

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 502**

51 Int. Cl.:

C07J 43/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2011** **PCT/CN2011/070617**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012** **WO12100411**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2011** **E 11856787 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016** **EP 2669293**

54 Título: **Método de preparación de rocuronio**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
09.12.2016

73 Titular/es:

ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD
(100.0%)
No.1 Xunqiao Road Linhai
Zhejiang 317024, CN

72 Inventor/es:

ZENG, ZHIWEN;
ZHANG, WENLING;
WANG, PENG y
ZHANG, XINI

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 593 502 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

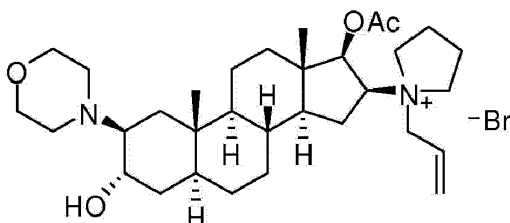
Método de preparación de rocuronio

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de la química medicinal, y específicamente se refiere a un método para preparar bromuro de rocuronio que es un relajante muscular esteroideo.

10 **Antecedentes de la invención**

El bromuro de rocuronio es un novedoso relajante muscular de amonio mono-cuaternario y se usa como un fármaco anestésico adyuvante para la intubación traqueal durante la anestesia y para relajación muscular en una operación quirúrgica. El bromuro de rocuronio es un relajante muscular no despolarizante usado clínicamente con el comienzo más rápido. Las características del mismo incluyen comienzo rápido, rápida recuperación, efectos inhibidores débiles en el sistema cardiovascular y ningún efecto de liberación de la histamina. Este fármaco es el relajante muscular más utilizado a nivel internacional y ocupa el primer lugar entre los relajantes musculares consumidos en América del Norte y la mayoría de los países europeos. La fórmula química del mismo es la siguiente:



La patente Europea EP 0287150 desvela inicialmente el método de preparación y el uso del mismo, en el que se hace reaccionar 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstan-3α-ol-17β-acetato con 3-bromopropeno en diclorometano durante 22 h, en el que la relación molar en volumen de los tres materiales es de 1 mol:8,2 mol:10 l. La separación por cromatografía en columna obtuvo el producto diana. Este método tiene ciertas desventajas: se aplica una alta cantidad de equivalentes de 3-bromopropeno; el tiempo de reacción es largo; el tratamiento necesita separación en columna, lo que no es propicio para producciones prácticas. La patente Americana US7579461 implica hacer reaccionar 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstan-3α-ol-17β-acetato con bromopropeno en acetona a reflujo para reaccionar durante 10 h, en el que la relación molar en volumen de los tres materiales es 1 mol:2,3 mol:5 l, eliminando el disolvente a presión reducida para dar bromuro de rocuronio. Aunque se aplica una cantidad de menos equivalentes de 3-bromopropeno en este método, el proceso de reacción requiere calentamiento a reflujo y un mayor tiempo de reacción. El bromuro de rocuronio tiene una deficiente estabilidad térmica, lo que da como resultado una gran cantidad de impurezas en la reacción. El método descrito en la patente de Estados Unidos US 7642246 es que 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstan-3α-ol-17β-acetato se hace reaccionar con bromopropeno y polvo sólido de carbonato sódico en diclorometano en la protección de gas nitrógeno durante 24 h, en el que la relación molar en volumen de los cuatro materiales es 1 mol:2 mol:4,6 mol:2,3 l. En este método, dado que éste es la reacción de dos fases, y tiene un largo tiempo de reacción y una baja tasa de conversión. La patente China CN 101323636 desvela que se hace reaccionar 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstan-3α-ol-17β-acetato con bromopropeno en etil éter a temperatura ambiente durante 2 días, en el que la relación molar en volumen de los tres materiales es 1 mol:5,6 mol:9,8 l, y cuando la reacción se completa, la mitad del disolvente se retira a presión reducida, y el residuo se recrystaliza en acetona para dar el producto diana. Además, el tiempo de reacción de este método es demasiado largo para ser propicio para una producción industrializada.

Se puede observar a partir de los métodos indicados por bibliografías publicadas actualmente para información técnica que en las reacciones de cuaternización, se requiere añadir generalmente gran cantidad de disolvente y 3-bromopropeno para realizar dichas reacciones, y el tiempo de reacción es bastante largo y el tratamiento posterior es engorroso, y por lo tanto, no son propicios para la producción industrializada. Además, 3-bromopropeno es una sustancia potencialmente genotóxica, que dará lugar a residuos excesivos en los productos finales si se emplea en gran cantidad en la reacción. La presente invención proporciona un método para reducir la cantidad de aplicación de 3-bromopropeno y el tiempo de reacción, garantizando al mismo tiempo el rendimiento y la pureza del bromuro de rocuronio, a fin de mejorar adicionalmente la eficiencia de la producción, reducir el coste de producción, y simplificar la operación. De acuerdo con el método de la presente patente, el residuo de 3-bromopropeno en bromuro de rocuronio puede controlarse por debajo de 10 ppm.

Sumario de la invención

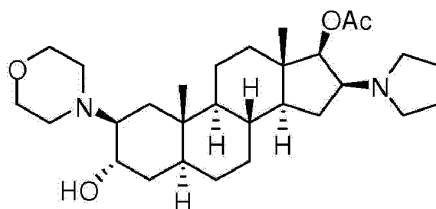
El objeto de la presente invención es mejorar los métodos de preparación existentes y proporcionar un método novedoso para preparar bromuro de rocuronio, que pueda superar las desventajas anteriores en la técnica anterior.

Los inventores han descubierto los siguientes fenómenos a través de estudios y se han hecho mejoras creativas:

En primer lugar, 2 β -(4-morfolinil)-16 β -(1-pirolidinil)-5 α -androstan-3 α -ol-17 β -acetato (en lo sucesivo en el presente documento denominado como "el acetato") puede disolverse bien en 3-bromopropeno, incluso si está humedecido por 3-bromopropeno sin un disolvente, bajo una protección de nitrógeno, el acetato aún puede cambiarse rápidamente a una sal cuaternizada. Sin embargo, el producto de bromuro de rocurnio es insoluble en 3-bromopropeno, se precipita una vez formado. En base a los fenómenos anteriores, 3-bromopropeno es un buen disolvente por sí mismo, por lo tanto, no es necesario añadir otros disolventes en la reacción. Además, el producto se precipita inmediatamente una vez formado, lo que permite el equilibrio de la reacción para moverse en la

dirección de avance.

En segundo lugar, 3-bromopropeno tiene potencial genotóxico y extremadamente perjudicial cuando entra en el cuerpo humano en gran cantidad, por lo tanto, el empleo de 3-bromopropeno debe controlarse tan estrictamente como sea posible. Sin embargo, en cuanto a la propia reacción, las moléculas de reactivo en el sistema sin adición de un disolvente "colisionan y contactan" entre sí de forma más fácil para hacer la reacción más rápida y completa. La cantidad de materiales de partida sin reaccionar (es decir, Impureza A que tiene la siguiente fórmula) pueden reducirse controlando de forma eficaz el tiempo de reacción. Por lo tanto, la cantidad de aplicación de 3-bromopropeno puede reducirse en gran medida sin un disolvente y el tiempo de reacción también se acortará y la reacción será bastante completa.



Impureza A

En tercer lugar, el producto ha de cristalizarse una vez más para controlar la calidad del producto. Este objeto puede conseguirse añadiendo directamente una pequeña cantidad de buen disolvente para el bromuro de rocurnio en la solución de reacción después de que se complete la reacción, y mezclando, para disolver el producto, que después se añade gota a gota en un anti-disolvente para bromuro de rocurnio. En comparación con la técnica anterior, la cantidad de disolvente empleado se reduce en gran medida, y la manipulación es también bastante conveniente.

En base a los métodos indicados por las bibliografías publicadas actualmente para información técnica, se han hecho las siguientes mejoras racionales en la presente invención: con la promesa de asegurar el rendimiento y la pureza de bromuro de rocurnio, la presente invención no requiere añadir disolvente de reacción y puede controlar de forma eficaz la cantidad de residuo de 3-bromopropeno en el producto, asegurando a la vez el tiempo de reacción más corto y la menor cantidad de aplicación de 3-bromopropeno.

La realización específica de la presente invención es como se indica a continuación:

1. El acetato se usa como un material de partida, y se hace reaccionar directamente con 3-bromopropeno.

En el que la cantidad molar de 3-bromopropeno es una cantidad de 2~10 equivalentes del acetato, y preferiblemente una cantidad de 3~6 equivalentes. La temperatura de reacción es 0~40 °C, y preferiblemente 10~25 °C. La reacción puede completarse en 5 h, y preferiblemente, el tiempo de reacción es 1~1,5 h.

2. Se añade un buen disolvente para disolver los reactantes después de que se completa la reacción.

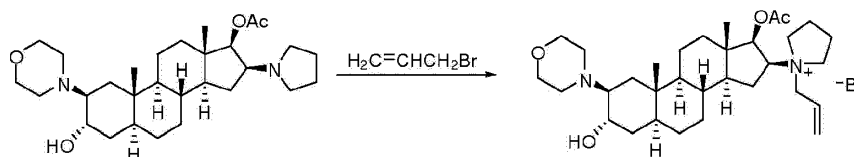
En el que la cantidad de buen disolvente añadido es una cantidad equivalente de 1~2,5 l/mol de la relación molar en volumen del acetato (la unidad de relación molar en volumen usada a continuación es l/mol), y preferiblemente una cantidad de 1~2 equivalentes. El buen disolvente empleado puede ser acetonitrilo, diclorometano, acetona, o una mezcla de los mismos, en el que el disolvente preferido es acetonitrilo o diclorometano.

3. La solución de reacción se añade gota a gota en un anti-disolvente y se agita para la cristalización.

El anti-disolvente empleado puede ser éter etílico, metil terc-butil éter, éter isopropílico, acetato de isobutilo o una mezcla de los mismos, en el que el disolvente preferido es metil terc-butil éter o acetato de isobutilo.

4. La torta de filtro se recoge después de la filtración, y el producto finalizado de bromuro de rocurnio se obtiene después del procesamiento por liofilización.

Ecuación de reacción:



En el método para preparar bromuro de rocuronio de acuerdo con la presente invención, se usa 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstan-3α-ol-17β-acetato como material de partida, y se hace reaccionar directamente con 3-bromopropeno. Después de que se complete la reacción, disolver la mezcla de reacción en un buen disolvente, y añadir un anti-disolvente en la solución para cristalizar el sólido, y después el producto de bromuro de rocuronio se obtiene por filtración.

La aplicación del método anterior en la producción química farmacéutica. En comparación con la técnica anterior, para preparar bromuro de rocuronio, la preparación de bromuro de rocuronio de acuerdo con la presente invención puede reducir eficazmente la cantidad de aplicación de 3-bromopropeno, el tiempo de reacción es corto, el proceso es conciso, la manipulación es sencilla, y es fácilmente controlable, por lo tanto, es bastante propicio para una producción industrializada. La pureza por HPLC del bromuro de rocuronio obtenido puede ser de hasta el 99 %, y el rendimiento del producto alcanza aproximadamente el 98 %, mientras que la pureza por HPLC de la Impureza A es menor del 0,1 %, y el contenido de 3-bromopropeno es de menos de 10 ppm.

Descripción de los dibujos

La figura 1 es el cromatograma de HPLC del producto preparado por el método de la presente invención.

Realizaciones detalladas

Los siguientes son ejemplos de la presente patente, sin embargo, el alcance de protección de la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo 1

El acetato 100,0 g y 3-bromopropeno 36 ml se añadieron en un matraz de 250 ml bajo la protección de gas nitrógeno y se hicieron reaccionar a 5 °C durante 3 h. Después de la finalización de la reacción, se añadieron 205 ml de acetonitrilo y se agitaron para disolver el sólido. La solución se añadió lentamente gota a gota en 16,5 l de metil terc-butil éter y después se agitó en un baño de hielo durante 1 h. La torta de filtro se recogió por filtración, se liofilizó para obtener 118,5 g de un sólido de color blanco. Se empleó el método USP para la detección y la pureza HPLC del bromuro de rocuronio fue del 99,5 % con la Impureza A ≤ LOQ (0,05 %) y el cromatograma se muestra en la figura 1.

El contenido de 3-bromopropeno se detectó por HPLC con las siguientes condiciones cromatográficas:

Instrumento: instrumento para cromatografía líquida de alto rendimiento	
Columna de cromatografía líquida: shimpack C18 150 x 6,0 mm, 5 μm	
Fase móvil: agua:acetonitrilo = 40:60	
Temperatura de columna: 30 °C	Longitud de onda de detección: 210 nm
Caudal: 1,0 ml/min	Tamaño de muestra: 10 μl
Tiempo de realización: 20 min	

2 Preparación de las soluciones

Diluyente: acetonitrilo:agua = 60:40 (% V/V)

Solución en blanco: diluyente

Solución convencional: Se pesaron 40 ml de sustancia convencional de 3-bromopropeno y se pesaron con precisión en un matraz volumétrico de 20 ml, se disolvió con el diluyente y se diluyó hasta el trazo de escala; se pipetearon con precisión 10,0 ml de la solución a un matraz volumétrico de 100 ml, se diluyó hasta el trazo de escala con el diluyente, y después se pipetearon con precisión 10,0 ml de la solución en un matraz volumétrico de 100 ml, se diluyó hasta el trazo de escala con el diluyente, y se mezcló.

Solución de ensayo: Se pesaron 200 mg de la sustancia de ensayo, y se pesaron con precisión en un matraz volumétrico de 20 ml, se disolvió con el diluyente y se diluyó hasta el trazo de escala, y el resultado de ensayo mostró que la cantidad de residuo de 3-bromopropeno fue de 6 ppm.

Ejemplo 2:

El acetato 100,0 g y 3-bromopropeno 70 ml estaban bajo la protección de gas nitrógeno en un matraz de 250 ml y se controlaron a 20 °C para reaccionar durante 1,25 h hasta su finalización. Se añadieron 400 ml de acetonitrilo y se agitaron para disolver el sólido. El filtrado se añadió lentamente gota a gota en 24 l de metil terc-butil éter, y después se agitó en un baño de hielo durante 1 h, se filtró para recoger la torta de filtro, que se liofilizó para dar 122,0 g de sólido de color blanco. Se empleó el método USP para la detección, la pureza de HPLC de bromuro de rocuroonio fue del 99,5 % con la Impureza A≤LOQ (0,05 %) y la cantidad de residuo de 3-bromopropeno se detectó en 6 ppm por HPLC.

Ejemplo 3:

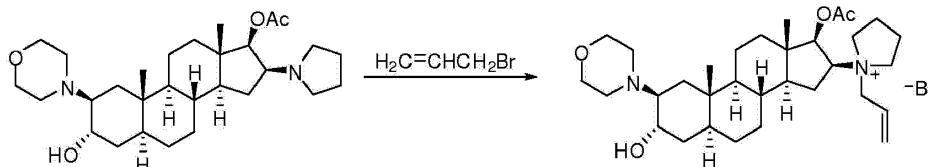
El acetato 100,0 g y 3-bromopropeno 70 ml estaban bajo la protección de gas nitrógeno en un matraz de 250 ml y se hicieron reaccionar a 30 °C durante 1,25 h. Después de la finalización de la reacción, se añadió diclorometano 205 ml y se agitó para disolver el sólido. La solución se añadió lentamente gota a gota en 20 l de éter etílico, y después se agitó en un baño de hielo durante 1 h, se filtró para recoger la torta de filtro, que se liofilizó para dar 117,3 g de sólido de color blanco. Se empleó el método USP para la detección, la pureza HPLC de bromuro de rocuroonio fue del 99,5 % con la Impureza A≤LOQ (0,05 %) y la cantidad de residuo de 3-bromopropeno se detectó en 6 ppm por HPLC.

Ejemplo 4:

El acetato 100,0 g y 3-bromopropeno 106 ml estaban bajo la protección de gas nitrógeno en un matraz de 250 ml y se hicieron reaccionar a 20 °C durante 1,25 h. Después de la finalización de la reacción, se añadieron 205 ml de acetona y se agitaron para disolver el sólido. La solución se añadió lentamente gota a gota a 20 l de éter isopropílico y después se agitó en un baño de hielo durante 1 h, se filtró para recoger la torta de filtro, que se liofilizó para dar 118,3 g de un sólido de color blanco. Se empleó el método USP para la detección, la pureza HPLC de bromuro de rocuroonio fue del 99,5 % con la Impureza A≤LOQ (0,05 %) y la cantidad de residuo de 3-bromopropeno se detectó en 5 ppm por HPLC.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar bromuro de rocuronio, caracterizado por que, 2β-(4-morfolinil)-16β-(1-pirrolidinil)-5α-androstan-3α-ol-17β-acetato como material de partida, y se hace reaccionar directamente con 3-bromopropeno, en el que 3-bromopropeno es también el disolvente y no se añaden otros disolventes a la reacción; después de que se complete la reacción, disolver la mezcla de reacción en un buen disolvente y añadir un anti-disolvente en la solución para cristalizar el sólido, después se obtiene por filtración el producto de bromuro de rocuronio.



2. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que, la cantidad molar de 3-bromopropeno es una cantidad de 2 a 10 equivalentes del acetato.

3. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que, la temperatura de reacción es de 0 a 40 °C.

4. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado por que, la temperatura de reacción es de 10 a 25 °C.

5. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que, el disolvente bueno es acetonitrilo, diclorometano, acetona o una mezcla de los mismos.

6. El método de preparación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por que, el anti-disolvente es éter etílico, metil terc-butil éter, éter isopropílico, acetato de isobutilo o una mezcla de los mismos.

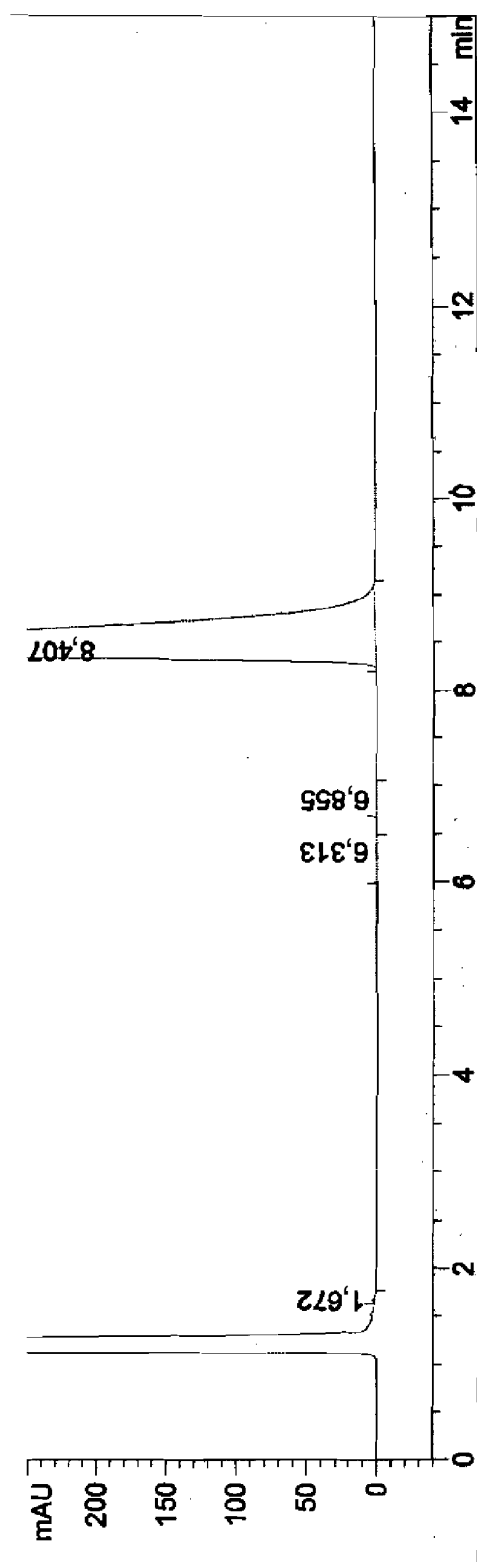


Figura 1