



(19) INSTITUTO NACIONAL
DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) Número de Publicação: PT 882020 E

(51) Classificação Internacional: (Ed. 6)
C07D217/20 A

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

<p>(22) Data de depósito: 1997.02.12</p> <p>(30) Prioridade: 1996.02.16 US 602945</p> <p>(43) Data de publicação do pedido: 1998.12.09</p> <p>(45) Data e BPI da concessão: 2001.04.11</p>	<p>(73) Titular(es): ABBOTT LABORATORIES CHAD 0377 AP6D-2, 100 ABBOTT PARK ROAD ABBOTT PARK, IL. 60064-3500 US</p> <p>(72) Inventor(es): ASHOK V. BHATIA US STEVEN A. CHAMBERLIN US DEBORAH A. DAVIS US KEITH A. DREGLER US</p> <p>(74) Mandatário(s): ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT</p>
--	---

(54) Epígrafe: PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO E O ISOLAMENTO DE BESILATO DE ATRACÚRIO

(57) Resumo:

PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO E O ISOLAMENTO DE BESILATO DE ATRACÚRIO



DESCRIÇÃO

“Processo para a preparação e o isolamento de besilato de atracúrio”

Campo técnico do invento

Este invento refere-se a um processo para a preparação e isolamento de besilato de atracúrio.

Antecedentes do invento

Os métodos existentes para produzir besilato de atracúrio envolvem a reacção de N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxotridecileno-1,13-bis-tetra-hidropapaverina, [número de registo CAS 64228-77-9], aqui referido como Composto 1, com benzenossulfonato de metilo para proporcionar o produto bis-quaternário de amónio (besilato de atracúrio). Uma deficiência importante dos métodos existentes é a reacção incompleta dos materiais de reacção, resultando num produto que contém até 1,5% de Composto 1 não totalmente convertido. A remoção do Composto 1 não totalmente convertido a partir do produto desejado é difícil.

Um outro problema dos métodos existentes é a remoção do benzenossulfonato de metilo residual a partir do produto desejado. Nos métodos existentes, o benzenossulfonato de metilo é removido por redissolução do produto bruto, obtido por precipitação com éter dietílico, num solvente adequado tal como acetonitrilo, e por reprecipitação com éter dietílico. A purificação por precipitação em éter é ineficaz e pode necessitar de ser repetido 3 a 4 vezes para reduzir o benzenossulfonato de metilo a níveis aceitáveis mais baixos. Um método de purificação melhor requereria menos operações e evitaria o trabalho inerente à utilização em grande escala de éter dietílico.

Em GB-A-1579822 divulga-se a reacção de Composto 1 com benzenossulfonato de metilo em acetonitrilo durante 48 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se a mistura reaccional filtrada a éter seco para precipitar o produto bruto que depois se separou por filtração, lavou com éter seco e secou para produzir o produto de besilato de atracúrio.

Continua a existir necessidade de um método para produzir besilato de atracúrio, com uma maior pureza de produto, de uma forma eficiente que evite a utilização de éter dietílico.



Breve sumário do invento

O presente invento proporciona um processo de produzir besilato de atracúrio compreendendo o passo de:

- (a) Combinação do Composto 1, do benzenossulfonato de metilo e de uma quantidade catalítica de uma base insolúvel para formar uma mistura reaccional;
- (b) Manutenção da mistura reaccional durante um período de tempo suficiente para a formação de besilato de atracúrio;
- (c) Filtração da mistura reaccional para remover a base insolúvel;
- (d) Precipitação do besilato de atracúrio formado; e
- (e) Recolha do besilato de atracúrio precipitado compreendendo os passos de:
 - (i) filtrar o besilato de atracúrio precipitado;
 - (ii) lavar o besilato de atracúrio precipitado com pelo menos um solvente seleccionado do grupo que consiste em: tolueno e heptano; e
 - (iii) secar o besilato de atracúrio precipitado que se lavou.

Descrição detalhada do invento

O presente invento refere-se a um processo de produzir besilato de atracúrio que reduz substancialmente o nível de impurezas no produto final. De acordo com tal processo combinam-se Composto 1, benzenossulfonato de metilo e uma quantidade catalítica de uma base insolúvel para formarem uma mistura reaccional que se mantém durante um período de tempo suficiente para se formar besilato de atracúrio. Filtra-se então a mistura reaccional para remover a base insolúvel, seguido da subsequente precipitação e recolha de besilato de atracúrio.

A recolha inclui os passos de filtração da mistura reaccional, de lavagem do material retido com pelo menos um solvente que se selecciona do grupo que consiste em tolueno e heptano, e de secagem do material lavado, por exemplo, sob azoto.

Uma outra concretização do presente invento inclui a formação de uma mistura reaccional que compreende Composto 1, benzenossulfonato de metilo e uma quantidade catalítica de uma base insolúvel num solvente. Os solventes adequados incluem, mas não se pretende que se limitem a, acetonitrilo. Mantém-se a mistura reaccional durante um período de tempo suficiente para a formação de besilato de atracúrio. Filtra-se então a mistura reaccional para remover a base insolúvel e pode-se precipitar o besilato de atracúrio por diluição com um hidrocarboneto aromático com ou sem álcool, e por adição a uma solução

que compreenda um acetato e um hidrocarboneto alifático inferior. Os acetatos adequados incluem, mas não se pretende que se limitem a, acetato de etilo, acetato de isopropilo e acetato de metilo. Os hidrocarbonetos alifáticos inferiores adequados incluem, mas não se pretende que se limitem a, heptano, hexano, e pentano. Numa concretização alternativa, pode-se substituir éter *t*-butilmetílico (MTBE) em vez de uma solução de acetato e um hidrocarboneto alifático inferior.

A utilização de uma base insolúvel na mistura reaccional tem a vantagem de conduzir a reacção até ao fim levando a um produto mais puro. A utilização de hidrocarbonetos aromáticos com ou sem um álcool e um acetato e um hidrocarboneto alifático inferior tem a vantagem de evitar a utilização de éter dietílico em grande escala para o isolamento do produto e de reduzir o número de precipitações requeridas para purificar a droga em bruto.

Pode-se dissolver o Composto 1, ou besilato de atracúrio contendo Composto 1 não totalmente convertido, numa solução de acetonitrilo e benzenossulfonato de metilo a uma razão de peso:peso:peso de cerca de 1:0,5-1,5:1,5-2,5, respectivamente. Adiciona-se à mistura reaccional uma base insolúvel, incluindo mas não se pretendendo que se limite a, carbonatos e bicarbonatos inorgânicos, de preferência a uma razão em peso de cerca de 1,0 a cerca de 50,0 miligramas (mg) por grama de atracúrio, com maior preferência de cerca de 1,0 a cerca de 20,0 mg por grama de atracúrio, e com a maior preferência de cerca de 2,5 a cerca de 10,0 mg de base por grama de atracúrio. Os carbonatos inorgânicos incluem, mas não se pretende que se limitem a, carbonato de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, e carbonato de lítio. Uma base de carbonato inorgânico insolúvel preferida é o carbonato de sódio. Mantém-se a mistura reaccional sob agitação até a reacção estar completa. Precipita-se o besilato de atracúrio da mistura reaccional e recolhe-se. Filtra-se a mistura reaccional para remover a base insolúvel antes da precipitação.

Numa concretização do presente invento, pode-se efectuar a precipitação do besilato de atracúrio diluindo a mistura reaccional com um hidrocarboneto aromático. Os hidrocarbonetos aromáticos que se podem utilizar com o presente invento incluem, mas não se pretende que se limitem a, benzeno, xileno e tolueno. O hidrocarboneto aromático mais preferido é o tolueno.

Ainda uma outra concretização do presente invento utiliza a precipitação por diluição com um álcool e um hidrocarboneto aromático. Os álcoois que se podem utilizar com o presente invento incluem, mas não se pretende que se limitem a, metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, *iso*-butanol, e *t*-butanol. Quando se utiliza um álcool para diluir com um hidrocarboneto aromático, a razão de álcool e de hidrocarboneto aromático para atracúrio

na mistura reaccional depende em particular do álcool e do hidrocarboneto utilizado. O isopropanol é um álcool muito preferido. Quando o álcool é isopropanol, uma razão preferida é de cerca de 0,5 a cerca de 5 gramas de isopropanol por grama de atracúrio, e uma razão mais preferida de cerca de 1,0 a cerca de 1,5 gramas de isopropanol por grama de atracúrio. Quando o hidrocarboneto aromático é tolueno, uma razão preferida é de cerca de 5 a cerca de 15 gramas de tolueno por grama de atracúrio, e uma razão mais preferida é de cerca de 7 a cerca de 10 gramas de tolueno por grama de atracúrio.

Pode-se então adicionar lentamente a mistura reaccional diluída a uma solução contendo um acetato e um hidrocarboneto alifático inferior. Exemplos de acetatos adequados são o acetato de etilo, o acetato de isopropilo, ou o acetato de metilo. Os hidrocarbonetos alifáticos inferiores adequados incluem, mas não se pretende que se limitem a, heptano, pentano ou hexano. Um acetato preferido é acetato de etilo e um hidrocarboneto alifático inferior preferido é heptano. Uma razão preferida de acetato de etilo é de cerca de 25 a cerca de 100 gramas de acetato de etilo por grama de atracúrio e uma razão mais preferida é aproximadamente cerca de 50 a cerca de 100 g de acetato de etilo por grama de atracúrio. Para o heptano, uma razão preferida é de cerca de 5 a cerca de 25 gramas de heptano por grama de atracúrio, e uma razão mais preferida é aproximadamente cerca de 5 a cerca de 15 gramas de heptano por grama de atracúrio.

Recolhe-se depois o sólido (besilato de atracúrio precipitado) como se descreveu anteriormente.

Pode-se remover qualquer benzenossulfonato de metilo residual presente no produto final reprecipitando o produto recolhido. Pode-se efectuar a reprecipitação de forma semelhante à precipitação inicial embora as razões de solventes possam variar devido ao facto de existir menos benzenossulfonato de metilo. Pode-se dissolver o produto numa solução de reprecipitação, como acetonitrilo com um hidrocarboneto aromático com ou sem um álcool. Um álcool preferido é o isopropanol e um hidrocarboneto preferido é o tolueno.

Razões preferidas de acetonitrilo, isopropanol e tolueno para atracúrio são desde cerca de 0,5 a cerca de 1,0 gramas de acetonitrilo, desde cerca de 1 a cerca de 2 gramas de isopropanol e desde cerca de 5 a cerca de 10 gramas de tolueno por grama de atracúrio. Adiciona-se então lentamente a solução de reprecipitação a uma solução de acetato, como o acetato de etilo (desde cerca de 40 a cerca de 50 gramas por grama de atracúrio) e um hidrocarboneto alifático inferior, como o heptano (desde cerca de 5 a cerca de 10 gramas por grama de atracúrio). Numa concretização alternativa, pode-se substituir a solução de acetato e um hidrocarboneto alifático inferior por éter *t*-butilmetílico (MTBE). Se necessário,

pode-se repetir a reprecipitação até que o nível de benzenossulfonato de metilo residual seja reduzido para um nível aceitável.

Os seguintes exemplos ilustram as concretizações do presente invento e não limitam, de forma alguma, a especificação e as reivindicações.

Exemplo 1

Preparação de besilato de atracúrio

Combinou-se Composto 1 (20 gramas (g)), acetonitrilo (24 g), benzenossulfonato de metilo (48 g), e carbonato de sódio (0,05 g) e agitou-se à temperatura ambiente. Após 17 horas filtrou-se a mistura, depois diluiu-se com isopropanol (30 mililitros (ml)) e tolueno (200 ml). Carregou-se a mistura para acetato de etilo/heptanos a 5:1 (volume de acetato de etilo/heptano de 1,8 litros) que resultou num precipitado em flocos. Recolheram-se os sólidos e lavaram-se com tolueno (300 ml) e heptanos (300 ml). A secagem no filtro sob uma corrente de azoto, durante uma hora, produziu o besilato de atracúrio bruto, na forma de um pó, fluindo livremente, ligeiramente esbranquiçado.

Dissolveu-se o produto bruto em acetonitrilo (11 g), isopropanol (27 g), e tolueno (60 g), depois diluiu-se com um volume adicional de tolueno (130 ml). À precipitação do produto desejado por adição gota a gota desta solução a acetato de etilo/heptanos a 5:1 (volume de acetato de etilo/heptano de 1,2 litros) seguiu-se a recolha dos sólidos e a lavagem como acima. Verificou-se que o besilato de atracúrio seco (16,7 g; 72%) possuía benzenossulfonato de metilo residual <0,1%, e uma pureza superior a 98% por HPLC.

Exemplo 2

Efeitos da razão de solventes para benzenossulfonato de metilo residual no produto final

Realizaram-se estudos para determinar o efeito da variação da razão de solventes na quantidade de benzenossulfonato de metilo residual (MeOBs) no produto obtido, após a precipitação. Nesses estudos, diluiu-se a mistura reaccional com isopropanol (IPA) e tolueno (Tol) nas razões apresentadas abaixo, depois adicionou-se a acetato de etilo e heptano (acetato de etilo/heptano a 5:1), filtrou-se, lavou-se com tolueno e depois heptano.

A mistura reaccional continha Composto 1, benzenossulfonato de metilo e acetonitrilo numa razão em peso (gramas) de 1:2:0,5. Os resultados estão resumidos no

Quadro 1 abaixo. A percentagem de área de pico (PA%) é a absorvância de luz ultravioleta a 265 nanómetros (nm) como se determinou por HPLC.

Quadro 1

<u>(IPA:Tol:BA-Hept)/ Composto 1</u>	<u>% de MeOBs</u>
(2:10:60)	0,7
(1,5:6:50)	1,7
(1,5:6:50)	2,7-3,2
(1,5:10:60)	1,0

Exemplo 3

Efeitos da reprecipitação no MeOBs residual

Reprecipitaram-se, uma vez, os produtos obtidos dos estudos no Exemplo 2 diluindo o produto com 2 ml de isopropanol e 10 ml de tolueno (por grama de sólidos de besilato de atracúrio isolados) e analisaram-se quanto aos níveis de benzenossulfonato de metilo. Aqueceu-se o tolueno até uma temperatura de 50°C–70°C antes da diluição. Adicionou-se então gota a gota a amostra diluída a 50 ml de uma solução 5:1 (v/v) de acetato de etilo e heptano. Os resultados destes estudos encontram-se resumidos abaixo no Quadro 2.

Quadro 2

<u>% de MeOBs antes da reprecipitação</u>	<u>% de MeOBs no produto final</u>
3,1	<0,1
1,7	<0,1
2,7-3,2	<0,1
1,6	<0,1

Exemplo 4

Remoção do benzenossulfonato de metilo do besilato de atracúrio por reprecipitação em MTBE

Dissolveu-se besilato de atracúrio bruto (1,0 g) contendo 6,5% de benzenossulfonato de metilo (percentagem de área de pico de HPLC, 265 nm) em etanol (3 ml) e tolueno (25 ml). Adicionou-se a solução, gota a gota, a éter *t*-butilmetílico (MTBE) (40 ml). Lavaram-se os sólidos resultantes com MTBE seguido de heptano. A HPLC dos sólidos secos mostrou 0,5% de benzenossulfonato de metilo residual. Reprecipitaram-se os sólidos

recolhidos pelo procedimento descrito neste exemplo e verificou-se que tinham benzenossulfonato de metilo residual <0,1%.

Exemplo 5

Reprocessamento de besilato de atracúrio contendo Composto 1 que não reagiu totalmente


Dissolveu-se besilato de atracúrio contendo 1,3% de Composto 1 (percentagem de área do pico de HPLC, 280 nm) em acetonitrilo e benzenossulfonato de metilo. Adicionou-se a esta solução carbonato de potássio e agitou-se a mistura reaccional durante 16 horas. Verificou-se que a mistura reaccional estava isenta de Composto 1 e de Composto 1 parcialmente convertido.

Lisboa, 22 JUN 2001

Por ABBOTT LABORATORIES

- O AGENTE OFICIAL -

o ADJUNTO



Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74-4.º
1200-195 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para fazer besilato de atracúrio compreendendo os passos de:
 - (a) Combinação de N,N'-4,10-dioxo-3,11-dioxotridecieno-1,13-bis-tetra-hidro-papaverina, de benzenossulfonato de metilo e de uma quantidade catalítica de uma base insolúvel para formar uma mistura reaccional;
 - (b) Manutenção da mistura reaccional durante um período de tempo suficiente para a formação de besilato de atracúrio;
 - (c) Filtração da mistura reaccional para remover a base insolúvel;
 - (d) Precipitação do besilato de atracúrio formado; e
 - (e) Recolha do besilato de atracúrio precipitado compreendendo os passos de:
 - (i) filtrar o besilato de atracúrio precipitado;
 - (ii) lavar o besilato de atracúrio precipitado com pelo menos um solvente seleccionado do grupo que consiste em: tolueno e heptano; e
 - (iii) secar o besilato de atracúrio precipitado que se lavou.
2. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que o passo (a) compreende ainda a adição de um solvente.
3. Processo de acordo com a reivindicação 2, em que o dito solvente é acetonitrilo.
4. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que se precipita o besilato de atracúrio diluindo a mistura reaccional filtrada com um hidrocarboneto aromático.
5. Processo de acordo com a reivindicação 4, em que se adiciona a dita mistura reaccional diluída a uma solução compreendendo um acetato seleccionado do grupo que consiste em acetato de etilo, acetato de isopropilo e acetato de metilo e um hidrocarboneto alifático inferior seleccionado do grupo que consiste em heptano, hexano e pentano.
6. Processo de acordo com a reivindicação 4, em que se adiciona um álcool para diluir a mistura reaccional.
7. Processo de acordo com a reivindicação 6, em que se selecciona o dito álcool de um grupo que consiste em metanol, etanol, 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, iso-butanol, *t*-butanol e isopropanol.
8. Processo de acordo com a reivindicação 4, em que se selecciona o hidrocarboneto aromático do grupo que consiste em benzeno, xileno e tolueno.



9. Processo de acordo com a reivindicação 1, que compreende ainda o passo de reprecipitação do besilato de atracúrio.

10. Processo de acordo com a reivindicação 9, em que a reprecipitação do besilato de atracúrio compreende os passos de:

- (a) dissolução o besilato de atracúrio lavado, numa solução compreendendo acetonitrilo e um hidrocarboneto aromático, e
- (b) reprecipitação com um acetato seleccionado do grupo que consiste em acetato de etilo, acetato de isopropilo e acetato de metilo e um hidrocarboneto alifático seleccionado do grupo que consiste em heptano, hexano e pentano.

11. Processo de acordo com a reivindicação 9, que compreende ainda um álcool para dissolver o besilato de atracúrio lavado.

12. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que se realiza a dita reprecipitação com éter *t*-butilmetílico.

13. Processo de acordo com a reivindicação 6, em que o álcool é isopropanol e o hidrocarboneto aromático é tolueno.

14. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a razão em peso de N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxotridecilen-1,13-*bis*-tetra-hidropapaverina, acetonitrilo e benzenossulfonato de metilo é, respectivamente, de 1,0:0,5-1,5:1,5-2,5.

15. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a base insolúvel está presente na dita mistura reaccional na gama de 2,5 a 10,0 miligramas por grama de N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxotridecilen-1,13-*bis*-tetra-hidropapaverina.

16. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que a dita base insolúvel são carbonatos e bicarbonatos inorgânicos.

17. Processo de acordo com a reivindicação 16, em que se selecciona a dita base insolúvel a partir do grupo que consiste em carbonato de potássio, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, e carbonato de lítio.

18. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que se dilui a mistura reaccional com um álcool numa quantidade na ordem de 0,5 a 5 gramas por grama de N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxotridecilen-1,13-bis-tetra-hidropapaverina.

19. Processo de acordo com a reivindicação 18, em que o dito álcool é isopropanol.

20. Processo de acordo com a reivindicação 1, em que se dilui a mistura reaccional com um hidrocarboneto aromático numa quantidade na ordem de 5,0 a 15 gramas por grama de N,N'-4,10-dioxa-3,11-dioxotridecilen-1,13-bis-tetra-hidropapaverina.

21. Processo de acordo com a reivindicação 20, em que o dito hidrocarboneto aromático é tolueno.

22. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que o dito acetato se encontra numa quantidade na ordem de desde 25 a 100 gramas por grama de besilato de atracúrio.

23. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que o dito hidrocarboneto alifático é heptano numa quantidade na ordem de desde 5,0 a 25,0 gramas por grama de besilato de atracúrio.

24. Processo de acordo com a reivindicação 10, em que se adiciona acetoneitrilo à dita mistura reaccional numa quantidade desde 0,5 a 1,0 gramas de acetoneitrilo por grama de besilato de atracúrio.

Lisboa, 22 JUN 2001

Por ABBOTT LABORATORIES

- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO



Eng.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200-195 LISBOA