



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 796**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04749051 .1**
86 Fecha de presentación : **23.06.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1641793**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.04.2006**

54 Título: **Nuevo compuesto de imidazopiridina II con efecto terapéutico.**

30 Prioridad: **26.06.2003 SE 0301904**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

73 Titular/es: **AstraZeneca AB.**
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es: **Nordberg, Peter**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 300 796 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

Nuevo compuesto de imidazopiridina II con efecto terapéutico.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto, y a sales de los mismos terapéuticamente aceptables, que inhibe la secreción de ácido gástrico estimulada por factores exógenos o endógenos, y de este modo se puede utilizar en la prevención y tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales. En aspectos adicionales, la invención se refiere al compuesto de la invención para uso en una terapia; a procedimientos para la preparación de dicho nuevo compuesto; a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la invención, o una sal del mismo terapéuticamente aceptable, como ingrediente activo; y al uso del compuesto de la invención en la fabricación de medicamentos para el uso médico indicado anteriormente.

15 **Antecedentes de la técnica**

Se conocen en la técnica las imidazo[1,2-a]piridinas sustituidas, útiles en el tratamiento de enfermedades del tipo de úlcera péptica, por ejemplo desde los documentos EP-B-0033094 y US 4.450.164 (Schering Corporation); desde los documentos EP-B-0204285 y US 4.725.601 (Fujisawa Pharmaceutical Co.); desde los documentos WO99/55706 y WO99/55705 (AstraZeneca); desde el documento WO 03/018582 (AstraZeneca); y desde las publicaciones de J. J. Kaminski *et al.* en el Journal of Medical Chemistry (vol. 28, 876-892, 1985; vol. 30, 2031-2046, 1987; vol. 30, 2047-2051, 1987; vol. 32, 1686-1700, 1989; y vol. 34, 533-541, 1991).

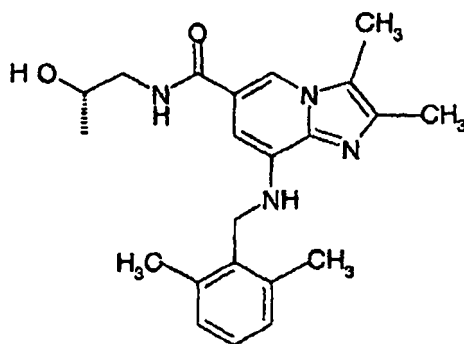
Para un repaso de la farmacología de la bomba de ácido gástrico (la H^+,K^+ -ATPasa), véase Sachs *et al.* (1995) Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 35: 277-305.

Ahora se ha encontrado una imidazo[1,2-a]piridina sustituida, útil en el tratamiento de enfermedades del tipo de úlcera péptica, que muestra propiedades ventajosas, por ejemplo un comienzo rápido, una potencia elevada y/o una duración prolongada, una elevada solubilidad y una elevada velocidad de disolución.

30 **Descripción de la invención**

Se ha encontrado sorprendentemente que el compuesto de la Fórmula I es particularmente eficaz como inhibidor de la H^+,K^+ -ATPasa gastrointestinal y, de ese modo, como inhibidor de la secreción de ácido gástrico.

En un aspecto, la invención se refiere de este modo a un compuesto de la Fórmula I:



I

55 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Dependiendo de las condiciones del procedimiento, el producto final de la Fórmula I se obtiene ya sea en forma neutra o de sal. Tanto la base libre como las sales del producto final están dentro del alcance de la invención.

60 En la preparación de las sales de adición de ácidos, preferiblemente se usan los ácidos que forman sales terapéuticamente aceptables. Ejemplos de dichos ácidos son ácidos hidrohalegenados tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido pirúvico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido embónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido hidroxietanosulfónico, ácido halogenobencenosulfónico, ácido toluenosulfónico o ácido naftalenosulfónico.

Preparación

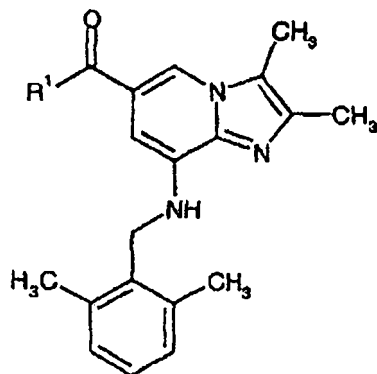
La presente invención también proporciona el siguiente procedimiento para la fabricación del compuesto con la Fórmula I.

5

Un procedimiento para fabricar un compuesto con la Fórmula I comprende las siguientes etapas:

a) el compuesto de Fórmula II

10



15

20

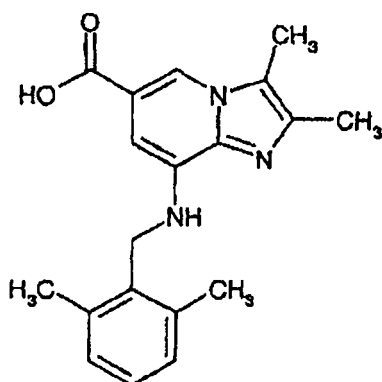
25

II

en la que R¹ representa un grupo alcoxi de C₁-C₆ o NH₂,

se puede hidrolizar en condiciones estándares, en presencia de un ácido o base acuoso, al compuesto de ácido carboxílico correspondiente de Fórmula III

30



35

40

45

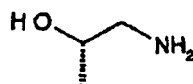
III

El ácido o base se puede seleccionar de HCl, H₂SO₄ y NaOH.

50

b) el compuesto de la Fórmula III se puede hacer reaccionar con un aminocompuesto de Fórmula IV

55



IV

en presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hasta la amida correspondiente, es decir, el compuesto de Fórmula I. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida (DMF), cloruro de metileno y acetonitrilo, o sus mezclas, en condiciones estándares.

60

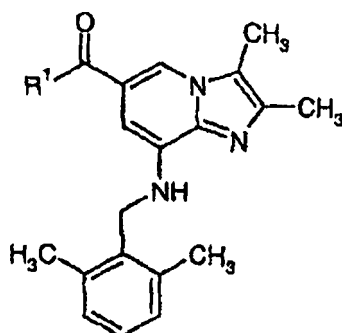
65

En una realización de la invención, la reacción según la etapa a) anterior se puede llevar a cabo hidrolizando un compuesto de Fórmula II hasta el ácido correspondiente, en presencia de NaOH en un alcohol acuoso, tal como metanol o etanol acuoso, a reflujo durante 1 a 3 horas.

ES 2 300 796 T3

Un procedimiento adicional para producir el compuesto de la invención comprende la siguiente etapa:

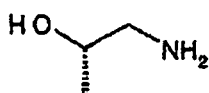
a) un compuesto de Fórmula V



V

en la que R¹ representa un grupo alcoxi de C₁-C₆,

se puede hacer reaccionar con compuesto amínico de Fórmula IV



IV

para dar la amida correspondiente, es decir, el compuesto de Fórmula I.

La reacción se puede llevar a cabo calentando los agentes reaccionantes en el compuesto amínico puro, o disuelto en un disolvente inerte en condiciones estándar, por ejemplo en un alcohol tal como metanol, a temperatura elevada, tal como entre 40 y 60°C, o a reflujo. La reacción se puede realizar en presencia de una base o una sal de cianuro.

En una realización de la presente invención, la reacción se realiza en presencia de una base seleccionada de 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno (DBN).

En una realización adicional de la presente invención, la reacción se realiza en presencia de un alcóxido, tal como metóxido de sodio, metóxido de potasio, o etóxido de potasio.

En una realización de la invención, el compuesto de Fórmula V se mezcla con el compuesto de Fórmula IV en un disolvente, tal como un alcohol, por ejemplo metanol o etanol. La base se añade a la mezcla de reacción calentada, y la reacción se completa a una temperatura elevada, por ejemplo entre 40 y 60°C, o a reflujo. La base se puede seleccionar de, entre otras, metóxido de potasio o metóxido de sodio.

Uso médico

En un aspecto adicional, la invención se refiere al compuesto de Fórmula I para uso en terapia. En particular, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la secreción de ácido gástrico, o para el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales.

De este modo, el compuesto según la invención se puede usar para la prevención y el tratamiento de enfermedades inflamatorias gastrointestinales, y de enfermedades relacionadas con ácido gástrico en mamíferos, incluyendo el hombre, tales como gastritis, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison, y enfermedad de tipo úlcera péptica, incluyendo úlcera gástrica y úlcera duodenal. Además, los compuestos se pueden usar para el tratamiento de otros trastornos gastrointestinales en los que es deseable un efecto antisecretor gástrico, por ejemplo en pacientes con gastrinomas y en pacientes con hemorragia aguda del aparato gastrointestinal superior. El compuesto también se puede usar para el control eficaz y el tratamiento de la acidez gástrica y otros síntomas de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (GERD) (GERD aguda y sintomática de mantenimiento, curación y mantenimiento de la curación de esofagitis erosiva), regurgitación, gestión a corto y largo plazo de enfermedad de reflujo ácido, y náusea. También se puede usar en pacientes en situaciones de cuidados intensivos, y en situaciones pre- y postoperatorias para prevenir la aspiración de ácido y la ulceración por estrés.

ES 2 300 796 T3

La dosis diaria típica de la sustancia activa varía en un amplio intervalo, y dependerá de diversos factores tales como, por ejemplo, la necesidad individual de cada paciente, la vía de administración y la enfermedad. En general, las dosificaciones por vía oral y parenteral se encontrarán en el intervalo de 5 a 1.000 mg por día de sustancia activa, preferiblemente en el intervalo de 20 a 60 mg, por ejemplo 50 mg. El compuesto de la invención se puede administrar al paciente en un tratamiento continuo, así como en un tratamiento según las exigencias, dependiendo de las necesidades individuales y la enfermedad. Mediante el compuesto de la invención se ofrecen posibilidades para mejorar la calidad de vida para las personas que sufren enfermedades relacionadas con el ácido gástrico y/o enfermedades inflamatorias gastrointestinales.

10 *Formulaciones farmacéuticas*

En todavía un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto de la invención, o una sal del mismo terapéuticamente aceptable, como ingrediente activo.

15 Para uso clínico, el compuesto de la invención se formula en formulaciones farmacéuticas para una administración por vía oral, rectal, parenteral u otro modo de administración. La formulación farmacéutica contiene un compuesto de la invención en combinación con uno o más ingredientes farmacéuticamente aceptables. El vehículo puede encontrarse en forma de un diluyente sólido, semisólido o líquido, o en forma de una cápsula. Estas preparaciones farmacéuticas constituyen un objeto adicional de la invención. Habitualmente, la cantidad del compuesto de la invención está comprendida entre 0,1 y 95% en peso de la preparación, con preferencia entre 0,1 y 20% en peso en preparaciones para uso parenteral, y con preferencia entre 0,1 y 50% en peso en preparaciones para administración oral.

20 En la preparación de formulaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la presente invención en forma de unidades de dosificación para administración oral, el compuesto seleccionado se puede mezclar con ingredientes sólidos en polvo, tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa, gelatina, u otro ingrediente adecuado, así como con agentes disgregantes y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearil-fumarato de sodio y ceras de polietilenglicol. La mezcla se trata entonces para obtener gránulos, o se comprime para obtener comprimidos.

30 Se pueden preparar cápsulas de gelatina blandas con cápsulas que contienen el compuesto activo de la invención, aceite vegetal, grasa, u otro vehículo adecuado para cápsulas de gelatina blandas. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener gránulos del compuesto de la invención. Las cápsulas de gelatina duras pueden contener asimismo el compuesto de la invención en combinación con ingredientes sólidos en polvo, tales como lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina.

35 Las unidades de dosificación para administración por vía rectal se pueden preparar (i) en forma de supositorios que contienen el compuesto de la invención mezclado con una base grasa neutra; (ii) en forma de una cápsula rectal de gelatina que contiene el compuesto de la invención en una mezcla con un aceite vegetal, aceite de parafina u otro vehículo adecuado para cápsulas rectales de gelatina; (iii) en forma de un microenema ya preparado; o (iv) en forma de una formulación de microenema seca, que se ha de reconstituir en un disolvente adecuado inmediatamente antes de la administración.

45 Las preparaciones líquidas para administración oral se pueden preparar en forma de jarabes o suspensiones, por ejemplo disoluciones o suspensiones que contienen de 0,1% hasta 20% en peso del compuesto de la invención, consistiendo el resto en azúcar o alcoholes de azúcar, y una mezcla de etanol, agua, glicerina, propilenglicol y polietilenglicol. Si se desea, dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes aromatizantes, sacarina y carboximetil-celulosa u otro agente espesante. Las preparaciones líquidas para administración oral también se pueden preparar en forma de un polvo seco que se ha de reconstituir con un disolvente adecuado antes de su uso.

50 Las disoluciones para administración parenteral se pueden preparar en forma de una disolución del compuesto de la invención en un disolvente farmacéuticamente aceptable, con preferencia en una concentración de 0,1% hasta 10% en peso. Estas disoluciones pueden contener asimismo ingredientes estabilizantes y/o ingredientes tamponantes, y se dispensan en dosis unitarias en forma de ampollas o viales. Las disoluciones para administración parenteral también se pueden preparar en forma de una preparación seca que se ha de reconstituir con un disolvente adecuado extemporáneamente antes de su uso.

El compuesto según la invención se puede usar también en formulaciones junto con otros ingredientes activos, por ejemplo para el tratamiento o profilaxis de afecciones que implican una infección por *Helicobacter pylori* de la mucosa gástrica humana. Dichos otros ingredientes activos pueden ser agentes antimicrobianos, en particular:

- 60 • antibióticos β -lactámicos tales como amoxicilina, ampicilina, cefalotina, cefaclor o cefixima;
- macrólidos tales como eritromicina o claritromicina;
- 65 • tetraciclinas tales como tetraciclina o doxicilina;
- aminoglicósidos tales como gentamicina, canamicina o ampicacina;

ES 2 300 796 T3

- quinolonas tales como norfloxacin, ciprofloxacina o enoxacin;
 - otros, tales como metronidazol, nitrofurantoina o cloranfenicol; o
- 5 • preparaciones que contienen sales de bismuto, tales como subcitrato de bismuto, subsalicilato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subnitrito de bismuto o subgalato de bismuto.

10 El compuesto según la invención también se puede usar junto o en combinación, para uso simultáneo, separado o secuencial, con antiácidos, tales como hidróxido de aluminio, carbonato de magnesio e hidróxido de magnesio o ácido algínico, o junto o en combinación, para uso simultáneo, separado o secuencial, con productos farmacéuticos que inhiben la secreción de ácido, tales como bloqueadores de H_2 (por ejemplo cimetidina, ranitidina), inhibidores de H^+/K^+ -ATPasa (por ejemplo omeprazol, pantoprazol, lansoprazol o rabeprazol), o junto o en combinación, para uso simultáneo, separado o secuencial, con agentes gastroprocinéticos (por ejemplo cisaprida o mosaprida).

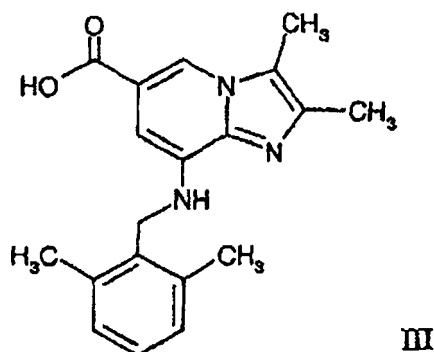
15 El compuesto según la invención también se puede usar junto o en combinación, para uso simultáneo, separado o secuencial, con otros ingredientes activos, por ejemplo para el tratamiento o profilaxis de afecciones que implican una úlcera gástrica inducida por un medicamento. Tales otros ingredientes activos pueden ser un AINS, un AINS que libera NO, un inhibidor de COX-2, o un bisfosfonato.

20 El compuesto según la invención también se puede usar junto o en combinación, para uso simultáneo, separado o secuencial, con un antagonista de gastrina, tal como un antagonista de CCK2.

Intermedios

25 Un aspecto adicional de la invención es un nuevo compuesto intermedio que es útil en la síntesis del compuesto según la invención.

De este modo, la invención incluye un compuesto de la Fórmula III

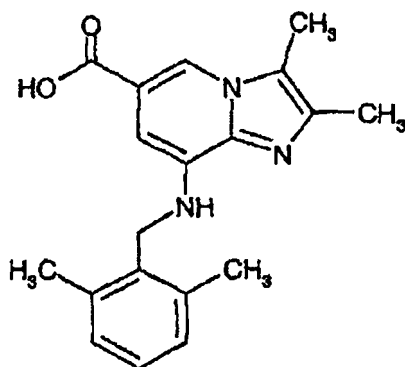


Ejemplos

45 1. Preparación del compuesto de la invención

Ejemplo 1

50 Síntesis del ácido 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico



Se añadió 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de isopropilo (100 g, 0,274 moles) a metanol (900 ml) y agua (100 ml).

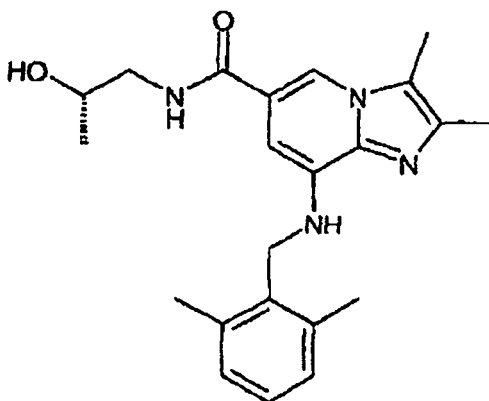
ES 2 300 796 T3

Se añadió hidróxido de sodio (45 g, 1,13 moles), y la mezcla se puso a reflujo durante 2 h. Se evaporó alrededor de la mitad del disolvente, y el producto precipitó añadiendo ácido acético (100 ml) y agua (1000 ml). La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El producto se separó por filtración, y se lavó con agua y acetona. Se obtuvieron 88 g (99%) del compuesto de la invención.

RMN ¹H (DMSO, 400 MHz) δ 2,22 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 4,36 (d, 2H), 5,03 (t, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,04-7,15 (m, 3H), 8,05 (s, 1H).

Ejemplo 2

8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

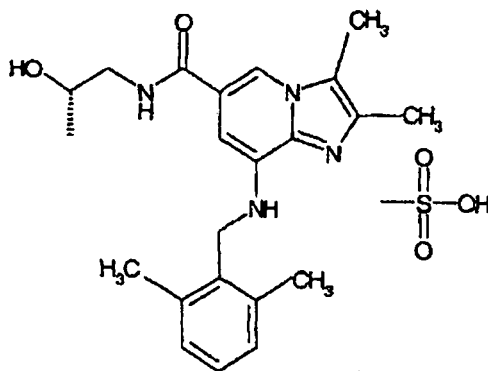


Se añadieron ácido 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxílico (30 g, 0,0928 moles) y 30 g de diisopropiletilamina (30 g, 0,233 moles) a dimetilformamida (DMF) (250 ml). Se añadió tetrafluoroborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) (36 g, 0,112 moles). La mezcla se agitó durante 15 min. a temperatura ambiente. Se añadió (S)-1-amino-2-propanol (8,4 g, 0,112 moles), y la agitación se continuó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 70°C. El producto precipitó añadiendo lentamente más agua (200 ml). La mezcla se agitó entonces durante 5 h a 65-70°C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el producto se separó por filtración y se lavó con disolución al 40% de metanol. Se obtuvieron 33,7 g del compuesto de la invención.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 1,20 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,35 (s, 6H), 3,12-3,21 (m, 1H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,96-4,06 (m, 1H), 4,29 (d, 2H), 5,00 (t, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,02-7,15 (m, 3H), 7,71 (s, 1H).

Ejemplo 3

Sal de mesilato de la 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida



ES 2 300 796 T3

Se disolvió 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (29,0 g, 0,0762 moles) en isopropanol a reflujo (280 ml). Se añadió a la disolución ácido metanosulfónico (7,4 g, 0,0770 moles), disuelto en isopropanol (20 ml). Cuando se enfrió, precipitó una sustancia cristalina. La mezcla se dejó toda la noche a temperatura ambiente. El producto se separó por filtración y se lavó con isopropanol. Se obtuvieron 29,9 g del compuesto de la invención como sal de mesilato.

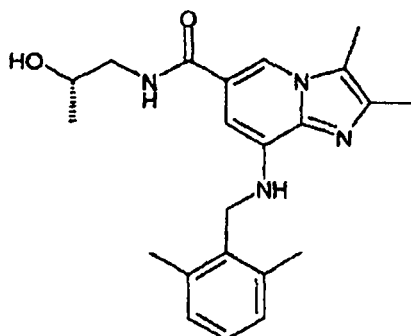
RMN ¹H (DMSO, 500 MHz) δ 1,10 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,21-3,33 (m, 2H), 3,82-3,85 (m, 1H), 4,42 (d, 2H), 6,16 (s, 1H), 7,13-7,21 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 8,42 (s, 1H) 8,79 (t, 1H) 13,68 (bs, 1H).

10

Ejemplo 4

8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida

15



20

25

30

Una mezcla de 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de isopropilo (5 g, 13 mmoles) y (S)-1-amino-2-propanol (3,8 g, 50 mmoles) en metanol (10 ml) y tolueno (10 ml) se calentó hasta 40-45°C. Se añadió metóxido de potasio (0,57 g, 2,6 mmoles) como una disolución en metanol (32% p/p). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (67-68°C) y se mantuvo a esta temperatura hasta la conversión deseada (2-4 h), comprobada con HPLC.

35

Después de enfriar y cargar agua (15 ml), el producto precipitó. El producto se separó por filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. Se obtuvieron 4,1 g (80%) del compuesto de la invención como un sólido blanco.

40

Ensayos biológicos

Los ensayos biológicos del compuesto según la invención se han realizado como se describe más abajo. Los ensayos también se han realizado con 8-[(2,6-dimetilbencil)-amino]-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida como compuesto de referencia. La 8-[(2,6-dimetilbencil)-amino]-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida se describe específicamente en el documento WO 99/55706.

45

1. Experimentos *in vitro*

50

Inhibición de la secreción de ácido en glándulas gástricas de conejo aisladas

Se midió *in vitro* el efecto inhibitor sobre la secreción de ácido en glándulas gástricas de conejo aisladas, según se describe por Berglindh *et al.* (1976) Acta Physiol. Scand. 97, 401-414.

55

Se determinó que el valor inhibitor, IC₅₀, para el compuesto de la invención, es 0,26 μmoles/l. La IC₅₀ para 8-[(2,6-dimetilbencil)-amino]-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida es 0,28 μmoles/l.

Determinación de la actividad de H⁺,K⁺-ATPasa

60

Se incubaron vesículas de membrana (2,5 a 5 μg) durante 15 min. a +37°C en tampón Pipes/Tris 18 mM de pH 7,4, que contiene MgCl₂ 2 mM, KCl 10 mM y ATP 2 mM. Se estimó la actividad de ATPasa como liberación de fosfato inorgánico a partir de ATP, como se describe por LeBel *et al.* (1978) Anal. Biochem. 85: 86-89.

65

El valor inhibitor medido, IC₅₀, del compuesto de la invención, es 0,69 μmoles/l.

El valor medido de IC₅₀ de 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida es 0,75 μmoles/l.

ES 2 300 796 T3

2. Experimentos *in vivo*

Efecto inhibitor sobre la secreción de ácido en ratas hembra

5 Se usaron ratas hembra de la raza Sprague-Dawley. Se equipan éstas con fístulas canuladas en el estómago (luz) y la parte superior del duodeno, para la recogida de las secreciones gástricas y la administración de las sustancias de ensayo, respectivamente. Se deja un periodo de recuperación de 14 días después de la cirugía antes de comenzar los ensayos.

10 Antes de los ensayos de secreción, los animales son privados de alimento, pero no de agua, durante 20 h. El estómago se lava repetidamente a través de la cánula gástrica con agua del grifo (+37°C), y se administran subcutáneamente 6 ml de Ringer glucosado. Se estimula la secreción de ácido con infusión durante 2,5 a 4 h (1,2 ml/h, subcutáneamente) de pentagastrina y carbacol (20 y 110 nmoles/kg·h, respectivamente), durante cuyo tiempo las secreciones gástricas se recogen en fracciones de 30 min. Se administran la sustancia de ensayo o el vehículo, a 60 min. después del comienzo de la estimulación (dosificación intravenosa e intraduodenal, 1 ml/kg) o 2 h antes del comienzo de la estimulación (dosificación oral, 5 ml/kg, cánula gástrica cerrada). El intervalo de tiempo entre la dosificación y la estimulación puede aumentarse con objeto de estudiar la duración de la acción. Las muestras de jugo gástrico se valoran hasta pH 7,0 con NaOH, 0,1M, y se calcula la producción de ácido como el producto del volumen del reactivo de valoración y la concentración.

20 Otros cálculos se basan en respuestas medias de grupo para 4-6 ratas. En el caso de administración durante la estimulación, la producción de ácido durante los periodos posteriores a la administración de la sustancia de ensayo o del vehículo se expresa como respuestas fraccionadas, ajustando la producción de ácido en el periodo de 30 minutos anterior a la administración a 1,0. El porcentaje de inhibición se calcula a partir de las respuestas fraccionadas provocadas por el compuesto de ensayo y el vehículo. En el caso de la administración antes de la estimulación, el porcentaje de inhibición se calcula directamente a partir de la producción de ácido registrada después del compuesto de ensayo y del vehículo.

Biodisponibilidad en la rata

30 Se utilizan ratas adultas de la raza Sprague-Dawley. Uno a tres días antes de los experimentos todas las ratas se preparan por canulación de la arteria carótida izquierda, bajo anestesia. Las ratas utilizadas para los experimentos intravenosos se canulan también en la vena yugular (Popovic (1960) J. Appl. Physiol. 15, 727-728). Las cánulas se exteriorizan en la nuca.

Se extraen repetidas veces muestras de sangre (0,1-0,4 g) de la arteria carótida a intervalos de hasta 5,5 horas después de la dosis administrada. Las muestras se congelan hasta el análisis del compuesto de ensayo.

40 La biodisponibilidad se valora calculando el cociente entre el área bajo la curva de concentración sangre/plasma (AUC) después de (i) la administración intraduodenal (i.d.) u oral (p.o.), y (ii) la administración intravenosa (i.v.) de la rata o del perro, respectivamente.

45 El área bajo la curva de concentración en sangre frente al tiempo, AUC, se determina por la regla logarítmica/lineal del trapecio, y se extrapola hasta el infinito dividiendo la última concentración en sangre determinada entre la constante de velocidad de eliminación en la fase terminal. La biodisponibilidad sistémica (F%) después de la administración intraduodenal u oral se calcula como $F(\%) = (AUC(p.o. \text{ o } i.d.) / AUC(i.v.)) \times 100$.

Inhibición de la secreción de ácido gástrico y biodisponibilidad en el perro consciente

50 Se utilizan perros recuperadores de Labrador o perros Harrier de cualquiera sexo. Los perros se equipan con una fístula duodenal para la administración de compuestos de ensayo o de vehículo, y con una fístula gástrica canulada o una bolsa de Heidenhaim para la recogida de la secreción gástrica.

55 Antes de los ensayos de secreción, los animales se mantienen en ayunas durante alrededor de 18 h, pero se permite agua discrecionalmente. Se estimula la secreción de ácido gástrico durante un periodo de 6,5 h, por infusión de dihidrocloruro de histamina (12 ml/h) a una dosis que produce alrededor de 80% de la respuesta máxima individual de secreción, y se recoge el jugo gástrico en fracciones consecutivas de 30 min. Se administra por vía oral, i.d. o 60 i.v. la sustancia de ensayo o el vehículo, 1 ó 1,5 h después del comienzo de la infusión de histamina, en un volumen de 0,5 ml/kg de peso corporal. En el caso de la administración oral, debe subrayarse que el compuesto de ensayo se administra al estómago secretor principal de ácido del perro con bolsa de Heidenham.

65 La acidez de las muestras de jugo gástrico se determina por valoración hasta pH 7,0, y se calcula la producción de ácido. La producción de ácido en los periodos de recogida después de la administración de la sustancia de ensayo o del vehículo se expresa como respuestas fraccionadas, ajustando a 1,0 la producción de ácido en la fracción que precede a la administración. El porcentaje de inhibición se calcula a partir de las respuestas fraccionarias provocadas por el compuesto de ensayo y el vehículo.

ES 2 300 796 T3

Se toman muestras de sangre, para el análisis de la concentración de compuesto de ensayo en plasma, a intervalos de hasta 4 h después de la dosificación. Se separa el plasma y se congela dentro del periodo de 30 min. después de la recogida, y se analiza posteriormente. La biodisponibilidad sistémica (F%) después de la administración oral o i.d. se calcula como se describe anteriormente en el modelo de rata.

Se determinó el efecto sobre la secreción de ácido, estimulada por histamina, del perro con la bolsa de Heidenhain, al que se han administrado 0,25 $\mu\text{moles/l}$ del compuesto de la invención; el porcentaje medio de la inhibición, después de 1-3 horas (media, n=2), es 91 %. La biodisponibilidad de 8-[2,6-dimetilbencilamino]-N-(2-hidroxietil)-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida (0,25 $\mu\text{moles/l}$) fue 61%.

Solubilidad en fluido intestinal estimulado en estado de ayunas (FaSSIF)

El método describe un procedimiento para medir la solubilidad del material sólido en FaSSIF (fluido intestinal estimulado en estado de ayunas). La disolución de FaSSIF es un tampón de fosfato isotónico, en el que el pH se ajusta hasta 6,5 para reflejar el pH en el yeyuno. Se añade ácido taurocólico y lecitina hasta una concentración de 3 mmol/l y 0,75 mmol/l, respectivamente.

Se añade 1 mg de material sólido, es decir, del compuesto de la invención, a 1 ml de disolución de FaSSIF, y se equilibra a 37°C. Se extraen muestras después de 1 y 24 horas. Las muestras se transfieren a tubos Eppendorf, y se hacen girar a 10000G y 37°C durante 10 minutos. Se retira un volumen adecuado del sobrenadante, y se diluye hasta una concentración adecuada. Las concentraciones de los compuestos en las muestras se analizan con LC/UV/MS.

La solubilidad del compuesto de la invención, medida después de 24 horas, fue 48 $\mu\text{moles/l}$, y la solubilidad del compuesto de la invención como sal de mesilato, medida después de 24 horas, fue 218 $\mu\text{moles/l}$.

REIVINDICACIONES

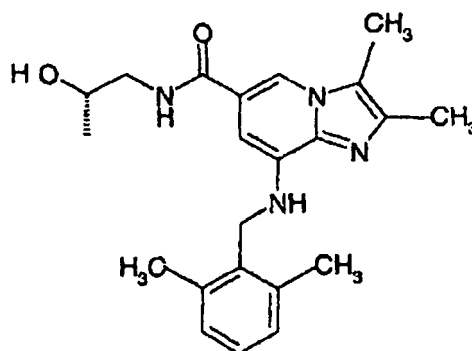
1. Un compuesto de fórmula I

5

10

15

20



I

o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto según la reivindicación 1, que es la sal de mesilato de la 8-[(2,6-dimetilbencil)amino]-N-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2,3-dimetilimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxamida.

25

3. Un procedimiento para la preparación de un compuesto según las reivindicaciones 1 ó 2, que comprende las etapas de

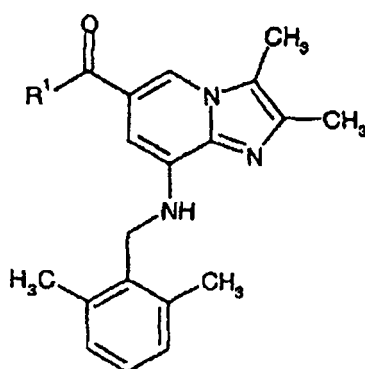
a) tratar un compuesto de Fórmula II

30

35

40

45



II

en la que R¹ representa un grupo alcoxi de C₁-C₆ o -NH₂,

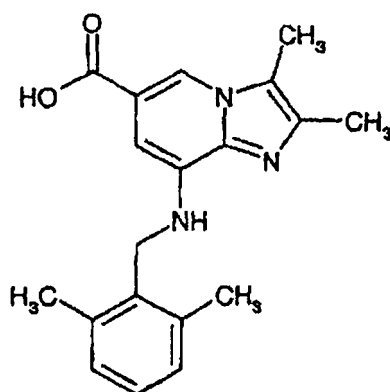
en presencia de un ácido o base acuoso, en condiciones estándares, hasta un compuesto de Fórmula III

50

55

60

65

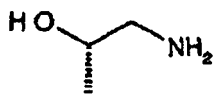


III

ES 2 300 796 T3

b) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula III con un compuesto de Fórmula IV

5



IV

10

en presencia de un reactivo de acoplamiento en un disolvente inerte en condiciones estándar, para dar un compuesto de Fórmula I.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, para uso en terapia.

15

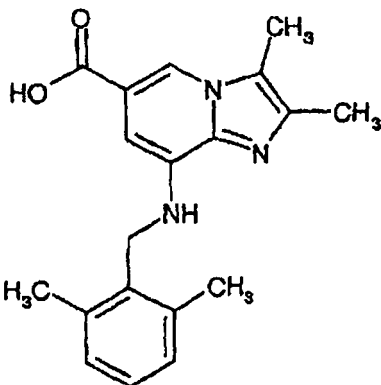
5. Una formulación farmacéutica que contiene un compuesto según según la reivindicación 1 ó 2, como ingrediente activo, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

6. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento e inhibición de enfermedades relacionadas con ácido gástrico, enfermedades inflamatorias gastrointestinales, GERD sintomática, esofagitis erosiva, enfermedad de tipo úlcera péptica, acidez gástrica, regurgitación, enfermedades de reflujo ácido, o náusea.

7. Un compuesto de Fórmula III

25



III

40

45

50

55

60

65