



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

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

(21) Nr. cerere: **98-00460**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **26.02.1998**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate:

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(41) Data publicării cererii:
30.08.1999 BOPI nr. 8/1999

(87) Publicare internațională:
Nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
29.03.2002 BOPI nr. 3/2002

(56) Documente din stadiul tehnicii:
GB 997399; US 3652589

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF, BUCUREȘTI, RO;**

(73) Titular: **INSTITUTUL NAȚIONAL DE CERCETARE-DEZVOLTARE CHIMICO-FARMACEUTICĂ - ICCF, BUCUREȘTI, RO;**

(72) Inventatori: **ILIE CORINA, BUCUREȘTI, RO; DIMOFTE POPESCU LIDIA, BUCUREȘTI, RO; PARASCHIV ILEANA CĂTĂLINA, BUCUREȘTI, RO; DONCEA SANDA, BUCUREȘTI, RO; RĂDUCANU AURELIA, BUCUREȘTI, RO;**

(74) Mandatar:

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A CLORHIDRATULUI DE (±)TRANS-2-(DIMETILAMINO)- METIL-1-(*m*-METOXIFENIL)-CICLOHEXAN-1-OL**

(57) **Rezumat:** Prezenta invenție se referă la un procedeu de purificare a clorhidratului de (±) *trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol din amestecul de izomeri, care constă în aceea că se izomerizează *cis-trans* amestecul de izomeri geometrici în soluție

apoasă de acid clorhidric, prin încălzire, urmată de îndepărtarea apei sub vid și precipitare cu dioxan, urmată de dizolvarea produsului brut, obținut în alcooli inferiori și reprecipitare cu dioxan.

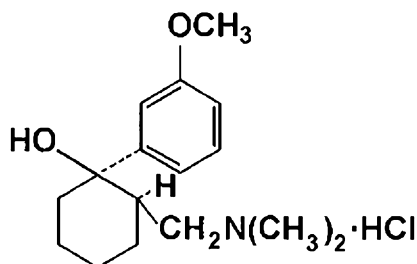
Revendicări: 1

RO 117449 B



Prezenta invenție se referă la un procedeu de purificare a clorhidratului de ($\pm$)*trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol pur, utilizat în industria farmaceutică.

Clorhidratul de ($\pm$)*trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol cu formula I:



cunoscut și sub denumirea de Tramadol este un medicament analgezic puternic, de tip nemorfinic.

Conținutul maxim admisibil de izomer *cis*, farmacologic inactiv în medicamentul Tramadol, este de 1%, iar prin sinteză, se obțin totdeauna amestecuri de izomeri geometrici *cis/trans*, proporția lor depinzând de modul de realizare practică a acestuia.

Se cunosc procedee de purificare a clorhidratului de ($\pm$)*trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol, cu maximum 1% izomer *cis*, prin separarea pe baza diferenței de solubilitate a clorhidraților celor doi izomeri geometrici în diferiți solvenți.

Procedeele constau în refluxarea de izomeri clorhidrat de ($\pm$)*trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol ($\pm$) *cis,trans* în dioxan, cu 1% apă (5 ml dioxan 1 g amestec izomeri), filtrarea la cald și reluarea precipitatului rezultat cu dioxan la reflux (2,5 ml dioxan 1 g produs) și din nou filtrare la cald.

Randamentul de separare a izomerului ($\pm$) *trans* util de 60 % (GB 997 399 și US 3 652 589).

Dezavantajele procedeelor cunoscute constau în aceea că:

- se poate utiliza numai la amestecuri ce conțin maximum 12...15 % izomer ($\pm$) *cis*; peste această limită separarea nu mai este eficientă;

- se utilizează volum mare de dioxan.

Problema tehnică, pe care o rezolvă invenția, este stabilirea condițiilor optime de purificare a clorhidratului de $\pm$ 2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol.

Procedeu conform invenției, de purificare a clorhidratului de ($\pm$) 2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol înlătură dezavantajele de mai sus, prin aceea că izomerizarea *cis* $\rightarrow$ *trans* se realizează în soluție apoasă de acid clorhidric, la o concentrație de 15 % compus de izomerizat în masa de reacție, la pH 2...2,5, prin încălzire la 100°C timp de 9...10 h, îndepărtarea apei sub vid la o temperatură maximă de 70...80°C și precipitare cu dioxan, după care produsul brut astfel obținut este redizolvat în alcooli inferiori și reprecipitat cu dioxan.

Reacția de transformare a izomerului clorhidrat de ($\pm$) 2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol ($\pm$) *cis*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol în izomerul geometric ($\pm$) *trans* corespunzător nu este descrisă în literatură. Aceasta este însă o reacție caracteristică carbocationilor terțiari în mediu apos acid.

Conform invenției, izomerizarea se realizează în soluție apoasă de acid clorhidric, la o concentrație de 15 % compus de izomerizat în masa de reacție, la pH 2...2,5, prin încălzire la 100°C timp de 9...10 h, îndepărtarea apei sub vid la o temperatură maximă de 70...80°C și precipitare cu dioxan. Prin dizolvarea produsului brut astfel obținut cu alcooli inferiori (metanol sau etanol), decolorare, îndepărtare solvent și reprecipitare cu dioxan se obține izomerul ($\pm$) *trans* pur (Tramadol) cu un randament de 68...70 %.

Procedeu conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- poate fi aplicat la orice proporție de izomeri clorhidrat de ($\pm$) *cis/trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol; 50
- permite valorificarea izomerului *cis* farmacologic inactiv;
- asigură creșterea randamentului global al sintezei izomerului ($\pm$) *trans*, farmacologic activ, deci a medicamentului Tramadol.

Se dau, mai jos, două exemple de realizare a procedurii conform invenției. 55

Exemplul 1. Într-un balon de reacție de 500 ml, prevăzut cu agitator, termometru, refrigerent ascendent și pâlnie de adăugare, se introduc 40 g clorhidrat de ($\pm$) *cis, trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol (proporția de izomeri *cis-trans*: 30/70) în 230 ml apă. Peste soluția rezultată se adaugă, sub agitare circa 1 ml acid clorhidric concentrat, până când pH-ul atinge valoarea 2.. 2,5. 60

După decolorare cu cărbune, soluția rezultată se încălzește la reflux, timp de 9...10 h, cu păstrarea pH-ului la valoare constantă (2...2,5). Se distilează apa sub vid (temperatura în masa de reacție să nu depășească 70...80°C), iar peste reziduul rezultat, se adaugă 100 ml dioxan și se încălzește, din nou, la reflux 30 min. Din masa de reacție răcită lent, sub agitare, la 35...40°C, se filtrează precipitatul rezultat, care se spală pe filtru cu dioxan și se usucă, obținându-se 28...29 g clorhidrat de ($\pm$) *trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol brut, care conține 1...5 % izomer *cis*. 65

Acesta se dizolvă în 110 ml metanol sau etanol, iar soluția rezultată se decolorează cu cărbune la cald și se filtrează. După îndepărtarea solventului, la presiune normală, se precipită produsul cu 60 ml dioxan. 70

După filtrare, spălare cu dioxan și uscare, se obțin 27...28 g clorhidrat de ($\pm$) *trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol pur, de conținut 99...100 % (HClO₄), cu maximum 1% izomer *cis*. Randament 68...70 %.

Exemplul 2. Lucrând în condițiile prezentate în exemplul 1, se obțin aceleași rezultate, folosind, drept materie primă, clorhidrat de ($\pm$) *cis, trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol, în care proporția de izomeri *cis/trans* poate avea orice valoare. 75

Revendicare

Procedeu de purificare a clorhidratului de ($\pm$) *trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol din amestecul de izomeri geometrici, **caracterizat prin aceea că** izomerizarea *cis* $\rightarrow$ *trans* se realizează în soluție apoasă de acid clorhidric, la o concentrație de 15 % compus de izomerizat în masa de reacție, la pH 2...2,5, prin încălzire la 100°C, timp de 9...10 h, îndepărtarea apei sub vid, la o temperatură maximă de 70...80°C și precipitare cu dioxan, după care produsul brut astfel obținut este redizolvat în alcooli inferiori și reprecipitat cu dioxan. 80 85

Președintele comisiei de examinare: **chim. Gruia Amelia**

Examinator: **ing. Cernat Daniela**

