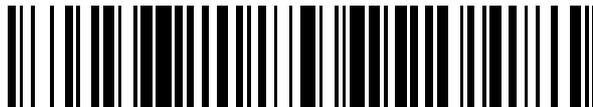


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 810 980**

51 Int. Cl.:

C08B 37/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.03.2017 PCT/IB2017/051594**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.09.2017 WO17163165**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2017 E 17720572 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3433285**

54 Título: **Un proceso mejorado para la preparación de sugammadex**

30 Prioridad:

22.03.2016 IN 201611009993

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

10.03.2021

73 Titular/es:

**FRESENIUS KABI IPSUM S.R.L. (100.0%)
Via Roma, 108
20060 Cassina de' Pecchi - Milano, IT**

72 Inventor/es:

**CABRI, WALTER;
RICCI, ANTONIO;
ZANON, JACOPO;
LAHIRI, SASWATA;
SINGH, GOVIND;
SHELKE, SHIVAJI HARIBHAU;
BISWAL, TAPANJYOTI;
KUMAR, NITIN y
SINGH, MADAN**

74 Agente/Representante:

LOZANO GANDIA, José

ES 2 810 980 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

Un proceso mejorado para la preparación de sugammadex

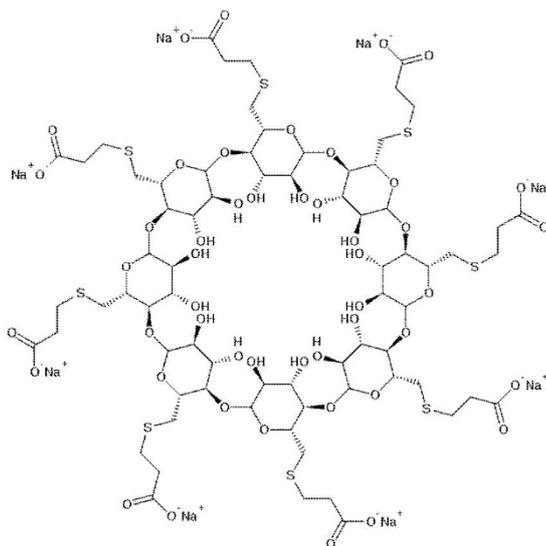
5 CAMPO DE LA INVENCÓN

La presente solicitud proporciona un proceso mejorado para la preparación de sugammadex. Más particularmente, la solicitud se refiere a una reacción de una sal aislada de ácido 3-mercaptopropiónico con 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina para obtener sugammadex, en la que dicha sal se selecciona preferiblemente del grupo que comprende sal de disodio del ácido 3-mercaptopropiónico, sal de dipotasio del ácido 3-mercaptopropiónico y sal de dilítico del ácido 3-mercaptopropiónico. Esta solicitud también se refiere al uso de un compuesto cristalino aislado de sal de dimetal alcalino de ácido 3-mercaptopropiónico para la preparación de sugammadex, que mejora la pureza general y/o el tiempo de reacción de sugammadex.

15 La presente solicitud proporciona un proceso industrialmente viable mejorado, que es eficiente, consume menos tiempo, es reproducible e implica reactivos menos tóxicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCÓN

20 El sugammadex se comercializa como Bridion® y se conoce estructuralmente como el compuesto de fórmula I, mientras que la fórmula I muestra la sal de sodio de sugammadex. Es un derivado de γ -ciclodextrina octa sustituido con un núcleo lipófilico y una periferia hidrofílica.



Fórmula I

25 La estructura química de las ciclodextrinas (CD) contiene oligosacáridos cíclicos compuestos de subunidades de glucopiranosas ligadas α -(1,4). Según la nomenclatura general aceptada de las ciclodextrinas, una α (alfa)-ciclodextrina es una molécula de anillo de 6 miembros, una β (beta)-ciclodextrina es una molécula de anillo de 7 miembros y una γ (gamma)-ciclodextrina es una molécula de anillo de 8 miembros. Las ciclodextrinas son agentes quelantes moleculares útiles. Poseen una estructura supramolecular en forma de jaula. Como resultado de los fenómenos de complejación molecular, las CD se usan ampliamente en muchos productos industriales, tecnologías y procedimientos analíticos.

35 El sugammadex contiene γ -ciclodextrina sustituida con ocho unidades de amilosa recurrentes, cada una con cinco átomos de carbono asimétricos, en total cuarenta átomos de carbono asimétricos para la molécula completa. La configuración original de todos los átomos de carbono asimétricos se conserva durante el proceso de fabricación sintética.

40 Según diversas divulgaciones, incluidas las divulgaciones asociadas con Bridion®, el sugammadex es un agente potente y efectivo para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por los agentes bloqueantes neuromusculares esteroideos (ABNM) tales como rocuronio, vecuronio y pipecuronio.

45 El sugammadex fue al menos divulgado ya en la publicación del documento WO2001/40316A1 (en lo sucesivo denominado WO316). Esta publicación divulga un proceso para la preparación de sugammadex que implica la yodación de γ -ciclodextrina seca para obtener 6-perdesoxi-6-peryodo- γ -ciclodextrina como un sólido amarillo. La 6-perdesoxi-6-peryodo- γ -ciclodextrina se disolvió en dimetilformamida y se añadió lentamente a una mezcla de ácido 3-

mercaptopropiónico e hidruro de sodio en dimetilformamida seca. La mezcla obtenida se calentó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió y se añadió agua a la mezcla. El volumen de la mezcla se redujo al vacío por evaporación seguido de la adición de etanol para precipitar el sugammadex.

5 El proceso divulgado en el documento WO2001/40316A1 presenta las siguientes desventajas indicadas a continuación;

(i) La pureza del sugammadex es baja (aproximadamente 88,75 % de área de HPLC).

10 (ii) Tampoco se recomienda el uso de hidruro de sodio pirofórico, ya que forma hidrógeno gaseoso explosivo, implica la adición de aceite mineral a la mezcla de reacción y también está asociado con una extensa formación de espuma.

15 (iii) El proceso requiere la destilación de disolventes de alto punto de ebullición, tales como el agua, lo que consume tiempo y energía.

(iv) El tiempo de reacción de 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina con ácido 3-mercaptopropiónico también es alto (aproximadamente 12 horas).

20 El documento WO2012/025937A1 (en lo sucesivo denominado WO937) divulga la preparación de sugammadex por cloración de γ -ciclodextrina con pentacloruro de fósforo en dimetilformamida, después de terminar la cloración, el disolvente se eliminó para obtener un residuo viscoso. El residuo viscoso se diluyó con agua seguido de un ajuste a pH 8 con hidróxido de sodio 5 M para obtener una suspensión, luego se filtró, se lavó con agua y se secó para dar 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina. La γ -ciclodextrina clorada se disolvió en dimetilformamida y se añadió lentamente a una mezcla de ácido 3-mercaptopropiónico e hidruro de sodio en dimetilformamida. La mezcla obtenida se calentó a 70-75 °C durante 12 horas. La dimetilformamida se retiró parcialmente y luego se diluyó con etanol para obtener un precipitado. El precipitado se agita durante una hora y se filtra para obtener sugammadex bruto. El sugammadex bruto se purificó sobre gel de sílice y columna Sephadex G-25® usando agua como eluyente.

30 El proceso divulgado en el documento WO2012/025937A1 presenta las siguientes desventajas indicadas a continuación;

(i) La pureza del sugammadex es de aproximadamente 94,35 % de área de HPLC.

35 (ii) El procedimiento requiere la utilización de técnicas cromatográficas para la purificación del sugammadex bruto, que son costosas y difíciles de implementar en la escala de producción industrial.

40 (iii) Tampoco se recomienda el uso de hidruro de sodio pirofórico, ya que forma hidrógeno gaseoso explosivo, implica la adición de aceite mineral a la mezcla de reacción y también está asociado con una extensa formación de espuma.

(iv) El proceso requiere la destilación de disolventes de alto punto de ebullición, tales como dimetilformamida, lo que consume tiempo y energía.

45 (v) El tiempo de reacción de 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina con ácido 3-mercaptopropiónico también es alto (aproximadamente 12 horas).

50 El documento WO2014/125501A1 (en lo sucesivo denominado WO501) divulga la preparación de sugammadex por cloración de γ -ciclodextrina con pentacloruro de fósforo en dimetilformamida. Después de terminar la cloración, la mezcla se inactivó con agua. La mezcla obtenida se hidrolizó con solución acuosa de hidróxido de sodio, se filtró, se lavó repetidamente con agua y se secó para dar 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina. La γ -ciclodextrina clorada se añadió lentamente a una mezcla de ácido 3-mercaptopropiónico y metóxido de sodio en metanol y dimetilformamida, luego se calentó a 75-80 °C y se mantuvo a 75-80 °C durante 12 a 14 horas para dar sugammadex bruto. El sugammadex bruto se purificó tratándolo con carbón activado en una mezcla de agua y metanol.

55 El proceso divulgado en el documento WO2014/125501A1 presenta las siguientes desventajas indicadas a continuación;

(i) La pureza del sugammadex es de 88,50 % de área de HPLC.

60 (ii) El tiempo de reacción de 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina con ácido 3-mercaptopropiónico también es alto (aproximadamente 12 a 14 horas).

65 El documento CN104844732A2 divulga un proceso alternativo para la preparación de sugammadex haciendo reaccionar 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina con tiourea en dimetilformamida a 90 °C durante 12 horas. Una vez terminada la reacción, el disolvente se evaporó parcialmente seguido de la adición de etanol para obtener un

precipitado. El precipitado sólido resultante se trató con solución acuosa de hidróxido de sodio seguido de ajuste a pH 2 con ácido clorhídrico. Se añadió etanol a la mezcla para obtener un residuo sólido, que se recristalizó en agua para obtener 6-perdesoxi-6-permercapto-γ-ciclodextrina.

5 La 6-perdesoxi-6-permercapto-γ-ciclodextrina se hizo reaccionar con ácido acrílico en agua bajo exposición a la luz UV a 20 °C durante 6 horas. El pH de la solución se ajustó a 9 con solución acuosa de hidróxido de sodio seguido de filtración de la solución con membrana de nanofiltración para obtener sugammadex.

10 El proceso alternativo divulgado en el documento CN104844732A2 implica técnicas e instrumentos específicos para la preparación de sugammadex, que son difíciles de implementar y controlar a escala industrial.

Por tanto, los procedimientos de la técnica anterior para la preparación de sugammadex presentan las siguientes desventajas indicadas a continuación;

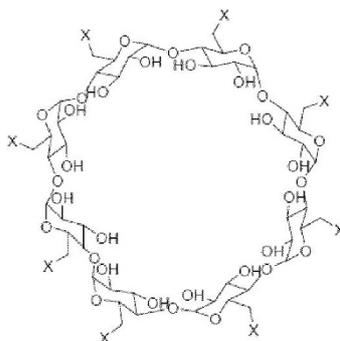
- 15 (i) La pureza obtenida del sugammadex no es satisfactoria.
- (ii) El tiempo de reacción de 6-perdesoxi-6-perhalo-γ-ciclodextrina con ácido 3-mercaptopropiónico también es muy alto y no es adecuado para la producción a gran escala.
- 20 (iii) Tampoco se recomienda el uso de reactivos pirofóricos como el hidruro de sodio, ya que su manejo es difícil en la producción a gran escala de sugammadex.
- (iv) El uso de técnicas especiales tales como la purificación cromatográfica y la utilización de la luz ultravioleta son difíciles de implementar y controlar a escala industrial.

25 Finalmente, la mayor duración temporal, el manejo de reactivos, la utilización de técnicas especiales y la menor pureza del sugammadex no son deseables para la preparación de sugammadex.

SUMARIO DE LA INVENCION

30 En un aspecto, la solicitud proporciona un proceso mejorado para la preparación de sugammadex, comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas;

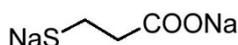
35 a) hacer reaccionar 6-perdesoxi-6-perhalo-γ-ciclodextrina de un compuesto de fórmula II,



Fórmula II

en la que X es cloro, bromo o yodo

40 con una sal de ácido 3-mercaptopropiónico, seleccionada del grupo que comprende sal de disodio de ácido 3-mercaptopropiónico, sal de dipotasio de ácido 3-mercaptopropiónico y sal de dilítico de ácido 3-mercaptopropiónico, preferiblemente con la sal de disodio de ácido 3-mercaptopropiónico de fórmula III,

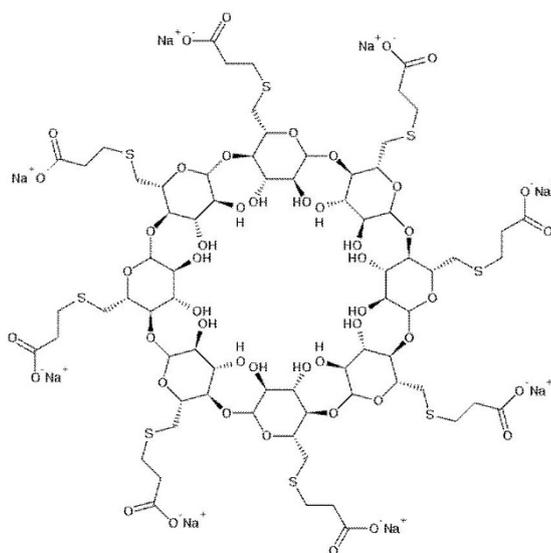


Fórmula III

45 en un disolvente orgánico adecuado para obtener sugammadex,

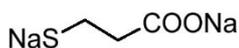
b) opcionalmente, purificar el sugammadex para obtener una sal de sugammadex, preferiblemente la sal de sodio de fórmula I.

50



Fórmula I

5 En otro aspecto, la solicitud proporciona un proceso mejorado para la preparación y aislamiento de una sal de ácido 3-mercaptopropiónico, seleccionada del grupo que comprende sal de disodio de ácido 3-mercaptopropiónico, sal de dipotasio de ácido 3-mercaptopropiónico y sal de dilitio de ácido 3-mercaptopropiónico, preferiblemente la sal de disodio de ácido 3-mercaptopropiónico de fórmula III,



Fórmula III

10 comprendiendo dicho proceso las siguientes etapas:

- 15 a) hacer reaccionar un ácido 3-mercaptopropiónico con una base de hidróxido de metal alcalino en un disolvente orgánico adecuado, en el que la base de hidróxido de metal alcalino se selecciona de un grupo que comprende hidróxido de sodio (NaOH), hidróxido de litio (LiOH) e hidróxido de potasio (KOH), preferiblemente con hidróxido de sodio (NaOH),
- b) aislar la sal de dimetal alcalino de ácido 3-mercaptopropiónico, preferiblemente la sal de disodio de ácido 3-mercaptopropiónico,
- 20 c) opcionalmente, secar la sal de dimetal alcalino de ácido 3-mercaptopropiónico.

En otro aspecto más, la solicitud proporciona un compuesto cristalino de una sal de dimetal alcalino de ácido 3-mercaptopropiónico, preferiblemente la sal de disodio de ácido 3-mercaptopropiónico de fórmula III,



Fórmula III

25 y su uso para la preparación de sugammadex.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

30 La **FIG. 1** es una ilustración de un patrón de PXRD de la forma cristalina de sal de disodio de ácido 3-mercaptopropiónico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 **DEFINICIONES**

Las siguientes definiciones se usan en relación con la presente solicitud a menos que el contexto indique lo contrario.

40 Los términos metal alcalino, hidróxido de metal alcalino y sal de metal alcalino se refieren a litio (Li), sodio (Na) y/o potasio (K), sus hidróxidos y sales, respectivamente.

Todos los porcentajes y proporciones usados en el presente documento son en peso de la composición total y todas las mediciones realizadas están a aproximadamente 25 °C y aproximadamente a presión atmosférica. Todas las temperaturas están en grados Celsius.

5 Los términos "aproximadamente", "general", "en general" y similares deben interpretarse como la modificación de un término o valor de modo que no sea absoluto. Tales términos serán definidos por las circunstancias y los términos que modifiquen según esos términos sean entendidos por los expertos en la materia. Esto incluye, como mínimo, el grado de error experimental, error de técnica y error de instrumento esperados para una técnica dada usada para medir un valor.

10 Como se usa en el presente documento, los términos "que comprende" y "comprende" significan los elementos mencionados, o sus equivalentes en estructura o función, más cualquier otro elemento o elementos que no se mencionen.

15 Los términos "tener" e "incluir" también deben interpretarse como abiertos. Todos los intervalos mencionados en el presente documento incluyen los puntos finales, incluidos los que mencionan un intervalo entre dos valores. Ya sea que se indique o no, todos los valores mencionados en el presente documento son aproximados según lo definido por las circunstancias, incluido el grado de error experimental, error de técnica y error de instrumento esperados para una técnica dada usada para medir un valor.

20 Se entiende que el término "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descritos en la memoria descriptiva puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento y casos en los que no ocurre.

25 En general, el polimorfismo se refiere a la capacidad de una sustancia para existir como dos o más fases cristalinas que tienen diferentes disposiciones espaciales y/o conformaciones de moléculas en sus redes cristalinas. Por tanto, los "polimorfos" se refieren a diferentes formas cristalinas de la misma sustancia pura en la que las moléculas tienen diferentes disposiciones espaciales de las moléculas, átomos y/o iones que forman el cristal. Diferentes polimorfos pueden tener diferentes propiedades físicas, tales como puntos de fusión, solubilidades, patrones de difracción de rayos X, etc.

30 El término "antisolvente" se refiere a un líquido que, cuando se combina con una solución de sugammadex, reduce la solubilidad del sugammadex en la solución, causando cristalización o precipitación en algunos casos de forma espontánea, y en otros casos con etapas adicionales, tales como siembra, enfriamiento, rascado y/o concentración.

35 En un aspecto, la solicitud proporciona un proceso mejorado para la preparación de sugammadex haciendo reaccionar 6-perdesoxi-6-perhalo- γ -ciclodextrina (γ -ciclodextrina halogenada) con sal de dimetal alcalino de ácido 3-mercaptopropiónico en un disolvente orgánico adecuado. El sugammadex puede purificarse más para obtener la pureza deseada de sugammadex.

40 El proceso mejorado de la presente solicitud es ventajoso sobre los procedimientos de la técnica anterior, al menos porque la reacción de la γ -ciclodextrina halogenada con sal aislada de dimetal alcalino de ácido 3-mercaptopropiónico es muy selectiva, lo que a su vez evita la formación de impurezas no deseadas. El halógeno más preferido es el cloro y la sal de metal alcalino es de sodio. Los procedimientos de la técnica anterior divulgan la preparación de una solución de ácido 3-mercaptopropiónico en presencia de una base adecuada en un disolvente adecuado. La solución preparada contiene una gran cantidad de base, que se mezcla adicionalmente con 6-perdesoxi-6-perhalo- γ -ciclodextrina para procurar sugammadex. Se ha observado que la presencia de una base excesiva durante la reacción de sustitución de 6-perdesoxi-6-perhalo- γ -ciclodextrina con ácido 3-mercaptopropiónico produce impurezas no deseadas, que son muy difíciles de retirar de la mezcla de reacción.

50 El proceso de la presente solicitud implica la preparación y aislamiento de sal de dimetal alcalino de ácido 3-mercaptopropiónico, preferiblemente la sal de disodio de ácido 3-mercaptopropiónico como sólido antes de su reacción con 6-perdesoxi-6-perhalo- γ -ciclodextrina. El uso de sal de disodio aislada de ácido 3-mercaptopropiónico para la reacción reduce el contenido excesivo de base durante la reacción de sustitución de 6-perdesoxi-6-perhalo- γ -ciclodextrina. Se ha observado que las impurezas como la Impureza I y la Impureza II (Tabla A) son muy sensibles a la calidad y a la elección de la base. En particular, la impureza I está directamente correlacionada con la fuerza de la base utilizada, mientras que la impureza II está estrictamente correlacionada con la presencia de metóxido de sodio en el medio de reacción. Además, el presente proceso reduce efectivamente la presencia de Impureza III (Tabla A) en el sugammadex final, que actualmente está presente en las muestras disponibles comercialmente (Bridion) con un contenido de 4 % de área de HPLC (cromatografía líquida de alta resolución).

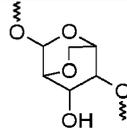
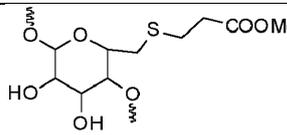
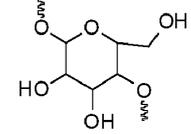
55 El contenido de impureza I no se detecta en las muestras de sugammadex según el proceso de la presente solicitud, se debe principalmente al aislamiento de la sal de disodio del ácido 3-mercaptopropiónico en forma sólida. El aislamiento del intermedio sólido reduce significativamente el contenido de base durante su reacción con 6-perdesoxi-6-perhalo- γ -ciclodextrina, por ello, la formación de impureza I se reduce considerablemente. La retirada de estas impurezas de la mezcla de reacción también es muy difícil e incluso después de múltiples

purificaciones, estas no se reducen al límite aceptable en el sugammadex final.

De las ocho unidades de amilosa recurrentes del sugammadex, una o más de una unidad de amilosa se modifica para formar impurezas de la Tabla A.

5 Los siguientes datos comparativos divulgan el contenido de tres impurezas diferentes en el sugammadex preparado.

Tabla A:

Impureza	WO316 (Ej. de Ref. 1) % de área de HPLC	WO937 (Ej. de Ref. 2) % de área de HPLC	WO501 (Ej. de Ref. 3) % de área de HPLC	Ejemplos de la presente solicitud % de área de HPLC		
				Ej. 4C	Ej. 5	Ej. 6
 <p>Impureza I de éter-SGX intramolecular</p>	0,24	1,84	0,38	ND	ND	ND
 <p>Impureza II de éster metílico de SGX</p>	ND	ND	0,74	ND	ND	ND
 <p>Impureza III de hidroxi-SGX</p>	1,20	1,45	1,57	0,45	0,24	0,37

SGX= Sugammadex; ND= no detectado

10 Es evidente a partir de los datos comparativos de la Tabla A que se forma un alto contenido de impurezas durante los procedimientos de la técnica anterior. En general, el producto con alto contenido de impurezas no es aceptado por las agencias reguladoras farmacéuticas para su comercialización. Se observa además que el contenido de estas impurezas no se reduce significativamente, incluso después de múltiples purificaciones del sugammadex bruto.

15 Preferiblemente, el proceso de la presente solicitud se realiza en condiciones libres de oxígeno para evitar la formación de impurezas sensibles a la oxidación.

20 El proceso de la presente solicitud es económico y efectivo para la producción a gran escala de sugammadex ya que el tiempo de reacción de 6-perdesoxi-6-perhalo-γ-ciclodextrina con ácido 3-mercaptopropiónico se reduce en gran medida en comparación con los procedimientos de la técnica anterior. Además, se observa que la mezcla de reacción de dicha reacción de sustitución de la presente solicitud no es viscosa en comparación con los procedimientos de la técnica anterior. Debido a la baja viscosidad, el manejo y la agitación de la mezcla de reacción no es laborioso, lo cual es útil para la producción a gran escala de sugammadex.

25 El estudio comparativo con los procedimientos de la técnica anterior para el tiempo de reacción y la pureza del sugammadex se tabulan en la tabla B.

Tabla B:

Referencia	Tiempo de reacción	Pureza (% de área de HPLC)
WO2001/040316A1 (Ejemplo de referencia 1)	12 horas	88,75
WO2012/025937A1 (Ejemplo de Ref. 2)	12 horas	94,35
WO2014/125501A1 (Ejemplo de Ref. 3)	12-14 horas	88,50
Ejemplo de la presente solicitud (Ejemplo 4C)	4-5 horas	98,53
Ejemplo de la presente solicitud (Ejemplo	4-5 horas	98,28

Referencia	Tiempo de reacción	Pureza (% de área de HPLC)
5)		
Ejemplo de la presente solicitud (Ejemplo 6)	4-6 horas	98,0

Es evidente a partir de los datos comparativos que el proceso de la presente solicitud requiere menos tiempo para terminarse y conduce a una mayor pureza de sugammadex.

5 Según el proceso de la presente solicitud, el sugammadex se prepara preferiblemente haciendo reaccionar 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina con sal de disodio sólida aislada de ácido 3-mercaptopropiónico en un disolvente orgánico adecuado. Dicho disolvente orgánico puede seleccionarse de acetato de etilo, acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metil-2-pirrolidona, dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el disolvente orgánico se puede seleccionar de dimetilformamida o dimetilsulfóxido y lo más preferiblemente, el disolvente orgánico es dimetilsulfóxido.

10 La reacción se puede llevar a cabo a cualquier temperatura adecuada, pero preferiblemente de 40 °C a 90 °C o a la temperatura de reflujo del disolvente. La reacción se puede terminar en aproximadamente 2 a 6 horas, más preferiblemente en aproximadamente 3 a 5 horas.

15 Además, también es ventajoso usar dimetilsulfóxido como disolvente de reacción en combinación con el uso de sal de disodio sólida aislada de ácido 3-mercaptopropiónico, lo que acelera la reacción conduciendo a altas sustituciones en tiempos de reacción cortos y da como resultado sustituciones completas de las ocho posiciones halogenadas de 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina con ácido 3-mercaptopropiónico, lográndose más del 99 % de conversión agitando la mezcla de reacción a 70 °C durante aproximadamente 2 a 6 horas.

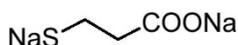
20 La terminación de la reacción puede controlarse mediante cualquier técnica analítica adecuada. Una vez terminada la reacción, se puede aislar sugammadex por cualquier procedimiento conocido que puede incluir, pero sin limitación, cristalización por enfriamiento, adición de antidisolvente, retirada de disolvente por evaporación, destilación, filtración del sólido precipitado y similares; o cualquier combinación de estos procedimientos.

25 El sugammadex aislado se puede purificar opcionalmente para lograr la pureza y calidad deseadas mediante técnicas conocidas en la materia tales como cromatografía en columna, destilación fraccionada, tratamiento con base ácida, suspensión o recristalización. Preferiblemente, el sugammadex puede purificarse disolviéndolo en un disolvente adecuado como agua seguido de mezclado con un antidisolvente para aislar sugammadex. También es ventajoso tratar la mezcla con carbón activado antes de la adición de un antidisolvente. El antidisolvente puede seleccionarse de disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido o mezclas de los mismos.

30 El sugammadex purificado puede lavarse opcionalmente con un disolvente adecuado y secarse en condiciones de secado adecuadas. El secado se puede llevar a cabo adecuadamente usando cualquiera de un secador de bandeja de aire, secador de bandeja de vacío, secador de lecho fluidizado, secador rotatorio instantáneo, secador instantáneo y similares. El secado puede llevarse a cabo a cualquier temperatura adecuada y bajo presión atmosférica o superior, o bajo presiones reducidas.

35 En otro aspecto, la presente solicitud proporciona la preparación y el aislamiento de sal de dimetal alcalino de ácido 3-mercaptopropiónico. La sal de dimetal alcalino de ácido 3-mercaptopropiónico se puede preparar haciendo reaccionar ácido 3-mercaptopropiónico con una base adecuada, preferiblemente una base de hidróxido de metal alcalino, en un disolvente orgánico adecuado y aislando la sal de dimetal alcalino de ácido 3-mercaptopropiónico como sólido. La base de hidróxido de metal alcalino se puede seleccionar de hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o mezclas de los mismos. La base de hidróxido de metal alcalino más preferible es el hidróxido de sodio y la sal de dimetal alcalino del ácido 3-mercaptopropiónico es la sal de disodio del ácido 3-mercaptopropiónico. El disolvente orgánico preferido se puede seleccionar de la lista de disolventes orgánicos como se discute anteriormente. El disolvente orgánico más preferido es el tetrahidrofurano.

40 En otro aspecto más, la solicitud proporciona un compuesto cristalino novedoso de sal de disodio del ácido 3-mercaptopropiónico de fórmula III,



Fórmula III

55 y su uso para la preparación de sugammadex.

La sal de disodio cristalina del ácido 3-mercaptopropiónico de fórmula III se muestra en el pico de difracción de rayos

X en un ángulo de refracción 2 teta (θ), de 9,08, 22,14, 23,76, 29,82 y 32,2 grados; preferiblemente incluye cinco o más picos en ángulos de refracción 2 teta (θ) seleccionados del grupo que consiste en 9,08, 11,50, 12,24, 14,47, 15,95, 16,33, 17,17, 18,18, 18,70, 20,09, 21,45, 21,96, 22,14, 23,07, 23,19, 23,76, 24,60, 25,48, 27,20, 27,42, 28,02, 28,31, 28,86, 28,98, 29,16, 29,82, 29,92, 30,44, 30,64, 31,14, 31,58, 31,78, 32,20, 32,46, 32,59, 32,98, 33,08, 33,97, 34,81 35,96, 36,27, 36,98, 37,32, 37,43, 38,11, 38,55 y $38,66 \pm 0,2$ grados.

La 6-perdesoxi-6-perhalo- γ -ciclodextrina del compuesto, usada como material de partida para la preparación de sugammadex de la presente solicitud, puede prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en las técnicas anteriores, tales como los procedimientos divulgados en los documentos WO2001/040316A1, WO2012/025937A1 y WO2014/125501A1. Generalmente, se puede preparar por halogenación de γ -ciclodextrina con un reactivo halogenante adecuado en un disolvente orgánico adecuado. El reactivo halogenante adecuado puede seleccionarse de yodo, N-yodosuccinimida, cloruro de oxalilo, bromuro de oxalilo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de fosforilo o bromuro de fosforilo; más preferiblemente, el reactivo halogenante puede seleccionarse de cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo. El disolvente orgánico para la reacción de halogenación se puede seleccionar de la lista de disolventes orgánicos como se discute anteriormente. El disolvente orgánico más preferido es la dimetilformamida.

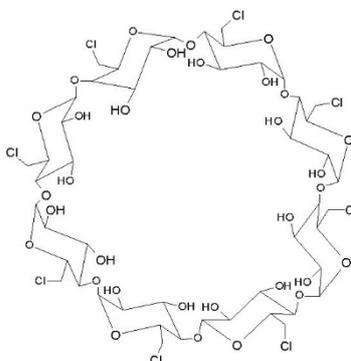
La halogenación de γ -ciclodextrina produce un complejo con el reactivo halogenante y el disolvente, que se hidroliza adicionalmente con una base adecuada en una mezcla adecuada de disolvente/antidisolvente para aislar 6-perdesoxi-6-perhalo- γ -ciclodextrina. Preferiblemente, el antidisolvente es una mezcla de disolvente alcohólico y agua. El disolvente del par disolvente:antidisolvente se puede seleccionar de la lista de disolventes orgánicos como se discute anteriormente. El componente alcohólico del antidisolvente puede seleccionarse de alcohol C1-4 tal como metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, n-butanol, isobutanol, terc-butanol o mezclas de los mismos. La base adecuada puede seleccionarse de hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de litio, hidróxido de potasio y similares; carbonato de metal alcalino y/o bicarbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio y similares.

Preferiblemente, la halogenación de γ -ciclodextrina se realiza haciéndola reaccionar con una suspensión de cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo en dimetilformamida en condiciones anhidras a aproximadamente -5°C a 15°C , más preferiblemente a aproximadamente 0°C a 10°C . La suspensión de cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo se puede preparar mediante adición lenta a dimetilformamida a aproximadamente -5°C a 15°C . La suspensión obtenida se calienta más y se mezcla con γ -ciclodextrina. La mezcla de γ -ciclodextrina con la suspensión de cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo se puede lograr mediante la adición de γ -ciclodextrina a la suspensión o viceversa, en ambos casos se prefiere la adición lenta. Después de mezclar, la mezcla obtenida puede agitarse a una temperatura de aproximadamente 40°C a 90°C , más preferiblemente a aproximadamente 60°C a 80°C durante un período de aproximadamente 5 a 25 horas, preferiblemente durante aproximadamente 10 a 20 horas.

Una vez terminada la reacción, la solución se enfría y se agrega un disolvente alcohólico, preferiblemente metanol, luego se agita durante un período de tiempo. La solución obtenida se añade lentamente a una solución acuosa de base y metanol y luego se agita durante un tiempo apropiado preferiblemente durante aproximadamente 1 a 6 horas, más preferiblemente durante aproximadamente 1 a 4 horas. La 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina puede aislarse de la mezcla de reacción mediante técnicas adecuadas tales como filtración, decantación o centrifugación y similares. La 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina aislada puede lavarse opcionalmente con metanol acuoso y, si es necesario, puede purificarse adicionalmente para obtener la pureza deseada de 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina.

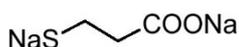
Una realización del proceso para preparar sugammadex comprende las siguientes etapas:

- 1) hacer reaccionar 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina de fórmula V,



Fórmula V

con sal de disodio aislada de ácido 3-mercaptopropiónico de fórmula III,



Fórmula III

en dimetilsulfóxido para obtener sugammadex,

- 5 **2)** disolver el sugammadex en agua,
- 3)** mezclar con dimetilsulfóxido,
- 4)** agitar,
- 10 **5)** aislar el sugammadex,
- 6)** disolver el sugammadex de la etapa 5) en agua,
- 15 **7)** opcionalmente, añadir carbón activado,
- 8)** mezclar con metanol,
- 9)** agitar,
- 20 **10)** y aislar el sugammadex puro.

25 Ciertos aspectos específicos de la presente solicitud se explicarán con mayor detalle con referencia a los siguientes ejemplos, que se proporcionan solo con fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la divulgación de ninguna manera.

EJEMPLOS

30 Para demostrar los beneficios de la presente invención, se trabajaron ejemplos de la técnica anterior y se indicaron como ejemplo de referencia.

Ejemplo de referencia 1 (Ejemplo 4 del documento WO2001/040316A1)

Preparación de sugammadex

35 Se disolvió ácido 3-mercaptopropiónico (1,95 ml, 10 eq.) en dimetilformamida seca (72 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. A esta solución, se añadió en tres porciones hidruro de sodio (1,97 g, 22 eq., dispersión al 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos. Luego, a esta mezcla se le añadió gota a gota una solución de 6-perdesoxi-6-peryodo-γ-ciclodextrina (5 g, 2,24 mmol) en dimetilformamida seca (72 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 horas. Después de enfriar, se añadió agua (16 ml) a la mezcla y el volumen se redujo a 64 ml a vacío. Se añadió etanol (400 ml) dando como resultado precipitación. El precipitado sólido se recogió por filtración y se dializó durante 36 horas. El volumen se redujo luego a 32 ml a vacío. A esto se añadió etanol, y el precipitado se recogió por filtración y se secó para dar el sugammadex como un sólido blanco (2,1 g, 42 % en peso) con una pureza de 88,75 % de área de HPLC.

Ejemplo de referencia 2 (Ejemplo 2 del documento WO2012/025937A1)

Preparación de sugammadex

50 A una mezcla de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3,13 g) en dimetilformamida (19 ml, 3,8 vol.) se añadió lentamente una solución de ácido 3-mercaptopropiónico (3 ml, 10 eq.) en dimetilformamida (6 ml, 1,2 vol.) bajo nitrógeno, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla resultante se agitó a 20-25 °C durante 30 minutos. Luego se añadió lentamente 6-perdesoxi-6-percloro-γ-ciclodextrina (5 g) en dimetilformamida (50 ml, 10 vol.) a 5-10 °C bajo nitrógeno y la mezcla resultante se calentó a 70-75 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C, se retiró parcialmente la dimetilformamida a vacío y la mezcla de reacción se diluyó con etanol (75 ml, 15 vol.). El precipitado resultante se agitó a 20-25 °C durante 1 hora y se filtró, se lavó con etanol (10 ml, 2 vol.) y se secó a vacío a 60-65 °C. Los 9,4 g de sólido de color marfil se obtuvieron con una pureza de 47,9 % de área de HPLC. El producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice y una columna Sephadex G-25 para proporcionar 3,5 g de sugammadex purificado con una pureza de 94,35 % de área de HPLC.

Ejemplo de referencia 3 (Ejemplo 2 del documento WO2014/125501A1)

Preparación de sugammadex

A una mezcla de 4,5 ml (15 eq.) de ácido 3-mercaptopropiónico y 40 ml (8 vol.) de dimetilformamida, se añadió una solución al 30 % de metóxido de sodio (19 ml, 30 eq.) en metanol a 20-25 °C y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. El compuesto 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina (5 g) se añadió a la mezcla de reacción a 20-25 °C y se calentó a 75-80 °C durante 12 a 14 horas. Una vez terminada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C, luego se añadió metanol (50 ml, 10 vol.) a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. El sólido resultante se filtró, se lavó con metanol (10 ml, 2 vol.) y se secó a vacío a 60-65 °C durante 8 horas.

El producto bruto (11,4 g) se disolvió en agua (17 ml, 1,5 vol.) y metanol (17 ml, 1,5 vol.), se trató con carbón activado (2,28 g, 20 % p/p) y se filtró y se lavó la torta de carbón con agua purificada (5 ml, 1 vol.). El filtrado se calentó a 50-55 °C y se añadió lentamente metanol (130 ml) a la misma temperatura en 1 hora. La suspensión resultante se enfrió a 20-25 °C y se agitó durante 2 horas a la misma temperatura. El sólido resultante se filtró, se lavó con metanol (10 ml, 2 vol.) y se secó a vacío a 60-65 °C durante 14 horas para obtener 4,9 g de sólido blanco con una pureza de 88,5 % de área de HPLC.

Ejemplo 1: Preparación de 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina

(Masa de reacción 1): Se añadió dimetilformamida (900 ml) a un matraz de reacción. La masa de reacción se enfrió a 0-10 °C y se añadió cloruro de oxalilo (destilado) (318 ml, 32 eq.) manteniendo la temperatura a 0-10 °C. Después de terminar la adición, la masa de reacción se calentó a 60-65 °C. La γ -ciclodextrina (150 g disueltos en 300 ml de dimetilformamida) se añadió lentamente a la masa de reacción manteniendo la temperatura a 60-65 °C. Después de terminar la adición de γ -ciclodextrina, la masa de reacción se agitó a 60-65 °C durante 15 horas. Luego, la masa de reacción se enfrió a 20-25 °C y se añadió metanol (1200 ml) y la masa de reacción se agitó durante otros 5-10 minutos a 20-30 °C.

(Masa de reacción 2): Se mezclaron agua (2700 ml) y bicarbonato de potasio (463 g) y se agitaron durante 10-15 minutos a 20-30 °C. Se añadió metanol (1500 ml) a la solución agitada y nuevamente se agitó durante 20-30 minutos a 20-30 °C.

La masa de reacción 1 se añadió lentamente a la masa de reacción 2 a 20-30 °C. La adición se terminó en 2-3 horas a 20-30 °C. La masa de reacción se agitó adicionalmente durante 5-6 horas a 20-30 °C. Una vez terminada la reacción, la masa de reacción se filtró y el sólido obtenido se lavó con metanol:agua (1:1) (dos veces con 750 ml). Luego, el sólido se lavó con metanol (750 ml) y se secó durante 30 minutos para obtener el compuesto bruto de 160 g.

Ejemplo 2: Purificación de 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina

Se preparó una solución de 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina bruta (160 g) del Ejemplo 1 en dimetilformamida (800 ml) y se añadió una mezcla de *t*-butanol: agua (1:1) (400 ml) a 20-30 °C. La masa de reacción se agitó durante 1 hora. Luego se añadió una mezcla de *t*-butanol:agua (1:1) (400 ml) a 20-30 °C. La masa de reacción se agitó durante 1 hora a 20-30 °C y luego se enfrió a 0-10 °C. La masa de reacción se agitó adicionalmente durante 2 horas a 0-10 °C. La masa de reacción se filtró y el sólido obtenido se lavó con *t*-butanol:agua (1:1) (dos veces con 320 ml). Finalmente, el material se secó por succión durante 1 hora y luego se secó a vacío a 50-55 °C durante 15 horas para dar 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina pura (M/C= 1-2 %); RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 5,96-5,98 (d, *J*= 7,2 Hz, 8H), 5,93 (s, 8H), 4,98-4,99 (d, *J*= 3,2 Hz, 8H), 4,01-4,03 (d, *J*= 9,6 Hz, 8H), 3,81-3,84 (m, 16H), 3,58-3,62 (m, 8H), 3,31-3,42 (m, 16H). El producto tenía una pureza de 97,33 % de área de HPLC.

Ejemplo 3: Preparación de sal de disodio del ácido 3-mercaptopropiónico

Se añadió ácido 3-mercaptopropiónico (50 g, 0,47 moles) a tetrahydrofurano (500 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió a 5-10 °C. Se añadió una solución de hidróxido de sodio (37,68 g, 0,94 moles) disuelta en 50 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 15-20 °C. Se añadió dimetilformamida (250 ml) a la mezcla de reacción a 15-20 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 15-20 °C. La suspensión se filtró y se lavó con tetrahydrofurano:dimetilformamida (1:1) (200 ml).

El sólido húmedo se agitó en tetrahydrofurano (500 ml) y dimetilformamida (250 ml) a una temperatura de 20 a 25 °C durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. La suspensión se filtró, se lavó con tetrahydrofurano:dimetilformamida (1:1) (200 ml) y se secó a vacío a 45-50 °C durante 15 horas para dar 72 g de sal de disodio del ácido 3-mercaptopropiónico. El producto obtenido tenía una pureza de 97 % de área de HPLC. RMN-¹H (400 MHz, D₂O) δ 2,36-2,41 (m, 4H); δ 2,63-2,67 (m, 4H).

Ejemplo 4: Preparación de sugammadex

Ejemplo 4A: Se desoxigenó dimetilsulfóxido (500 ml) con tres ciclos de nitrógeno, vacío y nitrógeno a 20-30 °C. Se añadió la sal de disodio del ácido 3-mercaptopropiónico (46 g, 0,306 moles) y la masa de reacción se desoxigenó nuevamente con dos ciclos de nitrógeno y vacío a 20-25 °C. La 6-perdesoxi-6-percloro- γ -ciclodextrina (25 g, 0,017 moles) se disolvió en dimetilsulfóxido (100 ml) bajo nitrógeno a 20-30 °C y se añadió a la masa de

reacción a 20-25 °C. Luego la mezcla de reacción se desoxigenó con cuatro ciclos de vacío y nitrógeno a 20-30 °C. La mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C y se agitó durante 4-5 horas a 70-75 °C. Una vez terminada la reacción, la masa de reacción se enfrió lentamente a 20-30 °C, luego se filtró bajo nitrógeno, se lavó con sulfóxido de dimetilo (100 ml), etanol (750 ml) y se secó a vacío a 40-50 °C durante 15 horas para dar 43,7 g de sugammadex bruto. RMN-¹H (400 MHz, D₂O): δ 2,53-2,60 (m, 16H); δ 2,89-2,93 (t, 16H); δ 3,02-3,07 (m, 8H); δ 3,16-3,19 (d, 8H); δ 3,67-3,73 (m, 16H); δ 3,98-4,03 (t, 8H); δ 4,10-4,13 (m, 8H); δ 5,24-5,25 (d, 8H).

Ejemplo 4B: Se añadió el sugammadex bruto (43 g) a 180 ml de agua a 20-30 °C y la mezcla se agitó durante 10-20 minutos a la misma temperatura para obtener una solución transparente. Se añadió lentamente sulfóxido de dimetilo (205 ml) a la mezcla de reacción a 25-35 °C y la mezcla de reacción se agitó luego a 20-30 °C durante 1 hora. Se añadió más sulfóxido de dimetilo (65 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. El sólido resultante se filtró, se lavó con dimetilsulfóxido acuoso al 10 % (100 ml), etanol (300 ml) y se secó a 50-55 °C durante 12 horas para dar 28,10 g de sugammadex.

Ejemplo 4C: El sugammadex (28 g) obtenido del ejemplo 4B se disolvió en agua (380 ml) y metanol (380 ml) a 20-30 °C. A esta solución se añadió carbón activado (2,8 g, 10 % p/p) y se agitó durante 2 horas a 20-30 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con metanol: agua (1:1) (38 ml). La solución filtrada se calentó a 45-50 °C y se añadió metanol (2400 ml) lentamente a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió luego lentamente a 20-30°C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La masa de reacción se filtró, se lavó con metanol (100 ml) y se secó a vacío a 60-65 °C durante 15 horas para dar 24 g de sugammadex. El producto tenía una pureza de 98,53 % de área de HPLC, Impureza I= no detectada, Impureza II= no detectada, Impureza III= 0,45.

Ejemplo 5: Preparación de sugammadex

Se desoxigenó dimetilsulfóxido (200 ml) con nitrógeno, vacío y nitrógeno a 20-30 °C. Se añadió la sal de sodio del ácido 3-mercaptopropiónico (16,6 g, 0,1107 moles) y la masa de reacción se desoxigenó nuevamente con nitrógeno y vacío a 20-25 °C. Se disolvió la 6-perdesoxi-6-percloro-γ-ciclodextrina (10 g, 0,0069 moles) en dimetilsulfóxido (50 ml) bajo nitrógeno a 20-30 °C y se añadió a la masa de reacción a 20-25 °C. Luego la mezcla de reacción se desoxigenó con vacío y nitrógeno a 20-30 °C. La mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C y se agitó durante 4-5 horas a 70-75 °C. La masa de reacción se enfrió a 20-30 °C y se diluyó con agua (250 ml) a 20-35 °C. Se añadió lentamente dimetilsulfóxido (180 ml) a la masa de reacción en dos lotes a 20-35 °C y se agitó durante 1 hora a 20-30 °C, luego se filtró la masa bajo nitrógeno, se lavó con agua al 20 % en dimetilsulfóxido (40 ml) y se secó a vacío 1-2 horas para dar sugammadex con pureza de 98,28 %, Impureza I= no detectada, Impureza II= no detectada, Impureza III = 0,24.

RMN-¹H (400 MHz, D₂O): δ 2,53-2,60 (m, 16H); δ 2,89-2,93 (t, 16H); δ 3,02-3,07 (m, 8H); δ 3,16-3,19 (d, 8H); δ 3,67-3,73 (m, 16H); δ 3,98-4,03 (t, 8H); δ 4,10-4,13 (m, 8H); δ 5,24-5,25 (d, 8H).

Ejemplo 6: Preparación de sugammadex

Se desoxigenó dimetilsulfóxido (2000 ml) con nitrógeno, vacío y nitrógeno a 20-30 °C. Se añadió la sal de sodio del ácido 3-mercaptopropiónico (166,2 g, 1,107 moles) y la masa de reacción se desoxigenó nuevamente con nitrógeno y vacío a 20-25 °C. Se disolvió la 6-perdesoxi-6-percloro-γ-ciclodextrina (100 g, 0,069 moles) en sulfóxido de dimetilo (500 ml) bajo nitrógeno a 20-30 °C y se añadió a la masa de reacción a 20- 25 °C. Luego la mezcla de reacción se desoxigenó con vacío y nitrógeno a 20-30 °C. La mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C y se agitó durante 4-6 horas a 70-75 °C. La masa de reacción se enfrió a 20-30 °C y se diluyó con agua (2500 ml) a 20-35 °C. Se añadió lentamente dimetilsulfóxido (1800 ml) a la masa de reacción en dos lotes a 20-35 °C y se agitó durante la noche a 20-30 °C, luego se filtró la masa bajo nitrógeno, se lavó con dimetilsulfóxido acuoso al 20 % (400 ml) y se secó a vacío durante 1-2 horas para dar 220 g de sugammadex.

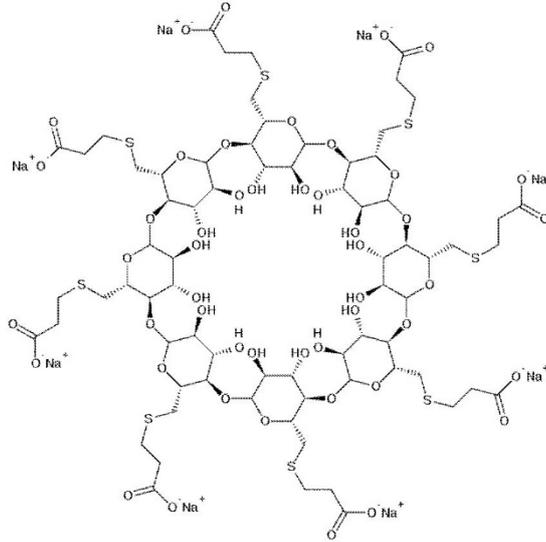
El sugammadex obtenido se disolvió en 800 ml de agua. Se añadió lentamente sulfóxido de dimetilo (1600 ml) a la mezcla de reacción a 25-35 °C en dos lotes y la masa se agitó durante 3 horas a 20-30 °C. La masa se filtró y se lavó con sulfóxido de dimetilo acuoso al 20 % (400 ml), metanol (500 ml) y se secó por succión bajo nitrógeno durante 1 hora para dar 100 g de sugammadex húmedo.

El sólido obtenido se disolvió en agua (500 ml). A esta solución se añadió carbón activado (10 g) y se agitó durante 1-2 horas a 20-30 °C. La masa se filtró a través de 5 micras y luego se lavó con agua (300 ml). La masa filtrada se diluyó lentamente mediante la adición de metanol (4800 ml) a 20-35 °C. La masa se agitó a 20-30 °C durante 5-6 horas. La masa se filtró, se lavó con metanol (400 ml) y se secó a vacío a 55-65 °C durante 12-15 horas para dar 70 g de sugammadex. Se disolvió el sugammadex obtenido (70 g) en agua (500 ml), se trató con carbón activado y se filtró a través de 0,45 micras. El filtrado se liofilizó para dar 60 g de sugammadex. El producto tenía una pureza de 98,0 % de área de HPLC, Impureza I= no detectada, Impureza II= no detectada, Impureza III= 0,37.

RMN-¹H (400 MHz, D₂O): δ 2,53-2,60 (m, 16H); δ 2,89-2,93 (t, 16H); δ 3,02-3,07 (m, 8H); δ 3,16-3,19 (d, 8H); δ 3,67-3,73 (m, 16H); δ 3,98-4,03 (t, 8H); δ 4,10-4,13 (m, 8H); δ 5,24-5,25 (d, 8H).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar sugammadex de fórmula I,



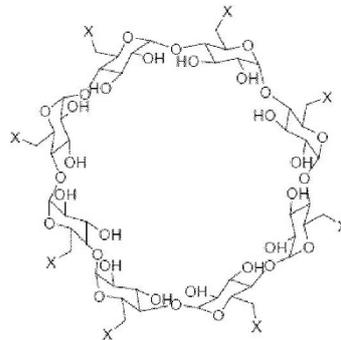
5

Fórmula I

que comprende las etapas de,

a) hacer reaccionar 6-perdesoxi-6-perhalo-γ-ciclodextrina de un compuesto de fórmula II,

10



Fórmula II

en la que X es cloro, bromo o yodo

15

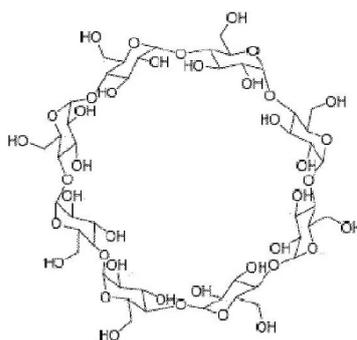
con una sal aislada de ácido 3-mercaptopropiónico, seleccionada del grupo que comprende sal de sodio de ácido 3-mercaptopropiónico, sal de dilitio de ácido 3-mercaptopropiónico, sal de dipotasio de ácido 3-mercaptopropiónico, en un disolvente orgánico para obtener sugammadex,

20

b) opcionalmente, purificar el sugammadex.

2. El proceso según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas antes de la etapa a),

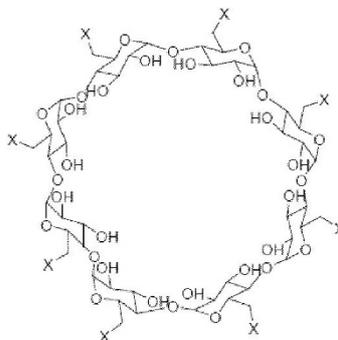
i) reacción de γ-ciclodextrina de fórmula IV,



Fórmula IV

con un agente halogenante en un disolvente orgánico,

- 5 **ii)** mezclado de la mezcla de reacción de la etapa i) con una solución acuosa de base y disolvente alcohólico,
iii) aislamiento de 6-perdesoxi-6-perhalo-γ-ciclodextrina de compuesto de fórmula II,



Fórmula II

10 en la que X es cloro, bromo o yodo

- iv)** opcionalmente, secado de la 6-perdesoxi-6-perhalo-γ-ciclodextrina,
15 **v)** opcionalmente, purificación del compuesto de la etapa iii) o iv).

3. El proceso según la reivindicación 1, en el que la sal del ácido 3-mercaptopropiónico es la sal de disodio del ácido 3-mercaptopropiónico.
20 4. El proceso según la reivindicación 3, en el que la preparación y aislamiento de sal de disodio del ácido 3-mercaptopropiónico de fórmula III,



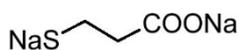
Fórmula III

25 comprende la etapa de,

- i)** reacción del ácido 3-mercaptopropiónico con una base de hidróxido de metal alcalino en un disolvente orgánico,
30 **ii)** aislamiento de la sal de disodio del ácido 3-mercaptopropiónico,
iii) opcionalmente, secado de la sal de disodio del ácido 3-mercaptopropiónico de fórmula III.
5. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el disolvente orgánico se selecciona de acetato
35 de etilo, acetonitrilo, propionitrilo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidona,

sulfóxido de dimetilo o mezclas de los mismos.

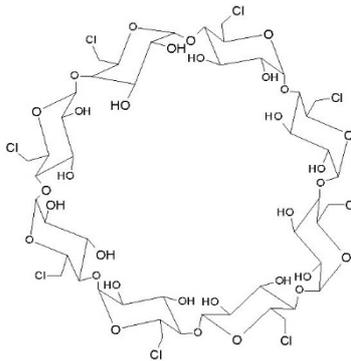
- 5 **6.** El proceso según la reivindicación 2, en el que el agente halogenante se selecciona de un grupo que consiste en yodo, N-yodosuccinimida, cloruro de oxalilo, bromuro de oxalilo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, cloruro de fosforilo o bromuro de fosforilo.
- 10 **7.** El proceso según la reivindicación 2, en el que la base usada en la etapa ii) se selecciona de hidróxido de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino y bicarbonatos de metal alcalino; preferiblemente, la base de hidróxido de metal alcalino, carbonatos de metal alcalino y bicarbonatos de metal alcalino se selecciona de hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de litio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio o mezclas de los mismos.
- 15 **8.** El proceso según la reivindicación 2, en el que el disolvente alcohólico de la etapa ii) se selecciona de metanol, etanol, propanol, alcohol isopropílico, n-butanol, isobutanol, terc-butanol o mezclas de los mismos.
- 9.** El proceso según la reivindicación 4, en el que la base de hidróxido de metal alcalino de la etapa i) se selecciona de hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o mezclas de los mismos.
- 20 **10.** El proceso según la reivindicación 1, en el que la sal de disodio del ácido 3-mercaptopropiónico de fórmula III,



Fórmula III

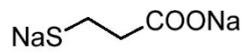
se aísla como sólido antes de su reacción con la 6-perdesoxi-6-perhalo-γ-ciclodextrina de fórmula II.

- 25 **11.** El proceso según la reivindicación 1, en el que la purificación de sugammadex de la etapa b) comprende las etapas de,
- 30 b1) disolver sugammadex en disolvente,
- b2) opcionalmente, añadir carbón activado,
- b3) mezclar con antidisolvente,
- 35 b4) agitar,
- b5) aislar el sugammadex.
- 12.** El proceso según la reivindicación 11, en el que el disolvente de la etapa b1) es agua.
- 40 **13.** El proceso según la reivindicación 11, en el que el antidisolvente de la etapa b2) se selecciona de metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetona, tetrahidrofurano, dimetilformamida y dimetilsulfóxido.
- 14.** El proceso según la reivindicación 1, en el que el disolvente orgánico de la etapa a) es dimetilsulfóxido.
- 45 **15.** El proceso según la reivindicación 1, en el que la preparación de sugammadex comprende las etapas de,
- 1) hacer reaccionar 6-perdesoxi-6-percloro-γ-ciclodextrina de fórmula V



Fórmula V

con una sal de disodio aislada del ácido 3-mercaptopropiónico de fórmula III,



Fórmula III

5

en dimetilsulfóxido para obtener sugammadex bruto,

10

2) disolver el sugammadex bruto en agua,

3) mezclar con dimetilsulfóxido,

4) agitar,

15

5) aislar el sugammadex,

6) disolver el sugammadex de la etapa 5) en agua,

20

7) opcionalmente añadir carbón activado,

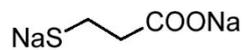
8) mezclar con metanol,

9) agitar,

25

10) aislar sugammadex.

16. El proceso según la reivindicación 10, en el que la sal de disodio aislada del ácido 3-mercaptopropiónico de fórmula III,



30

Fórmula III

es cristalina con picos de XRPD a un ángulo de refracción 2 teta (θ) de 9,08, 22,14, 23,76, 29,82 y $32,2 \pm 0,2$ grados.

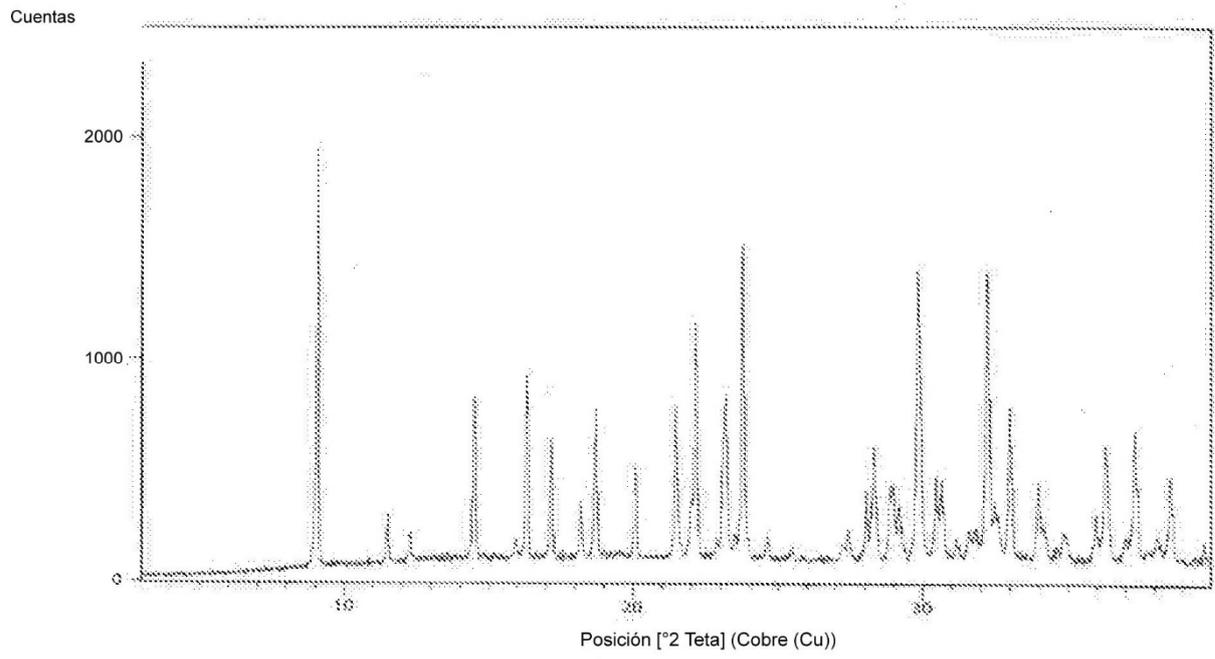


Figura 1