

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 565 848**

51 Int. Cl.:

C07C 245/08

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2005** **E 05769456 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016** **EP 1773767**

54 Título: **Síntesis de compuestos inmunorreguladores unidos por grupos azoicos**

30 Prioridad:

07.07.2004 US 585995 P

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

07.04.2016

73 Titular/es:

**BIOCON LIMITED (100.0%)
20TH K.M. HOSUR ROAD, ELECTRONIC CITY
P.O.
BANGALORE 560 100, IN**

72 Inventor/es:

**SAUTHIER, JENNIFER A. RIGGS y
EKWURIBE, NNOCHIRI N.**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 565 848 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

Síntesis de compuestos inmunorreguladores unidos por grupos azoicos

1. Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos inmunorreguladores, métodos de producción de los mismos y métodos de tratamiento de enfermedades con los mismos.

2. Antecedentes de la invención

Muchas personas sufren de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La EII es un término genérico usado para referirse a dos enfermedades inflamatorias, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, y diversos medicamentos se están usando para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal. Por ejemplo, la mesalamina, ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) se usa para tratar la colitis ulcerosa, pero se asocia con diversos efectos secundarios. Puede ser absorbida a medida que pasa a través del tracto GI, lo que puede afectar adversamente la cantidad de mesalamina que alcanza el tracto GI inferior, particularmente el colon y el recto. La sulfasalazina también se ha usado, pero se metaboliza en el cuerpo para formar mesalamina (ácido 5-aminosalicílico (5-ASA)) y sulfapiridina. En consecuencia, la sulfasalazina se asocia con varios efectos secundarios adversos, incluyendo náuseas, vómitos, incomodidad abdominal, infertilidad masculina, y dolor de cabeza. Estos efectos secundarios adversos se atribuyen usualmente a la actividad de la sulfapiridina en el tracto GI, así como también a la absorbida en el sistema. La olsalazina también se ha usado para tratar la colitis ulcerosa, pero es relativamente costosa de fabricar y se asocia con efectos secundarios adversos, incluyendo diarrea.

Se han realizado esfuerzos para reducir al mínimo los efectos secundarios asociados con estos compuestos, incluyendo los esfuerzos de los presentes inventores para proporcionar compuestos que, al alcanzar la mucosa del intestino, se descomponen en uno o más compuestos activos útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios del intestino. Ejemplos de tales compuestos se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 6.583.128 de Ekwuribe y otros.

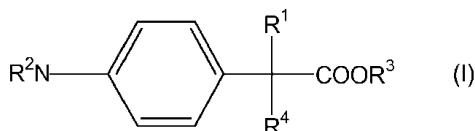
El documento WO-A-02/18324 describe un proceso de síntesis de compuestos útiles para la profilaxis o tratamiento de enfermedades tales como las afecciones inflamatorias del tracto GI. El proceso requiere un compuesto de partida que es un ácido carboxílico, que es el ácido (4-nitrofenil) propiónico, pero el documento sólo ofrece orientación para comenzar con un grupo ácido y no proporciona una discusión o guía para el uso de un compuesto de anilina que incluye alcoholes o aldehídos como grupos funcionales.

El documento WO-A-02/18330 enseña compuestos amida del ácido aminofenil-4-carboxílico para la profilaxis o tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo la enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedades del hígado usando compuestos de anilina con grupos funcionales limitados a un alcohol o aldehído.

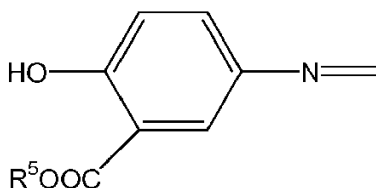
Sería beneficioso proporcionar métodos sintéticos adicionales para preparar estos compuestos. La presente invención proporciona tales métodos sintéticos.

3. Resumen de la invención

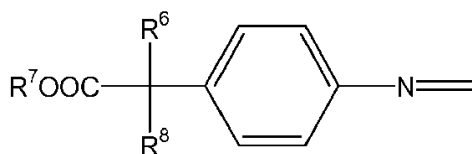
Se proporcionan métodos sintéticos para la preparación de compuestos de la siguiente fórmula:



donde R¹ y R³ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁ a C₄, R⁴ es hidrógeno y R² es:



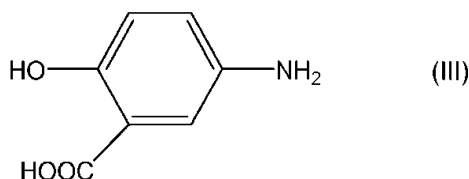
donde R⁵ se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C₁ a C₄, o



donde R^6 , R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno o alquilo de C_1 a C_4 , en donde al menos R^6 es hidrógeno, así como también los ésteres o sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Los compuestos preparados por estos métodos pueden ser incluidos en composiciones farmacéuticas, y usados en métodos para tratar afecciones inflamatorias.

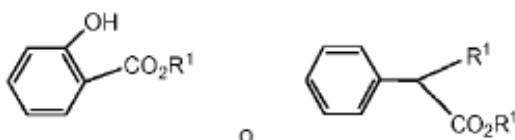
El ingrediente farmacéutico activo puede comprender además un compuesto de Fórmula III:



La primera etapa de la síntesis típicamente comienza con un compuesto de anilina, que se convierte en una sal de diazonio. En una modalidad, el compuesto de anilina que se va a convertir en la sal de diazonio incluye un grupo alcohol o aldehído primario, que se puede oxidar a un grupo de ácido carboxílico seguido de la formación de la sal de diazonio y el acoplamiento a una molécula deseada.

En otra modalidad, el compuesto de anilina que se va a convertir en la sal de diazonio incluye un grupo nitrilo o amida, que se puede hidrolizar al ácido carboxílico seguido de la formación de la sal de diazonio y el acoplamiento a una molécula deseada.

La segunda etapa de la síntesis implica la formación de una sal de diazonio, que se puede realizar usando la química conocida. La sal de diazonio resultante se acopla después con un compuesto de la fórmula:

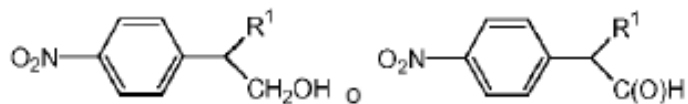


Esta etapa de acoplamiento típicamente proporciona predominantemente una sustitución en la posición 5 del salicilato, o una sustitución para. En las modalidades donde la anilina incluye un grupo alcohol o aldehído primario, la siguiente etapa implica la oxidación del grupo alcohol o aldehído primario a un grupo de ácido carboxílico. Esto se puede lograr usando la química de oxidación tradicional, pero opcionalmente se realiza usando una cantidad catalítica de un oxidante de cromo (VI) u otro oxidante adecuado en presencia de una cantidad estequiométrica de ácido periódico.

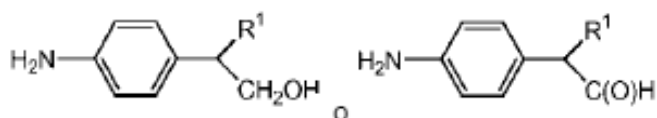
En las modalidades donde la anilina incluye un grupo nitrilo o amida, la siguiente etapa implica la hidrólisis de la amida o nitrilo al ácido carboxílico. La hidrólisis puede ser catalizada por ácido o base. Sin embargo, las nitrilasas y/o amidasas también pueden usarse, las que típicamente resultan en condiciones de reacción más suaves.

En cualquier modalidad, después de la oxidación del alcohol o aldehído primario al ácido carboxílico, o la hidrólisis de la amida o nitrilo al ácido carboxílico, una sal de carboxilato farmacéuticamente aceptable o éster adecuado (es decir, donde R^1 en el grupo CO_2R^1 es alquilo) se pueden formar usando la química de rutina.

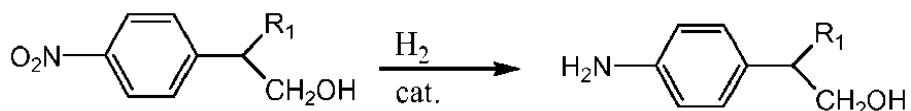
En una modalidad alternativa de la primera aproximación (donde la anilina que se va a convertir en la sal de diazonio incluye un grupo alcohol o aldehído primario, los métodos implican primero convertir un compuesto de la fórmula:



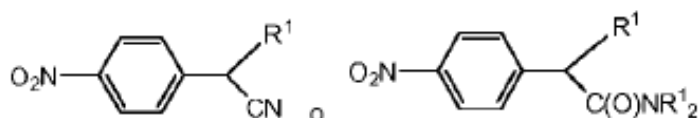
a un compuesto de fórmula:



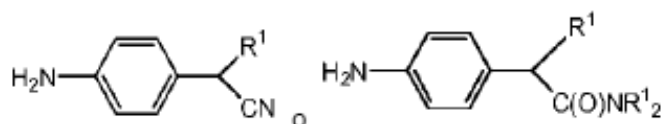
Esta conversión se puede realizar usando condiciones de reacción estándar bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se muestra más abajo con respecto al nitrobenceno incluyendo el grupo alcohol primario:



En una modalidad alternativa del segundo enfoque (donde la anilina que se va a convertir en la sal de diazonio incluye un grupo nitrilo o amida), los métodos implican primero convertir un compuesto de las fórmulas:

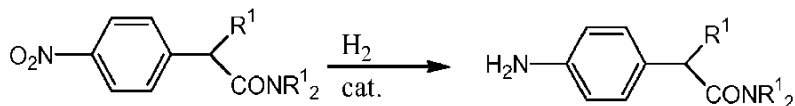
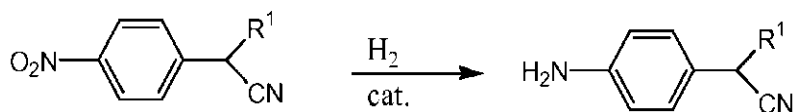


a un compuesto de las fórmulas:



Opcionalmente, el grupo amida puede incluir uno o dos grupos alquilo, arilo, arilalquilo o alquilarilo en lugar de uno o ambos átomos de hidrógeno, dichos grupos se eliminan cuando la amida se hidroliza para dar el ácido carboxílico. Sin embargo, ya que tales grupos no estarían presentes en la molécula final, a menudo es más fácil simplemente usar un grupo amida no sustituido (es decir, CONH_2).

Esta conversión se puede realizar usando condiciones de reacción estándar bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se muestra más abajo:



4. Breve descripción de las figuras

La Figura 1 ilustra modalidades de las rutas de síntesis descritas en la presente descripción.

La Figura 2 ilustra modalidades adicionales de las rutas de síntesis descritas en la presente descripción.

5. Descripción detallada de la invención

La invención se describirá ahora con respecto a modalidades preferidas descritas en la presente descripción. Se debe apreciar sin embargo, que estas modalidades son con el propósito de ilustrar la invención, y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones.

Como se muestra más abajo, diversos métodos sintéticos se proporcionan para preparar los compuestos descritos en la presente descripción.

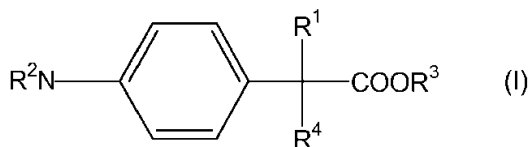
En una primera modalidad (Esquema I en la Figura 1), se usa un derivado de anilina incluyendo un grupo alcohol o aldehído primario, donde el grupo alcohol o aldehído primario se oxida en última instancia para formar un ácido carboxílico. El grupo de ácido carboxílico puede convertirse opcionalmente en un éster o sal de carboxilato farmacéuticamente aceptable.

En una segunda modalidad (Esquema II en la Figura 2), se usa un derivado de anilina incluyendo un grupo nitrilo o amida, donde el grupo nitrilo o amida en última instancia se hidroliza para formar un ácido carboxílico. La primera etapa en cualquier modalidad implica la formación de una sal de diazonio.

Cada una de estas condiciones de reacción y los materiales de partida asociados se entenderán mejor con referencia a la siguiente Descripción detallada.

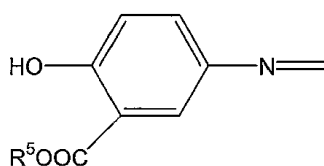
5.1. Los compuestos

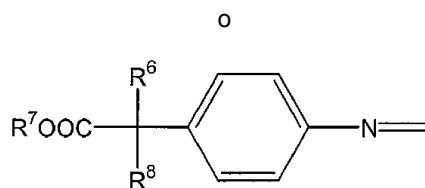
Los compuestos sintetizados usando los métodos descritos en la presente descripción incluyen los que tienen la siguiente fórmula:



donde R^1 y R^3 son independientemente hidrógeno o alquilo de C_1 a C_4 y R^4 es hidrógeno. Preferentemente, R^1 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, CH_3 , CH_2CH_3 , y $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Con mayor preferencia, R^1 y R^3 son H o CH_3 .

R^2 es:





R^5 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y alquilo de C_1 a C_4 . Preferentemente, R^5 se selecciona del grupo que consiste de H, CH_3 , CH_2CH_3 , y $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Con mayor preferencia, R^5 es H o CH_3 y, con la máxima preferencia, R^5 es H.

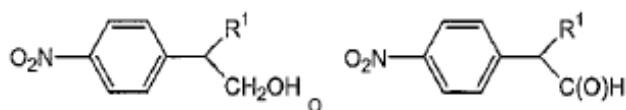
R^6 , R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno o alquilo de C_1 a C_4 . Preferentemente, R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, CH_3 , CH_2CH_3 , y $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. Con mayor preferencia, R^6 , R^7 y R^8 son independientemente H o CH_3 .

5.2. Métodos de síntesis

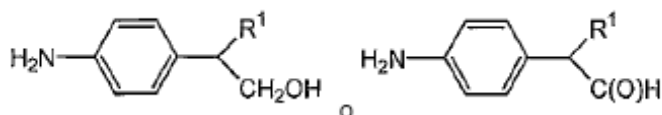
Las etapas de reacción individuales se discuten en más detalle más abajo.

5.2.1. Reducción de nitrobenzeno a los materiales de partida de anilina

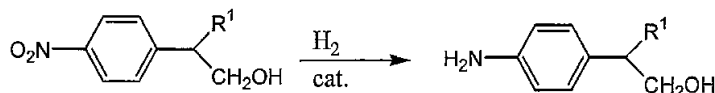
En una modalidad alternativa de la modalidad mostrada en el Esquema 1 (donde la anilina que se va a convertir en la sal de diazonio incluye un grupo alcohol o aldehído primario), los métodos implican primero convertir un compuesto de la fórmula:



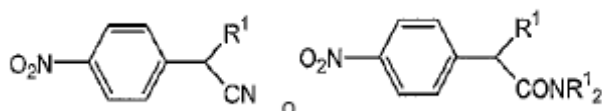
a un compuesto de fórmula:



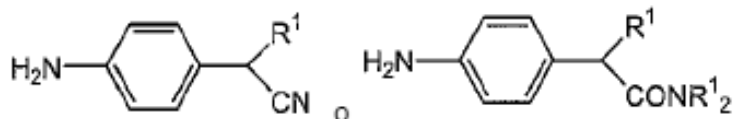
Esta conversión se puede realizar usando condiciones de reacción estándar bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se muestra más abajo:



En una modalidad alternativa de la modalidad en el Esquema II (donde la anilina que se va a convertir en la sal de diazonio incluye un grupo nitrilo o amida), los métodos implican primero la conversión de un compuesto de las fórmulas:

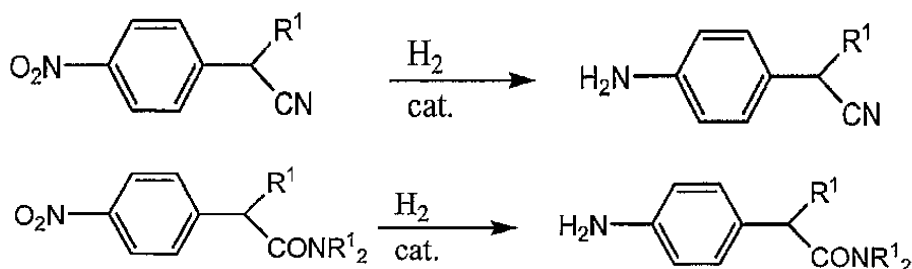


a un compuesto de las fórmulas:



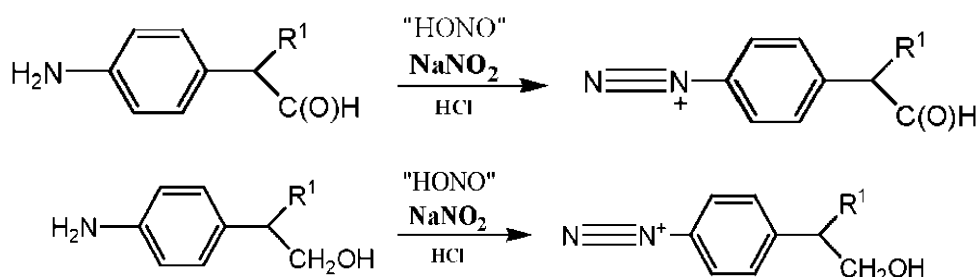
donde R^1 es como se definió anteriormente. El grupo amida puede incluir uno o dos grupos alquilo, arilo, arilalquilo o alquilarilo (además de los definidos por R^1) tal como se conocen bien en la técnica en lugar de uno o ambos átomos de hidrógeno, dichos grupos se eliminan cuando la amida se hidroliza para dar el ácido carboxílico. Sin embargo, ya que tales grupos no estarían presentes en la molécula final, a menudo es más fácil simplemente usar un grupo amida no sustituido (es decir, CONH_2).

Esta conversión se puede realizar usando condiciones de reacción estándar bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se muestra más abajo:

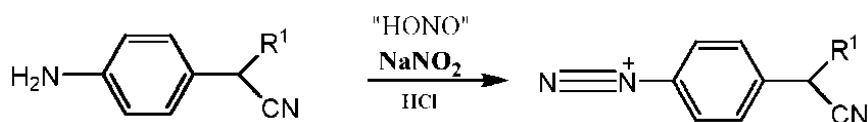


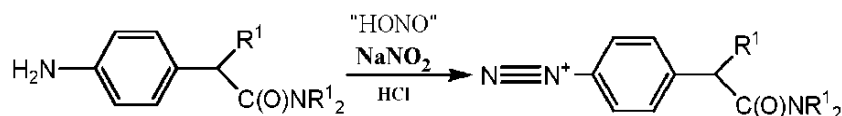
5.2.2. Conversión de anilinas a sales de diazonio

La primera etapa en el Esquema I implica la conversión de un compuesto de anilina a una sal de diazonio. Los compuestos de anilina incluyen un grupo alcohol o aldehído primario, y la conversión implica la reacción conocida con NaNO_2 para convertir anilinas a sales de diazonio. Tales condiciones de reacción se conocen bien por los expertos en la técnica, y las reacciones se muestran más abajo.



La primera etapa en el Esquema II también implica la conversión de un compuesto de anilina a una sal de diazonio. Los compuestos de anilina incluyen un grupo nitrilo o amida, y la conversión de manera similar implica la reacción conocida con NaNO_2 para convertir anilinas a sales de diazonio. Las reacciones se muestran más abajo.

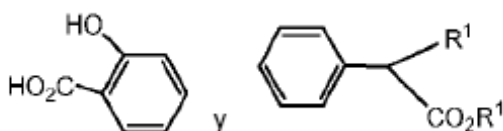




En las reacciones que se muestran anteriormente, R^1 es como se define en otra parte en esta solicitud. También se contempla que con respecto a los grupos amida, cualquier sustitución en el enlace amida que no interfiera con la química subsiguiente es aceptable, ya que la amida se hidroliza posteriormente al ácido carboxílico y no aparecerán tales grupos, en ningún caso, en la molécula final. Tales grupos incluyen, por ejemplo, grupos alquilo C_{1-10} lineales, ramificados o cíclicos, grupos arilo tales como los que incluyen uno o más anillos de benceno o naftaleno, grupos alquilo sustituidos con grupos arilo (grupos alquilarilo), grupos arilo sustituidos con uno a cinco grupos alquilo (grupos arilalquilo) y similares.

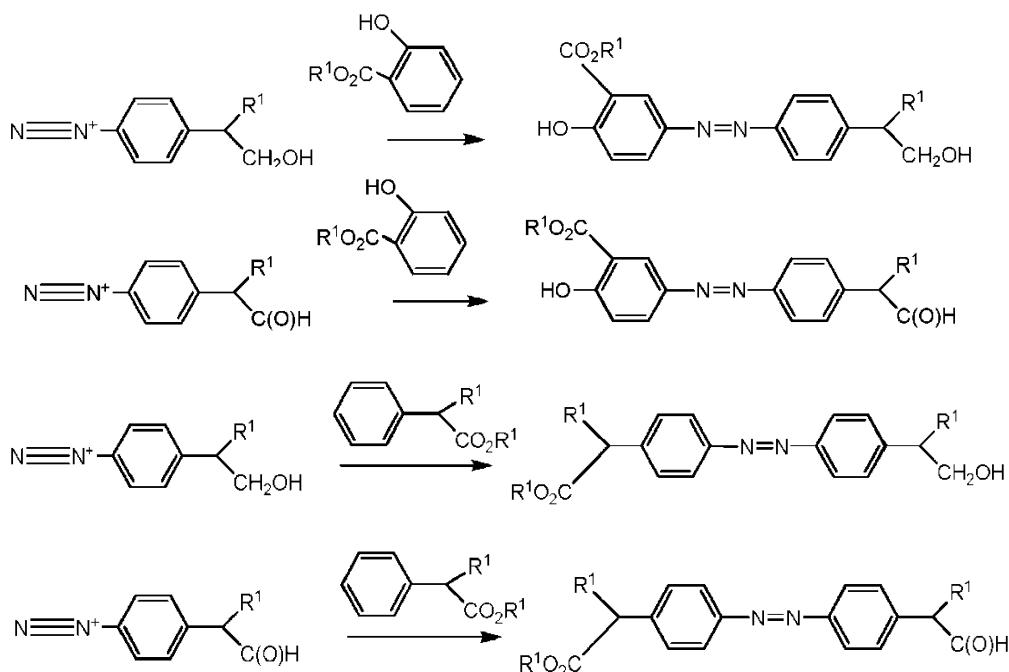
5.2.3. Sustitución aromática electrofílica usando sales de diazonio

Las reacciones de sustitución aromática electrofílica usando sales de diazonio se conocen bien. Los dos compuestos aromáticos siguientes están sustituidos con las sales de diazonio previamente descritas:



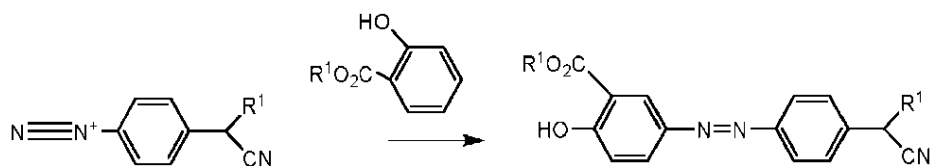
Con respecto al primer compuesto, la sustitución tiene lugar principalmente en una posición para con respecto al grupo fenol y meta con respecto al grupo de ácido carboxílico. Con respecto al segundo compuesto, la sustitución tiene lugar principalmente en una posición para con respecto al grupo de ácido acético sustituido (con R^1).

Las siguientes reacciones tienen lugar en relación con el Esquema I.

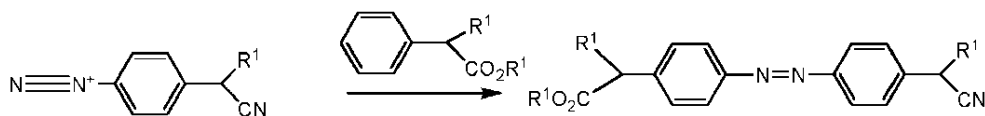


Las siguientes reacciones tienen lugar con respecto al Esquema II:

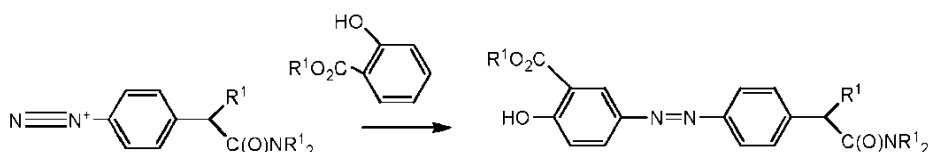
5



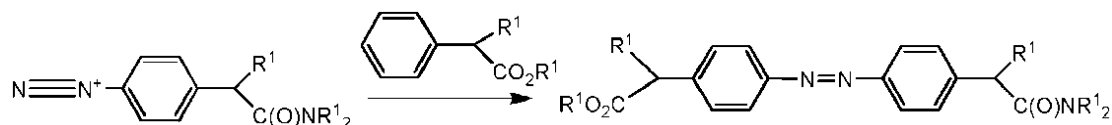
10



15



20



25

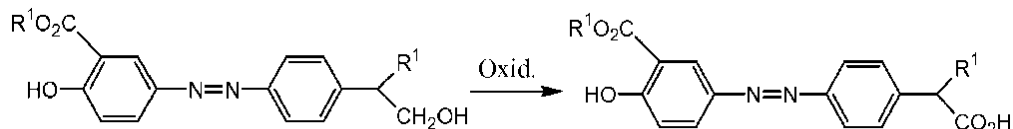
5.2.4. Oxidación de grupos alcohol y aldehído primarios

Con respecto al Esquema I, los grupos alcohol o aldehído primarios en el producto intermedio resultante de la reacción de acoplamiento de diazonio se oxidan después a grupos de ácido carboxílico.

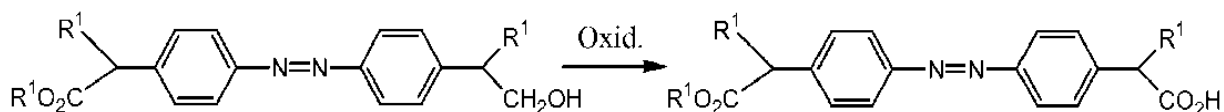
30

Las reacciones se muestran más abajo:

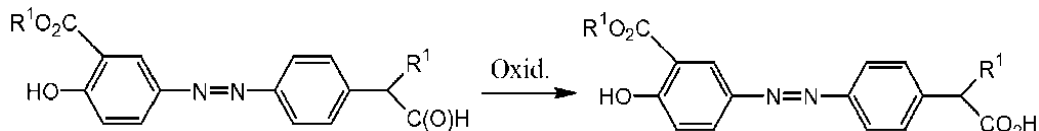
35



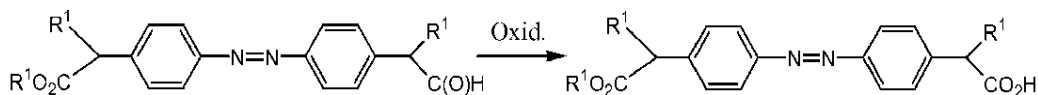
40



45



50



55

En algunas modalidades, en particular las modalidades donde hay un grupo fenol presente, la química de oxidación puede oxidar el fenol a un compuesto de tipo quinona. En tales modalidades, el fenol puede protegerse con la química de grupos protectores convencionales (por ejemplo, como un éter THP, un benciloxi, un éster, y similares), y desprotegerse después de la etapa de oxidación. Ejemplos de grupos protectores adecuados para los grupos fenólicos, que son susceptibles de diversas condiciones de oxidación se conocen bien por los expertos en la técnica (véase Greene, TW; Wuts, PGM, Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª Ed.; Wiley: Nueva York, 1991).

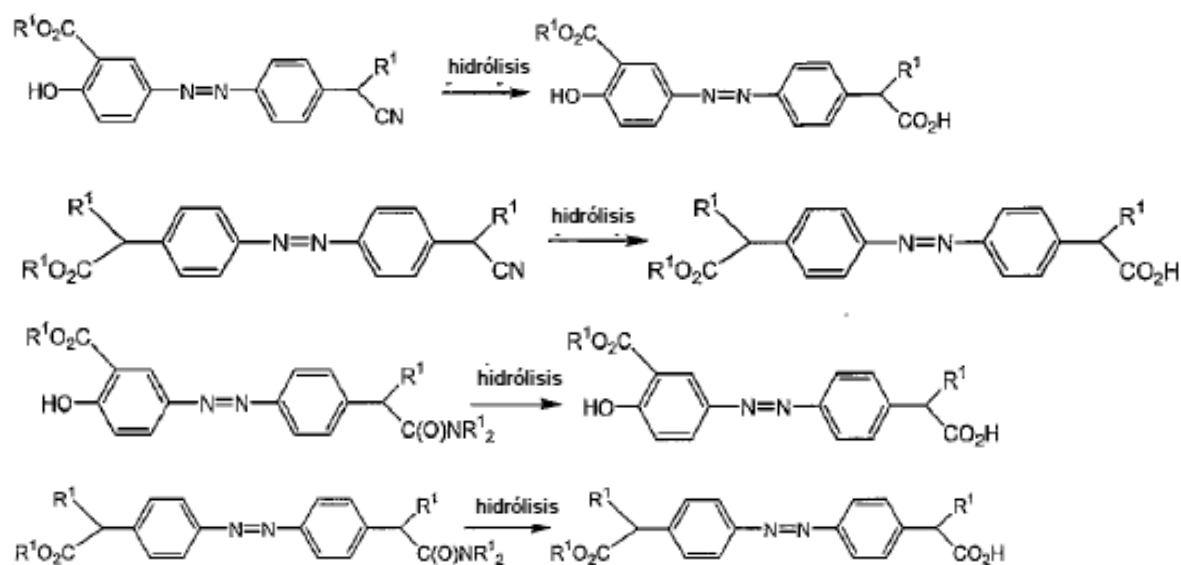
La patente de Estados Unidos núm. 6.150.554 de Li et al enseña la oxidación de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos usando CrO_3 catalítico y ácido periódico (referido en la literatura como HIO_4 y H_5IO_6) como oxidante estequiométrico. Este método de oxidación catalizado por cromo evita los problemas de eliminación de cromo asociados con la realización de una reacción de oxidación de Jones típica con CrO_3 estequiométrico, reduce la epimerización de los centros α -quirales, y es un procedimiento de una etapa. La reacción es suave, rápida, de alto rendimiento y sólo requiere de 1 a 2 % en moles de CrO_3 .

La oxidación de alcoholes primarios a ácidos carboxílicos se conoce bien en la técnica de la síntesis orgánica. Los reactivos típicos incluyen agentes oxidantes de cromo (VI) (incluyendo, pero sin limitarse a, dicromato de sodio y potasio, ácido crómico, y similares), y agentes oxidantes de manganeso (VII) tales como el permanganato de potasio. La oxidación de aldehídos a ácidos carboxílicos también se conoce bien. Si bien pueden usarse los mismos agentes oxidantes fuertes usados para oxidar alcoholes primarios, también pueden usarse agentes oxidantes mucho más suaves. Por ejemplo, a menudo pueden usarse el ozono (u oxígeno) y la luz ultravioleta y/o un catalizador adecuado. Las condiciones de reacción representativas se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos núm. 6.680.395 de Springer.

Industrialmente, se prefiere a menudo usar las condiciones de oxidación más suaves y/o menos costosas que dan lugar a los productos deseados. En consecuencia, puede ser preferible usar oxígeno u ozono como agente oxidante cuando sea apropiado, o usar sales de cromo (VI) catalíticas junto con un agente cooxidante tal como el ácido periódico para regenerar las sales de cromo (VI) catalíticas cuando sea apropiado.

5.2.5. Hidrólisis de grupos nitrilo y amida

La modalidad en el Esquema II no requiere el uso de alcoholes primarios en el material de partida, por lo que puede evitarse la oxidación de un alcohol primario a un grupo de ácido carboxílico. Esta modalidad implica el uso de una anilina que incluye un grupo nitrilo ($-\text{CN}$) o amida ($-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1_2$) en lugar del grupo de alcohol primario. Los grupos nitrilo o amida pueden hidrolizarse a un grupo de ácido carboxílico después que la sal de diazonio se acopla a un anillo aromático deseado. Las reacciones se muestran más abajo.



Las condiciones de reacción para la conversión de un nitrilo a un grupo de ácido carboxílico se conocen bien por los expertos en la técnica, y se describen, por ejemplo, en March, J. Advanced Organic Chemistry, 3ª ed, John Wiley: Nueva York, (1985) y House, Modern Synthetic Reactions, 2d. ed., WA Benjamin, Inc., Menlo Park, CA, (1972). Las condiciones implican, ya sea el uso de un ácido o de una base para catalizar la hidrólisis. Un tautómero de una amida se cree que es un producto intermedio en la hidrólisis de un grupo nitrilo a un ácido carboxílico. Por esta razón, un grupo amida puede usarse en lugar del nitrilo con el propósito de llevar a cabo el método sintético.

La hidrólisis biocatalítica de nitrilos a ácidos carboxílicos puede llevarse a cabo en condiciones suaves, sin afectar a otros grupos funcionales. Así, el grupo nitrilo funciona como un grupo ácido "enmascarado". Las enzimas nitrilasas (por

ejemplo, las de *Arabidopsis thaliana*, *Alcaligenes faecalis*, *Pseudomonas fluorescens*, *Rhodococcus rhodochrous* y *Rhodococcus sp.*) están disponibles comercialmente de compañías tales como Sigma-Aldrich. Se describe la química, por ejemplo, en Effenger y Osswald, "Catalyst for the (E)-selective hydrolysis of (E,Z)- α,β -unsaturated nitriles to carboxylic acids," *Tetrahedron: Asymmetry*, 12:2581 (2001); Effenger y Osswald, "Selective hydrolysis of aliphatic dinitriles to monocarboxylic acids", *Synthesis*, 1866 (2001); y Effenger y Osswald, "Enantioselective hydrolysis of (1)-arylacetonitriles", *Tetrahedron: Asymmetry*, 12:279 (2001), cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia. Debido a que la hidrólisis biocatalítica puede implicar condiciones más suaves que la hidrólisis ácida o básica de nitrilos, este método puede preferirse, particularmente para la síntesis industrial de los compuestos descritos en la presente descripción.

Un gran número de amidasas (enzimas que escinden grupos amida) también se conocen y pueden usarse para hidrolizar las amidas a ácidos carboxílicos. Una ventaja potencial del uso de las amidasas es que tienden a ser selectivas para un enantiómero sobre el otro. En algunas modalidades, los compuestos se forman como mezclas racémicas o mezclas de diastereómeros, y las amidasas permiten (a través de resolución enzimática) separar los enantiómeros o diastereómeros individuales. Por supuesto, los métodos convencionales, tales como cristalización selectiva, cromatografía quiral y similares, como se conocen bien por los expertos en la técnica, también pueden usarse para aislar compuestos enantioméricamente enriquecidos.

Los compuestos resultantes que contienen ácido carboxílico a menudo se pueden separar fácilmente de los compuestos que contienen amida formando simplemente las sales de carboxilato, que se pueden eliminar en una extracción de agua y después aislarse por acidificación del grupo carboxilato para reformar el grupo de ácido carboxílico. Los grupos amida no hidrolizados por la enzima (o, para el caso, a través de hidrólisis ácida o básica convencional) pueden aislarse de la extracción con un disolvente orgánico, y someterse a condiciones de hidrólisis alternativas.

Opcionalmente, los grupos de ácidos carboxílicos se pueden convertir a sales de carboxilato farmacéuticamente aceptables o ésteres, usando condiciones de reacción conocidas.

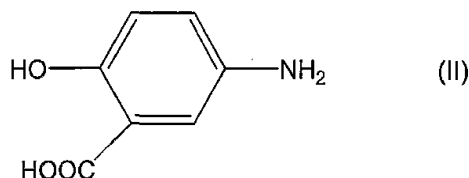
5.3. Formulaciones farmacéuticas

Los compuestos preparados de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción se pueden incluir en las formulaciones farmacéuticas, tanto para uso veterinario como para uso médico humano. Los compuestos se pueden administrar per se así como también en la forma de sales, ésteres farmacéuticamente aceptables y otros derivados fisiológicamente funcionales de los mismos.

Las formulaciones incluyen las adecuadas para la administración parenteral así como también la administración no parenteral, y las modalidades de administración específicas incluyen, pero no se limitan a, administración oral, rectal, bucal, tópica, nasal, oftálmica, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intratecal, intraarticular, intraarterial, subaracnoidea, bronquial, linfática, vaginal, e intrauterina. Se prefieren las formulaciones adecuadas para la administración oral y parenteral, con la mayor preferencia por las formulaciones adecuadas para la administración oral.

Además de los ingredientes anteriormente mencionados, las formulaciones de esta invención pueden incluir además uno o más ingrediente(s) complementario(s) seleccionados de diluyentes, tampones, agentes saborizantes, disgregantes, agentes tensoactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes), y similares.

El ingrediente farmacéutico activo puede incluir además uno o más de otros medicamentos, incluyendo, pero sin limitarse a, agentes antiinflamatorios tales como mesalamina, sulfasalazina, balsalazida y olsalazina; inmunomoduladores tales como azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina y metotrexato; compuestos esteroideos tales como los corticosteroides; y antibióticos tales como metronidazol y ciprofloxacino. El ingrediente farmacéutico activo preferentemente comprende además mesalamina, el compuesto de Fórmula II:

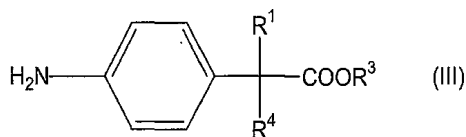


En el uso terapéutico, los compuestos pueden usarse para tratar un sujeto animal que tiene o es susceptible de manera latente a una afección(es) intestinal(es) o estado(s) de la enfermedad y con necesidad de tratamiento para el mismo, mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto al animal. El animal puede ser un ser humano o un animal no humano (por ejemplo, pájaro, perro, gato, vaca, caballo), preferentemente un mamífero, y con la máxima preferencia un ser humano.

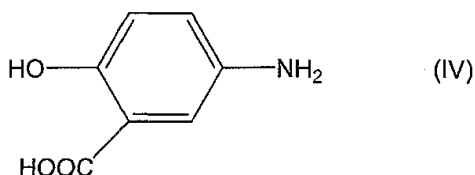
Los compuestos pueden usarse para tratar y/o prevenir diversas enfermedades, particularmente afecciones inflamatorias del tracto GI incluyendo, pero sin limitarse a, las afecciones inflamatorias de la boca tales como mucositis, enfermedades infecciosas (por ejemplo, enfermedades virales, bacterianas y fúngicas) y enfermedad de Crohn; afecciones inflamatorias del esófago tales como esofagitis, afecciones resultantes de una lesión química (por ejemplo, ingestión de lejía), enfermedad de reflujo gastroesofágico, reflujo de ácido biliar, esófago de Barrett, enfermedad de Crohn y constricción esofágica; afecciones inflamatorias del estómago tales como gastritis (por ejemplo, *Helicobacter pylori*, enfermedad ácido péptica y gastritis atrófica), enfermedad de úlcera péptica, lesiones precancerosas del estómago, dispepsia no ulcerosa y enfermedad de Crohn; afecciones inflamatorias del intestino tales como enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad de úlcera péptica, y fisuras del intestino; afecciones inflamatorias del colon tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, colitis infecciosa (por ejemplo, colitis pseudomembranosa tales como colitis por *Clostridium difficile*, enteritis por salmonella, infecciones por Shigella, yersiniosis, criptosporidiosis, infecciones por microsporidios, e infecciones virales), colitis inducida por radiación, colitis en el huésped inmunocomprometido (por ejemplo, tiflitis), afecciones precancerosas del colon (por ejemplo, displasia, afecciones inflamatorias del intestino y pólipos colónicos), proctitis, inflamación asociada con hemorroides, proctalgia fugaz y fisuras rectales; afecciones de la vesícula biliar del hígado y/o del tracto biliar tales como colangitis, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, y colecistitis; y absceso intestinal. Los compuestos también se pueden usar para diagnosticar constituyentes, afecciones o estados de enfermedad en los sistemas biológicos o especímenes, así como también con propósitos de diagnóstico en sistemas no fisiológicos. Además, los compuestos pueden usarse para tratar o prevenir afección(es) o estado(s) de enfermedad en sistemas vegetales. A manera de ejemplo, los compuestos o componentes activos individuales del conjugado pueden tener eficacia insecticida, herbicida, fungicida, y/o pesticida susceptible de uso en diversos sistemas vegetales.

Dependiendo de la afección o estado de enfermedad específicos, el ingrediente farmacéutico activo se puede administrar en cualquier dosificación segura y eficaz, terapéuticamente adecuada, como se puede determinar fácilmente dentro de la experiencia en la técnica y sin experimentación indebida. Por ejemplo, el ingrediente farmacéutico activo de la presente invención se puede administrar a una dosis entre aproximadamente 0,1 y 200 mg/kg, preferentemente entre aproximadamente 1 y 90 mg/kg, y con mayor preferencia entre aproximadamente 10 y 80 mg/kg.

En algunas modalidades, los compuestos pueden degradarse en el tracto intestinal para formar el producto metabólico de la Fórmula III:

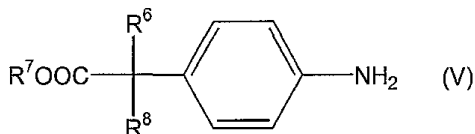


donde R^1 , R^3 y R^4 son como se describió anteriormente con referencia a la Fórmula I, y el producto metabólico de Fórmula IV:



El producto metabólico de Fórmula III puede poseer actividad antiinflamatoria y/o actividad inmunorreguladora. El producto metabólico de Fórmula IV puede poseer actividad antiinflamatoria, y más particularmente puede inhibir la prostaglandina sintetasa I y II.

En otras modalidades, los compuestos pueden degradarse en el tracto intestinal para formar el producto metabólico de Fórmula III y el producto metabólico de Fórmula V:



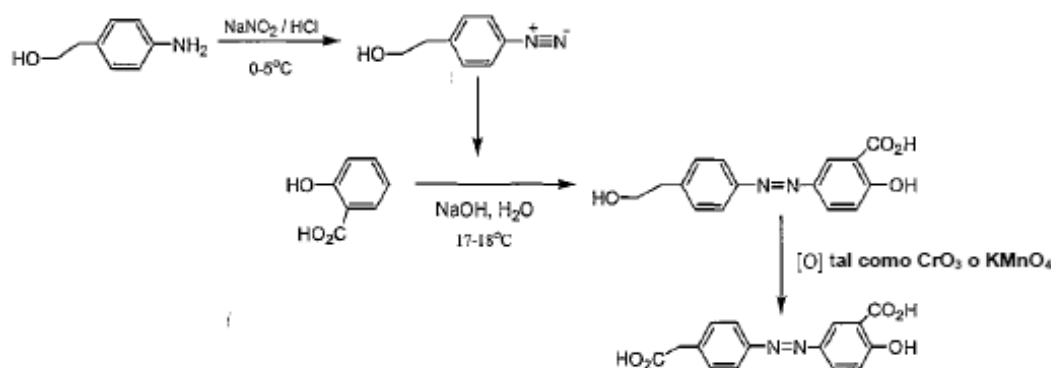
donde R^6 , R^7 y R^8 son como se describió anteriormente con referencia a la Fórmula I. El producto metabólico de fórmula V puede poseer actividad antiinflamatoria y/o actividad inmunorreguladora. Por consiguiente, los compuestos pueden proporcionar actividad inmunorreguladora. Los compuestos también pueden inhibir la prostaglandina sintetasa I y II. Los

compuestos pueden usarse para tratar diversas enfermedades, particularmente colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y similares.

La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos. Debe apreciarse que estos ejemplos son para el propósito de ilustrar aspectos de la presente invención, y no limitar el alcance de la invención como se define por las reivindicaciones.

6. EJEMPLOS

6.1. Ejemplo 1: Acoplamiento diazoico de alcohol 4-aminofenético con ácido salicílico, seguido de oxidación del alcohol al ácido carboxílico correspondiente:



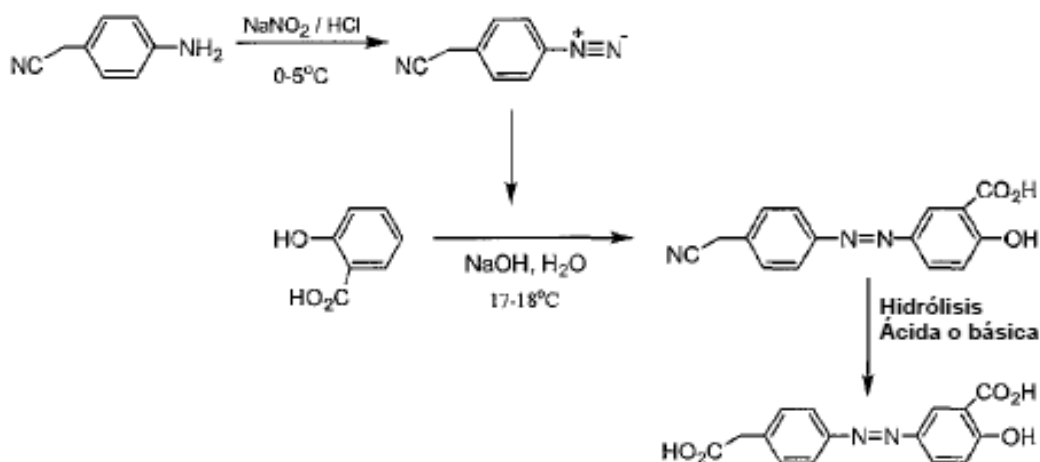
6.1.1. Acoplamiento diazoico del alcohol 4-aminofenético con ácido salicílico:

El alcohol 4-aminofenético (24,8 mmol) se suspende en agua (75 ml) y se añade ácido clorhídrico concentrado (8 ml). La solución se enfría a 0 °C en un baño de hielo con agitación rápida. Se añade nitrito de sodio (26,1 mmol) en agua (20 ml) gota a gota a la solución de ácido 4-aminofenilacético con agitación rápida. Puede ser importante mantener la temperatura entre 0-5 °C en todo momento, especialmente durante la adición de NaNO₂. La reacción se agita durante un período de tiempo adicional, por ejemplo, aproximadamente 20 minutos. Mientras tanto, el ácido salicílico, sal de sodio (74,4 mmol) se disuelve en una solución acuosa de NaOH (113 mmol de NaOH en 100 ml de H₂O). La solución se agita vigorosamente a 17 °C y a un pH de 13,3. La solución de sal de diazonio se añade gota a gota a la solución de ácido salicílico. Puede ser importante mantener la temperatura de la solución de ácido salicílico entre 17-18 °C y el pH entre 13,2 a 13,3 en todo momento, especialmente durante la adición de la sal de diazonio. La temperatura se puede regular mediante la adición de hielo y el pH se puede regular mediante la adición de NaOH, por ejemplo, NaOH 8M. Después que se completa la adición, la solución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante un período de tiempo adicional, por ejemplo, aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción después se filtra con succión para retirar cualquier partícula no disuelta o productos secundarios no deseados. El filtrado se acidifica con HCl acuoso (10 ml de HCl conc. en 20 ml de H₂O), que produce un precipitado de color rojo oscuro. El precipitado se recoge por filtración con succión y se lava varias veces con H₂O fría, hasta que el filtrado se aclara. El sólido recogido puede secarse al aire durante la noche.

6.1.2. Oxidación del alcohol resultante al ácido carboxílico correspondiente:

Una mezcla del alcohol formado anteriormente (0,7 mol) y una solución de carbonato de sodio se colocan en 150 ml de agua. Se añade una solución de permanganato de potasio (0,9 mol) en agua, con agitación vigorosa, durante 3-4 horas a una temperatura de 4-5 °C. Se deja que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente y el dióxido de manganeso precipitado se elimina por filtración con succión. La solución se concentra bajo presión reducida, se añade una capa de éter, y la solución acuosa se acidifica con H₂SO₄ diluido. Las fases orgánica y acuosa se separan y la fase acuosa se extrae 2-3 veces con éter. Los extractos de éter se combinan, se secan sobre MgSO₄, y el disolvente se elimina bajo presión reducida. El sólido resultante puede recristalizarse opcionalmente.

6.2. Ejemplo 2: Acoplamiento diazoico de cianuro de 4-aminobencilo con ácido salicílico, seguido de la hidrólisis del nitrilo al ácido carboxílico correspondiente:



6.2.1. Acoplamiento diazoico de cianuro de 4-aminobencilo con ácido salicílico:

El cianuro de 4-aminobencilo (24,8 mmol) se suspende en agua (75 ml) y se añade ácido clorhídrico concentrado (8 ml). La solución se enfría a 0 °C en un baño de hielo con agitación rápida. Se añade nitrito de sodio (26,1 mmol) en agua (20 ml) gota a gota a la solución de ácido 4-aminofenilacético con agitación rápida. Se prefiere mantener la temperatura entre 0-5 °C en todo momento, especialmente durante la adición de NaNO₂. La reacción se agita durante 20 minutos adicionales. Mientras tanto, el ácido salicílico, sal de sodio (74,4 mmol) se disuelve en una solución acuosa de NaOH (113 mmol de NaOH en 100 ml de H₂O). La solución se agita vigorosamente a 17 °C y a un pH de 13,3. La solución de la sal de diazonio se añade gota a gota a la solución de ácido salicílico. Puede ser extremadamente importante mantener la temperatura de la solución de ácido salicílico entre 17-18 °C y el pH entre 13,2 a 13,3 en todo momento, especialmente durante la adición de la sal de diazonio. La temperatura se regula mediante la adición de hielo y el pH se regula mediante la adición de NaOH, por ejemplo, NaOH 8M. Después que se completa la adición, la solución se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante un período de tiempo adicional, tal como aproximadamente 30 minutos. La mezcla de reacción puede filtrarse con succión para retirar cualquier partícula no disuelta o productos secundarios no deseados, y el filtrado se puede acidificar con HCl acuoso (10 ml de HCl conc. en 20 ml de H₂O) para producir un precipitado de color rojo oscuro. El precipitado se puede recoger por filtración con succión y lavarse varias veces con H₂O fría, hasta que el filtrado se aclara. El sólido recogido puede secarse al aire durante la noche.

6.2.2. Hidrólisis del nitrilo al ácido carboxílico correspondiente

a) Condiciones básicas:

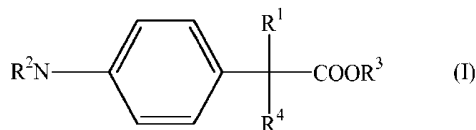
El nitrilo formado anteriormente (1,2 mol) y una solución de NaOH (2,3 mod) se pueden colocar en H₂O (260 ml) en un matraz de fondo redondo y calentarse a reflujo usando un condensador durante aproximadamente 5 a 10 h. El agua (100 ml) se puede añadir a través del condensador, después lentamente con enfriamiento externo, se puede añadir 50 % de N₂SO₄. La capa superior que contiene el ácido carboxílico deseado puede separarse y extraerse con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos se pueden combinar, secar sobre MgSO₄, y el disolvente eliminarse bajo presión reducida. El sólido resultante puede recristalizarse opcionalmente.

b) Condiciones ácidas:

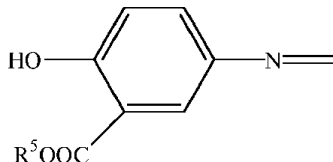
El nitrilo formado anteriormente (0,85 mol) y una solución de H₂SO₄:ácido acético glacial 50:50 se pueden colocar en H₂O (100 ml) en un matraz de fondo redondo y calentarse a reflujo usando un condensador durante aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se puede dejar enfriar a temperatura ambiente y verterse en 2-3 volúmenes de agua con agitación. El producto en bruto deseado debe precipitar. El sólido resultante se puede recoger por filtración con succión y lavarse con agua hasta que el filtrado es neutro. El sólido resultante puede recristalizarse opcionalmente.

REIVINDICACIONES

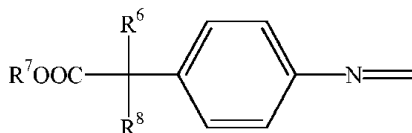
1. Método para preparar un compuesto de la fórmula:



donde R^1 y R^3 se seleccionan del grupo que consiste de H y alquilo de C_1 a C_4 ; R^4 es hidrógeno ; y R^2 es:

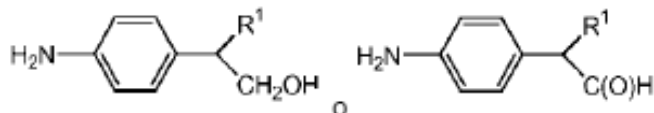


o



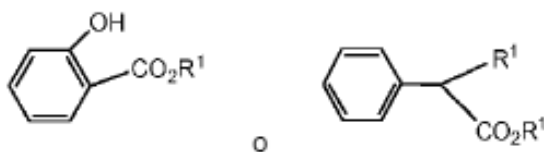
donde R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno o alquilo de C_1 a C_4 , en donde al menos R^6 es hidrógeno; o los ésteres o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; el método comprende:

a) convertir un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



en una sal de diazonio;

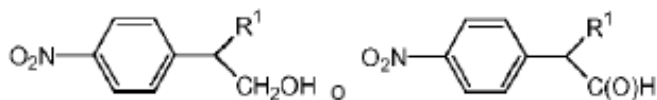
b) hacer reaccionar la sal de diazonio con un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



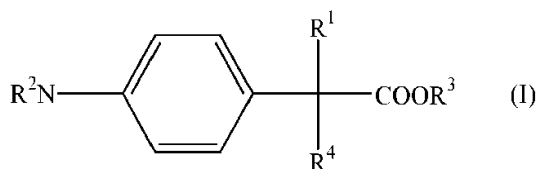
c) oxidar el grupo alcohol o aldehído primario a un grupo de ácido carboxílico, y

d) opcionalmente, formar un éster o sal farmacéuticamente aceptable de uno o más de los grupos de ácido carboxílico.

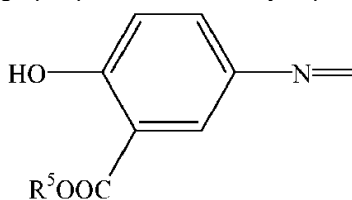
2. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el material de partida de anilina se forma por reducción de un nitrobenzeno de una de las siguientes fórmulas:



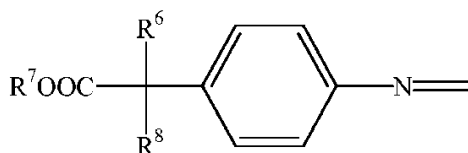
3. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde la oxidación del grupo alcohol o aldehído primario se realiza usando un agente oxidante de cromo (VI).
4. El método de conformidad con la reivindicación 3, en donde el agente oxidante de cromo (VI) está presente en cantidades catalíticas, y se usa un cooxidante para regenerar el agente oxidante de cromo (VI).
5. El método de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto existe como una mezcla de diastereómeros, que comprende además aislar un enantiómero individual de la mezcla de diastereómeros.
6. Un método para preparar un compuesto de la fórmula:



donde R¹ y R³ se seleccionan del grupo que consiste de H y alquilo de C₁ a C₄; R⁴ es hidrógeno; y R² es:

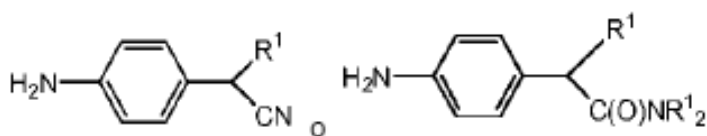


o



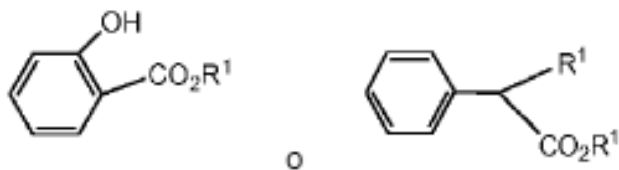
donde R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno o alquilo de C₁ a C₄ y en donde R⁶ es hidrógeno; o los ésteres o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; el método comprende:

- a) convertir un compuesto de una de las siguientes fórmulas:



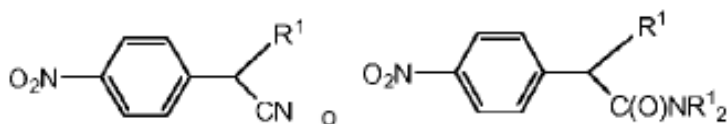
en una sal de diazonio;

- b) hacer reaccionar la sal de diazonio con un compuesto de una de las siguientes fórmulas:

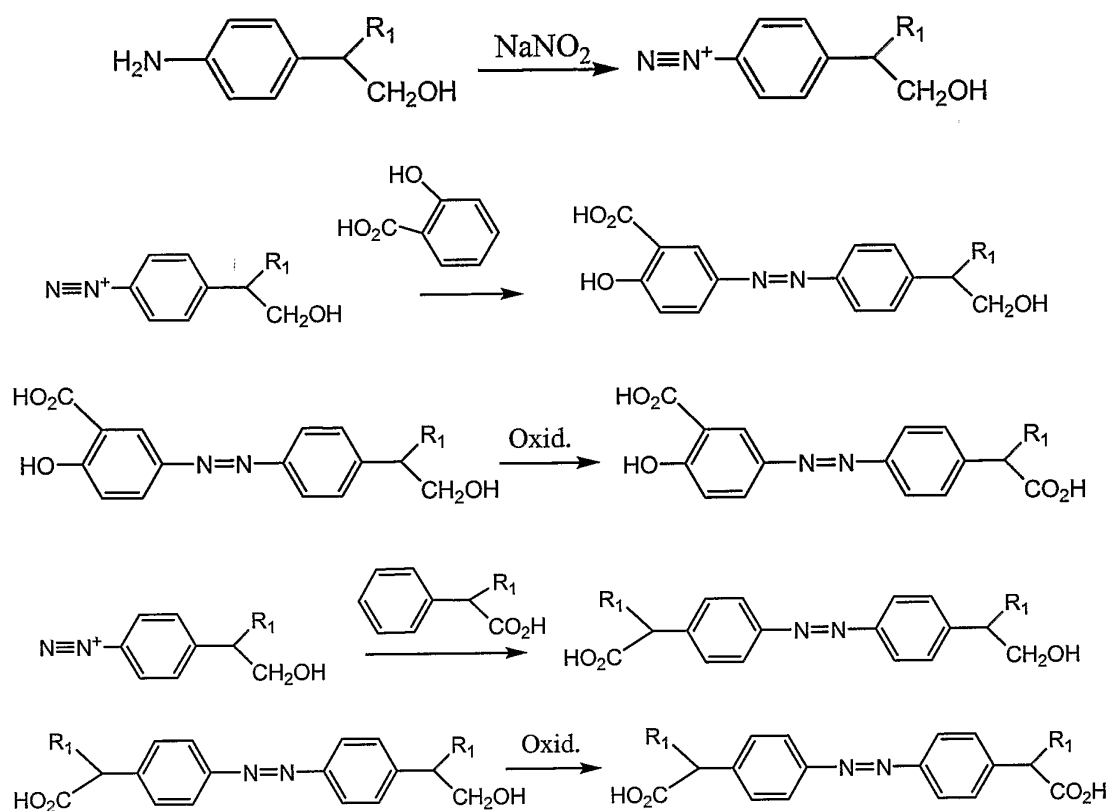


- c) hidrolizar el grupo nitrilo o amida para formar un grupo de ácido carboxílico, y
- d) opcionalmente, formar un éster o sal farmacéuticamente aceptable de uno o más de los grupos de ácido carboxílico.

7. El método de conformidad con la reivindicación 6, en donde el material de partida de anilina se forma por reducción de un nitrobenzono de una de las siguientes fórmulas:

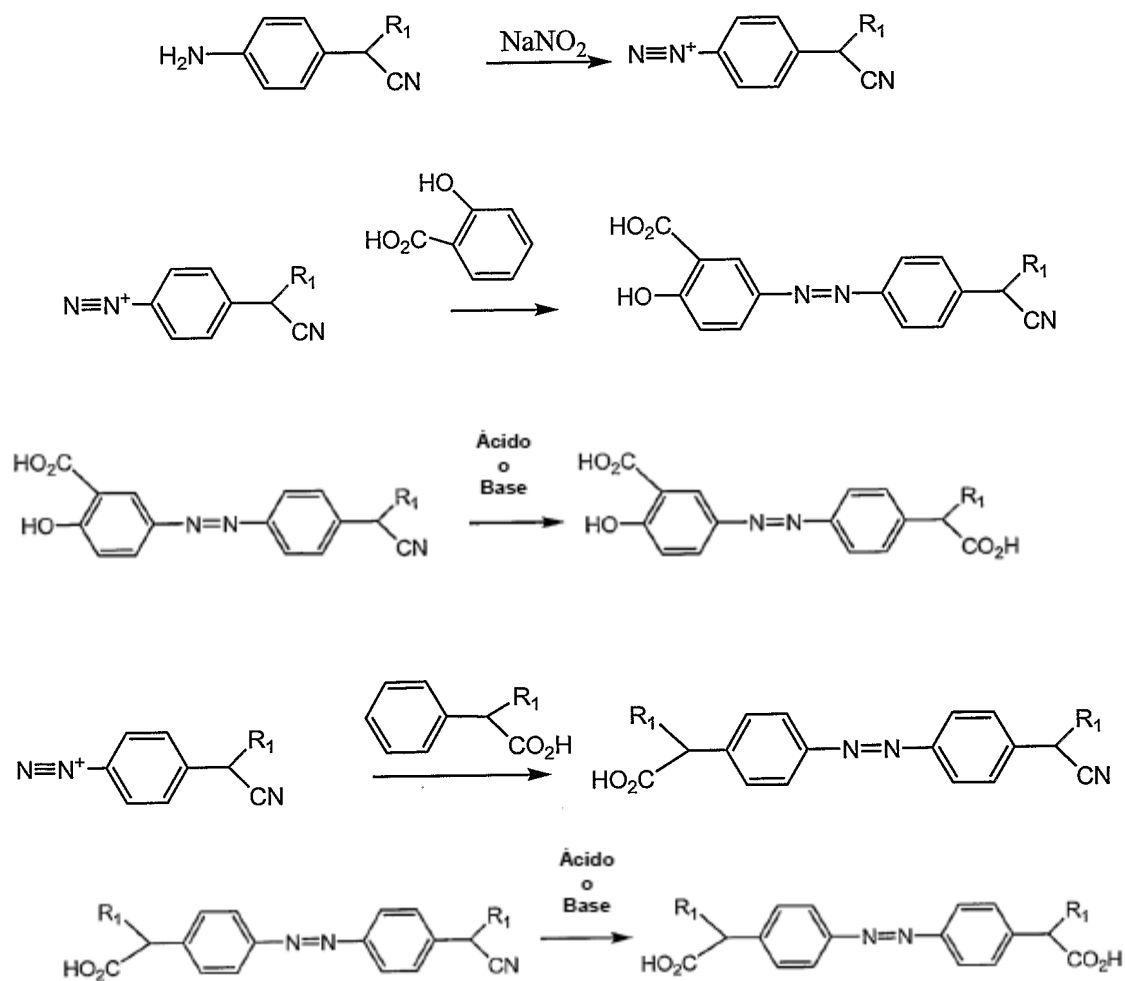


8. El método de conformidad con la reivindicación 6 o 7, en donde el nitrilo o amida se hidroliza al ácido carboxílico usando catálisis ácida.
9. El método de conformidad con la reivindicación 6 o 7, en donde el nitrilo o amida se hidrolizan al ácido carboxílico usando catálisis básica.
10. El método de conformidad con la reivindicación 6 o 7, en donde el nitrilo o amida se hidrolizan al ácido carboxílico usando catálisis enzimática.
11. El método de conformidad con la reivindicación 6 o 7, en donde la etapa de aislamiento implica la resolución enzimática de uno de los enantiómeros durante la hidrólisis de un grupo nitrilo o amida.
12. El método de conformidad con cualquier reivindicación precedente, en donde el compuesto que se forma es ácido 5-(4-carboximetil-fenilazo)-2-hidroxi-benzoico, ácido 5-[4-(1-carboxi-etil)-fenilazo] -2-hidroxi-benzoico o ácido 4-(4-carboximetil-fenilazo)-fenilacético.



Esquema I

Figura 1



Esquema II

Figura 2