

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 503 015**

51 Int. Cl.:

C07C 211/42 (2006.01)

C07C 53/122 (2006.01)

C07C 53/126 (2006.01)

C07C 57/12 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2010 E 10731734 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014 EP 2451771**

54 Título: **Sales de rasagilina y sus preparaciones farmacéuticas**

30 Prioridad:

09.07.2009 IN CH16322009

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

06.10.2014

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**THYRANN, THOMAS;
JANSSEN, CHRISTIAN y
GIDWANI, RAMESH MATIORAM**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 503 015 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

Sales de rasagilina y sus preparaciones farmacéuticas

La presente invención se refiere a sales de rasagilina y sus preparaciones farmacéuticas. La invención proporciona además un método para preparar sales de rasagilina.

5 La rasagilina es el enantiómero R(+) del propargil-1-aminoindano que es un inhibidor selectivo irresistible de la forma B de la enzima monoamino oxidasa. Los métodos para la síntesis de la rasagilina se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense N° 5.532.415 y en el documento WO 2002/068376. El documento US 5.532.415 también describe composiciones farmacéuticas que son adecuadas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, trastornos de memoria, demencia, depresión, síndrome de hiperactividad, trastornos afectivos, enfermedad neurodegenerativa, daño neurotóxico, isquemia cerebral, traumatismo craneal, traumatismo de la médula espinal, esquizofrenia, trastorno del déficit de atención, esclerosis múltiple o síndrome de abstinencia.

10 Un problema en la elaboración de las preparaciones farmacéuticas, en particular las formas de dosificación sólida que contienen rasagilina como ingrediente activo, es el bajo contenido de ingrediente activo necesario en la forma de dosificación. Como el ingrediente activo debe mezclarse con una cantidad relativamente grande de excipientes, es difícil obtener una distribución homogénea de la sustancia farmacológica en, por ejemplo, la mezcla para comprimidos. Si se usa una mezcla para comprimidos con una distribución insuficiente de la sustancia farmacológica en la elaboración de los comprimidos, los comprimidos elaborados de esta forma carecen de uniformidad de contenido y no presentan un contenido de sustancia farmacológica aceptable. Se ha demostrado que la baja uniformidad de contenido produce una disminución notable en la biodisponibilidad y también puede producir toxicidad si la cantidad de sustancia farmacológica es demasiado elevada.

15 Para superar este problema, el documento WO 2006/091657 sugiere una mezcla de partículas de una sal de rasagilina farmacéuticamente aceptable, en la que más de 90% de la cantidad total en volumen de partículas de la sal de rasagilina tienen un tamaño de menos de 250 micrones. Se dice que la distribución de tamaño de partículas específico tiene un efecto beneficioso sobre la uniformidad de contenido de las composiciones farmacológicas sólidas de rasagilina. Sin embargo, la micronización de las partículas de rasagilina tiene la desventaja de que el polvo puede cargarse electrostáticamente o puede formar aglomerados durante el procesamiento posterior. Además, las sustancias farmacológicas micronizadas presentan una fluidez disminuida que también puede producir problemas en las etapas de procesamiento posteriores.

20 Por lo tanto, todavía son necesarias formas de la sustancia farmacológica rasagilina que sean fáciles de preparar y que se puedan elaborar fácilmente en preparaciones farmacéuticas, en particular en formas sólidas de dosificación que tengan una elevada uniformidad de contenido.

25 Existen varias sales farmacéuticamente aceptables de rasagilina conocidas en la técnica. Por ejemplo, el documento EP-A-0436492 describe la sal de hidrocloreuro y la sal de tartrato de la rasagilina. Otras sales de rasagilina se describen en el documento WO 95/11016, principalmente la sal de sulfato, la sal de fosfato, la sal de mesilato, la sal de maleato, la sal de esilato, la sal de acetato, la sal de fumarato, la sal de hidrobromuro, la sal de tosilato y la sal de benzoato. Sales adicionales de rasagilina se describen en los documentos WO 2008/019871. En el documento WO 2008/076315 se describe el tanato de rasagilina.

30 Sin embargo, las sales de rasagilina conocidas son bien cristalinas o bien amorfas, pero en ningún caso son sólidas. Por lo tanto, todas estas sales conocidas presentan el problema descrito anteriormente en la preparación de las formas sólidas de dosificación.

35 Ahora se ha encontrado sorprendentemente que los problemas anteriores con respecto a la uniformidad de contenido en preparaciones farmacéuticas se pueden superar usando una sal líquida de rasagilina en la elaboración de la preparación farmacéutica. Por lo tanto, la presente invención se refiere a una sal de rasagilina con un ácido, caracterizada en que la sal es líquida a 23°C.

40 Las sales líquidas de rasagilina tienen la ventaja de que no es necesario micronizar las partículas antes de mezclarlas con los excipientes en la elaboración de las preparaciones farmacéuticas. Como las sales son líquidas, se pueden mezclar fácilmente con grandes cantidades de excipientes asegurando de esta forma una distribución homogénea de la sustancia farmacológica en la mezcla y dando lugar a una uniformidad de contenido elevada en la forma de dosificación unitaria obtenida.

45 Las sales líquidas de rasagilina tienen además la ventaja de que no presentan los problemas relacionados con el polimorfismo cristalino. Las sales sólidas de las sustancias farmacéuticas activas que pueden existir en diferentes formas cristalinas, a menudo presentan problemas de inestabilidad física cuando se almacenan en preparaciones farmacéuticas. Como los cambios en la forma cristalina pueden tener efectos muy importantes en la solubilidad de la sustancia, evitar el estado sólido permite obtener un claro beneficio.

50 Las sales de la presente invención son líquidas en condiciones normales, es decir a temperatura ambiente (23°C) y a la presión normal de 1.013 hPa. El término "líquido" significa que la sal está en un estado de la materia en el que

las partículas libres y pueden formar libremente una superficie distinta en los límites con el material masivo. La forma del líquido está determinada por el contenedor que rellena. El líquido puede ser de viscosidad pequeña o grande, por ejemplo en forma de un aceite o de un aceite espeso.

5 En la presente invención, el ácido que forma parte de la sal líquida de rasagilina tiene la fórmula general R-COOH, donde R es un alquilo C₂-C₂₃ saturado o insaturado, ramificado o no ramificado. Este resto alquilo tiene preferiblemente 2-19 átomos de carbono, más preferiblemente 5-17 átomos de carbono. En un modo de realización adicional, se prefieren aquellos ácidos en los que R es un alquilo C₂-C₁₉, más preferiblemente un alquilo C₅-C₁₇ no ramificado, saturado o insaturado.

10 Los ejemplos de ácidos adecuados son el ácido propiónico, ácido butírico, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico, ácido decanoico, ácido undecanoico, ácido laurico, ácido tridecanoico, ácido mirístico, ácido pentadecanoico, ácido palmítico, ácido heptadecanoico, ácido esteárico, ácido nonadecanoico, ácido araquídico, ácido palmitoléico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido linoleico, ácido linoléico y ácido arquidónico.

15 Se ha encontrado que las sales líquidas de rasagilina que tienen buenas propiedades físicas y buena estabilidad química se obtienen usando ácidos carboxílicos de cadena larga, tales como el ácido oleico y sus homólogos saturados, es decir ácidos de elevada lipofilicidad y pocos enlaces de hidrógeno. La reducción de la longitud de la cadena en 5 átomos de carbono todavía permite obtener productos líquidos, mientras que el acetato de rasagilina es un sólido cristalino. El propionato de rasagilina es sólido a 0°C y un aceite a temperatura ambiente.

20 También se usaron ácidos más fuertes aunque muy lipofílicos, pero las sales resultantes, tales como el laurilsulfato de rasagilina y el dodecylbencenosulfonato de rasagilina son sólidos. Incluso cuando se usa docusato, un ion frecuentemente usado en la preparación de líquidos iónicos/sales iónicas, la sal de rasagilina correspondiente obtenida es una cera sólida. También el sacarinato, otro contraíón usado en la investigación de líquidos iónicos, produce una sal de rasagilina en forma sólida.

25 A la vista de sus propiedades beneficiosas en lo que respecta a la síntesis, estabilidad y utilidad en la elaboración de preparaciones farmacéuticas, el hexanoato de rasagilina, octanoato de rasagilina, decanoato de rasagilina y oleato de rasagilina son las sales líquidas más preferidas de la presente invención.

30 En un modo de realización adicional, la presente invención proporciona una preparación farmacéutica que comprende una sal líquida de rasagilina como se ha descrito anteriormente. En estas preparaciones farmacéuticas, que están preferiblemente como formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos, comprimidos dispersables orales, comprimidos de liberación sostenida, pellas o gránulos, preferiblemente comprimidos, en particular comprimidos que pueden prepararse por compresión directa, la sal líquida está mezclada con excipientes usuales. Por ejemplo, la sal líquida puede estar mezclada con los excipientes o puede estar absorbida sobre la superficie de los excipientes en partículas o puede estar absorbida en dichas partículas. Por lo tanto, la invención permite la preparación de formulaciones de rasagilina con una uniformidad de contenido elevada sin la necesidad de una etapa de micronización no deseada. Las sales líquidas proporcionan una distribución homogénea de la sustancia farmacológica en las preparaciones farmacéuticas preparadas. Esto permite una fácil preparación de, por ejemplo, comprimidos de 200 mg que contienen solo 1 mg de rasagilina.

35 La cantidad de ingrediente activo en la preparación farmacéutica de la presente invención no está limitada particularmente. Por ejemplo, la preparación farmacéutica puede contener 0,2% p/p a 20% p/p de ingrediente activo, calculado como base libre de rasagilina con respecto al peso total de la preparación sin ningún revestimiento opcional presente. Preferiblemente, la composición farmacéutica contiene entre 5% p/p y 15% p/p de ingrediente activo, calculado como base libre de rasagilina con respecto al peso total de la preparación sin ningún revestimiento opcional presente.

45 Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables usuales. Por ejemplo, si la preparación farmacéutica está en forma de comprimidos, estos pueden contener aglomerantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes mejoradores de la fluidez y agentes de fusión adecuados. Por ejemplo, para la administración oral en la forma unitaria de dosificación de un comprimido o una cápsula, la sal líquida puede estar combinada con un vehículo inerte no tóxico oral farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, celulosa microcristalina y similares. Los aglomerantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, almidón de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, de tragacanto o alginato de sodio, povidona, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, benzoato de sodio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, talco y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, croscamelosa de sodio, almidón-glicolato de sodio y similares.

50 En un modo de realización preferido, la preparación farmacéutica de la presente invención está en forma de un comprimido que contiene 0,2% p/p a 20% p/p de rasagilina calculado como base libre, 40% p/p a 98% p/p de uno o

más agentes de relleno, 0% p/p a 40% p/p de uno o más aglomerantes, 0% p/p a 30% p/p de uno o más disgregantes y 0% p/p a 5% p/p de uno o más lubricantes, cada uno de ellos con respecto al peso total de la preparación sin ningún revestimiento opcionalmente presente.

5 Las preparaciones farmacéuticas tienen una uniformidad de contenido excelente que generalmente no puede obtenerse en particular a partir de comprimidos preparados directamente por compresión, que tienen un contenido bajo de ingrediente activo por debajo de aproximadamente 5% p/p.

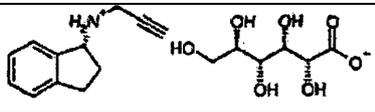
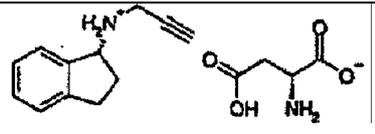
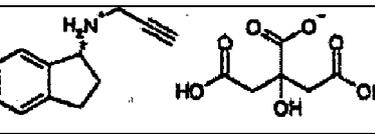
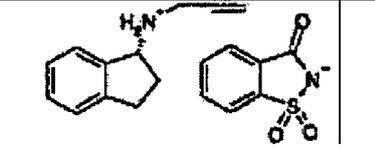
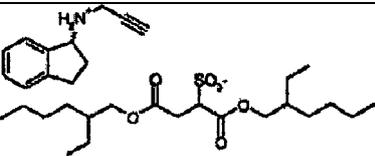
10 La presente invención también proporciona un medicamento que comprende una sal líquida de rasagilina como se ha descrito anteriormente y el uso de esta sal líquida para la elaboración de dicho medicamento para el tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, trastornos de memoria, demencia, depresión, síndrome de hiperactividad, trastornos afectivos, enfermedad neurodegenerativa, daño neurotóxico, isquemia cerebral, traumatismo craneal, traumatismo de la médula espinal, esquizofrenia, trastorno del déficit de atención, esclerosis múltiple o síndrome de abstinencia.

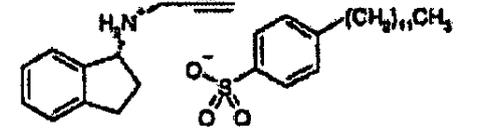
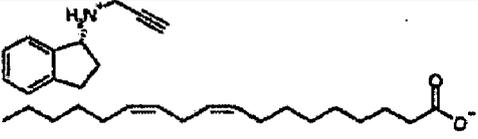
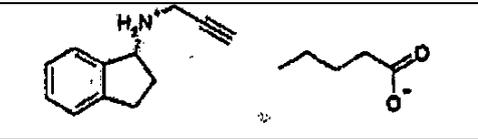
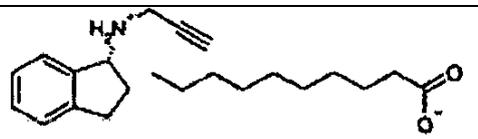
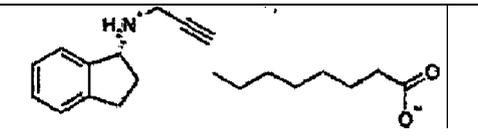
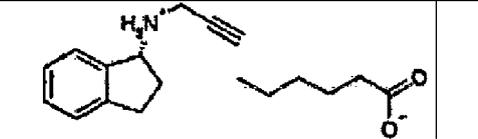
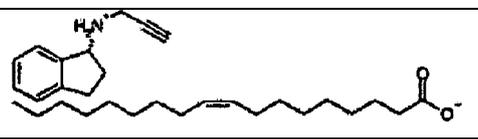
15 La sal líquida de la presente invención se puede preparar mezclando rasagilina y el ácido y recuperando la sal. En un modo de realización, la etapa de mezcla se realiza en ausencia de cualquier disolvente, lo que tiene la ventaja de que no es necesario eliminar ningún disolvente después de la reacción de formación de la sal y adicionalmente hace el procedimiento más respetuoso con el medioambiente. La mezcla eficiente puede estar mediada por la utilización de un molino de mezcla. Alternativamente, la rasagilina y el ácido pueden mezclarse en presencia de un disolvente. En este caso, bien la rasagilina o el ácido o bien la rasagilina y el ácido se pueden poner en suspensión o disolver en el mismo o en diferentes disolventes antes de la mezcla. Por ejemplo, primero la rasagilina puede disolverse en un disolvente y a continuación se añade el ácido a esta disolución. Los disolventes adecuados son, p. ej. agua, tetrahidrofurano, alcohol isopropílico, acetona, diisopropil éter y su mezclas. Los disolventes preferidos son diisopropil éter y acetona.

La presente invención se ilustrará adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que no se pretende que se consideren como limitantes.

25 En la siguiente tabla 1, se resumen los ejemplos de referencia y los ejemplos de la presente invención.

Tabla 1

| | Estructura | Nombre | Preparación | Resultado |
|---------------|---|------------|--|------------------------------|
| Ej. de Ref. 1 |  | Gluconato | Preparado a partir de tres disolventes diferentes | Espumas sólidas |
| Ej. de Ref. 2 |  | Aspartaro | Preparado en agua/IPA | Ácido aspártico cristalizado |
| Ej. de Ref. 3 |  | Citrato | Preparado en acetona caliente | Espuma sólida |
| Ej. de Ref. 4 |  | DL-lactato | Preparado en acetona | Espuma pegajosa |
| Ej. de Ref. 5 |  | Sacarinato | Preparado en acetona | Espuma sólida |
| Ej. de Ref. 6 |  | Docusato | Preparado a partir de la sal de sodio así como del ácido | Cera sólida |

| | | | | |
|---------------|---|--------------------------|---|------------------------|
| Ej. de Ref. 7 |  | Laurilsulfato | Preparado a partir de la sal de sodio en acetona/agua | Espuma sólida |
| Ej. de Ref. 8 |  | Dodecil-bencenosulfonato | Preparado a partir de la sal de sodio en acetona/agua | Espuma sólida |
| Ej. 1 |  | Linoleato | Preparado en acetona | Aceite amarillo |
| Ej. 2 |  | Pentanoato | Preparado en diisopropil éter | Aceite amarillo espeso |
| Ej. 3 |  | Propanoato | Preparado en diisopropil éter | Aceite amarillo espeso |
| Ej. de Ref. 9 |  | Acetato | Preparado en diisopropil éter | Sólido cristalino |
| Ej. 4 |  | Decanoato | Preparado en diisopropil éter | Aceite amarillo |
| Ej. 5 |  | Octanoato | Preparado en diisopropil éter | Aceite amarillo |
| Ej. 6 |  | Hexanoato | Preparado en diisopropil éter | Aceite amarillo |
| Ej. 7 |  | Oleato | Preparado en diisopropil éter | Aceite amarillo |

Ejemplo de referencia 1: gluconato de rasagilina

5 a) A una disolución de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 1 mL de etanol se le añaden 192 μ L (0,61 mmoles, 1,05 eq.) de una disolución de 45-50% p/p de ácido glucónico en agua. La disolución amarillenta ligeramente turbia se agitó durante 5 horas, se filtró a través de algodón en rama para eliminar el exceso de ácido glucónico y se evaporó. Se formó una espuma sólida.

b) A una disolución de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 1 mL de THF se le añadieron 170 μ L (0,54 mmoles, 0,95 eq.) de una disolución de 45-50% p/p de ácido glucónico en agua. La disolución amarillenta ligeramente turbia se agitó durante 2 horas y se formó una capa aceitosa de menor cantidad por debajo de la capa de THF. El THF

sobrenadante se eliminó y la capa aceitosa se lavó dos veces con THF. La capa aceitosa residual se volvió cerosa y después de secado en alto vacío se formó una espuma sólida.

- 5 c) A una disolución de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 1 mL de una mezcla 1:1 de etanol y agua se le añadieron 192 μL (0,61 mmoles, 1,05 eq.) de una disolución de 45-50% p/p de ácido glucónico en agua. La disolución clara se agitó durante 2 horas y a continuación se evaporó. Después de secado en alto vacío se formó una espuma sólida (211 mg, 0,58 mmoles, cuantitativo).

Ejemplo de referencia 2: L-aspartato de rasagilina

- 10 Se disolvieron 82 mL de ácido L-aspartico en 7 mL de agua a 70°C. A esta temperatura se añadió una disolución de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 2 mL de isopropanol. La disolución permaneció clara, se enfrió a 0°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Como no se observó turbidez, se eliminaron los disolventes a vacío. El aceite claro residual cristalizó parcialmente al reposar. Después de lavar la lechada con acetona, se obtuvo un material cristalino blanco (40 mg). El análisis demostró que este material era ácido aspártico.

Ejemplo de referencia 3: citrato de rasagilina

- 15 A una disolución de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 1 mL de acetona se le añadieron 117 mg (0,61 mmoles, 1,05 eq.) de ácido cítrico anhidro en 1 mL de acetona caliente. La disolución se volvió turbia durante la adición formando un precipitado ceroso. Se eliminó el sobrenadante y la cera se lavó con 2 mL de acetona dos veces usando ultrasonidos. Mediante secado en alto vacío se obtuvo una espuma sólida blanca. Se continuó el secado durante 6 horas en alto vacío (120 mg, 0,33 mmoles, 57%).

Ejemplo de referencia 4: DL-lactato de rasagilina

- 20 A una disolución de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 1 mL de acetona se le añadieron 44 μL (0,58 mmoles, 1,0 eq.) de ácido DL-láctico. Se observó la formación de un precipitado blanco lechoso. Después de agitar durante 2 horas, se formó un precipitado ceroso en las paredes de vidrio. Se eliminó el sobrenadante y se lavó la cera con 2 mL de acetona. Mediante secado en alto vacío (6 horas) se obtuvo una espuma sólida blanca pegajosa (150 mg, 0,58 mmoles, cuantitativo).

Ejemplo de referencia 5: sacarinato de rasagilina

A una disolución de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 1,5 mL de acetona se le añadieron 106 mg (0,58 mmoles, 1,0 eq.) de sacarina en 1,5 mL de acetona. La disolución se agitó durante la noche. La evaporación del disolvente a vacío y secado en alto vacío produjo una espuma sólida blanca (208 mg, 0,58 mmoles, cuantitativo).

Ejemplo de referencia 6: docusato de rasagilina

- 30 a) Se disolvieron 260 mg (0,58 mmoles) de docusato de sodio en 2 mL de acetona. Se añadieron 40 μL de ácido acético. La disolución resultante se añadió a una disolución de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 1 mL de acetona. Después de agitar durante la noche, se añadieron 2 mL de diclorometano y la mezcla se filtró a través de algodón en rama. El filtrado se evaporó para producir un material sólido ceroso.

- 35 b) Se convirtió el docusato de sodio en el ácido correspondiente mediante elaboración acuosa con ácido clorhídrico 1M y diclorometano. La fase orgánica se secó y se evaporó. Se disolvieron 345 mg (0,58 mmoles) del ácido resultante en 1 mL de acetona y se añadieron a una disolución de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 1 mL de acetona. Después de agitar durante 2 horas, se evaporó el disolvente para obtener un material sólido ceroso (365 mg, 0,58 mmoles, cuantitativo).

Ejemplo de referencia 7: laurilsulfato de rasagilina

- 40 Se disolvieron 167 mg (0,58 mmoles, 1,0 eq.) de laurilsulfato de sodio en 1 mL de agua y se añadieron 40 μL de ácido acético seguido por adición de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 1 mL de acetona. Después de agitar durante 2 horas la disolución se evaporó a vacío. Se volvió a preparar una lechada del residuo en 2 mL de acetona y 1 mL de metanol. La mezcla se filtró a través de algodón en rama para eliminar el acetato de sodio. El filtrado se evaporó para obtener una espuma sólida.

Ejemplo de referencia 8: 4-dodecilsulfonato de rasagilina

- 45 Se disolvieron 202 mg (0,58 mmoles, 1 eq.) de 4-dodecilsulfonato de sodio en 1 mL de agua y se añadieron 40 μL de ácido acético. La disolución resultante se añadió a una disolución de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 1 mL de acetona. Después de agitar durante 2 horas, la disolución se evaporó a vacío. Se volvió a preparar una lechada del residuo con 2 mL de acetona. La mezcla se filtró a través de algodón en rama para eliminar el acetato de sodio. El filtrado se evaporó para obtener una espuma sólida (300 mg, 0,58 mmoles, cuantitativo).

Ejemplo 1: linoleato de rasagilina

5 A una disolución de 300 mg de rasagilina (1,75 mmoles) en 6 mL de acetona se le añadió ácido linoleico (1,75 mmoles, 1,0 eq.). Después de agitar durante 2 horas, se evaporó el disolvente a 30°C a vacío. Por secado en alto vacío se obtuvo un aceite parduzco (0,77 g, 1,75 mmoles, cuantitativo).

IR: $\nu = 3.308,9; 3.009,2; 2.927,2; 2.854,8; 1.712,2; 1.615,9; 1.548,5; 1.459,5; 753,8 \text{ cm}^{-1}$. El análisis por IR indica protonación de la amina.

Ejemplo 2: pentanoato de rasagilina

10 A una disolución de 60 mg (0,58 mmoles, 1 eq.) de ácido pentanoico en 0,5 mL de diisopropil éter, se le añadió una disolución de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 0,5 mL de diisopropil éter. Después de agitar durante 90 minutos, se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se secó en alto vacío durante 5 horas para obtener un aceite espeso (158 mg, 0,58 mmoles, cuantitativo).

15 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, 400 MHz): $\delta = 7,30$ (m, 1 H, PhH), 7,23-7,12 (m, 3 H, PhH), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 1 H, N-CH), 3,37 (d, J = 2,4 Hz, 2 H, N-CH₂), 3,09 (t, J = 2,4 Hz, 1 H, alquil-H), 2,89 (m, 1 H, anillo-CH), 2,72 (quint., J = 15,0, 7,6 Hz, 1 H, anillo-CH), 2,27 (m, 1 H, anillo-CH), 2,19 (t, J = 7,4 Hz, 2 H, C(O)CH₂), 1,74 (m, 1 H, anillo-CH), 1,47 (m, 2 H, C(O)CH₂CH₂), 1,29 (m, 2 H, CH₃CH₂), 0,86 (t, J = 7,6 Hz, 3 H, CH₃). Las integrales confirman una relación de amina/ácido = 1:1.

IR: $\nu = 3.291,5; 2.957,6; 2.932,9; 1.712,3; 1.606,7; 1.552,1; 1.458,4; 754,9; 661,6 \text{ cm}^{-1}$. El análisis por IR indica protonación de la amina.

20 Ejemplo 3: propanoato de rasagilina

A una disolución de 43 mg (0,58 mmoles, 1,0 eq.) de ácido propiónico en 0,5 mL de diisopropil éter, se le añadió una disolución de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 0,5 mL de diisopropil éter. Después de agitar durante 90 minutos, se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se secó en alto vacío durante 5 horas para obtener un aceite espeso (143 mg, 0,58 mmoles, cuantitativo).

25 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, 400 MHz): $\delta = 7,30$ (m, 1 H, PhH), 7,24-7,10 (m, 3 H, PhH), 4,25 (t, J = 6,4 Hz, 1 H, N-CH), 3,38 (dd, J = 2,4, 1,2 Hz, 2 H, N-CH₂), 3,09 (t, J = 2,4 Hz, 1 H, alquil-H), 2,90 (m, 1 H, anillo-CH), 2,72 (quint., J = 15,0, 7,6 Hz, 1 H, anillo-CH), 2,28 (m, 1 H, anillo-CH), 2,19 (q, J = 7,6 Hz, 2 H, C(O)CH₂), 1,74 (m, 1 H, anillo-CH), 0,99 (t, J = 7,6 Hz, 3 H, CH₃). Las integrales confirman una relación de amina/ácido = 1:1.

30 IR: $\nu = 3.291,5; 2.930,4; 2.852,3; 1.716,1; 1.560,0; 1.459,1; 754,7; 648,3 \text{ cm}^{-1}$. El análisis por IR indica protonación de la amina.

Ejemplo de referencia 9: acetato de rasagilina

A una disolución de 100 mg (0,58 mmoles) de rasagilina en 1,5 mL de diisopropil éter se le añadieron 33 μL de ácido acético. Después de agitar durante 1 hora, el disolvente se eliminó a vacío durante cuyo proceso se observó precipitación. Después de secar en alto vacío durante 2 horas, se obtuvo un sólido cristalino.

35 Ejemplo 4: decanoato de rasagilina

40 A una disolución de 6,0 g (35,0 mmoles) de rasagilina en 120 mL de diisopropil éter se le añadieron 6,75 mL (35,0 mmoles, 1,0 eq.) de ácido decanoico en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 90 minutos, se eliminó el disolvente a vacío a 30°C. Se continuó el secado en un evaporador rotatorio durante otras 2 horas a esta temperatura. Por secado en alto vacío durante 2 horas se obtuvieron 11,5 g (33,5 mmoles, 96%) de un aceite amarillo.

45 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, 400 MHz): $\delta = 7,30$ (m, 1 H, PhH), 7,21-7,12 (m, 3 H, PhH), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 1 H, N-CH), 3,37 (d, J = 2,4, 2 H, N-CH₂), 3,05 (t, J = 2,4 Hz, 1 H, alquil-H), 2,91 (m, 1 H, anillo-CH), 2,74 (quint., J = 15,0, 7,5 Hz, 1 H, anillo-CH), 2,28 (m, 1 H, anillo-CH), 2,17 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, C(O)CH₂), 1,76 (m, 1 H, anillo-CH), 1,47 (brt, J = 6,9 Hz, 2 H, C(O)CH₂CH₂), 1,23 (s, 12 H, 6 x CH₂), 0,85 (t, J = 6,3 Hz, 3 H, ω -CH₃). Las integrales confirman una relación de amina/ácido = 1:1.

IR: $\nu = 2.925,62; 2.854,60; 1.713,00; 1616,02; 1.548,12; 1.401,58 \text{ cm}^{-1}$. El análisis por IR indica protonación de la amina.

HPLC (en % en área): 99,81%.

Ejemplo 5: octanoato de rasagilina

5 a) A una disolución de 6,0 g (35,0 mmoles) de rasagilina en 120 mL de diisopropil éter se le añadieron 5,5 mL (35,0 mmoles, 1,0 eq.) de ácido octanoico en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 90 minutos, se eliminó el disolvente a vacío a 30°C. Se continuó el secado en un evaporador rotatorio durante otras 2 horas a esta temperatura. Por secado en alto vacío durante 2 horas se obtuvieron 10,9 g (34,6 mmoles, 99%) de un aceite marrón claro.

10 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, 300 MHz): δ = 7,31 (m, 1 H, PhH), 7,21-7,13 (m, 3 H, PhH), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 1 H, N-CH), 3,37 (d, J = 2,8, 2 H, N-CH₂), 3,05 (t, J = 2,4 Hz, 1 H, alquiniil-H), 2,91 (m, 1 H, anillo-CH), 2,74 (quint., J = 15,0, 7,5 Hz, 1 H, anillo-CH), 2,28 (m, 1 H, anillo-CH), 2,17 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, C(O)CH₂), 1,76 (m, 1 H, anillo-CH), 1,48 (brt, J = 6,9 Hz, 2 H, C(O)CH₂CH₂), 1,24 (s, 8 H, 4 x CH₂), 0,85 (t, J = 6,3 Hz, 3 H, ω -CH₃). Las integrales confirman una relación de amina/ácido = 1:1.

IR: ν = 2.954,71; 2.927,69; 2.855,59; 1.713,63; 1607,76; 1.548,75; 1.459,54; 1.401,97 cm^{-1} . El análisis por IR indica protonación de la amina.

15 HPLC (en % en área): 99,58%.

b) Se mezclaron 1,0 g (5,84 mmoles) de rasagilina y 0,93 mL (5,84 mmoles, 1,0 eq.) de ácido octanoico en un recipiente de ágata de 5 mL con una bola de ágata de 10 mm a 20 Hz en un molino de bolas Retsch MM400 durante 30 minutos. Se obtuvo el octanoato de rasagilina como un aceite viscoso amarillo. Los datos espectroscópicos de IR estaban de acuerdo con los datos obtenidos en el ejemplo 5a).

20 Ejemplo 6: hexanoato de rasagilina

A una disolución de 7,0 g (40,9 mmoles) de rasagilina en 120 mL de diisopropil éter se le añadieron 5,1 mL (40,9 mmoles, 1,0 eq.) de ácido hexanoico en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 90 minutos, se eliminó el disolvente a vacío a 30°C. Se continuó el secado en un evaporador rotatorio otras 2 horas a esta temperatura. Por secado en alto vacío durante 2 horas se obtuvieron 11,6 g (40,3 mmoles, 99%) de un aceite marrón claro.

25 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, 300 MHz): δ = 7,31 (m, 1 H, PhH), 7,21-7,10 (m, 3 H, PhH), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 1 H, N-CH), 3,37 (d, J = 2,8, 2 H, N-CH₂), 3,06 (t, J = 2,4 Hz, 1 H, alquiniil-H), 2,90 (m, 1 H, anillo-CH), 2,74 (quint., J = 15,0, 7,5 Hz, 1 H, anillo-CH), 2,28 (m, 1 H, anillo-CH), 2,17 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, C(O)CH₂), 1,74 (m, 1 H, anillo-CH), 1,48 (quint., J = 14,4, 7,2 Hz, 2 H, C(O)CH₂CH₂), 1,25-1,21 (m, 4 H, 2 x CH₂), 0,85 (t, J = 6,6 Hz, 3 H, ω -CH₃). Las integrales confirman una relación de amina/ácido = 1:1.

30 IR: ν = 2.956,13; 2.931,46; 2.859,22; 1.714,75; 1.608,88; 1.551,24; 1.401,15 cm^{-1} . El análisis por IR indica protonación de la amina.

HPLC (en % en área): 99,63%.

Ejemplo 7: oleato de rasagilina

35 a) A una disolución de 4,5 g (26,3 mmoles) de rasagilina en 120 mL de diisopropil éter se le añadieron 8,3 mL (26,3 mmoles, 1,0 eq.) de ácido oleico en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 90 minutos, se eliminó el disolvente a vacío a 30°C. Se continuó el secado en un evaporador rotatorio otras 2 horas a esta temperatura. Por secado en alto vacío durante 2 horas se obtuvieron 11,2 g (24,7 mmoles, 94%) de un aceite amarillo.

40 RMN de ^1H (d_6 -DMSO, 300 MHz): δ = 7,31 (m, 1 H, PhH), 7,21-7,10 (m, 3 H, PhH), 5,30 (t, J = 4,8 Hz, 2 H, olefina-H), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 1 H, N-CH), 3,37 (d, J = 2,8, 2 H, N-CH₂), 3,04 (t, J = 2,4 Hz, 1 H, alquiniil-H), 2,90 (m, 1 H, anillo-CH), 2,71 (quint., J = 15,0, 7,5 Hz, 1 H, anillo-CH), 2,26 (m, 1 H, anillo-CH), 2,15 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, C(O)CH₂), 1,97 (m, 4 H, 2 x C=CHCH₂), 1,76 (m, 1 H, anillo-CH), 1,48 (brt., J = 7,2 Hz, 2 H, C(O)CH₂CH₂), 1,25-1,21 (s, 18 H, 9 x CH₂), 0,84 (t, J = 6,3 Hz, 3 H, ω -CH₃). Las integrales confirman una relación de amina/ácido = 1:1.

IR: ν = 2.925,56; 2.854,04; 1.712,92; 1.615,04; 1.551,28; 1.459,31; 1.402,52 cm^{-1} . El análisis por IR indica protonación de la amina.

45 HPLC (en % en área): 99,80%.

b) Se añadieron 20 mg (0,12 mmoles) de rasagilina a 33 mg (0,12 mmoles, 1,0 eq.) de ácido oleico en un recipiente de cristal. La mezcla se agitó manualmente durante 5 minutos para formar un aceite homogéneo y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. Los datos espectroscópicos de IR estaban de acuerdo con los datos obtenidos en el ejemplo 7a).

50

Ejemplo 8: preparación de comprimidos

5 Se prepararon como se indica a continuación comprimidos que consistían en 1 mg de rasagilina (calculado como base libre), 175 mg de celulosa microcristalina silicificada (Prosolv®), 25 mg de croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol®) y 0,83 mg de estearato de magnesio. Se preparó en un mortero una premezcla de 2 g de Prosolv® y la sal oleosa de rasagilina. Se añadieron la cantidad restante de Prosolv®, el Ac-Di-Sol® y el estearato de magnesio y se mezclaron intensamente. Se prepararon los comprimidos en un dispositivo Riva Minipress con una fuerza de compresión de 3,5 kN. Mostraron una uniformidad de contenido excelente.

REIVINDICACIONES

- 1.- Sal de rasagilina con un ácido, caracterizada porque la sal es líquida a 23°C, en la que el ácido tiene la fórmula general R-COOH y R es un alquilo C₂-C₂₃ saturado o insaturado, ramificado o no ramificado.
- 5 2.- Sal según la reivindicación 1, en la que R es un alquilo C₂-C₁₉ saturado o insaturado, no ramificado.
- 3.- Sal según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el ácido se elige entre el grupo que consiste en ácido propiónico, ácido butírico, ácido pentanoico, ácido hexanoico, ácido heptanoico, ácido octanoico, ácido nonanoico, ácido decanoico, ácido undecanoico, ácido laurico, ácido tridecanoico, ácido mirístico, ácido pentadecanoico, ácido palmítico, ácido heptadecanoico, ácido esteárico, ácido nonadecanoico, ácido araquídico, 10 ácido palmitoléico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido linoleico, ácido linolénico y ácido araquidónico.
- 4.- Sal según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, elegida entre el grupo que consiste en hexanoato de rasagilina, octanoato de rasagilina, decanoato de rasagilina y oleato de rasagilina.
- 5.- Preparación farmacéutica que comprende una sal de rasagilina según cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
- 6.- Uso de una sal de rasagilina según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para la elaboración de un medicamento 15 para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, trastornos de memoria, demencia, depresión, síndrome de hiperactividad, trastornos afectivos, enfermedad neurodegenerativa, daño neurotóxico, isquemia cerebral, traumatismo craneal, traumatismo de la médula espinal, esquizofrenia, trastorno del déficit de atención, esclerosis múltiple o síndrome de abstinencia.
- 7.- Método para preparar una sal de rasagilina según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende las 20 etapas de mezclar la rasagilina y el ácido y recuperar la sal.
- 8.- Método según la reivindicación 7, en el que la rasagilina y el ácido se mezclan usando un molino mezclador.
- 9.- Método según la reivindicación 7, en el que la rasagilina y el ácido se mezclan en presencia de un disolvente.
- 10.- Método según la reivindicación 9, en el que el disolvente es diisopropil éter o acetona.