o 5–10 atomach węgla są proste lub rozgałęzione grupy, takie jak n-pentyłowa, n-heksylowa, n-heptyłowa- 1,1-dwumetyloheptyłowa, 1,2-dwumetyloheptyłowa, 1-etylooktyłowa, 1,1-dwumetylooktyłowa, 1,2,3-trójmetyloheptyłowa, 1-propyloheksylowa, izooktyłowa, n-decylowa i podobne. Określenie „grupa alkenylowa o 5–10 atomach węgla“, podobnie dotyczy prostych lub rozgałęzionych znanych grup alkenylowych, takich np. jak 2-pentenyłowa, 3-heksenyłowa, 5-heptenyłowa, 1,1-dwumetylo-2-heptenyłowa, 1,2-dwumetylo-1-heptenyłowa, 2,3-dwumetylo-2-heptenyłowa, 1-etylo-2-oktenylowa, 2-etylo-1-heptenyłowa, 2-decenyłowa, 1-nonenylowa, 1-metylo-1-nonenylowa i podobne.

R^5 w powyższych wzorach oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, taką jak metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa i podobne.

Nazwy związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są podane w niniejszym opisie w odniesieniu do numeracji przedstawionej we wzorze ogólnym 1, w którym Z ma znaczenie podane uprzednio i w którym dwa atomy węgla grupy Z mają numerację odpowiednio 9 i 10, jak to podano we wzorach dotyczących podstawnika Z. Należy zwrócić uwagę, że chociaż atomy węgla 6a i 11a w miejscu połączenia pierścieni są całkowicie nasycone, to możliwe jest istnienie różnych izomerów optycznych z powodu asymetrycznych orientacji możliwych przy tych atomach. W nazewnictwie tych izomerów stosuje się następujące reguły. Jeśli atom wodoru w pozycji 6a jest skierowany w przeciwną stronę cząsteczki niż atom wodoru w pozycji 11a, to konfigurację określa się jako trans, a dokładniej związek nazywa się 6a,11a-trans-racematem. Należy dalej zauważyć, że przy konfiguracji trans możliwe jest istnienie dwóch izomerów optycznych. Np. absolutna konfiguracja stereochemiczna atomu wodoru w pozycji 6a może być taka, że jest on położony pod płaszczyzną pierścienia w którym to przypadku ma się do czynienia z atomem wodoru 6aS. Podobnie, jeśli atom wodoru w pozycji 11a znajduje się nad płaszczyzną pierścienia, to jest on określany jako atom 11aS.

Natomiast jeśli atom wodoru w pozycji 6a znajduje się nad płaszczyzną pierścienia, to określany jest jako atom 6aR, tak samo jeśli atom wodoru w pozycji 11a jest położony pod płaszczyzną pierścienia, to określa się go jako atom 11aR. Dwa 6a, 11a-trans-izomery tworzą racemiczną parę izomerów oznaczaną symbolem d,l- lub \pm . Oba atomy wodoru w położeniu 6a i 11a mogą być skierowane w tę samą stronę płaszczyzny pierścienia i wtedy związek nazywany jest cis-racematem, a dokładniej 6a,11a-cis-racematem. Jeśli oba atomy wodoru w pozycji 6a i 11a są skierowane pod płaszczyzną pierścienia, to związek bardziej dokładnie nazywa się 6aR,11aS,cis-izomerem, natomiast w przypadku, gdy oba atomy wodoru są skierowane pod płaszczyzną cząsteczki, to odpowiedni izomer określa się jako 6aS-11aR-cis-izomer. Oba izomery cis tworzą łącznie racemiczną parę d,l-lub (\pm).

Absolutna konfiguracja stereochemiczna w pozycjach 6a i 11a benzocykloheptapiranołów wytworzonych sposobem według wynalazku nie jest w opisie podawana. Należy przyjmować, że określenie „cis“ dotyczy nie tylko poszczególnych izomerów będących odbiciami lustrzanymi w pozycjach 6a i 11a związków o podanym uprzednio wzorze, ale także mieszanin d,l- lub (\pm) tych cis-izomerów. Podobnie, określenie „trans“ obejmuje zarówno 6aS,11aS-izomer i jego lustrzane odbicie 6aR,11aR, jak i racemiczną mieszaninę (\pm) tych trans-izomerów. Konfiguracja stereochemiczna w pozycjach 6a i 11a związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest uwarunkowana konfiguracją związków wyjściowych, ponieważ synteza za pomocą stosowanych w sposobie według wynalazku metod, przebiega z zachowaniem konfiguracji.

Poza tym, ponieważ jeden z poszczególnych czynnych optycznie izomerów może nie wykazywać lub wykazywać małą aktywność biologiczną, to korzystniej jest wykorzystywać jako aktywne leki mieszaniny racemiczne (\pm) niż otrzymywać i stosować odpowiednie optycznie czynne izomery. Przyjmuje się, że (\pm)-6a,11a-trans-izomery są na ogół nieco bardziej aktywne biologicznie

niż izomery (\pm)-6a,11a,cis. Dlatego też korzystne jest wytwarzanie i stosowanie (\pm)-trans-benzo[b]cyklohepta[d]piranów. Takie też związki są korzystne jako składniki aktywne w preparatach farmaceutycznych i w stosowaniu w lecznictwie.

W nazwie związku wytwarzanego sposobem według wynalazku najpierw podaje się konfigurację stereochemiczną, np. (\pm)-trans, (\pm)-cis itp. Wszystkie związki traktuje się jako benzo[b]cyklohepta[d]pirany, zawierające podstawniki wymienione w kolejności ich położenia w pierścieniu.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się w następujący sposób.

Odwodnianie pochodnych 9-alkilo-9-hydroksy- lub 10-alkilo-10-hydroksylowych o wzorze 6 można prowadzić poddając je reakcji z kwasem, takim jak kwas siarkowy, metanosulfonowy, p-toluenosulfonowy lub trójfluorooctowy, w praktycznie bezwodnych warunkach, ponieważ woda powstaje podczas reakcji. Reakcję korzystnie prowadzi się w rozpuszczalniku tworzącym azeotrop z wodą, co pozwala na ciągłe usuwanie wody z mieszaniny drogą oddestylowania azeotropu. Do korzystnych rozpuszczalników należą benzen, toluen i czterochlorek węgla. Reakcję na ogół prowadzi się w benzenie, w kolbie zaopatrzonej w nasadkę Dean-Starka do usuwania wody. Innym sposobem usuwania powstającej w czasie reakcji wody jest stosowanie sit molekularnych. Reakcję odwadniania prowadzi się zwykle w temperaturze około 40–110°C, w zależności od temperatury wrzenia azeotropu, w ciągu około 1–10 godzin. Produktem jest 9-alkilo lub 10-alkilosześciowodorobenzobicyklohepta[d]piran o wzorze 1, który wyodrębnia się z mieszaniny usuwając nadmiar kwasu np. przez przemywanie mieszaniny wodnym roztworem zasady, oddzielając następnie warstwę organiczną i odparowując rozpuszczalnik. Produkt można ewentualnie dodatkowo oczyszczać znanymi sposobami, takimi jak chromatografia.

Wszystkie sześciowodorobenzobicyklohepta[d]pirany wytwarzane sposobem według wynalazku są nowymi związkami chemicznymi, wykazującymi różne użyteczne działania farmakologiczne i tym samym znajdują one zastosowanie w leczeniu schorzeń występujących powszechnie u ludzi. Preparaty farmaceutyczne zawierają co najmniej jeden związek o wzorze 1 i jeden lub więcej dopuszczalnych w farmacji rozcieńczalników lub nośników. W razie potrzeby preparat zawierający związek wytwarzany sposobem według wynalazku może również zawierać jeden lub więcej innych czynnych farmakologicznie leków. Preparaty te można podawać ssakom, zwłaszcza ludziom, cierpiącym na stany lękowe, depresję, jaskrę lub ból. Szczególnie korzystnym preparatem jest preparat użyteczny w leczeniu choroby nadciśnieniowej, zawierający skutecznie obniżającą ciśnienie ilość związku o wzorze ogólnym 1 i odpowiedni nośnik. Szczególnie korzystne w leczeniu choroby nadciśnieniowej są preparaty zawierające związek o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza grupę alkilową, R^3 oznacza grupę metylową i Z oznacza grupę o wzorze 2, o wzorze 3, o wzorze 4 lub o wzorze 5, w których R^5 oznacza grupę metylową oraz odpowiedni nośnik.

Preparaty mogą mieć postać dogodną w poszczególnym sposobie podawania pożądaną w indywidualnym przypadku. Do podawania doustnego, które jest korzystne, związek aktywny miesza się z nośnikami i rozcieńczalnikami, takimi jak dekstroza, laktoza, mannitol, krzemian wapniowy, skrobia ziemniaczana, celuloza mikrokrystaliczna, poliwinylpiperolidon, celuloza, benzoesan potasowy i podobne.

Preparaty takie można prasować w tabletki lub napełniać nimi żelatynowe kapsułki. Mieszaniny można alternatywnie rozpuszczać w cieczach, takich jak 10% roztwór wodny glukozy, izotoniczny roztwór chlorku sodowego, jałowa woda i podobnych i podawać iniekcyjnie, np. dożylnie. Roztwory takie można ewentualnie liofilizować i przechowywać w sterylnych ampułkach i następnie w razie potrzeby rozpuszczać w wodzie do iniekcji i otrzymywać postać do stosowania domięśniowego.

Jak już uprzednio, wspomniano związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują różnego rodzaju aktywność farmakologiczną. Wielkość związków wykazuje aktywność w standardowych testach na działanie przeciwbólowe, przeciwdepresyjne, przeciwlękowe oraz działanie obniżające ciśnienie. Najbardziej aktywnymi wydają się 9-alkilo- i 10-alkilosześciowodorobenzocykloheptapirany, w których grupa alkilowa jest grupą metylową. Chociaż powyższe związki są korzystne z uwagi na ich właściwości biologiczne, to jednak wszystkie opisywane związki są biologicznie użyteczne. Np. w teście na obniżenie ciśnienia krwi u królików

stwierdzono, że najmniejsza dawka skuteczna dla mieszaniny (\pm)-6a, 11a-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6, 6, 9-trójmetylo-6, 6a, 7, 10, 11, 11a-sześciowodorobenzobicyklohepta[d]piranu i pochodnej 6, 6a, 7, 8, 11, 11a-sześciowodorowej wynosi przy podawaniu dożylnym tylko 2 μ g/kg.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne w leczeniu choroby nadciśnieniowej, stanów lękowych, bólów, jaskry, depresji i pokrewnych schorzeń i można je stosować do leczenia zwierząt i ludzi cierpiących na jedną lub kilka powyższych chorób. Sposób leczenia choroby nadciśnieniowej u ssaków, polega na podawaniu dawki obniżającej ciśnienie aktywnego związku, pacjentom cierpiącym na chorobę nadciśnieniową i wymagającym leczenia lub pacjentom z podejrzeniem tej choroby i potrzebą leczenia profilaktycznego.

Wykazujące aktywność obniżającą ciśnienie benzocycloheptapirany wytwarzane sposobem według wynalazku można podawać w różny sposób, w tym doustnie, podskórnie, domięśniowo i dożylnie. Typowa wielkość dawki w leczeniu ludzi może się zmieniać w zależności od wielkości nadciśnienia, ale na ogół wynosi około 0,1-10 mg/kg ciężaru ciała. Dzienna dawka zwykle stosowana w leczeniu nadciśnienia wynosi np. około 1-500 mg, dla pacjenta o ciężarze ciała około 50-70 kg. Typowa wielkość dawki wynosi około 50-100 mg.

Sposób wytwarzania benzocycloheptapiranów jest bardziej szczegółowo przedstawiony w poniższych przykładach.

Przykład I. (\pm)-6a, 11a-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6, 6, 9-trójmetylo-6, 6a, 7, 8, 11, 11a-sześciowodorobenzobicyklohepta[d]piran i (\pm)-6a, 11a-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6, 6, 9-trójmetylo-6, 6a, 7, 10, 11, 11a-sześciowodorobenzobicyklohepta[d]piran.

Roztwór 100 mg mieszaniny 50:50 (\pm)-6a, 11a-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6, 6, 9-trójmetylo-6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11, 11a-ośmiowodorobenzobicyklohepta[d]piranu i odpowiedniego związku 9 β -hydroksy-9 α -metylowego, w 100 ml benzenu zawierającego 100 mg kwasu p-toluenosulfonowego, miesza się i ogrzewa w temperaturze wrzenia w kolbie zaopatrzonej w nasadkę Dean-Starka do usuwania wody. Całość ogrzewa się w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny, po czym ochładza się do pokojowej temperatury i przemywa 2 \times 50 ml, 25 ml 5% roztworu wodnego wodorowęglanu sodowego i 25 ml solanki. Warstwę organiczną oddziela się, suszy i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się surowy produkt w postaci brązowego oleju, który chromatografuje się na kolumnie z fluorosilem, eluując 2% roztworem eteru etylowego w eterze naftowym. Frakcje zawierające według chromatografii cienkowarstwowej główny składnik łączy się i odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się mieszaninę (\pm)-6a, 11a-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6, 6, 9-trójmetylo-6, 6a, 7, 8, 11, 11a-sześciowodorobenzobicyklohepta[d]piranu i odpowiedniego 6, 6a, 7, 10, 11, 11a-sześciowodorobenzobicyklohepta[d]piranu. Widmo PMR (DCCl₃): 4,9 (s, 1H), 1,7 (s, 3H). Widmo masowe: obliczono dla C₂₆H₄₀O₂ — 384,30281, znaleziono — 384,30181.

Przykład II. (\pm)-6a, 11a-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6, 6, 10-trójmetylo-6, 6a, 7, 8, 11, 11a-sześciowodorobenzobicyklohepta[d]piran i (\pm)-6a, 11a-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6, 6, 10-trójmetylo-6, 6a, 7, 8, 9, 11a-sześciowodorobenzobicyklohepta[d]piran.

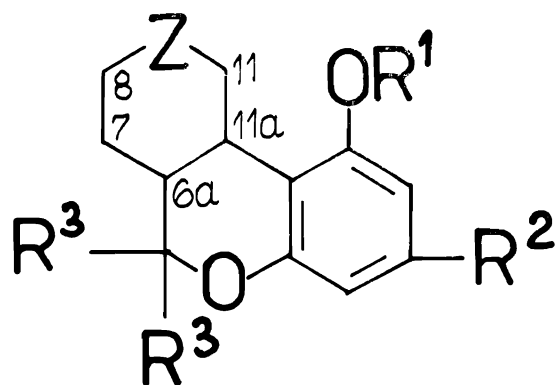
Stosując ogólny sposób postępowania opisany w przykładzie I, 500 mg mieszaniny (\pm)-6a, 11a-trans-1, 10 α -dwuhydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6, 6, 10 β -trójmetylo-6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11, 11a-ośmiowodorobenzobicyklohepta[d]piranu i związku 10 β -hydroksy-10 α -metylowego poddaje się reakcji z 50 mg kwasu p-toluenosulfonowego w 75 ml benzenu. Mieszaninę reakcyjną przerabia się w podany uprzednio sposób i surowy produkt oczyszcza się chromatograficznie na fluorosilu, stosując do elucji 2% roztwór eteru etylowego w eterze naftowym. Odpowiednie frakcje łączy się i zatęża do sucha, otrzymując mieszaninę (\pm)-6a, 11a-trans-1-hydroksy-3-(1,1-dwumetyloheptylo)-6, 6, 10-trójmetylo-6, 6a, 7, 8, 11, 11a-sześciowodorobenzobicyklohepta[d]piranu i odpowiedniego 6, 6a, 7, 8, 9, 11a-sześciowodorobenzobicyklohepta[d]piranu. Widmo PMR (CDDl₃): 4,9 (s, 1H) i 2,4 (s, 3H). Widmo masowe: obliczono dla C₂₆H₄₀O₂ 384,30281, znaleziono 384,30234.

Zastrzeżenia patentowe

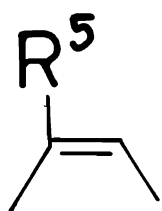
1. Sposób wytwarzania nowych benzocykloheptapiranów o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, R^2 oznacza grupę alkilową o 5-10 atomów węgla lub grupę alkenylową o 5-10 atomach węgla, R^3 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a Z oznacza grupę o wzorze 2, o wzorze 3, o wzorze 4 lub o wzorze 5, w których to wzorach R^5 oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze 6, w którym R^1 , R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie a X oznacza grupę o wzorze 7 lub o wzorze 8, w którym R^5 oznacza grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, a R^6 oznacza grupę hydroksylową poddaje się reakcji ze środkiem odwadniającym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania (\pm)-6a, 11a-trans-1-hydroksy-3-(1, 1-dwumetyloheptylo)-6, 6, 9-trójmetylo-6, 6a, 7, 10, 11, 11a-sześciowodorobenzobicyklohepta[d]piranu (\pm)-6a, 11a-trans-1,9-dwuhydroksy-3-(1, 1-dwumetyloheptylo)-6, 6, 9-trójmetylo-6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11, 11a-ośmiowodorobenzobicyklohepta[d]piran poddaje się reakcji z kwasem p-toluenosulfonowym.

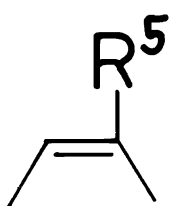
-hydroksy-3-(1, 1-dwumetylo)-6, 6, 9-trójmetylo-6, 6a, 7, 8-11, 11a-sześciowodorobenzobicyklohepta[d]piranu(\pm)-6a, 11a-trans-1, 1-dwuhydroksy-3-(1, 1-dwumetyloheptylo)-6, 6, 9-trójmetylo-6, 6a, 7, 8, 9, 10, 11, 11a-ośmiowodorobenzobicyklohepta[d]piran poddaje się reakcji z kwasem p-toluenosulfonowym.



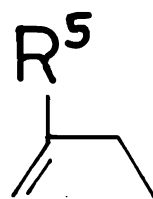
Wzór 1



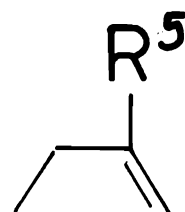
Wzór 2



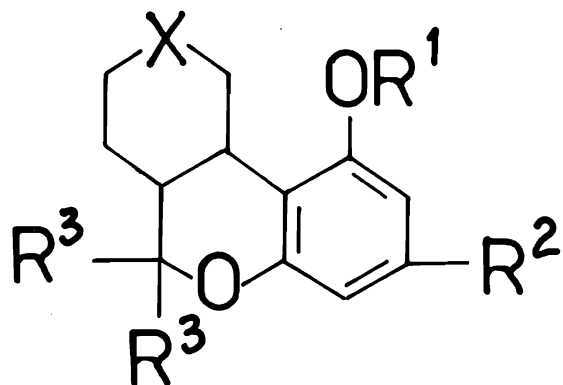
Wzór 3



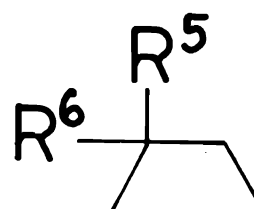
Wzór 4



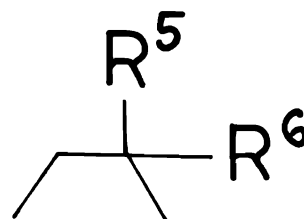
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8