

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 423**

51 Int. Cl.:

A61L 12/14 (2006.01)

C08G 73/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2013 PCT/EP2013/001807**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13189596**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2013 E 13741967 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 2863960**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de policuaternio-1**

30 Prioridad:

22.06.2012 DE 102012012263
22.06.2012 US 201261663011 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.05.2019

73 Titular/es:

ALFRED E. TIEFENBACHER (GMBH & CO. KG)
(100.0%)
Van-der-Smissen-Str. 1
22767 Hamburg, DE

72 Inventor/es:

BECKER, STEFAN;
EILITZ, UWE;
GÖTHE, GUNNAR y
FLEMMING, JENS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 713 423 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 policuaternio-1

La presente invención se refiere a un método para la preparación de dicloruro de poli[(dimetilimino)-2-butenio-1,4-diil cloruro]- α -[4-[tris(2-hidroxietil)amonio]-2-butenil]- ω -[tris(2-hidroxietil) amonio], también conocido como policuaternio-1, así como un policuaternio-1, que es obtenible como una sustancia sólida que tiene un bajo grado de polidispersidad.

Los compuestos poliméricos de amonio cuaternario poseen propiedades antimicrobianas. El policuaternio-1 es una sustancia antimicrobiana y se comercializa con el nombre comercial Polyquad®. El policuaternio-1 se puede usar como agente de conservación en gotas para los ojos y como sustituto líquido de lágrimas artificiales. También se utiliza como desinfectante para lentes de contacto.

La preparación de policuaternio-1 comprende dos etapas del método. En la primera etapa, los monómeros trans-1,4-bis(dimetilamino)-2-butenio y trans-1,4-dicloro-2-butenio reaccionan entre sí, con lo cual, se obtiene un compuesto polimérico α,ω -dicloro-amonio cuaternario, es decir, poli[(dimetilimino)-2-butenio-1,4-diil cloruro]- α -(4-cloro-2-butenil)- ω -cloro-, se obtiene como un producto de reacción. En una segunda etapa, los átomos de cloro terminales están sustituidos por grupos tris(2-hidroxietil)amonio, con lo cual el compuesto polimérico α,ω -dicloroamonio cuaternario se hace reaccionar con trietanolamina. En principio, dos métodos son aplicables para llevar a cabo la síntesis en dos etapas mencionada anteriormente. En el primer método, la reacción de policondensación se lleva a cabo primero, y posteriormente el compuesto polimérico α,ω -dicloroamónico cuaternario, obtenido se hace reaccionar con trietanolamina. En el segundo método, la reacción de policondensación se lleva a cabo en presencia de trietanolamina. Ambos métodos son conocidos en el estado de la técnica. Los métodos de la técnica anterior proporcionan policuaternio-1 en forma de una disolución acuosa.

El documento DE 25 477 74 describe ambos, el método de una etapa y el método de dos etapas, para la preparación de policuaternio-1. En el método de una etapa, trans-1,4-bis(dimetilamino)-2-butenio y trietanolamina se mezclan concomitantemente con trans-1,4-dicloro-2-butenio, con lo cual se usa una relación de aproximadamente 1:1 entre los equivalentes de halógeno y el número total de equivalentes de aminas terciarias. La relación molar de diamina y monoamina en la mezcla de reacción inicial es de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 30:1. En el método de dos etapas, el trans-1,4-dicloro-2-butenio reacciona con poco menos de un equivalente molar de trans-1,4-bis(dimetilamino)-2-butenio en la primera etapa. Bajo estas condiciones de reacción, la reacción de policondensación continúa hasta que se consume la diamina. Debido al exceso inicial de dihalobuteno en relación con la diamina en la mezcla de reacción, las cadenas poliméricas poseen átomos de cloro terminales. Éstos son capaces de reaccionar en una segunda etapa con trietanolamina. La reacción de policondensación y la reacción con trietanolamina se llevan a cabo en una disolución acuosa, tanto en el método de una etapa como en el de dos.

Se ha observado en los métodos descritos en el documento DE 25 477 74 que la reacción final entre los átomos de cloro terminal y la trietanolamina era incompleta, de modo que el policuaternio-1 obtenido contenía impurezas poliméricas, que solo podían eliminarse con grandes dificultades. Aparte de los polímeros que tienen un átomo de cloro terminal, los polímeros que tienen un grupo hidroxilo terminal o un residuo de butadienilo terminal en lugar del átomo de cloro se identificaron como impurezas.

El documento WO 2008/131013 sugiere un método mejorado para sintetizar el policuaternio-1, basado en el método de una etapa, en el cual se disuelven trans-1,4-bis(dimetilamino)-2-butenio, trietanolamina y un ácido en agua, después de lo cual, se añade trans-1,4-dicloro-2-butenio a la disolución. El ácido clorhídrico, el ácido sulfúrico y el ácido fosfórico se mencionan como ejemplos de ácidos adecuados.

El documento WO 2010/124225 describe un procedimiento para preparar policuaternio-1, que tiene un alto peso molecular promedio relativo de más de 28.000. El método descrito en el documento WO 2010/124225 difiere de lo descrito en el documento WO 2008/131013 simplemente por el hecho de que no estaban presentes las cantidades completas de trietanolamina y del ácido en la disolución de reacción inicial, y que las cantidades faltantes se administraron en la disolución de reacción después de la adición de trans-1,4-dicloro-2-butenio.

En vista del estado de la técnica descrito anteriormente, el objetivo subyacente de la presente invención era la provisión de un proceso adicional para preparar policuaternio-1, en el que no se forman impurezas poliméricas. Este objetivo se ha logrado por el procedimiento como se define en las reivindicaciones.

Se ha encontrado que se puede omitir el agua como medio de reacción en la preparación de policuaternio-1, basado en el método de una etapa. El uso de un disolvente polar aprótico en lugar de agua da como resultado un policuaternio-1, que no contiene impurezas poliméricas. Por consiguiente, la presente invención atañe a un procedimiento para preparar policuaternio-1, que comprende las etapas de

i) preparar una disolución de trans-1,4-bis(dimetilamino)-2-butenio y trietanolamina en un disolvente polar aprótico,

ii) añadir trans-1,4-dicloro-2-butenio a la disolución obtenida en la etapa (i) para obtener una mezcla de reacción, y

iii) aislar el policuaternio-1 de la mezcla de reacción obtenida en la etapa (ii).

El disolvente polar aprótico es preferiblemente un disolvente con una permitividad relativa (ϵ_r) a 25°C de al menos 15, preferiblemente de 18 a 40, más preferiblemente de 20 a 30. El disolvente polar aprótico se puede seleccionar entre cetonas, ésteres, nitrilos, nitro compuestos, amidas terciarias de ácido carboxílico, derivados de urea, sulfóxidos, sulfonas, ésteres de carbonato, y mezclas de los mismos. El disolvente polar aprótico es preferiblemente una cetona o un éster. Los disolventes polares apróticos preferidos son acetona, γ -butirolactona, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, acetonitrilo, nitrometano, tetrametilurea, dimetilsulfóxido, sulfolano y carbonato de dimetilo. Más preferible es acetona.

La relación molar entre trans-1,4-bis(dimetilamino)-2-buteno y trietanolamina en la disolución de la etapa (i) es de 5:1 a 1:1, preferiblemente de 3:1 a 1,5:1, y más preferiblemente de 2:1 a 1,6:1.

En la etapa (ii) del proceso de acuerdo con la presente invención, se añade trans-1,4-dicloro-2-buteno en una cantidad de 1,5 a 1 moles, preferiblemente de 1,4 a 1,05 moles, y más preferiblemente de 1,2 a 1,1 moles, por 1 mol de trans-1,4-bis(dimetilamino)-2-buteno.

La temperatura de la disolución de reacción en la etapa (ii) del método de acuerdo con la presente invención se ajusta por lo general a más de 20°C y preferiblemente varía de 25°C a 70°C, más preferiblemente de 30°C a 60°C, y lo más preferiblemente de 35°C a 55°C. Según sea el caso, la temperatura de la disolución de reacción debe ajustarse a un valor más bajo cuando se agrega trans-1,4-dicloro-2-buteno a la disolución obtenida en la etapa (i) y varía de 0°C a 20°C, preferiblemente de 5°C a 18°C.

Mientras que el policuaternio-1 formado permanece en disolución cuando se usa agua como medio de reacción, el método de acuerdo con la presente invención se distingue particularmente por que el policuaternio-1 precipita de la mezcla de reacción cuando se alcanza un cierto grado de polimerización, es decir, cuando se alcanza cierto peso molecular. De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, la mezcla de reacción en la etapa (ii) es una disolución de la cual precipita el policuaternio-1 formado. El policuaternio-1 precipitado se puede eliminar por filtración. Por tanto, se obtiene un policuaternio-1 sólido.

El policuaternio-1, que se forma en la etapa (ii) del método de acuerdo con la presente invención y que precipita de la disolución de reacción cuando se alcanza un cierto grado de polimerización, es distinguible de un policuaternio-1, que se forma en un medio acuoso y que no precipita de la disolución de reacción, por un rango más estrecho de la distribución del peso molecular, es decir, por un grado menor de polidispersidad. La polidispersidad inferior se puede explicar por el hecho de que el policuaternio-1 precipita de la disolución de reacción cuando se alcanza un cierto peso molecular y, por lo tanto, se priva de un mayor alargamiento de la cadena.

Un policuaternio-1 preparado de acuerdo con la presente invención tiene típicamente un peso molecular promedio en número de 8.000 a 20.000, preferiblemente de 9.000 a 15.000, y más preferiblemente de 10.000 a 12.000, como se determina por ¹H-RMN.

El método de acuerdo con la presente invención proporciona un policuaternio-1 de alta pureza. Esto resulta de no usar agua como medio de reacción. Las impurezas poliméricas conocidas en el estado de la técnica, que se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2008/131013 y WO 2010/124225, se forman presumiblemente por reacción con iones hidroxilo presentes en el medio de reacción acuoso. También se ha encontrado que otros disolventes próticos, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol, apoyan la formación de impurezas poliméricas en el medio de reacción, indistintamente. Por esta razón se debe usar, un disolvente polar aprótico que está, en particular, libre de agua y otros disolventes próticos, por ejemplo alcoholes, en el proceso para preparar policuaternio-1 de acuerdo con la presente invención.

El policuaternio-1 de acuerdo con la presente invención se puede usar para fabricar composiciones farmacéuticas o formulaciones de agentes de limpieza, por ejemplo, gotas para los ojos, soluciones de lágrimas artificiales y desinfectantes, particularmente para lentes de contacto.

Ejemplos

La determinación del peso molecular y el grado de pureza se realizaron mediante ¹H-NMR: 400MHz, D₂O.

La determinación del grado de pureza también se realizó mediante un análisis de HPLC: Shimadzu CLASS-VP V6.12 SP5, columna: Phenomenex BioSep-SEC-S2000 300 x 4.6, eluyente (a) disolución acuosa: 0,045M KH₂PO₄, NaCl al 0,45%, (b) acetonitrilo, UV 205 y 228 nm.

Ejemplo comparativo

Se preparó una disolución de 2,0 g de trans-1,4-bis(dimetilamino)-2-buteno y 1,3 g de trietanolamina disuelta en 4,7 mL de isopropanol y se enfrió a 5°C. Después se añadieron gota a gota 1,9 g de trans-1,4-dicloro-2-buteno (98%) a la disolución. La mezcla de reacción se calentó de 20°C hasta 40°C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó entonces hasta 70°C y se agitó a esta temperatura

durante aproximadamente 12 h. Se obtuvo un aceite transparente de color naranja, del cual se retiró el isopropanol en un rotavapor. Se obtuvo una resina de color naranja que incluye una sustancia sólida blanca que pesa 6,4 g. Este producto era un policuaternio-1 con un peso molecular de aproximadamente 9.000 y un grado de pureza de aproximadamente el 70%.

- 5 El experimento anterior también se llevó a cabo con etanol (absoluto) como medio de reacción, por lo que se obtuvieron 5,9 g de policuaternio-1 en forma de una espuma de color naranja con un peso molecular de aproximadamente 9.000 y un grado de pureza de aproximadamente el 80%.

Ejemplo 1

- 10 Se añadieron gota a gota 3,9 g de trans-1,4-dicloro-2-buteno (98%) a una disolución de 4,0 g de trans-1,4-bis (dimetilamino)-2-buteno y 2,5 g de trietanolamina disueltos en 50 mL de acetona a una temperatura de 18°C (temperatura de la disolución). La disolución de reacción se calentó hasta 40°C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, y después durante 12 h a reflujo (temperatura del baño de aceite:70°C). La sustancia sólida blanca precipitada se filtró y posteriormente se evaporó a sequedad en un rotavapor. Se obtuvieron 7,9 g de un sólido amarillo pálido, que era un policuaternio-1 con un peso molecular de aproximadamente 10.000 y un grado de pureza de
- 15 aproximadamente el 95%.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar dicloruro de poli[(dimetilimino)-2-buteno-1,4-diil cloruro]- α -[4-[tris(2-hidroxietil)amonio]-2-butenil]- ω -[tris(2-hidroxietil) amonio] (policuaternio-1), en donde el procedimiento comprende las etapas de:
- 5 i) preparar una disolución de trans-1,4-bis(dimetilamino)-2-buteno y trietanolamina en un disolvente polar aprótico,
- ii) agregar trans-1,4-dicloro-2-buteno a la disolución obtenida en la etapa (i) para obtener una mezcla de reacción, y
- iii) aislar el policuaternio-1 de la mezcla de reacción obtenida en la etapa (ii).
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el disolvente polar aprótico tiene una permitividad relativa (ϵ_r) a 25 °C de al menos 15.
- 10 3. Procedimiento según la reivindicación 2, en donde el disolvente polar aprótico se selecciona de cetonas, ésteres, nitrilos, nitro compuestos, amidas terciarias de ácidos carboxílicos, derivados de urea, sulfóxidos, sulfonas, ésteres de carbonato y mezclas de los mismos, y es preferiblemente una cetona o éster.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en donde el disolvente polar aprótico se selecciona entre acetona, γ -butirolactona, dimetilformamida, N-metil-2-pirrolidona, acetonitrilo, nitrometano, tetrametilurea, dimetilsulfóxido, sulfonano y dimetilcarbonato, y es preferiblemente acetona.
- 15 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde en la etapa (i) la relación molar entre trans-1,4-bis(dimetilamino)-2-buteno y trietanolamina en la disolución es 5:1 a 1:1.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde en la etapa (ii) se añade trans-1,4-dicloro-2-buteno en una cantidad de 1,5 a 1 moles.
- 20 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde en la etapa (ii) la temperatura de la disolución de reacción se ajusta a un valor superior a 20°C.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en donde en la etapa (ii):
- a) se añade trans-1,4-dicloro-2-buteno a la disolución obtenida en la etapa (i) y la disolución de reacción tiene una temperatura de 0 °C a 20 °C, mientras se agrega la sustancia, y
- 25 b) después de la finalización de la adición, la temperatura de la disolución de reacción se ajusta a un valor superior a 20°C.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la mezcla de reacción en la etapa (ii) es una disolución de la que precipita el policuaternio-1 formado.
10. Policuaternio-1 sólido, que tiene un peso molecular promedio en número que varía de 8.000 a 20.000 como se determina por ¹H-RMN.
- 30 11. Policuaternio-1 según la reivindicación 10, obtenible mediante un procedimiento según la reivindicación 9.
12. Uso de policuaternio-1 según la reivindicación 10 u 11 para la fabricación de una composición farmacéutica o formulación de agente de limpieza.