



(12)

BREVET DE INVENTIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **94-00403**

(22) Data de depozit: **11.03.94**

(30) Prioritate:

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
28.04.95 BOPI nr. 4/95

(45) Data publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
C.A. vol. 50. 4236 f, 1956

(71) Solicitant: **S.C. MICROSIN. S.R.L., București, RO**

(73) Titular: (71)

(72) Inventatori: **Gârbea Ioan, RO**

(54) Procedeu de purificare a bromurii de 2,2-difenil-4-N-metil-piperidil-butiramida

(57) Rezumat: Prezenta invenție se referă la un procedeu de purificare a bromurii de 2,2-difenil-4-N-metil-piperidil-butiramidă, component al medicamentului analgezic Baralgin. Procedul constă în concentrarea, la sec, a soluției de bromură de 2,2-difenil-4-N-metil-piperidinil-

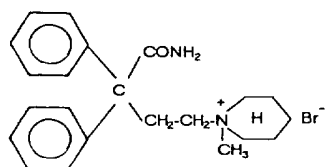
butiramidă, dizolvarea reziduului rezultat, în metiletilcetonă, care conține 5 % alcool metilic, răcirea soluției, precipitarea și filtrarea produsului pur obținut.

Revendicări: 1

RO 109647 B1



Prezenta invenție se referă la un procedeu de purificare a bromurii de 2,2-difenil-4-N-metil-piperidil-butiramidă, produs cu formula de mai jos, care este unul din componentele medicamentului analgezic Baralgin:



Este cunoscut un procedeu de purificare a bromurii de 2,2-difenil-4-N-metil-piperidil-butiramidei, prin tratarea cu acetonă a rezid uului rezultat de la concentrarea la sec a soluției metanolice a produsului, cu agitare până la dizolvare, încălzire la reflux (56,5°), răcire, filtrare și uscare.

Acest procedeu prezintă greutăți tehnologice deosebite, datorită faptului că rezid uul rezultat, după concentrarea la sec a soluției metanolice de bromură de 2,2-difenil-4-N-metil-piperidil-butiramidă, este foarte consistent și nu intră complet în soluție la tratarea cu acetonă, nici la temperatura de reflux, ceea ce conduce la impurificarea produsului pur prin înglobare de produs nedizolvat. Trebuie de menționat că în aceste condiții și agitarea mecanică este foarte greu de realizat, iar pentru obținerea purității dorite sunt necesare recristalizări repetate.

În scopul purificării sărurilor cuaternare de amoniu, care includ și bromura de 2,2-difenil-4-N-metil-piperidil-butiramidă, obținute prin reacția halogenurilor de alchil, aralchil sau aralchenil cu α, α -difenil-1-piperidin-butiramidă, prin refluxare în solvenți (toluen, alcool izopropilic), se tratează reziduul rezultat prin evaporarea solvenților, cu apă caldă, apoi soluția se filtrează pe cărbune activ, iar filtratul se evaporă la sec {C.A. vol.50, 4236f, 1956}.

Prin procedeul conform invenției,

soluția metanolică de concentrație 12% de bromură de 2,2-difenil-4-N-metil-piperidil-butiramidă, rezultată din sinteză, se concentrează la sec și se dizolvă în metiletilcetonă, care conține 5 % alcool metilic, sub agitare și încălzire la reflux timp de 30 min, după care soluția rezultată se răcește sub agitare, timp de 3 ... 4 h, la 0 ... 5°C, iar produsul pur obținut care cristalizează se filtrează și se spală cu metiletilcetonă răcită la 0 ... 5°C.

Procedeul de purificare conform invenției prezintă avantaj prin faptul că este simplu și conduce la obținerea unui produs de puritate 99 ... 100 %, fără a necesita purificări repetate.

Pentru a elimina deficiențele procedeelor cunoscute s-a încercat utilizarea unor solvenți cu puncte de fierbere mai ridicate decât ale acetonei și cu capacitate superioară și selectivă de dizolvare a produsului.

Se prezintă în continuare un exemplu de realizare a invenției.

Intr-un balon de 500 ml, prevăzut cu agitator și refrigerent descendent, se introduc 300 g soluție metanolică 12% de bromură de 2,2-difenil-4-N-metil-piperidil-butiramidă, rezultată din sinteză. Se concentrează în continuare la sec, sub vid, prin încălzire pe baie de apă. Peste rezid uul obținut se adaugă 200 ml metiletilcetonă ce conține 5% alcool metilic. Prin agitare și încălzire la reflux timp de 30 min, se obține o soluție din care, după răcire sub agitare 3 ... 4 h la 0 ... 5°C, cristalizează produsul purificat, care se filtrează și se spală pe filtru cu 2 x 10 ml metiletilcetonă răcită la 0 ... 5°C.

Rezultă 33,6 g bromură de 2,2-difenil-4-N-metil-piperidil-butiramidă de conținut 99 ... 100 %, ceea ce reprezintă un randament de 93,3 % față de produsul conținut în soluție metanolică.

Revendicare

Procedeul de purificare a bromurii de 2,2-difenil-4-N-metil-piperidil-butiramidă prin

concentrarea la sec a soluției de produs brut rezultată din sinteza și dizolvarea în solvenți a rezid uului care rezultă, urmată de cristalizare, filtrare și spălare, **caracterizat prin aceea că** soluția metanolică de concentrație 12 % de bromură de 2,2-difenil-4-N-metil-piperidil-butiramidă, rezultată din sinteză, se concentrează la sec și se dizolvă în metil-

etilcetonă, care conține 5 % alcool metilic, sub agitare și încălzire la reflux timp de 30 min, după care soluția rezultată se răcește sub agitare, timp de 3 ... 4 h, la 0 ... 5°C, iar produsul pur obținut care cristalizează, se filtrează și se spală cu metiletilcetonă răcită la 0 ... 5°C.

Președintele comisiei de examinare: **chim. Novac Maria**
Examinator: **chim. Gruia Amelia**

