



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 04.07.77 (P. 206420)

Pierwszeństwo: 10.11.76 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 22.05.78

Opis patentowy opublikowano: 31.10.1979

Int. Cl.² C07C 69/74

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych optycznie czynnych pochodnych 6,6-dwumetylonorpinenu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych optycznie czynnych pochodnych 6,6-dwumetylonorpinenu. Nowe pochodne są związkami pośrednimi w syntezie sześciowodorodwubenzopiranonów.

Wiadomo, że niektóre 1-hydroksy-3-podstawione-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranony-9 stanowią użyteczne związki ze względu na ich działanie na centralny układ nerwowy, ssaków. Racematy takich związków, w których atomy wodoru znajdują się w położeniu 6a i 10a mają wzajemną orientację trans, posiadają szczególne znaczenie w leczeniu stanów lękowych, stanów depresyjnych i do znieczuleń. Zastosowanie tych związków przedstawiono w opisach patentowych Stanów Zjednoczonych nr nr 3 953 603, 3 928 598 i 3 944 673 przy czym szczególną uwagę poświęcono zastosowaniu dl-racematu 6a, 10a-trans-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9, znanego obecnie pod nazwą Nabilone.

Ostatnio stwierdzono, że po rozdzieleniu racemicznych cis i trans izomerów, wyżej wymienionych sześciowodorodwubenzopiranonów, otrzymuje się optycznie czynne izomery o różnych właściwościach biologicznych. Okazało się, że jeden z optycznie czynnych izomerów zarówno cis jak i trans sześciowodorodwubenzopiranonów jest aktyw-

2

niejszy od drugiego izomeru pod względem działania na centralny układ nerwowy ssaków.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki pośrednie do otrzymywania optycznie czynnych izomerów niektórych, podstawionych w pozycji 3, cis- i trans-1-hydroksy-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonów-9.

Wytwarzane sposobem według wynalazku, nowe optycznie czynne norpineny określa wzór ogólny 1, w którym R₁ oznacza grupę acetoksyłową, albo łącznie z R₃ tworzy podwójne wiązanie, R₂ oznacza grupę acetoksyłową albo łącznie z R₃ tworzy podwójne wiązanie, a R₃ łącznie z R₁ tworzy podwójne wiązanie lub łącznie z R₂ tworzy podwójne wiązanie, kwasu w obojętnym rozpuszczalniku organicznym.

Sposób według wynalazku polega na reakcji optycznie czynnego enoloctanu nopinonu o wzorze 2 z czteroocetanem ołowiu, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym.

Jest oczywiste, że tylko jeden z podstawników R₁ i R₂ we wzorze 1 oznacza grupę acetoksyłową natomiast drugi z nich, łącznie z podstawnikiem R₃, tworzy podwójne wiązanie.

Sposobem według wynalazku, nowe optycznie czynne norpineny o ogólnym wzorze 1, wytwarza się na drodze reakcji optycznie czynnego enoloctanu nopinonu o wzorze 2 z czteroocetanem ołowiu. Optycznie czynny enoloctan nopinonu o wzo-

rze 2 otrzymuje się łatwo metodą Coxona i innych opisaną w Aust. J. Chem. 23, 1069 /1970/. Związki te otrzymuje się z odpowiednich optycznie czynnych d i l izomerów β -pinenu.

W procesie wytwarzania pochodnych norpinenu o ogólnym wzorze 1, enoloctan nopinonu o wzorze 2 poddaje się reakcji z nadmiarem czteroocetanu ołowiu, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w benzenie. Czteroocetan ołowiu na ogół stosuje się w 2—10 molowym nadmiarze, chociaż w razie potrzeby, można stosować jeszcze większy jego nadmiar. Reakcję tę zwykle prowadzi się w temperaturze 50—100°C, przy czym czas trwania reakcji decyduje który produkt powstaje.

W przypadku, gdy reakcję kończy się po upływie 1—3 godzin, wówczas jako produkt wyodrębnia się optycznie czynny izomer 6,6-dwumetylo-2,2-dwuacetoksy-3-norpinenu, w którego wzorze R_1 oznacza grupę acetoksyłową, a R_2 i R_3 tworzą łącznie podwójne wiązanie. Natomiast, jeżeli reakcję prowadzi się w ciągu 16—20 godzin, to jako produkt otrzymuje się optycznie czynny izomer 6,6-dwumetylo-2,4-dwuacetoksy-2-norpinenu, w którego wzorze R_1 i R_3 tworzą łącznie podwójne wiązanie, a R_2 oznacza grupę acetoksyłową. W obu przypadkach produkt reakcji wyodrębnia się przez przesączenie mieszaniny reakcyjnej i destylację przesącza.

W powyższym procesie β -enoloctan nopinonu o wzorze 2 przekształca się w β -2,4-dwuacetoksy-2-norpinen lub w β -2,2-dwuacetoksy-3-norpinen o ogólnym wzorze 1. Natomiast, β -izomer związku o ogólnym wzorze 2 przekształca się w β -2,4-dwuacetoksy-2-norpinen lub w β -2,2-dwuacetoksy-3-norpinen o ogólnym wzorze 1.

Poddając reakcji optycznie czyste izomery d lub l 6,6-dwumetylo-2,4-dwuacetoksy-2-norpinenu albo 6,6-dwumetylo-2,2-dwuacetoksy-3-norpinenu o ogólnym wzorze 1 z 5-podstawioną rezorcyną w obecności kwasu, wytwarza się optycznie czysty 4-/4-podstawiony-2,6-dwuhydroksyfenylo-/6,6-dwumetylonorpinanon-2.

Reakcję kondensacji pochodnej 2,2-dwuacetoksy-norpinenu lub pochodnej 2,4-dwuacetoksynorpinenu o ogólnym wzorze 1 z rezorcyną przeprowadza się przez zmieszanie w przybliżeniu równomolowych ilości obu tych reagentów w obecności około równomolowej ilości kwasu. W reakcji tej można stosować kwasy protonowe, jak kwas solny, siarkowy, fosforowy, p-toluenosulfonowy i p-bromotoluenosulfonowy, jak również kwasy Lewisa, takie jak trójfluorek boru, chlorek cynowy i trójbromek boru. Korzystnie stosuje się kwas p-toluenosulfonowy.

Reakcję najkorzystniej prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym. W tym celu można stosować wiele rozpuszczalników tego typu, jak chlorowcowane węglowodory, np. chloroform, dwuchlorometan, chloroetan, 1,2-dwuchloroetan i 1,1-dwubromoetan, węglowodory aromatyczne np. benzen, toluen, chlorobenzen, m-ksylen i p-ksylen, etery, np. eter dwuetylowy oraz związki alifatyczne, np. heksan.

Przykładowo, w przybliżeniu równomolowe ilości

ci optycznie czystej pochodnej norpinenu o ogólnym wzorze 1, np. β -6,6-dwumetylo-2,2-dwuacetoksy-3-norpinenu i 5-podstawionej rezorcyny takiej jak 5-n-pentylorazorcynę miesza się w typowym obojętnym rozpuszczalniku organicznym, jak benzen i otrzymany roztwór, w obecności równomolowej ilości kwasu protonowego, np. kwasu siarkowego, miesza się w temperaturze 25°C w ciągu 4 godzin. Produktem tej reakcji jest optycznie czysty β -4-/4-n-pentyl-2,6-dwuhydroksyfenylo-/6,6-dwumetylonorpinanon-2. Związki te łatwo wyodrębnia się przez przemycie mieszaniny poreakcyjną łagodną zasadą, jak wodorowęglan sodowy i usunięcie rozpuszczalnika.

Wytworzone w ten sposób 4-/4-podstawione-2,6-dwuhydroksyfenylo-/6,6-dwumetylonorpinanon-2 przekształca się następnie w optycznie czynne izomery albo 6a,10a-cis-1-hydroksy-3-podstawionych-6,6-dwumetylo-6,6a-7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonów-9, albo 6a,10a-trans-1-hydroksy-3-podstawionych-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonów-9.

Reakcję tę prowadzi się w obecności kwasu zazwyczaj w obojętnym rozpuszczalniku organicznym.

Stosuje się zarówno kwasy protonowe jak i kwasy Lewisa, przy czym w przypadku kwasu protonowego, głównym produktem jest optycznie czysty izomer cis, natomiast w przypadku stosowania kwasu Lewisa głównym produktem jest izomer trans.

Ogólnie, przekształcenie pochodnej norpinanonu w odpowiedni sześciowodorodwubenzopiranon przeprowadza się w reakcji norpinanonu z około 1—10 molowym nadmiarem kwasu, a korzystnie z nadmiarem wynoszącym około 1—3 moli.

Proces ten przedstawiono dokładnie w opisie patentowym nr /P-199 362/.

Proces, w którym związki o wzorze 1 stosuje się do wytwarzania optycznie czynnych sześciowodorodwubenzopiranonów prowadzi przykładowo w następujący sposób.

Roztwór 1,19 g β -6,6-dwumetylo-2,4-dwuacetoksy-2-norpinenu i 1,18 g 5-/1,1-dwumetyloheptylo-/rezorcyny w 50 ml chloroformu, zawierający 0,95 g jednowodzianu kwasu p-toluenosulfonowego, pozostawiono w temperaturze 25°C na 4 godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono 100 ml eteru dwuetylowego i otrzymany roztwór przemycyto 10% wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, po czym osuszono i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując produkt w postaci półkrystalicznego osadu. Produkt ten ucierano z 25 ml n-heksanu i przesączało. Otrzymano 1,30 g β -4-[4-/1,1-dwumetyloheptylo-/2,6-dwuhydroksyfenylo]-6,6-dwumetylonorpinanonu-2. Temperatura topnienia 171—174°C, $[\alpha]_D^{20} +55,8^\circ /c=1$, CHCl_3 , analiza: obliczono dla $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_5$: C 77,38, H 9,74, znaleziono: C 77,59, H 9,83, 1H NMR / $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ / $\delta=8,05$ /s, 2H, fenolowa OH/, 6,35 /s, SH/, 4,05 /t, 1H/, 3,65 /m, 1H/, 2,45 /m, 5H/, 1,35 /s, 3H/, 1,15 /m, 19H/, 0,95 /s, 3H/, IR /KBr/ 1668 cm^{-1} karbonyl, widmo masowe $m/e=372$ / M^+ /.

Postępując wyżej opisanym sposobem przekształcono 1,18 g \pm -6,6-dwumetylo-2,2-dwuacetoksy-3-norpinenu w \pm -4-[4-/1,1-dwumetyloheptylo/-2,6-dwuhydroksyfenylo]-6,6-dwumetylonorpinanon-2 posiadający identyczne właściwości fizyczne jak wyżej otrzymany produkt.

Roztwór 372 mg \pm -4-[4-/1,1-dwumetyloheptylo/-2,6-dwuhydroksyfenylo]-6,6-dwumetylonorpinanonu-2 w 25 ml chloroformu, zawierający 190 mg jednowodzianu kwasu p-toluenosulfonowego ogrzewano do wrzenia i mieszano w ciągu 24 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono 25 ml wody i ekstrahowano kilkakrotnie 25 ml porcjami eteru dwuetylowego. Ekstrakty eterowe połączono, przemyto 10% wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, osuszono i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując 390 mg produktu w postaci białej pianki. Surowy produkt poddano chromatografii na kolumnie z handlowym żelazem krzemionkowym Woelm o aktywności II, stosując jako eluent 5% roztwór eteru dwuetylowego w benzenie. Po odparowaniu rozpuszczalnika z odpowiednich frakcji uzyskano 228 mg \pm -cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9. Temperatura topnienia 139,5–141°C, $[\alpha]_D^{20} -50,0^\circ$ /c=1, CHCl_3 /, widmo masowe: m/e obliczono dla $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$ 372, 2664, znaleziony 372, 2365.

Do roztworu 372 mg \pm -4-[4-/1,1-dwumetyloheptylo/-2,6-dwuhydroksyfenylo]-6,6-dwumetylonorpinanonu-2 w 25 ml chloroformu dodano w jednej porcji 1,0 ml chlorku cynowego. Całość mieszano w temperaturze 25°C w ciągu 16 godzin, po czym dodano do 50 g lodu. Uwodnioną mieszaninę reakcyjną ekstrahowano kilkakrotnie 52 ml porcjami eteru dwuetylowego, ekstrakty eterowe połączono, przemyto 2n roztworem kwasu solnego, po czym 5% wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego. Następnie warstwę organiczną przemyto wodą, osuszono i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując 372 mg surowego produktu w postaci pianki. Produkt ten poddano chromatografii na kolumnie z żelazem krzemionkowym Woelm o aktywności II, stosując jako eluent benzen. Frakcje zawierające według chromatografii cienkowarstwowej jeden składnik odparowano otrzymując 305 mg \pm -trans-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9. $[\alpha]_D^{20} -52,3^\circ$ /c=1,0 CHCl_3 /, widmo masowe: obliczono dla $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3$ 372, 2664 m/e znaleziony 372, 2667.

Po odparowaniu frakcji zawierających według chromatografii cienkowarstwowej drugi składnik, otrzymano 55 mg \pm -cis-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9, o $[\alpha]_D^{20} -50^\circ$ /c=1,0, CHCl_3 /.

6a, 10a-cis-sześciowodorodwubenzopirany oprócz tego, że same są aktywne farmakologicznie służą również jako związki pośrednie do otrzymywania nieco bardziej aktywnych 6a,10a-trans-izomerów. Szczególne znaczenie w leczeniu stanów depresyj-

nych i lękowych mają \pm -izomery 6a,10a-trans-izomerów. Z kolei \pm -izomery 6a-10a-trans-izomerów stanowią wartościowe związki pośrednie. Tak na przykład grupę 9-keetonową w \pm -izomerze trans-1-hydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranonu-9 można zredukować, otrzymując odpowiedni \pm -trans-1,9R-dwuhydroksy-3-/1,1-dwumetyloheptylo/-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piran, który jest wartościowy ze względu na działanie na centralny układ nerwowy u ssaków, jak wykazano w standardowym teście badania aktywności na myszach.

Jak już wspomniano, niektóre sześciowodorodwubenzopirany stosuje się do znieczulania ssaków, a także do leczenia stanów lękowych, depresyjnych i podobnych schorzeń związanych z centralnym układem nerwowym. Cis-1-hydroksy-3-podstawiony-6,6-dwumetylo-6,6a,7,8,10,10a-sześciowodoro-9H-dwubenzo[b,d]piranon-9, w postaci racemicznej, jest użyteczny farmakologicznie jako taki i jako związek pośredni, natomiast odpowiednio dl-trans izomery wykazują normalnie nieco silniejsze działanie biologiczne. Poszczególne izomery optyczne d i l 6a,10a-cis- i 6a-10a-trans-sześciowodorodwubenzopiranonów, są użyteczne zarówno do leczenia stanów lękowych i depresyjnych oraz jako związki pośrednie.

Poszczególne, farmakologicznie czynne, optyczne izomery cis i trans-sześciowodorodwubenzopiranonów stosuje się w taki sam sposób jak odpowiednie racematy opisane w wyżej wymienionych publikacjach.

Niżej podane przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

Przykład I. \pm -6,6-dwumetylo-2,4-dwuacetoksy-2-norpinenu.

Do roztworu 18,0 g enoloctanu \pm -nopinonu w 250 ml suchego benzenu, w atmosferze azotu, dodano w jednej porcji przy mieszaniu 48,8 g czteroctanu ołowiu, osuszonego pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fosforu i wodorotlenkiem potasowym. Całość utrzymywano we wrzeniu przy mieszaniu w ciągu 18 godzin, po czym schłodzono do temperatury pokojowej, przesączono i przesącz przemyto 10% wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, a następnie osuszono i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 23,5 g surowego produktu w postaci klarownej cieczy. Produkt ten poddano destylacji otrzymując 9,3 g \pm -6,6-dwumetylo-2,4-dwuacetoksy-2-norpinenu. Temperatura wrzenia wynosi 115–118°C, przy 5 mm Hg, $[\alpha]_D^{20} -89,7^\circ$ /c=1,0, CHCl_3 /, $^1\text{H NMR}$ / CDCl_3 / $\delta=5,25$ /m, 2H/, 2,4 /m, 4H/, 2,1 /s, 3H/, 2,0 /s, 3H/, 1,35 /s, 3H/, 1,0 /s, 3H/, IR / CHCl_3 /: 1730, 1763 cm^{-1} , karbonyl, widmo masowe m/e=196 /M+ $-\text{CH}_2=$ $=\text{C}=\text{O}$ /.

Przykład II. \pm -6,6-dwumetylo-2,2-dwuacetoksy-3-norpinenu.

Do roztworu 18,0 g enoloctanu \pm -nopinonu w 250 ml benzenu przy mieszaniu dodano w jednej porcji 48,8 g czteroctanu ołowiu osuszonego pod zmniejszonym ciśnieniem nad pięciotlenkiem fos-

foru i wodorotlenkiem potasowym. Całość utrzymywano we wrzeniu przy mieszaniu w ciągu dwóch godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej, przemyto wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, po czym osuszono i odparowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując produkt w postaci oleju. Olej ten poddano destylacji otrzymując 9,8 g \pm 6,6-dwumetylo-2,2-dwuaceto-

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych optycznie czynnych pochodnych 6,6-dwumetylonorpinenu o ogólnym

wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę acetylową lub łącznie z R_3 tworzy podwójne wiązanie, R_2 oznacza grupę acetylową lub łącznie z R_3 tworzy podwójne wiązanie a R_3 łącznie z R_1 tworzy podwójne wiązanie lub łącznie z R_2 tworzy podwójne wiązanie, **znamienny tym**, że optycznie czynny enolooctan nopinonu o wzorze 2 poddaje się reakcji z czteroocetkiem ołowiu w obecnym rozpuszczalniku organicznym.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w ciągu 1—3 godzin.

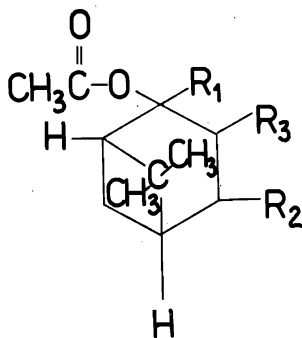
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w ciągu 16—20 godzin.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się benzen.

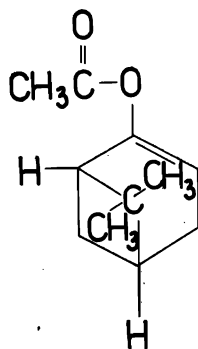
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się \pm -izomer związku o wzorze 2.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się \pm -izomer związku o wzorze 2.



Wzór 1



Wzór 2