



(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: **98-00461**

(61) Perfectionare 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:
28.02.2002 BOPI nr. 2/2002

(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; BÂZDOACĂ CRISTINA MIRELA, BUCUREȘTI, RO; CĂPROIU RODICA, BUCUREȘTI, RO; TUDOR SIMONA, BUCUREȘTI, RO;**

(74) Mandatar:

(54) **PROCEDEU DE OBTINERE A (±)CIS,
TRANS-2-(DIMETILAMINO)-METIL-1-(M-METOXIFENIL)
-CICLOHEXAN-1-OLULUI**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la un procedeu de obținere a (±)-cis, trans-2- (dimetilamino)-metil-1-(m-metoxifenil)-ciclohexan-1-olului, care constă în aceea că se condensează compusul organo-magnezian al 1-clor-3-metoxi-benzenului, preparat *in situ*, cu 2-dimetilamino- metil- ciclo-

hexanonă în mediu anhidru, în prezență de bromură de etil, după care produsul se izolează prin extracție cu benzen sau toluen și, în final, se distilă solventul și fracțiile mai volatile.

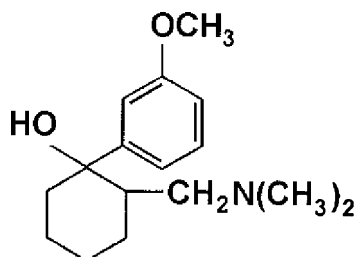
Revendicări: 1

RO 117372 B



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

($\pm$)*cis,trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-olul cu formula I:



(I)

este folosit la sinteza medicamentului analgezic Tramadol.

Sinteza produsului din compusul organo-magnezian al 1-clor-3-metoxi-benzenului nu este descrisă în literatură.

Se cunosc procedee de obținere a ($\pm$)*cis,trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-olului prin condensarea 2-dimetilamino-metil-ciclohexanonei cu compusul organo-magnezian al 1-brom-3-metoxi-benzenului, compus halogenat mult mai reactiv în reacții de acest tip, decât compusul organo-magnezian al 1-clor-3-metoxi-benzenului.

Reacția constă în prepararea *in situ* a compusul organo-magnezian în tetrahidrofuran (THF) anhidru la reflux, urmată de condensarea propriu-zisă, la temperatura, de 20...25°C, timp de câteva ore, descompunerea alcoxidului de magneziu rezultat și extragerea produsului din masa de reacție cu eter etilic. După îndepărtarea solventului se obține ($\pm$)*cis,trans*-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-olul, prin distilare la vid înaintat, sub forma unui ulei foarte vâcos, cu p.f. = 138...140°C /0,6 mm Hg, cu randament 78% (GB 997399 și US 3652589).

Nu se menționează conținutul produsului și raportul izomerilor *cis/trans*.

Dezavantajele procedeelor descrise în literatură constau în:

- utilizarea 1-brom-3-metoxi-benzenului, compus a cărui sinteză implică o serie de inconveniente tehnologice și economice legate de introducerea atomului de brom în poziția dorită;

- volumul foarte mare de tetrahidrofuran anhidru (43 ml/1 g Mg);
- greutăți tehnologice legate de extracția produsului cu eter etilic și distilarea la vid înaintat a produsului de reacție.

Problema tehnică, pe care o rezolvă invenția, constă în stabilirea parametrilor unui procedeu simplu și ușor de realizat.

Procedeul de obținere a ($\pm$)*cis,trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-olului, conform invenției, elimină dezavantajele de mai sus prin aceea că se condensează compusul organo-magnezian al 1-clor-3-metoxi-benzenului preparat *in situ*, cu 2-dimetilamino-metil-ciclohexanonă în mediu anhidru de tetrahidrofuran sau tetrahidrofuran + benzen, în prezență de bromură de etil, la rapoarte molare Mg/1-clor-3-metoxi-benzen/bromură de etil/2-dimetilamino-metil-ciclohexanonă de 1,1/1/0,12/0,6, după care produsul se izolează prin extracție cu benzen sau toluen, și, în final, se distilează solventul și fracțiunile mai volatile, cu p.f. = 120...130°C/10...12 mm Hg.

Procedeul, conform invenției, prezintă următoarele avantaje:

- efectuează reacția cu compusul organo-magnezian al 1-clor-3-metoxi-benzenului mai ușor de sintetizat;

- reduce considerabil (aproape la jumătate) cantitatea de tetrahidrofuran anhidru utilizat ca mediu de reacție;

- elimină, atât extracția cu eter etilic, cât și distilarea produsului de reacție la vid înaintat, greu de realizat industrial.

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

Exemplul 1. Într-un balon de reacție de 500 ml, prevăzut cu agitator, termometru, refrigerent ascendent cu tub de clorură de calciu anhidru și pâlnie de picurare se introduc 96 ml tetrahidrofuran anhidru peste 4,3 g (0,184 atom g) șpan de magneziu activat cu iod. După inițierea reacției cu 1,6 ml (0,020 mol) bromură de etil, se încălzește masa de reacție, la 62...64°C, temperatură la care se începe picurarea a 23,9 g (98,5%) (0,165 mol) 1-clor-3-metoxibenzen, în timp, de 1...1,5 h, astfel, încât în tot cursul adăugării să fie asigurat un reflux eficient. Amestecul de reacție se menține apoi la reflux, timp, de 2...3 h, când are loc consumul total de magneziu. Se răcește masa de reacție, la 0...5°C, temperatura la care se adaugă treptat 15,8 g (98%) (0,1 mol) 2-dimetilamino-metil-ciclohexanonă. După perfectarea reacției 8...10 h, la temperatura 20...25°C, se distilează tetrahidrofuranul în exces, se descompune alcoxidul de magneziu format cu soluție apoasă 20% clorură de amoniu și se extrage produsul cu benzen sau toluen. Se îndepărtează solventul, după o prealabilă anhidrizare pe sulfat de sodiu, iar din rezidul rămas în blaz, se distilează sub vid de 10...12 mm Hg, fracțiunile cu p.f., până la 120...130°C. Se obțin 2,3 g ($\pm$) *cis,trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol cu conținut 88...92% sub forma unui ulei foarte vâscos de culoare galben intens cu randament 76...80%. Raportul izomerilor geometrici în acest produs: 70...80% *trans* și 20...30% *cis*.

Exemplul 2. Peste 4,43 g (0,184 atom g) șpan de magneziu activat cu iod, se introduc 22 ml tetrahidrofuran anhidru. După inițierea reacției cu 1,6 ml (0,020 mol) bromură de etil, sub încălzire exterioară, se începe picurarea unei soluții de 23,7 g (99%) (0,165 mol) 1-clor-3-metoxi-benzen în 42 ml benzen anhidru, astfel, încât în tot timpul adăugării să se mențină un reflux eficient. După perfectarea reacției la reflux, se răcește masa de reacție, la 0...5°C și se adaugă 15,5 g (98,7%) (0,1 mol) 2-dimetilamino-metil-ciclohexanonă.

După perfectarea reacției 8...10 h, la temperatura, de 25°C, se descompune alcoxidul de magneziu format cu soluție 20% clorură de amoniu, se extrage produsul cu benzen, iar stratul organic se anhidrizează pe sulfat de sodiu.

După distilarea solventului și a fracțiilor cu p.f. până la 120...130°C/10...12 mm Hg, se obțin 16,6...17,2 g produs de reacție sub formă de ulei vâscos, de conținut 87...92%, cu randament 55...60% (raportul izomerilor: 70...80% *trans* și 20...30% *cis*).

Prin distilarea la vid înaintat a produsului brut obținut, conform exemplului 1 și 2 se obține ($\pm$) *cis,trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-ol pur, cu conținut 98...99%; proporția izomerilor geometrici este aceeași ca în produsul brut.

Revendicare

Procedeu de obținere a ($\pm$) *cis,trans*-2-(dimetilamino)-metil-1-(*m*-metoxifenil)-ciclohexan-1-olului, caracterizat prin aceea că se condensează compusul organo-magnezian al 1-clor-3-metoxi-benzenului preparat *in situ*, cu 2-dimetilamino-metil-ciclohexanonă în mediu anhidru de tetrahidrofuran sau tetrahidrofuran + benzen, în prezență de bromură de etil, la rapoarte molare Mg/1-clor-3-metoxi-benzen/bromură de etil/2-dimetilamino-metil-ciclohexanonă de 1,1/1/0,12/0,6, după care produsul se izolează prin extracție cu benzen sau toluen și, în final, se distilă solventul și fracțiunile mai volatile, cu p.f. = 120...130°C /10...12 mm Hg.

Președintele comisiei de examinare: chim. Gruia Amelia

Examinator: ing. Cernat Daniela

