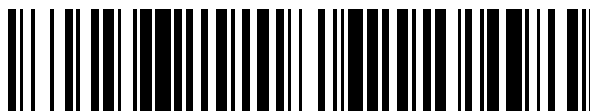


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 746**

51 Int. Cl.:

C07D 213/80 (2006.01)

A61K 31/455 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2010 E 10708932 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 2406225**

54 Título: **Salas de adición de aminas que contienen grupos hidroxilo y/o carboxilo con derivados de ácidos aminonicotínicos como inhibidores de DHODH**

30 Prioridad:

13.03.2009 EP 09382031

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

11.11.2013

73 Titular/es:

**ALMIRALL S.A. (100.0%)
Ronda del General Mitre, 151
08022 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**PÉREZ GARCÍA, JUAN BAUTISTA;
CARRERA CARRERA, FRANCESC;
GARCÍA MARTÍN, DIGNA JOSÉ y
BOIX BERNARDINI, MARÍA CARMEN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 428 746 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sales de adición de aminas que contienen grupos hidroxilo y/o carboxilo con derivados de ácidos aminonicotínicos como inhibidores de DHODH

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevas sales de adición cristalinas, farmacéuticamente aceptables e hidrosolubles de (i) aminas que contienen uno o más grupos hidroxilo y/o carboxilo con (ii) derivados de ácido aminonicotínico y solvatos de los mismos. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden las sales, y a estas sales para su uso para tratar, prevenir o suprimir enfermedades y trastornos susceptibles de ser aliviados por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa.

10 Antecedentes de la invención

Los inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH) son compuestos útiles en el tratamiento, la prevención o la supresión de enfermedades y trastornos que se sabe que son susceptibles de mejoría por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, tales como las enfermedades autoinmunes, las enfermedades inmunes e inflamatorias, los trastornos óseos destructivos, las enfermedades neoplásicas malignas, los trastornos relacionados con la angiogénesis, las enfermedades víricas y las enfermedades infecciosas.

15 En vista de los efectos fisiológicos mediados por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, recientemente se han descrito varios inhibidores de DHODH para el tratamiento o la prevención de las enfermedades o los trastornos arriba indicados. Véase por ejemplo, WO2006/044741; WO2006/022442; WO2006/001961, WO2004/056747, WO2004/056746, WO2003/006425, WO2002/080897 y WO99/45926.

20 Uno de los principales retos a los que se enfrentan los formuladores en la industria farmacéutica es incorporar fármacos escasamente hidrosolubles en composiciones farmacéuticas eficaces destinadas a la administración parenteral, v.g., intravenosa, u oral.

Adicionalmente, la solubilidad en agua de los fármacos escasamente hidrosolubles es un factor importante que afecta a su biodisponibilidad. Se pueden obtener mejoras en la solubilidad de estos fármacos escasamente hidrosolubles usando varios sistemas diferentes (emulsiones, microemulsiones, autoemulsión o micronización). Sin embargo, todos estos sistemas pueden necesitar la presencia de tensioactivos para solubilizar o emulsionar los fármacos.

25 La solubilidad de los fármacos escasamente hidrosolubles también podría mejorarse preparando sus sales de adición de ácidos. Sin embargo, en algunos casos se forman sales inestables debido a su higroscopia (el proceso por el que una sustancia atrae la humedad de la atmósfera ya sea por adsorción o por absorción) o a su delicuescencia (el proceso por el que una sustancia absorbe la humedad de la atmósfera hasta que se disuelve en el agua absorbida y forma una solución)

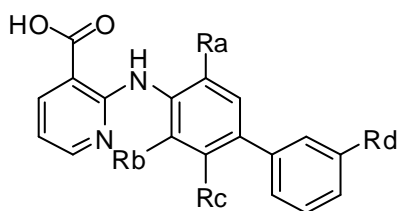
30 WO2008/077639 describe nuevos derivados de ácido aminonicotínico y de ácido isonicotínico como potentes inhibidores de DHODH. Aunque estos compuestos han presentado una actividad farmacológica adecuada, son escasamente hidrosolubles.

35 Por consiguiente, existe necesidad de inhibidores de DHODH hidrosolubles, que también sean solubles en el intervalo de pH gastrointestinal, y en una forma no delicuescente, física y químicamente estable, con niveles aceptables de higroscopia y punto de fusión relativamente alto. Esto permitiría que el material fuera manipulado ulteriormente, v.g. por micronización sin descomponerse de forma significativa, perder la cristalinidad o presentar algún cambio de polimorfismo con el fin de preparar composiciones y formulaciones farmacéuticas.

40 Compendio de la invención

Ahora se ha encontrado que las sales hidrosolubles de adición de aminas que contienen uno o más grupos hidroxilo y/o carboxílicos con derivados de ácido aminonicotínico son hidrosolubles y se pueden obtener en una forma cristalina que ni es higroscópica ni es delicuescente y que tiene un punto de fusión relativamente alto.

45 Así, la presente invención proporciona una sal de adición cristalina, farmacéuticamente aceptable de (i) una amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o carboxílicos con (ii) un derivado de ácido aminonicotínico de fórmula (I)



(I)

en la que

5 R^a , R^b , R^c y R^d independientemente representan grupos seleccionados de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y grupos alcoxi C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención proporciona además combinaciones que comprenden una sal de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones.

15 La invención también proporciona una sal de la invención como se describe aquí, una combinación de una sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos o una composición farmacéutica que comprende dicha combinación para uso en el tratamiento de una patología o enfermedad susceptible de ser aliviada por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, en particular cuando la patología o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis. La invención también proporciona el uso de la sal de la invención, de una combinación de una sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos o de una composición farmacéutica que comprende dicha combinación para la fabricación de una formulación o un medicamento para tratar estas enfermedades.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra el termograma DSC de sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

25 La figura 2 ilustra el modelo DVS de sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

La figura 3 ilustra el espectro IR de sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

30 La figura 4 ilustra el termograma DSC de sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

La figura 5 ilustra el modelo DVS de sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

La figura 6 ilustra el espectro IR de sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

35 La figura 7 ilustra el termograma DSC de sal de meglumina de ácido 2-[(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

La figura 8 ilustra el modelo DVS de sal de meglumina de ácido 2-[(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

40 La figura 9 ilustra el espectro IR de sal de meglumina de ácido 2-[(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

La figura 10 ilustra el termograma DSC de monohidrato de sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

La figura 11 ilustra el modelo DVS de monohidrato de sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

La figura 12 ilustra el espectro IR de monohidrato de sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

La figura 13 ilustra el termograma DSC de sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

5 La figura 14 ilustra el modelo DVS de sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

La figura 15 ilustra el espectro IR de sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

10 La figura 16 ilustra el termograma DSC de sal de L-arginina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

La figura 17 ilustra el modelo DVS de sal de L-arginina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

La figura 18 ilustra el espectro IR de sal de L-arginina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

15 **Descripción detallada de la invención**

Cuando se describen las sales, las composiciones y los métodos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, salvo indicación en contrario.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento cuando se administra a un paciente que necesita el tratamiento.

20 El término "tratamiento" tal como se usa en esta memoria se refiere al tratamiento de una enfermedad o patología en un paciente humano, que incluye:

(a) impedir que ocurra la enfermedad o patología, es decir, tratamiento profiláctico de un paciente;

(b) aliviar la enfermedad o patología, es decir, causar la regresión de la enfermedad o patología en un paciente;

25 (b) suprimir la enfermedad o patología, es decir, decelerar el desarrollo de la enfermedad o patología en un paciente; o

(d) aliviar los síntomas de la enfermedad o patología en un paciente.

El término "solvato" se refiere a un complejo o agregado formado con una o más moléculas de un soluto, es decir, una sal de la invención o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable y una o más moléculas de un disolvente. Tales solvatos son típicamente sólidos cristalinos que tienen una relación molar sustancialmente fija de soluto y disolvente. Los disolventes representativos incluyen, a título de ejemplo, agua, etanol, isopropanol y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

30 Las enfermedades autoinmunes que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis, espondilitis anquilosante, granulomatosis de Wegener, artritis idiopática juvenil poliarticular, enfermedad intestinal inflamatoria tal como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, síndrome de Reiter, fibromialgia y diabetes de tipo 1.

Enfermedades inmunes e inflamatorias que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria, pancreatitis aguda o crónica, enfermedad de injerto frente a huésped, sarcoidosis crónica, rechazo de trasplantes, dermatitis por contacto, dermatitis atópica, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, síndrome de Behcet, estados inflamatorios del ojo tales como conjuntivitis y uveítis.

40 Trastornos destructivos óseos que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, osteoporosis, osteoartritis, y trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple.

Enfermedades neoplásicas malignas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, cáncer prostático, ovárico y cerebral.

45 Los trastornos relacionados con la angiogénesis que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos hemangiomas, neovascularización ocular, degeneración macular o retinopatía diabética.

Enfermedades víricas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, infección por VIH, hepatitis e infección por citomegalovirus.

Enfermedades infecciosas que se pueden prevenir o tratar incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas septicemia, choque séptico, choque endotóxico, septicemia por gram-negativos, síndrome de choque tóxico, Shigellosis y otras infestaciones protozoicas tales como malaria.

5 Salvo indicación en contrario, el término alquilo abarca radicales hidrocarbonados lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 2 átomos de carbono. Sustituyentes preferidos en los grupos alquilo son átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y más preferiblemente son átomos de halógeno. Los grupos alquilo son preferiblemente no sustituidos, sustituidos con 1 o 2 grupos hidroxilo, o son grupos perhaloalquilo. Más preferiblemente, un grupo alquilo es un grupo alquilo no sustituido o un grupo perhaloalquilo. Un grupo perhaloalquilo es un grupo alquilo en el que cada átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno. Los grupos perhaloalquilo preferidos son $-\text{CF}_3$ y $-\text{CCl}_3$.

Lo más preferiblemente, un grupo alquilo es no sustituido.

Ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen los radicales metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefiere metilo. El más preferido es el metilo no sustituido.

15 Como se emplea en la presente memoria, el término alcoxi abarca radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados, opcionalmente sustituidos, que tienen cada uno de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente, de 1 a 2 átomos de carbono. Sustituyentes preferidos en los grupos alcoxi son átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y más preferiblemente son átomos de halógeno. Los grupos alcoxi son preferiblemente no sustituidos, sustituidos con 1 o 2 grupos hidroxilo, o son grupos perhaloalcoxi. Más preferiblemente, un grupo alcoxi es un grupo alcoxi no sustituido o un grupo perhaloalcoxi. Un grupo perhaloalcoxi es un grupo alcoxi en el que cada átomo de hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno. Son grupos perhaloalcoxi preferidos $-\text{OCF}_3$ y $-\text{OCCl}_3$.

20 Lo más preferiblemente, un grupo alcoxi es uno de dichos grupos perhaloalcoxi.

Ejemplos de grupos alcoxi adecuados incluyen los radicales metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *i*-propoxi, *n*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi. Se prefiere metoxi. Es más preferido trihalometoxi. El más preferido es trifluorometoxi.

25 Tal como se usa en esta memoria, los grupos alquilo o los grupos alcoxi presentes en las estructuras generales de la invención están "opcionalmente sustituidos". Esto significa que estos grupos alquilo o alcoxi pueden estar o bien no sustituidos o sustituidos en cualquier posición con uno o más, por ejemplo 1, 2, o 3 de los sustituyentes indicados más arriba. Cuando están presentes dos o más sustituyentes, cada sustituyente puede ser igual o diferente.

30 Tal como se usa en la presente memoria, el término átomo de halógeno incluye átomos de cloro, flúor, bromo o yodo, típicamente un átomo de flúor, cloro o bromo, lo más preferible bromo o flúor. El término halo cuando se usa como prefijo tiene el mismo significado.

35 En una realización de la presente invención, en el derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I) R^a representa un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alcoxi C_{1-4} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo. Preferiblemente, R^a representa un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alcoxi C_{1-4} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de halógeno. Más preferiblemente, R^a representa un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alcoxi C_{1-2} , que están sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de halógeno. Lo más preferiblemente, R^a representa un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos trihalometoxi.

En otra realización de la presente invención, en el derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I) R^b representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y átomos de halógeno.

40 Todavía en otra realización de la presente invención, en el derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I) R^c representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo. Preferiblemente, R^c representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de halógeno. Más preferiblemente, R^c representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-2} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de halógeno. Lo más preferiblemente, R^c representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-2} no sustituidos.

50 Todavía en otra realización de la presente invención, en el derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I) R^d representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alcoxi C_{1-4} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo. Preferiblemente, R^d representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alcoxi C_{1-4} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno. Más preferiblemente, R^d representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alcoxi C_{1-2} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes halógeno. Lo más preferiblemente, R^d representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alcoxi C_{1-2} no sustituidos.

Para evitar toda duda, la "amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o carboxílicos", es una unidad $NR_1R_2R_3$ donde R_1 a R_3 son átomos de hidrógeno o radicales orgánicos. Así, la amina utilizada para formar la sal de un compuesto de fórmula (I) no presenta una carga neta antes de la etapa de formación de la sal. En consecuencia, la "amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o carboxílicos" no es un ion aminio, tal como, por ejemplo, colina.

5 Un experto en la materia puede fácilmente seleccionar aminas farmacéuticamente aceptables para formar sales de adición cristalinas con los compuestos de fórmula (I). La cristalinidad puede mejorarse mediante, por ejemplo, el aumento de la polaridad de dichas aminas. Esto puede típicamente ser logrado mediante la adición de grupos hidroxilos adicionales.

10 Tal como se usa en esta memoria, una "amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o carboxílicos", preferiblemente "amina que contiene dos o más grupos hidroxilo y/o uno o más grupos carboxílicos", es típicamente un alcano C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada que está sustituido con uno o más grupos hidroxilo y/o grupos carboxílicos y uno o más grupos $-NRaRb$, donde Ra y Rb se eligen independientemente de átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_4 lineales o ramificados y grupos $-(C=NH)-NH_2$, estando dichos grupo alquilo no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, o Ra y Rb y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene N, de 4 a 8 miembros.

15 Tal como se usa en esta memoria, una "amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o carboxílicos", preferiblemente "amina que contiene dos o más grupos hidroxilo y/o uno o más grupos carboxílicos", es preferiblemente un alcano C_1-C_{10} de cadena lineal o ramificada que está sustituido con uno o más grupos hidroxilo y/o grupos carboxílicos y uno o más grupos $-NRaRb$, donde Ra y Rb se eligen independientemente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_1-C_4 lineales o ramificados, estando dichos grupo alquilo no sustituidos o sustituidos con uno o más grupos hidroxilo, o Ra y Rb y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene N, de 4 a 8 miembros.

20 Dicho anillo heterocíclico que contiene N, de 4 a 8 miembros es típicamente un anillo saturado o insaturado, no aromático, que contiene el átomo de N al que Ra y Rb están unidos y 0, 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S. Preferiblemente, es un anillo saturado de 5 a 6 miembros que contienen 0 o 1 de dichos heteroátomos adicionales. Típicamente, dicho heteroátomo adicional es un átomo de O. Preferiblemente, el anillo heterocíclico que contiene N es un anillo de morfolina o pirrolidina.

Típicamente, el alcano C_1-C_{10} es un alcano C_1-C_8 , preferiblemente un alcano C_2-C_8 , más preferiblemente un alcano C_2-C_6 , lo más preferiblemente un alcano C_4-C_6 .

30 Típicamente, el alcano C_1-C_{10} está sustituido con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 grupos hidroxilo, preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 grupos hidroxilo, más preferiblemente 1, 2, 3, 4 o 5 grupos hidroxilo, lo más preferiblemente 3, 4, o 5 grupos hidroxilo.

Típicamente, el alcano C_1-C_{10} está sustituido con 1 o 2 grupos carboxílicos, preferiblemente con un grupo carboxílico.

35 Típicamente, el alcano C_1-C_{10} está sustituido con 1, 2, 3 o 4 grupos $-NRaRb$, preferiblemente con 1 o 2 grupos $-NRaRb$, más preferiblemente con un grupo $-NRaRb$.

Típicamente, los grupos alquilo C_1-C_4 presentes como Ra o Rb son no sustituidos o están sustituidos con 1 grupo hidroxilo. Preferiblemente, los grupos alquilo C_1-C_4 presentes como Ra o Rb son no sustituidos.

40 Típicamente, los grupos alquilo C_1-C_4 presentes como Ra o Rb son grupos alquilo C_1-C_2 , preferiblemente grupos metilo.

Típicamente, no más de un Ra o Rb son un grupo $-(C=NH)-NH_2$. Cuando Rb es un grupo

$-(C=NH)-NH_2$, Ra es preferiblemente un átomo de hidrógeno.

45 Preferiblemente, Ra es un átomo de hidrógeno y Rb se selecciona entre átomos de hidrógeno, metilo no sustituido y grupos $-(C=NH)-NH_2$. Más preferiblemente, Ra es un átomo de hidrógeno y Rb se elige de átomos de hidrógeno y metilo no sustituido.

50 En una realización preferida, la "amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o carboxílicos", preferiblemente "amina que contiene dos o más grupos hidroxilo y/o uno o más grupos carboxílicos", es típicamente un alcano C_2-C_6 de cadena lineal o ramificada que está sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos hidroxilo o 1 grupo ácido carboxílico, y 1 o 2 grupos $-NRaRb$, donde Ra y Rb se eligen independientemente de átomos de hidrógeno, grupos alquilo C_1-C_2 y grupos $-(C=NH)-NH_2$, estando dichos grupos alquilo no sustituidos o sustituidos con 1 grupo hidroxilo, o Ra y Rb y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, de 5 a 6 miembros.

En otra realización preferida, la "amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o carboxílicos", preferiblemente "amina que contiene dos o más grupos hidroxilo y/o uno o más grupos carboxílicos", es típicamente un alcano C_2-C_6

de cadena lineal o ramificada que está sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos hidroxilo y 1 grupo -NRaRb, donde Ra y Rb se eligen independientemente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁-C₂, estando dichos grupos alquilo no sustituidos o sustituidos con 1 grupo hidroxilo, o Ra y Rb y el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, de 5 a 6 miembros.

5 En una realización más preferida, la "amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o carboxílicos", preferiblemente "amina que contiene dos o más grupos hidroxilo y/o uno o más grupos carboxílicos", es un alcano C₂-C₆ de cadena lineal o ramificada que está sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos hidroxilo o 1 grupo ácido carboxílico, y 1 o 2 grupos

10 -NRaRb, donde Ra y Rb se eligen independientemente de átomos de hidrógeno, grupos alquilo C₁-C₂ y grupos -(C=NH)-NH₂, estando dichos grupos alquilo no sustituidos o sustituidos con 1 grupo hidroxilo.

15 En otra realización más preferida, la "amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o carboxílicos", preferiblemente "amina que contiene dos o más grupos hidroxilo y/o uno o más grupos carboxílicos", es un alcano C₂-C₆ de cadena lineal o ramificada que está sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos hidroxilo y 1 grupo -NRaRb, donde Ra y Rb se eligen independientemente de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁-C₂, estando dichos grupos alquilo no sustituidos o sustituidos con 1 grupo hidroxilo.

20 En una de las realizaciones más preferidas, la "amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o grupos carboxílicos", preferiblemente "amina que contiene dos o más grupos hidroxilo y/o uno o más grupos carboxílicos", es un alcano C₄-C₆ de cadena lineal o ramificada que está sustituido con 3, 4, o 5 grupos hidroxilo o 1 grupo ácido carboxílico, y 1 o 2 grupos -NRaRb, donde Ra es hidrógeno y Rb se elige de un átomo de hidrógeno, un grupo metilo no sustituido y un grupo -(C=NH)-NH₂.

En otra de las realizaciones más preferidas, la "amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o grupos carboxílicos", preferiblemente "amina que contiene dos o más grupos hidroxilo y/o uno o más grupos carboxílicos", es un alcano C₄-C₆ de cadena lineal o ramificada que está sustituido con 3, 4, o 5 grupos hidroxilo y un grupo -NRaRb, donde Ra es hidrógeno y Rb se elige de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo no sustituido.

25 En otra realización, la "amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o grupos carboxílicos", preferiblemente "amina que contiene dos o más grupos hidroxilo y/o uno o más grupos carboxílicos", es un alcano C₄-C₆ de cadena lineal o ramificada que está sustituido con 1 o 2 grupos carboxílicos, y 3 o 4 grupos -NRaRb, donde Ra es hidrógeno y Rb se elige de un átomo de hidrógeno y un grupo metilo no sustituido.

30 Todavía en otra realización de la presente invención, la amina se selecciona del grupo que consiste en L-arginina, deanol (2-(dimetilamino)etanol), dietanolamina (2,2'-iminobis(etanol)), dietiletanolamina (2-(dietilamino)-etanol), etanolamina (2-aminoetanol), meglumina (N-metil-glucamina), 2-morfolina etanol (4-(2-hidroxietil)-morfolina), 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, trietanolamina (2,2',2''-nitrilotris(etanol)) y trometamina (2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol). Preferiblemente, la amina se selecciona del grupo que consiste en L-arginina, dietiletanolamina (2-(dietilamino)-etanol), meglumina (N-metil-glucamina), trietanolamina (2,2',2''-nitrilotris(etanol)) y trometamina (2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol).

35 En una realización preferida de la presente invención la amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o carboxílicos contiene dos o más grupos hidroxilo y/o uno o más grupos carboxílicos.

40 En una realización preferida de la presente invención la amina solamente contiene uno o más grupos hidroxilo, preferiblemente solamente contiene dos o más grupos hidroxilo, es decir, no contiene grupos carboxílicos. Dicha amina que contiene uno o más grupos hidroxilo, preferiblemente dos o más grupos hidroxilo, se selecciona del grupo que consiste en deanol (2-(dimetilamino)etanol), dietanolamina (2,2'-iminobis(etanol)), dietiletanolamina (2-(dietilamino)-etanol), etanolamina (2-aminoetanol), meglumina (N-metil-glucamina), 2-morfolina etanol (4-(2-hidroxietil)-morfolina), 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, trietanolamina (2,2',2''-nitrilotris(etanol)) y trometamina (2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol).

45 En una realización preferida de la presente invención la amina que contiene solamente uno o más grupos hidroxilo, preferiblemente solamente contiene dos o más grupos hidroxilo, se selecciona del grupo que consiste en dietanolamina, meglumina, trietanolamina y trometamina, preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en meglumina y trometamina.

50 En una realización preferida de la presente invención la amina solamente contiene uno o más grupos carboxílicos, es decir, no contiene grupos hidroxilo. Preferiblemente, dicha amina que contiene uno o más grupos carboxílicos, preferiblemente un grupo carboxílico, es L-arginina.

55 En una realización preferida de la presente invención, en el derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I) R^a representa un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁₋₄, preferiblemente un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁₋₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; R^b representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y átomos de halógeno, R^c representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos

alquilo C₁₋₄, preferiblemente un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alquilo C₁₋₂, que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; y R^d representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alcoxi C₁₋₄, preferiblemente un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁₋₂, que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

En una realización preferida de la presente invención, el derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en ácido 2-[[3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il]amino]nicotínico (ácido 2-(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico), ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico (ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico) y ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico (ácido 2-(3'-etoxi-3,5-difluorobifenil-4-ilamino)nicotínico).

En una realización preferida de la presente invención la amina se selecciona del grupo que consiste en meglumina y trometamina y en el derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I) R^a representa un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁₋₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; R^b representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y átomos de halógeno, R^c representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; y R^d representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alcoxi C₁₋₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

En una realización preferida de la presente invención la amina es L-arginina y en el derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I) R^a representa un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁₋₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; R^b representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y átomos de halógeno, R^c representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; y R^d representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alcoxi C₁₋₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

Son de particular interés las sales:

sal de meglumina de ácido 2-[[3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il]amino]nicotínico,

sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico,

sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico,

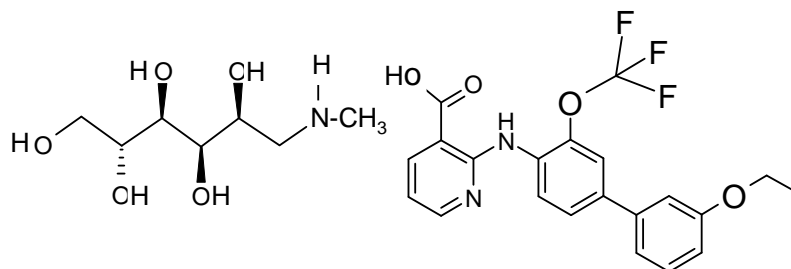
sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico,

sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico,

sal de L-arginina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico,

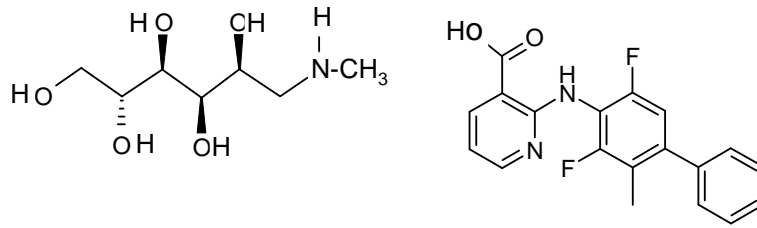
y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

Típicamente, la sal cristalina de la invención de meglumina y ácido 2-[[3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il]amino]nicotínico corresponde a la fórmula (II)



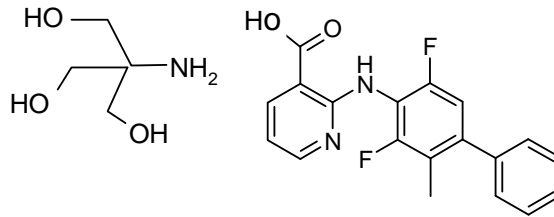
(II)

Típicamente, la sal cristalina de la invención de meglumina y ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico de la invención corresponde a la fórmula (III)



(III)

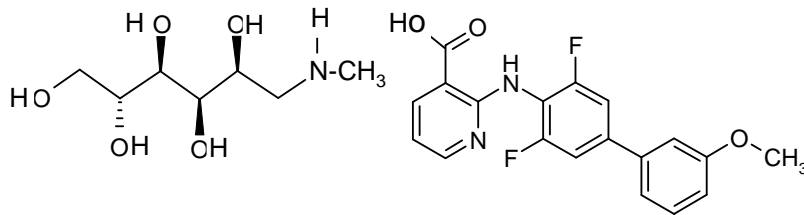
Típicamente, la sal cristalina de la invención de trometamina y ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico de la invención corresponde a la fórmula (IV)



5

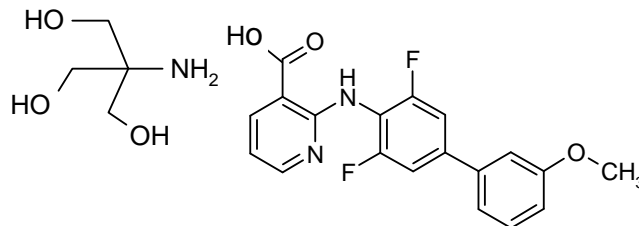
(IV)

Típicamente, la sal cristalina de la invención de meglumina y ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico de la invención corresponde a la fórmula (V)



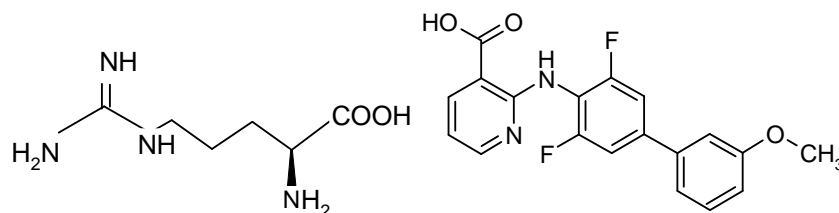
10 (V)

Típicamente, la sal cristalina de la invención de trometamina y ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico de la invención corresponde a la fórmula (VI)



(VI)

15 Típicamente, la sal cristalina de la invención de L-arginina y ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico de la invención corresponde a la fórmula (VII)



(VII)

La invención también abarca composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal como se ha definido aquí más arriba y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En una realización de la presente invención la composición farmacéutica comprende además una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de otros agentes terapéuticos.

- 5 La invención también se refiere a combinaciones que comprenden una sal de la invención y uno o más de otros agentes terapéuticos y composiciones farmacéuticas que comprenden tales combinaciones.

La invención también se refiere a una sal de la invención como se describe aquí, una combinación de una sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos o una composición farmacéutica que comprende dicha combinación para uso en el tratamiento de una patología o enfermedad susceptible de ser aliviada por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, en particular cuando la patología o enfermedad se selecciona de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis. La invención también abarca el uso de la sal de la invención, de una combinación de una sal de la invención junto con uno o más de otros agentes terapéuticos o de una composición farmacéutica que comprende dicha combinación para la fabricación de una formulación o un medicamento para tratar estas enfermedades.

Procedimientos generales de síntesis

Las sales de la invención se pueden preparar usando los métodos y procedimientos descritos aquí, o usando métodos y procedimientos similares. Se apreciará que aunque se dan condiciones típicas o preferidas de los procedimientos (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, relaciones en moles de los agentes reaccionantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones operativas salvo indicación en contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar en función del disolvente o los agentes reaccionantes particulares que se usan, pero tales condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica por procedimientos rutinarios de optimización.

Los procedimientos para preparar sales de la invención se ilustran por los procedimientos que se dan más adelante.

- 25 Las sales de la invención se pueden sintetizar a partir del correspondiente derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I) y a partir de la amina que contiene uno o más grupos hidroxilo, que son obtenibles en el mercado a partir de, por ejemplo, Aldrich.

Los diluyentes inertes adecuados para esta reacción incluyen, pero sin limitarse a ellos, acetona, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, cloroformo, metanol, etanol, isopropanol, 2-butanol, acetonitrilo, carbonato de dimetilo, nitrometano y similares, y mezclas de los mismos, opcionalmente conteniendo agua.

Una vez terminada cualquiera de las reacciones anteriores, se puede aislar la sal de la mezcla de reacción por cualquier técnica convencional tal como precipitación, concentración, centrifugación y similares.

Se apreciará que aunque se dan condiciones específicas de los procedimientos (es decir, temperaturas y tiempos de reacción, relaciones en moles de los agentes reaccionantes, disolventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones operativas salvo indicación en contrario.

Una sal hidrosoluble de la invención típicamente contiene entre aproximadamente 0,60 y 1,20 equivalentes molares de derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I) por equivalente molar de la base libre, más típicamente entre 0,85 y 1,15 equivalentes molares de derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I) por equivalente molar de la base libre, más típicamente incluso aproximadamente 1 equivalente molar de derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I) por equivalente molar de la base libre.

Las relaciones molares descritas en los métodos de la invención se pueden determinar fácilmente por varios métodos disponibles para los expertos en la técnica. Por ejemplo, tales relaciones molares pueden ser determinadas fácilmente por ^1H NMR. Alternativamente, se pueden usar análisis elementales y métodos de HPLC para determinar la relación molar.

45 Ejemplos

General. Los reactivos, materiales de partida y disolventes se compraron a proveedores comerciales y se usaron tal como se recibieron.

Se han llevado a cabo ensayos de cristalización de sales de algunos derivados de ácido amino nicotínico de fórmula (I) con una amplia gama de ácidos farmacéuticamente aceptables (comprendiendo entre otros los ácidos clorhídrico, metanosulfónico y sulfúrico) y bases (comprendiendo entre otras amoníaco, L-arginina, hidróxido de magnesio, meglumina, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y trometamina) en una gama de diferentes disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo entre otros acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, acetato de isobutilo, cloroformo, nitrometano, carbonato de dimetilo, N,N-dimetilformamida, etanol, isopropanol y metanol).

Las sales preparadas a partir de amoniaco e hidróxido de magnesio produjeron o bien aceites o sólidos amorfos. Las sales preparadas a partir de hidróxido de potasio e hidróxido de sodio eran higroscópicas. Por otro lado, las sales preparadas a partir de ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido sulfúrico tenían solubilidad similar o incluso inferior a la de la forma de ácido libre. Además de esta baja solubilidad, las sales de estos ácidos manifestaron muy mala humectabilidad en agua.

Sólo las sales de la invención no eran higroscópicas ni delicuescentes y tenían un punto de fusión relativamente alto, lo que ha permitido micronizarlas y que tengan estabilidad a largo plazo.

En los siguientes ejemplos se ilustran métodos particularmente buenos para preparar las sales de adición de la invención.

10 Los análisis de los termogramas de la calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) se obtuvieron usando un instrumento DSC-821 Mettler-Toledo, número de serie 5117423874. Las muestras se pesaron en un crisol de aluminio, se puso una tapa de aluminio encima de la muestra y se comprimió con una varilla de bronce. Las muestras se equilibraron a 30°C y se calentaron a un ritmo de 10°C / min hasta 350°C. El instrumento se calibró usando patrones de indio y de zinc.

15 Los espectros infrarrojos (IR) se obtuvieron usando un instrumento Perkin Elmer Spectrum One FT-IR, número de serie 70749, equipado con un accesorio ATR universal. Las muestras sólidas se introdujeron directamente en el ATR. El intervalo de adquisición fue de 650 a 4000 cm⁻¹.

20 Los perfiles de sorción de vapor dinámico (DVS, por sus siglas en inglés) se obtuvieron usando un instrumento Iqasorp Hiden Isochema (número de serie IGA-SA-066). Después de un periodo de estabilización inicial, se obtuvieron al menos dos isoterms (a 25°C) para cada muestra: una sorción de humedad a una humedad relativa de 0 a 95% y una desorción de humedad de 95% de humedad relativa hasta sequedad. Ambas isoterms se hicieron en etapas de 10% de humedad, con un tiempo mínimo de 10 minutos y un tiempo máximo de 30 minutos para cada etapa.

Ejemplo 1: Preparación de sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico

25 Se disolvieron 275 mg (1,4 mmol) de meglumina en 30 mL de metanol y dicha solución se añadió a una mezcla de 500 mg (1,4 mmol) de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico disuelto en la cantidad mínima de tetrahidrofurano (7 mL). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, la solución se evaporó a vacío. El precipitado formado se suspendió en 20 mL de acetato de etilo a 77°C durante 30 min, después la suspensión resultante se filtró y el precipitado obtenido se secó a vacío durante 4 horas a 40°C. Después se obtuvieron 675 mg (rendimiento: 87%) de un sólido blanco con una pureza de 99,9% por HPLC.

La figura 1 ilustra el termograma DSC de la sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico. La muestra presenta una endotermia alta característica con inicio a 136°C que corresponde a una fusión o una descomposición de la sal. Esto indica que la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo ni sufre descomposición, lo que confirma su alta estabilidad.

35 La figura 2 ilustra el modelo DVS de la sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico. Se midió el incremento de masa a una humedad relativa (RH) de 80% (0,15% de incremento) y de 90% (0,4% de incremento). Según los resultados, dicha sal no es higroscópica ni presenta histéresis.

40 La figura 3 ilustra el espectro IR de la sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico. Aparecen señales características a 3207, 1595, 1524, 1491, 1384, 1260, 1144, 1062, 1046, 1016, 842, 776 y 701 cm⁻¹.

Ejemplo 2: Preparación de sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico

45 Se disolvieron 170 mg (1,4 mmol) de trometamina en 20 mL de metanol y dicha solución se añadió a una mezcla de 500 mg (1,4 mmol) de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico disuelto en la cantidad mínima de tetrahidrofurano (6 mL). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, la solución se evaporó a vacío. El aceite obtenido se disolvió en 0,9 mL de cloroformo a 61°C y se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente. Después de 3 días la suspensión se decantó y el precipitado obtenido se secó a vacío durante 4 horas a 40°C. Después se obtuvieron 665 mg (rendimiento: 9%) de un sólido blanco con una pureza de 99,9% por HPLC.

50 La figura 4 ilustra el termograma DSC de la sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico. La muestra presenta una endotermia alta característica con inicio a 173°C que corresponde a una fusión o una descomposición de la sal. Esto indica que la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo ni sufre descomposición, lo que confirma su alta estabilidad.

La figura 5 ilustra el modelo DVS de la sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico. Se midió el incremento de masa a una humedad relativa (RH) de 80% (0,1% de incremento) y de 95% (2,0% de incremento). Según el resultado, dicha sal no es higroscópica ni presenta histéresis.

La figura 6 ilustra el espectro IR de la sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico. Las señales características aparecen a 2971, 1609, 1574, 1551, 1526, 1491, 1455, 1411, 1387, 1324, 1282, 1259, 1242, 1169, 1148, 1064, 1025, 858 y 776 cm⁻¹.

Ejemplo 3: Preparación de sal de meglumina de ácido 2-(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico

- 5 Se añadieron 26 mg (0,133 mmol) de meglumina a una mezcla de 90 mg (0,215 mmol) de ácido 2-(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico disuelto en la cantidad mínima de tetrahidrofurano (9 mL). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, la solución se evaporó a vacío. El precipitado formado se suspendió en 18 mL de acetato de etilo a 77°C durante 30 min. Después, la suspensión resultante se enfrió a 20 °C durante un mínimo de 1 hora, se enfrió a 0-5 °C durante 1 hora, se filtró y el precipitado obtenido se secó a vacío durante 4 horas a 50°C. Después se obtuvieron 70 mg (rendimiento: 53%) de un sólido blanco con una pureza de 100% por HPLC.

15 La Figura 7 ilustra el termograma DSC de la sal de meglumina de ácido 2-(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico. La muestra presenta una endotermia característica con inicio a 116°C que corresponde a una fusión o una descomposición de la sal. Esto indica que la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo ni sufre descomposición, lo que confirma su alta estabilidad.

La Figura 8 ilustra el modelo DVS de la sal de meglumina de ácido 2-(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico. Se midió el incremento de masa a una humedad relativa (RH) de 80% (2,7% de incremento) y de 90% (6,2% de incremento). Según los resultados, dicha sal es ligeramente higroscópica y no presenta histéresis.

20 La Figura 9 ilustra el espectro IR de la sal de meglumina de ácido 2-(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)bifenil-4-ilamino)nicotínico. Las señales características aparecen a 3663, 2987, 1593, 1522, 1492, 1457, 1391, 1317, 1236, 1216, 1171, 1088, 1062, 1047, 1009, 858, 777 y 694 cm⁻¹.

Ejemplo 4: Preparación de sal de meglumina de ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

- 25 Se añadieron 32 mg (0,164 mmol) de meglumina a una mezcla de 90 mg (0,265 mmol) de ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico disuelto en la cantidad mínima de tetrahidrofurano (9 mL). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, la solución se evaporó a vacío. El precipitado formado se suspendió en 4 mL de *t*-butilmetil éter y 2 mL de cloruro de metileno y se agitó a 20°C hasta que se observó una disolución completa. El disolvente se separó parcialmente a 20°C a vacío hasta que se observó la precipitación de un sólido. Después, la suspensión resultante se enfrió a 0-5°C durante un mínimo de 1 hora, se filtró y el precipitado obtenido se secó a vacío durante 4 horas a 50°C. Después se obtuvieron 58 mg (rendimiento: 41%) de un sólido blanquecino con una pureza de 100% por HPLC.

La figura 10 ilustra el termograma DSC de la sal de meglumina de monohidrato de ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico. La muestra presenta dos pequeñas exotermias con inicio a 79°C y 121°C. Probablemente la primera corresponde a la pérdida de agua, y la segunda corresponde a la fusión o descomposición de la forma anhidra. No se detectan otras transiciones.

35 La figura 11 ilustra el modelo DVS de la sal de meglumina de monohidrato de ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico. Este perfil de DVS muestra cuatro isotermias (en lugar de las dos habituales), que corresponden a los perfiles de absorción-desorción del monohidrato y de la forma anhidra. Según los resultados, ni la forma hidrato ni la forma anhidra son higroscópicas. La forma anhidra se podría obtener secando el monohidrato.

40 La figura 12 ilustra el espectro IR de la sal de meglumina de monohidrato de ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico. Las señales características aparecen a 3675, 2987, 2901, 1596, 1579, 1517, 1493, 1454, 1419, 1380, 1317, 1259, 1146, 1075, 973, 859, 766 y 697 cm⁻¹.

Ejemplo 5: Preparación de sal de trometamina de ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico

- 45 Se disolvieron 31,5 mg (0,260 mmol) de trometamina en 25 mL de metanol y dicha solución se añadió a una mezcla de 55 mg (0,161 mmol) de ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico disuelto en la cantidad mínima de tetrahidrofurano (6,6 mL). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, la solución se evaporó a vacío. El aceite obtenido se disolvió en 4,4 mL de cloroformo a 61°C y se enfrió lentamente hasta la temperatura ambiente durante una noche. La suspensión se enfrió a 0-5°C durante 1 hora, se filtró y el precipitado obtenido se secó a vacío durante 4 horas a 50°C. Después se obtuvieron 77 mg (rendimiento: 99%) de un sólido blanquecino con una pureza de 100% por HPLC.

50 La figura 13 ilustra el termograma DSC de la sal de trometamina de ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico. La muestra presenta dos pequeñas endotermias con inicio a 81°C y 98°C. La última corresponde a una fusión o descomposición de la sal.

La figura 14 ilustra el modelo DVS de la sal de trometamina de ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico. Se midió el incremento de masa a una humedad relativa (RH) de 80% (5,7% de incremento) y de

90% (14,9% de incremento). Según el resultado, dicha sal es un poco higroscópica pero sin histéresis: no se detecta hidratación estable.

La figura 15 ilustra el espectro IR de la sal de trometamina de ácido 2-(3,5-difluoro-2-metilbifenil-4-ilamino)nicotínico. Las señales características aparecen a 3663, 3185, 2988, 1599, 1576, 1515, 1492, 1461, 1422, 1381, 1349, 1311, 1288, 1259, 1221, 1152, 1042, 974, 858 y 769 cm⁻¹.

Ejemplo 6: Preparación de sal de L-arginina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico

Se disolvieron 245 mg (1,4 mmol) de L-arginina en 6 mL de agua y dicha solución se añadió a una mezcla de 500 mg (1,4 mmol) de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico disuelto en la cantidad mínima de tetrahidrofurano (7 mL). Después de 30 min de agitación a temperatura ambiente, la solución se evaporó a vacío. El precipitado formado se suspendió en 20 mL de metanol a 65°C durante 30 min, después la suspensión resultante se filtró y el sólido obtenido se secó a vacío durante 4 horas a 40°C. Después se obtuvieron 680 mg (rendimiento: 91%) de un sólido blanco con una pureza de 99,9% por HPLC.

La figura 16 ilustra el termograma DSC de la sal de L-arginina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico. La muestra presenta una endotermia alta característica con inicio a 253°C que corresponde a una fusión o una descomposición de la sal. Esto indica que la muestra no se convierte en ningún otro polimorfo ni sufre descomposición, lo que confirma su alta estabilidad.

La figura 17 ilustra el modelo DVS de la sal de L-arginina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico. Se midió el incremento de masa a una humedad relativa (RH) de 80% (0,1% de incremento) y de 90% (0,30% de incremento). Según los resultados, dicha sal no es higroscópica ni presenta histéresis.

La figura 18 ilustra el espectro IR de la sal de L-arginina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico. Las señales características aparecen a 3439, 3315, 2988, 1684, 1601, 1575, 1528, 1489, 1472, 1453, 1405, 1390, 1348, 1318, 1263, 1236, 1162, 1143, 1044, 1022, 936, 899, 870, 852, 829, 804, 772, 727, 691, y 658 cm⁻¹.

Ejemplo Comparativo 1: Preparación de sales de adición de compuestos de fórmula (I) y colina

La adición de colina, un ion aminio farmacéuticamente aceptable, a los compuestos de fórmula (I) resultó o bien en la formación de aceites o bien en la formación de sólidos amorfos.

Ensayo de solubilidad en agua:

Se determinó la solubilidad de los Ejemplos 1-5 en agua a temperatura ambiente junto con la solubilidad de los ácidos libres correspondientes. Los resultados se indican en la Tabla 1 siguiente.

Ej.	Producto	Solubilidad en agua @ 25°C. (mg/mL como ácido)
C1	ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico	0,004
Ej. 1	sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico	2,810
Ej. 2	sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico	0,870
C2	ácido 2-[(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico	0,008
Ej. 3	sal de meglumina de ácido 2-[(3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico	0,478

C3	ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico	0,002
Ej. 4	sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico,	0,210
Ej. 5	sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico,	0,490
Ej. 6	sal de L-arginina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico,	0,690

5 Como se puede ver en la tabla, las sales de la presente invención presentan una solubilidad más alta que los ácidos libres correspondientes. Se obtienen resultados particularmente buenos con la sal de meglumina, la sal de trometamina y la sal de L-arginina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico (Ej. 1, Ej. 2 y Ej. 6), especialmente con la sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico (Ej. 1)

Composiciones farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden una sal de la invención o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Las sales de la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de enfermedades que se sabe que son susceptibles de aliviarse por tratamiento con un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa. Tales enfermedades incluyen pero sin limitarse a ellas artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

15 Las sales de la invención también se pueden combinar con otros compuestos activos en el tratamiento de enfermedades que se sabe que son susceptibles de aliviarse por tratamiento con un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa.

20 Las combinaciones de la invención pueden comprender opcionalmente uno o más principios activos adicionales que se sabe que son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias e inmunes, trastornos óseos destructivos, enfermedades neoplásicas malignas, trastornos relacionados con la angiogénesis, enfermedades víricas, y enfermedades infecciosas tales como (a) anticuerpos monoclonales Anti-TNF-alfa tales como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution, (b) compuestos Antimetabolitos tales como Mizoribina, Ciclofosfamida y Azatiopirina, (c) Inhibidores de Calcineurina (PP-2B) / Inhibidores de la Expresión de INS tales como ciclosporina A, Tacrolimus e ISA-247 de Isotechnika, (d) Inhibidores de Ciclooxygenasa tales como Aceclofenac, Diclofenac, Celecoxib, Rofecoxib, Etoricoxib, Valdecoxib, Lumiracoxib, Cimicoxib y LAS-34475 de Laboratorios Almirall, S.A., (e) Antagonistas de TNF-alfa tales como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept, (f) Inhibidores de la Activación de NF-kappaB (NFkB) tales como Sulfasalazina e Iguratimod, (g) Antagonistas de los receptores de IL-1 tales como Anakinra y AMG-719 de Amgen, (h) Inhibidores de Dihidrofolato Reductasa (DHFR) tales como Metrotexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea, (i) Inhibidores de Inosina 5'-Monofosfato Deshidrogenasa (IMPDH) tales como Mizoribina, Ribavirina, Tiazofurina, Amitivir, Micofenolato mofetil, Ribamidina y Merimepodib, (j) Glucocorticoides tales como Prednisolona, Metilprednisolona, Dexametasona, Cortisol, Hidrocortisona, Triamcinolona acetato, Flucicilonona acetato, Flucicilonona pivalato, Hidrocortisona aceponato, Metilprednisolona suleptanato, Betametasona butirato propionato, Deltacortisona, Deltadeshidrocortisona, Prednisona, Dexametasona fosfato sódico, Triamcinolona, Betametasona valerato, Betametasona, Hidrocortisona succinato sódico, Prednisolona fosfato sódico, Hidrocortisona probutato y Difluprednato, (k) anticuerpos monoclonales Anti-CD20 tales como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals, (l) terapias dirigidas contra células B tales como BLYSS, BAFF, TACI-Ig y APRIL, (m) Inhibidores de p38 tales como AMG-548 (de Amgen), ARRY-797 (de Array Biopharma), Clormetiazol edisilato, Doramapimod, PS-540446 (de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 (de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06 (todos de Pfizer), RWJ-67657 de R.W. Johnson, RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 de Aventis, SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 de Tanabe Seiyaku, y VX-745, VX-702 (todos de Vertex) y los compuestos reivindicados o descritos en las solicitudes de patentes españolas números ES2303758 y ES2301380, (n) Inhibidores de JAK3 tales como CP690550 (tasocitinib) de Pfizer, (o) inhibidores de

- Syk tales como R-112, R-406 y R-788 todos de Rigel, (p) inhibidores de MEK tales como ARRY-142886, ARRY-438162 (todos de Array Biopharma), AZD-6244 de AstraZeneca, PD-098059, PD-0325901 (todos de Pfizer), (q) antagonistas del receptor de P2X7 tales como AZD-9056 de AstraZeneca, (r) agonistas de S1P1 tales como Fingolimod, CS-0777 de Sankyo y R-3477 de Actelion, (s) anticuerpos monoclonales Anti-CD49 tales como Natalizumab, (t) Inhibidores de Integrinas tales como Cilengitida, Firategrast, Valategrast hidrocloreto, SB-273005, SB-683698 (todos de Glaxo), HMR-1031 de Sanofi-Aventis, R-1295 de Roche, BMS-587101 de BMS y CDP-323 de UCB Celltech, (u) anticuerpos monoclonales Anti-CD88 tales como Eculizumab y Pexelizumab, (v) antagonistas de los receptores de IL-6 tales como CBP-1011 de InKine y C-326 de Amgen, (w) anticuerpos monoclonales Anti IL-6 tales como Elsilimomab, CNTO-328 de Centocor y VX-30 de Vaccinex, (x) anticuerpos monoclonales Anti-CD152 tales como Ipilimumab y Ticilimumab, (y) proteínas de Fusión que comprenden el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) humanos unidas a porciones de inmunoglobulina G1 tales como Abatacept, (z) Agentes Clútiles en el tratamiento de trastornos óseos tales como los Bisfosfonatos tales como Tiludronato disódico, Clodronato disódico, pamidronato disódico, Etidronato disódico, Xidifona (sal de K, Na), Alendronato sódico, Neridronato, Dimetil-APD, sal sódica de ácido Olpadrónico, ácido Minodrónico, Apomina, Ibandronato sódico hidratado y Risedronato sódico, (aa) inhibidores de quinasa VEGF Try tales como Pegaptanib octasódico, Vatalanib succinato, Sorafenib, Vandetanib, Sunitinib malato, Cediranib, Pazopanib hidrocloreto y AE-941 de Aeterna Zentaris, (bb) Otros compuestos eficaces en enfermedades autoinmunes tales como sales de oro, hidroxicloroquina, Penicilamina, K-832, SMP114 y AD452, (cc) inhibidores de Purina-Nucleósido fosforilasa tales como Forodesina hidrocloreto, R-3421 de 'Albert Einstein College of Medicine', CI-972 y CI-1000 ambos de Pfizer, (dd) anticuerpos monoclonales Anti-RANKL tales como Denosumab, (ee) anticuerpos monoclonales Anti-CD25 tales como Inolimomab, Dacliximab, Basiliximab y LMB-2 del Instituto Nacional del Cáncer de los EEUU, (ff) Inhibidores de Histona Desacetilasa (HDAC) tales como Divalproex sódico, Acetilindalina, Depsipeptido, butirato sódico, fenilbutirato sódico, Vorinostat, MS-27-275 de Mitsui, ácido Valproico, Piroxamida, Tributirina, PX-105684 de TopoTarget, MG-0103 de MetilGene, G2M-777 de TopoTarget y CG-781 de Celera, (gg) anticuerpos monoclonales Anti-factor estimulador de colonias (GM-CSF) tales como KB-002 de KaloBios y (hh) Interferones que comprenden Interferón beta 1a tales como Avonex de Biogen Idec, CinnoVex de CinnaGen y Rebif de EMD Serono, e Interferón beta 1b tales como Betaferon de Schering y Betaseron de Berlex, (ii) Inmunomoduladores tales como BG-12 (derivado del ácido fumárico) de Biogen Idec/Fumapharm AG, laquinimod (Teva y Active Biotech) o acetato de Glatiramer (Teva), y (jj) Inhibidores de la adenosina aminohidrolasa tales como Cladribina de Merck Serono.
- 30 Cuando la sal de la invención se usa para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis puede ser ventajoso usarla en combinación con otros compuestos activos que se sabe que son útiles en el tratamiento de dichas enfermedades tales como artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.
- 35 Principios activos particularmente preferidos para ser combinados con la sal de la invención para tratar o prevenir artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis o sarcoidosis son (a) anticuerpos monoclonales Anti-TNF-alfa tales como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution, (b) Antagonistas de TNF-alfa tales como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept, (c) Inhibidores de Calcineurina (PP-2B) / Inhibidores de la Expresión de INS tales como ciclosporina A, Tacrolimus y ISA-247 de Isotechnika, (d) Antagonistas de los Receptores de IL-1 tales como Anakinra y AMG-719 de Amgen, (e) anticuerpos monoclonales Anti-CD20 tales como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals, (f) Inhibidores de p38 tales como AMG-548 de Amgen), ARRY-797 de Array Biopharma), Clormetiazol edisilato, Doramapimod, PS-540446 de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06 (todos de Pfizer), RWJ-67657 de R.W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 de Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 de Tanabe Seiyaku), y VX-745, VX-702 (todos de Vertex) y los compuestos reivindicados o descritos en las solicitudes de patentes españolas números ES2303758 y ES2301380, (g) Inhibidores de la Activación de NF-kappaB (NFKB) tales como Sulfasalazina e Igruratimod, (h) Inhibidores de Dihidrofolato Reductasa (DHFR) tales como Metotrexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea, (n) Inhibidores de JAK3 tales como CP690550 (tasocitinib) de Pfizer, (p) inhibidores de MEK tales como ARRY-142886, ARRY-438162 (todos de Array Biopharma), AZD-6244 de AstraZeneca), PD-098059, PD-0325901 (todos de Pfizer), (r) agonistas de S1P1 tales como Fingolimod, CS-0777 de Sankyo y R-3477 de Actelion, (hh) Interferones que comprenden Interferón beta 1a tales como Avonex de Biogen Idec, CinnoVex de CinnaGen y Rebif de EMD Serono, e Interferón beta 1b tal como Betaferon de Schering y Betaseron de Verles, (ii) Inmunomoduladores tales como BG-12 (derivado del ácido fumárico) de Biogen Idec/Fumapharm AG, laquinimod (Teva y Active Biotech) o acetato de Glatiramer (Teva), y (jj) Inhibidores de la adenosina aminohidrolasa tales como Cladribina de Merck Serono.

Las combinaciones de la invención se pueden usar en el tratamiento de trastornos que son susceptibles de mejoría mediante la inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa. Así, la presente solicitud incluye el uso de combinaciones de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de estos trastornos.

Los ejemplos preferidos de estos trastornos son artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis, más preferiblemente artritis reumatoide, artritis psoriásica y psoriasis y lo más preferiblemente artritis reumatoide.

- Los compuestos activos en las combinaciones de la invención se pueden administrar por cualquier vía adecuada, dependiendo de la naturaleza del trastorno que se trata, p. ej. por vía oral (como jarabes, comprimidos, cápsulas, pastillas, preparaciones de liberación controlada, preparaciones de disolución rápida, etc); por vía tópica (como cremas, pomadas, lociones, atomizadores nasales o aerosoles, etc); por inyección (subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.) o por inhalación (como polvo seco, solución, dispersión, etc).
- 5 Los compuestos activos en la combinación, es decir, las sales de la invención, y el resto de compuestos activos opcionales se pueden administrar juntos en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones destinadas a la administración por separado, simultánea, concomitante o secuencial por la misma vía o por una vía diferente.
- 10 Una realización de la presente invención consiste en un kit que comprende una sal de la invención junto con instrucciones para uso simultáneo, concurrente, separado o secuencial en combinación con otro compuesto activo útil en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.
- Otra realización de la presente invención consiste en un envase que comprende una sal de la invención y otro compuesto activo útil en el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.
- 15 Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en el sector farmacéutico.
- Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad determinada del principio activo; como un polvo o granulado; como una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también se puede presentar como un bolo, electuario o pasta.
- 20 Una formulación de jarabe generalmente consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con agentes saborizantes o colorantes.
- 25 Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico rutinariamente usado para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa.
- 30 Se puede fabricar un comprimido por prensado o moldeo, opcionalmente con uno o más principios auxiliares. Los comprimidos obtenidos por prensado se pueden preparar prensando en una máquina adecuada el principio activo en una forma de fluencia libre tal como polvo o granulado, opcionalmente mezclado con un agente aglutinante, lubricante, diluyente inerte, lubricante, tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido
- 35 inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden estar recubiertos o ranurados y se pueden formular de manera que proporcionen liberación lenta o controlada del principio activo contenido en ellos.
- Cuando la composición está en forma de cápsula, cualquier encapsulación rutinaria es adecuada, por ejemplo, usando los vehículos mencionados anteriormente en una cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de gelatina blanda, se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente
- 40 para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una cápsula de gelatina blanda.
- Las composiciones de polvo seco para liberación tópica en el pulmón por inhalación pueden presentarse, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o blísteres de, por ejemplo, una hoja de aluminio laminada para usar en un inhalador o insuflador. Las formulaciones contienen por lo general una mezcla de polvo
- 45 para inhalación del compuesto de la invención y una base de polvo adecuada (sustancia vehículo) tal como lactosa o almidón. Se prefiere el uso de lactosa. Cada cápsula o cartucho puede contener generalmente entre 2 µg y 150 µg de cada ingrediente terapéuticamente activo. Alternativamente, el o los principios activos se pueden presentar sin excipientes.
- Las composiciones típicas para administración nasal incluyen las que se han mencionado antes para inhalación e incluyen adicionalmente composiciones no presurizadas en forma de una solución o suspensión en un vehículo inerte tal como agua, opcionalmente en combinación con excipientes convencionales tales como tampones, antimicrobianos, agentes modificadores de la tonicidad y agentes modificadores de la viscosidad que se pueden administrar por medio de una bomba nasal.
- 50 Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo, una crema, pomada, loción o pasta o están en forma de un apósito, parche o membrana medicado.
- 55

Preferiblemente la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo un comprimido, cápsula o dosis medida de aerosol, de manera que el paciente se puede administrar una dosis individual.

5 La cantidad de cada principio activo que se requiere para producir un efecto terapéutico variará lógicamente dependiendo del principio activo particular, la vía de administración, el paciente en tratamiento y el trastorno o enfermedad particular que se trata.

Las dosis eficaces están, normalmente, en el intervalo de 2-2000 mg de ingrediente activo por día. La dosificación diaria se puede administrar en uno o más tratamientos, preferiblemente de 1 a 4 tratamientos, por día. Preferiblemente, los ingredientes activos se administran una o dos veces al día.

10 Cuando se usan combinaciones de sustancias activas, se contempla que todos los agentes activos sean administrados al mismo tiempo, o con un intervalo de tiempo muy pequeño entre ellos. Alternativamente, uno o dos principios activos se pueden tomar por la mañana y el o los demás el mismo día más tarde. O, en otro escenario, uno o dos principios activos se podrían tomar dos veces al día y el o los demás una vez al día, ya sea en el mismo momento de una de las administraciones que se hacen dos veces al día, o en otro momento. Preferiblemente, al menos dos y más preferiblemente todos los principios activos se tomarían juntos al mismo tiempo. Preferiblemente, 15 al menos dos, y más preferiblemente todos los principios activos se administrarían como una mezcla.

Las siguientes formas de preparaciones se citan como ejemplos de composiciones (formulaciones):

Ejemplo de composición 1

Se prepararon 50.000 cápsulas, cada una de ellas conteniendo 100 mg de sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico (principio activo), de acuerdo con la siguiente formulación:

Ingrediente activo	5 Kg
Lactosa monohidratada	10 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg
Almidón de maíz	1 Kg
Estearato de magnesio	0,2 Kg

20

Procedimiento

Los principios anteriores se tamizaron a través de un tamiz de malla 60, se cargaron en un mezclador adecuado y se rellenaron con la mezcla 50,000 cápsulas de gelatina.

Ejemplo de composición 2

25 Se prepararon 50.000 comprimidos, cada uno de ellos conteniendo 50 mg de sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico (principio activo), de acuerdo con la siguiente formulación:

Ingrediente activo	2,5 Kg
Celulosa microcristalina	1,95 Kg
Lactosa secada por pulverización	9,95 Kg
Carboximetil-almidón	0,4 Kg
Estearilfumarato de sodio	0,1 Kg
Dióxido de silicio coloidal	0,1 Kg

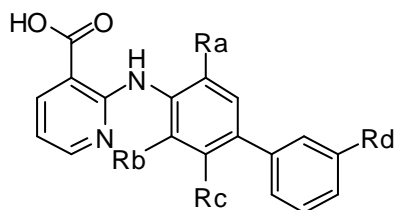
Procedimiento

Todos los materiales en polvo se hicieron pasar a través de un tamiz con una abertura de 0,6 mm, después se mezclaron en un mezclador adecuado durante 20 minutos y se comprimieron formando comprimidos de 300 mg usando sacabocados de bisel plano y disco de 9 mm. El tiempo de disgregación de los comprimidos fue de unos 3 minutos.

5

REIVINDICACIONES

1. Una sal de adición cristalina farmacéuticamente aceptable de (i) una amina que contiene uno o más grupos hidroxilo y/o carboxílicos con (ii) un derivado de ácido aminonicotínico de fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que

R^a , R^b , R^c y R^d independientemente representan grupos seleccionados de átomos de hidrógeno, átomos de halógeno, grupos alquilo C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo, y grupos alcoxi C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo

y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.

2. Una sal según la reivindicación 1, donde en el derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I):

- R^a representa un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alcoxi C_{1-4} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; y/o
- R^b representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y átomos de halógeno; y/o
- R^c representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; y/o
- R^d representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alcoxi C_{1-4} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

3. Una sal según la reivindicación 1, donde en el derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I) R^a representa un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alcoxi C_{1-4} , que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; R^b representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y átomos de halógeno, R^c representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; y R^d representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alcoxi C_{1-4} que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo.

4. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la amina se selecciona del grupo que consiste en L-arginina, deanol, dietanolamina, dietiletanolamina, etanolamina, meglumina, 2-morfolina etanol, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, trietanolamina y trometamina; preferiblemente la amina se selecciona del grupo que consiste en L-arginina, dietiletanolamina, meglumina, trietanolamina y trometamina.

5. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la amina contiene dos o más grupos hidroxilo y/o uno o más grupos carboxílicos.

6. Una sal según la reivindicación 1, donde la amina solamente contiene uno o más grupos hidroxilo; preferiblemente solamente contiene dos o más grupos hidroxilo.

7. Una sal según la reivindicación 6, donde la amina se selecciona del grupo que consiste en deanol, dietanolamina, dietiletanolamina, etanolamina, meglumina, 2-morfolina etanol, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, trietanolamina y trometamina; preferiblemente la amina se selecciona del grupo que consiste en dietiletanolamina, meglumina, trietanolamina y trometamina; más preferiblemente del grupo que consiste en meglumina y trometamina.

8. Una sal según la reivindicación 1, donde la amina solamente contiene uno o más grupos carboxílicos, preferiblemente donde la amina es L-arginina.

9. Una sal según la reivindicación 1, donde la amina se selecciona del grupo que consiste en meglumina y trometamina y, en el derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I), R^a representa un grupo seleccionado de átomos de halógeno y grupos alcoxi C₁₋₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; R^b representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y átomos de halógeno, R^c representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; y R^d representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alcoxi C₁₋₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo.
10. Una sal según la reivindicación 1, donde la amina es L-arginina y, en el derivado de ácido amino nicotínico de fórmula (I), R^a representa un grupo seleccionado de átomos de halógeno y C₁₋₂ grupos alcoxi que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 átomos de halógeno; R^b representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y átomos de halógeno, R^c representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alquilo C₁₋₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo; y R^d representa un grupo seleccionado de átomos de hidrógeno y grupos alcoxi C₁₋₂ que pueden estar opcionalmente sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de átomos de halógeno y grupos hidroxilo.
11. Una sal según la reivindicación 1 seleccionada del grupo que consiste en:
- sal de meglumina de ácido 2-[[3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il]amino]nicotínico,
 - sal de meglumina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il]amino]nicotínico,
 - sal de trometamina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il]amino]nicotínico,
 - sal de meglumina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il]amino]nicotínico,
 - sal de trometamina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il]amino]nicotínico,
 - sal de L-arginina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico,
- y sus solvatos farmacéuticamente aceptables.
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una sal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más otros agentes terapéuticos, donde el otro agente terapéutico se selecciona preferiblemente de:
- a) Anticuerpos monoclonales anti-TNF-alfa tales como Infliximab, Certolizumab pegol, Golimumab, Adalimumab y AME-527 de Applied Molecular Evolution,
 - b) Antagonistas de TNF-alfa tales como Etanercept, Lenercept, Onercept y Pegsunercept,
 - c) Inhibidores de Calcineurina (PP-2B) / Inhibidores de la expresión de INS tales como ciclosporina A, Tacrolimus y ISA-247 de Isotechnika,
 - d) Antagonistas del receptor IL-1 tales como Anakinra y AMG-719 de Amgen,
 - e) Anticuerpos monoclonales anti-CD20 tales como Rituximab, Ofatumumab, Ocrelizumab y TRU-015 de Trubion Pharmaceuticals,
 - f) Inhibidores de p38 tales como AMG-548 (de Amgen), ARRY-797 (de Array Biopharma), edisilato de clorometiazol, Doramapimod, PS-540446 (de BMS), SB-203580, SB-242235, SB-235699, SB-281832, SB-681323, SB-856553 (todos de GlaxoSmithKline), KC-706 (de Kemia), LEO-1606, LEO-15520 (todos de Leo), SC-80036, SD-06 (todos de Pfizer), RWJ-67657 (de R. W. Johnson), RO-3201195, RO-4402257 (todos de Roche), AVE-9940 (de Aventis), SCIO-323, SCIO-469 (todos de Scios), TA-5493 (de Tanabe Seiyaku), y VX-745 y VX-702 (todos de Vertex),
 - g) Inhibidores de la activación de NF-kappaB (NFKB) tales como Sulfasalazina e Igaratimod,
 - h) Inhibidores de Dihidrofolato Reductasa (DHFR) tales como Metotrexato, Aminopterina y CH-1504 de Chelsea,
 - n) Inhibidores de JAK3 tales como CP690550 (tasocitinib) de Pfizer,
 - p) Inhibidores de MEK tales como ARRY-142886, ARRY-438162 (todos de Array Biopharma), AZD-6244 de AstraZeneca), PD-098059, PD-0325901 (todos de Pfizer),
 - r) Agonistas de S1P1 tales como Fingolimod, CS-0777 de Sankyo y R-3477 de Actelion,

hh) Interferones que comprenden Interferón beta 1a tal como Avonex de Biogen Idec, CinnoVex de CinnaGen y Rebif de EMD Serono, e Interferón beta 1b tal como Betaferon de Schering y Betaseron de Verles,

ii) Inmunomoduladores tales como BG-12 (derivado del ácido fumárico) de Biogen Idec/Fumapharm AG, laquinimod (Teva y Active Biotech) o acetato de Glatiramer (Teva), y

5 (jj) Inhibidores de la adenosina aminohidrolasa tales como Cladribina de Merck Serono.

13. Una combinación que comprende una sal como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y uno o más de otros agentes terapéuticos seleccionados de los agentes a) a jj), como se han definido en la reivindicación 12.

10 14. Una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, una composición farmacéutica según la reivindicación 12 o una combinación según la reivindicación 13 para uso en el tratamiento de un estado patológico o enfermedad susceptible de ser aliviada por inhibición de dihidroorotato deshidrogenasa, donde el estado patológico o enfermedad se selecciona preferiblemente de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, lupus eritematoso sistémico, psoriasis y sarcoidosis.

15 15. Uso de una sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, una composición farmacéutica según la reivindicación 12 o una combinación según la reivindicación 13 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un estado patológico o enfermedad como se han definido en la reivindicación 14.

Figura 1

Termograma DSC de la sal de meglumina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il]amino]nicotínico.

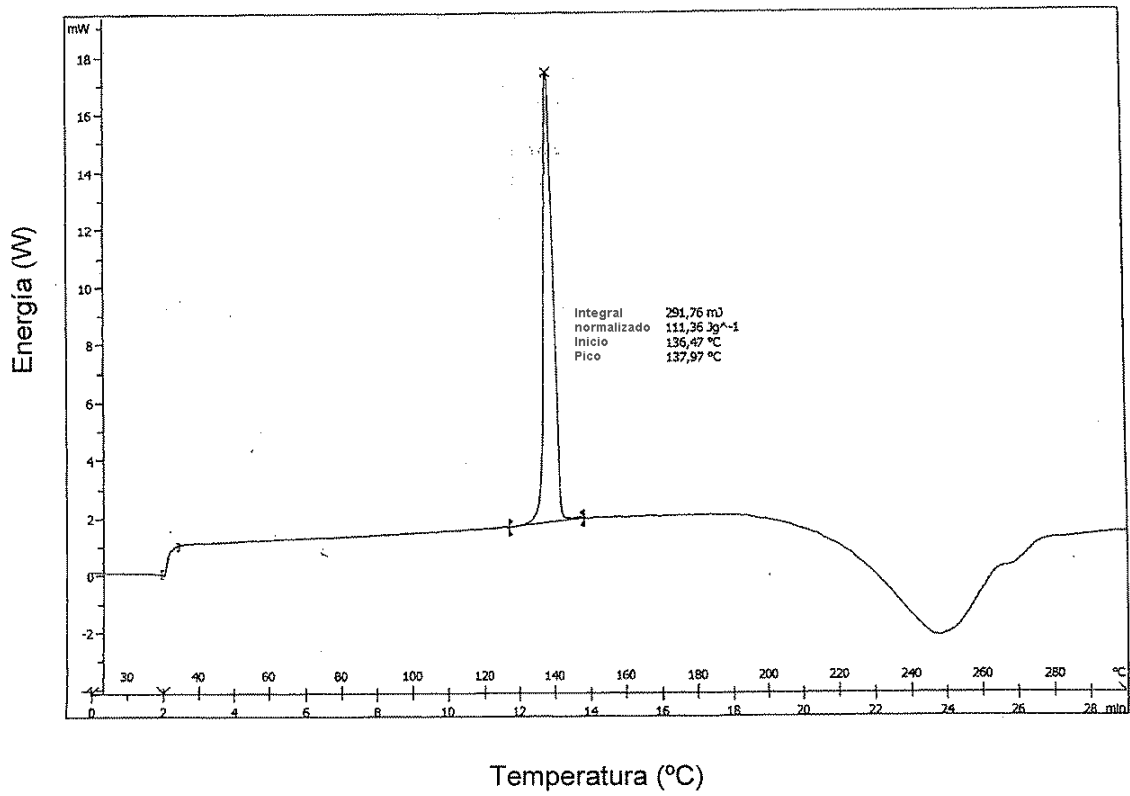


Figura 2

Modelo DVS de la sal de meglumina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-
 il]amino}nicotínico.

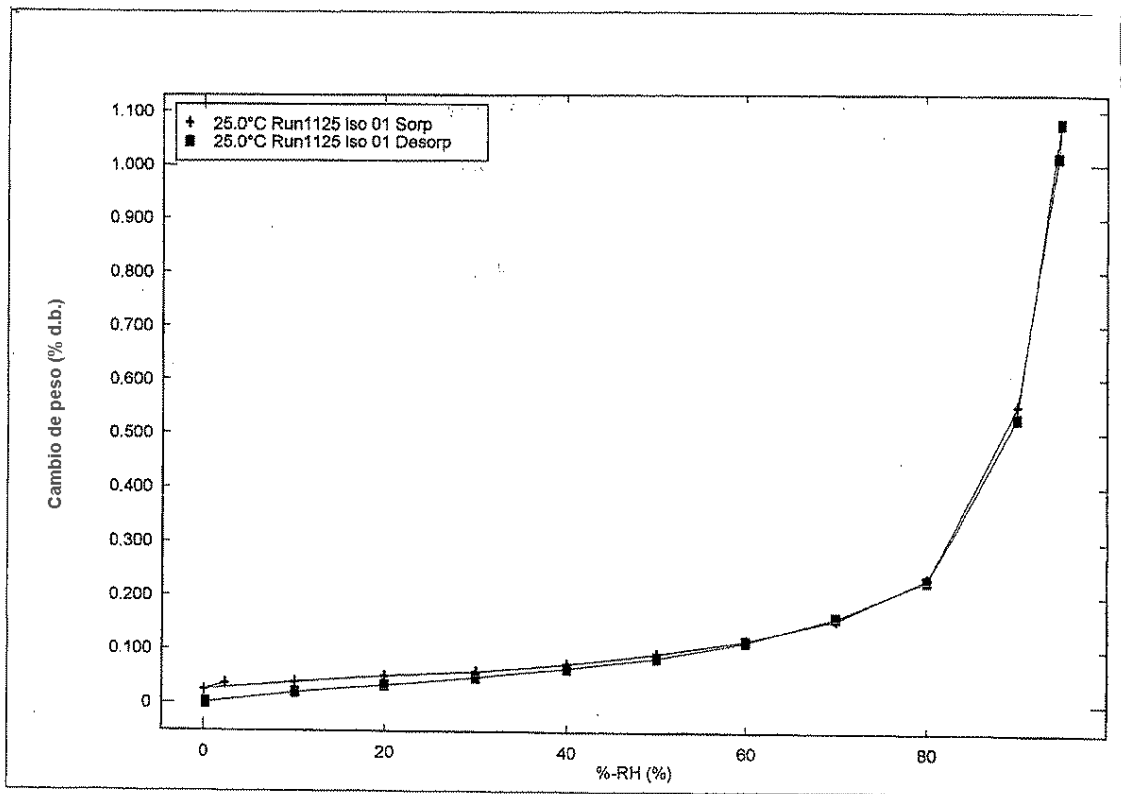


Figura 3

Espectro IR de la sal de meglumina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

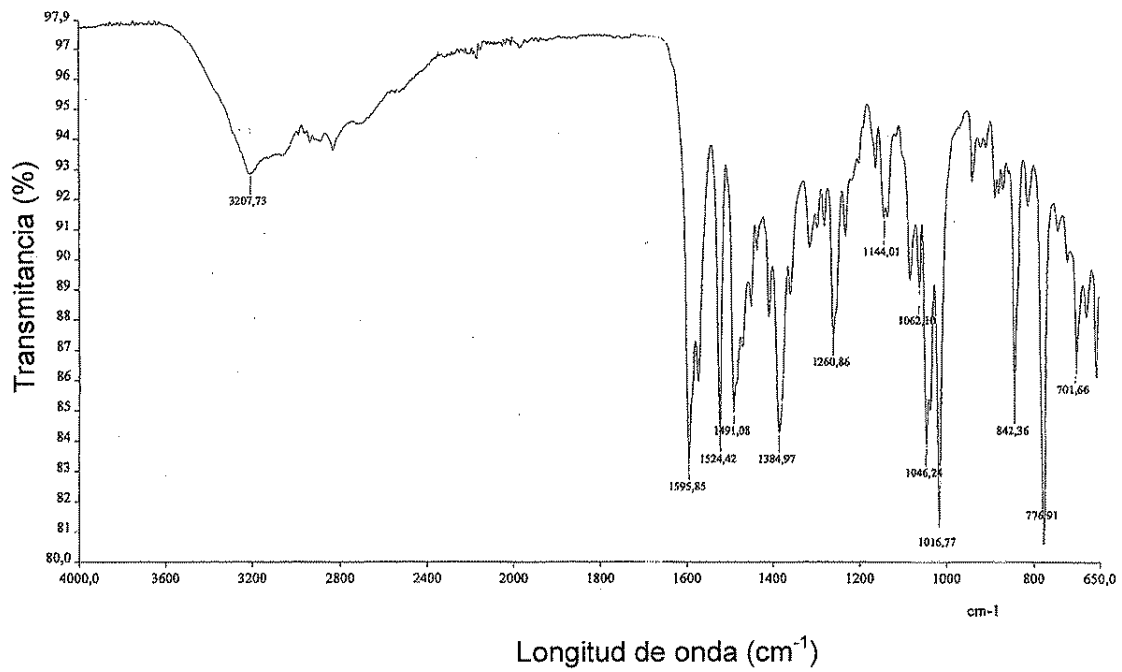


Figura 4

Termograma DSC de la sal de trometamina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il]amino]nicotínico

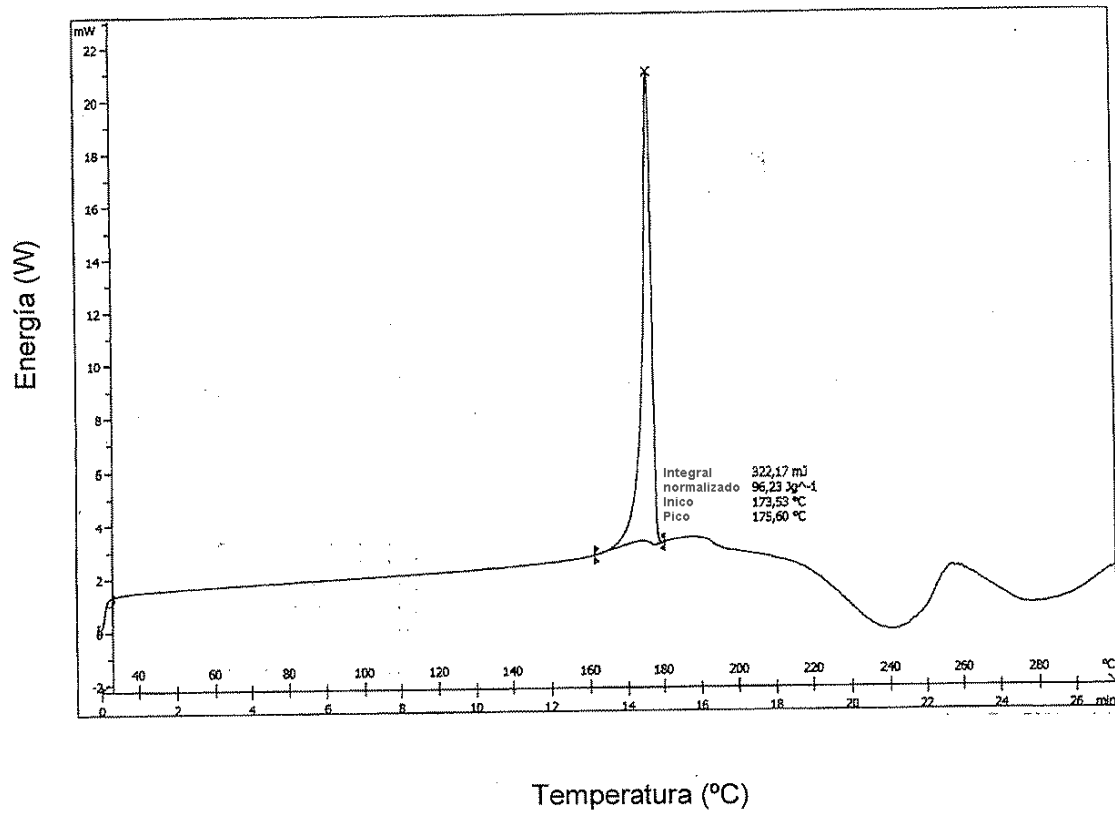


Figura 5

Modelo DVS de la sal de trometamina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il]amino}nicotínico

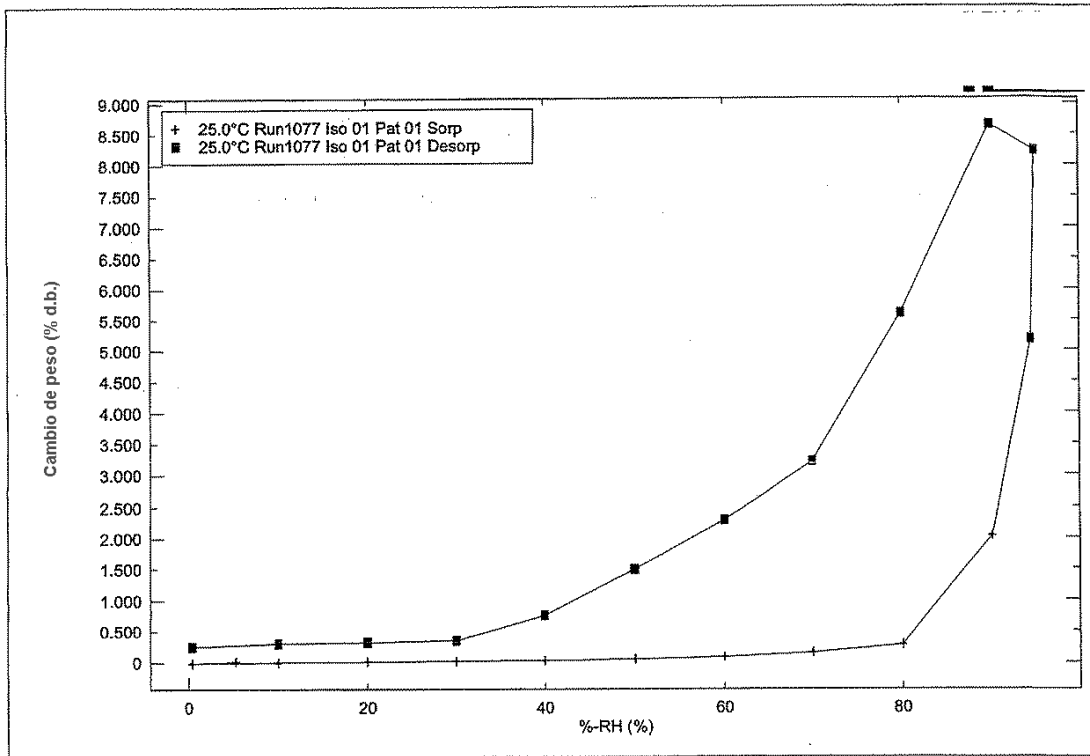


Figura 6

Espectro IR de la sal de trometamina de ácido 2-[(3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-
il]amino}nicotínico

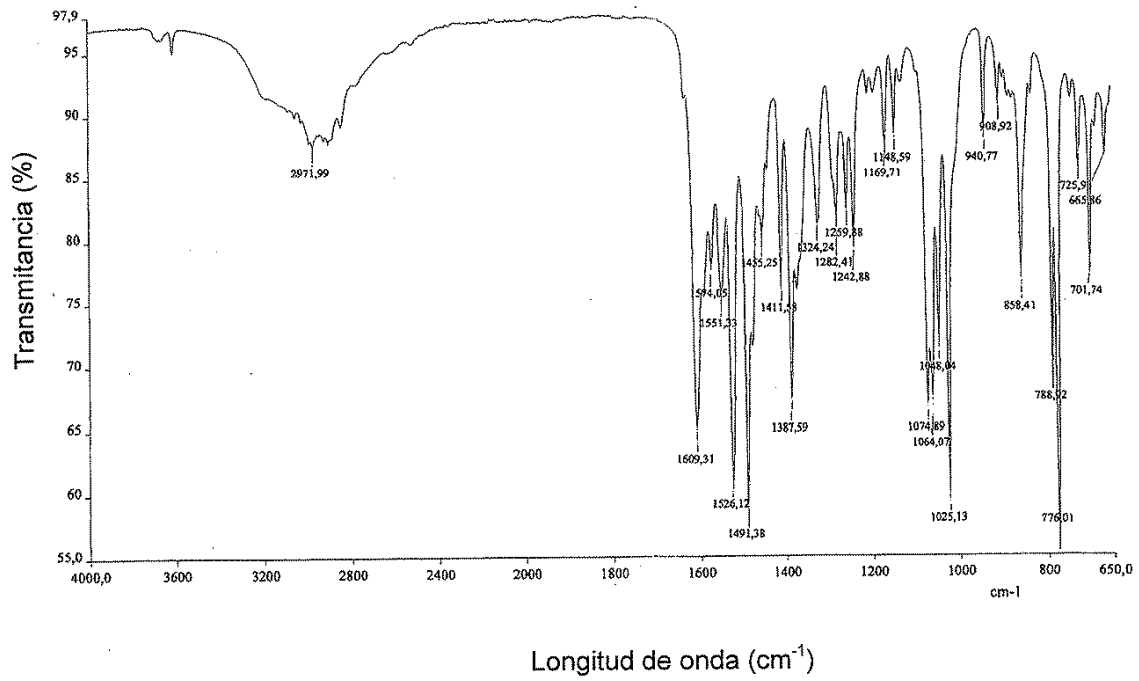


Figura 7

Termograma DSC de la sal de meglumina de ácido 2-[[3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il]amino]nicotínico

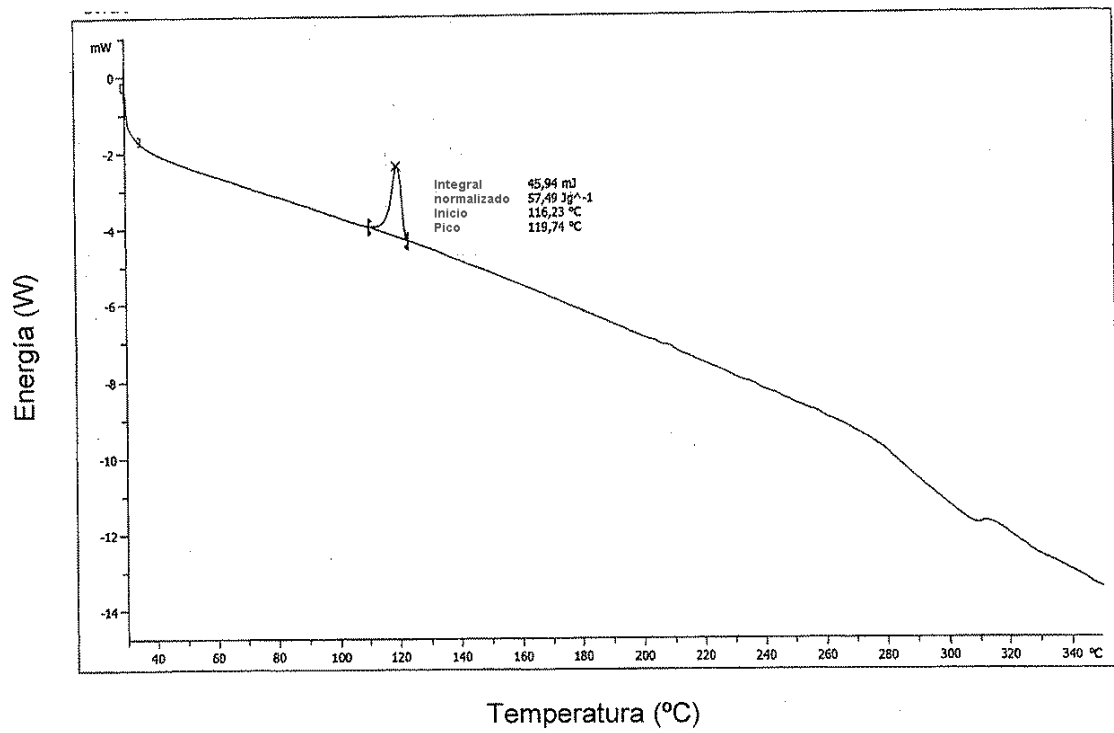


Figura 8

Modelo DSV de la sal de meglumina de ácido 2-([3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il]amino)nicotínico

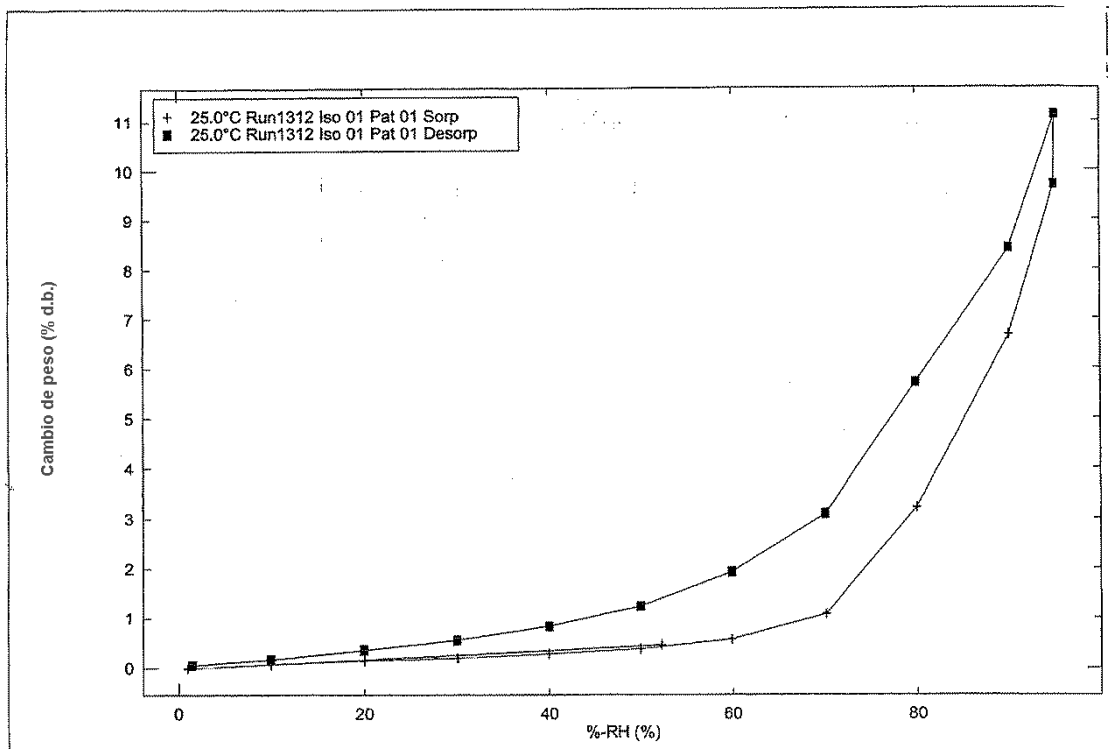


Figura 9

Espectro IR de la sal de meglumina de ácido 2-([3'-etoxi-3-(trifluorometoxi)-1,1'-bifenil-4-il]amino)nicotínico

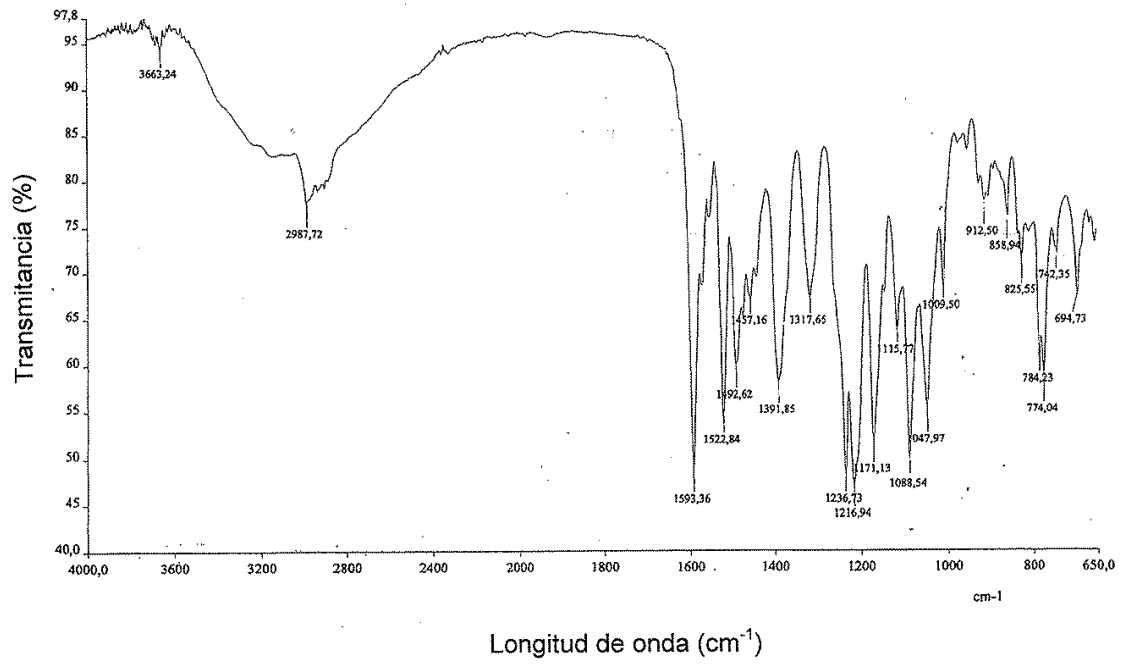


Figura 10

Termograma DSC de la sal de meglumina de ácido 2-[[3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico, monohidrato.

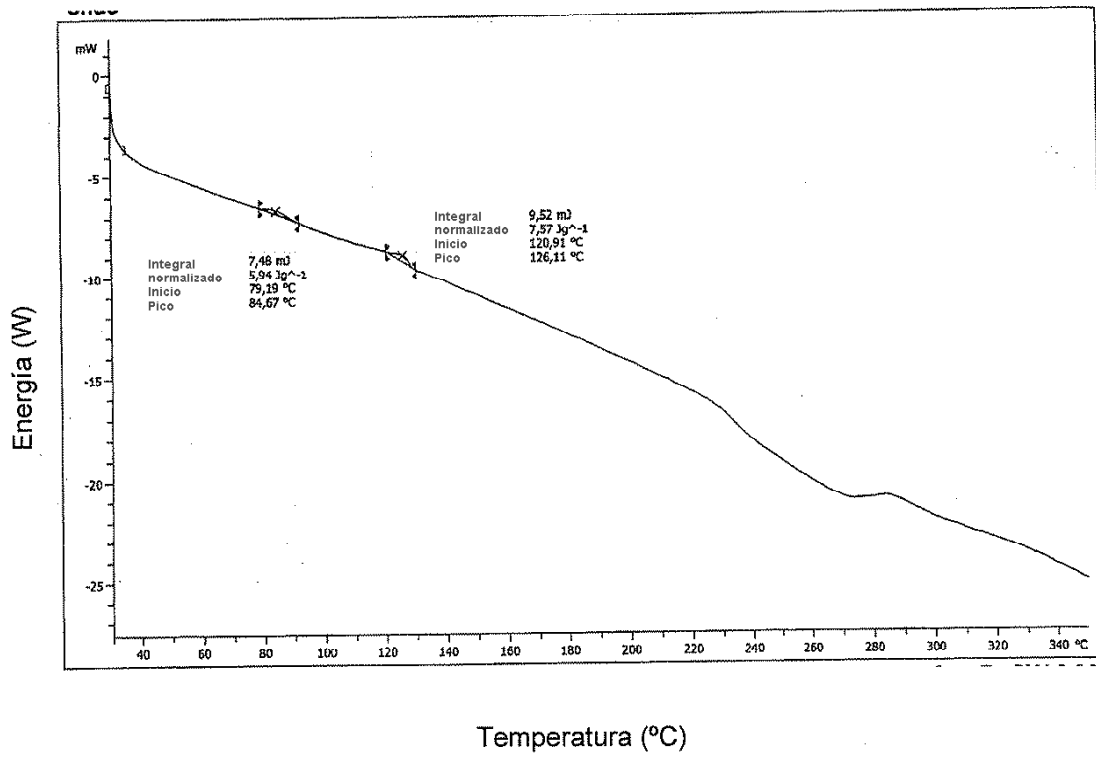


Figura 11

Modelo DVS de la sal de meglumina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico, monohidrato.

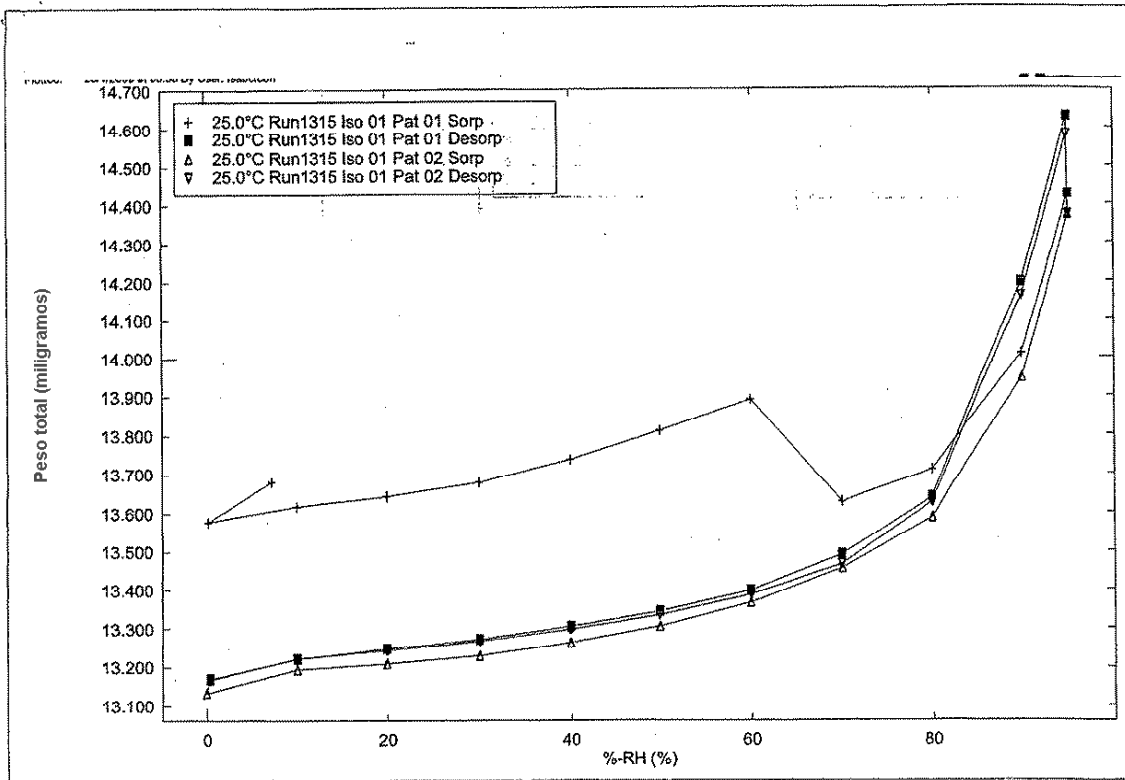


Figura 12

Espectro IR de la sal de meglumina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico, monohidrato.

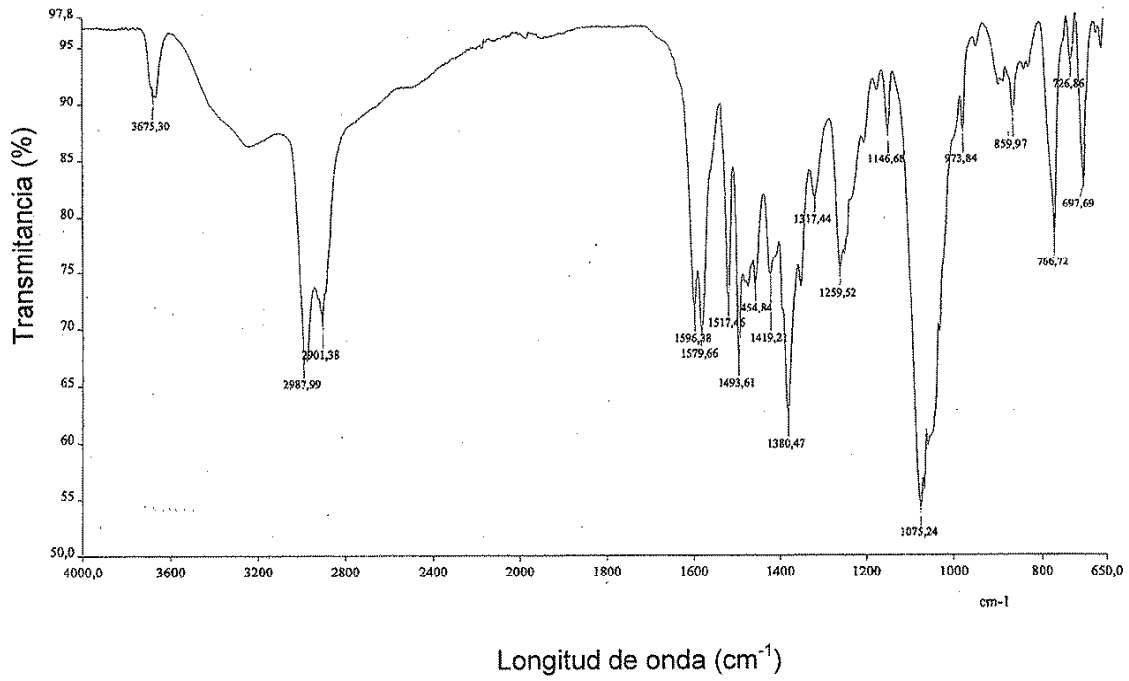


Figura 13

Modelo DSC de la sal de trometamina de ácido 2-[[[(3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

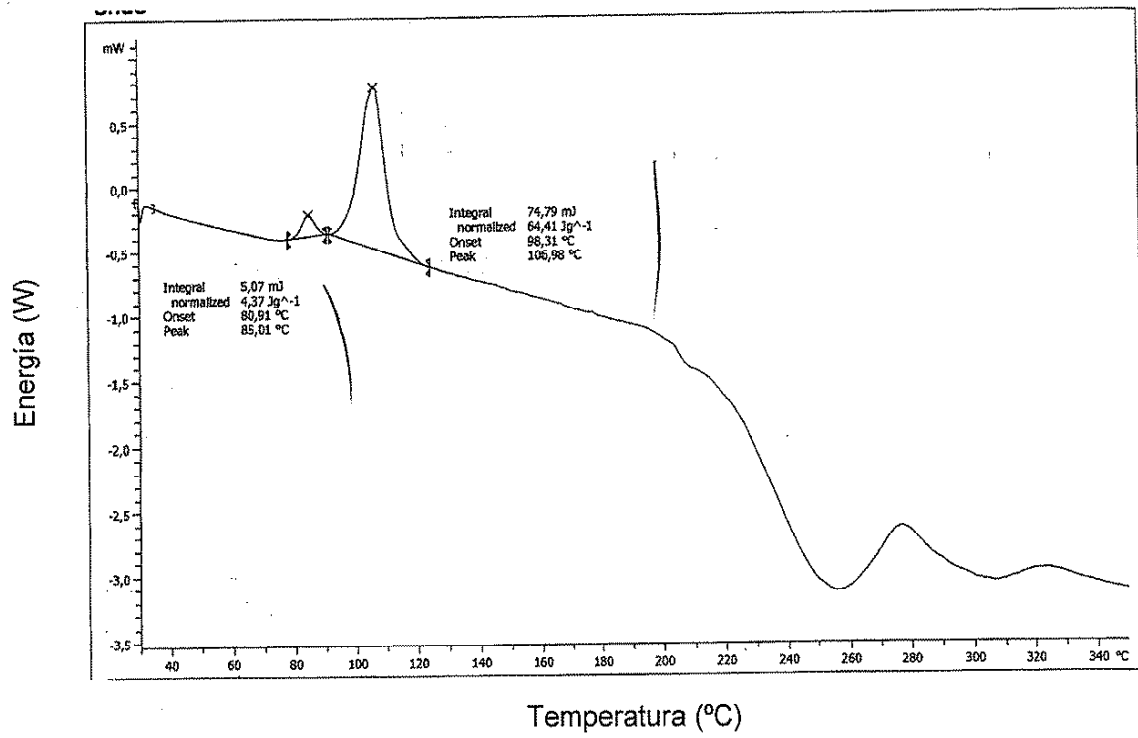


Figura 14

Modelo DVS de la sal de trometamina de ácido 2-[[3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

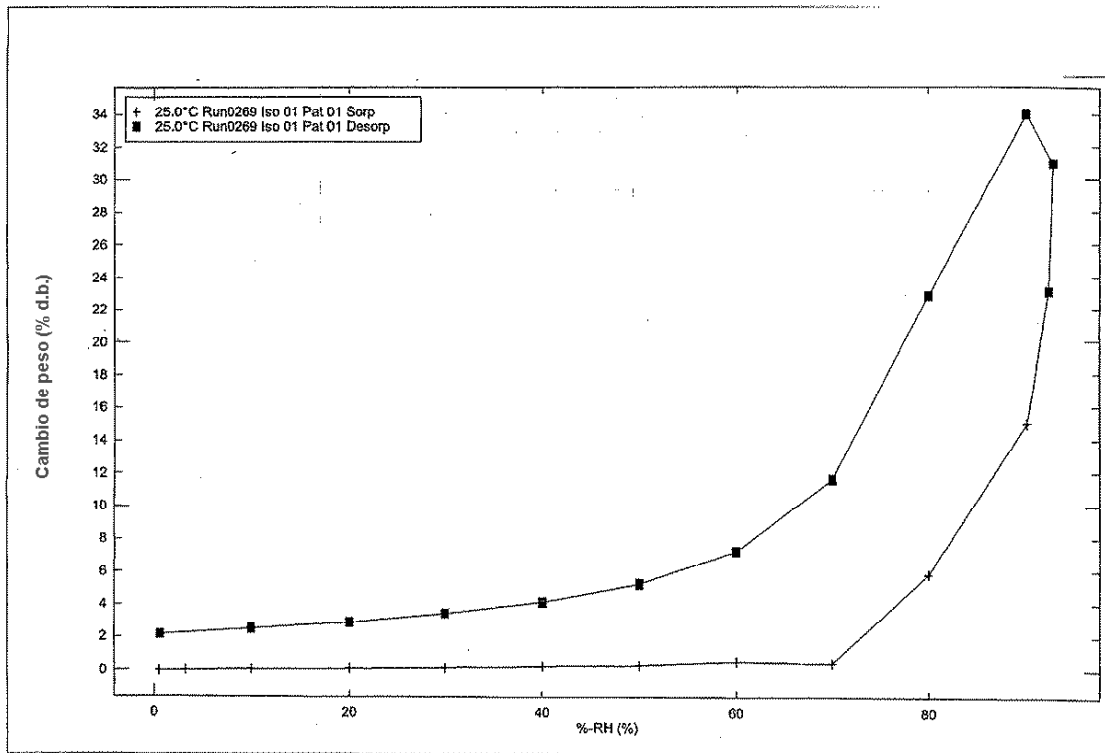


Figura 15

Espectro IR de la sal de trometamina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-2-metil-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

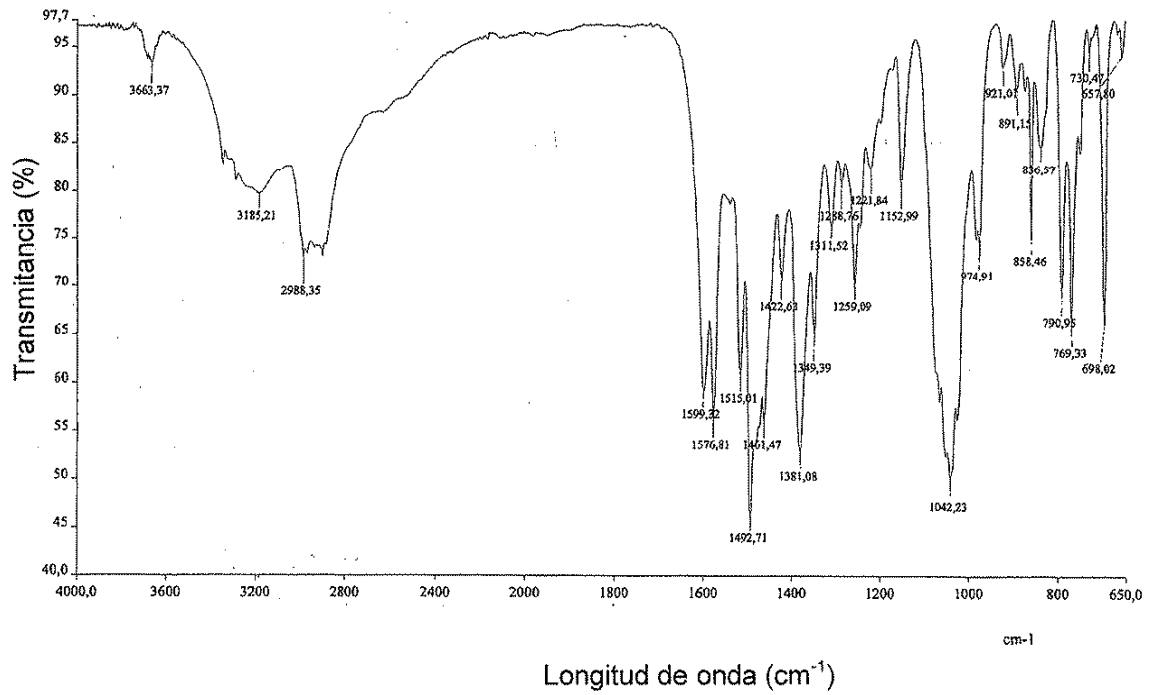


Figura 16

Termograma DSC de la sal de L-arginina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)amino]nicotínico.

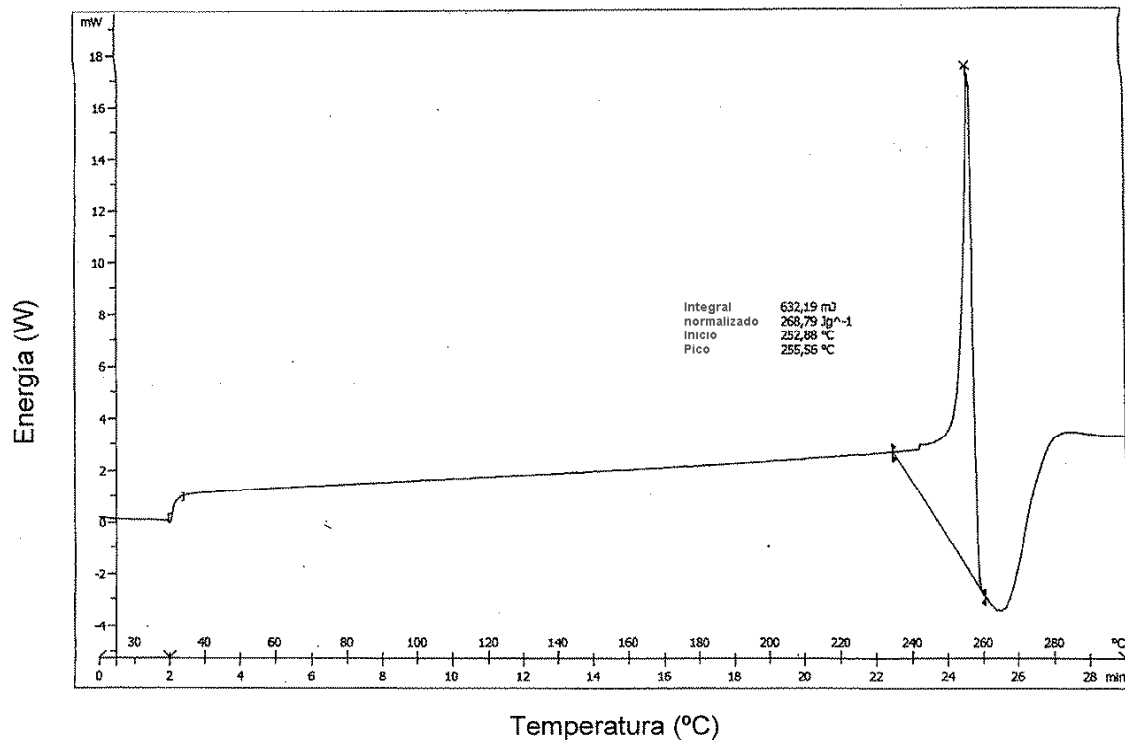


Figura 17

Modelo DVS de sal de L-arginina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il]amino]nicotínico

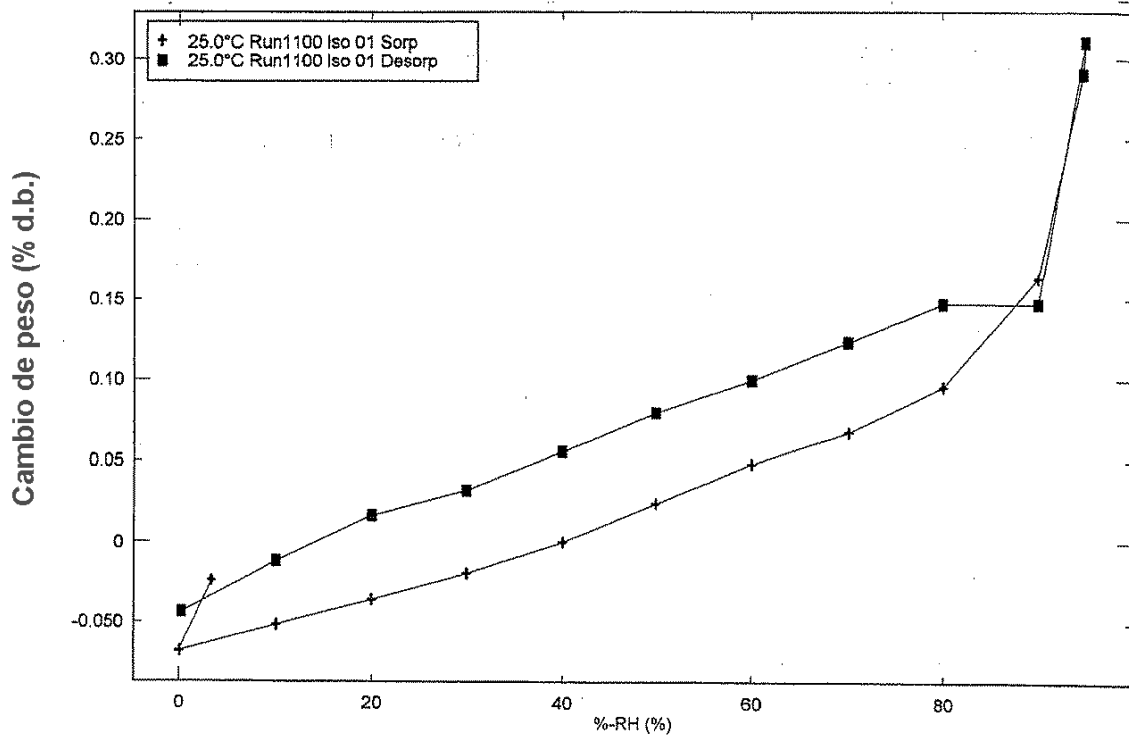


Figura 18

Espectro IR de la sal de L-arginina de ácido 2-[[[3,5-difluoro-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-
 ii]amino]nicotínico

