

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 585**

51 Int. Cl.:

C08B 37/16 (2006.01)

A61K 31/724 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2011 E 11819525 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2609120**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la preparación de Sugammadex**

30 Prioridad:

25.08.2010 IN MA24592010

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

20.11.2015

73 Titular/es:

**DAVULURI, RAMAMOHAN RAO (100.0%)
204 II Floor Meridian Plaza 6-3-853/1 Ameerpet
Hyderabad 500016, IN**

72 Inventor/es:

**PONNAIAH, RAVI;
SRIBHASHYAM, RAVI KANTH;
MECHERILL VALSAN, NANDKUMAR;
DONGARI, NARESH;
CHLNV, PRASAD y
BATTHINI, GURUSWAMY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 551 585 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 mejorado para la preparación de Sugammadex

Campo de la invención

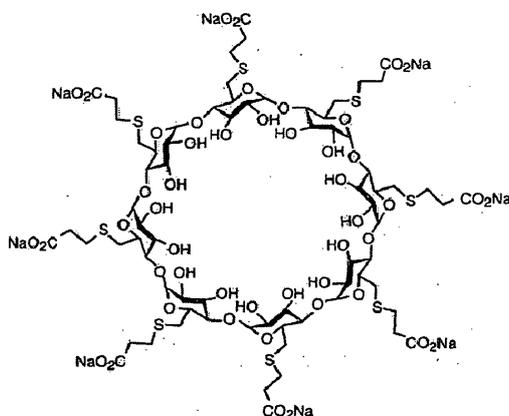
- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento industrialmente viable, eficaz desde el punto de vista del coste, para fabricar 6-perdesoxi-6-per-halo gamma ciclodextrina, un intermedio clave en la síntesis de Sugammadex.

Referencia cruzada a solicitud relacionada

Esta solicitud es la memoria descriptiva completa, y reivindica la prioridad de la memoria descriptiva provisional nº 2459/CHE/2010, presentada el 25.08.2010.

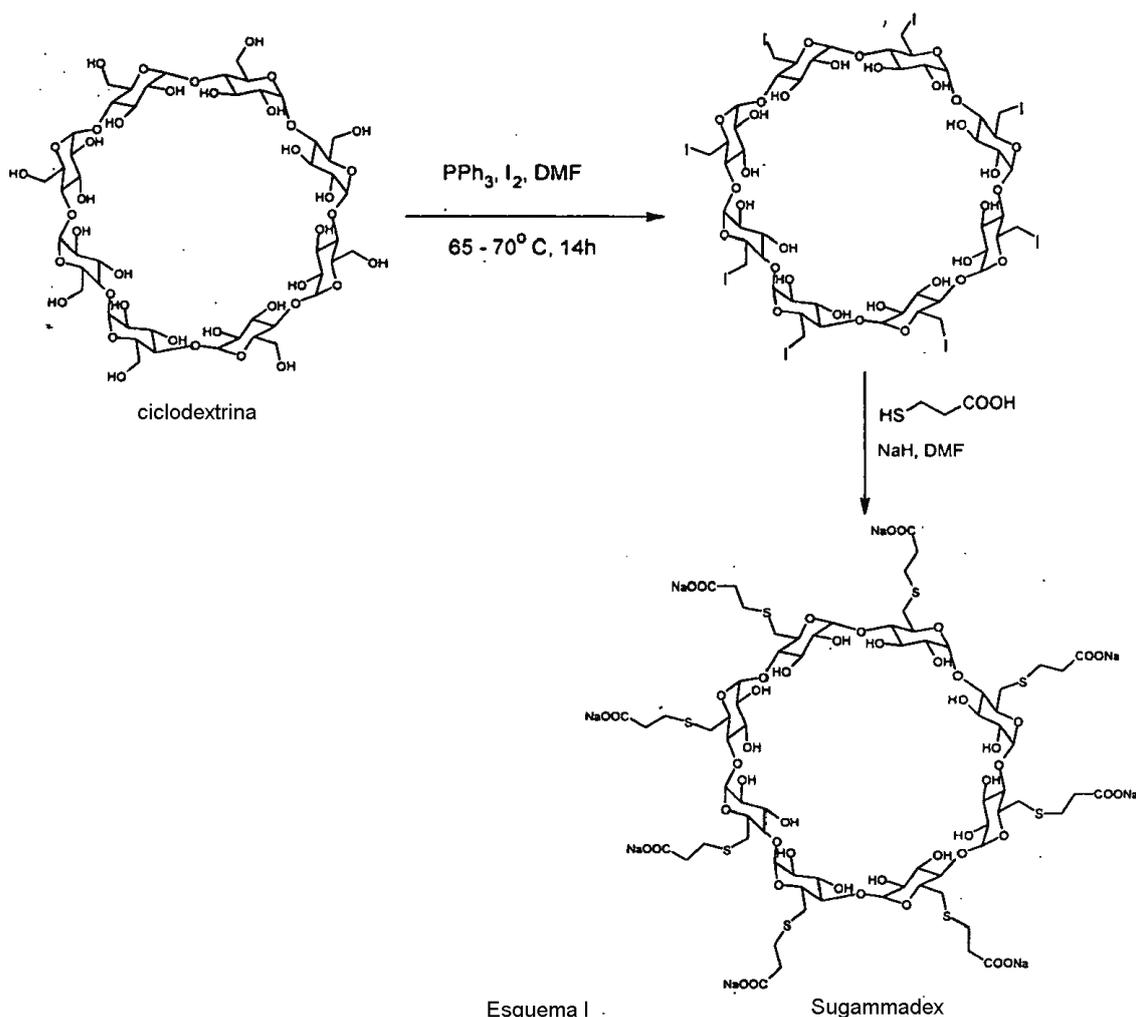
Antecedentes de la invención

- 10 Sugammadex es una γ -ciclodextrina modificada, con un núcleo lipófilo y una periferia hidrófila.



- 15 Sugammadex (denominación Org 25969, nombre comercial Bridion) es un agente para invertir el bloqueo neuromuscular por el agente rocuronio en anestesia general. Es el primer agente de unión relajante selectivo (SRBA). Esta gamma ciclodextrina se ha modificado con respecto a su estado natural colocando ocho grupos carboxil tioéter en las posiciones sexta de los carbonos. Estas extensiones alargan el tamaño de la cavidad, permitiendo un mayor encapsulamiento de la molécula de rocuronio. Estas extensiones cargadas negativamente se unen electrostáticamente al grupo amonio cargado positivamente, así como también contribuyen a la naturaleza acuosa de la ciclodextrina. El encapsulamiento de rocuronio mediante unión a Sugammadex es uno de los más fuertes entre las ciclodextrinas y sus moléculas huésped. La molécula de rocuronio (un esteroide modificado) unida dentro del núcleo lipófilo de Sugammadex ya no está disponible para unirse al receptor de acetilcolina en la unión neuromuscular. Sugammadex sódico contiene 8 unidades de glucosa recurrentes, cada una con 5 átomos de carbono asimétricos, en total 40 átomos de carbono asimétricos para toda la molécula.
- 20

Sugammadex fue descrita en el documento US6670340 por Akzo Nobel. El procedimiento para preparar Sugammadex se esquematiza allí como sigue: (Esquema-I)



Esquema I

5 En el procedimiento anterior, la etapa 1 implica la preparación del reactivo de Vilsmeier Haack mediante la reacción de DMF, trifenilfosfina y yodo. El inconveniente asociado con esta etapa es la formación de óxido de trifenilfosfina como subproducto. La eliminación del óxido de trifenilfosfina a partir de la reacción es muy difícil; requiere el lavado repetido con DMF en atmósfera de argón, y conduce a inconsistencia en el rendimiento del producto final. Debido a esto, el procedimiento es largo, y no factible a escala comercial.

La presente invención proporciona condiciones mejoradas para llevar a cabo la etapa 1 en el esquema anterior, mediante las cuales el producto de la etapa 1 se obtiene con mejor pureza y rendimiento que como ha sido posible previamente.

10 Sumario de la invención

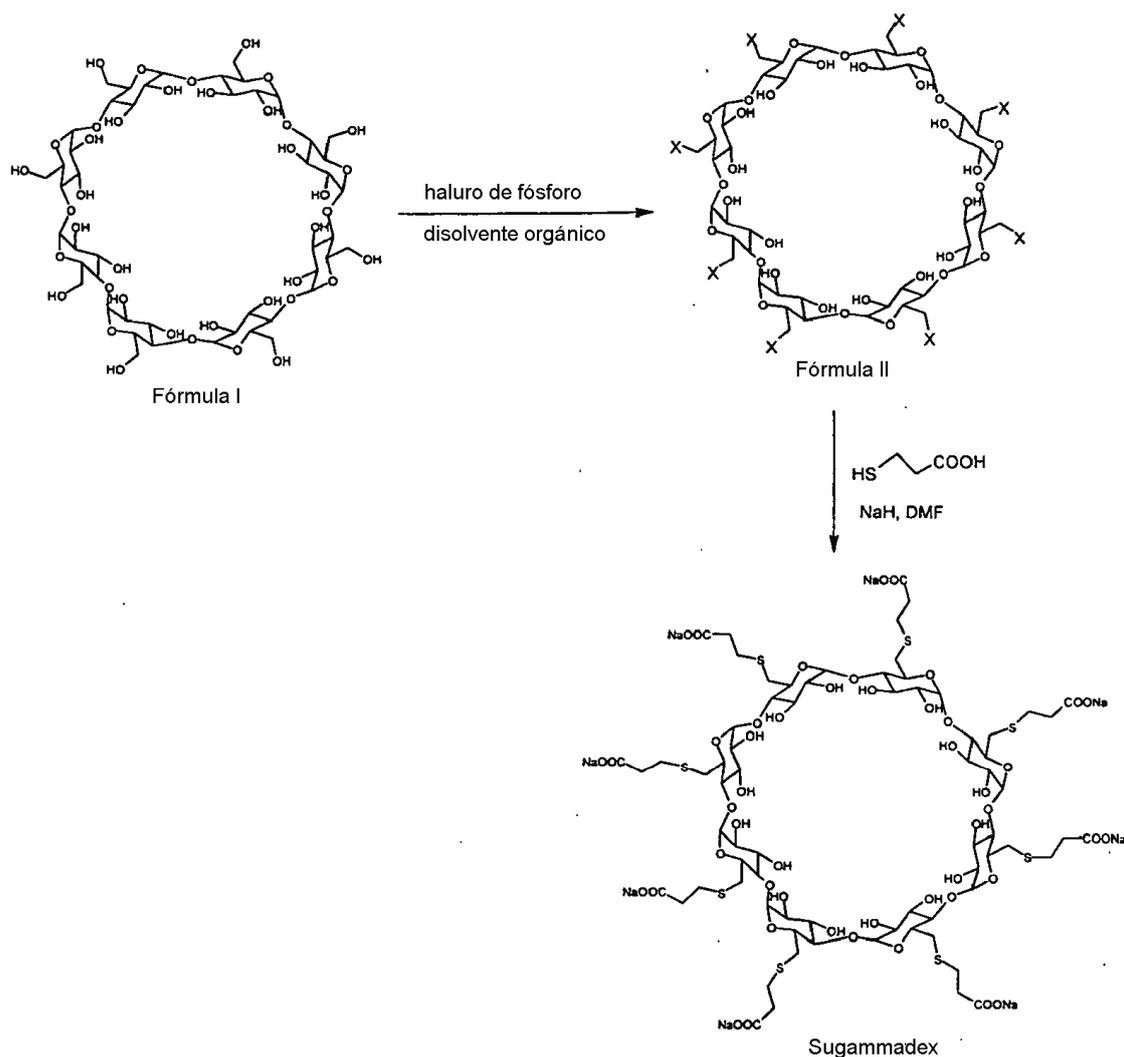
La invención es un nuevo procedimiento para la preparación de 6-perdesoxi-6-per-halo gamma ciclodextrina que es un intermedio útil en la síntesis de Sugammadex, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar gamma ciclodextrina con haluro de fósforo en presencia de disolvente orgánico. La 6-perdesoxi-6-per-halo gamma ciclodextrina sintetizada mediante el nuevo procedimiento se usa en la preparación de Sugammadex.

15 El objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo procedimiento para la síntesis de 6-perdesoxi-6-per-halo gamma ciclodextrina, un intermedio útil en la síntesis de Sugammadex.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para producir la sal sódica de 6-perdesoxi-6-per-(2-carboxietil)tio-γ-ciclodextrina (Sugammadex) empleando la 6-perdesoxi-6-per-halo gamma ciclodextrina sintetizada por la presente invención.

20 Descripción de la invención

Según la presente invención, 6-perdesoxi-6-per-halo gamma ciclodextrina se obtiene mediante la reacción de gamma ciclodextrina con haluro de fósforo en un disolvente orgánico. El procedimiento de la invención se representa en el siguiente esquema II



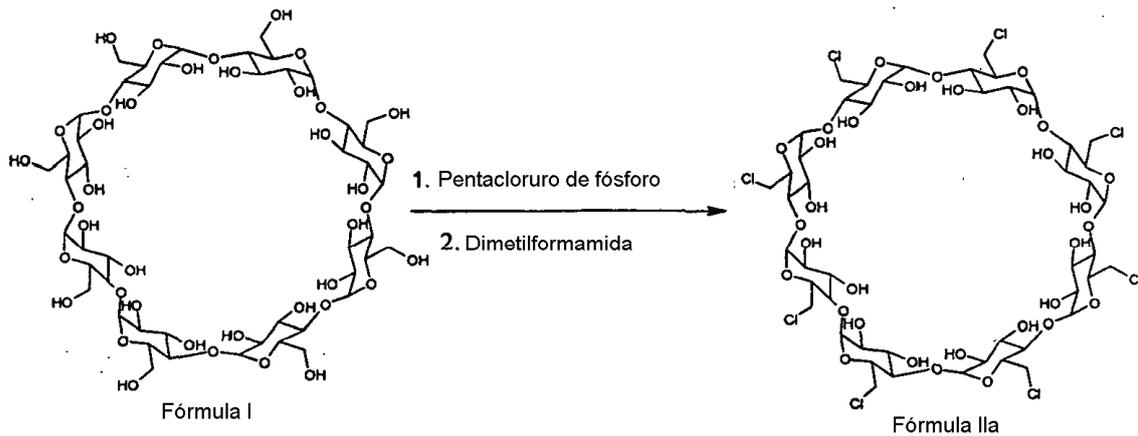
Esquema II

La gamma ciclodextrina, que es el material de partida para el presente procedimiento, está comercialmente disponible o se puede sintetizar mediante las enseñanzas de la técnica anterior.

El haluro de fósforo es PX_5 o PX_3 , en el que X es un F, Cl, Br y yodo, preferiblemente cloro.

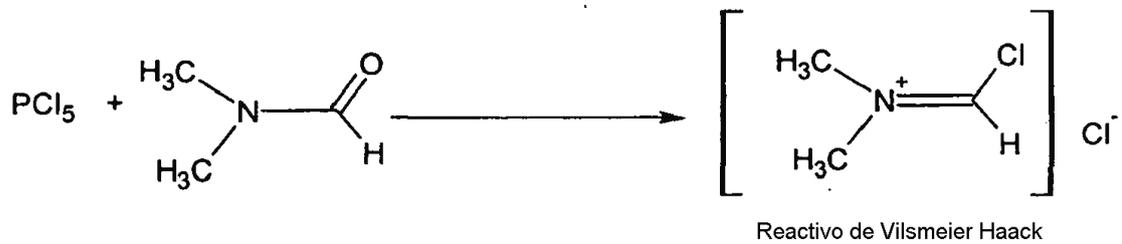
- 5 El disolvente orgánico puede ser un disolvente orgánico polar que consiste en ésteres de C1-5, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, preferiblemente dimetilformamida, y la reacción se lleva a cabo de forma eficaz entre 60-100°C, preferiblemente a 65-70°C.

- 10 En una realización, la presente invención 6-perdesoxi-6-per-cloro gamma ciclodextrina de la presente invención (Fórmula IIa) se obtiene mediante la reacción de gamma ciclodextrina (Fórmula I) con pentacloruro de fósforo y dimetilformamida (DMF). El procedimiento de la invención se representa en el siguiente esquema III



Esquema III

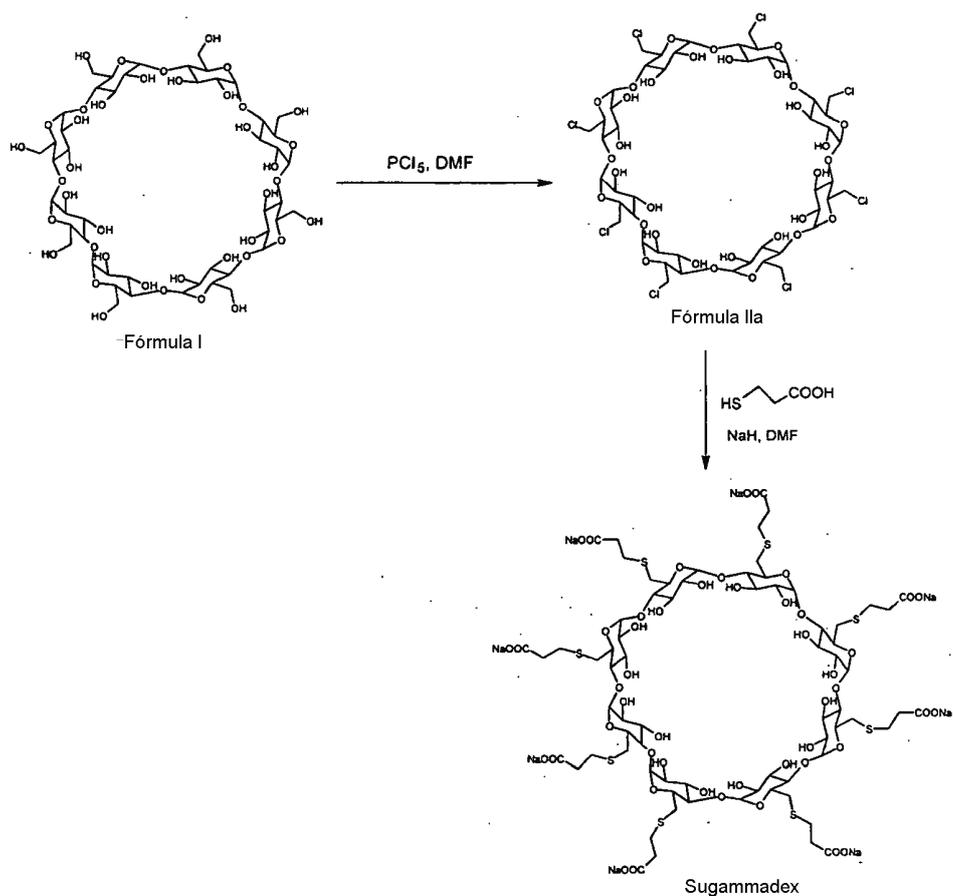
En la presente invención, el reactivo de Vilsmeier-Haack se genera mediante reacción de DMF y PCl_5 .



5 Este reactivo reaccionará con gamma ciclodextrina para obtener el producto halogenado, que es 6-perdesoxi-6-per-cloro gamma ciclodextrina. El reactivo reacciona de forma selectiva con grupos hidroxilo primarios per faciales en presencia de hidroxilos secundarios.

En otra realización, la preparación de la sal sódica de 6-per-desoxi-6-per-(2-carboxietil)tio- γ -ciclodextrina (Sugammadex) comprende:

- 10 a) hacer reaccionar gamma-ciclodextrina (Fórmula I) con pentacloruro de fósforo y dimetilformamida para obtener 6-perdesoxi-6-per-cloro gamma ciclodextrina (Fórmula IIa).
- b) 6-perdesoxi-6-per-cloro gamma ciclodextrina (Fórmula IIa) se hace reaccionar con ácido 3-mercaptopropiónico en presencia de hidruros de metal alcalino y un disolvente orgánico para dar sal sódica de 6-per-desoxi-6-per-(2-carboxietil)tio- γ -ciclodextrina. El procedimiento de la invención se representa en el siguiente esquema IV



Esquema IV

Los hidruros de metal alcalino se seleccionan del grupo que consiste en hidruro de sodio, hidruro de litio, hidruro de potasio, preferiblemente hidruro de sodio.

5 La ventaja del presente procedimiento es que no hay formación de subproducto, tal como óxido de trifenilfosfina, como está presente en el procedimiento de la técnica anterior. De este modo, no es necesaria la purificación que conduzca a una mejor pureza y rendimientos para el intermedio así como para el producto final.

10 Otra ventaja de la presente invención es la diferencia significativa entre el peso molecular de 6-per-desoxi-6-per-cloro- γ -ciclodextrina (peso molecular 1444) y el producto final (peso molecular 2178). El uso de 6-per-desoxi-6-per-cloro- γ -ciclodextrina en lugar de 6-per-desoxi-6-per-bromo- γ -ciclodextrina (peso molecular 1800) en la etapa final del procedimiento alargaría el alcance de la selección de membranas de diálisis apropiadas con un corte de peso molecular preciso, y de ese modo facilita la purificación eficiente de Sugammadex.

La invención se ilustra adicionalmente con los siguientes ejemplos no limitantes:

Ejemplo 1: Preparación de 6-perdesoxi-6-per-bromo gamma ciclodextrina

15 Se añadió una porción de pentacloruro de fósforo (256,5 g) en DMF (300 ml) a 0-5°C. La mezcla se agitó a 20-25°C durante 1 h. Se añadió una disolución de gamma-ciclodextrina (50 g) en DMF (400 ml) a la disolución anterior a 5-10°C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 65-70°C 14 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25°C, y la DMF se eliminó a vacío. El residuo viscoso se diluyó con agua. Se añadió gota a gota una disolución 5M de NaOH a la disolución anterior a 5-10°C hasta pH = 8, y la suspensión resultante se agitó durante una hora a 20-25°C. La suspensión se filtró a vacío, y se lavó con agua y se secó. El producto bruto se diluyó con agua, y la suspensión resultante se agitó a 20-25°C durante una hora. La suspensión se filtró a vacío, y el sólido se secó a 55-60°C a vacío durante 12 h. (Rendimiento – 94-98%, pureza – 98,5% mediante HPLC)

Ejemplo 2: Preparación de Sugammadex

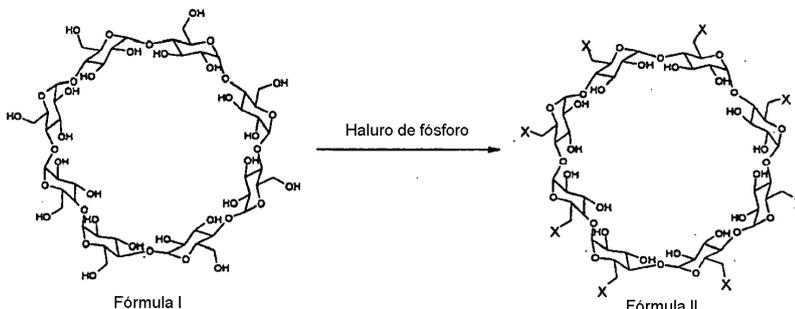
25 A una mezcla de hidruro de sodio (24,4 g) en DMF (150 ml) a 0-5°C se añadió lentamente en argón una disolución de ácido 3-mercaptopropiónico (23,7 ml, 10 eq.) en DMF (50 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. La mezcla resultante se agitó a 20-25°C durante 30 min. Después, se añadió lentamente 6-desoxi-6-cloro gamma

ES 2 551 585 T3

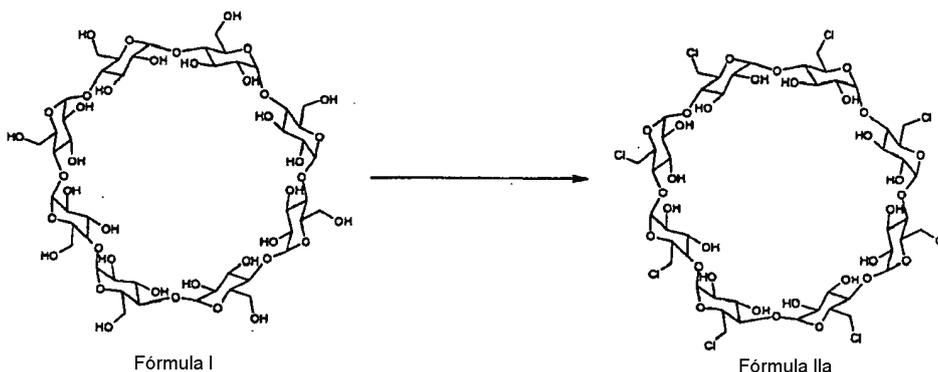
5 ciclodextrina (40 g) en DMF (400 ml) a 5-10°C en argón, y la mezcla resultante se calentó hasta 70-75°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20-25°C y la DMF se eliminó parcialmente a vacío, y la mezcla de reacción se diluyó con etanol (600 ml). El precipitado resultante se agitó a 20-25°C durante 1 h y se filtró a vacío, y el sólido se secó para producir la Sugammadex bruta (húmeda) (100 g). El producto bruto se purificó sobre gel de sílice y columna sephadex G-25 usando agua como eluyente. (Rendimiento 60%).

REIVINDICACIONES

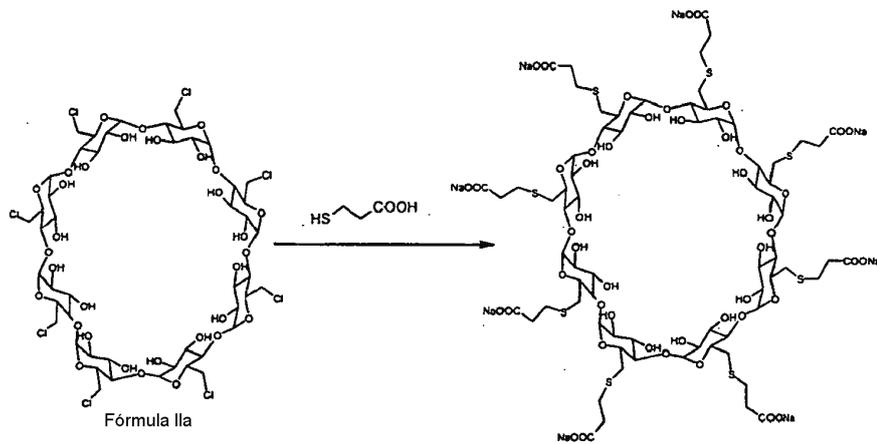
1. Un procedimiento para preparar 6-perdesoxi-6-per-halo gamma ciclodextrina (Fórmula II) haciendo reaccionar gamma-ciclodextrina (Fórmula I) con haluro de fósforo en presencia de disolvente orgánico



- 5 en el que X en la Fórmula II es F o Cl o Br o yodo, pero preferiblemente X es cloro.
- 2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el haluro de fósforo es PX_5 o PX_3 , en el que X es un F, Cl, Br o yodo, y preferiblemente X es cloro.
- 3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que el haluro de fósforo usado es PCl_5 .
- 4. Un procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura se mantiene de 60-100°C, y preferiblemente 65-70°C.
- 5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico usado son disolventes orgánicos polares seleccionados del grupo de disolventes apróticos polares, ésteres de C1-5, acetonitrilo, dimetilformamida o dimetilsulfóxido.
- 6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que el disolvente aprótico polar es dimetilformamida.
- 15 7. Un procedimiento para la preparación de la sal sódica de 6-per-desoxi-6-per-(2-carboxietil)tio- γ -ciclodextrina, que comprende:
 - a) hacer reaccionar gamma-ciclodextrina (Fórmula 1) con pentacloruro de fósforo y dimetilformamida para obtener 6-perdesoxi-6-per-cloro gamma ciclodextrina (Fórmula IIa);



- 20 b) hacer reaccionar 6-perdesoxi-6-per-cloro gamma ciclodextrina (Fórmula IIa) con ácido 3-mercaptopropiónico en presencia de hidruros de metal alcalino y un disolvente orgánico para dar sal sódica de 6-per-desoxi-6-per-(2-carboxietil)tio- γ -ciclodextrina.



8. El procedimiento según la reivindicación 7, en el que la etapa (b) se lleva a cabo en presencia de un hidruro de metal alcalino seleccionado del grupo que consiste en hidruro de sodio, hidruro de litio, hidruro de potasio, y preferiblemente hidruro de sodio.