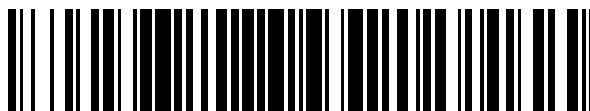


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 952**

51 Int. Cl.:
C07C 227/18 (2006.01)
C07C 227/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04006144 .2**
96 Fecha de presentación: **18.05.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1428816**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2004**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo**

30 Prioridad:
19.05.1999 US 314571

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.11.2012

73 Titular/es:
NEXMED HOLDINGS, INC (100.0%)
11975 El Camino Real, Suite 300
San Diego, CA 92130 , US

72 Inventor/es:
BUYUKTIMKIN, SERVET y
BUYUKTIMKIN, NADIR

74 Agente/Representante:
CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 390 952 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo.

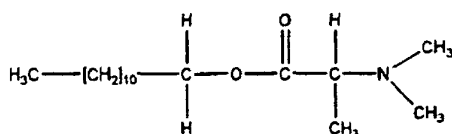
10 **Antecedentes de la invención**

Las ventajas de la administración transdérmica de fármacos sobre otros procedimientos de administración de fármacos están muy reconocidas. Actuando solos, la mayoría de los fármacos no penetran suficientemente en la piel para proporcionar niveles terapéuticos de administración de fármacos. La piel, especialmente la capa externa (capa córnea), proporciona una barrera formidable para la penetración de la mayoría de las sustancias. Para superar la barrera natural protectora de la piel, las formulaciones de fármacos tópicos incluyen normalmente un potenciador de penetración en la piel. Los potenciadores de penetración en la piel también se pueden denominar potenciadores de absorción, acelerantes, adyuvantes, solubilizantes, activadores de la absorción, etc. Cualquiera que sea la denominación, dichos agentes sirven para mejorar la absorción del fármaco a través de la piel. Los potenciadores de penetración ideales no sólo aumentan el flujo del fármaco a través de la piel, sino que lo hacen sin irritar, sensibilizar o dañar la piel. Además, los potenciadores de penetración ideales no deberían afectar de forma desfavorable la estabilidad del fármaco activo, la estabilidad física de la forma de dosificación (p. ej., crema o gel) o la calidad cosmética de la composición tópica.

Se ha evaluado en una amplia variedad de compuestos su eficacia para mejorar la velocidad de penetración de los fármacos a través de la piel. Véase, por ejemplo, Büyüktimkin *et al.*, *Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Ghosh T.K., Pfister W.R., Yum S.I. (Eds.), Interpharm Press Inc., Buffalo Grove, IL (1997), que investiga la utilización y análisis de varios potenciadores de penetración en la piel.

De los muchos grupos de compuestos que se evalúan, varios (amino alcanoato N,N-disustituido) ésteres de alquilo han mostrado perspectivas como potenciadores de penetración. De los (amino alcanoato N,N-disustituido) ésteres de alquilo, el 2-(N,N dimetilamino)-propionato de dodecilo (DDAIP) ha mostrado particulares perspectivas debido a su confirmada biodegradabilidad. Para una exposición de las propiedades potenciadoras de penetración de DDAIP véase Büyüktimkin *et al.*, *Alkyl N,N-Disubstituted-Amino Acetates in Percutaneous Penetration Enhancers*, Maibach H.I. y Smith H.E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, F.L. (1995).

DDAIP, que también se puede denominar 2-metil-2-(N,N-dimetil amino) acetato de dodecilo, es un potenciador de penetración en la piel eficaz para una amplia variedad de medicamentos y tiene la fórmula química siguiente:



DDAIP es líquido a temperatura ambiente y como tal no es fácil de purificar. DDAIP no es soluble en agua, pero es miscible con la mayoría de los disolventes orgánicos. La Tabla I, a continuación, contiene una relación de otras propiedades descritas de DDAIP.

45

Tabla I

Propiedades físicas de DDAIP	
Peso molecular	285,47
Número CAS	149196-89-4
Forma física	Líquido transparente incoloro
Punto de congelación	-17,5°C
Punto de ebullición	142 – 144°C/0,1 mmHg
Viscosidad	7,32 centiStokes a 23°C
Índice de refracción (nD)	1,4435 a 24,5°C
Peso específico (D ₂₃)	0,85

Existe la necesidad de disponer de un procedimiento de fabricación de DDAIP eficaz a coste fiable.

Sumario de la invención

5 La presente invención describe sales de adición de ácido cristalinas de 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo (DDAIP). Las sales de adición de DDAIP incluyen sales de adición de ácido inorgánico, tales como las sales de adición del ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico, así como sales de adición de ácidos orgánicos, tales como las sales de adición del ácido acético, benzoico, salicílico, glicólico, succínico, nicotínico, tartárico, maleico, málico, pamoico, metansulfónico, ciclohexansulfámico, pícrico y láctico.

10 Las sales de DDAIP cristalinas preferidas son el cloruro ácido de DDAIP y el sulfato diácido de DDAIP.

DDAIP se puede preparar de forma conveniente por transesterificación del 2-(N,N-dimetilamino) propionato de etilo. Con este fin, se calienta el 2-(N,N-dimetilamino) propionato de etilo con 1-dodecanol en presencia de un catalizador de transesterificación.

15 Por lo tanto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecil que comprende las etapas que consisten en:

20 combinar 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de etilo, 1-dodecanol y un catalizador de transesterificación para formar una mezcla de reacción; y

calentar la mezcla de reacción formada durante un periodo de tiempo suficiente para producir 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo.

25 Con este objeto está disponible una amplia variedad de catalizadores de transesterificación. Se prefieren los catalizadores básicos de transesterificación tales como los alcóxidos de metales alcalinos, p. ej. metóxido de sodio, metóxido de potasio y similares. Otros catalizadores básicos de transesterificación adecuados son n-butil-litio, cianuro de potasio.

30 El procedimiento para la preparación de dichas sales de adición de ácido DDAIP comprende la combinación de DDAIP con un ácido seleccionado en presencia de un disolvente inmiscible en agua para formar un precipitado de la sal y a continuación recuperar el precipitado de la sal, de la solución. El DDAIP se combina con el ácido seleccionado a una temperatura controlada en el intervalo comprendido entre aproximadamente 10° y aproximadamente -10° Celsius. El disolvente inmiscible en agua es preferentemente un hidrocarburo alifático, más preferentemente hexano.

Breve descripción de los dibujos

En las figuras,

40 la FIGURA 1 es un espectro infrarrojo de una muestra de una sal de adición del ácido clorhídrico cristalina de DDAIP (DDAIP·HCl) dispersa en aceite mineral; y

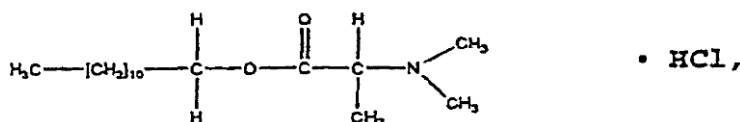
45 la FIGURA 2 es un espectro infrarrojo de una muestra de una sal de adición del ácido sulfúrico cristalina de DDAIP (DDAIP·H₂SO₄) dispersa en aceite mineral.

Descripción de las formas de realización

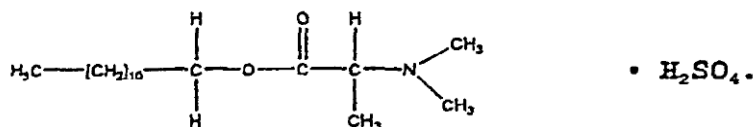
50 Aunque la presente invención es susceptible a formas de realización en muchas formas diferentes, a continuación se describen las formas de realización preferidas de la invención. Debe apreciarse, sin embargo, que la presente exposición es proporcionada a título de ejemplo de los principios de la invención y no limitativa de la invención a las formas de realización específicas ilustradas.

55 Las sales cristalinas de adición de ácido de 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo (DDAIP) pueden ser inorgánicas así como orgánicas. Las sales de adición de ácido inorgánico representativas incluyen las sales de DIAP de adición del ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico y nítrico y sus solvatos. A título de ejemplo las sales de adición de ácido orgánico incluyen las sales de adición del ácido acético, benzoico, salicílico, glicólico, succínico, nicotínico, tartárico, maleico, málico, pamoico, metansulfónico, ciclohexansulfámico, pícrico y láctico, así como sus respectivos solvatos.

60 Entre las sales de adición de ácido inorgánico preferidas están el cloruro ácido de DDAIP,

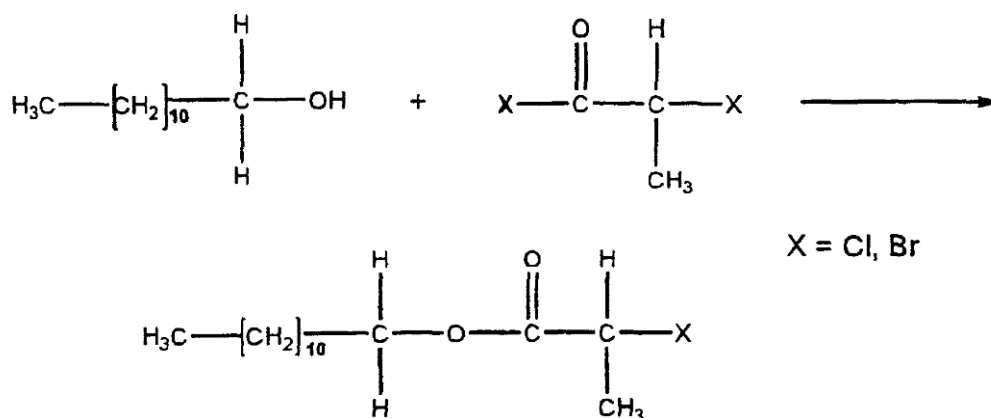


y el sulfato diácido de DDAIP,



5 Además, se pueden sintetizar 2-(N,N-amino disustituidos)-alcanoatos de alquilo tal como DDAIP a partir de materiales de partida fácilmente disponibles como se describe en la patente U.S. nº 4.980.378 de Wong *et al.* Tal como se describe en esta patente, los 2-(N,N-amino disustituidos)-alcanoatos de alquilo se preparan fácilmente mediante una síntesis en dos etapas. En la primera etapa, se preparan los halogenoacetatos de alquilo de cadena larga por reacción de los correspondientes alcoholes de cadena larga con halogenoformatos de halogenometilo o similares en presencia de una base apropiada tal como trietilamina, normalmente en un disolvente adecuado tal como cloroformo. Para DDAIP, esta reacción se puede representar de la forma siguiente:

10

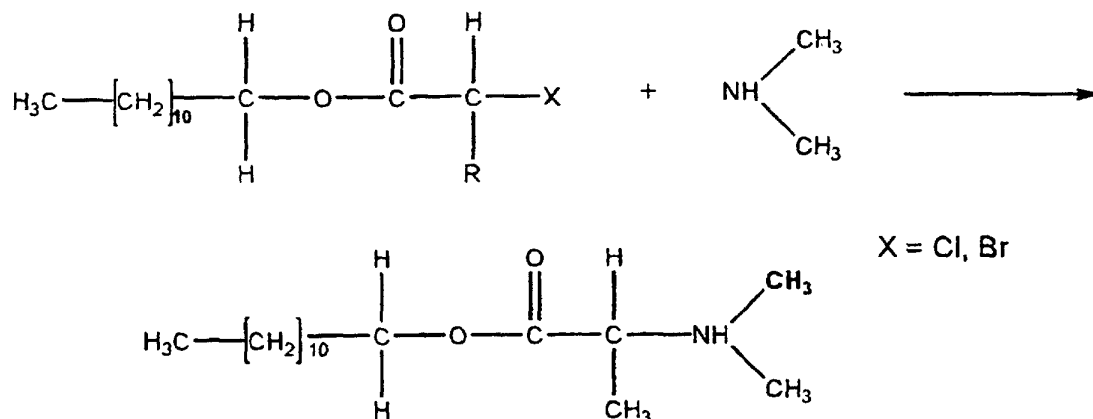


15

La temperatura de reacción se puede seleccionar desde aproximadamente 10° Celsius hasta aproximadamente 200° Celsius o a reflujo, prefiriéndose a temperatura ambiente. La utilización de un disolvente es opcional. Si se utiliza un disolvente, se puede seleccionar una amplia variedad de disolventes orgánicos. Asimismo no es crítica la selección de una base. Las bases preferidas incluyen las aminas terciarias, tales como trietilamina y piridina. El tiempo de reacción se extiende generalmente desde aproximadamente una hora a tres días.

20

En la segunda etapa, el halogenoacetato sustituido con alquilo se condensa con una amina apropiada según el esquema:



25

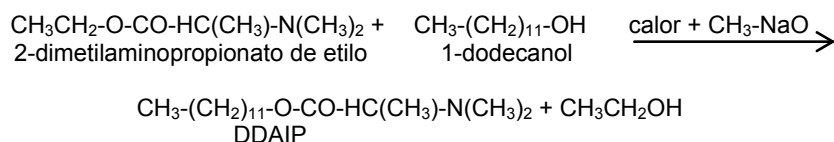
Normalmente se utiliza como base amina en exceso reaccionante y la reacción se realiza de forma conveniente en un disolvente adecuado tal como el éter. Esta segunda etapa se realiza preferentemente a temperatura ambiente, aunque la temperatura puede variar. El tiempo de reacción oscila normalmente entre aproximadamente una hora y varios días.

Una alternativa y enfoque preferido para sintetizar DDAIP es la transesterificación del 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de etilo. El 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de etilo se puede preparar haciendo reaccionar el 2-bromopropionato de etilo disponible en el comercio con dimetilamina seguido de destilación para separar los compuestos halogenados sin reaccionar.

5 Para activar la transesterificación, se calienta el 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de etilo en presencia de 1-dodecanol y de un catalizador básico de transesterificación tal como el metóxido de sodio. Otros catalizadores básicos de transesterificación adecuados son el n-butil-litio y el cianuro de potasio.

10 Son también adecuados como catalizadores de transesterificación los ácidos tales como el ácido sulfúrico y el ácido p-toluensulfúrico. Todavía otros catalizadores de transesterificación que se pueden utilizar son el tribromuro de boro, yoduro de trimetilsililo, trimetilsilil yodo, óxido de aluminio, titanato de tetraisopropilo, los tamices moleculares que contienen tert-butanol y el butóxido terciario de potasio, los reactivos de Grignard, la lipasa pancreática porcina, la esterasa del hígado de cerdo, la esterasa del hígado de caballo (con soporte sólido), α -quimiotripsina, trifluoracetato de plata, trifluoracetato de mercurio (II), cloruro de paladio (II), acetato de mercurio (II) con ácido sulfúrico, cloruro de mercurio (II) (carbonato de cadmio), trifluoracetato de talio (II) y los compuestos de la fórmula X-Sn(n-Bu)₂-O-Sn(n-Bu)₂-OH, en la que X es un halógeno.

20 Un esquema de reacción representativa es el siguiente:



25 El 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de etilo se calienta a reflujo preferentemente durante aproximadamente 2 horas en presencia de 1-dodecanol en exceso estequiométrico del 10 por ciento y de una cantidad catalítica de metóxido de sodio (disuelto previamente en tolueno). Durante este proceso, se elimina el etanol formado del medio de reacción por destilación azeotrópica. Después de la fase de reacción, se filtran los sólidos de la mezcla restante, dando como resultado un filtrado de DDAIP.

30 El enfoque de transesterificación para sintetizar DDAIP da como resultado un producto que contiene concentraciones relativamente más bajas de subproductos y reactivos sin reaccionar, que son indeseables, con frecuencia irritantes a la piel y difíciles de eliminar por los procedimientos convencionales.

35 Según otro aspecto del procedimiento descrito en la presente memoria, la base libre de DDAIP se mezcla con un disolvente inmiscible en agua tal como hexano para formar una solución reactiva. La solución reactiva se mantiene a una temperatura comprendida en el intervalo de 10° a -10° Celsius. Se añade a continuación el ácido a la solución a temperatura controlada en una cantidad suficiente para la formación de un precipitado de la sal en la solución reaccionante. Durante la adición del ácido, es opcional la turbulencia (o agitación) constante de la solución reactiva, pero se prefiere. El precipitado de la sal de DDAIP se recupera por cualquier procedimiento adecuado, tal como la filtración.

40 El método anterior de preparación de las sales de DDAIP se puede utilizar como etapa de purificación para eliminar los subproductos de reacción y los reactivos sin reaccionar de DDAIP. Los procedimientos de síntesis descritos en la presente memoria pueden producir precipitados de sal sustancialmente pura de DDAIP.

45 La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1: Preparación de la sal de adición del ácido clorhídrico de DDAIP

50 Se preparó DDAIP por transesterificación del 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de etilo adquirido en Varsal Instruments Inc. (Warminster, PA). Específicamente, se calentó a reflujo durante aproximadamente 2 horas una mezcla de 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de etilo, 1-dodecanol y metóxido de sodio disuelta previamente en tolueno. A medida que se formaba el etanol, se eliminaba por destilación azeotropa. Después de aproximadamente 2 horas de reflujo, se filtró el producto restante de la reacción para eliminar los sólidos.

55 Se preparó DDAIP-HCl diluyendo 50 gramos del filtrado de DDAIP en 200 mililitros de hexano en un matraz, en el que se mezclaron a fondo el hexano y DDAIP. La mezcla de hexano-DDAIP resultante se enfrió a aproximadamente 5° Celsius. A continuación, en agitación constante, se barboteó el cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la mezcla durante aproximadamente 2 a 5 minutos, después de lo cual se observó un precipitado. Se recuperó el precipitado resultante por filtración. Se recogieron aproximadamente 49 gramos de precipitado.

60 En las muestras de la sustancia recuperada se analizó el contenido de carbono-nitrógeno-hidrógeno, el punto de fusión, los espectros de difracción de potencia por rayos-X, los espectros de masas, los espectros infrarrojos y la

resonancia magnética nuclear (RMN) en los modos de ^1H y ^{13}C . Antes del análisis de las propiedades, se disolvió el precipitado recuperado en acetato de etilo a ebullición y a continuación se recristalizó dejando enfriar la mezcla a temperatura ambiente.

5 Un análisis elemental de carbono-nitrógeno-hidrógeno detectó 63,29 por ciento de carbono, 4,26 por ciento de nitrógeno y 11,34 por ciento de hidrógeno, que en general igualaron los valores calculados de 63,4 por ciento de carbono, 4,3 por ciento de nitrógeno y 11,2 por ciento de hidrógeno para DDAIP·HCl ($\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$). Se determinó el punto de fusión y se comprobó que estaba comprendido en el intervalo entre aproximadamente 88° y aproximadamente 90° Celsius.

10 Para el análisis de difracción de potencia por rayos-X, se analizó una muestra fundamental de DDAIP·HCl utilizando un difractómetro de potencia automático Siemens D500 equipado con un monocromador de grafito y una fuente de rayos-X de Cu ($\lambda=1,54\text{Å}$) operada a 50 kV y 40 mA. El intervalo de exploración dos-theta fue de 4° a 40° con una ventana de exploración de la etapa de 0,05° por 1,2 segundos. Los cortes del rayo se fijaron a las amplitudes n° 15 (1)1°, (2)1°, (3)1°, (4)0,15° y (5)0,15°. Se detectaron picos bien definidos a los siguientes valores de dos-theta: 19,5°, 21°, 25° y 29,6°.

La espectroscopía de masas de una muestra disuelta en diclorometano produjo picos para las moléculas mayores detectadas en las masas unitarias de 284 y 286, que se comparan bien con el peso molecular de una molécula de DDAIP, aproximadamente 285,47.

Los resultados de un análisis por espectroscopía infrarroja de una muestra de DDAIP·HCl (en aceite mineral) se presentan en la FIGURA 1. Los datos generados por análisis RMN para los espectros de ^1H y ^{13}C no pusieron de manifiesto los cambios que sean incoherentes con DDAIP·HCl.

25

Ejemplo 2: Preparación de la sal de adición del ácido sulfúrico de DDAIP

Se preparó DDAIP·H₂SO₄ mezclando 200 mililitros de hexano con 50 gramos de DDAIP preparado como se describe en el Ejemplo 1 en un matraz, en el que se mezclaron a fondo el hexano y DDAIP. La mezcla de hexano-DDAIP resultante se enfrió a aproximadamente 5° Celsius. A continuación, se añadió gota a gota el ácido sulfúrico en agitación constante para formar un precipitado. Después de añadir aproximadamente 18 gramos de ácido sulfúrico, se interrumpió la agitación y se separó por filtración el precipitado de DDAIP·H₂SO₄ resultante. Se recogieron aproximadamente 60 gramos de precipitado.

35 Se analizaron las muestras por los mismos procedimientos relacionados en el Ejemplo 1. Antes del análisis de las propiedades, se disolvió DDAIP·H₂SO₄ en acetato de etilo a ebullición y se recristalizó.

El análisis elemental indicó 53,41 por ciento de carbono, 3,63 por ciento de nitrógeno y 9,61 por ciento de hidrógeno. Estos valores en general igualaron los valores calculados de 53,23 por ciento de carbono, 3,65 por ciento de nitrógeno y 9,72 por ciento de hidrógeno para DDAIP·H₂SO₄ ($\text{C}_{17}\text{H}_{37}\text{NO}_6\text{S}$). Se determinó el punto de fusión y se comprobó que estaba comprendido en el intervalo entre aproximadamente 58° y aproximadamente 60° Celsius.

40 Para el análisis de difracción de potencia por rayos-X, se analizó una muestra fundamental de DDAIP·H₂SO₄ utilizando el difractómetro y la composición de equipo descrita en el Ejemplo 1. Se detectaron picos bien definidos a los siguientes valores de dos-theta: 13,3°, 16,6°, 21,8° y 23,3°.

45 La espectroscopía de masas de una muestra en diclorometano produjo picos para las moléculas mayores detectadas en las masas unitarias de 284 y 286, que se comparan bien con el peso molecular de una molécula de DDAIP, aproximadamente 285,47. Los resultados de un análisis por espectroscopía infrarroja se presentan en la FIGURA 2. Los datos generados por análisis RMN para los espectros de ^1H y ^{13}C no pusieron de manifiesto los cambios que sean incoherentes con DDAIP·H₂SO₄.

50

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo que comprende las etapas que consisten en:
- combinar 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de etilo, 1-dodecanol y un catalizador de transesterificación para formar una mezcla de reacción; y
- 10 calentar la mezcla de reacción formada durante un periodo de tiempo suficiente para producir 2-(N,N-dimetilamino)-propionato de dodecilo.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el etanol es extraído por destilación azeotrópica durante la etapa de calentamiento.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que se encuentra presente un exceso estequiométrico de 1-dodecanol en la mezcla de reacción.
- 20 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el catalizador de transesterificación es básico.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que el catalizador de transesterificación básico es el metóxido de sodio.

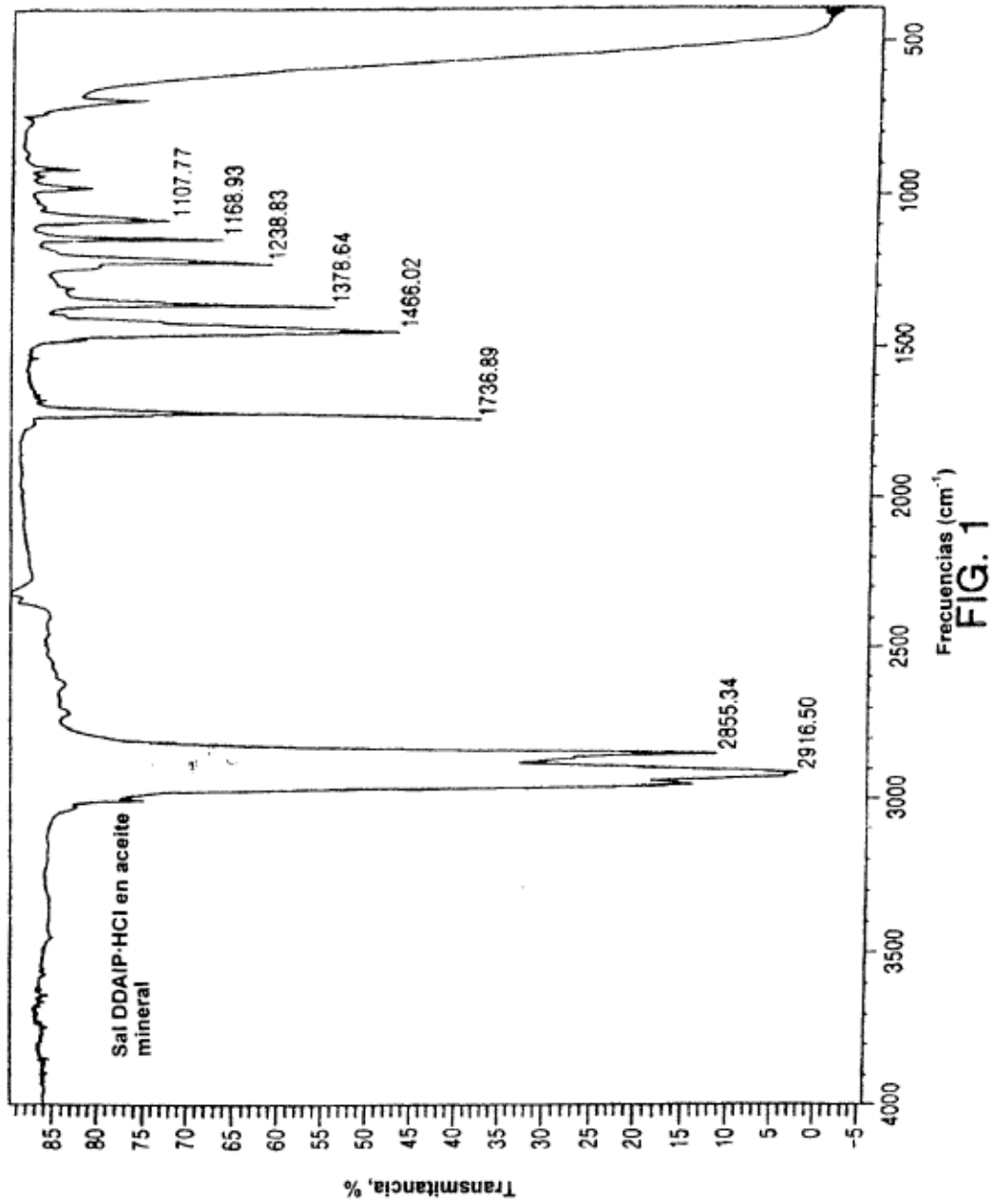


FIG. 1

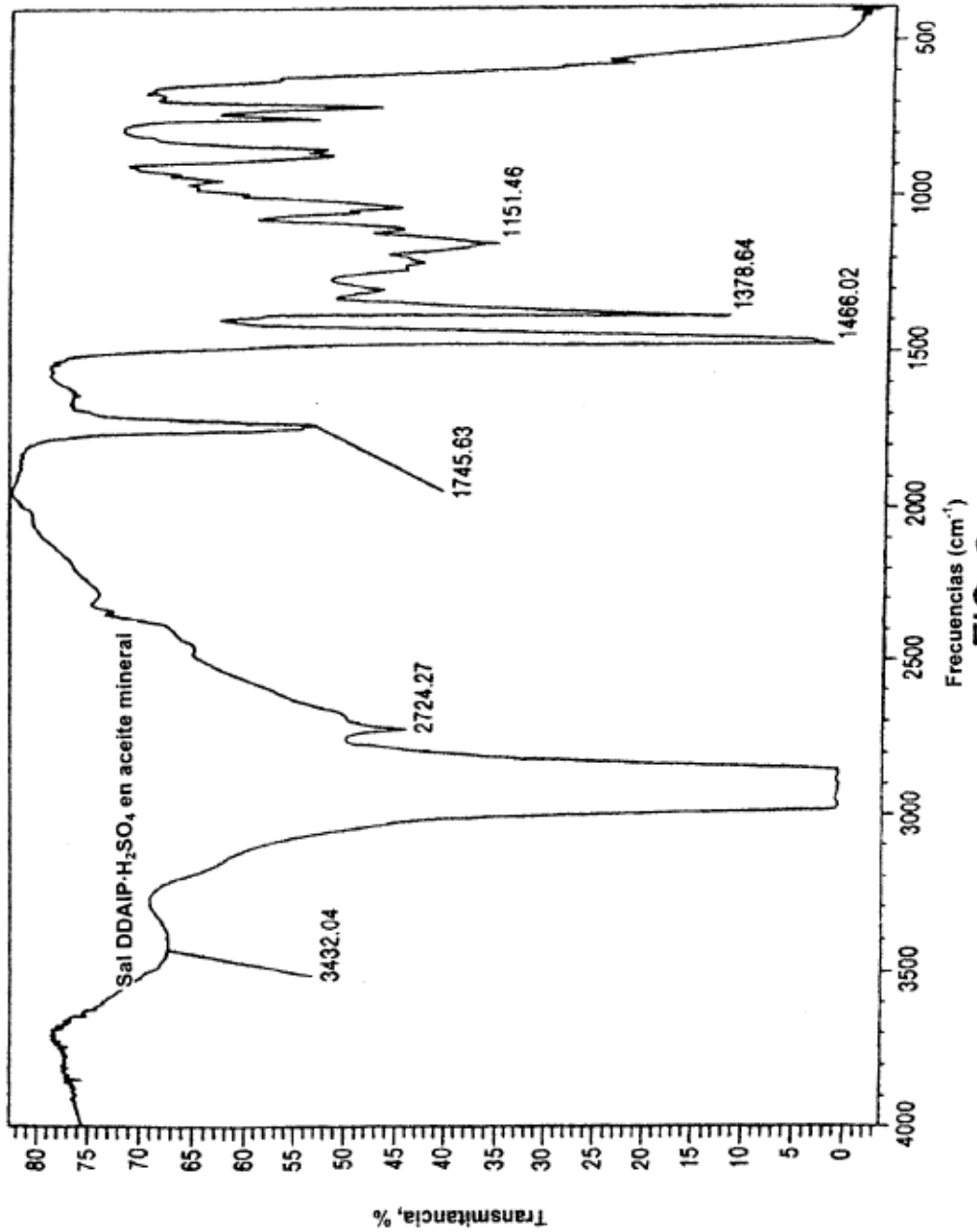


FIG. 2