

358299

P.- 39.307

B 5445 Case II
US. 690.794

Memoria descriptiva



para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

a nombre de WARNER-LAMBERT PHARMACEUTICAL COMPANY

entidad / ~~XXXXXXXXXXXX~~ de nacionalidad norteamericana

con domicilio en 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey,
Estados Unidos de América

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA TRANSFORMAR EL ISOMERO CIS EN
UNA MEZCLA QUE CONTIENE LOS ISOMEROS TRANS Y CIS DE
CICLOHEXENOS SUSTITUIDOS" (Clase Internacional
C07c A61k)

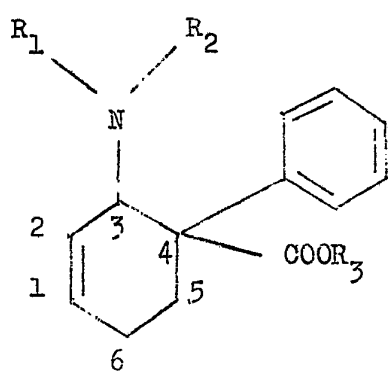
15.9.68.



Este invento se refiere a un método de separación de los isómeros cis y trans de una mezcla isómera de ciclohexenos básicos sustituidos de fórmula

5

10



15

20

25

30

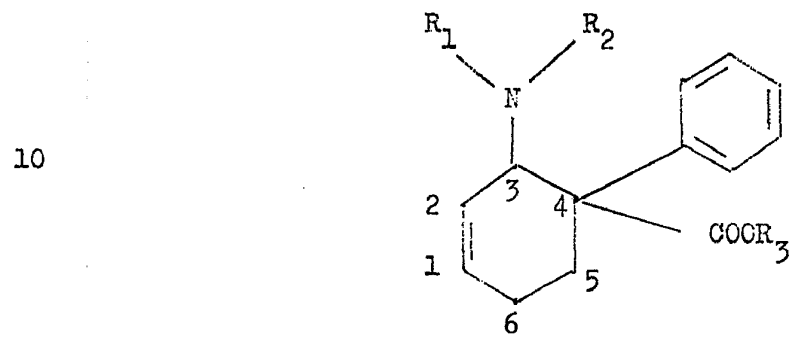
donde R_1 y R_2 son cada uno un grupo alcoholo inferior de cadena recta o ramificada tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y análogos, o R_1 y R_2 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillo heterocíclico tal como piridilo, pirrolidino, morfolino o piperidino, y R_3 representa un grupo alcoholo inferior de cadena recta o ramificada tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y análogos, que comprende hacer reaccionar la mezcla isómera de ciclohexenos básicos sustituidos con una solución acuosa de cloruro de zinc. El isómero cis forma un complejo con el cloruro de zinc que precipita de la solución. El isómero trans permanece en la solución; así son separadas convenientemente las fracciones de isómero cis puro y de isómero trans puro.

La solicitud también en tramitación, serie Nº 353.385

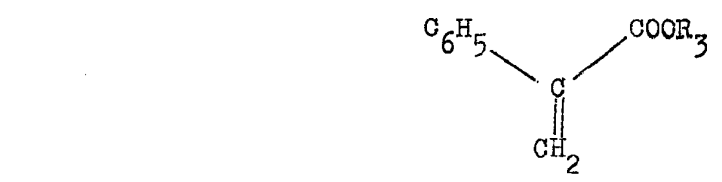


del solicitante, se refiere a los nuevos ciclohexenos básicos sustituidos arriba definidos y a un procedimiento para su producción.

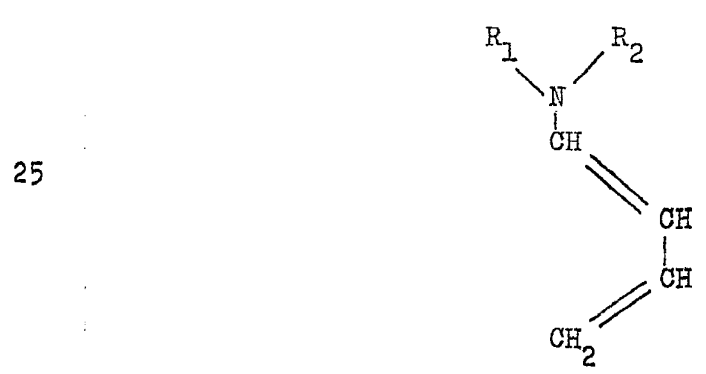
Esta solicitud también en tramitación, revela que los nuevos ciclohexenos básicos sustituidos de fórmula



15 se pueden preparar tratando un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



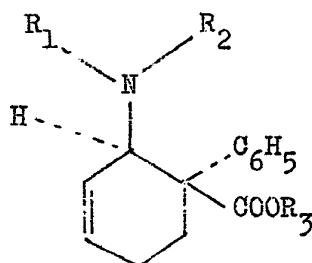
30



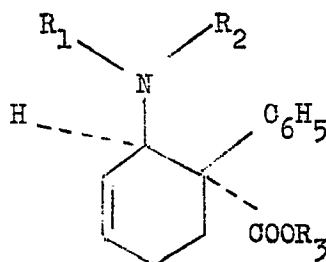
donde R_1 , R_2 y R_3 son los descritos anteriormente.

Esta reacción da un producto que es una mezcla de dos compuestos isómeros, 3-cis R_1R_2 amino-4-fenil-4-cis- COOR_3 - Δ^1 -ciclohexeno y 3-trans R_1R_2 amino-4-fenil-4-trans- COOR_3 - Δ^1 -ciclohexeno.

El isómero cis de este compuesto puede representarse por la fórmula:



15 y el isómero trans puede representarse por la fórmula:



25 Los compuestos descritos en la solicitud Nº 353.385 presentan potentes propiedades analgésicas en mamíferos y son útiles como analgésicos. Representan una clase única de analgésicos a causa de su relativamente baja toxicidad y falta de efectos secundarios. Por ejemplo, no exhiben efectos paralizantes sobre la región gastro-intestinal y no
30 depresionan el sistema respiratorio. Estos efectos secunda-



rios se observan generalmente cuando son administrados :
analgésicos narcóticos tales como meperidina. A fin de usar
estos compuestos como analgésicos, se combinan con vehícu-
los farmacéuticos conocidos tales como lactosa, agua, al-
5 cohol, y análogos para preparar formas de dosis tales como
tabletas, solución para inyecciones, elixires y análogos.
Los compuestos de esta invención pueden ser administrados
por vía oral a mamíferos tales como ratas, conejos, gatos,
perros, etc. en una dosis de desde alrededor de 15 mg/kg,
10 hasta alrededor de 50 mg/kg, preferiblemente alrededor de
25 mg/kg de peso del cuerpo. Por ejemplo, una dosis de des-
de alrededor de 20 mg/kg hasta alrededor de 40 mg/kg pro-
duce marcada analgesia en el perro.

Un método de separar y aislar los isómeros cis y
15 trans de la mezcla isómera se describe en la página 1, lí-
neas 16 a 19 de la Solicitud también en tramitación, N^o
353.385. Este método conduce a la formación de las sales
de clorhidrato de los isómeros cis y trans. Las sales de
clorhidrato se cristalizan a partir de una mezcla disolven-
20 te de acetato de etilo y metil etil cetona. Puesto que el
hidrato 1.5 del isómero cis es menos soluble en la mezcla
disolvente que el del isómero trans, se añade a la mezcla
disolvente acetato de etilo/metil etil cetona una cantidad
suficiente de agua para la formación de un hidrato 1.5 del
25 isómero cis. El isómero cis se precipita de la solución en
forma de su hidrato. El isómero trans que permanece en la
solución se puede recuperar eliminando el disolvente de la
solución. Aunque este método de separación de isómeros es
aceptable, el presente invento revela un método para la
30 separación de isómeros que es más útil en la producción en



masa de los nuevos compuestos ciclohexenos.

Los isómeros trans de los compuestos descritos en la Solicitud Nº 353.385 presentan la más potente actividad analgésica, por lo tanto, se hace imperativo encontrar un
5 método conveniente para aislar los isómeros cis y trans.

El presente invento se refiere a un nuevo método para separar los isómeros cis y trans de la mezcla de reacción producida cuando se practica el procedimiento descrito en la solicitud también en tramitación, Nº 353.385. En este
10 método, la base isómera cis-trans de los ciclohexenos básicos sustituidos preparados como en ella se describe, se disuelve en un ácido mineral fuerte, tal como ácido clorhídrico, y la solución se ajusta a un pH de alrededor de 2,5 a alrededor de 3,5. A esta solución ácida se añade gra-
15 dualmente una solución acuosa de desde alrededor de 15% hasta alrededor de 40%, preferiblemente alrededor de 20% de cloruro de zinc, hasta que empiezan a aparecer cristales de un complejo de cloruro de zinc. El isómero cis reacciona específicamente con el cloruro de zinc para for-
20 mar un complejo compuesto de cloruro de zinc y el isómero cis. Este complejo precipita de la solución isómera cis - trans. El isómero trans no reacciona con el cloruro de zinc y por lo tanto permanece disuelto en la solución ácida. Así, puede separarse un complejo insoluble de clo-
25 ruro de zinc y el isómero cis del isómero soluble trans, por filtración.

El isómero puro cis se recupera del complejo de zinc al añadir al complejo un disolvente orgánico tal como cloroformo, cloruro de metileno, o benceno que contenga
30 10-20 % de acetato de etilo, siendo el cloroformo el di-



13 SEP
solvente preferido. El complejo se hace luego alcalino con una base fuerte, tal como amoníaco concentrado, para obtener un pH de alrededor de 8,5 a alrededor de 9,5. El isómero cis puro se obtiene de la fase orgánica de la solución resultante separando la fase orgánica de la que se recupera el isómero cis por fraccionamiento.

Para obtener el isómero trans puro de la solución ácida, se añade un disolvente orgánico, preferiblemente cloroformo, a la solución que contiene el isómero, y la solución se hace alcalina, preferiblemente con hidróxido amónico concentrado. El isómero puro trans se obtiene de la mezcla alcalina al disolver el residuo orgánico en una mezcla de acetato de etilo y dimetil cetona con una solución concentrada de ácido clorhídrico gaseoso que se añade para obtener un pH de alrededor de 3,5 a alrededor de 4. El clorhidrato del isómero trans puro precipita de la solución ácida a partir de la cual se separa por filtración y se recristaliza.

Se ha encontrado también que el isómero cis puede ser transformado en el isómero puro trans haciendo así posible obtener una cantidad mayor aún del isómero puro trans. Para efectuar esto, la base pura cis se calienta al menos durante 3 horas a una temperatura de desde alrededor de 150°C hasta alrededor de 160°C, preferiblemente a 155°C en una atmósfera de nitrógeno en presencia de dicitclohexilamina. Esta reacción conduce a una mezcla --25 - 30% de la cual está formada por isómero trans puro. Cuando se lleva a cabo esta transformación, es esencial observar exactamente las temperaturas dadas arriba. A temperaturas más bajas de 150°C, la razón de isomerización decrecerá rápi-



damente a valores muy pequeños, mientras que a temperaturas por encima de 160°C, los productos de descomposición estarán formados por el compuesto trans térmicamente sensible.

5 Los siguientes ejemplos se dan únicamente como ilustración del procedimiento de arriba y no tienen que ser tomados como limitación del alcance de este procedimiento.

EJEMPLO I

10 En una vasija limpia de acero de 250 l se disuelven 12,0 kg (44 moles) de una mezcla isómera base de 3-cisdimetilamino-4-fenil-4-ciscarbetoxy- \triangle^1 -ciclohexeno y 3-trans dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- \triangle^1 -ciclohexeno en 50 l de HCl 1N; la solución se diluye luego por
15 lo menos a 70 l y se lleva a un pH de 2,5 - 3,5. Se añaden agitando, gradualmente 25 l de una solución de 6 Kg de ZnCl₂ en 30 l de agua. La solución se siembra luego con cristales del complejo de zinc. Tan pronto como comienza
20 la cristalización se añade el resto de la solución de cloruro de zinc. La mezcla se agita durante una hora por lo menos, a la temperatura ambiente y durante una hora a 0°C. Luego se filtra bajo fuerte presión. El complejo de zinc de 3-cis dimetilamino-4-fenilo-4-cis carbetoxi- \triangle^1 -ciclohexeno pesa 10,6 kg después de secar al aire (húmedo pesa
25 16 kg). La fase acuosa se vierte luego con agitación en una mezcla de 15 l de hidróxido amónico concentrado (25-27%) y 5 l de agua, se añaden 25 l de cloroformo y se mezcla a fondo la solución. La fase de cloroformo se lava dos veces con agua en un embudo de separación de 50 l y se
30 seca con CO₂K₂. Después de la filtración el cloroformo se



elimina por destilación y el residuo se disuelve en una
mezcla de 8 l de acetato y 1 l de acetona y luego se lleva
a un pH de 3,5 - 4 con una solución 4 molar de HCl gaseoso
en acetato de etilo. Después de un corto tiempo comienza
5 la precipitación de 3-trans dimetilamino-4-fenil-4-trans-
carbetoxi- \triangle^1 -ciclohexeno. Este se deja permanecer en
reposo hasta que la mezcla alcanza la temperatura ambiente,
se separan los cristales por filtración y luego se recris-
talizan a partir de 35 - 40 l de tolueno. Rendimiento:
10 2,6 Kg de 3-trans dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi-
 \triangle^1 -ciclohexeno. P. de f. 152 - 153°C.

EJEMPLO II

Se añaden 25 g de dicitclohexilamina a 5 kg de 3c-di-
15 metilamino-4-fenil-5c-carbetoxi- \triangle^1 -ciclohexeno; después
de que el matraz de reacción se ha llenado con nitrógeno,
el contenido del matraz se calienta durante 3 horas por
encima de 155°C. El producto de la reacción se enfría y se
vierte en 24 l de HCl 2N, mientras se agita. Se eliminan
20 los productos neutros por medio de extracción con benzol.
Luego se separan los isómeros como se describe en el ejem-
plo 1.

Rendimiento: 1 kg (valor medio) de clorhidrato de 3t-dime-
tilamino-4fenil-4t-carbetoxi- \triangle^1 -ciclohexeno.
25 Punto de fusión 152-153°C.

Un perfil farmacológico completo del compuesto (etil-
trans-3-(dimetilamino)-4-fenil-1-ciclohexeno-4-carboxilato
de 3-trans- dimetilamino-4fenil-4-trans-carbetoxi- \triangle^1 -
ciclohexeno que incluye datos sobre (1) toxicidad aguda,
30 (2) efecto analgésico, (3) efecto en respiración, y (4)



efecto sobre músculos de contracción involuntaria está in-
cluido en la Solicitud también en tramitación Nº 353.385,
especialmente en el Ejemplo 4.

Esta solicitud que corresponde a la presentada en
5 Estados Unidos de América, el día 15 de Diciembre de 1.967,
bajo el Nº 690.794, se acoge a los beneficios del artículo
51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

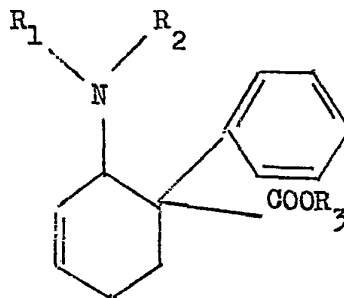
10

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presen-
tan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15 1.- Un procedimiento para transformar el isómero cis
en una mezcla que contiene los isómeros trans y cis de
ciclohexenos sustituidos de fórmula

20



25

donde R_1 y R_2 son alcoholos inferiores o R_1 y R_2 tomados
conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están uni-
dos forman un sistema de anillo heterocíclico y R_3 es un
alcoholo inferior, caracterizado por los pasos de: a) ha-
cer reaccionar el isómero cis con un miembro elegido del

30

grupo de (1) dicitclohexilamina, (2) hidroquinona, (3) alfa-

15.9.68.

- 10 -



naftilamina, a una temperatura de desde alrededor de 150°C hasta alrededor de 160°C bajo atmósfera de nitrógeno.

2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que dicha reacción tiene lugar durante alrededor de 3 horas a una temperatura de alrededor de 155°C en una atmósfera de nitrógeno.

3.- Un procedimiento para transformar el isómero cis en una mezcla que contiene los isómeros trans y cis de ciclohexenos sustituidos.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de once hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 19 SEP. 1968

P.A.

Asociación de Electroquímicos
[Handwritten signature]