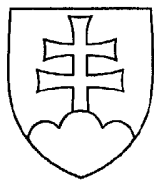


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1503-96**
(22) Dátum podania prihlášky: **22. 11. 1996**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **6. 11. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **116,281**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **7. 12. 1995**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **IL**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **9. 7. 1997**
Vestník ÚPV SR č.: **07/1997**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **4. 10. 2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(11) Číslo dokumentu:

282 179

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07C 217/74

- (73) Majiteľ: **Chemagis Ltd., Bnei Brak, IL;**
(72) Pôvodca: **Lerman Ori, Ramat Gan, IL;**
Tennenbaum Michael, Rosh Haayin, IL;
Gal Erez, Givataim, IL;
Kaspi Joseph, Dr., Givataim, IL;
(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Spôsob čistenia a izolácie (RR,SS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxifynyl)cyklohexanolu**

- (57) Anotácia:
Vynález poskytuje spôsob čistenia a izolácie (RR,SS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxifynyl) cyklohexanolu zo zmesi, ktoré tiež obsahujú (RS,SR) izomér, zahrnujúci reakciu uvedenej zmesi v rozpúšťadle pri zvýšenej teplote za kyslých podmienok, čím sa (RS,SR) izomér selektívne konvertuje na (RR,SS) izomér, 1-(3-metoxifynyl)-2-dimetylaminometyl-6-cyklohexén, 1-(3-metoxifynyl)-2-dimetylaminometyl-1-cyklohexén alebo ich zmes, pričom selektívne precipituje požadovaný (RR,SS) izomér ako soľ aminokyseliny, a rekryštalizáciu vyčisteného produktu.

SK 282179 B6

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu čistenia a izolácie (RR,SS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxyfenyl)cyklohexanolu, známeho ako tramadol, od jeho (RS, SR) izomérov a iných nežiaducich produktov.

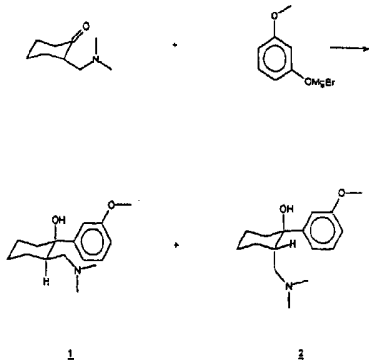
Doterajší stav techniky

Tramadol je osvedčený liek proti bolesti, vynájdený firmou Gruenthal GmbH, Nemecko, ktorý sa používa ako nenávykové analgetikum a predáva sa pod rôznymi obchodnými názvami, ako je Tramal, Crispin alebo Tramudin.

Syntéza Tramadolu je opísaná v U.S. patente č. 3652589 a v Britskom patente č. 992399.

Štandardná komerčná syntéza Tramadolu pozostáva z Grignardovej reakcie medzi 2-dimetylaminometylcyklohexanómom a 3-metoxyfenylmagnéziumbromidom (rovnica 1).

Z povahy reakcie je jasné, že sa získajú oba izoméry (RR,SS) (štruktúra 1) a (RS,SR) (štruktúra 2), v rôznych pomeroch v závislosti od reakčných podmienok.



Pôvodné patenty, udelené firme Gruenthal, GmbH, opisujú izoláciu čistého (RR,SS) izoméru nasledovne: Komplexná zmes produktov, ktorá obsahuje oba izoméry Tramadolu, získané z Grignardovej reakcie, sa destiluje vo vysokom vákuu. Oba izoméry destilujú pri 138 °C - 140 °C (0,6 mmHg). Destilát sa rozpustí v éteri a na roztok sa pôsobí plynným HCl. Výsledná zmes izomérov Tramadol hydrochloridu sa precipituje a filtruje, pričom táto zmes zvyčajne obsahuje asi 20 % (RS,SR) izoméru.

Zmes izomérov sa potom refluxuje dvakrát s piatimi objemami vlhkého dioxánu a prefiltruje sa. Získaný koláč pozostáva z čistého (RR,SS) izoméru, zatiaľ čo zvyšný roztok pozostáva zo „zmesi asi 20 % až 30 % cis (t. j. RS,SR) izoméru a asi 70 % až 80 % trans (t. j. RR,SS) izoméru, ktorá sa nedá ďalej separovať vriacim dioxánom“ (U. S. 3652589 - príklad 2).

Dioxán, ktorý sa pri tomto procese používa vo veľkých množstvách, má mnohé nežiaduce vlastnosti. V súčasnosti bol zavedený do zoznamu OSHA ako karcinogén kategórie 1 (Kirk & Othmer, 3. vydanie, zv. 9, strana 386), a je známe, že spôsobuje ochabnutosť CNS a nekrózu pečene (Ibid., zv. 13, strana 267). Navyše má tendenciu vytvárať nebezpečné peroxidy (Ibid., zv. 17, strana 48).

Výsledkom toho je, že koncentrácia dioxánu v konečnom produkte bola striktno obmedzená na niekoľko ppb, a DAC (1991) obmedzil hladinu dioxánu v Tramadole na 500 ppb.

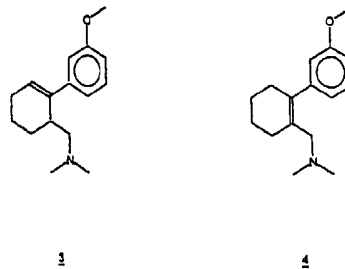
Iná separačná metóda, patentovaná firmou Chemagis Ltd. (IL 103096) využíva skutočnosť, že precipitácia

(RR,SS) izoméru Tramadolu z jeho roztoku v stredne zraťazených alkoholoch (C4-C8) je rýchlejšia než precipitácia (RS,SR) izoméru, ktorý má tendenciu oddeliť sa neskôr.

Hlavnou nevýhodou tohto spôsobu je, že časový interval medzi koncom separácie (RR,SS) izoméru a začiatkom separácie (RS,SR) izoméru je variabilný a zdá sa, že silne závisí od zloženia surovej zmesi. Preto často dochádza k zmenám vo výťažku a kvalite produktu. Navyše, asi 40 % (RR,SS) izoméru sa neodseparuje a zostáva v roztoku spolu s (RS,SR) izomérom. Táto zmes sa nedá ďalej čistiť touto metódou.

Podstata vynálezu

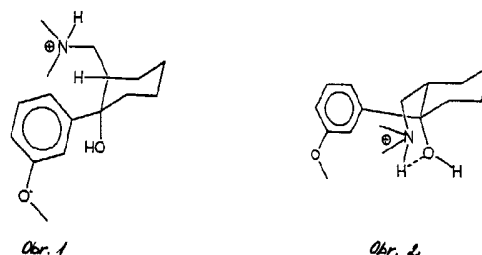
Po uskutočnení série pokusov, aby sa skúmali chemické vlastnosti oboch izomérov Tramadolu, sa teraz prekvapujúco zistilo, že izoméry vykazujú značné rozdiely v chemickom správaní, totiž sa zistilo, že (RS,SR) izomér je podstatne reaktívnejší, s ohľadom na dehydratáciu, než (RR,SS) izomér. Prakticky, keď sa zmes oboch izomérov Tramadolu zahrieva so silnou kyselinou v organickom alebo vodnom prostredí, (RS,SR) izomér podlieha selektívnej dehydratácii, zatiaľ čo (RR,SS) izomér zostáva neporušený. Hlavným dehydratačným produktom je 1-(3-metoxyfenyl)-2-dimetylaminometyl-6-cyklohexén (3), a zostanú malé množstvá 1-(3-metoxyfenyl)-2-dimetylaminometyl-1-cyklohexénu.



Len čo sa väčšina (RS,SR) izoméru prekonvertovala na dehydratované zlúčeniny, výsledný (RR,SS) izomér sa dá ľahko očistiť od iných zlúčenín jednoduchou rekryštalizáciou.

Pri spätnom pohľade na štruktúru oboch izomérov Tramadolu je zrejmé, prečo je (RS,SR) izomér náchylnejší k dehydratácii.

Protón, viazaný na dusík protonizovaného (RR,SS) izoméru Tramadolu, je schopný vytvoriť stabilnú vodíkovú väzbu s atómom kyslíka hydroxylovej skupiny (pozri obr. 1), teda výskyt druhej protonizácie hydroxylovej skupiny (ktorá je prvým medziproduktom dehydratačného reťazca) je menej pravdepodobný. V (RS,SR) izomére nie je možný žiadny spôsob vytvorenia stabilnej vnútramolekulovej vodíkovej väzby, preto sa môže ľahko uskutočniť druhá protonizácia, po ktorej dochádza k eliminácii vody (pozri obr. 2).



Navyše, ak sa reakcia uskutoční vo vodnom prostredí, určité množstvo (RS,SR) izoméru, až do 50 %, sa konvertuje na (RR,SS) formu. To samozrejme môže zvýšiť účinnosť procesu.

Teda podľa tohto vynálezu sa teraz poskytuje spôsob čistenia a izolácie (RR,SS)-2-dimetylaminoetyl-1-(3-metoxi-fenyl)cyclohexanolu zo zmesi, ktoré tiež obsahujú (RS,SR) izomér, zahrnujúci: a) reakciu uvedenej zmesi v rozpúšťadle, pri zvýšenej teplote pri kyslých podmienkach, čím sa (RS,SR) izomér selektívne konvertuje na (RR,SS) izomér, 1-(3-metoxifenyl)-2-dimetylaminoetyl-6-cyklo-hexén, 1-(3-metoxifenyl)-2-dimetylaminoetyl-1-cyklo-hexén alebo ich zmes; b) selektívnu precipitáciu požadovaného (RR,SS) izoméru ako soli aminokyseliny; a c) rekryštalizáciu uisteného produktu.

Pôsobenie vodným roztokom kyseliny možno použiť, aby sa vyčistili zmesi izomérov Tramadolu, ktoré sa doteraz považovali za neseparovateľné, ako zvyšky, ktoré sa získali z čistiaceho procesu s použitím dioxánu, ako je opísané v U. S. patente 3653589, alebo z čistiaceho procesu so stredne zrefazenými alkoholmi, ako je opísané v Izraelskom patente 103096.

Ďalej možno čistý (RS,SR) izomér čiastočne konvertovať na požadovaný (RR,SS) izomér, ak sa naň pôsobí pri uvedených podmienkach.

Spôsob čistenia všeobecne pozostáva zo zahrievania zmesi izomérov Tramadolu, získanej z Grignardovej reakcie medzi 2-dimetylaminoetylcyclohexanómom a 3-metoxifenylmagnéziumbromidom, so silnou kyselinou vo vodnom prostredí. Výsledná zmes sa nastaví na pH 13, extrahuje sa toluénom a organická fáza sa odparí pri zníženom tlaku. Na výsledný olej sa pôsobí roztokom HCl v 2-propanole a ochladí sa na 5 °C. (RR,SS) izomér Tramadolu sa odseparuje úplne, zatiaľ čo väčšina iných amónnych solí [vrátane (RR,SS) izoméru a hydrochloridov dehydratovaných derivátov Tramadolu] zostane v roztoku. Získaný surový (RR,SS) izomér možno vyčistiť rekryštalizáciou.

Hoci tento vynález teraz opíšeme v spojitosti s určitými výhodnými uskutočneniami v nasledujúcich príkladoch, aby sa jeho aspekty dali lepšie pochopiť a ozrejmiť, vynález sa nemá obmedziť len na tieto konkrétne uskutočnenia. Naopak, má kryť všetky alternatívy, modifikácie a ekvivalenty, ktoré možno zahrnúť do rozsahu vynálezu, ako je definovaný priloženými nárokmi. Teda nasledujúce príklady, ktoré zahrnujú výhodné uskutočnenia, budú slúžiť, na ilustráciu praktického využitia tohto vynálezu, pričom sa rozumie, že konkrétnosti sú uvedené len ako príklady a na účely ilustratívnej diskusie výhodných uskutočnení tohto vynálezu a sú uvedené, aby poskytli to, o čom sme presvedčení, že je najužitočnejším a ľahko pochopiteľným opisom postupov formulácie, ako aj princípov a zásadných aspektov vynálezu.

Príklad 1

923 g roztoku, získaného z Grignardovej reakcie medzi 2-dimetylaminoetylcyclohexanómom a 3-metoxifenylmagnéziumbromidom, sa odparí pri zníženom tlaku, až kým sa už nepozoruje žiadna destilácia rozpúšťadla. Získa sa 212 g hustého oleja, obsahujúceho 43,5 % (RR,SS) Tramadolu a 8 % (RS,SR) Tramadolu. Pomer izomérov je asi 1 : 5,5. Pridá sa 530 g vody a 180 g monohydrátu kyseliny 4-toluénsulfónovej a zmes sa zahrieva na 100 °C počas 2 hodín. Zmes sa ochladí a nastaví na pH 8, pridá sa 100 g tuhého uhličitanu draselného a 250 ml toluénu a fázy sa odseparujú.

Organická fáza sa odparí a získa sa 173 g tmavého oleja, ktorý obsahuje 48,7 % (RR,SS) izoméru a 2,5 % (RS,SR) izoméru. Pomer izomérov je 1 : 20 a účinnosť oddelenia (RR,SS) izoméru je 92 %.

Príklad 2

172 g surového produktu, získaného z príkladu 1, sa rozpustilo v 150 ml 2-propanolu, postupne sa pridávalo 110 ml 23 %-ného roztoku HCl v 2-propanole, pričom sa teplota udržiavala pod 25 °C. Zmes sa potom miešala a ochladila na 5 °C na 10 hodín. (RR,SS) izomér Tramadolu sa odseparoval v takmer čistej forme. Surový produkt sa rekryštalizoval z 2-propanolu.

Príklad 3

1000 g zmesi, získanej z Grignardovej reakcie medzi 2-dimetylaminoetylcyclohexanómom a 3-metoxifenylmagnéziumbromidom, sa odparuje pri zníženom tlaku, až kým sa už nepozoruje žiadna destilácia rozpúšťadla. Získa sa 225 g tmavého oleja, obsahujúceho 43,5 % (RR,SS) Tramadolu a 8 % (RS,SR) Tramadolu. Vzájomný pomer oboch izomérov Tramadolu je 1 : 5,5. Pridá sa 60 ml toluénu a 18 g monohydrátu kyseliny 4-toluénsulfónovej a zmes sa zahrieva na 90 °C počas 2 hodín. Reakcia sa spracuje tým istým spôsobom, ako je opísané v príklade 1. Pomer izomérov je 1 : 8 a výťažok (RR,SS) izoméru je 95 %.

Príklad 4

Na roztok, získaný po Grignardovej reakcii, sa pôsobí kyselinou 4-toluénsulfónovou tým istým spôsobom, ako je opísané v príklade 1, ale reakčná zmes sa zahrieva na 90 °C počas 2,5 hodiny. Na konci reakcie je vzájomný pomer izomérov 1 : 18 a účinnosť oddelenia (RR,SS) izoméru je 102 %. Produkt sa spracuje tak, ako je opísané v príklade 2, aby poskytol konečný produkt.

Príklad 5

Na roztok, získaný po Grignardovej reakcii, sa pôsobí kyselinou 4-toluénsulfónovou tým istým spôsobom, ako je opísané v príklade 1, ale reakčná zmes sa zahrieva na 75 °C a reakcia sa zastaví po 4 hodinách. Na konci reakcie je pomer izomérov 1 : 8 a účinnosť oddelenia (RR,SS) izoméru je 99 %.

Príklad 6

K 8,8 g čistého (RS,SR) izoméru Tramadolu sa pridá 25 ml vody a 10 g monohydrátu kyseliny 4-toluénsulfónovej. Zmes sa zahrieva na 95 °C počas 2 hodín. Reakcia sa zastaví a spracuje tým istým spôsobom, ako je opísané v príklade 1. Získa sa 8 g oleja, pozostávajúceho z 52,8 % (RR,SS) Tramadolu, 5 % (RS,SR) Tramadolu a 37,8 % 2-dimetylaminoetyl-1-(3-metoxifenyl)-6-cyklohexénu.

Príklad 7

3600 ml filtrátu, obsahujúceho 7 % (RR,SS) Tramadolu a 1,7 % (RS,SR) Tramadolu, rozpusteného v zmesi primárnych alkoholov, získanej ako kryštalizačný lúh z čistiaceho procesu pre Tramadol, ako je opísané v Izraelskom patente 103096, sa odparí na asi polovicu objemu a získaný tmavý, viskózný roztok sa extrahuje 2 x 1500 ml vody.

Vodná fáza sa nastaví na pH 7 40 %-ným roztokom NaOH, potom sa pridá 500 g tuhého uhličitanu draselného a 1500 ml toluénu.

Zmes sa mieša, vrstvy sa odseparujú a organická vrstva sa odparí dosucha.

K zvyšku sa pridá 230 g monohydrátu kyseliny 4-toluénsulfónovej a 456 ml vody a zmes sa zahrieva na 90 °C počas 2,5 hodiny. Reakcia sa zastaví a spracuje tým istým spôsobom, ako je opísané v príklade 1. Vzájomný pomer medzi izomémi je 1 : 20 a výťažok v tomto bode je 76 %. Čistý (RR,SS) Tramadol sa oddelil z tmavého oleja, ako je opísané v príklade 2.

Príklad 8

71 g zmesi izomérov, obsahujúcej 51 g (RR,SS) Tramadolu a 20 g (RS,SR) Tramadolu, získanej ako neseparovateľná zmes, získaná ako výsledok metódy čistenia izomérov, opísanej v U. S. patente 3652589, sa konvertovalo na príslušnú základnú zmes pôsobením 30 %-nej zmesi K₂CO₃. Získalo sa 62 g zmesi.

Zmes sa zahrieva na 90 °C s 90 g kyseliny 4-toluénsulfónovej a 250 ml H₂O počas 2,5 hodiny a zmes sa spracovala, ako je opísané v príklade 2.

Vzájomný pomer medzi izomémi je 1 : 20 a účinnosť oddelenia izoméru je 111 %.

Príklad 9

Zmes, pripravená z 5 g (RR,SS) Tramadolu a 5 g (RS,SR) Tramadolu sa zahrieva počas 3 hodín na 90 °C, s 50 ml vody a s 15 g monohydrátu kyseliny 4-toluénsulfónovej počas 2 hodín. Reakcia sa zastaví a spracuje tým istým spôsobom, ako je opísané v príklade 1.

Vzájomný pomer medzi izomémi je 1 : 18 a účinnosť oddelenia izoméru je 122 %.

Príklad 10

923 g roztoku, získaného z Grignardovej reakcie medzi 2-dimetylaminometylcyklohexanómom a 3-metoxifenylmagnéziumbromidom, sa odparí pri zníženom tlaku, až kým sa už nepozoruje žiadna destilácia rozpúšťadla. Získa sa 215 g hustého oleja. Do neho sa zavedie 250 ml 25 %-ného vodného roztoku kyseliny sírovej a zmes sa zahrieva na 90 °C počas 2 hodín. Zmes sa nastaví na pH 11 tuhým uhličitanom draselným a extrahuje sa toluénom.

Vzájomný pomer medzi izomémi je 1 : 18 a účinnosť oddelenia izomérov je 120 %.

Príklad 11

115 g hustého oleja, získaného z Grignardovej reakcie medzi 2-dimetylaminometylcyklohexanómom a 3-metoxifenylmagnéziumbromidom, obsahujúceho (RR,SS) a (RS,SR), izoméru Tramadolu vo vzájomnom pomere 1 : 5,5. Olej sa zahrieva na 90 °C s 250 ml 50 %-ného roztoku kyseliny fosforečnej počas 2,5 hodiny. Výsledný tmavý olej obsahuje oba izoméru Tramadolu v pomere 1 : 18. Účinnosť rozlíšenia izomérov je 75 %.

Príklad 12

115 g hustého oleja, získaného z Grignardovej reakcie medzi 2-dimetylaminometylcyklohexanómom a 3-metoxifenylmagnéziumbromidom, obsahujúceho (RR,SS) a (RS,SR) izoméru Tramadolu vo vzájomnom pomere 1 : 5,5. Olej sa zahrieva na 90 °C s 250 ml 70 %-ného roztoku kyseliny mravčej počas 2,5 hodiny. Výsledný tmavý olej obsahuje oba izoméru Tramadolu v pomere 1 : 9. Účinnosť oddelenia izomérov je 66 %.

Priemyselná využiteľnosť

Odborníkom v tejto oblasti bude zrejmé, že vynález sa neobmedzuje na detaily predchádzajúcich ilustratívnych

príkladov a že tento vynález možno uskutočniť v iných špecifických formách bez odchýlenia sa od jeho základných atribútov, a preto je žiaduce, aby sa uvedené uskutočnenia a príklady považovali vo všetkých ohľadoch za ilustratívne a nie obmedzujúce, pričom odkazujeme skôr na priložené nároky, než na predchádzajúci opis a všetky zmeny, ktoré spadajú do významu a rozsahu ekvivalencie nárokov, sa tu preto majú zahrnúť.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Spôsob čistenia a izolácie (RR,SS)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxifenyl)cyklohexanolu zo zmesi obsahujúcich tiež (RS, SR) izomér, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že

a) zmes obsahujúca (RS, SR) izoméru reaguje v rozpúšťadle pri zvýšenej teplote a kyslých podmienkach, čím sa (RS, SR) izomér selektívne konvertuje na (RR, SS) izomér, 1-(3-metoxifenyl)-2-dimetylaminometyl-6-cyklohexén, 1-(3-metoxifenyl)-2-dimetylaminometyl-1-cyklohexén alebo ich zmes;

b) selektívne sa precipituje požadovaný (RR,SS) izomér ako soľ aminokyseliny; a c) vyčistený produkt sa rekryštalizuje.

2. Spôsob, podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že zmes obsahujúca (RS, SR) izoméru sa získa reakciou 2-dimetylaminometylcyklohexanómu a 3-metoxifenylmagnéziumbromidu.

3. Spôsob, podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že zmesou izomérov je neseparovateľná zmes.

4. Spôsob, podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že reagujúcou látkou je čistý (RS, SR)-2-dimetylaminometyl-1-(3-metoxifenyl)cyklohexanol.

5. Spôsob, podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že reakcia sa uskutočňuje pri teplote 50 až 120 °C.

6. Spôsob, podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že reakcia sa uskutočňuje pri bode varu.

7. Spôsob, podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že rozpúšťadlom je voda.

8. Spôsob, podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že kyslé podmienky zabezpečuje kyselina sírová.

9. Spôsob, podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že kyslé podmienky zabezpečuje kyselina 4-toluénsulfónová.

10. Spôsob, podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že precipitácia v kroku b) sa uskutočňuje použitím alkoholu a chlorovodíka.

11. Spôsob, podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že konečná precipitácia sa uskutočňuje rekryštalizáciou z alkoholu.

12. Spôsob, podľa nároku 11, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že alkoholom je 2-propanol.

Koniec dokumentu