

**NORGE**



**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**Utlegningsskrift nr. 128655**

Int. Cl. C 07 c 101/38 Kl. 12 o-25

Patentsøknad nr. 4201/69 Inngitt 22.10.1969

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 19.10.1970

Søknaden utlagt og utlegningsskrift utgitt 27.12.1973

Prioritet begjært fra: 17.4.1969 USA,  
nr. 817176

---

Warner-Lambert Pharmaceutical Company, (a Corporation of Delaware),  
201 Tabor Road, Morris Plains, N.J., USA.

Oppfinner: Robert Michael Novack, Cherry Lane,  
Mendham, N.J., USA.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S

Fremgangsmåte for separasjon av cis- og  
trans-substituerte cykloheksener.

Foreliggende oppfinnelse angår separasjon av et trans-dimetyl-  
amino-trans-karbetoksykloheksen fra en blanding av cis- og trans-  
isomere.

Norsk patent nr. 119 837 beskriver en fremgangsmåte for frem-  
stilling av blandinger av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbe-  
toksy- $\Delta^1$ -cykloheksen og 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- $\Delta^1$ -  
cykloheksen, samt en fremgangsmåte for å skille de individuelle isomere  
fra blandingen. Etylesteren av atropinsyre omsettes med 1-dimetylamino-  
butadien-(1,3) ved romtemperatur eller ved svakt forhøyet temperatur.  
Det oppnådde produkt vil være en blanding av cis- og trans-isomerbasene.

Patent nr. 119 837 beskriver dessuten en fremgangsmåte for å  
isolere de individuelle isomere fra nevnte blanding. I denne fremgangs-

## 128655

måte blir isomerbasene omdannet til sine respektive hydrokloridsalter ved å oppløse reaksjonsproduktet, dvs. den isomere blanding, i et egnet vanlig oppløsningsmiddel, slik som eter, hvoretter en tilstrekkelig mengde av HCl i eter tilsettes hvorved man får dannet en blanding av hydrokloridsaltene av cis- og trans-isomerbasene. Denne blanding løses så i en blanding av ca. 10 volumdelere etylacetat og 1 volumdel metyletylketon. 1,5-hydratet av cis-isomeren er mindre oppløselig i etylacetat /metyletylketonblandingen enn trans-isomeren. Man tilsetter følgelig en tilstrekkelig mengde vann til at man får dannet 1,5-hydratet av cis-isomeren som felles ut av oppløsningen. Trans-isomeren, som forblir i oppløsning, kan innvinnes ved å fjerne oppløsningsmidlet.

3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen og 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen har verdifulle terapeutiske egenskaper, og kan brukes som smertestillende midler. Skjønt begge isomere har smertestillende aktivitet, har man funnet at den trans-isomere er mer aktiv enn cis-isomeren.

Ifølge foreliggende oppfinnelse er det tilveiebragt en fremgangsmåte for å skille 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen fra en blanding av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen og 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen, kjennetegnet ved at blandingen og oksalsyre eller fumarsyre oppløses i et inert, organisk oppløsningsmiddel, i det molforholdet mellom syre og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen i blandingen er fra 1.3:1 til 0.9:1, hvoretter saltet av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen med oksalsyre henholdsvis fumarsyre, som faller ut, isoleres. Ved oppløsningen av syren og nevnte blanding i oppløsningsmidlet kan det anvendes temperaturer varierende fra romtemperatur til tilbakeløpstemperatur. For å lette utfellingen av syresaltet av trans-isomeren er det fordelaktig å avkjøle den erholdte oppløsning hensiktsmessig til en temperatur under ca. 10°C.

Når man skal skille trans-isomeren fra den isomere blanding, så blir (a) oksalsyre eller fumarsyre (b) den isomere blanding inneholdende 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen og c) et inert organisk oppløsningsmiddel for nevnte reagenser, tilsatt et egnet reaksjonskar. En lavere monoalkohol, slik som metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, etc., blir fortrinnsvis anvendt

## 128655

som det inerte organiske oppløsningsmiddel. Blandingen blir så rørt ved en temperatur varierende fra ca. romtemperatur til refluxsjonstemperatur inntil man får en fullstendig oppløsning. Den nødvendige tid vil være meget sterkt avhengig av reaksjonstemperaturen. Vanligvis vil man oppnå oppløsning etter ca. 5 til ca. 20 minutter, ved forhøyet temperatur. Ved romtemperatur eller temperaturer noe over romtemperatur vil det være nødvendig med lengre tidsrom. Når man imidlertid har oppnådd en oppløsning, blir denne avkjølt til en temperatur under ca. 10°C, fortrinnsvis under ca. 5°C, for derved å lette utfellingen av oksalsyresaltet eller fumarsyresaltet av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen. Det dannede salt blir innvunnet fra reaksjonssystemet på enhver hensiktsmessig måte, f.eks. ved filtrering. Cis-isomeren, i form av den frie base, forblir oppløst i filtratet. Syresaltet av trans-isomeren blir så vasket og tørket på vanlig måte.

Selv om man kan oppnå fullstendig tilfredsstillende resultater når fumarsyre anvendes i ovennevnte fremgangsmåte, så er det foretrukket å anvende oksalsyre. Man har funnet at når oksalatsaltet av trans-isomeren selektivt utfelles, så får man bare utfelt minimale mengder av cis-isomeren og etyl-2-fenyl-3-dimetylaminopropionat.

Den mengde oppløsningsmiddel som anvendes i fremgangsmåten, er sterkt varierende. Man må selvfølgelig anvende en tilstrekkelig mengde til at man fullstendig får oppløst den isomere blanding samt oksalsyren eller fumarsyren. Vanligvis vil man imidlertid anvende fra 0.5 volumdeler til ca. 2.5 volumdeler, fortrinnsvis fra ca. 1.0 volumdel til ca. 2.0 volumdeler av oppløsningsmidlet for hver del av den samlede vekt av oksalsyren eller fumarsyren og den isomere blanding.

Ved separasjonen blir fra 0.9 til 1.3 mol oksalsyre eller fumarsyre anvendt for hvert mol trans-isomer tilstede i den isomere blanding. Anvendelse av mer enn 1.2 mol syre per mol trans-isomer har ingen hensikt og gjør fremgangsmåten mindre økonomisk.

Ved nevnte separasjon avhengig av den anvendte syre, oppnår man følgelig enten 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksenoksalat eller 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksenfumarat. Disse salter kan omdannes til de frie baser på vanlig måte, f.eks. ved en behandling med alkali.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en praktisk og kommersielt fordelaktig fremgangsmåte for å skille 3-trans-dimetylamino-4-

## 128655

fenyl-4-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen fra en blanding inneholdende nevnte forbindelse samt 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen. Ved å skille blandingen i sine isomere komponenter, enten ved den separasjonsmetode som er beskrevet her, eller en tidligere kjent fremgangsmåte, så oppnår man utmerkede utbytter av trans-isomeren.

### Eksempel 1A                      Fremgangsmåte for separasjon.

I dette eksempel ble 40.2 g (0.32 mol) oksalsyredihydrat, 281.0g av en blanding inneholdende 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen og 460 ml n-butylalkohol tilsatt et egnet reaksjonskar. Ved gass-væske-kromatografi var det på forhånd fastslått at den anvendte isomerblanding inneholdt 28.1 %, tilsvarende 79.0 g (0.29 mol) av trans-isomeren. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til ca. 85°C og holdt ved denne temperatur inntil man fikk en fullstendig oppløsning. Oppvarmingstiden var ca. 15 minutter. Den oppnådde oppløsning ble avkjølt til ca. 5°C hvoretter 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen-oksalatet falt ut av oppløsningen. For å sikre en fullstendig utfelling av oksalatsaltet fra trans-isomeren, ble reaksjonsblandingen holdt på en temperatur varierende fra 0° - 5°C i ca. 1 time. Deretter ble oksalsyresaltet av trans-isomeren oppsamlet ved filtrering, og vasket to ganger med 70 ml kald n-butylalkohol hver gang. Saltet ble så tørket ved 65°C. Man oppnådde 96.5 g (0.266 mol) 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksenoksalat med et smeltepunkt på 124.5° - 127°C. Utbyttet av oksalsyresaltet av trans-isomeren tilsvarte 72.5 g av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen i form av den frie base. Tynnsjikt-kromatografi anga at det i produktet var tilstede mindre enn 0.1 % av cis-isomeren og mindre enn 0.25 % etyl-2-fenyl-3-dimetylamino-propionat.

### 1B      Fremgangsmåte for separasjon

200.3 g av en blanding inneholdende 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen ble blandet med 65.4 g (0.513 mol) oksalsyredihydrat og 610 ml n-butylalkohol. Blandingene ble deretter oppvarmet til ca. 85°C og holdt ved denne temperatur inntil man fikk en fullstendig oppløsning. Dette skjedde etter ca. 15 minutter. Oppløsningen ble avkjølt til ca. 5°C og holdt på en temperatur fra 0°C til 5°C i ca. 1 time. Det utfelte oksalsyresalt av 3-trans-dimetylamino-

4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen ble oppsamlet ved filtrering og vasket to ganger, idet man anvendte 70 ml porsjoner av kald n-butyl-alkohol. Saltet ble så tørket ved  $65^{\circ}\text{C}$ . Man oppnådde 148.0 g 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksenoksalat. Utbyttet av oksalsyresaltet tilsvarer 111.5 g 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen i form av den frie base. Tynnsjikt-kromatografi anga at produktet, dvs. oksalsyresaltet av trans-isomeren, inneholdt mindre enn 0.1 % av cis-isomeren og mindre enn 0.25 % av etyl-2-fenyl-3-dimetylamino-propionat.

For oppnåelse av ytterligere utbytte av oksalsyresalt, ble n-butyl-alkohol-filtratet underkastet partiell isomerisasjon og oksalsyresaltet av trans-basen ble utskilt fra den oppnådde isomerblanding. Denne sekvens ble gjentatt, idet man anvendte n-butyl-alkohol-filtratet fra separasjonen. Man oppnådde i første tilfelle 40.8 g, mens man i det annet tilfelle oppnådde 11.5 g av oksalsyresaltet av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen, og renheten av disse prøver var helt på høyde med den trans-isomere man oppnådde ved den første utskillelse. Det ytterligere utbytte av oksalsyresaltet tilsvarer 39.4 g 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen i form av den frie base.

#### Eksempel 2

0.58 g (0.005 mol) fumarsyre, 3.9 g av en blanding av 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen og 5 ml isopropylalkohol ble blandet et egnet kar. Det var på forhånd fastslått ved hjelp av gasskromatografi at den anvendte isomerblanding inneholdt 1.09 g (0.004 mol) av transbasen. Blandingen ble oppvarmet til tilbakeløp i løpet av ca. 15 minutter, og så avkjølt til ca.  $5^{\circ}\text{C}$ . Ved avkjølingen fikk man dannet et bunnfall. Oppløsningen ble holdt på ca.  $5^{\circ}\text{C}$  inntil utfellingen var fullstendig. Deretter ble 20 ml eter tilsatt blandingen, og bunnfallet, dvs. 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksenfumaratet, ble oppsamlet ved filtrering. Fumarsyresaltet av trans-isomeren ble vasket med isopropylalkohol og tørket ved en temperatur fra  $55^{\circ}$  -  $65^{\circ}\text{C}$ . Man oppnådde således 1.25 g av fumarsyresaltet av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen med smeltepunkt fra  $120^{\circ}\text{C}$  til  $122^{\circ}\text{C}$ . Utbyttet av fumarsyresaltet tilsvarer 0.88 g (81 % av det teoretiske) av trans-isomeren. Ved tynnsjikt-kromatografi ble det funnet at produktet inneholdt fra 1 til 2 % av cis-isomeren, og 1 % etyl-2-fenyl-3-dimetylamino-propionat.

**128655**P a t e n t k r a v

Frengangsmåte for å skille 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen fra en blanding av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen og 3-cis-dimetylamino-4-fenyl-4-cis-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen, k a r a k t e r i s e r t v e d at blandingen og oksalsyre eller fumarsyre oppløses i et inert, organisk oppløsningsmiddel, idet molforholdet mellom syre og 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen i blandingen er fra 1.3:1 til 0.9:1, hvoretter saltet av 3-trans-dimetylamino-4-fenyl-4-trans-karbetoksy- $\Delta^1$ -cykloheksen med oksalsyre henholdsvis fumarsyre, som faller ut, isoleres.

Anførte publikasjoner: -