

387849



P. - 47.011

B 17.534 Case TI-II Div.  
IH/MK(WMP)

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A07</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>D</u>

AGI  
K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION EN ESPAÑA por 20 años

a nombre de WARNER-LAMBERT PHARMACEUTICAL COMPANY

entidad norteamericana

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

por: "UN PROCEDIMIENTO ANALOGICO PARA LA SEPARACION DE ISOMEROS CIS Y TRANS DE CICLOHEXENOS SUSTITUIDOS"

(Clase Internacional C07c)

11.6.73.

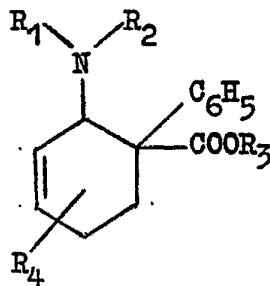
# 387849



Esta solicitud es divisional de la patente  
nº 366.913, presentada el 7 de mayo de 1.969.

5           La invención descrita en la patente menciona-  
da se refiere a ciclohexenos sustituidos terapéutica-  
mente activos y a sales farmacéuticamente aceptables de los  
mismos, y al procedimiento para preparar estos compues-  
tos.

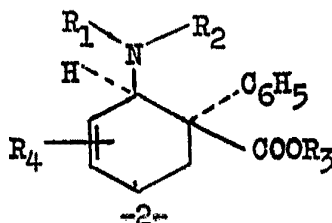
10           Los nuevos compuestos según son preparados por  
el procedimiento de la patente española 366.913, son com-  
puestos cis y/o trans de fórmula:



I

15           donde R<sub>1</sub> es hidrógeno o alcoholo inferior de hasta 6 áto-  
mos de carbono, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son alcoholo inferior de has-  
ta 6 átomos de carbono, o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, considerados conjunta-  
mente con el átomo de nitrógeno, forman un anillo hetero-  
cíclico; y las sales farmacéuticamente aceptables de los  
20           mismos.

25           La presente solicitud proporciona un procedi-  
miento de separación que produce un producto que es una  
mezcla cis y trans de dos compuestos isómeros, concreta-  
mente 3-cis-R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-amino-4-fenil-4-cis-COOR<sub>3</sub>- $\Delta^1$ -R<sub>4</sub>-ci-  
clohexeno y 3-trans-R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>-amino-4-fenil-4-trans-COOR<sub>3</sub>-  
 $\Delta^1$ -R<sub>4</sub>-ciclohexeno, en los isómeros cis y trans. El isó-  
meros cis se puede representar por la fórmula:

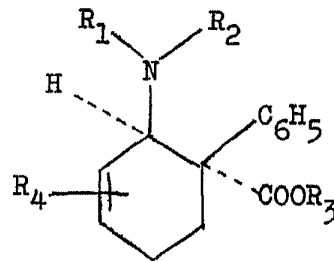


I(a)



mientras que el isómero trans se puede representar por la fórmula:

5



I(b)

teniendo los símbolos  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  los mismos significados que en la fórmula I.

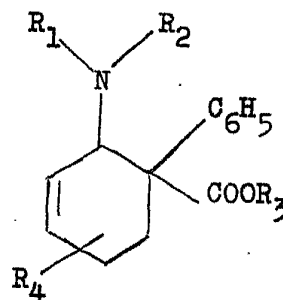
10

La patente española Nº 353.385, concedida el 8 de diciembre de 1.968, expone que una mezcla cis-trans de un ciclohexano sustituido de fórmula I, donde  $R_1$  a  $R_3$  son según se ha definido antes y  $R_4$  es hidrógeno, se puede dividir en los isómeros cis y trans preparando sus sales de adición de ácido clorhídrico, separando los isómeros cis y trans, y aislándolos.

15

Se ha hallado ahora que este método de separación es aplicable a compuestos de fórmula I en los que  $R_1$  a  $R_3$  son según se han definido antes y  $R_4$  es alcohol, concretamente a un procedimiento para separar isómeros cis y trans de fórmula I:

20



I

25

donde  $R_1$  a  $R_3$  son según se han definido antes, y  $R_4$  es alcohol, caracterizado por la reacción de una mezcla cis-trans de un compuesto de fórmula I con ácido clorhídrico,

30

387849



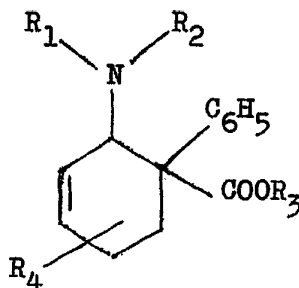
5 formando así sales de los isómeros cis y trans, cada una de las cuales tiene una solubilidad diferente en un disolvente dado, aislar las sales separadas, y regenerar los isómeros cis y trans de fórmula I separados, y, si se desea, preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 La mezcla que contiene los dos isómeros se convierte en el clorhidrato correspondiente por disolución del producto de reacción en un disolvente común adecuado, tal como éter, y adición, a la solución así formada, de una cantidad suficiente de una solución etérea de cloruro de hidrógeno, para formar las sales clorhidrato cis y trans. Estas dos sales clorhidrato se cristalizan luego con una mezcla disolvente consistente en aproximadamente 15 10 partes en volumen de acetato de etilo por 1 parte en volumen de metiletilcetona. Debido a que el hidrato del isómero cis con 1,5 moles de agua es menos soluble en acetato de etilo/metiletilcetona, se añade a la mezcla disolvente de acetato de etilo y metiletilcetona una cantidad 20 de agua suficiente para la formación del hidrato del isómero cis con 1,5 moles de agua. El isómero cis se separa fácilmente de la solución, por precipitación, en forma de su hidrato. El isómero trans que permanece en solución se puede recuperar por eliminación del disolvente. Como alternativa, los isómeros cis y trans se pueden separar también tomando como base sus sales de clorhidrato.

25 Se ha hallado un segundo método de separación de los isómeros cis y trans, a partir de una mezcla de isómeros de compuestos de fórmula I, donde  $R_1$  a  $R_3$  son según se han definido antes, y  $R_4$  es hidrógeno o alcohol, como 30

sigue: un procedimiento para separar isómeros cis y trans de fórmula I:

5



IA

10

donde  $R_1$  a  $R_4$  son según se han definido antes, caracterizado por hacer reaccionar una mezcla de isómeros cis y trans de fórmula I, con ácido naftalen-1,5-disulfónico, formando una mezcla de sales de los isómeros cis y trans, que tienen diferentes solubilidades en un disolvente dado, aislar las sales separadas, y regenerar los isómeros cis y trans separados, y, si se desea, preparar las sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

15

20

Este método se propugna debido al hallazgo de que cuando el producto de reacción que comprende la mezcla de isómeros se disuelve en un alcohol monovalente alifático de bajo peso molecular, y se trata con ácido naftalen-1,5-disulfónico, se forma selectiva y exclusivamente una sal doble del isómero trans y el ácido. La sal doble es muy escasamente soluble, y como resultado de ello sale de la solución en cantidades prácticamente cuantitativas, en forma de producto cristalino sustancialmente exento del isómero cis y cualquier otro producto de reacción que pueda haber presente. En la separación de isómeros de la mezcla de isómeros por este método, se prepara primero una solución alcohólica de ácido naftalen-1,5-disulfónico. En general, para producir esta solución se puede usar cualquier alcohol mo-

25

30

387849



novalente alifático de bajo peso molecular. Así, por ejemplo, son adecuados para ser usados el metanol, etanol, propanol, isopropanol, etc. Sin embargo, en la realización preferida de la invención se emplea una solución de ácido naftalen-1,5-disulfónico en etanol. La concentración de ácido en la solución alcohólica no es particularmente crítica. Se emplea preferiblemente una solución que contenga de aproximadamente 10 a aproximadamente 20% en peso de ácido naftalen-1,5-disulfónico. En la siguiente fase del método, la mezcla de isómeros se disuelve análogamente en un alcohol. En general, como disolvente de la mezcla se usa cualquier alcohol monovalente alifático de bajo peso molecular, por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, etc. Sin embargo, preferiblemente, se emplea una solución de la mezcla de isómeros en etanol. Aunque la concentración de esta solución no es particularmente crítica, se ha hallado que se consiguen los mejores resultados cuando hay presente una cantidad de mezcla de isómeros suficiente para proporcionar una solución que contenga de aproximadamente 15,0 a aproximadamente 20,0% en peso del isómero trans deseado. La cantidad de mezcla de isómeros necesaria para proporcionar una cantidad dada del isómero trans se puede determinar por experimentación preliminar. En la tercera fase del método, la solución alcohólica de la mezcla de isómeros y la solución alcohólica del ácido naftalen-1,5-disulfónico se mezclan entre sí a temperatura ambiente. Cuando comienza a formarse la sal doble, la mezcla de reacción se enfría hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 y 5°C, y se continúa la agitación durante un periodo de tiempo suficiente



para permitir que reaccione con el ácido todo el isómero trans. En general, bastará la agitación continua de la mezcla de reacción a una temperatura de 0 a 5°C durante varias horas. Después se recupera por filtración la sal doble cristalizada, se lava con un alcohol, por ejemplo etanol, y se seca. Si se desea, el producto, es decir, la sal doble del isómero trans, se puede recrystalizar a partir de un alcohol, por ejemplo etanol. La sal doble se puede convertir fácilmente en la base libre, suspendiéndola en agua y tratando la suspensión con hidróxido sódico o alguna otra base adecuada. Si se desea, el isómero trans, en forma de base libre, se puede convertir en una sal de adición de ácido, medicinalmente aceptable, por métodos usuales.

Se ha hallado que los isómeros trans de los compuestos de fórmula I, donde  $R_1$  a  $R_3$  son según se han definido antes y  $R_4$  es hidrógeno, tienen una actividad analgésica algo mayor que los correspondientes isómeros cis de la patente española Nº 353.385.

También se ha hallado en la patente española Nº 358.298 que los compuestos cis de fórmula I, donde  $R_1$  a  $R_3$  son según se han definido antes, y  $R_4$  es hidrógeno, han sido isomerizados al isómero trans.

Los compuestos de fórmula I, particularmente aquellos de fórmula I(a), presentan potente actividad analgésica, y se usan como agentes analgésicos. Los compuestos se caracterizan además porque su administración no está acompañada por efectos secundarios adversos. Más específicamente, por administración, los compuestos no producen efectos de parálisis en el tracto gastrointestinal. Además,

387849

7 ABR 1971



la administración de los compuestos no produce depresión del sistema respiratorio. Se observan corrientemente efectos de tal naturaleza cuando se administran analgésicos narcóticos, tal como meperidina.

5

Ejemplo 1

10

Este ejemplo se incluye aquí para poner en evidencia un método para aislar 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno a partir de un producto que contiene dicho compuesto en mezcla con 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno.

15

En este ejemplo se prepara primero una solución de 432 g (1,5 moles) de ácido naftalen-1,5-disulfónico en 3 litros de etanol. La mezcla de isómeros se disuelve en 3 litros de etanol. Se usa una cantidad de la mezcla de isómeros suficiente para proporcionar 546 g (2,0 moles) de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno. La solución etanólica de la mezcla de isómeros se trata con la solución etanólica de ácido naftalen-1,5-disulfónico, a temperatura ambiente. Cuando la sal comienza a separarse por precipitación, la mezcla de reacción se enfría, con agitación, a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C, y se mantiene a tal temperatura hasta que haya cesado la precipitación. El precipitado se recupera por filtración, se lava con etanol y se seca al aire.

20

25

El producto así obtenido es una sal doble, relativamente insoluble, de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno y ácido naftalen-1,5-disulfónico. La sal doble, que tiene la fórmula empírica  $C_{44}H_{34}N_2O_{10}S_2$ , funde con descomposición a de 244 a 245°C; peso molecular, 834,84.

30

387849

7 ABR



Análisis.- Calc.: C, 63,30; H, 6,52; N, 3,38; S, 7,68

Hallado: C, 62,94; H, 6,24; N, 3,32; S, 7,43

Suspendiendo la sal doble en agua, y tratándola con hidróxido sódico 2N, se obtiene la base libre 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno.

Los extractos en éter fueron combinados y lavados, usando agitación energética durante 75 min, con 1350 ml de solución acuosa de bisulfito sódico. El éter fué separado y lavado dos veces con agua, usando porciones de 280 ml cada vez. El éter fué separado y secado sobre sulfato de magnesio, y filtrado. El filtrado fué concentrado hasta que quedaron 112,5 g de residuo. Se determinó por cromatografía gas-líquido.

#### Ejemplo 2

A.- Los componentes isómeros cis y trans de una mezcla que contiene 32,4% de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi-6-etil- $\Delta^1$ -ciclohexeno (o trans-2-(dimetilamino)-5-etil-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo) y 66,5% de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi-6-etil- $\Delta^1$ -ciclohexeno (o cis-2-(dimetilamino)-5-etil-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo) fueron separados, el uno del otro, de la manera siguiente: se disolvieron en 130 ml de isopropanol 34,2 g de la mezcla de isómeros, que contenían 11,1 g (0,037 moles) de la base trans. Esta solución fué tratada con una solución de 7,5 g (0,0204 moles) de ácido naftalen-1,5-disulfónico con  $4 \frac{1}{3}$  moles de  $H_2O$ , en 45 ml de isopropanol, a una temperatura de aproximadamente 60°C. La sal resultante de ácido naftalen-1,5-disulfónico y 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi-6-etil- $\Delta^1$ -ciclohexeno (o sal naftalensulfonato

387849



de trans-2-(dimetilamino)-5-etil-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo) fué separada por filtración.

5 El filtrado de la operación anterior fué concentrado hasta un residuo, y el isómero cis, esencialmente puro, fué decantado. Fué disuelto en éter y lavado con agua. El éter se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta un residuo que pesaba 18,0 g. Luego se disolvió el residuo en éter anhidro, y se trató con cloruro de hidrógeno anhidro. El precipitado resultante fué recogido y recristalizado a partir de acetonitrilo, produciendo 10. 13,4 g de clorhidrato de 3-cis-dimetilamino-4-fenil-4-cis-carbetoxi-6-etil- $\Delta^1$ -ciclohexeno (o clorhidrato de cis-2-(dimetilamino)-5-etil-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo), p.f. de 157 a 159°C. La cromatografía en capa 15 delgada indicó la presencia de menos de 0,2% del isómero trans.

B.- La mezcla de isómeros de la sección (A) de este ejemplo, 50 g, fué disuelta en 500 ml de éter anhidro, y la solución fué tratada con cloruro de hidrógeno anhidro hasta que la precipitación fué total. Los clorhidratos cis 20 y trans mezclados fueron recogidos y secados hasta un peso de 54,0 g, p.f. de 148 a 165°C. Esta mezcla fué disuelta en 120 ml de dioxano caliente, y se la dejó enfriar lentamente hasta una temperatura de 25°C. Se mantuvo a tal temperatura durante un periodo de aproximadamente 3 min. El 25 precipitado de clorhidrato de 3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi-6-etil- $\Delta^1$ -ciclohexeno crudo (o clorhidrato de trans-2-(dimetilamino)-5-etil-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo) fué recogido con rendimiento de 30 13,0 g, p.f. de 201 a 203°C. La sal fué recristalizada a



partir de metiletilcetona, produciendo 9,7 g del clorhidrato trans, p.f. de 205,5 a 207°C. La cromatografía gas-líquido indicó la presencia de menos de 1% del isómero cis.

### Ejemplo 3

5                   En este ejemplo, 91,0 g (0,32 moles) de una mezcla de cis y trans-2-metil-3-dimetilamino-4-fenil-carboetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexano que tenía un punto de ebullición de 98 a 102°C/0,05 mm, fueron disueltos en 90 ml de acetato de etilo. Se añadieron a la solución así obtenida 11,6 g (0,32

10                   moles) de cloruro de hidrógeno en 230 ml de acetato de etilo. El producto resultante, que comprendía la mezcla de isómeros cis y trans, en forma de sus sales clorhidrato, fué recogido y secado hasta un peso de 87,0 g; punto de fusión, 157 a 160°C.

15                   Se agitaron 69,0 g de la mezcla de sales clorhidrato de los isómeros cis y trans con 70 ml de ácido clorhídrico 1N, durante un periodo de aproximadamente 5 min. Al final de este periodo, el clorhidrato cis hidratado resultante fué recogido por filtración y secado hasta un peso

20                   de 24,0 g; p.f. de 45 a 55°C. El filtrado, que contenía el isómero trans en forma de su sal clorhidrato, fué recuperado y conservado para subsiguiente aislamiento de dicha sal.

                  El clorhidrato cis hidratado obtenido como se ha descrito en el párrafo precedente, fué suspendido en 300 ml

25                   de xileno y calentado a la temperatura de reflujo. El agua de hidratación se eliminó mediante un separador. Por este método se perdió también el cloruro de hidrógeno. El xileno fué concentrado hasta obtener un aceite que se disolvió en éter y se trató con cloruro de hidrógeno anhidro, hasta completar la precipitación. El precipitado, que comprendía la

30

387849

7 ABR



5 sal clorhidrato cruda del isómero cis, fué recogido y secado hasta un peso de 17,3 g; p.f. de 175,5 a 179°C. El producto crudo fué recristalizado a partir de metiletilcetona, produciendo 9,8 g de clorhidrato de 2-metil-3-cis-dimetil-amino-4-fenil-4-cis-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno (o clorhidrato de cis-2-(dimetilamino)-3-metil-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo); p.f. de 185 a 187°C. La cromatografía en capa delgada indicó la presencia de 0,5% de isómero trans en el producto.

10. El filtrado de ácido clorhídrico 1N, es decir, el filtrado anteriormente mencionado, obtenido cuando se aisló el clorhidrato cis hidratado, fué hecho básico con hidróxido sódico acuoso al 50%. La base resultante fué sometida a extracción con éter, separada y secada sobre sulfato de magnesio. El agente de secado fué separado por filtración, y el filtrado fué concentrado, proporcionando un residuo de 42,0 g de peso. El residuo (0,15 moles) fué disuelto en 40 ml de acetato de etilo, y se añadió al mismo una solución de 5,33 g (0,15 moles) de cloruro de hidrógeno en 100 ml de acetato de etilo. El isómero trans crudo así obtenido, en forma de sal de su clorhidrato, fué recogido y secado hasta un peso de 44,5 g; p.f. de 162 a 175°C. La recristalización con metiletilcetona produjo 26,5 g de clorhidrato de 2-metil-3-trans-dimetilamino-4-fenil-4-trans-carbetoxi- $\Delta^1$ -ciclohexeno (o clorhidrato de trans-2-(dimetilamino)-3-metil-1-fenil-3-ciclohexeno-1-carboxilato de etilo); p.f. de 184,5 a 186,5°C. La cromatografía en capa delgada indicó la presencia de 0,25 g a 0,5% del isómero cis en el producto.

30 La presente solicitud, que corresponde a la pre-

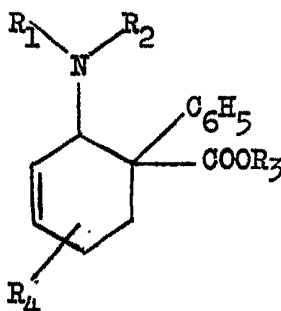


sentada en Estados Unidos de América, el 8 de Mayo de 1968, bajo el nº 727.689, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

### REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invencion propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invencion en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1a.- Un procedimiento analógico para la separación de isómeros cis y trans de ciclohexenos sustituidos de fórmula I



15 en la que  $R_1$  es hidrógeno o alcoholo inferior de hasta 6 átomos de carbono,  $R_2$  y  $R_3$  son alcoholo inferior de hasta 6 átomos de carbono, o  $R_1$  y  $R_2$ , cuando se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico, y  $R_4$  es alcoholo, caracterizado por hacer reaccionar una mezcla cis-trans de un compuesto de fórmula I con ácido clorhídrico y formar sales, con ello, de isómeros cis y trans, que tienen cada una diferentes solubilidades

11.6.73.

387849

16 JUN.



en un disolvente dado, aislar las sales separadas y regenerar los isómeros cis y trans separados, de fórmula I, y si se desea, preparar las sales de adición por ácido de los mismos, farmacéuticamente aceptables.

5

2ª.- Un procedimiento analógico para la separación de isómeros cis y trans de ciclohexenos sustituidos.

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

10

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

Madrid,

16 JUN. 1973

P.A. Alberto de Eizaburu

G.D.S.-  
11.6.73.

- 14 -