

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19	ES	11	462287	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

6 NOV. 1977
Concedido en registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30	PRIORIDADES:	22	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	809.340		23 de Junio de 1.977		EE.UU. de A.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			CO7C//CO7D		

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA RESOLVER ACIDOS CICLOPROPANODICARBOXILICOS SUSTITUIDOS RACEMICOS.

71	SOLICITANTE (S)
	AMERICAN CYANAMID COMPANY.

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Berdán Avenue, Township of Wayne, Nueva Jersey, EE.UU. de A.

72	INVENTOR (ES)
	Joseph William Epstein.

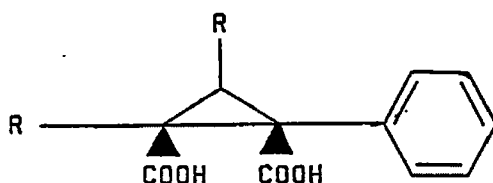
73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.

La presente invención se refiere a un método para resolver ácidos ciclopropanodicarboxílicos sustituidos racémicos que son valiosos como intermedios para la preparación de fenil azabicyclohexanos sustituidos que poseen actividad ansiolítica y analgésica.

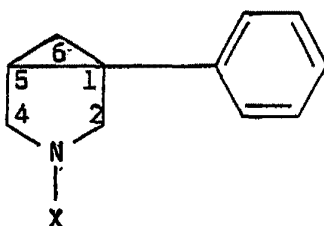
La solicitante no conoce ninguna referencia anterior que, a su juicio de especialista en la materia, pudiera anticipar o hacer obvio el nuevo procedimiento de la presente invención; no obstante, con el fin de desarrollar completamente el fundamento de la invención y establecer el estado del arte requerido, se da la siguiente referencia: Patente U.S. No. 3.892.772.

Esta invención se refiere a un procedimiento para resolver ácidos ciclopropanodicarboxílicos sustituidos racémicos de fórmula (I):



en la que R se elige del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C_1-C_6 ; y la mitad fenilo está insustituída, mono- o di-sustituída por el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , trifluormetilo, nitro, amino, acetamido e hidroxilo; en sus isómeros (+) y (-).

El presente procedimiento de resolución proporciona los intermedios ópticamente activos anteriormente indicados que son usados en la obtención de un compuesto ópticamente activo de fórmula:



en la que la mitad fenilo está insustituída o mono- o di-sus-
 tituída por el grupo que comprende halógeno, alquilo C_1-C_6 de
 cadena recta, alcoxi C_1-C_6 , trifluormetilo, nitro, amino, ace-
 tamido e hidroxí; X se elige del grupo que comprende hidróge-
 no, alquilo C_1-C_6 de cadena recta, y una mitad de la fórmula
 $C_n H_{2n} R_1$, en la que n es un número entero comprendido entre 1
 y 3, y R_1 se elige del grupo que comprende fenilo y p-fluorben-
 zoilo; sus mezclas racémicas; sus enantiomorfos y sus sales
 no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Estos compuestos aza-
 biciclohexano ópticamente activos son valiosos agentes ansio-
 líticos y analgésicos. Como azabicyclohexano de particular in-
 terés es 1-(p-tolil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

El proceso de resolución consiste en hacer reac-
 cionar una mezcla racémica de un ácido ciclopropanodicarboxí-
 lico sustituido de fórmula (I) con un (+) ó (-)-alfa-(1-naft-
 til)-etilamina en un disolvente orgánico tal como tetrahidro-
 furano. El sólido resultante se recoge, se agita en agua, se
 basifica, se extrae con éter para eliminar la amina que no ha
 reaccionado, y entonces la solución acuosa se acidifica para
 producir cristales del (+) ó (-) isómero, dependiendo del isó-
 mero de la alfa-(1-naftil)-etilamina usado en la reacción.

EJEMPLO 1

Resolución de ácido (+)-cis-1-p-tolil-1,2-ciclopropanodicarbo

xfílico.

Una porción de 76,2 g. de ácido (+)-cis-1-p-to
lil-1,2-ciclopropanodicarboxílico racémico y 161,6 g. de bru-
cina tetrahidratada en 1,5 litros de alcohol 3A se hierve has-
5 ta solución completa y entonces se deja reposar a temperatura
ambiente. Se recoge el sólido (el licor madre se retiene) y
se recristaliza a partir de un litro de alcohol 3A. Estos cris-
tales se suspenden en agua y la lechada se basifica fuertemen-
te con hidróxido de sodio 5N. La mezcla se filtra y el filtra-
10 do se acidifica con un exceso de ácido clorhídrico 12N y los
cristales resultantes se recogen y se secan al aire para dar
16,3 g. del isómero (-), $[\alpha]_D^{25} = -189^{\circ}$, (C = 1,00 CH₃OH).

El licor madre procedente de la reacción ini-
cial da una segunda porción que se retira por filtración. Este
15 filtrado se evapora para dar 118 g. de sólido semicristalino
que se trata como se ha descrito anteriormente con base y des-
pués con ácido dando 34,0 g. del isómero (+), $[\alpha]_D^{25} = +132^{\circ}$.

Una solución de 31,6 g. del diácido anterior
 $[\alpha] = +132^{\circ}$ en 100 ml. de tetrahidrofurano se purifica en
20 una solución de 24,6 g. de (-)-alfa-(1-naftil)-etilamina
($[\alpha]_D^{25} = -60^{\circ}$) en 100 ml. de tetrahidrofurano para dar una
solución que, tras rascado, da cristales incoloros. Los cris-
tales incoloros se recogen por filtración y una porción de 30
g. de estos cristales se agitan en 100 ml. de agua y se basi-
25 fica con 40 ml. de hidróxido de sodio 5N. Esta mezcla se ex-
trae dos veces con éter. La porción acuosa se acidifica con
15 ml. de ácido clorhídrico 12N, se enfría y se filtra para
dar 15,58 g. de isómero (+) como cristales incoloros $[\alpha]_D^{25} =$
+193°.

EJEMPLO 2Preparación del hidrocioruro de (+)-1-(p-tolil-3-azabicclo-
[3.1.0]hexano.

Una solución de 94,8 g. de ácido 1-(p-tolil)-
5 -1,2-ciclopropanodicarboxílico racémico y 73,8 g. de (-)-alfa-
-(1-naftil)-etilamina en 300 ml. de tetrahydrofurano se dilu-
ye con 300 ml. de éter etílico y se deja reposar a temperatu-
ra ambiente hasta que la cristalización es completa. La mez-
cla se filtra y los cristales que se recogen se lavan con te-
10 trahydrofurano frío para dar 49,5 g. de una sal formada por
un equivalente molar de ácido (+)-1-(p-tolil)-1,2-ciclopropa
nodicarboxílico y un equivalente molar de (-)-alfa-(1-naftil)-
-etilamina. La sal es sacudida con hidróxido de sodio y éter.
La fase acuosa se acidifica con ácido clorhídrico 12N y el
15 producto se recoge por filtración para dar 26,0 g. de (+)-1-
-(p-tolil)-1,2-ciclopropanodicarboxílico como cristales inco-
loros, $[\alpha]_D^{CH_3OH} = +192^\circ$.

Una porción de 15,0 g. de ácido (+)-1-(p-tolil)-
20 -1,2-ciclopropanodicarboxílico, 6,6 g. de urea y 500 ml. de
xileno se refluje y agita durante 5 horas. La mezcla de reac-
ción se filtra entonces en caliente y el filtrado se evapora
bajo presión reducida para dar (+)-1-(p-tolil)-1,2-ciclopropa
nodicarboxímida como cristales incoloros, p.f. 148 - 155° C.

Una porción de 14 g. del producto anterior se
25 mezcla con 420 ml. de benceno y 112 ml. de hidruro de bis(2-
-metoxietoxi)aluminio sódico (solución en benceno al 70 %) se
agrega durante un período de 15 minutos con agitación. Tras
refluir durante 1,5 horas la mezcla se enfría y se agregan
160 ml. de hidróxido de sodio 10N. La fase orgánica se seca
30 sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora a un aceite. El

aceite se disuelve en éter y cloruro de hidrógeno gaseoso es borboteado a su través. El sólido que se forma se recristaliza a partir de acetonitrilo dando hidrocloreto de (+)-1-(p-tolil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano como cristales incoloros, p.f. 208 - 210,5^o C., $[\alpha]_D^{20} \text{CH}_3\text{OH} = +64,5^{\circ}$.

5

De la misma forma se convierte ácido (-)-1-(p-tolil)-1,2-ciclopropanodicarboxílico en (-)-1-(p-tolil)-1,2-ciclopropanodicarboximida, p.f. 145 - 148^o C., $[\alpha]_D^{20} \text{CH}_3\text{OH} = -74^{\circ}$ y éste es entonces reducido para dar el hidrocloreto de (-)-1-(p-tolil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano como cristales incoloros, p.f. 204 - 207^o C., $[\alpha]_D^{20} \text{CH}_3\text{OH} = -64^{\circ}$.

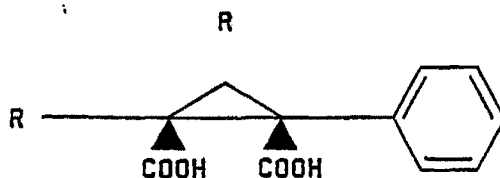
10

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

15

REIVINDICACIONES

1a.- Procedimiento para resolver ácidos ciclopropanodicarboxílicos sustituidos racémicos de fórmula:



5 en la que R se elige del grupo formado por hidrógeno y alquilo C_1-C_6 ; y la mitad fenilo está insustituída, mono- o di-sustituída por el grupo que comprende hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , trifluormetilo, nitro, amino, acetamido e hidroxilo; en sus isómeros (+) y (-), caracterizado porque
 10 comprende hacer reaccionar dicho compuesto con una (+) ó (-)- α -(1-naftil)-etilamina, en un disolvente orgánico para dar un sólido, recoger dicho sólido, agitar en agua, basificar, extraer con éter y acidificar.

15 2a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho disolvente orgánico es tetrahydrofurano.

3a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque dicho compuesto ácido es (+)-cis-1-p-tolil-1,2-ciclopropanodicarboxílico.

20 4a.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque dicho compuesto es ácido (-)-cis-1-p-tolil-1,2-ciclopropanodicarboxílico.

5a.- Procedimiento para resolver ácidos ciclopropanodicarboxílicos sustituidos racémicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 8 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid 12 SET. 1977
AMERICAN CYANAMID COMPANY.

J. M. GÓMEZ ACEBO Y PUMBO
p.p. Firmado: J. Gómez Acebo

