



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 273 073**

51 Int. Cl.:
C07C 213/02 (2006.01)
C07C 213/10 (2006.01)
C07B 49/00 (2006.01)
C07C 217/74 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03790873 .8**
86 Fecha de presentación : **07.08.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1527043**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **04.05.2005**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol.**

30 Prioridad: **09.08.2002 DE 102 36 510**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

73 Titular/es: **Grünenthal GmbH**
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE

72 Inventor/es: **Finkam, Michael y**
Akteries, Bernhard

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

ES 2 273 073 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

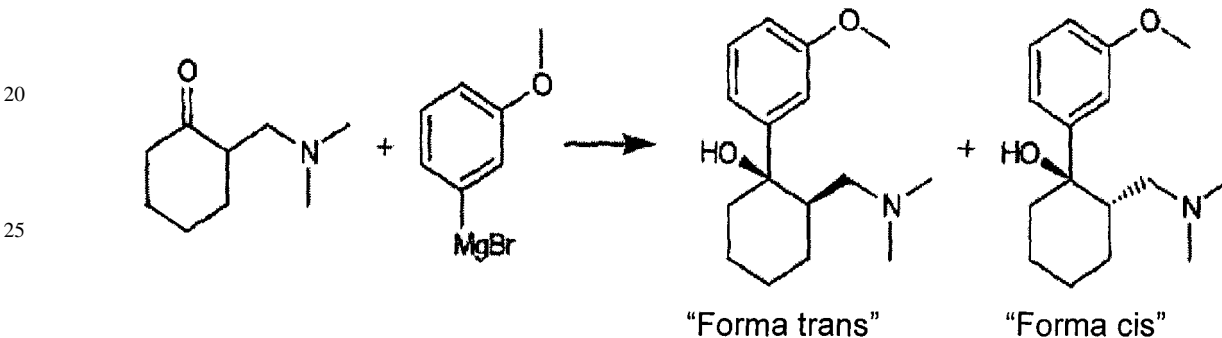
DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol.

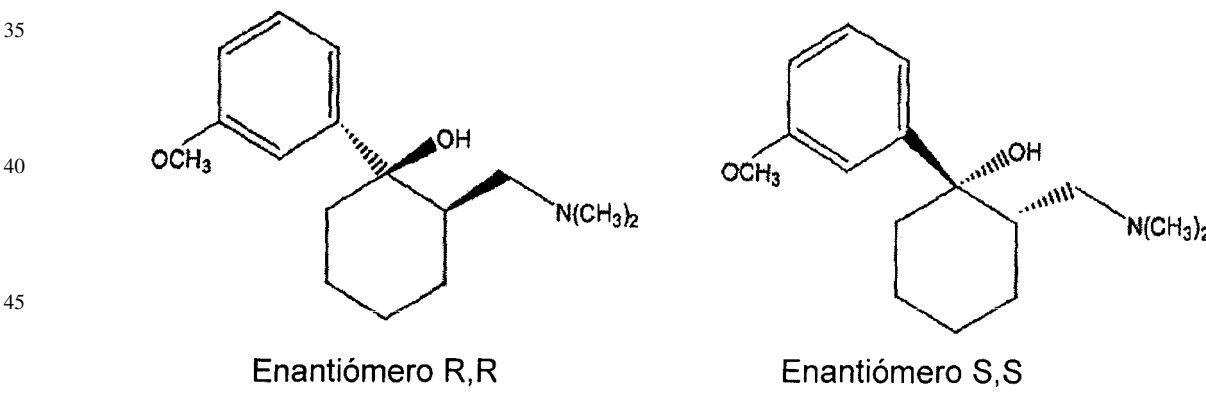
5 El objetivo de la invención consiste en un procedimiento para la obtención de 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol con una alta estereoselectividad de la forma trans a partir de los enantiómeros (1R,2R)- y (1S,2S)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol.

10 El tramadol, que por motivos históricos se denomina "isómero trans" y que incluye la forma trans de los enantiómeros (1R,2R)- y (1S,2S)-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol, tiene efectos analgésicos y, por consiguiente, se utiliza como analgésico.

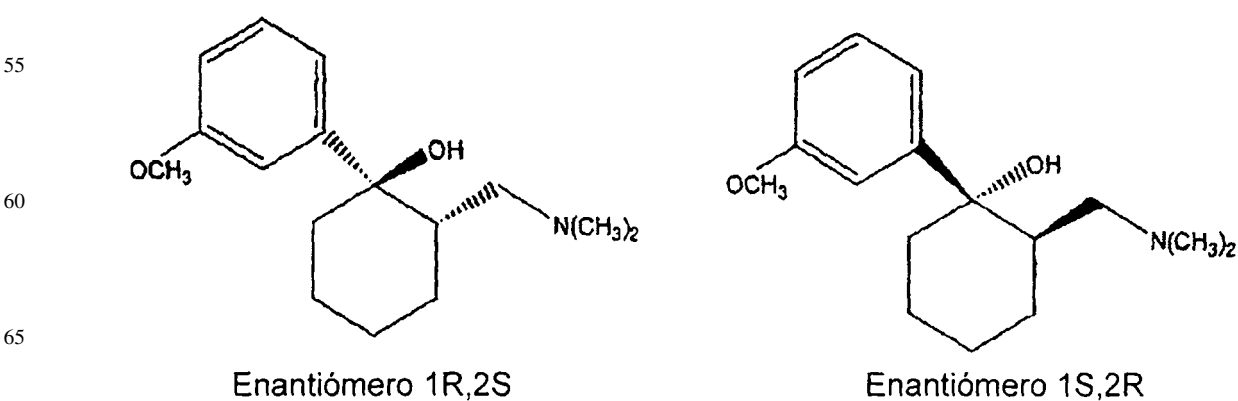
15 Como es sabido, el 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol se puede preparar por reacción de Grignard entre 2-[(dimetilamino)metil]ciclohexanona y el reactivo de Grignard de 3-bromoanisol. En este proceso se obtiene tanto la forma cis como la forma trans.



La forma trans, que en lo sucesivo se denominará isómero trans, incluye los enantiómeros R,R y S,S de las dos fórmulas siguientes:



50 La forma cis, que en lo sucesivo se denominará isómero cis, incluye los isómeros S,R y R,S de las dos fórmulas siguientes:



ES 2 273 073 T3

En la preparación de tramadol con ayuda de la reacción de Grignard se persigue el mayor rendimiento posible del isómero trans de la base de Grignard de tramadol. En este contexto ya se conoce la influencia de los disolventes y los aditivos salinos en la diastereoselectividad de la reacción de Grignard.

5 En el documento WO 99/61405 se describe un desplazamiento de la proporción de los isómeros trans:cis de aproximadamente 80:20 a aproximadamente 90:10 mediante la utilización de aminas o éteres en la preparación del 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol. Sin embargo, el rendimiento logrado sólo es parcialmente comparable a una reacción sin aditivos, en parte es incluso claramente peor.

10 Saveliev y col. (International Conference on Natural Products and Physiologically Active Substances, Novosibirsk, 30.11-6.12.1998, Poster) también describen un aumento de la diastereoselectividad en la preparación del 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol mediante la adición de dioxanos, pero en este proceso empeora el rendimiento de los isómeros cis y trans del 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol.

15 Por consiguiente se planteó el objetivo de poner a disposición un procedimiento para la preparación de 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol con una alta estereoselectividad para el isómero trans y con altos rendimientos.

20 Este objetivo se resuelve según la invención mediante un procedimiento mejorado para la preparación de 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol.

25 Por consiguiente, el objeto de la invención consiste en un procedimiento para la preparación de 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol mediante una reacción de Grignard entre 2-[(dimetilamino)metil]ciclohexanona y el compuesto de Grignard de 3-bromoanisol, procesamiento de la mezcla de reacción y, en caso dado, purificación del ciclohexanol correspondiente, caracterizado porque la 2-[(dimetilamino)metil]ciclohexanona y el compuesto de Grignard de 3-bromoanisol se someten a reacción en un disolvente adecuado en presencia de una sal de litio inorgánica y de un α,ω -di-alcoxi(C₁₋₃)alcano(C₁-C₃).

30 Preferentemente, en primer lugar se carga el compuesto de Grignard de 3-bromoanisol en un disolvente adecuado, la solución se mezcla con una sal de litio inorgánica y con el compuesto dialcoxi correspondiente, dado el caso se agita, y a continuación se somete a reacción con 2-[(dimetilamino)metil]ciclohexanona.

35 La solución del compuesto de Grignard de 3-bromoanisol se prepara preferentemente mediante reacción de 3-bromoanisol con magnesio en un disolvente adecuado, en especial directamente antes de la reacción con la base de Mannich.

La sal de litio inorgánica se utiliza preferentemente en cantidades de 0,5-1 equivalentes con respecto al 3-bromoanisol. Preferentemente, como sal de litio inorgánica se utiliza un haluro de litio, en especial cloruro de litio.

40 El dialcoxialcano se añade preferentemente en cantidades del 20-120% en volumen con respecto al disolvente anteriormente indicado. Preferentemente, como dialcoxialcano se utiliza 1,2-dimetoxietano.

45 La reacción con magnesio y 3-bromoanisol para obtener el compuesto de Grignard se lleva a cabo preferentemente a una temperatura de 50-100°C.

Como disolvente para el compuesto de Grignard se utiliza preferentemente un disolvente orgánico, en especial tetrahidrofurano.

50 La adición de la sal de litio inorgánica, el dialcoxialcano y la 2-[(dimetilamino)metil]ciclohexanona a la solución del compuesto de Grignard de 3-bromoanisol y la reacción se llevan a cabo preferentemente a una temperatura de 0-60°C, en especial a una temperatura de 15-35°C.

55 Para procesar la mezcla de reacción, ésta se añade preferentemente a una solución acuosa de cloruro de amonio enfriada y, después de la separación de fases, se retira el disolvente de la fase orgánica.

Sorprendentemente, mediante el procedimiento según la invención se puede mejorar tanto el rendimiento de la base de Grignard como la estereoselectividad a favor del isómero trans deseado, es decir, con un alto rendimiento de la base de Grignard aumentar claramente la relación de isómeros trans:cis.

60 Para purificar y sobre todo para separar el isómero trans del isómero cis de la mezcla de bases de Grignard diastereoisoméricas obtenida con el procedimiento según la invención, ésta se puede transformar en su clorhidrato de forma conocida, mediante reacción con ácido clorhídrico, y el clorhidrato de tramadol se puede recrystalizar preferentemente a partir de dioxano/agua.

65 Evidentemente, a partir de la base de Grignard de isómeros trans y cis obtenida según la invención se puede obtener el isómero trans deseado mediante cualquier método de separación habitual.

El clorhidrato de tramadol obtenido según la invención se puede utilizar como principio activo analgésico.

ES 2 273 073 T3

Ejemplos

Ejemplo 1

5 A) *Reacción de Grignard*

La reacción se llevó a cabo en un recipiente de 90 l.

10 En primer lugar se cargaron 1,46 kg (60 mol) de virutas de magnesio y se calentaron a 120°C. Después de añadir 18 l de tetrahidrofurano, la mezcla se calentó a una temperatura interior de 55°C y, para iniciar la reacción, se añadieron gota a gota 0,5 kg de 3-bromoanisol. Una vez en marcha la reacción de Grignard, se añadieron gota a gota otros 10,73 kg (en total: 11,23 kg; 60 mol) de 3-bromoanisol y después se agitó la mezcla.

15 El producto de reacción se enfrió a 25°C, se mezcló con 1,91 kg (45 mol; 0,75 eq con respecto al 3-bromoanisol) de cloruro de litio y 18 l de dimetoxietano y la mezcla se agitó durante 30 minutos.

A continuación se añadieron gota a gota 10,25 kg (66 mol) de 2-[(dimetilamino)metil]ciclohexanona a lo largo de 2 h, manteniendo la temperatura interior por debajo de 30°C. Después se agitó la mezcla.

20 La mezcla de reacción se vertió lentamente en una disolución de cloruro de amonio enfriada consistente en 7,80 kg de cloruro de amonio en 28,5 l de agua, y se agitó durante 0,5 h. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo varias veces con tetrahidrofurano. Las fases orgánicas se reunieron y se filtraron a través de sulfato de magnesio.

25 Después se retiró el disolvente en vacío, con lo que se obtuvo un producto crudo de color castaño rojizo de los isómeros cis y trans de 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol.

Rendimiento: 10,8 kg (68% del valor teórico, HPLC)

30 Proporción de isómeros trans/cis: 92%:8%

B) *Precipitación de clorhidrato*

35 1 kg del producto crudo de los isómeros cis y trans obtenido en el paso A) se disolvió en éter y se mezcló con cloruro de hidrógeno anhidro. El isómero trans del clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol formado se separó prácticamente por completo del isómero cis mediante recristalización a partir de dioxano/agua.

Rendimiento: 76% del valor teórico.

40 Ejemplo comparativo 1

A) *Reacción de Grignard*

La reacción se llevó a cabo en un recipiente de 90 l.

45 En primer lugar se cargaron 1,46 kg (60 mol) de virutas de magnesio y se calentaron a 120°C. Después de añadir 18 l de tetrahidrofurano, la mezcla se calentó a una temperatura interior de 55°C y, para iniciar la reacción, se añadieron gota a gota 0,5 kg de 3-bromoanisol. Una vez en marcha la reacción de Grignard, se añadieron gota a gota otros 10,73 kg (en total: 11,23 kg; 60 mol) de 3-bromoanisol y después se agitó la mezcla.

50 El producto de reacción se enfrió a 25°C, se mezcló con 1,91 kg (45 mol; 0,75 eq con respecto al 3-bromoanisol) de cloruro de litio y 14,7 l de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó durante 30 minutos.

55 A continuación se añadieron gota a gota 10,25 kg (66 mol) de 2-[(dimetilamino)metil]ciclohexanona a lo largo de 2 h, manteniendo la temperatura interior por debajo de 30°C. Una vez completa la adición, se agitó la mezcla.

60 La mezcla de reacción se vertió lentamente en una disolución de cloruro de amonio enfriada consistente en 7,80 kg de cloruro de amonio en 28,5 l de agua, y se agitó durante 0,5 h. Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo varias veces con tetrahidrofurano. Las fases orgánicas se reunieron y se filtraron a través de sulfato de magnesio.

Después se retiró el disolvente en vacío, con lo que se obtuvo un producto crudo de color castaño rojizo de los isómeros cis y trans de 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol.

65 Rendimiento: 10,8 kg (68% del valor teórico, HPLC)

Proporción de isómeros trans/cis: 83%:17%

ES 2 273 073 T3

B) *Precipitación de clorhidrato*

1 kg del producto crudo de los isómeros cis y trans obtenido en el paso A) se disolvió en éter y se mezcló con cloruro de hidrógeno anhidro. El isómero trans del clorhidrato de 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol formado se separó del isómero cis mediante recristalización a partir de dioxano/agua.

Rendimiento: 60% del valor teórico.

Ejemplo 2 y Ejemplos comparativos 2 y 3

Se realizaron otros ensayos correspondientes al Ejemplo 1 o al Ejemplo comparativo 1 con y sin cloruro de litio o dimetoxietano. En la Tabla 1 se indican las cantidades de los componentes de reacción y los aditivos junto con una sinopsis para el Ejemplo 1 y el Ejemplo comparativo 1.

(Tabla pasa a página siguiente)

Tabla 1

	3-Br-anisol o magnesio	2-[(dimetilamino)metil ciclohexanona	THF	DME	LiCl	Rdto.	Proporción de isómeros	
							trans	cis
	mol	mol	ml	ml	mol	%	%	%
Ejemplo 1	60	66	18.000	18.000	45	68	92	8
Ejemplo comparativo 1	60	66	32.700	0	45	68	83	17
Ejemplo 2	0,45	0,50	135	60	0,45	70	92	8
Ejemplo comparativo 2	0,45	0,50	135	60	0	53	84	16
Ejemplo comparativo 3	0,45	0,50	135	0	0,45	70	87	13

THF = Tetrahidrofurano

DME = 1,2-dimetoxietano

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)ciclohexanol mediante una reacción de Grignard entre 2-[(dimetilamino)metil]ciclohexanona y el compuesto de Grignard de 3-bromoanisol, procesamiento y, en caso dado, purificación de la mezcla de reacción, **caracterizado** porque la 2-[(dimetilamino)metil]ciclohexanona y el compuesto de Grignard de 3-bromoanisol se someten a reacción en un disolvente adecuado en presencia de una sal de litio inorgánica y un α,ω -di-alcoxi(C₁₋₃)alcano(C_{1-C₃}).
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque en primer lugar se carga el compuesto de Grignard de 3-bromoanisol en un disolvente adecuado, la solución se mezcla con una sal de litio inorgánica y un α,ω -di-alcoxi(C₁₋₃)alcano(C_{1-C₃}), se añade a la mezcla de 2-[(dimetilamino)metil]ciclohexanona y se deja reaccionar con el compuesto de Grignard.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la solución del compuesto de Grignard de 3-bromoanisol se prepara mediante reacción de 3-bromoanisol y magnesio en un disolvente adecuado directamente antes de la reacción de Grignard.
- 20 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-3, **caracterizado** porque la sal de litio se utiliza en cantidades de 0,5-1 equivalentes con respecto al 3-bromoanisol.
- 5 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-4, **caracterizado** porque como sal de litio se utiliza cloruro de litio.
- 25 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-5, **caracterizado** porque el dialcoxi- α,ω -alcano se añade en cantidades del 20-120% en volumen con respecto al disolvente.
- 30 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-6, **caracterizado** porque como dialcoxialcano se utiliza 1,2-dimetoxietano.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-7, **caracterizado** porque como disolvente se utiliza tetrahydrofurano.
- 35 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-8, **caracterizado** porque la reacción de Grignard se lleva a cabo a una temperatura de 0-60°C.
- 40 10. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado** porque la reacción de Grignard se lleva a cabo a una temperatura de 15-35°C.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-8, **caracterizado** porque la preparación del compuesto de Grignard se lleva a cabo a una temperatura de 50-100°C.
- 45 12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-11, **caracterizado** porque para procesar la mezcla de reacción, ésta se añade a una disolución acuosa de cloruro de amonio enfriada y después de la separación de fases se retira el disolvente de la fase orgánica.
- 50 13. Procedimiento para la producción de tramadol HCl según una de las reivindicaciones 1-12, **caracterizado** porque la mezcla de reacción procesada se trata con ácido clorhídrico para separar el isómero trans (tramadol) y el clorhidrato se recristaliza a partir de dioxano/agua.

50

55

60

65