



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 320**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01940316 .1**
86 Fecha de presentación : **10.04.2001**
87 Número de publicación de la solicitud: **1272490**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.01.2003**

54 Título: **Sal sódica de un derivado azo de ácido 5-aminosalicílico.**

30 Prioridad: **10.04.2000 ES 200000996**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **Palau Pharma, S.A.**
Avda. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-Solità i Plegamans, ES

72 Inventor/es: **Carceller, Elena;**
Salas, Jorge;
Escamilla, José, Ignacio;
Ramis, Joaquim y
Forn, Javier

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 291 320 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

Sal sódica de un derivado azo del ácido 5-aminosalicílico.

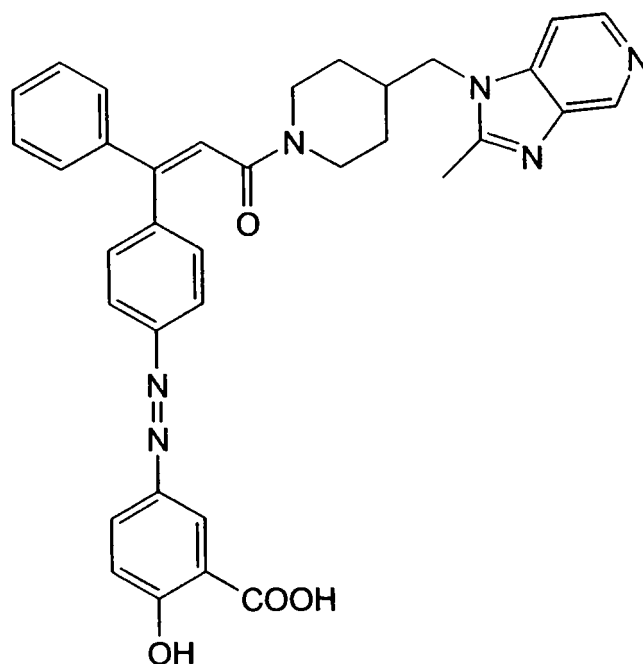
5 Sector de la técnica al que se refiere la invención

La presente invención se refiere a una nueva sal de un derivado azo del ácido 5-aminosalicílico, y más en particular a la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico. La presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que la contienen, a un procedimiento para su preparación y a su uso para la fabricación de medicamentos útiles para el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Estado de la técnica

15 La enfermedad inflamatoria intestinal es una enfermedad inflamatoria crónica del intestino cuya etiología todavía se desconoce. Las formas más prevalentes de esta enfermedad son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

La solicitud de patente WO 97/09329 describe una serie de derivados azo del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) que son útiles para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Estos compuestos combinan en la misma molécula el 5-ASA y un compuesto que tiene actividad antagonista del PAF a través de un enlace azo, y están diseñados para ser metabolizados en el colon por las bacterias intestinales de manera similar a la descrita para el compuesto de referencia sulfasalazina, para liberar 5-ASA y el antagonista del PAF. Uno de los compuestos que se describe en esta solicitud de patente es el ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico, conocido en la literatura como UR-12746 y cuya fórmula se muestra a continuación:

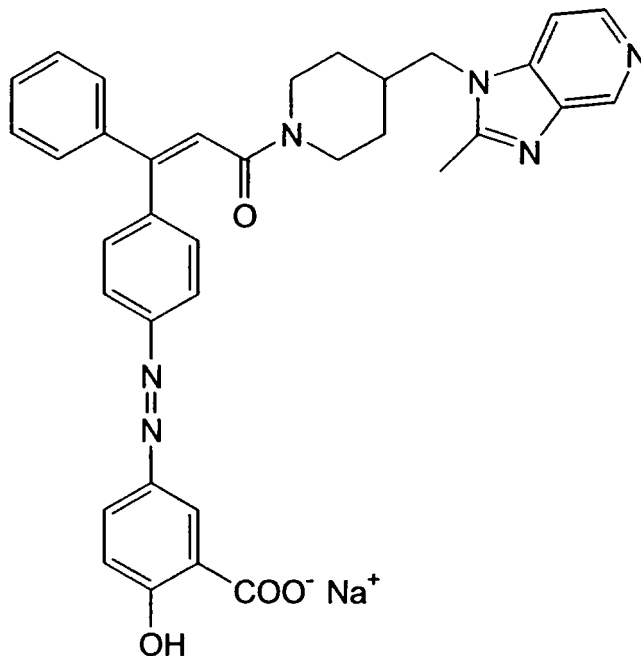


UR-12746

Los autores de la presente invención han encontrado que los niveles de azorreducción que se observan con este compuesto son bajos cuando se llevan a cabo estudios sobre la metabolización de este enlace azo. Puesto que este tipo de compuestos están diseñados precisamente para ser metabolizados y liberar en el colon 5-ASA y el antagonista del PAF, los cuales son las moléculas activas, se presenta el problema de encontrar compuestos que se metabolicen en mayor grado en el colon. Este problema se resuelve con la nueva sal que es el objeto de la presente invención.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico de fórmula I:



I

Se ha encontrado que la sal sódica de la invención (es decir, la sal sódica del UR-12746) puede existir en diferentes formas, en particular en forma amorfa o no cristalina y en forma cristalina. Se ha encontrado además que la sal sódica de la invención existe en dos formas cristalinas diferentes, que se designan polimorfo I y polimorfo II, en función de las condiciones de preparación, como se explica con mayor detalle a continuación. La presente invención se refiere a la sal sódica del UR-12746 en cualquiera de sus formas.

La presente invención también se refiere a un proceso para la preparación de la sal sódica de fórmula I.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de la sal sódica de fórmula I y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere al uso de la sal sódica de fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal. A lo largo de la presente descripción, el término "enfermedad inflamatoria intestinal" debe entenderse en el sentido de que comprende la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn así como cualquier otra forma de enfermedad inflamatoria intestinal.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra un espectro infrarrojo representativo de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico en forma amorfa.

La figura 2 muestra un difractograma de rayos X en polvo representativo de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico en forma amorfa.

La figura 3 muestra un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (Differential Scanning Calorimetry, DSC) representativo del polimorfo I de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico.

La figura 4 muestra un espectro infrarrojo representativo del polimorfo I de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico.

La figura 5 muestra un difractograma de rayos X en polvo representativo del polimorfo I de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico.

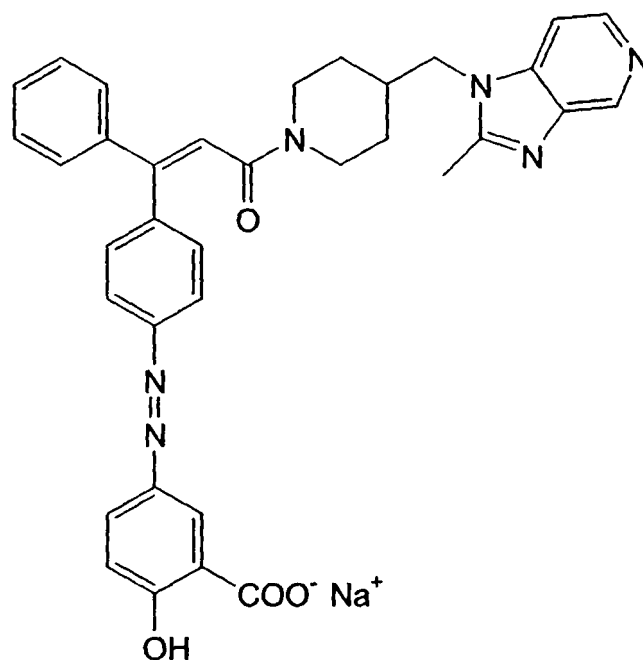
La figura 6 muestra un espectro infrarrojo representativo del polimorfo II de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico.

La figura 7 muestra un difractograma de rayos X en polvo representativo del polimorfo II de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico.

La figura 8 muestra un diagrama de calorimetría diferencial de barrido (DSC) representativo del polimorfo II de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico.

Descripción de la invención

Según se ha mencionado anteriormente, la presente invención se refiere a la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico, de fórmula I:



I

A lo largo de la presente descripción nos referiremos a la nueva sal sódica que es el objeto de la invención como la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico, la sal sódica de la fórmula I ó la sal sódica del UR-12746, sin distinción.

Sorprendentemente los autores de la presente invención han descubierto que la sal sódica de la fórmula I se metaboliza en el colon en mucho mayor grado que el correspondiente compuesto ácido descrito en el estado de la técnica, es decir, el UR-12746. Por consiguiente, la nueva sal que es el objeto de la invención es un compuesto más adecuado para la fabricación de medicamentos para el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Según se ha mencionado anteriormente, se ha encontrado que la sal sódica de la invención puede existir en forma amorfa o no cristalina y en forma cristalina, en función de las condiciones de obtención, según se describe con más detalle a continuación. La presente invención se refiere a la sal sódica del UR-12746 en cualquiera de sus formas.

En una realización de la invención, la sal sódica de fórmula I se proporciona en forma amorfa.

ES 2 291 320 T3

En otra realización de la invención, la sal sódica de fórmula I se proporciona en forma cristalina.

En otra realización, la invención proporciona el polimorfo I de la sal sódica de fórmula I, que exhibe un difractograma de rayos X en polvo, obtenido a $\lambda = 1.542 \text{ \AA}$ y usando una fuente de radiación de $\text{Cu K}\alpha$, que comprende picos a un ángulo 2θ de 6.04, 6.38, 8.01, 8.54, 11.73, 13.18, 13.65, 14.55, 14.97, 16.08, 16.90, 17.23, 19.10, 19.53, 20.15, 21.12, 21.86, 22.48, 23.71 y $24.23^\circ \pm 0.2^\circ$.

En otra realización, el polimorfo I de la sal sódica de fórmula I tiene un difractograma de rayos X en polvo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 5.

En otra realización, el polimorfo I de la sal sódica de fórmula I tiene un espectro infrarrojo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 4.

En otra realización, el polimorfo I de la sal sódica de fórmula I tiene un difractograma de rayos X en polvo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 5 y un espectro infrarrojo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 4.

En otra realización, la invención proporciona el polimorfo II de la sal sódica de fórmula I, que exhibe un difractograma de rayos X en polvo, obtenido a $\lambda = 1.542 \text{ \AA}$ y usando una fuente de radiación de $\text{Cu K}\alpha$, que comprende picos a un ángulo 2θ de 6.07, 8.30, 8.82, 11.71, 12.52, 13.24, 15.72, 17.77, 18.96, 19.67, 20.33, 20.84, 21.39, 21.71, 22.77, 22.97, 23.50, 23.95 y $29.50^\circ \pm 0.2^\circ$.

En otra realización, el polimorfo II de la sal sódica de fórmula I tiene un difractograma de rayos X en polvo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 7.

En otra realización, el polimorfo II de la sal sódica de fórmula I tiene un espectro infrarrojo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 6.

En otra realización, el polimorfo II de la sal sódica de fórmula I tiene un difractograma de rayos X en polvo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 7 y un espectro infrarrojo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 6.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende la sal sódica de fórmula I en cualquiera de sus formas y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización preferida, la composición farmacéutica está adaptada para la administración oral.

La presente invención proporciona además el uso de la sal sódica de fórmula I en cualquiera de sus formas para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

La presente invención también se refiere al uso de la sal sódica de fórmula I en cualquiera de sus formas para el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

La presente invención se refiere además a la sal sódica de fórmula I en cualquiera de sus formas para el uso en terapia, y en particular para el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

La presente invención se refiere además a un método de tratamiento o prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, en un mamífero que lo requiera, en particular un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de la sal sódica de fórmula I en cualquiera de sus formas.

La sal sódica de fórmula I se puede obtener mediante cualquier procedimiento convencional para la preparación de sales. Por ejemplo, se puede preparar a partir de ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico mediante el tratamiento con un equivalente de hidróxido sódico en un disolvente adecuado. Como ejemplos de disolventes adecuados podemos mencionar etanol y metanol.

La sal sódica de fórmula I se obtiene como un sólido amorfo a partir de una solución de la sal sódica del UR-12746, ya sea por evaporación del disolvente o por precipitación, por ejemplo, mediante la adición sobre un segundo disolvente más apolar, según se explica con más detalle en el ejemplo 1.

La sal sódica de fórmula I se obtiene en forma cristalina mediante la cristalización de una solución de la sal sódica del UR-12746 en un disolvente o disolventes adecuado(s). En función de las condiciones en las que se lleve a cabo la cristalización, la sal sódica de fórmula I se obtiene como polimorfo I o polimorfo II.

ES 2 291 320 T3

La solución de partida de la sal sódica del UR-12746 para llevar a cabo la cristalización se puede obtener ya sea mediante el tratamiento del UR-12746 con hidróxido sódico, como se mencionó anteriormente, o se puede preparar a partir de sal sódica del UR-12746 obtenida previamente.

5 Para obtener el polimorfo I, la cristalización preferiblemente se lleva a cabo usando etanol como disolvente. Hemos encontrado que el producto cristaliza bien a partir de una solución en etanol a una temperatura de cristalización en el rango de 20-70°C. Preferiblemente la solución contiene una concentración de sal sódica del UR-12746 (expresada como ml de disolvente/g de UR-12746 usado como material de partida) en el rango de 1.9-6.0 ml/g, y debe contener la cantidad de agua más baja posible, en todo caso inferior a 4% p/p. La preparación del polimorfo I de la sal sódica de UR-12746 se explica con mayor detalle en el ejemplo 2.

15 El polimorfo II se obtiene preferiblemente a partir de mezclas de etanol o metanol con un segundo disolvente más apolar, tal como acetato de etilo, acetonitrilo o heptano, y opcionalmente en presencia de una pequeña cantidad de agua. Por ejemplo, hemos encontrado que el polimorfo II cristaliza bien en una mezcla de etanol- acetato de etilo-agua. Preferiblemente la solución contiene una concentración de sal sódica del UR-12746 (expresada como ml de disolvente/g de material de partida [es decir, UR-12746 o sal sódica del UR-12746] expresado como g de UR-12746) de 2.8-6.6 ml de etanol/g, 5.4-15 ml de acetato de etilo/g y 0.13-0.33 ml de agua/g, y la cristalización se lleva a cabo a una temperatura en el rango entre 25 y 70°C. La preparación del polimorfo II de la sal sódica del UR-12746 se explica con mayor detalle en los ejemplos 3 y 4.

20 Como será obvio para los expertos en la materia, la cristalización se puede estimular, si se desea, mediante la siembra de la solución con núcleos de cristalización puros previamente obtenidos de la forma cristalina que se desea obtener.

25 El polimorfo I y el polimorfo II exhiben difractogramas de rayos X en polvo y espectros infrarrojos significativamente diferentes y, por lo tanto, se pueden distinguir usando cualquiera de estas dos técnicas. Difractogramas de rayos X en polvo representativos del polimorfo I y del polimorfo II se muestran en las figuras 5 y 7, respectivamente, en tanto que espectros infrarrojos representativos se muestran en las figuras 4 y 6.

30 La región de los difractogramas de rayos X en polvo que es más útil para distinguir el polimorfo I y polimorfo II es la región que ocurre entre los 16.5° y 18° (ángulo 2θ). El polimorfo I exhibe un fuerte pico a 16.90°, el cual no se encuentra presente en el polimorfo II, en tanto que este último exhibe un fuerte pico a 17.77°, el cual no se encuentra presente en el polimorfo I.

35 En el caso de que se use la espectroscopía infrarroja para distinguir los dos polimorfos, las regiones del espectro que son más útiles para distinguir los dos polimorfos se encuentran entre 800 y 900 cm^{-1} y entre 550 y 650 cm^{-1} .

40 En cambio, el DSC no es un método adecuado para distinguir los dos polimorfos debido a que exhiben puntos de fusión muy similares.

45 Como será obvio para los expertos en la materia, los valores del ángulo 2θ en los difractogramas de rayos X en polvo así como también la intensidad relativa de los picos puede variar en función del instrumento concreto que se use, así como también en función de la preparación de la muestra. Por este motivo, los valores 2θ mencionados para describir los polimorfos I y II no se deben considerar como valores absolutos, sino que pueden variar en $\pm 0.2^\circ$.

50 La sal sódica del UR-12746 que es el objeto de la presente invención es útil, como se mencionó anteriormente, para el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal en mamíferos, incluido el ser humano. El compuesto de la presente invención se administra preferiblemente por vía oral, aunque también se puede adaptar a otros modos de administración, particularmente la administración rectal.

55 La presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la presente invención y uno o más excipientes u otros agentes auxiliares en caso necesario. Dichas composiciones pueden ser análogas a aquellas que se describen para el UR-12746 en la solicitud de patente WO 97/09329, la cual se incorpora aquí por referencia, y se pueden preparar siguiendo técnicas estándar de formulación farmacéutica.

60 Las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, polvos dispersables, granulados y cápsulas. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con al menos un diluyente inerte como lactosa, almidón, manitol o fosfato de calcio; agentes aglutinantes como, por ejemplo, almidón de maíz, gelatina, celulosa microcristalina o polivinilpirrolidona; y agentes lubricantes como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos se pueden recubrir mediante métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Las formulaciones para el uso oral incluyen también cápsulas de material absorbible, tal como gelatina, que contienen el ingrediente activo con o sin la adición de diluyentes sólidos inertes u otros excipientes.

65 Las composiciones orales también se pueden presentar como polvos dispersables y granulados adecuados para la preparación de una suspensión mediante la adición de agua u otro vehículo adecuado. Estas preparaciones comprenden el ingrediente activo y excipientes tales como agentes dispersantes o humectantes, agentes suspensantes, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolido-

ES 2 291 320 T3

na, goma de tragacanto, goma de xantano, goma arábica, y conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de metilo o propilo. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

5 Las composiciones líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tales como agua destilada, etanol, sorbitol, glicerol o propilenglicol. Estas composiciones también pueden comprender aditivos convencionales, tales como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

10 El compuesto de la invención también se puede administrar por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios o enemas, que incluyen soluciones acuosas o oleosas así como también suspensiones y emulsiones. Estas composiciones se preparan usando procedimientos estándar, bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, los supositorios se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con una base de supositorios convencional, tal como manteca de cacao u otros glicéridos.

15 La dosificación y frecuencia de la dosis puede variar en función de diversos factores, entre los que se incluyen los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente. En general, el compuesto de la invención se puede administrar por vía oral o rectal a pacientes humanos a una dosis diaria de aproximadamente 500 a aproximadamente 10000 mg para un adulto, la cual se puede administrar ya sea como dosis única o como dosis divididas. Sin embargo, en casos especiales y a la discreción del médico en funciones es posible que se requieran dosis fuera de este margen.

Los siguientes ejemplos ilustran, pero no limitan, el ámbito de la presente invención.

25 Los instrumentos que se han usado son:

- los espectros infrarrojos se registraron en pastilla de KBr utilizando un espectrofotómetro Perkin Elmer 983 (ejemplos 1 y 2) o Bomen MB-100 (ejemplo 3);

30 - los espectros de DSC se registraron utilizando un aparato Mettler TA-3000 y un DSC-20 acoplado a un sistema informático equipado con el programa Mettler Toledo STAR^c System;

35 - los difractogramas de rayos X en polvo se registraron mediante un difractómetro automático de polvo automatizado Philips Xpert-MPD y utilizando una fuente de radiación de Cu K α ($\lambda = 1.542 \text{ \AA}$).

Ejemplo 1

40 *Preparación de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico en forma amorfa*

107 mg de NaOH se disolvieron en 67 ml de metanol en ebullición. Se adicionaron 1.7 g de ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico (obtenido de acuerdo al método que se describe en la solicitud de patente WO 97/09329), y la mezcla se siguió calentando durante 10 minutos. La mezcla se filtró cuando aún estaba caliente, se concentró a un volumen de 5 ml, y la solución resultante se adicionó gota a gota sobre acetato de etilo (30 ml) a la temperatura ambiente y con agitación, para proporcionar un sólido amarillo fino. Este sólido se filtró y secó al vacío a 70°C para obtener 1.5 g de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico en forma amorfa.

50 El producto obtenido exhibe un diagrama de DSC plano que es característico de los productos amorfos, con una pequeña absorción de calor a aproximadamente 260°C. Un espectro infrarrojo representativo de este producto se muestra en la figura 1. Mediante la difracción de rayos X en polvo se comprobó que el compuesto es amorfo; su difractograma correspondiente se muestra en la figura 2.

Ejemplo 2

60 *Preparación del polimorfo I de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico*

65 A una suspensión de 100.0 g de ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]-azo]benzoico (valoración 93.3%) en 1.5 l de etanol absoluto, se adicionaron 6.58 g de hidróxido sódico y la mezcla se agitó a 60-65°C hasta su disolución. La solución resultante se filtró y concentró mediante destilación al vacío hasta un volumen de 200-300 ml. Esta solución concentrada se agitó durante aproximadamente 4 horas a 55-65°C, con lo que se produjo una precipitación abundante. Se detuvo la calefacción y la mezcla se siguió agitando a la temperatura ambiente (18-22°C) durante aproximadamente 16-20 horas. El producto se

ES 2 291 320 T3

centrifugó, se lavó en la centrífuga con etanol absoluto (2 x 10 ml) y se secó al vacío a 80°C. Se obtuvieron 85-87 g del polimorfo I de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico.

5 Un diagrama DSC representativo del polimorfo I se muestra en la figura 3. El producto exhibe un pico de fusión DSC usualmente en el rango de 263-267°C. Un espectro infrarrojo representativo del polimorfo I se muestra en la figura 4. Un difractograma de rayos X en polvo representativo del polimorfo I se muestra en la figura 5. En la Tabla 1 se muestran en forma numérica los valores de ángulo 2θ (en grados), espaciado "d" (en Angstroms) y la intensidad relativa (%) de este difractograma de rayos X para los picos que tienen una intensidad relativa igual o superior a 10%.

TABLA 1

Angulo 2θ (°)	d (Å)	Intensidad relativa (%)
6.035	14.645	74
6.375	13.865	36
8.010	11.038	15
8.535	10.360	18
11.725	7.548	16
13.180	6.718	22
13.650	6.487	17
14.545	6.090	19
14.970	5.918	15
16.080	5.512	26
16.895	5.248	100
17.225	5.148	35
17.580	5.045	11
18.200	4.874	14
18.445	4.810	15
19.095	4.648	71
19.530	4.545	46
20.145	4.408	39
21.115	4.208	61
21.430	4.146	37

ES 2 291 320 T3

21.565	4.121	41
21.855	4.067	40
22.480	3.955	40
23.710	3.753	32
24.060	3.699	44
24.230	3.673	41
25.140	3.542	18
25.535	3.488	17
26.065	3.419	12
27.400	3.255	16
27.905	3.197	10
28.330	3.150	16
30.815	2.902	14
32.880	2.724	11

Ejemplo 3

Preparación del polimorfo II de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico a partir del polimorfo I de la sal sódica del UR-12746

Se disolvieron 41 g del polimorfo I de la sal sódica del UR-12746 en 160 ml de etanol absoluto y 11 ml de agua a 60-65°C. A esta solución se le adicionaron lentamente 500 ml de acetato de etilo, manteniendo la temperatura a 65-70°C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente a lo largo de 2 horas, con lo cual el producto cristalizó, y se siguió enfriando en un baño de hielo durante 2 horas más. El producto se centrifugó y se secó al vacío a 80°C, proporcionando 30 g del polimorfo II.

Un diagrama DSC representativo del polimorfo II se muestra en la figura 8. El producto exhibe un pico de fusión DSC usualmente en el rango de 264-275°C. Un espectro infrarrojo representativo del polimorfo II se muestra en la figura 6. Un difractograma de rayos X en polvo representativo del polimorfo II se muestra en la figura 7. Los valores de ángulo 2θ (en grados), espaciado "d" (en Angstroms) y la intensidad relativa (%) de este difractograma de rayos X se muestran en la tabla 2 en forma numérica para los picos que tienen una intensidad relativa igual o superior a 10%.

ES 2 291 320 T3

TABLA 2

Angulo 2θ (°)	d (Å)	Intensidad relativa (%)
6.065	14.573	27
8.295	10.659	23
8.820	10.026	28
11.710	7.557	63
12.520	7.070	29
13.235	6.690	55
13.400	6.608	34
13.695	6.466	15
15.155	5.846	11
15.715	5.639	86
17.165	5.166	15
17.770	4.991	51
18.955	4.682	100
19.670	4.513	23
20.330	4.368	92
20.835	4.264	43
21.390	4.154	54
21.710	4.094	46
22.080	4.026	29
22.770	3.905	41
22.965	3.873	39
23.495	3.787	50
23.950	3.716	59
24.270	3.667	19
25.060	3.553	31

ES 2 291 320 T3

25.605	3.479	21
26.230	3.398	24
26.640	3.346	25
27.135	3.286	27
27.960	3.191	13
28.495	3.132	12
28.960	3.083	23
29.500	3.028	31
29.895	2.989	13
30.480	2.933	14
31.725	2.821	12
32.220	2.778	13
33.400	2.683	11
40.720	2.216	11

Ejemplo 4

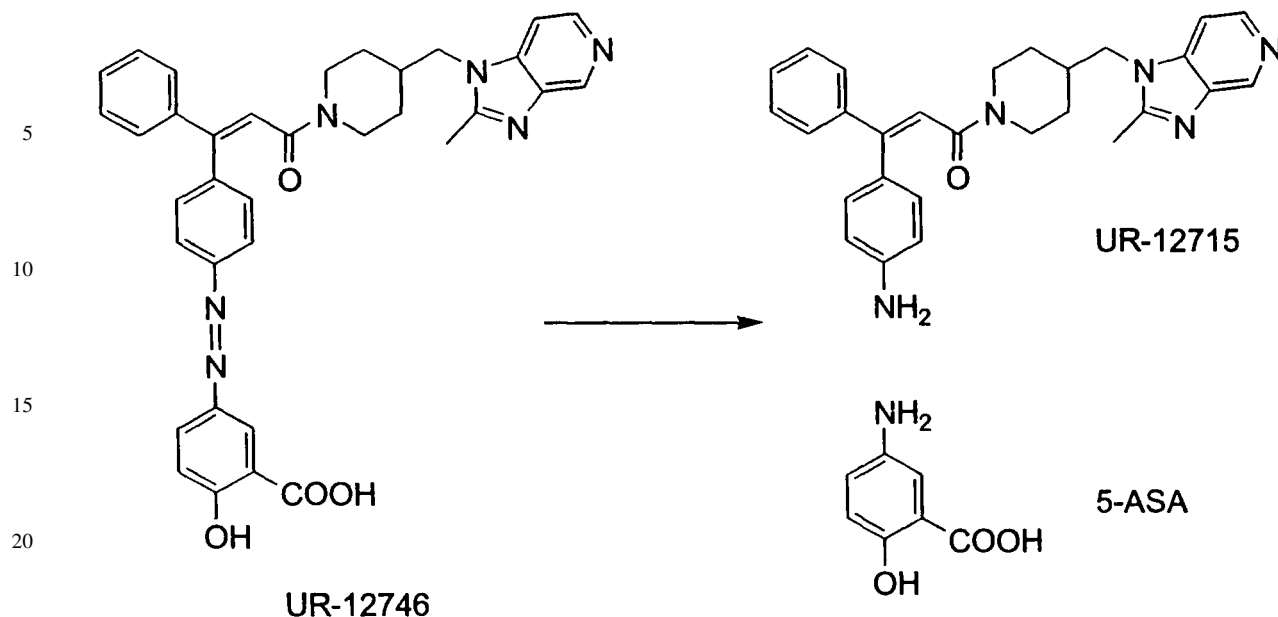
35 *Preparación del polimorfo II de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico a partir de UR-12746*

14.80 g de UR-12746 y 0.96 g de hidróxido sódico se disolvieron en 225 ml de etanol que contenía 3.15% (p/p) de agua. La mezcla se calentó a 45-50°C hasta su disolución y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío, eliminándose de la solución aproximadamente 180 ml de etanol mediante destilación. A la solución concentrada se le adicionaron 2 ml de agua, y la solución resultante se calentó a 65°C. A 60-65°C se adicionaron lentamente y en porciones 80 ml de acetato de etilo. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente a lo largo de 3 horas, con lo que cristalizó el producto. El producto obtenido se centrifugó y secó al vacío a 80°C, proporcionando 4.75 g del polimorfo II.

Ejemplo 5

50 *Estudio comparativo de la azorreducción del UR-12746 y la sal sódica del UR-12746 después de la administración oral*

Según se mencionó anteriormente, el UR-12746 es un compuesto diseñado para ser metabolizado en el colon por las bacterias intestinales para proporcionar 5-ASA y una amina con actividad antagonista del PAF, el UR-12715.



El nivel de azorreducción se ha estudiado determinando la distribución del UR-12746 y del UR-12715 en heces después de la administración oral de UR-12746 y su sal sódica en ratas y monos.

i) *Estudio en rata*

Para el estudio en ratas se usaron 6 ratas hembra Sprague-Dawley con peso entre 169 y 185 g. El UR-12746 y la sal sódica del UR-12746 (polimorfo I) se administraron por vía oral a 3 ratas cada uno como una suspensión en carboximetilcelulosa (CMC) al 0.2%, a una dosis de 50 mg/kg (100 mg de compuesto a ensayar/10 ml de CMC al 0.2%).

Las ratas se colocaron en jaulas metabólicas de manera que se pudieran recolectar por separado la orina y las heces, y se recolectaron las heces durante los períodos 0-24 h y 24-48 h. Las heces recolectadas en el mismo período se pesaron y se desmenuzaron. Se adicionó agua (2 ml de agua/g de heces) y la pasta que se obtuvo se agitó hasta homogeneidad. Luego se determinó el peso total del homogeneizado.

Una alícuota de este homogeneizado (aproximadamente 2 g) se mezcló con 4 ml de MeOH, se agitó en una Vortex y se centrifugó durante 10 minutos a 4500 rpm (3000 g). El sobrenadante se filtró a través de un filtro de 0.45 μm , y se determinaron las concentraciones del producto administrado y del metabolito presentes en la muestra mediante un método cromatográfico de HPLC con elución en gradiente y detección ultravioleta, en las condiciones que se detallan a continuación:

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 291 320 T3

Columna: Hypersil-Elite C18 5µm (4.6 x 150 mm)

Eluyente: Bomba A: acetonitrilo-metanol (25:75)

Bomba B: Tampón fosfato, 25 mM pH:7.5

0.54 g KH₂PO₄

3.74 g Na₂HPO₄ . 2H₂O en 1 litro de agua

Programa de gradiente:

Tiempo	Bomba A	Bomba B	Flujo
Inicio	30	70	1 ml/min
1 minuto	30	70	1 ml/min
26 minutos	80	20	1 ml/min
30 minutos	80	20	1 ml/min
32 minutos	30	70	1 ml/min
42 minutos	30	70	1 ml/min

Volumen de inyección: 50 µl

Detección: U.V., λ: 210 nm

Tiempos de retención: UR-12746: 24.2 min; UR-12715: 20.1 min
(aproximadamente)

El nivel de azorreducción se determinó a partir de las cantidades de producto y UR-12715 recuperado en las heces. El porcentaje relativo de las cantidades que corresponden al producto (UR-12746 ó sal sódica del UR-12746) y al metabolito (UR-12715) encontradas en las heces después de la administración oral se muestran en la tabla 3. Los resultados se indican como las medias.

TABLA 3

	UR-12746		Sal sódica de UR-12746	
	Producto	UR-12715	Producto	UR-12715
0-24 h	78.8%	21.2%	21.1%	78.9%
24-48 h	52.5%	47.5%	12.1%	87.9%
0-48 h	76.1%	23.9%	20.8%	79.2%

Se obtuvieron resultados similares cuando se usó la sal sódica del UR-12746 en forma amorfa.

ii) *Estudio en mono*

Para este estudio se usaron 6 monos *Cynomolgus*. Cada producto a ensayar se administró a tres monos, respectivamente. El UR-12746 se administró como una suspensión en CMC 0.2% a una dosis de 100 mg/kg p.o. (1000 mg de UR-12746/10 ml de CMC al 0.2%), en tanto que la sal sódica del UR-12746 (polimorfo I) se administró como cápsulas individualizadas para cada animal a una dosis de 100 mg/kg p.o.

Los monos se colocaron en jaulas metabólicas de manera que se pudieran recolectar por separado la orina y las heces, y se recolectaron las heces correspondientes a los períodos 0-24 h, 24-48 h y 48-72 h.

ES 2 291 320 T3

El tratamiento de las heces y la determinación de la cantidad de producto administrado y de metabolito presente en las muestras se llevaron a cabo siguiendo el mismo procedimiento descrito arriba para el estudio en ratas.

Al igual que en el estudio en ratas, el nivel de azorreducción se determinó a partir de las cantidades de producto y UR-12715 recuperadas en las heces. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 4.

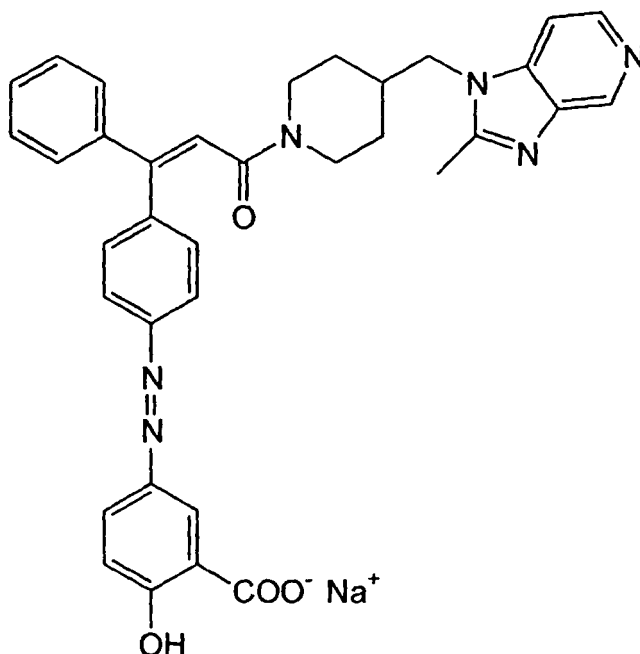
TABLA 4

	UR-12746		Sal sódica de UR-12746	
	Producto	UR-12715	Producto	UR-12715
0-24 h	>99%	0%	12.6%	87.4%
24-48 h	>99%	0%	6.5%	93.5%
48-72 h	>99%	0%	5.0%	95.0%
0-72 h	>99%	0%	9.7%	90.3%

Los resultados de estos estudios muestran claramente que la sal sódica del UR-12746 se metaboliza en el colon en mucho mayor grado que el UR-12746. Así, en tanto que solamente tiene lugar un 24% de azorreducción después de la administración oral de UR-12746 en ratas, se observa una azorreducción mucho más alta, alrededor de 79%, cuando se administra la sal sódica del UR-12746. Este comportamiento diferente se observa todavía con más claridad en el mono, en donde no se observa azorreducción después de la administración de UR-12746 en tanto que se observa un muy alto nivel de metabolización en el colon (alrededor de 90%) cuando se administra la sal sódica del UR-12746. Por consiguiente, la sal sódica del UR-12746 es un compuesto más adecuado para ser usado para el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal.

REIVINDICACIONES

1. Sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico de fórmula I:



I

2. Compuesto según la reivindicación 1 en forma amorfa.

3. Compuesto según la reivindicación 1 en forma cristalina.

4. Compuesto según la reivindicación 3 que tiene un difractograma de rayos X en polvo, obtenido a $\lambda = 1.542 \text{ \AA}$ y usando una fuente de radiación de $\text{Cu K}\alpha$, que comprende picos a un ángulo 2θ de 6.04, 6.38, 8.01, 8.54, 11.73, 13.18, 13.65, 14.55, 14.97, 16.08, 16.90, 17.23, 19.10, 19.53, 20.15, 21.12, 21.86, 22.48, 23.71 y $24.23^\circ \pm 0.2^\circ$.

5. Compuesto según la reivindicación 3 que tiene un difractograma de rayos X en polvo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 5.

6. Compuesto según la reivindicación 3 que tiene un espectro infrarrojo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 4.

7. Compuesto según la reivindicación 3 que tiene un difractograma de rayos X en polvo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 5 y un espectro infrarrojo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 4.

8. Compuesto según la reivindicación 3 que tiene un difractograma de rayos X en polvo, obtenido a $\lambda = 1.542 \text{ \AA}$ y usando una fuente de radiación de $\text{Cu K}\alpha$, que comprende picos a un ángulo 2θ de 6.07, 8.30, 8.82, 11.71, 12.52, 13.24, 15.72, 17.77, 18.96, 19.67, 20.33, 20.84, 21.39, 21.71, 22.77, 22.97, 23.50, 23.95 y $29.50^\circ \pm 0.2^\circ$.

9. Compuesto según la reivindicación 3 que tiene un difractograma de rayos X en polvo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 7.

10. Compuesto según la reivindicación 3 que tiene un espectro infrarrojo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 6.

11. Compuesto según la reivindicación 3 que tiene un difractograma de rayos X en polvo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 7 y un espectro infrarrojo que sustancialmente concuerda con el que se muestra en la figura 6.

ES 2 291 320 T3

12. Composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
13. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal.
14. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en terapia.
15. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para el tratamiento o prevención de la enfermedad inflamatoria intestinal.
16. Procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 1, que comprende tratar el ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico con un equivalente de hidróxido sódico en un disolvente adecuado.
17. Procedimiento según la reivindicación 16, donde el disolvente es etanol o metanol.
18. Procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 2, **caracterizado** porque el compuesto se obtiene a partir de una solución de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico ya sea por evaporación del disolvente o por precipitación mediante la adición sobre un segundo disolvente más apolar.
19. Procedimiento para preparar un compuesto según la reivindicación 3, que comprende la cristalización de una solución de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico en un disolvente o disolventes adecuado(s).
20. Procedimiento según la reivindicación 19, donde la solución de partida de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico se prepara por tratamiento del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico con un equivalente de hidróxido sódico en un disolvente o disolventes adecuado(s).
21. Procedimiento según la reivindicación 19, donde la solución de partida de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico se prepara a partir de sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico previamente obtenida.
22. Procedimiento para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, que comprende cristalizar una solución de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico en etanol.
23. Procedimiento según la reivindicación 22, donde la cristalización se lleva a cabo a una temperatura en el rango de 20-70°C.
24. Procedimiento según la reivindicación 22 ó 23, donde la solución contiene una concentración de sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico (expresada como ml de disolvente/g de ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico usado como material de partida) en el rango de 1.9-6.0 ml/g.
25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 22 a 24, donde la solución contiene menos de 4% p/p de agua.
26. Procedimiento para preparar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, que comprende cristalizar una solución de la sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico en mezclas de etanol o metanol con un segundo disolvente más apolar, y opcionalmente en presencia de una pequeña cantidad de agua.
27. Procedimiento según la reivindicación 26, donde el segundo disolvente más apolar se selecciona de entre acetato de etilo, acetonitrilo y heptano.
28. Procedimiento según la reivindicación 27, donde el segundo disolvente más apolar es acetato de etilo.
29. Procedimiento según la reivindicación 26, donde la cristalización se lleva a cabo en una mezcla de etanol-acetato de etilo-agua.
30. Procedimiento según la reivindicación 29, donde la cristalización se lleva a cabo a una temperatura en el rango de entre 25 y 70°C.

ES 2 291 320 T3

31. Procedimiento según la reivindicación 29 ó 30, donde la solución contiene una concentración de sal sódica del ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico (especificada como ml de disolvente/g de material de partida expresado como g de ácido (Z)-2-hidroxi-5-[[4-[3-[4-[(2-metil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil]-1-piperidinil]-3-oxo-1-fenil-1-propenil]fenil]azo]benzoico) de 2.8-6.6 ml de etanol/g, 5.4-15 ml de acetato de etilo/g y 0.13-0.33 ml de agua/g.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

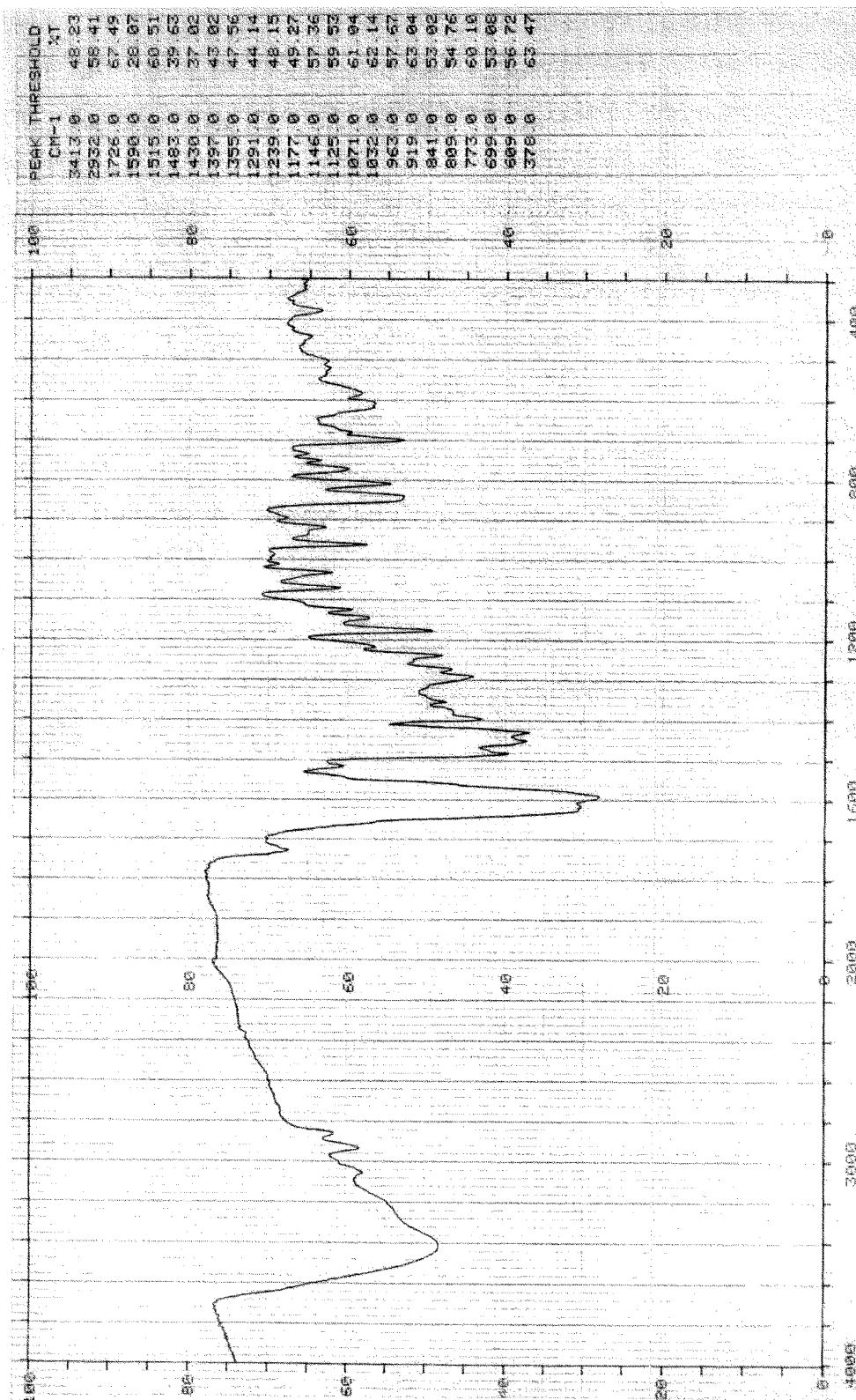


Figura 2

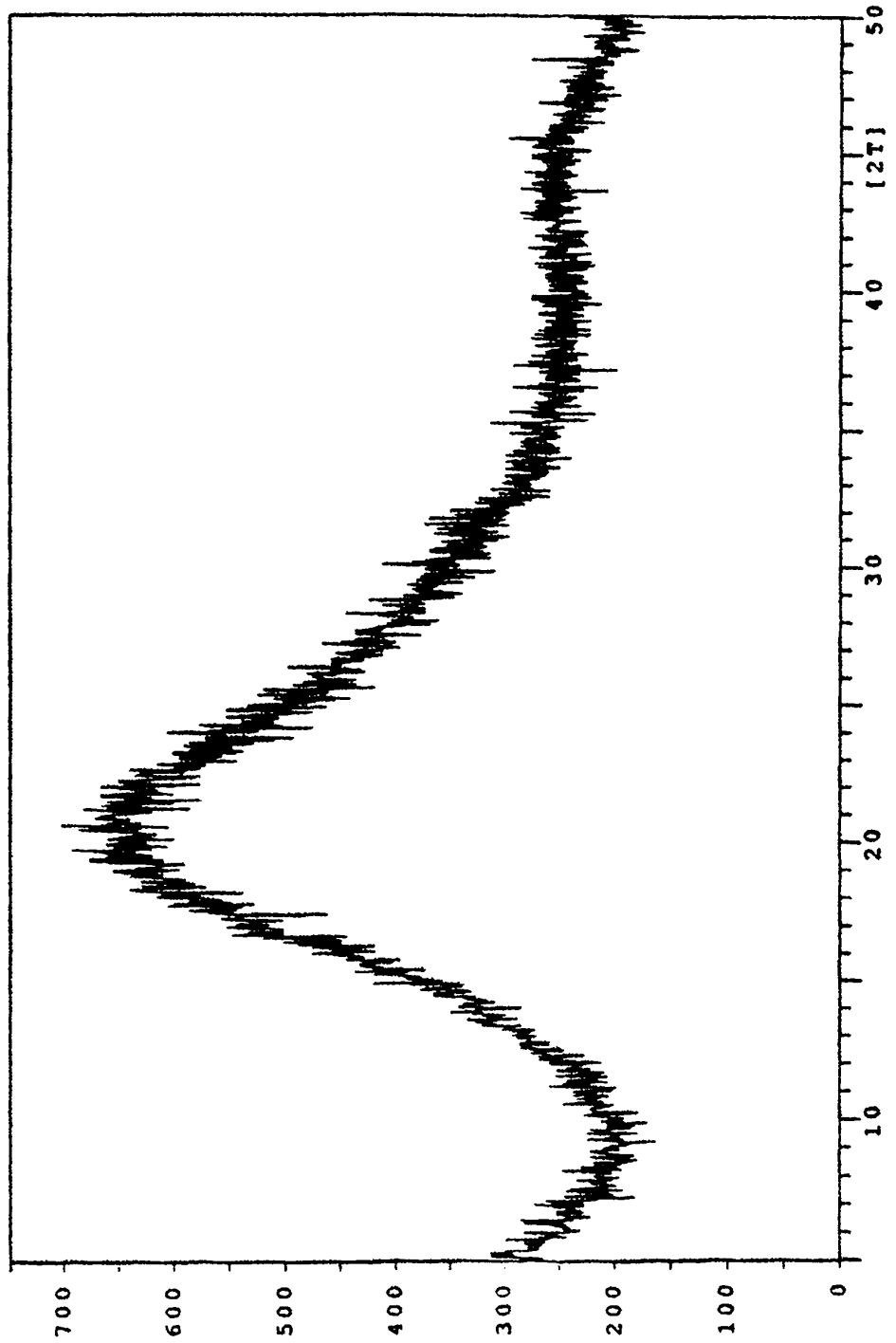


Figura 3

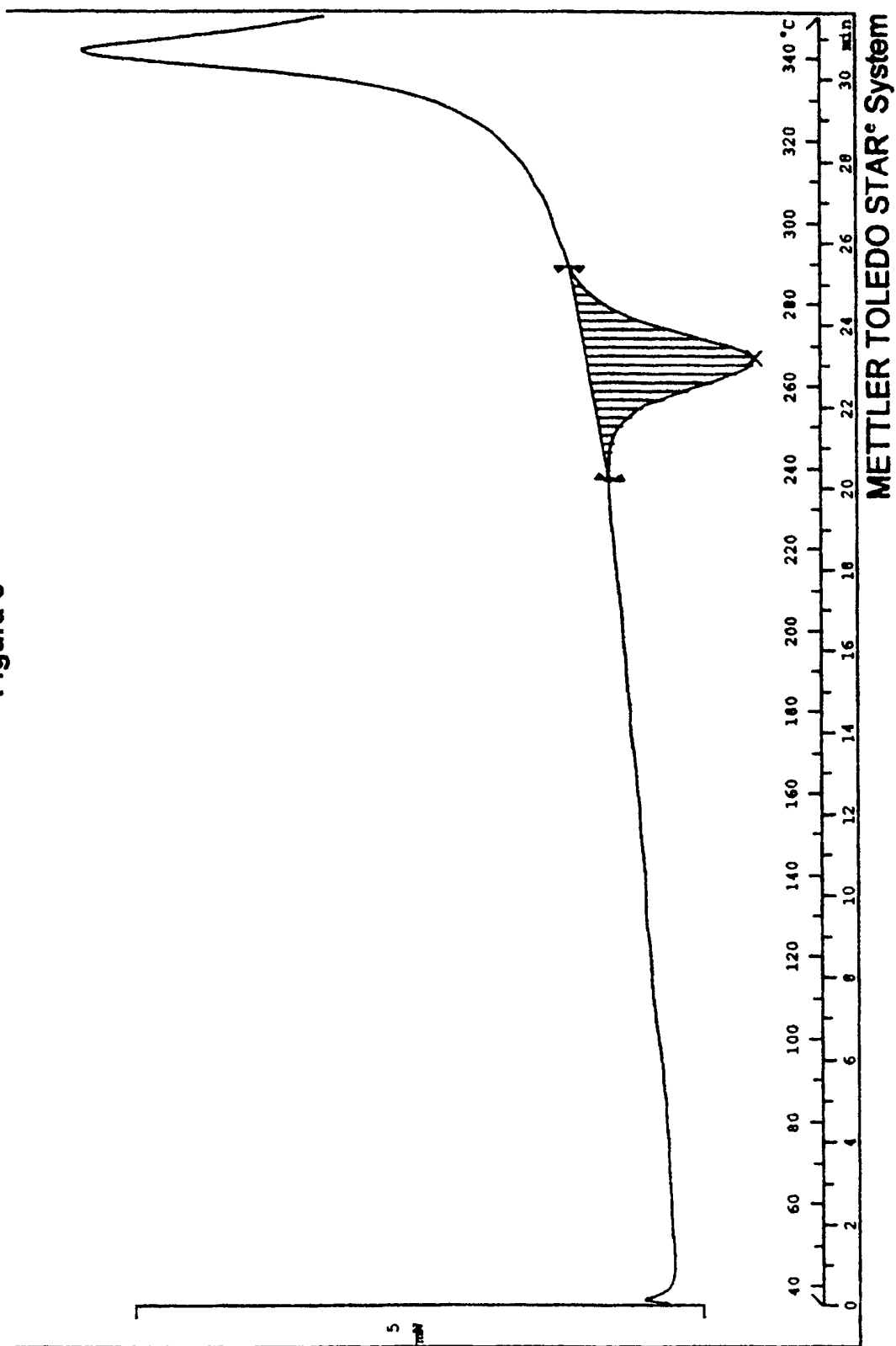


Figura 4

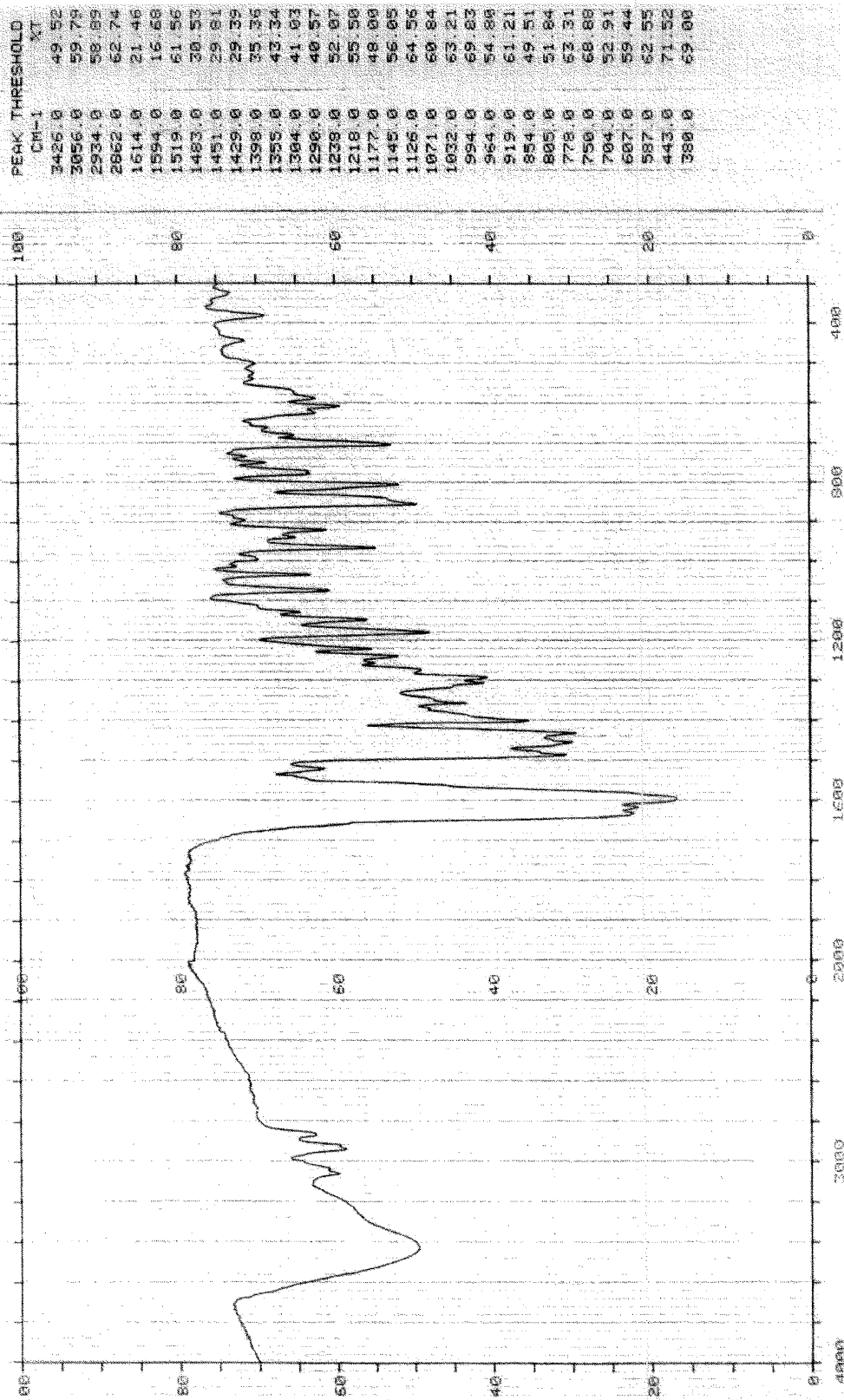


Figura 5

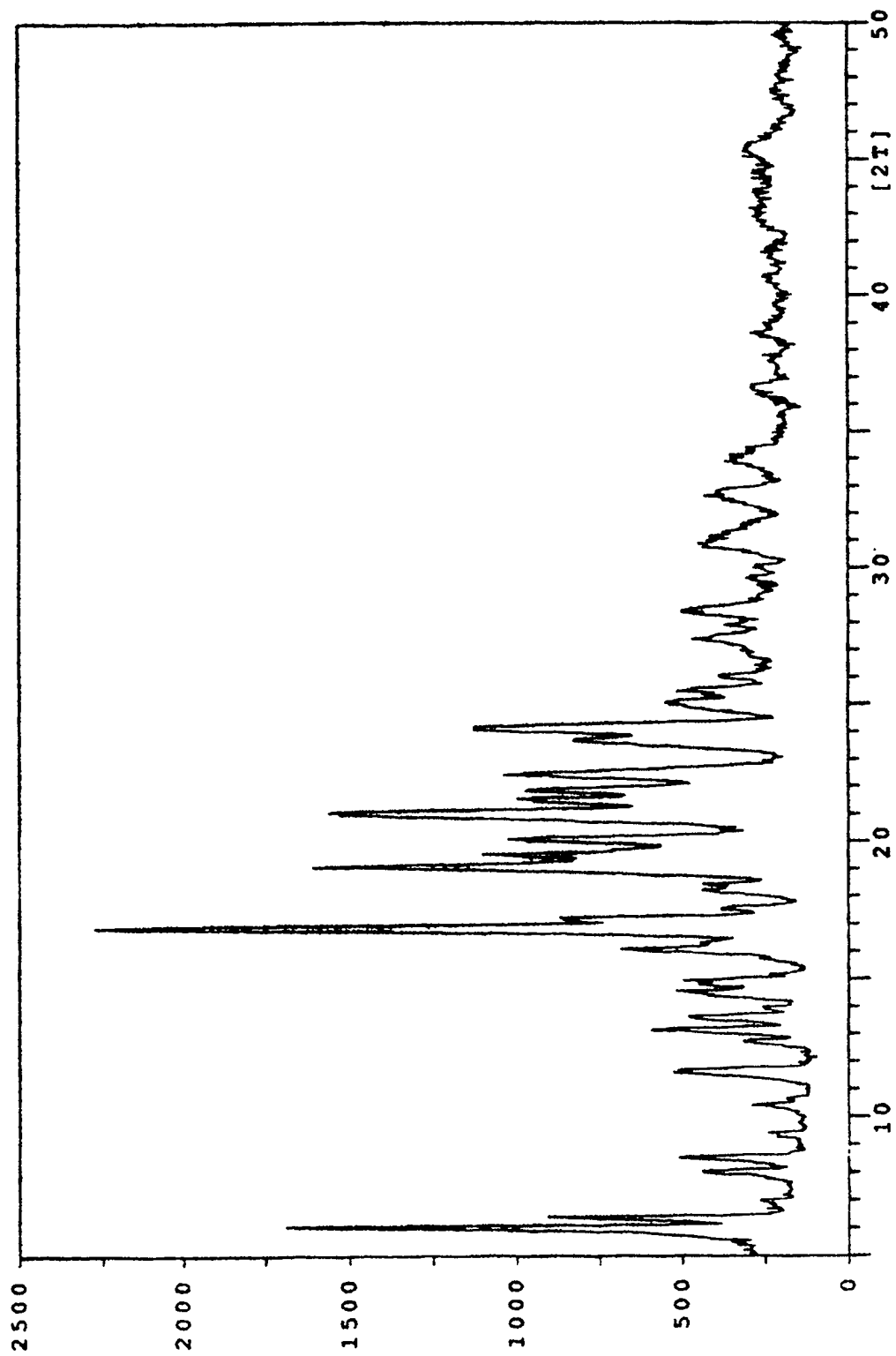


Figura 6

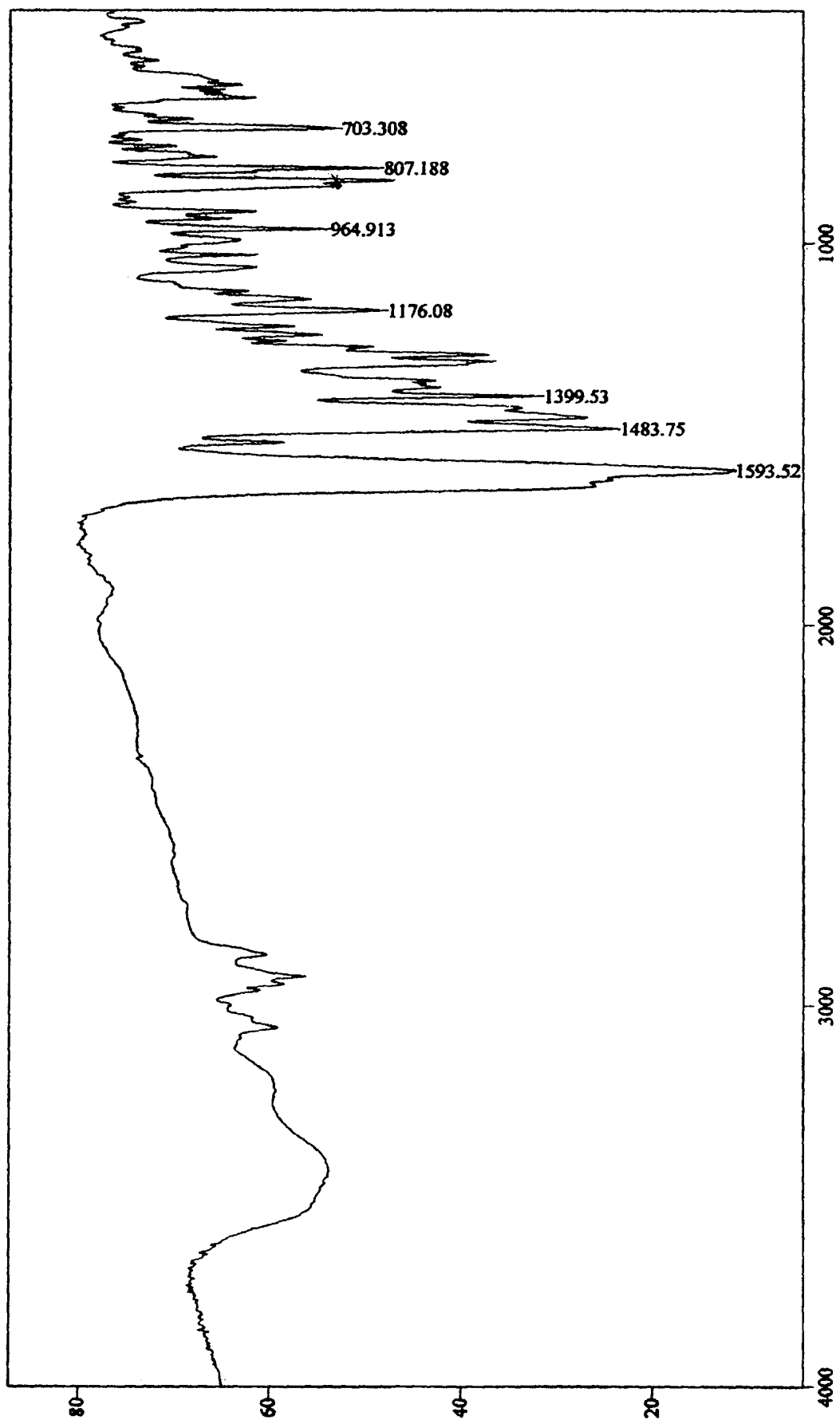


Figura 7

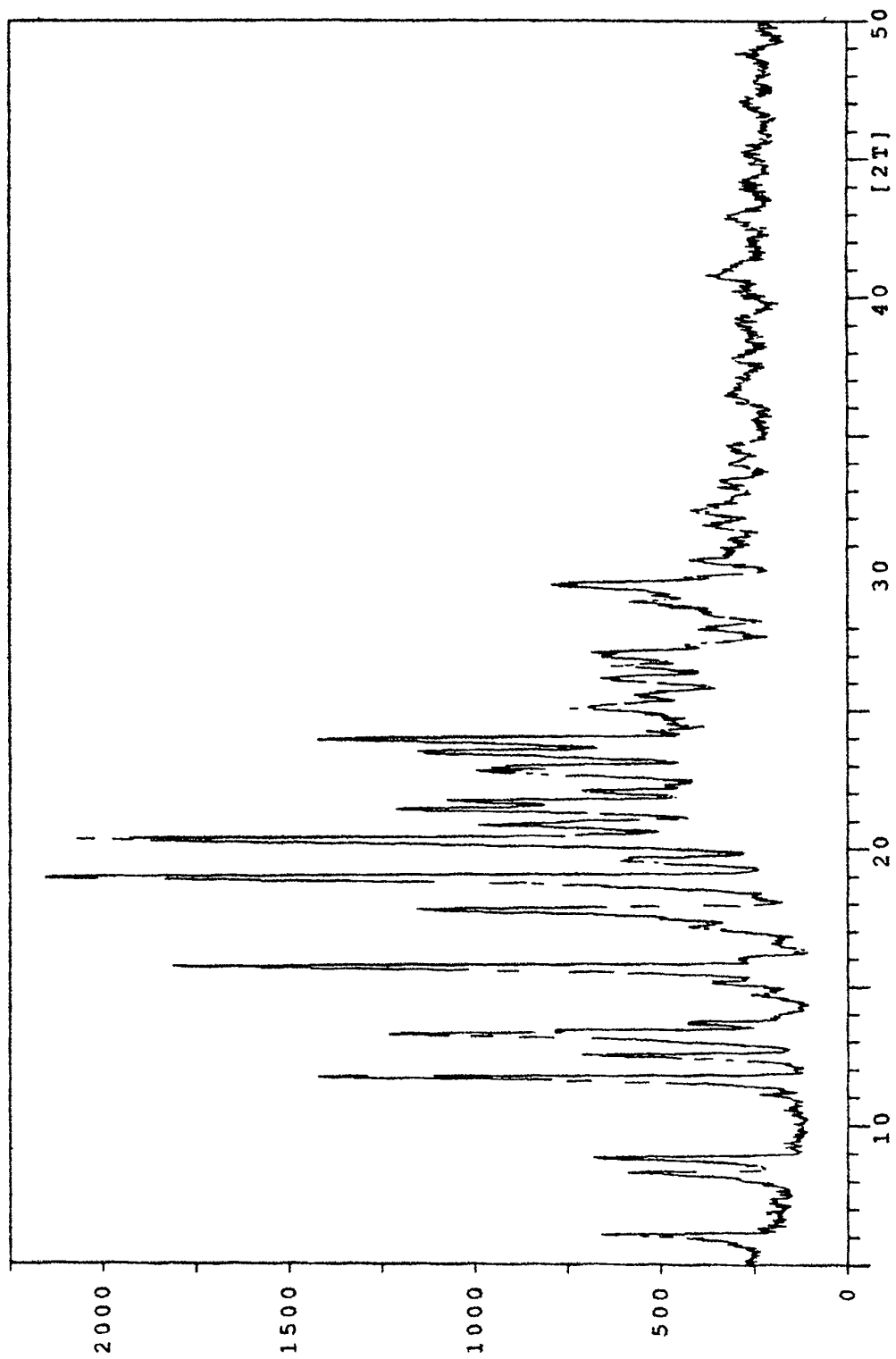


Figura 8

