

P. 42.965

372773

B 10283  
Case TI-111  
LH/MK (WMP)

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>B-01</u> <u>C-07</u>
SUBCLASE <u>D</u> <u>C</u>

18 04 1969

**Memoria descriptiva**



para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de WARNER-LAMBERT PHARMACEUTICAL COMPANY

entidad / ~~nacionalidad~~ norteamericana

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

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA SEPARAR 3-TRANS-DIMETILAMINO-4-FENIL-4-TRANS-CARBETOXI- $\Delta^2$ -CICLOHEXENO A PARTIR DE UNA MEZCLA ISOMERA QUE COMPRENDE 3-TRANS-DIMETILAMINO-4-FENIL-4-TRANS-CARBETOXI- $\Delta^1$ -CICLOHEXENO Y 3-CIS-DIMETILAMINO-4-FENIL-4-CIS-CARBETOXI- $\Delta^1$ -CICLOHEXENO."

(Clase Internacional C07o)

12-11-69

- 1 -



Esta invención se refiere a la separación de un trans-dimetilamino-trans-carbetoxiciclohexeno a partir de una mezcla de isómeros cis- y trans- y a la isomerización parcial de un cis-dimetilamino-cis-carbetoxiciclohexeno en una mezcla de isómeros cis- y trans-.

En la Solicitud de Patente Nº 353.385, presentada el 30 de abril de 1968 se expone una mezcla de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, un método para producir estas mezclas y un procedimiento para separar de la mezcla los isómeros individuales. En el método preparativo expuesto en la solicitud de Patente Nº 353.385, el éster etílico del ácido atrópico es hecho reaccionar con 1-dimetilaminobutadieno-(1,3), a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente superior a la ambiente. El producto, así obtenido, es una mezcla de las bases isómeras cis- y trans-.

En la Solicitud de Patente Nº 353.385 se describe también un procedimiento para obtener los isómeros individuales a partir de la mezcla. En el procedimiento, las bases isómeras son convertidas en sus respectivas sales de clorhidrato disolviendo el producto de reacción, es decir la mezcla isomérica, en un disolvente común adecuado, tal como el éter, y añadiendo a la disolución así formada una cantidad suficiente de una disolución anhidra de ácido clorhídrico para formar una mezcla de las sales de clorhidrato de las bases cis- y trans- isómeras. La mezcla es introducida después en una mezcla que consta de aproximadamente 10 partes en volumen de acetato de etilo por una parte en volumen de metil etil cetona. El hidrato con 1'5 moléculas



de agua del isómero cis- es menos soluble en la mezcla acetato de etilo/metil-etil-cetona que el isómero trans-. Por consiguiente, se añade a la mezcla una cantidad suficiente de agua para formar el hidrato con 1'5 moléculas de agua del isómero cis-. El isómero cis- se separa rápidamente de la disolución por precipitación en forma de su hidrato. El isómero trans-, que permanece en disolución, puede ser recuperado después por eliminación del disolvente.

El 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y el 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno se consideran en la Solicitud de Patente 353.395 como poseedores de actividad terapéutica, siendo útiles como analgésicos y empleados para ello. Aunque ambos isómeros tienen actividad analgésica, se ha comprobado que el isómero trans- es algo más activo que el isómero cis-. Por consiguiente, han llegado a ser importantes los procedimientos para separar el isómero trans- de una mezcla que contiene los isómeros cis- y trans-, y los procedimientos para isomerizar parcialmente el isómero cis- en el isómero trans-.

La presente invención proporciona un procedimiento para separar 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno de una mezcla que contiene 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno. La invención se basa en el inesperado descubrimiento de que, cuando una mezcla que contiene los isómeros cis- y trans- es hecha reaccionar o bien con ácido oxálico o con ácido fumárico, estando al mismo tiempo disuelta en un disolvente adecuado, la sal del ácido oxálico o del ácido fu



márico del isómero trans- es formada de un modo selectivo, y se separa fácilmente por precipitación del medio de reacción. En el procedimiento de separación, se mezclan ácido oxálico o ácido fumárico, preferiblemente ácido oxálico, y una mezcla que contiene 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, en un disolvente adecuado, a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, hasta que los reaccionantes se disuelven en el disolvente. Después, la disolución es enfriada, preferiblemente a una temperatura inferior a aproximadamente 10°C para facilitar la precipitación de la sal de ácido del isómero trans-. En este procedimiento se emplea una relación de aproximadamente un mol de ácido oxálico o ácido fumárico por cada mol de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno presente en la mezcla isomérica.

El procedimiento de isomerización parcial comprende de calentar el isómero cis- a una temperatura comprendida en el intervalo de desde aproximadamente 60° a aproximadamente 130°C, con un ácido orgánico, bien de naturaleza alifática o aromática, o con un anhídrido de un ácido orgánico alifático o aromático. La reacción puede ser efectuada con los reactivos disueltos en un disolvente orgánico adecuado, o puede ser efectuada en ausencia de disolvente para los reactivos. En el procedimiento de isomerización parcial, se emplea una relación de desde aproximadamente dos moles a aproximadamente seis moles de anhídrido de ácido por cada mol de base cis- presente. La duración óptima de la operación de calentamiento varía según las distintas condiciones



de reacción empleadas. No obstante, en cualquier caso dado, el tiempo óptimo de calentamiento puede ser determinado por un experimento preliminar. El isómero trans- puede ser separado de la mezcla de isómeros cis- y trans- así formada por medio del procedimiento de separación descrito en la presente Memoria, o por cualquier otro procedimiento conveniente de la técnica anterior.

En la separación del isómero trans- a partir de la mezcla isomérica, se introducen en un recipiente adecuado de reacción (a) ácido oxálico o ácido fumárico, (b) la mezcla isomérica que contiene 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno, y (c) un líquido orgánico inerte que es disolvente de ambos. Como disolvente orgánico inerte se emplea preferiblemente un alcohol monovalente de peso molecular inferior, tal como metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, etc. La mezcla es agitada después a una temperatura comprendida en el intervalo de desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo, hasta que se obtiene una disolución. El período de tiempo requerido para poner en disolución a los reaccionantes depende en gran parte de la temperatura de reacción. En general, a temperaturas elevadas se obtiene una disolución en un período de desde aproximadamente 5 minutos hasta aproximadamente 20 minutos. A temperatura ambiente, o a temperaturas sólo ligeramente superiores a la temperatura ambiente, puede requerirse un período más largo. Sin embargo, cuando ha sido obtenida una disolución, es enfriada hasta una temperatura inferior a aproximadamente 10°C, y preferiblemente a aproximadamente

12-11-69



52C, para facilitar la precipitación de la sal de ácido oxálico o sal de ácido fumárico del 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno. La sal así formada es recuperada del sistema de reacción por cualquier medio conveniente, por ejemplo filtración. El isómero cis-, en forma de la base libre, permanece disuelto en el líquido de filtración. Después de esta recuperación, la sal de ácido del isómero trans- es lavada y secada de manera convencional.

10 Aunque se obtienen resultados completamente satisfactorios cuando se utiliza ácido fumárico en el procedimiento de separación, se emplea ácido oxálico en la realización preferida de la invención. Se ha comprobado que cuando es precipitada de modo selectivo la sal de oxalato del isómero trans-, sólo hay presentes proporciones mínimas del isómero cis- y de 2-fenil-3-dimetilaminopropionato de etilo.

20 La cantidad de disolvente empleada en este procedimiento, aunque es importante, es variable. Naturalmente, ha de emplearse una cantidad suficiente para disolver por completo la mezcla isomérica y el ácido oxálico o ácido fumárico. No obstante, en general se emplean desde aproximadamente 0'5 partes en volumen a aproximadamente 2'0 partes en volumen de disolvente por cada parte de peso combinado de ácido oxálico o ácido fumárico y mezcla isomérica que han de ser disueltos en el mismo.

25 En el procedimiento de separación se emplea una relación de desde aproximadamente 1'0 a aproximadamente 1'2 moles de ácido oxálico o ácido fumárico por cada mol de isómero trans- presente en la mezcla isomérica. Si se de-



sea, puede emplearse un mayor exceso de ácido, pero el empleo de más de 1'2 moles de más de 1'2 moles de ácido por mol de isómero trans- no tiene una razón de utilidad y hace menos económico el procedimiento.

5                    "sí pues, en el procedimiento de separación, y según el ácido empleado, se obtiene oxalato de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno, ó fumarato de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi-  
10                    -ciclohexeno. Estas sales pueden ser convertidas en la base libre por procedimientos convencionales, por ejemplo por tratamiento con un álcali.

                  El procedimiento para la isomerización parcial del isómero cis- comprende la operación de calentar 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno y un  
15                    ácido orgánico, o anhídrido de ácido orgánico, a una temperatura comprendida en el intervalo de desde aproximadamente 60°C a aproximadamente 130°C, durante un período de tiempo conforme al requerido para convertir una parte del isómero cis- en isómero trans-. La operación de calentamiento puede ser efectuada, bien en presencia o en ausencia de un disolvente orgánico inerte.  
20

                  En la práctica de esta invención puede emplearse, en líneas generales, cualquier ácido monocarboxílico alifático, ácido alifático dicarboxílico, ácido aromático monocarboxílico o ácido aromático dicarboxílico. Como variante puede emplearse un anhídrido de cualquiera de estos ácidos. Así, por ejemplo, la reestructuración parcial del isómero cis- en una mezcla de isómero cis- e isómero trans- puede lograrse calentando el isómero cis- con un ácido monocarboxílico alifático saturado, tal como el ácido acéti-  
25  
30



co, etc; un ácido dicarboxílico alifático saturado, tal como el ácido oxálico, ácido succínico, etc; un ácido monocarboxílico alifático no saturado, tal como el ácido sórbico, etc; un ácido dicarboxílico alifático no saturado, tal como el ácido fumárico, ácido maleico, ácido itacónico, etc; un ácido monocarboxílico aromático, tal como el ácido cinámico, etc; o un ácido dicarboxílico aromático, tal como el ácido ftálico, etc. También son adecuados los anhídridos de estos ácidos. Estos incluyen, por ejemplo, el anhídrido acético, anhídrido succínico, anhídrido maleico, anhídrido cinámico, anhídrido ftálico, etc. La cantidad utilizada de ácido o anhídrido de ácido es variable, dentro de ciertos intervalos. No obstante, se ha comprobado que los resultados más satisfactorios se consiguen manteniendo una relación cuantitativa particular entre la base cis- y el ácido orgánico o anhídrido de ácido orgánico. En general, se emplea una cantidad de ácido o anhídrido orgánico suficiente para dar una relación de desde aproximadamente 2 moles a aproximadamente 6 moles de ácido o anhídrido por cada mol de base cis- presente en la mezcla de reacción. En la realización preferida de la invención, se emplea una cantidad de ácido o anhídrido orgánico suficiente para dar una relación de desde aproximadamente 2 moles a aproximadamente 4 moles de ácido o anhídrido por cada mol de base cis- presente. Ha de entenderse que pueden emplearse cantidades de ácido o de anhídrido de ácido mayores o menores que las prescritas en la presente Memoria para efectuar la reestructuración parcial de la base de isómero cis-. No obstante, en circunstancias ordinarias, no se consigue ninguna ventaja empleando una cantidad mayor de ácido o anhídrido, y pueden



obtenerse menores rendimientos de isómeros trans- cuando se emplean menores cantidades de ácido o anhídrido.

El procedimiento de isomerización parcial de esta invención puede ser efectuado en presencia o en ausencia de un medio de reacción líquido orgánico. En la realización preferida de la invención, la reacción es efectuada en un líquido orgánico en el que son solubles tanto la base de isómero cis- como el ácido o anhídrido de ácido. No obstante, el disolvente seleccionado ha de ser tal que no interfiera por sí mismo con la isomerización del isómero cis en la mezcla deseada de isómeros cis- y trans-. Aunque la invención no está limitada necesariamente a esto, se ha comprobado que la isomerización puede ser efectuada de manera completamente satisfactoria con la base de isómero cis- y el ácido o anhídrido disueltos en un disolvente, tal como isopropanol, n-butanol, 4-metil-2-pentanol, dioxano, dimetilformamida, etc. Ha de entenderse, no obstante, que pueden emplearse, si se desea, otros líquidos orgánicos que son disolventes de la mezcla de base de isómero cis- y ácido o anhídrido orgánico. Sin embargo, la invención no está limitada al empleo de un medio líquido orgánico de reacción en el que es soluble la mezcla de base de isómero cis- y el ácido o anhídrido orgánico. La transposición parcial de la base de isómero cis- en la mezcla de bases de isómero cis- y trans- puede ser efectuada en ausencia de un medio líquido de reacción, o puede ser efectuada en presencia de un medio líquido orgánico de reacción en el que la base de isómero cis, o el ácido o anhídrido, o la mezcla de los mismos, es insoluble. Así, por ejemplo, el procedimiento puede ser efectuado en un medio líquido de reacción tal como el xile-



no, tolueno, etc, en el que son insolubles o la base de isómero cis- o el ácido o anhídrido, o ambos.

5 El periodo de tiempo durante el que la mezcla de base de isómero cis- y el ácido orgánico o anhídrido de ácido orgánico es calentada en la práctica de esta invención, es variable. Como el objetivo fundamental del procedimiento es obtener la máxima transposición de la base de isómero cis en la base de isómero trans- de una manera eficiente y económica, la operación de calentamiento ha de ser de duración suficiente para alcanzar este objetivo. En 10 cualquier caso dado, el tiempo óptimo de calentamiento está determinado por varios factores. Estos incluyen, por ejemplo, la cantidad y naturaleza del ácido o anhídrido empleados, la presencia o ausencia de un medio líquido inerte de reacción orgánico, y la temperatura de trabajo, En 15 general, no obstante, si una mezcla que contiene una relación de desde aproximadamente 2 a 6 moles de ácido o anhídrido orgánico por mol de base de isómero cis- es calentada a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 20 60°C a aproximadamente 130°C, bien en presencia o ausencia de un medio orgánico inerte de reacción, se alcanza la transposición parcial del isómero cis- en el isómero trans- en un período no superior a desde aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas. Por medio de un experimento 25 preliminar, empleando una cantidad específica de un ácido o anhídrido particular y una temperatura concreta de trabajo, se podrá determinar el tiempo de calentamiento con el que se logra una isomerización óptima. La mezcla isomérica obtenida por el procedimiento de isomerización parcial de 30 esta invención puede dividirse en sus componentes por el



18

método descrito en la presente Memoria o por cualquier procedimiento de la técnica anterior. El isómero cis- que es recuperado puede ser sometido de nuevo a una isomerización parcial.

5                   Por consiguiente, la presente invención proporciona un procedimiento práctico y comercialmente realizable para separar 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno de una mezcla que contiene dicho compuesto y 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno. Proporciona también un medio conveniente para convertir el isómero cis- en una mezcla que comprende base de isómero cis- y una parte sustancial de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno. Se ha comprobado que cuando la separación de los isómeros es efectuada como se expone en la presente Memoria, se obtienen rendimientos satisfactorios de la sal de oxalato o de fumarato del isómero trans-. Si se desea, o es necesario, la sal puede ser convertida en la base por cualquier medio convencional. Además, cuando la isomerización es efectuada como se ha descrito en la presente Memoria, se obtienen rendimientos satisfactorios de la mezcla de isómeros cis- y trans-. Por separación o división de la mezcla en sus componentes isoméricos, bien por el método de separación expuesto en la Memoria o por uno de los procedimientos de la técnica anterior, se obtienen rendimientos excelentes del isómero trans-. Por ello, la invención proporciona un medio conveniente y eficaz para separar el isómero cis- del isómero trans-, y para convertir el isómero cis- en el isómero trans- que es mas activo.

30



### EJEMPLO 1

#### (A) Procedimiento de separación.

En este ejemplo, 40'2 g. de dihidrato de ácido oxálico (0'32 moles), 281'0 gramos de una mezcla que contena  
5 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 460 ml. de alcohol n-butílico, fueron introducidos en un recipiente de reacción adecuado. Se había determinado, por cromatografía de gas-líquido, que la mezcla  
10 isomérica empleada contenía 28'1%, equivalente a 79'0 gramos (0'29 moles) del isómero trans-. La mezcla de reacción fué calentada hasta una temperatura de aproximadamente 85°C y fué mantenida a esta temperatura hasta que se obtuvo una disolución. El tiempo de calentamiento fué de aproximada-  
15 mente 15 minutos. La disolución así obtenida fué enfriada hasta una temperatura de aproximadamente 5°C, y se separó de la disolución oxalato de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, en forma de un precipitado. Para asegurar la completa precipitación de la sal de  
20 oxalato del isómero trans-, la mezcla de reacción fué mantenida a una temperatura comprendida en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 5°C durante un periodo de aproximadamente una hora. Al cabo de este periodo, la sal de ácido oxálico del isómero trans- fué recogida por filtra-  
25 ción. Después, la sal fué lavada dos veces empleando 70 ml. de alcohol n-butílico frío cada vez. La sal fué después secada a una temperatura de 65°C y se obtuvieron 96'5 g. (0'266 moles) de oxalato de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, con un punto de fusión de  
30 124'5°C a 127°C. La producción obtenida de la sal de ácido

372773



18 NOV

oxálico del isómero trans- era equivalente a 72'5 gramos de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno en forma de la base libre. La cromatografía de capa delgada indicó la presencia en el producto de menos de aproximadamente 0'1% de isómero cis- y menos de aproximadamente 0'25% de 2-fenil-3-dimetilaminopropionato de etilo.

(B) Procedimiento de isomerización.

El filtrado de alcohol butílico, obtenido cuando la sal de ácido oxálico del isómero trans- fué recuperada por filtración tal como se describe en la sección (A) de este ejemplo, fué mezclado con 378 gramos (3'0 moles) de ácido oxálico dihidratado y 600 ml. de alcohol-n-butílico. El filtrado de alcohol butílico contenía 208'5 gramos (0'763 moles) del isómero cis-. La mezcla fué calentada hasta la temperatura de reflujo. Se separó por destilación una mezcla de alcohol n-butílico y agua hasta que la mezcla de reacción alcanzó los 110°C aproximadamente. La mezcla de reacción fué sometida después a reflujo durante un periodo de aproximadamente cuatro horas, después de lo cual el disolvente fué separado bajo vacío sobre un baño de vapor de agua. Una vez completa la separación del disolvente, se añadieron al residuo 1'5 litros de tolueno. El tolueno fué después separado bajo vacío sobre un baño de vapor de agua. Después de la separación del tolueno, se añadieron al residuo 1'5 litros de agua, y la mezcla se hizo alcalina empleando 760 gramos de hidróxido de potasio acuoso al 45%. La mezcla de las bases isoméricas fué extraída en 900 ml. de tolueno, y la disolución en tolueno fué lavada con 900 ml. de agua. El tolueno fué después separado bajo va-



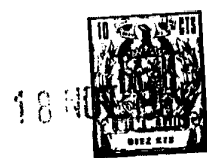
cío sobre un baño de vapor de agua. Así se obtuvieron 200'3 gramos de una mezcla que contenía 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno.

5 (C) Procedimiento de separación.

La mezcla isomérica producida como se ha explicado en la sección (B) de este ejemplo, fué mezclada con 65'4 gramos (0'513 moles) de ácido oxálico dihidratado y 610 moles de alcohol n-butílico. Después, la mezcla fué ca  
10 lentada hasta una temperatura de aproximadamente 85°C, y fué mantenida a esa temperatura hasta que se obtuvo una disolución. Esto tuvo lugar después de calentar durante un período de aproximadamente 15 minutos. La disolución fué enfriada hasta una temperatura de aproximadamente 5°C, y  
15 fué mantenida a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 0°C a 5°C durante un período de una hora. La sal de ácido oxálico de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno que precipitó de la disolu  
20 ción fué recogida por filtración, y fué lavada dos veces empleando porciones de 70 ml. de alcohol n-butílico, cada vez. La sal fué secada después a una temperatura de 65°C. Se obtuvieron así 148'0 gramos de oxalato de 3-trans-dime-  
25 tilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno. La producción de la sal de ácido oxálico era equivalente a 111'5 gramos de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno en forma de la base libre. La cromatografía de capa delgada indicó que el producto, es decir la sal de ácido oxálico del isómero trans-, contenía menos de 0,1% del isómero cis- y menos de 0'25% de 2-fenil-3-dimetilaminopropionato de etilo.

30

372773



(D) Isomerizaciones y separaciones adicionales.

El filtrado de alcohol n-butílico, obtenido como se ha descrito en la sección (C) de este ejemplo, cuando la sal precipitada de ácido oxálico del isómero trans fué recuperada por filtración, fué sometido al procedimiento de isomerización parcial descrito en la presente Memoria, y de la mezcla isomérica así obtenida fué separada la sal de ácido oxálico de la base trans-. Esta secuencia fué repetida a partir del filtrado de alcohol n-butílico del procedimiento de separación. En el primer caso se obtuvieron 40'8 gramos y en el segundo 11'5 gramos de la sal de ácido oxálico de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi-ciclohexeno, cuya pureza era comparable a la del isómero trans obtenido en las fases iniciales del procedimiento. La producción adicional de sal de ácido oxálico es equivalente a 39'4 gramos de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno en forma de la base libre.

La producción total de sal de ácido oxálico del isómero trans- producido en el procedimiento era equivalente a una producción de 150'9 gramos (72'5% del valor teórico) del isómero trans en forma de la base libre.

EJEMPLO 2

En este ejemplo fué aislado el isómero trans a partir de una mezcla que contenía 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno.

Así, 0'58 gramos (0'005 moles) de ácido fumárico, 3'9 gramos de una mezcla de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, y 5 ml. de alcohol



isopropílico, fueron introducidos en un recipiente adecuado. Se había determinado por cromatografía de gas-líquido que la mezcla de isómeros contenía 1'09 gramos (0'004 moles) de la base trans-. La mezcla fué calentada hasta reflujo, y cuando, pasados 15 minutos aproximadamente, los reactivos fueron disueltos en el alcohol, la disolución fué enfriada hasta una temperatura de aproximadamente 5°C. Durante el enfriamiento se observó la formación de un precipitado. Se mantuvo una temperatura de aproximadamente 5°C hasta que fué completa la precipitación. Una vez completa la precipitación, fueron añadidos a la mezcla 20 ml. de éter, y el precipitado, es decir fumarato de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno, fué recogido por filtración. La sal de ácido fumárico del isómero trans fué lavada con alcohol isopropílico, y secada a una temperatura en el intervalo de desde aproximadamente 55°C hasta aproximadamente 65°C. Se obtuvieron así 1'25 gramos de la sal de ácido fumárico del 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno, que tenía un punto de fusión de 120°C a 122°C. La producción de la sal de ácido fumárico era equivalente a una producción de 0'88 gramos (81% del valor teórico) del isómero trans-. Por cromatografía en capa delgada se comprobó que el producto contenía de 1% a 2% del isómero cis- y 1% de 2-fenil-3-dimetilaminopropionato de etilo.

### EJEMPLO 3

En este ejemplo fué sometido 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno al procedimiento de isomerización parcial, para producir una mezcla que contenía el isómero cis- citado y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-

18 N



-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno.

En el procedimiento, 2'73 gramos (0'01 mol) de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, 3'48 gramos (0'03 moles) de ácido fumárico y 15 ml. de alcohol n-butílico, fueron introducidos en un recipiente adecuado, y calentados hasta reflujo durante un periodo de aproximadamente dos horas y media. Al cabo de este período de tiempo, el alcohol n-butílico fué separado bajo vacío sobre un baño de vapor de agua, y el residuo fué puesto en suspensión en agua. La suspensión fué después hecha alcalina empleando hidróxido de sodio acuoso al 50%, y el producto, es decir una mezcla de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, fué extraído en éter. Después el extracto en éter fué lavado con agua, secado con sulfato de magnesio, filtrado, y el filtrado fué concentrado para producir un residuo de 2'68 gramos (98'2%) que contenía las bases isómeras mezcladas. Por cromatografía de gas-líquido, se determinó que el producto contenía 41'4% del isómero trans-, 39% del isómero cis- y 15'1% de 2-fenil-3-dimetilaminopropionato de etilo.

EJEMPLO 4

En este ejemplo se muestra el empleo de ácido oftálico para efectuar la isomerización parcial de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno en una mezcla que contiene el isómero cis- en combinación con el isómero trans-.

En el procedimiento, 13'65 gramos (0'05 moles) de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, 24'9 gramos (0'15 moles) de ácido oftálico y 75 cc. de al-



5  
10  
15  
20

cohol n-butílico, fueron introducidos en un recipiente adecuado, y la mezcla fué calentada a reflujo durante un período de aproximadamente cuatro horas. Al cabo de este período de tiempo, el alcohol n-butílico fué separado bajo vacío sobre un baño de vapor de agua, y el residuo que quedó fué puesto en suspensión en agua. La suspensión fué hecha después alcalina empleando hidróxido de sodio acuoso al 50%, y la mezcla de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno fué extraída en éter. La disolución en éter fué a su vez sometida a extracción con ácido clorhídrico 1N y el extracto ácido acuoso fué hecho alcalino y sometido a extracción con éter. El extracto en éter fué secado con sulfato de magnesio y filtrado, y el líquido de filtración fué concentrado hasta dejar un residuo de 9'75 gramos (71'3% de la cantidad teórica) que contenía una mezcla de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno. Por cromatografía de gas-líquido se determinó que el producto contenía 50'2% del isómero trans-, 43'3% del isómero cis- y 0'3% de 2-fenil-3-dimetilaminopropionato de etilo.

#### EJEMPLO 5

25

Este ejemplo se incluye para mostrar la isomerización parcial del 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno empleando ácido acético.

30

En este caso, 13'65 gramos (0'05 moles) de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno, 40 ml. de ácido acético y 40 ml. de agua fueron introducidos en un recipiente adecuado, y calentados hasta reflujo durante



18

un período de aproximadamente dos horas. Al cabo de este período de tiempo, la suspensión acuosa fué hecha alcalina empleando hidróxido de sodio acuoso al 50%, y el producto es decir 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno fué extraído en éter. El extracto en éter fué sometido después a extracción empleando ácido clorhídrico 1N. El extracto ácido acuoso fué hecho alcalino y sometido a extracción con éter. El extracto en éter fué secado con sulfato de magnesio, filtrado y concentrado hasta dejar un residuo de 11'2 gramos, que comprendía una mezcla de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno.

El residuo, obtenido como se ha descrito en el párrafo anterior, fué introducido en un recipiente juntamente con 3'65 g. (0'03 moles) de ácido oxálico dihidratado y 50 ml. de alcohol isopropílico. La mezcla así obtenida fué calentada a una temperatura de 75°C hasta que se obtuvo una disolución. La disolución fué enfriada inmediatamente hasta una temperatura de 5°C, y de la disolución se separó la sal de ácido oxálico de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, en forma de un precipitado. Por filtración, y una vez secado, se obtuvieron 9'85 gramos de la sal de oxalato del isómero trans-. Esta producción de la sal de ácido oxálico del isómero trans- es equivalente a una producción de 7'4 gramos (54'2% de la teoría) del isómero trans- en forma de la base libre.

30

372773



EJEMPLO 6

Se incluye este ejemplo para mostrar el empleo del ácido itacónico en la isomerización del 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno.

5           En el procedimiento, 13'65 g. (0'05 moles) de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, 19'5 g. (0'15 moles) de ácido itacónico y 75 ml. de alcohol n-butílico fueron introducidos en un recipiente adecuado, y la mezcla fué calentada a reflujo durante un período de aproximadamente 4'5 horas. Al cabo de este período de tiempo, el alcohol n-butílico fué separado bajo vacío sobre un baño de vapor de agua, y el residuo fué puesto en suspensión de agua. La suspensión se hizo alcalina empleando hidróxido de sodio acuoso al 50%, y la mezcla isomérica fué extraída en éter. La disolución en éter fué sometida después a extracción con ácido clorhídrico 1N, y después se alcalinizó el extracto ácido acuoso. El extracto alcalino fué sometido a extracción con éter, y la disolución en éter fué después secada con sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada hasta dejar un residuo de 7'73 gramos.

10

15

20           El residuo obtenido como se ha explicado en el párrafo anterior, que comprendía una mezcla de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, fué introducido en un recipiente que contenía 3'7 g. (0'01 mol) de ácido naftalen-1,5-disulfónico, hidratado con 4'33 moléculas de agua, y 34 ml. de alcohol isopropílico. La mezcla fué calentada a una temperatura de 75°C hasta que se obtuvo una disolución. La disolución así obtenida fué enfriada hasta una temperatura de 5°C, y la sal de ácido naftalen-1,5-disulfónico del 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-

25

30



carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno se separó de la disolución en forma de un precipitado. Por filtración se obtuvieron 2'95 gramos de la sal de disulfonato del isómero trans-, equivalente a una producción de 1'92 g. (14'0%) del isómero trans- en forma de la base libre.

#### EJEMPLO 7

Se incluye este ejemplo en la Memoria para mostrar el empleo de ácido malónico en la isomerización parcial del 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno.

En el procedimiento, 13'65 g. (0'05 moles) de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, 20'7 gramos (0'20 moles) de ácido malónico y 75 ml. de alcohol n-butílico fueron introducidos en un recipiente adecuado, y la mezcla fué calentada a temperatura de reflujo durante un período de aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción fué tratada como se ha descrito en el Ejemplo 6, produciendo un residuo de 8'65 g., que contenía una mezcla de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno.

El residuo obtenido como se ha descrito en el párrafo anterior fué tratado con ácido naftalen-1,5-disulfónico, hidratado con 4'33 moléculas de agua, como se ha descrito en el Ejemplo 6, produciendo 2'72 g. de la sal de ácido naftalen-1,5-disulfónico del isómero trans-. Esta producción de la sal de disulfonato es equivalente a una producción de 1'77 g. (13%) del isómero trans- en forma de la base libre.

30

12-11-69

372773



EJEMPLO 8

Se incluye este ejemplo para mostrar el empleo de ácido maleico en la isomerización parcial del 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno.

5           En el procedimiento, 13'65 g. (0'05 moles) de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, 17'4 g. (0'15 moles) de ácido maleico y 75 ml. de dioxano fueron introducidos en un recipiente adecuado, y la mezcla fué calentada a temperatura de reflujo durante un período de aproximadamente 4'5 horas. La mezcla de reacción fué tratada como se ha descrito en el Ejemplo 6, produciendo un residuo de 11'8 gramos, que contenía una mezcla de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno. Por cromatografía de gas-líquido se determinó que la mezcla contenía 52'8% del isómero trans- y 46'8% del isómero cis-.

10

15

EJEMPLO 9

Este ejemplo se incluye en la Memoria para mostrar la isomerización parcial del 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, empleando ácido maleico y siendo efectuada la reacción en fimetilformamida.

20

En el procedimiento, 13'65 g. (0'05 moles) de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, 17'4 g. (0'15 moles) de ácido maleico y 75 ml. de dimetilformamida fueron introducidos en un recipiente adecuado, y la mezcla fué calentada a una temperatura de aproximadamente 120°C durante un período de 2'5 horas aproximadamente. La mezcla de reacción fué tratada como se ha descrito en el Ejemplo 6, y se obtuvo un residuo de 9'77 gramos, que

25

30



comprendía una mezcla de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno.

5 El residuo producido como se ha explicado en el párrafo anterior, fué tratado con ácido naftalen-1,5-disulfónico, hidratado con 4'33 moléculas de agua, como se ha descrito en el Ejemplo 6, y se obtuvieron 8'9 gramos de la sal del ácido naftalen-1,5-disulfónico del 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno. Esta producción de la sal de trans-disulfonato es equivalente a 10 una producción de 5'8 gramos (42'5%) del isómero trans- en forma de la base libre.

La presente solicitud, que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, el 17 de Abril de 1.969, bajo el Nº 817.176, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

#### REIVINDICACIONES

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

25

1. Un procedimiento para separar 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno a partir de una mezcla isomérica que comprende 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno y 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^4$ -ciclohexeno, caracteri-

30



-9 DIO 1971

zado por las operaciones de: (1) tratar dicha mezcla isomé-  
rica con ácido oxálico o ácido fumárico en un disolvente  
orgánico inerte, a una temperatura de hasta la temperatura  
de reflujo durante un periodo de tiempo suficiente para  
5 disolver dicha mezcla isomérica y dicho ácido en dicho di-  
solvente, utilizándose una relación de desde aproximadamen-  
te 1'0 a aproximadamente 1'2 moles de dicho ácido por cada  
mol de dicho 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno presente en dicha mezcla isomérica, y  
10 (2) recuperar la sal de ácido del 3-trans-dimetilamino-4-  
fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno, que precipita de  
la mezcla de reacción.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
caracterizado por emplear ácido oxálico y ácido fumárico,  
15 y porque, una vez que la mezcla de isómeros y el ácido son  
disueltos en el disolvente, la mezcla de reacción es en-  
friada hasta una temperatura inferior a aproximadamente  
10°C.

3. Un procedimiento según las reivindicaciones 1  
20 ó 2, caracterizado porque el disolvente es un alcohol mo-  
novalente de peso molecular inferior.

4. Un procedimiento según la reivindicación 3,  
caracterizado porque el disolvente es alcohol n-butílico  
o alcohol isopropílico.

5. Un procedimiento para separar 3-trans-dimetil-  
25 amino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno a partir  
de una mezcla isómera que comprende 3-trans-dimetilamino-4-  
fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y 3-cis-dimetilami-  
no-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno.

30 Tal y como se ha descrito en la Memoria que -

- 9 DI



cede, y con los fines que se han especificado.

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

- 9 DIC. 1971

Madrid,

P.A.

Alb...  
Por...

572773