(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 686 721**

(51) Int. CI.:

C07C 69/67 (2006.01)
C07C 69/60 (2006.01)
C07C 219/08 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2014 PCT/EP2014/076517**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15082588**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2014 E 14812422 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 3077363**

(54) Título: **Derivados de ácido tartárico**

(30) Prioridad:

05.12.2013 EP 13005679
20.12.2013 EP 13198725
28.05.2014 EP 14170158

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.10.2018

(73) Titular/es:

RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE

(72) Inventor/es:

ALBRECHT, WOLFGANG;
SELIG, ROLAND;
RABE, SEBASTIAN;
MAIER, ANNEMARIE y
GUSERLE, RICHARD

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

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).

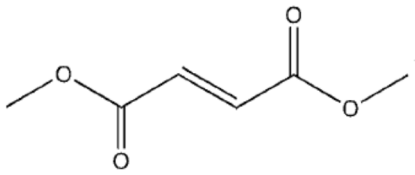
DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido tartárico

La presente invención se refiere a compuestos novedosos, por ejemplo, para su uso como un medicamento. En particular, la presente invención se refiere a profármacos novedosos de fumarato de monometilo (MMF) adecuados como un medicamento, preferiblemente en el tratamiento y/o prevención de enfermedades sistémicas, enfermedades autoinmunitarias, y/o enfermedades inflamatorias, por ejemplo, esclerosis múltiple y psoriasis. Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos.

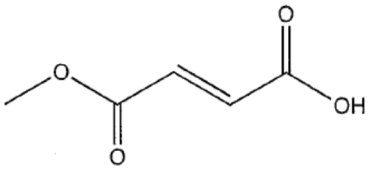
Antecedentes de la invención

El fumarato de dimetilo (DMF) es un agente terapéutico oral que se describe que reduce el rechazo que con frecuencia se produce en relación con el trasplante de órganos (reacción del huésped contra el injerto). Además, está aprobado que DMF es adecuado como medicamento para el tratamiento o prevención de una variedad de enfermedades. Por ejemplo, se propone DMF en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tal como esclerosis múltiple. Además, se sugiere que DMF es un agente farmacéutico activo adecuado en el tratamiento de psoriasis. DMF se caracteriza por la siguiente fórmula química (1):



Fórmula (1)

Cuando se toma por vía oral se describe que DMF se hidroliza, por ejemplo, por el ambiente ácido del estómago o por esterasas en el intestino a fumarato de monometilo (MMF). MMF se puede considerar como un metabolito de DMF y se puede caracterizar por la siguiente fórmula química (2):



Fórmula (2)

Se describe que los mecanismos de acción de DMF o su metabolito MMF incluyen la inhibición de la traslocación nuclear inducida por citoquinas del factor nuclear kappa B (NF-κB), apoptosis de células T estimuladas, y producción aumentada de las citoquinas T_h2 IL-4 e IL-5 en células T estimuladas, mientras que la generación de la citoquina T_h1 interferón gamma (IFN-γ) se supone que se mantiene sin afectar. Se describe que DMF activa el factor de transcripción Nrf2 (factor 2 relacionado con el factor nuclear eritroide 2), que se une a elementos de la respuesta antioxidante en los promotores de genes protectores tal como NADPH-quinona oxidorreductasa 1 (NQO1) y hemeoxigenasa 1. Por tanto, esto finalmente sube los niveles del importante antioxidante intracelular glutatión (cf. Albrecht P. et al., Journal of Neuroinflammation 2012, 9:163).

Además, se afirma que el tratamiento de animales o cultivos primarios de células del SNC con DMF o MMF produjo niveles nucleares aumentados de Nrf2 activo, con posterior aumento de genes diana antioxidantes canónicos. El tratamiento con DMF o MMF aumentó el potencial redox celular, glutatión, niveles de ATP, y potencial de la membrana mitocondrial de una manera dependiente de la concentración. Tratar astrocitos o neuronas con DMF o MMF también mejoró significativamente la viabilidad celular después de exposición oxidativa tóxica de una manera dependiente de la concentración. Este efecto sobre la viabilidad se perdió en células que tenían Nrf2 eliminado o reducido. Estos datos sugieren que DMF y MMF son citoprotectores para neuronas y astrocitos contra lesión y pérdida celular inducida por agresión oxidativa, potencialmente a través del aumento de una respuesta antioxidante dependiente de Nrf2. Por tanto, en resumen, se indica que DMF y MMF in vivo muestran aproximadamente la misma eficacia, en particular sobre el factor de transcripción Nrf2.

Como se ha mencionado anteriormente, cuando se toma por vía oral DMF se hidroliza bastante rápidamente, por ejemplo, por el ambiente ácido del estómago o por esterasas en el intestino a fumarato de monometilo (MMF). Por tanto, se liberan cantidades significativas de MMF en un periodo de tiempo corto. Tal hidrólisis rápida en principio se esperaba que proporcionara un alto nivel de MMF en el plasma en un corto periodo de tiempo.

Sin embargo, se ha encontrado que un alto nivel en plasma de MMF podría no ser alcanzable. Por ejemplo, el organismo podría no ser capaz de transferir la pequeña cantidad de MMF a los sitios del cuerpo donde la acción farmacológica tiene lugar.

Además, se describe que DMF se tiene que administrar en cantidades bastante altas y que el agente farmacéuticamente activo con frecuencia muestra efectos secundarios indeseables tal como rubor y especialmente síntomas relacionados con el aparato digestivo tal como irritación del estómago y diarrea.

El documento WO 2010/022177 A2 se refiere a profármacos de hidrogenofumarato de metilo, composiciones farmacéuticas que comprenden profármacos de hidrogenofumarato de metilo, y métodos de usar profármacos de hidrogenofumarato de metilo y composiciones farmacéuticas del mismo para tratar enfermedades tal como psoriasis, asma, esclerosis múltiple, enfermedad intestinal inflamatoria y artritis.

El documento US 8 669 281 B1 describe compuestos en los que una amina (sustituida) se acopla a través de un enlazador a un residuo de MMF. Además, el documento D2 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, así como a métodos para tratar enfermedades neurológicas, tal como esclerosis múltiple, administrando dichos compuestos.

El documento WO 2014/096425 se refiere a compuestos novedosos para su uso como un medicamento. En particular, dicho documento se refiere a profármacos novedosos de fumarato de monometilo (MMF) adecuados como un medicamento, preferiblemente en el tratamiento y/o prevención de enfermedades sistémicas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, esclerosis múltiple y psoriasis.

Por consiguiente, todavía hay una necesidad para nuevos compuestos, preferiblemente para su uso como un medicamento, más preferiblemente en el tratamiento y/o prevención de enfermedades sistémicas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, esclerosis múltiple y psoriasis. Los medicamentos se deben poder aplicar en dosis apropiadas y no deben causar efectos secundarios indeseados significativos.

Por tanto, era un objeto de la presente invención superar las desventajas de la sustancia farmacéutica en el mercado anteriormente mencionada DMF.

Era un objeto desarrollar un compuesto para ser usado como un medicamento para las enfermedades anteriormente mencionadas en donde dicho compuesto muestra propiedades farmacocinéticas ventajosas.

Además, se deben proporcionar compuestos que se hidrolicen a MMF más lentamente que DMF en el cuerpo humano (o en condiciones in vitro respectivas).

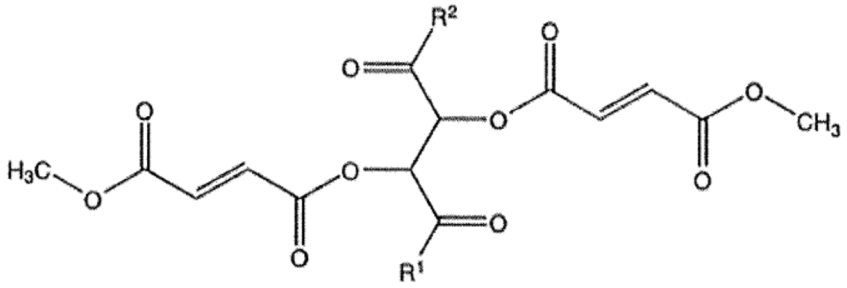
Además, los compuestos deben causar preferiblemente pocos efectos secundarios indeseados. Además, era un objeto de la presente invención proporcionar compuestos que se puedan usar en el tratamiento de la fase temprana de una enfermedad autoinmunitaria, en particular, de esclerosis múltiple, de modo que la evolución de la enfermedad se pueda retrasar.

Compendio de la invención

Según la presente invención, los objetivos anteriores se alcanzan por los compuestos específicos descritos en el presente documento por las fórmulas (I) o (II). Dichos compuestos se pueden usar como un medicamento para el tratamiento y/o prevención de enfermedades sistémicas, enfermedades autoinmunitarias y/o enfermedades inflamatorias, por ejemplo, esclerosis múltiple y psoriasis.

Los compuestos de la invención se pueden considerar como profármacos de MMF. En general, un profármaco se puede considerar como una sustancia que se administra a un sujeto (preferiblemente humano) en una forma farmacológicamente inactiva o farmacológicamente menos que totalmente activa, y posteriormente se convierte en el cuerpo del sujeto en un fármaco activo, preferiblemente mediante procesos metabólicos que se producen en el cuerpo del sujeto. En otras palabras, un profármaco habitualmente sirve como un tipo de ‘precursor’ para el fármaco pretendido.

Por tanto, el objeto de la presente invención es un compuesto según la siguiente fórmula (I) o (II):



Fórmula (I),

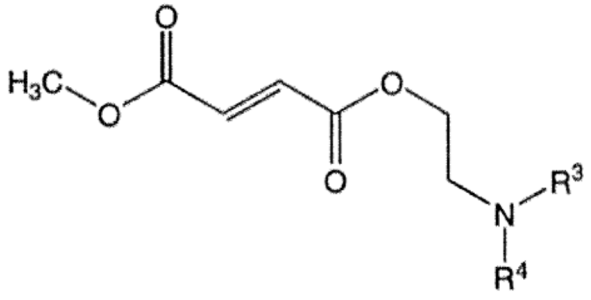
en donde

R^1 es $OR^{1'}$ o $NR^{1''}R^{1'''}$, en donde $R^{1'}$ es hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, o en donde $R^{1''}$ y $R^{1'''}$ independientemente son hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, y

R^2 es $OR^{2'}$ o $NR^{2''}R^{2'''}$, en donde $R^{2'}$ es hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, o en donde $R^{2''}$ y $R^{2'''}$ independientemente son hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, o

R^1 y R^2 juntos son NR^{12} que forman una imida cíclica, en donde R^{12} es hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono,

o



Fórmula (II)

en donde

R^3 y R^4 son cada uno independientemente $–(CH2)_{n'}-OR^5$ o $–(CH2)_{n''}-CO-R^6$, en donde n' y n'' son cada uno independientemente 1, 2 o 3,

R^5 es hidrógeno o trans-CO-CH=CH-$COOCH_3$,

R^6 es OR^7 en donde R^7 es hidrógeno o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, o NR^8R^9, en donde R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, y

en donde uno de R^3 o R^4 en la fórmula (II) es trans-$(CH_2)_2$-O-CO-CH=CH-$COOCH_3$, y con la condición de que R^3 y R^4 no sean ambos trans-$(CH_2)_2$-O-CO-CH=CH-$COOCH_3$.

En general, los compuestos según la fórmula (I) o (II) abarcan sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y/o polimorfos de dichos compuestos.

Se encontró que los compuestos de la presente invención muestran propiedades farmacéuticas y/o farmacocinéticas superiores. En particular, los compuestos muestran una velocidad ventajosa de velocidad de hidrólisis de modo que se puede aplicar al paciente la dosis apropiada de compuesto.

Otro objeto de la invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) o (II) para su uso como un medicamento.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) o (II) para su uso en el tratamiento de enfermedades sistémicas, enfermedades autoinmunitarias y/o enfermedades inflamatorias, preferiblemente para su uso en el tratamiento de esclerosis múltiple o psoriasis, en particular esclerosis múltiple.

Otro objeto es una composición farmacéutica que comprende el compuesto anteriormente mencionado según la fórmula (I) o (II).

También se divulga en el presente documento el proceso para producir un compuesto según la fórmula (I) haciendo reaccionar fumarato de monometilo con los dos grupos hidroxi del derivado de ácido 2,3-hihidroxibutanoico.

En el contexto de esta invención, el compuesto de la presente invención está representado por la anterior fórmula (I) o (II). Además, el compuesto puede hacer referencia a sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, polimorfos, estereoisómeros y mezclas de los mismos. Por ejemplo, la invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos según la fórmula (I) o (II) o a solvatos de sales o hidratos de polimorfos o similares. Lo mismo aplica a todas las formas de realización, por ejemplo, a los compuestos mostrados posteriormente.

Se prefiere que el compuesto según la fórmula (I) esté presente en la forma L-(+) o como racemato, en particular en la forma L-(+).

En una forma de realización particularmente preferida de la presente invención un único compuesto según la fórmula (I) o (II) se puede usar como un medicamento.

Los mismo aplica a la composición farmacéutica que comprende el/los compuesto(s) representado(s) por la fórmula (I) o (II).

Un primer aspecto de la invención se refiere a compuestos según la fórmula (I). Según dicho primer aspecto, en la fórmula (I),

R^1 es $OR^{1'}$ o $NR^{1''}R^{1'''}$, en donde $R^{1'}$ es hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, o en donde $R^{1''}$ y $R^{1'''}$ independientemente son hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, y

R^2 es $OR^{2'}$ o $NR^{2''}R^{2'''}$, en donde $R^{2'}$ es hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, o en donde $R^{2''}$ y $R^{2'''}$ independientemente son hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, o

R^1 y R^2 juntos son NR^{12} que forman una imida cíclica, en donde R^{12} es hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono.

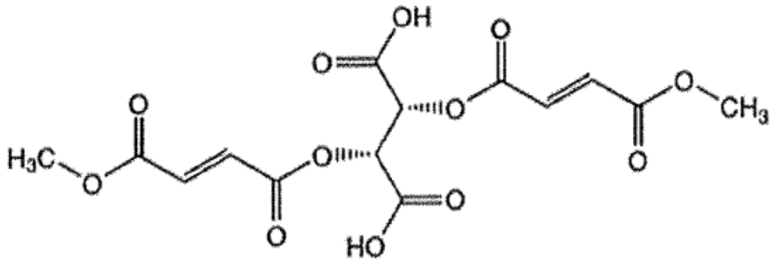
El alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono puede, por ejemplo, incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, pentilo, sec-pentilo, y hexilo.

El alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono puede, por ejemplo, incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

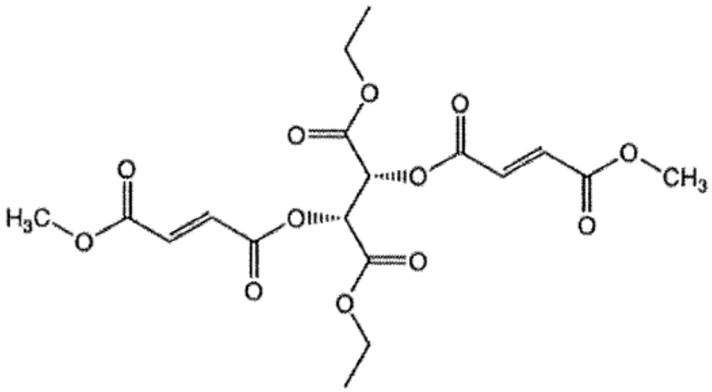
En una forma de realización preferida R^1 es $OR^{1'}$ y R^2 es $OR^{2'}$, en donde $R^{1'}$ y $R^{2'}$ son independientemente hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, preferiblemente alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono, alquilo cíclico con 3, 5 o 6 átomos de carbono, más preferiblemente alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono.

Preferiblemente, R^1 es $OR^{1'}$ y R^2 es $OR^{2'}$, en donde $OR^{1'}$ y $OR^{2'}$ son idénticos. Se prefiere además que $R^{1'}$ y $R^{2'}$ sean hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, preferiblemente hidrógeno, alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono, alquilo cíclico con 3, 5 o 6 átomos de carbono. En una forma de realización más preferida, $R^{1'}$ y $R^{2'}$ son hidrógeno o alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono.

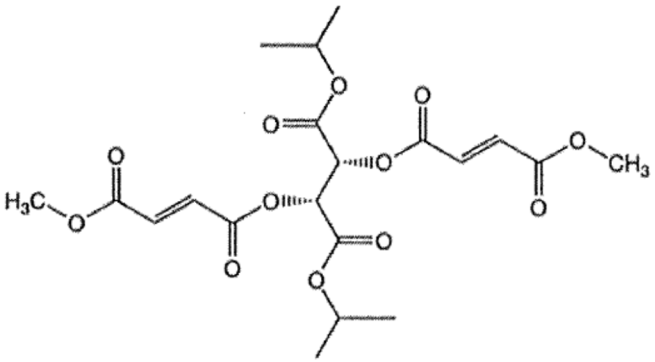
En una forma de realización preferida adicional el compuesto de la invención se selecciona de los compuestos según cualquiera de las fórmulas (Ia) a (Ic)



Fórmula (Ia),



Fórmula (Ib) y



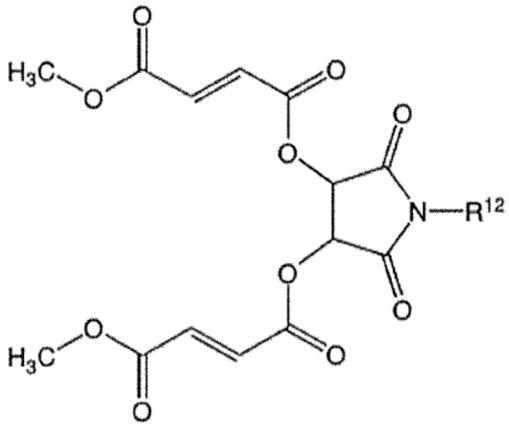
Fórmula (Ic).

En una forma de realización preferida alternativa R^1 es $NR^{1''}R^{1'''}$ y R^2 es $NR^{2''}R^{2'''}$, en donde $R^{1''}$ y $R^{1'''}$ pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, y en donde $R^{2''}$ y $R^{2'''}$ pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono. Es más preferido que $R^{1''}$, $R^{1'''}$, $R^{2''}$ y $R^{2'''}$ puedan ser independientemente hidrógeno, alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono o alquilo cíclico con 3, 5 o 6 átomos de carbono, más preferiblemente hidrógeno o alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono.

Es más preferido que uno de $R^{1''}$ y $R^{1'''}$ y uno de $R^{2''}$ y $R^{2'''}$ sean hidrógeno. Es más preferido que los otros dos residuos sean alquilo, preferiblemente alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono.

Es alternativamente preferido que $R^{1''}$, $R^{1'''}$, $R^{2''}$ y $R^{2'''}$ sean idénticos y es más preferido que sean hidrógeno o alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono.

Alternativamente, R^1 y R^2 juntos son NR^{12} que forman una imida cíclica, en donde R^{12} puede ser hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, preferiblemente hidrógeno o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono. En el caso de que R^1 y R^2 juntos sean NR^{12}, la imida cíclica que se forma puede estar representada por la siguiente fórmula (Id)

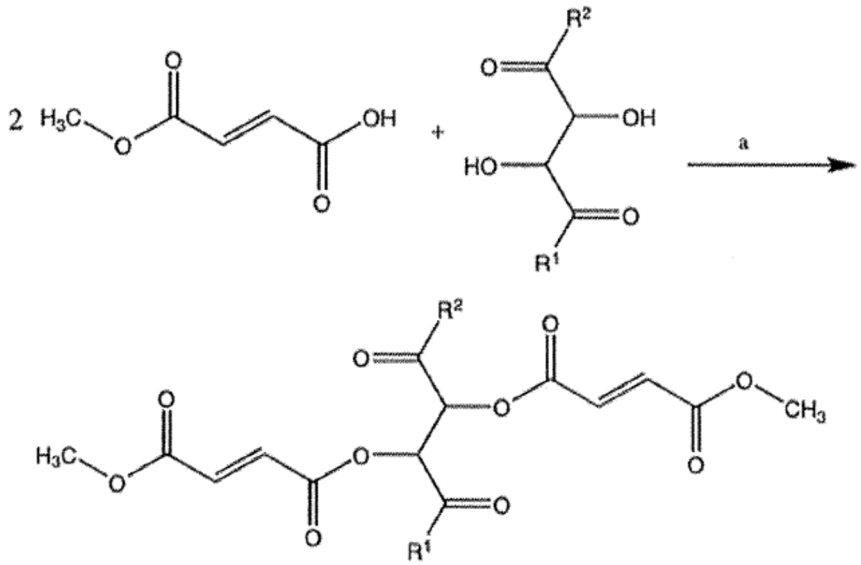


Fórmula (Id)

El compuesto según la fórmula (I) abarca además todos los estereoisómeros del compuesto según la fórmula (I), así como el racemato.

El compuesto según la fórmula (I) puede estar representado por dos residuos de fumarato de monometilo que se acoplan a los dos grupos hidroxilo del diéster del ácido 2,3-dihidroxi-butanodioico, monoamida monoéster del ácido 2,3-dihidroxi-butanodioico, diamida del ácido 2,3-dihidroxi-butanodioico o imida del ácido 2,3-dihidroxi-butanodioico.

Un compuesto según la fórmula (I) se puede sintetizar preferiblemente a través de la siguiente ruta:



Fórmula (I)

Preferiblemente, en la etapa a, MMF y el derivado del ácido 2,3-dihidroxi-butanodioico se pueden someter a una esterificación en un solvente orgánico en presencia de un agente de acoplamiento. Un agente de acoplamiento es preferiblemente una sustancia que en general facilita la formación de un éster o una amida. El agente de acoplamiento reacciona con un grupo carboxi formando un intermedio reactivo que posteriormente se hace reaccionar además con un alcohol o una amina para formar el producto final, es decir, un éster o una amida. Se describe que los agentes de acoplamiento se usan en caso de que uno o ambos de los eductos porte además un grupo que sea lábil en medio ácido o alcalino, ya que la reacción se lleva a cabo en condiciones neutras. Los agentes de acoplamiento adecuados pueden ser, por ejemplo, DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), DIC (N,N'-diisopropilcarbodiimida), EDC (clorhidrato de N-etil-N'-(3-metilaminopropiil)carbodiimida), CDI (carbonildiimidazol), preferiblemente EDC. Se prefiere además que la reacción de acoplamiento se lleve a cabo en presencia de un

compuesto alcalino auxiliar, Los compuestos alcalinos adecuados son, por ejemplo, piridina y aminas, tal como trietilamina, y diisopropiletilamina y DMAP (4-(dimetilamino)piridina), en particular DMAP.

Un solvente orgánico adecuado puede ser, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano y dimetilformamida.

Alternativamente, MMF se puede hacer reaccionar preferiblemente con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, preferiblemente cloruro de oxalilo, para formar el correspondiente cloruro ácido. Posteriormente, el correspondiente cloruro ácido se puede someter a una reacción con un derivado del ácido 2,3-dihidroxi-butanodioico, preferiblemente en un solvente orgánico tal como dioxano, tetrahidrofurano, cloroformo o diclorometano. Además, la reacción del cloruro ácido con el derivado del ácido 2,3-dihidroxi-butanodioico preferiblemente se lleva a cabo en presencia de un compuesto alcalino auxiliar. Los compuestos alcalinos adecuados son, por ejemplo, piridina y aminas, tal como trietilamina, y diisopropiletilamina, preferiblemente trietilamina.

Alternativamente, el cloruro ácido de MMF anterior se puede transferir adicionalmente a ésteres activados como el éster de para-nitrofenol.

Más alternativamente, MMF se puede hacer reaccionar con cloruros ácidos, difenilfosforil azida o isocianato de clorosulfonilo para formar anhídridos (mixtos). Estos anhídridos mixtos también se pueden someter a reacciones adicionales para obtener formas adicionales de anhídridos. Por ejemplo, el anhídrido dimérico de fumarato de dimetilo se puede obtener mediante dicha preparación.

Posteriormente, un éster activado de anhídrido de MMF se puede someter a una reacción con el derivado del ácido 2,3-dihidroxi-butanodioico, preferiblemente en un solvente orgánico tal como dioxano, tetrahidrofurano, cloroformo, acetona o diclorometano. Además, la reacción de un éster activado de anhídrido de MMF con el derivado del ácido 2,3-dihidroxi-butanodioico preferiblemente se lleva a cabo en presencia de un compuesto alcalino auxiliar. Los compuestos alcalinos adecuados son, por ejemplo, piridina y aminas, tal como trietilamina, diisopropiletilamina y DMAP (4-(dimetilamino)piridina), preferiblemente DMAP.

Los compuestos anteriores según la fórmula I muestran propiedades farmacocinéticas excelentes. En dos horas los compuestos muestran una hidrólisis a MMF y residuo orgánico restante en donde la hidrólisis es significativamente más lenta que la de DMF. Como resultado, se libera una cantidad menor de MMF a las dos horas y por tanto los compuestos se pueden denominar como compuestos (profármacos de MMF) con una liberación intrínsecamente retrasada de MMF. Además, el residuo orgánico restante no se espera que perjudique el organismo del paciente.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (II). Según dicho aspecto, en la fórmula (II)

R^3 y R^4 son cada uno independientemente $–(CH2)_{n'}-OR^5$ o $–(CH2)_{n''}-CO-R^6$, en donde n' y n'' son cada uno independientemente 1, 2 o 3,

R^5 es hidrógeno o trans-CO-CH=CH-$COOCH_3$,

R^6 es hidrógeno, alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, $-OR^7$ en donde R^7 es hidrógeno o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, o $-NR^8R^9$, en donde R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, y

en donde uno de R^3 o R^4 en la fórmula (II) es trans-$(CH_2)_2$-O-CO-CH=CH-$COOCH_3$, y con la condición de que R^3 y R^4 no sean ambos trans-$(CH_2)_2$-O-CO-CH=CH-$COOCH_3$.

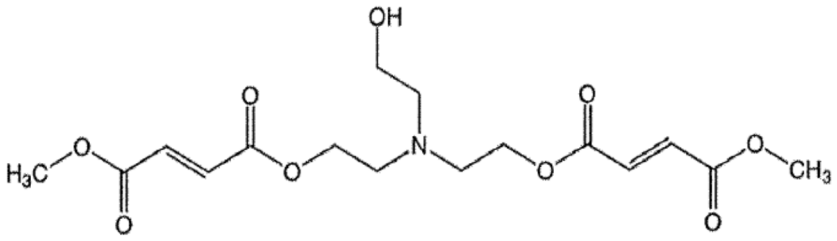
El alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono puede, por ejemplo, incluir metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y tert-butilo.

En una forma de realización preferida R^3 y R^4 son $–(CH2)_{n'}-OR^5$ en donde n' es independientemente 1, 2 o 3, y R^5 es hidrógeno o trans-CO-CH=CH-$COOCH_3$. En el caso de que R^3 y R^4 sean ambos $–(CH2)_{n'}-OR^5$, no es mandatorio que R^3 y R^4 sean el mismo residuo. Por ejemplo, R^3 puede ser $–(CH2)_{n'}-OR^5$ siendo n' 2 y siendo R^5 hidrógeno, mientras que R^4 puede ser $–(CH2)_{n'}-OR^6$ siendo n' 1 y siendo R^5 trans-CO-CH=CH-$COOCH_3$. Preferiblemente, n' puede ser 2 o 3, en particular n' es 2.

En una forma de realización preferida adicional uno de R^3 y R^4 es $–(CH_2)_2$-OH. Resultó que se puede obtener una solubilidad en agua ventajosa del compuesto inventivo si un residuo de R^3 y R^4 es un grupo $–(CH_2)_2$-OH.

Alternativamente, se prefiere que uno de R^3 y R^4 sea $–(CH_2)_2$-OH y el otro de R^3 y R^4 sea trans-$(CH_2)_2$-O-CO-CH=CH-$COOCH_3$.

Es particularmente preferido que un compuesto según la presente invención se pueda seleccionar de un compuesto según la fórmula (IIa)



Fórmula (IIa)

En una forma de realización alternativa uno de R^3 y R^4 puede ser $–(CH2)_{n''}-CO-R^6$, en donde n'' es independientemente 1, 2 o 3, y R^6 es hidrógeno, alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, OR^7 en donde R^7 es hidrógeno o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, o NR^8R^9, en donde R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono. Preferiblemente, R^6 es OR^7 en donde R^7 es hidrógeno o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, o NR^8R^9, en donde R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono.

En una forma de realización preferida n'' puede ser 1 o 2, en particular 1.

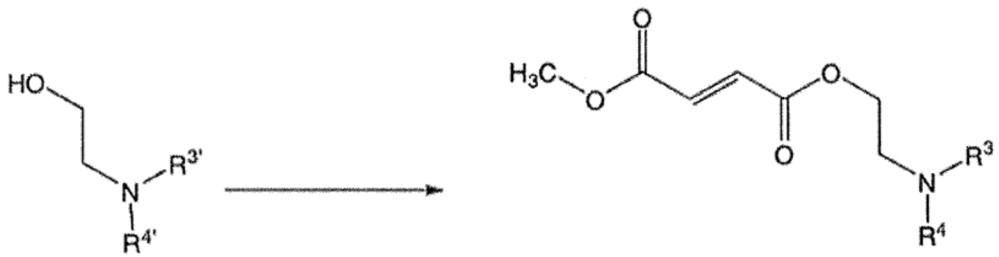
Preferiblemente, R^6 puede ser OR^7 siendo R^7 hidrógeno o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere que R^7 sea hidrógeno o alquilo con 1 o 2 átomos de carbono.

Por tanto, un compuesto inventivo en el que n'' es 1 y R^6 es OR^7 siendo R^7 hidrógeno o alquilo con 1 o 2 átomos de carbono se puede considerar como un derivado de ácido acético sustituido o un derivado de éster de ácido acético sustituido, respectivamente.

De forma alternativa preferiblemente, R^6 puede ser NR^8R^9, en donde R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere que R^8 y R^9 sean cada uno independientemente hidrógeno o alquilo con 1 o 2 átomos de carbono. Preferiblemente, al menos uno de R^8 y R^9 es hidrógeno.

Por tanto, un compuesto inventivo en el que n'' es 1 y R^6 es NR^8R^9, siendo R^8 y R^9 hidrógeno o alquilo con 1 o 2 átomos de carbono se puede considerar como un derivado de amida de ácido acético sustituido.

Un compuesto según la fórmula (II) se puede sintetizar preferiblemente a través de la siguiente ruta:



Fórmula (E') Fórmula (II)

En un compuesto según la fórmula (E') $R^{3'}$ y $R^{4'}$ en general corresponden a R^3 y R^4 como se han definido anteriormente, respectivamente. Sin embargo, en el caso de que $R^{3'}$ y/o $R^{4'}$ sean $–(CH_2)_{n'}-OH$ se podrían o no someter a una esterificación con MMF correspondiente a la descrita posteriormente para obtener los respectivos residuos R^3 y R^4.

Preferiblemente, en la reacción anterior un compuesto según la fórmula (E') y MMF se pueden someter a una esterificación en un solvente orgánico en presencia de un agente de acoplamiento. Un agente de acoplamiento es preferiblemente una sustancia que en general facilita la formación de un éster o una amida. El agente de acoplamiento reacciona con un grupo carboxi formando un intermedio reactivo que posteriormente se hace reaccionar además con un alcohol o una amina para formar el producto final, es decir, un éster o una amida. Se describe que los agentes de acoplamiento se usan en caso que uno o ambos de los eductos porte además un grupo que sea lábil en medio ácido o alcalino, ya que la reacción se lleva a cabo en condiciones neutras. Los agentes de acoplamiento adecuados pueden ser, por ejemplo, DCC (N,N'-diciclohexilcarbodiimida), DIC (N,N'-

diisopropilcarbodiimida), EDC (clorhidrato de N-etil-N'-(3-metilaminopropiil)carbodiimida), CDI (carbonildiimidazol), preferiblemente EDC. Se prefiere además que la reacción de acoplamiento se lleve a cabo en presencia de un compuesto alcalino auxiliar, Los compuestos alcalinos adecuados son, por ejemplo, piridina y aminas, tal como trietilamina, y diisopropiletilamina y DMAP (4-(dimetilamino)piridina), en particular DMAP.

Un solvente orgánico adecuado puede ser, por ejemplo, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dioxano, tetrahidrofurano y dimetilformamida.

Alternativamente, MMF se puede hacer reaccionar preferiblemente con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo, preferiblemente cloruro de oxalilo, para formar el correspondiente cloruro ácido. Posteriormente, el correspondiente cloruro ácido se puede someter a una reacción con el compuesto según la fórmula (E'), preferiblemente en un solvente orgánico tal como dioxano, tetrahidrofurano, cloroformo o diclorometano. Además, la reacción del cloruro ácido con el compuesto según la fórmula (E') preferiblemente se lleva a cabo en presencia de un compuesto alcalino auxiliar. Los compuestos alcalinos adecuados son, por ejemplo, piridina y aminas, tal como trietilamina, y diisopropiletilamina, preferiblemente trietilamina.

Alternativamente, el cloruro ácido de MMF anterior se puede transferir adicionalmente a ésteres activados como el éster de para-nitrofenol.

Más alternativamente, MMF se puede hacer reaccionar con cloruros ácidos, difenilfosforil azida o isocianato de clorosulfonilo para formar anhídridos (mixtos). Estos anhídridos mixtos también se pueden someter a reacciones adicionales para obtener formas adicionales de anhídridos. Por ejemplo, el anhídrido dimérico de fumarato de dimetilo se puede obtener por dicha preparación.

Posteriormente, un éster activado de anhídrido de MMF se puede someter a una reacción con el compuesto según la fórmula (E'), preferiblemente en un solvente orgánico tal como dioxano, tetrahidrofurano, cloroformo, acetona o diclorometano. Además, la reacción de un éster activado de anhídrido de MMF con el compuesto según la fórmula (E') preferiblemente se lleva a cabo en presencia de un compuesto alcalino auxiliar. Los compuestos alcalinos adecuados son, por ejemplo, piridina y aminas, tal como trietilamina, diisopropiletilamina y DMAP (4-(dimetilamino)piridina), preferiblemente DMAP.

Alternativamente, la reacción del éster activado del anhídrido de MMF con el compuesto según la fórmula (E') se puede preferiblemente llevar a cabo en ausencia de un compuesto alcalino auxiliar.

Un solvente orgánico adecuado puede ser, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano y dimetilformamida.

En una forma de realización preferida uno de los grupos hidroxi del compuesto según la fórmula (E') se puede proteger con un grupo de protección antes de someterse a una reacción con MMF en presencia de un agente de acoplamiento o con el cloruro ácido de MMF. Tal grupo de protección puede, por ejemplo, ser un grupo trialquilsililo.

Después de la reacción de acoplamiento la protección se puede preferiblemente eliminar mediante una reacción adecuada.

Los compuestos según la fórmula (II) muestran propiedades farmacéuticas y/o farmacocinéticas superiores. En particular, los compuestos muestran una velocidad de hidrólisis ventajosa de modo que la dosis adecuada del compuesto se puede aplicar al paciente.

Además, la presente invención se refiere a los compuestos inventivos según la fórmula (I) o (II) para uso como un medicamento.

Un objeto adicional de la invención es los compuestos inventivos según la fórmula (I) o (II) para uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades sistémicas, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias.

Las enfermedades sistémicas no solo afectan a órganos individuales. En su lugar, se sabe que las enfermedades afectan a un número de órganos y tejidos o incluso al cuerpo como un todo.

Las personas que tienen una enfermedad autoinmunitaria habitualmente padecen que su sistema inmunitario ataque erróneamente a sus propias células de su organismo y, por tanto, responda incorrectamente a sustancias normalmente presentes en el cuerpo.

Una inflamación se puede definir como la respuesta del cuerpo a la aparición de estímulos dañinos que puede producir dolor, calor, rojez, hinchazón y pérdida de función del órgano afectado.

Es posible que algunas de las enfermedades mencionadas anteriormente no se puedan asignar a un único grupo de los grupos anteriormente mencionados, ya que muestran síntomas de más de uno de ellos.

En una forma de realización preferida adicional, el compuesto inventivo según la fórmula (I) o (II) es para uso en el tratamiento de esclerosis múltiple y psoriasis, preferiblemente esclerosis múltiple. Los compuestos de la presente invención se pueden, por ejemplo, usar en el tratamiento de los siguientes tipos de esclerosis múltiple: recurrente remitente, primaria progresiva, secundaria progresiva, y progresiva recurrente. En una forma de realización preferida, los compuestos de la presente invención se usan en el tratamiento de esclerosis múltiple recurrente remitente.

Además, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la presente invención, es decir, una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I) o (II) y opcionalmente excipientes farmacéuticos.

En una forma de realización preferida la composición farmacéutica comprende

(i) de 0,01 a 10 mmol, más preferiblemente de 0,05 a 5 mmol, aún más preferiblemente de 0,25 a 3,5 mmol y en particular preferido de 0,5 a 2,5 mmol de un compuesto según la fórmula (I) o (II);
(ii) excipiente(s) farmacéutico(s).

En una forma de realización preferida adicional la presente composición puede comprender uno o más excipientes adicionales, preferiblemente excipientes farmacéuticos como se describe en la Farmacopea Europea (Ph.Eur.) y/o en la Farmacopea de los EE UU (USP).

Los ejemplos de excipientes farmacéuticos son soportes, aglutinantes, rellenos, disgregantes, agentes de capilaridad, deslizantes y/o lubricantes.

En una forma de realización preferida los excipientes se eligen de modo que la formulación resultante sea una formulación resistente al jugo gástrico. En una forma de realización preferida la formulación de la presente invención no muestra liberación de fármaco significativa en condiciones ácidas. En particular, la liberación del fármaco in vitro después de 2 horas es menor del 10%, preferiblemente del 0 al 9,9%, más preferiblemente del 0 al 5%, aún más preferiblemente del 0,001 al 3% medida según USP, Aparato II, paleta, HCl 0,1 N, 37ºC, 50 rpm.

La composición farmacéutica puede estar en una forma adecuada para la administración oral, preferiblemente en forma de un comprimido o cápsula, en particular en forma de un comprimido.

Se prefiere además que el comprimido esté recubierto con un recubrimiento de película. Alternativamente, la cápsula también puede estar recubierta.

En la presente invención, los siguientes tres tipos de recubrimientos de película son posibles:

- recubrimiento de película sin afectar la liberación de principio activo,
- recubrimientos de película resistentes al jugo gástrico,
- recubrimientos de películas con retraso.

En general, los recubrimientos de película se pueden preparar usando agentes formadores de película tal como ceras, derivados de celulosa, poli(met)acrilato, polivinilpirrolidona, acetato ftalato de polivinilo, y/o laca o gomas naturales tal como carragenano.

Se prefiere que el presente comprimido esté recubierto con un recubrimiento de película resistente al jugo gástrico. Alternativamente, se puede usar una cápsula que comprende un recubrimiento de película resistente al jugo gástrico.

El recubrimiento de película resistente al jugo gástrico preferiblemente es un recubrimiento de película que es estable en el intervalo de pH de aproximadamente 0,7 a 3,0, que se supone que es el valor de pH del jugo gástrico humano encontrado en el estómago. Sin embargo, en un medio con un valor de pH de 5 a 9, que se supone que está presente en el intestino (delgado) del cuerpo humano, el recubrimiento de película resistente al jugo gástrico preferiblemente se disuelve y el fármaco se puede liberar.

El recubrimiento de película resistente a jugo gástrico (con frecuencia también denominado recubrimiento entérico) puede comprender agentes formadores de película que son, por ejemplo, grasas, ácidos grasos, ceras, alginatos, laca, acetato ftalato de polivinilo, derivados de celulosa tal como carboximetiletilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato trimelitato de celulosa, y copolímeros de ácido met(acrílico) tal como copolímeros de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo-ácido metacrílico, Eudragits (por ejemplo, Eudragit® L30D, Eudragit® L, Eudragit® S).

El recubrimiento preferiblemente está libre de principio activo. Se prefiere además que el espesor del recubrimiento sea habitualmente de 10 µm a 2 mm, preferiblemente de 50 a 500 µm.

El recubrimiento preferido puede comprender un agente formador de película y uno o más de los siguientes: lubricante, tensioactivo, deslizante, pigmento y agua.

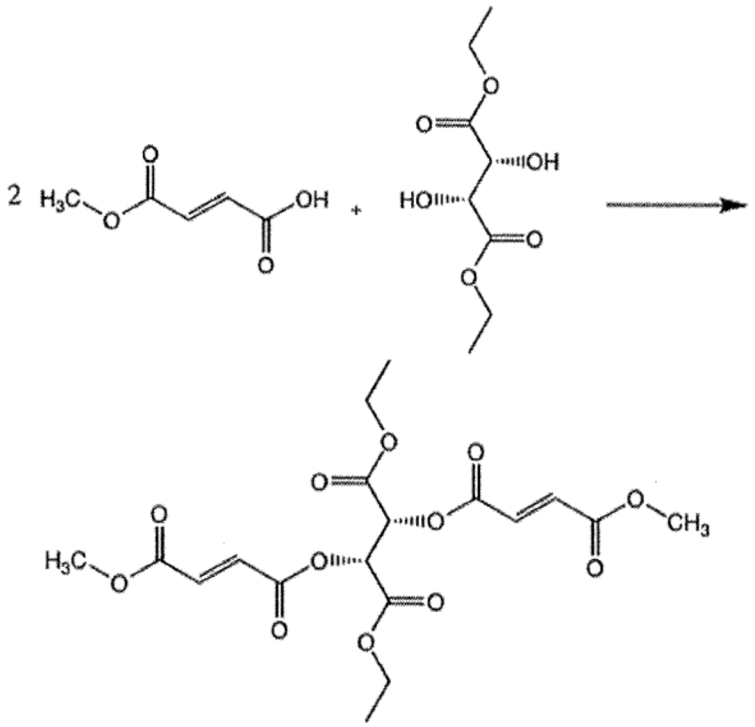
El recubrimiento preferido según una forma de realización de la presente invención puede comprender, junto con el agente formador de película, por ejemplo, ácido esteárico como lubricante para plastificar y disolver el polímero, laurilsulfato de sodio como un tensioactivo para humectar y dispersión, talco como deslizante, óxido de hierro amarillo y/o óxido de titanio como pigmento(s) y opcionalmente agua purificada.

En una forma de realización preferida, la composición farmacéutica se puede administrar de una a tres veces al día, preferiblemente una o dos veces al día, más preferiblemente una vez al día.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos:

Ejemplo 1: Síntesis del éster metílico éster (1R,2R)-1,2-bis-etoxi-carbonil-2-((E))-3-metoxicarbonil-acriloiloxi)-etílico del ácido (E)-but-2-enodioico



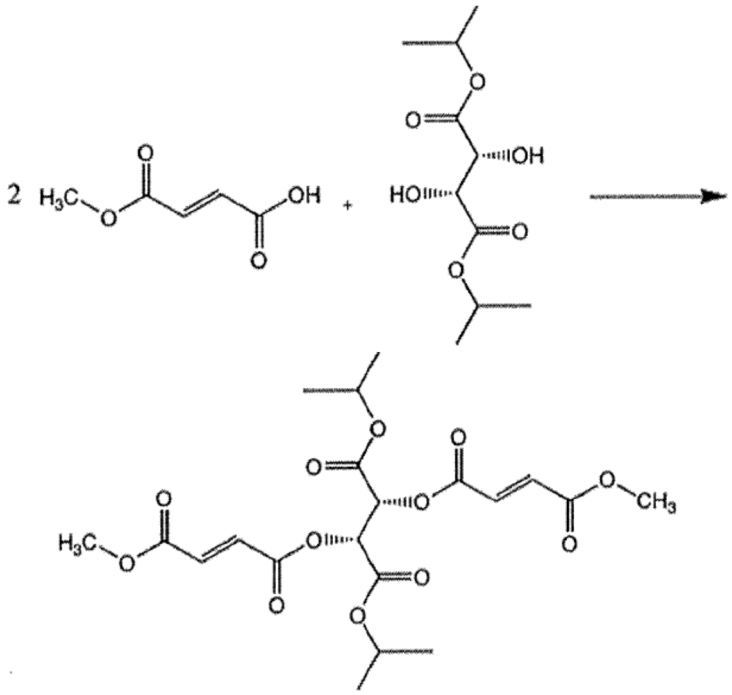
Se disolvieron fumarato de monometilo (1,5 g; 11,5 mmol), tartrato de dietilo (0,71 g, 3,5 mmol), clorhidrato de N-etil-N'-(3-metilaminopropil)carbodiimida (EDC) (2,21 g, 11,5 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (70 mg, 0,6 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación continua a temperatura ambiente durante 22,5 h. La fase orgánica se lavó 2 veces con agua (2x50 ml), la fase acuosa se lavó con diclorometano (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío a 41ºC. El producto oleaginoso negro se sometió a cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/n-hexano 1/1). Se produjo un aceite incoloro que solidificó a un sólido blanco.

Rendimiento: 305 mg (0,7 mmol); 20% de teoría.

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (t, J=7,04 Hz, 6 H) 3,83 (s, 6 H) 4,24 (t, J=6,84 Hz, 4 H) 5,84 (s, 2 H) 6,95 (s, 3 H)

IR (ATR) [cm^{-1}] 3091, 2997, 2951, 2912, 2850, 1765, 1741, 1716, 1659, 1479, 1439, 1373, 1350, 1321, 1292, 1265, 1240, 1209, 1132, 1059, 1032, 1022, 1009, 976, 924, 872, 771, 712, 671

Ejemplo 2: Éster metílico éster (1R,2R)-1,2-bis-isopropoxicarbonil-2-((E))-3-metoxicarbonil-acriloiloxi)-etílico del ácido (E)-but-2-enodioico



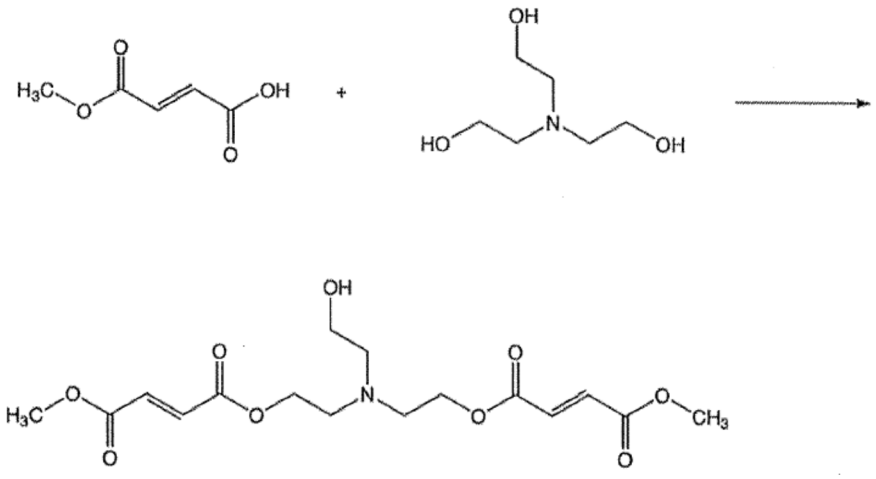
Se disolvieron fumarato de monometilo (3 g; 23,06 mmol), tartrato de diisopropilo (1,62 g, 6,9 mmol), clorhidrato de N-etil-N'-(3-metilaminopropil)carbodiimida (EDC) (4,42 g, 23,1 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (140 mg, 1,2 mmol) en diclorometano anhidro (60 ml). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación continua a temperatura ambiente durante 22,5 h. La fase orgánica se lavó 2 veces con agua (3x20 ml), la fase acuosa se lavó con diclorometano (100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron al vacío a 41ºC. El producto oleaginoso negro se sometió a cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/n-hexano 1/1). Se produjo un aceite incoloro que solidificó a un sólido blanco.

Rendimiento: 1,92 g (14,1 mmol); 61% de teoría.

^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 (d, J=6,26 Hz, 6 H) 1,25 (d, J=6,26 Hz, 7 H) 3,81 (s, 6 H) 5,07 (dt, J=12,51, 6,26 Hz, 2 H) 5,81 (s, 2 H) 6,93 (s, 4 H)
^{13}C-RMN (100 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 21,6, 52,4, 70,7, 71,4, 131,7, 135,1, 163,4, 164,5, 164,9

IR (ATR) [cm^{-1}] 2993, 2955, 1755, 1747, 1722, 1470, 1441, 1333, 1309, 1282, 1248, 1225, 1165, 1142, 1134, 1101, 1038, 1007, 980, 955, 945, 926, 914, 897, 820, 775, 671

Ejemplo 3: (2-Hidroxi-etil)-bis-[2-((E))-3-metoxicarbonil-acriloiloxi)-etil]-amina



Se resuspendió fumarato de monometilo (6,54 g, 50,3 mmol) en diclorometano (100 ml). Se añadió 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (0,41 g, 3,4 mmol) y se añadió sucesivamente clorhidrato de N-etil-N'-(3-metilaminopropil)carbodiimida (EDC) (9,64 g, 50,3 mmol) para obtener una solución 1. En un matraz separado, se disolvió trietanolamina (5,00 g, 33,5 mmol) en diclorometano (100 ml) y la solución 1 se añadió gota a gota. Después de terminar, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Durante este periodo el color cambió de rojo-marrón a marrón. La mezcla se diluyó con agua (150 ml), las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (2x250 ml). La fase orgánica y los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar 6,62 g de un aceite marrón. El producto crudo se purificó a través de cromatografía en gel de sílice (80 g, 30 µm sílice; EtOAc) para dar un aceite marrón claro que cristaliza a un sólido marrón claro.

LCMS: pureza química del 96,2% (a 218 nm), $M^+ = 374$

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ: ppm 2,60 (t, J=6,45 Hz, 2 H) 2,81 (t, J=5,67 Hz, 4 H) 3,40 (d, J=4,30 Hz, 2 H) 3,72 (s, 6 H) 4,17 (t, J=5,67 Hz, 4 H) 4,30 (br. s., 1 H) 6,71 – 6,76 (m, 4 H)

Ejemplo 4: Investigación y comparación de la cinética de liberación de MMF de los diferentes compuestos de la presente invención y DMF durante la incubación en fluido intestinal del cerdo miniatura

1. Materiales

1.1 Compuestos de prueba

Se sintetizaron los compuestos de la presente invención como se ha descrito anteriormente.

1.2. Fluido intestinal

Se prepararon muestras de fluido intestinal en CiToxLAB Scantox A/S. Las muestras se tomaron de 1 hembra de cerdo miniatura Göttingen SPF del stock estándar de CiToxLAB Scantox A/S, originalmente obtenido de Ellegaard Göttingen Minipigs A/S, DK-4261 Dalmose, Dinamarca. El cerdo miniatura tenía 10 meses de edad y el peso corporal era 21 kg. El cerdo miniatura se identificó mediante un número individual etiquetado al pabellón auricular de una oreja (el número de animal se documenta en los datos sin procesar).

El cerdo miniatura se hizo ayunar durante aproximadamente 28 horas antes de recoger muestras del fluido intestinal. El día del muestreo, el cerdo miniatura se pesó y anestesió por inyección intramuscular en el cuello o en la pata trasera izquierda (aproximadamente 0,3 ml por kg de peso corporal) de una mezcla de Zoletil 50 Vet., Virbac, Francia (125 mg de tiletamina y 125 mg de zolazepam), Rompun Vet., Bayer, Alemania (20 mg xilacina/ml, 6,5 ml), Ketaminol Vet., Veterinaria AG, Suiza (100 mg ketamina/ml, 1,5 ml) y Methadon DAK, Nycomed Danmark, Dinamarca (10 mg metadona/ml, 2,5 ml).

Se obtuvo fluido intestinal lavando un segmento del yeyuno, que mide 30,2 cm, con solución salina. El fluido intestinal junto con la solución salina usada para lavar se colocó en tubos de centrífuga. Todas las muestras se congelaron a -70ºC y se enviaron en nieve carbónica al patrocinador para uso adicional.

2. Métodos analíticos

2.1 Cuantificación de MMF por LC-MS

2.1.1. Instrumento analítico

Instrumento:	Sistema UPLC Acquity acoplado con un detector TQ (espectrómetro de masas de triple cuádruplo
Método de UPLC:	
Columna:	Phenomenex Kinetex C18, 100A, 2,6 µm (150 x 4,6 mm)
flujo:	0,4 ml/min
separación:	aprox. 100 µl/min a MS
Temperatura:	30ºC
sistema de solvente (isocrático):	
Solvente A	25% de agua con ácido acético al 0,1%
Solvente B	75% de metanol con ácido acético al 0,1%
tiempo de parada:	6 min
temperatura del autoinyector:	8ºC
volumen de inyección.	4 µl
tiempo de retención:	MMF: 4,3 min MEF: 4,7 min
Espectrometría de masas	

software:	Masslynx 4.1
modo de detección:	electroespray/iones negativos (ESP-)
voltaje capilar:	2,3 kV
temperatura fuente:	100ºC
temperatura de desolvatación	450ºC
voltaje cono:	18 V
gas de desolvatación:	N_2, 650 l/h
gas del cono:	N_2, 20 l/h
gas de colisión:	argón, aprox. $3,3*10^{-3}$ mbar
energía de colisión	11 eV
MRM [m/z]:	128,94>85,03 residencia de fumarato de monometilo: 200 msec 142,99>99,06 residencia de fumarato de monoetilo (ISTD); 200 msec

2.1.2. Soluciones madre y de calibración

Se prepararon soluciones madre (SS), de trabajo (WS) y de calibración del analito fumarato de monometilo (MMF) y del estándar interno (ISTD) fumarato de monometilo (MEF) como se describe a continuación.

SS_{MMF}: En un matraz aforado de 10 ml, se disolvieron 6,5 mg de MMF (lote: MKRJ0642V/Aldrich) en metanol y se llenó hasta el volumen (c = 650 µg/ml)

SS_{ISTD}: En un matraz aforado de 100 ml, se disolvieron 10 mg de MEF (lote: STBC5219V/Aldrich) en metanol y se llenó hasta el volumen (c = 100 µg/ml)

WS_{ISTD}: Se transfirieron 100 µl de SSISTD a un matraz aforado de 10 ml y se llenó hasta el volumen con acetonitrilo (c = 1,000 ng/ml);

Las soluciones de calibración se prepararon por dilución en serie de SS_{MMF}; el fluido del intestino delgado diluido (diluido 1/20 con KH_2PO_4 50 mM; pH 6,8; (IF dil) se usó como matriz. El esquema de dilución se da a continuación:

Solución de calibración	Preparación		Concentración [ng/ml]	Concentración [µM]
cal6500	8 µl de SS_{MMF}	+ 792 µl de IF dil	6500	50
cal3250	50 µl de cal6500	+ 50 µl de IF dil	3250	25
cal650	20 µl de cal6500	+ 180 µl de IF dil	650	5,0
cal325	50 µl de cal650	+ 50 µl de IF dil	325	2,5
cal65	10 µl de cal650	+ 90 µl de IF dil	65	0,5

2.1.3. Preparación de las muestras

Se mezclaron 50 µl de muestra (solución de calibración o muestra de un experimento de incubación con profármacos de MMF) con 50 µl de WS_{ISTD}, 20 µl de ácido fórmico y 100 µl de acetonitrilo. Esta mezcla se agitó en el vortex durante 15 segundos y se centrifugó (13.000 rpm, 3 min), Después de ello, 4 µl del sobrenadante se sometieron a análisis por LC-MS.

2.2. Experimentos de incubación con DMF (referencia) y compuestos de la invención

2.2.1. Soluciones madre

Se prepararon soluciones madre en DMSO. Las concentraciones en las soluciones madre fueron 5,00, 2,50 y 1,67 mmol para compuestos con uno, dos y tres equivalentes molares de MMF.

Compuesto	MW	Peso de la muestra [mg]	disuelto en	Concentración [mg/ml]	Concentración [mmol]
DMF	144,13	7,21	10 ml de DMSO	0,721	5,00
Ejemplo 1	430,37	5,38	5 ml de DMSO	1,076	2,50
Ejemplo 2	458,42	5,73	5 ml de DMSO	1,146	2,50
Ejemplo 3	373,36	4,67	5 ml de DMSO	0,934	2,50

2.2.2. Experimento de incubación

En un vial de vidrio de HPLC, se mezclaron 8 µl de la solución madre con 792 µl de IF dil y la mezcla se agitó (250 rpm) en un baño de agua (T=37ºC).

Inmediatamente después de mezclar, así como a t = 15 min, 30 min, 60 min, 90 min y 120 min, se retiraron 50 µl y se prepararon para análisis por LC-MS como se describe en el capítulo 2.1.3.

Las incubaciones siguieron y en caso de que el resultado de análisis de los 120 min indicara la presencia de profármaco de MMF intacto restante, se tomaron muestras adicionales (t = 360 o 420 min y a 1.260 o 1.320 min) y se analizaron.

3. Resultados

3.1. Calibración del método analítico

Cada solución de calibración se analizó dos veces. El segundo análisis se llevó a cabo aprox. 18 horas después del almacenamiento de la muestra en el autoinyector, que se enfrió a 8ºC. Los resultados demuestran que la proporción de área de pico permanece esencialmente sin cambiar entre el primer y el segundo análisis.

Los pares de datos de la proporción concentración/área de pico se sometieron a análisis de regresión con ponderación 1/x y la ecuación de calibración resultante se usó para cuantificar el contenido en MMF en muestras de incubación.

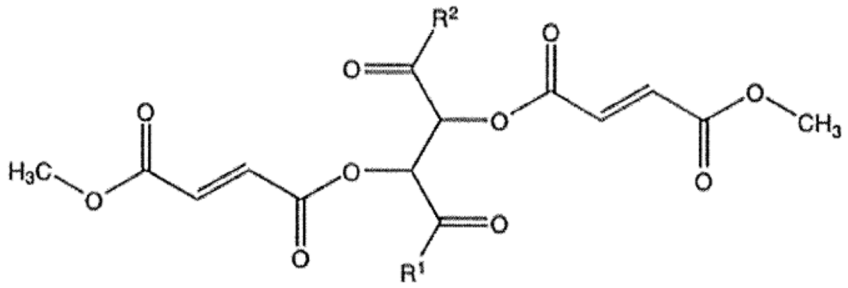
estándar de calibración	concentración nominal [ng/ml]	Análisis	área/área(ISTD)	Media	RSD
cal6500	6.500	1er análisis	3,569	3,567	0,07
		2º análisis	3,564		
cal3250	3.250	1er análisis	1,710	1,681	1,73
		2º análisis	1,652		
cal650	650	1er análisis	0,348	0,347	0,29
		2º análisis	0,346		
cal325	325	1er análisis	0,174	0,169	2,96
		2º análisis	0,164		
cal65	65	1er análisis	0,036	0,035	2,86
		2º análisis	0,034		
cal0	0	1er análisis	0,000	0,000	0,00
		2º análisis	0,000		

Como se puede ver de la figura 1, los compuestos inventivos según los ejemplos 1 y 2 muestran una hidrolisis modificada comparada con DMF. En particular, la cinética de liberación de los compuestos inventivos según la fórmula (I) es significativamente más lenta que la de DMF.

Además, como se puede ver de la figura 2 el compuesto inventivo según el ejemplo 3 muestra una hidrólisis modificada comparada con DMF también. En particular, la cinética de liberación del compuesto inventico según la fórmula (II) es significativamente más lenta que la de DMF.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula (I) o la fórmula (II)



Fórmula (I),

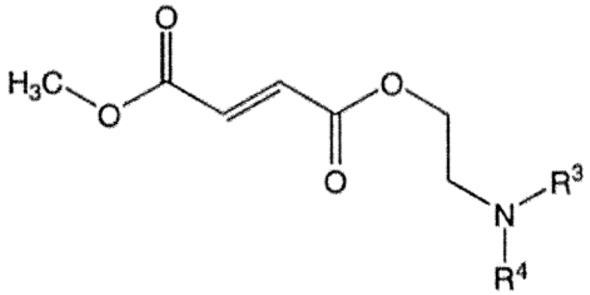
en donde

R^1 es $OR^{1'}$ o $NR^{1''}R^{1'''}$, en donde $R^{1'}$ es hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, o en donde $R^{1''}$ y $R^{1'''}$ independientemente son hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, y

R^2 es $OR^{2'}$ o $NR^{2''}R^{2'''}$, en donde $R^{2'}$ es hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, o en donde $R^{2''}$ y $R^{2'''}$ independientemente son hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono, o

en donde R^1 y R^2 juntos son NR^{12} que forman una imida cíclica, en donde R^{12} es hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono,

o



Fórmula (II)

en donde

R^3 y R^4 son cada uno independientemente $–(CH2)_{n'}-OR^5$ o $–(CH2)_{n''}-CO-R^6$, en donde n' y n'' son cada uno independientemente 1, 2 o 3,

R^5 es hidrógeno o trans-CO-CH=CH-$COOCH_3$,

R^6 es OR^7 en donde R^7 es hidrógeno o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, o NR^8R^9, en donde R^8 y R^9 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono, y

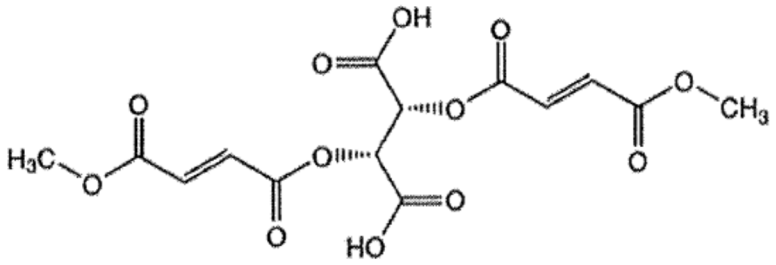
en donde uno de R^3 o R^4 en la fórmula (II) es trans-$(CH_2)_2$-O-CO-CH=CH-$COOCH_3$, y con la condición de que R^3 y R^4 no sean ambos trans-$(CH_2)_2$-O-CO-CH=CH-$COOCH_3$.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 en la fórmula (I) son $OR^{1'}$ y $OR^{2'}$, en donde $R^{1'}$ y $R^{2'}$ pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono.

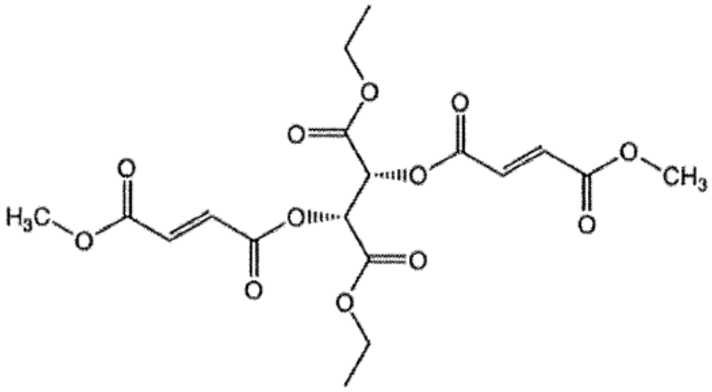
3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en donde en la fórmula (I) R^1 y R^2 son $OR^{1'}$ y $OR^{2'}$, y en donde $OR^{1'}$ y $OR^{2'}$ son idénticos.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R^1 y R^2 en la fórmula (I) son $OR^{1'}$ y $OR^{2'}$, y en donde $R^{1'}$ y $R^{2'}$ son hidrógeno, etilo o isopropilo.

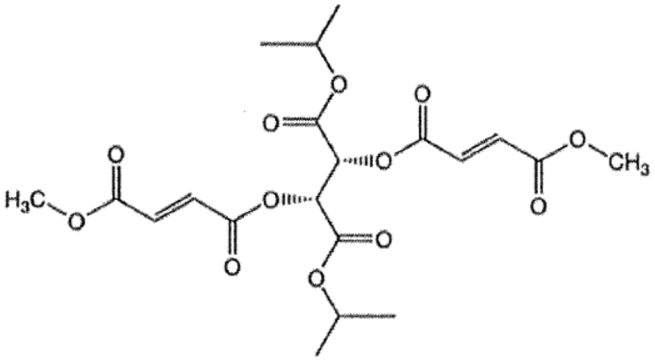
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto según la fórmula (I) se selecciona de los compuestos según cualquiera de las fórmulas (Ia) a (Ic)



Fórmula (Ia),



Fórmula (Ib) y



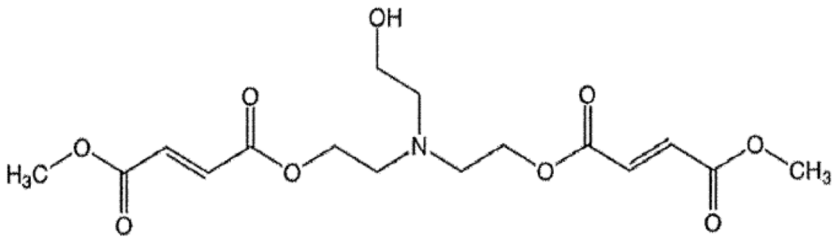
Fórmula (Ic).

6. Compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 en la fórmula (I) son $NR^{1''}R^{1'''}$ y $NR^{2''}R^{2'''}$, en donde $R^{1''}$, $R^{1'''}$, $R^{2''}$ y $R^{2'''}$ son independientemente hidrógeno, alquilo con de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo cíclico con de 3 a 6 átomos de carbono.

7. Compuesto según la reivindicación 6, en donde uno de $R^{1''}$ y $R^{1'''}$ y uno de $R^{2''}$ y $R^{2'''}$ son hidrógeno.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 en la fórmula (I) juntos son NR^{12} que forman una imida cíclica, en donde R^{12} es hidrógeno o alquilo con de 1 a 3 átomos de carbono.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en donde la fórmula (II) está representada por la fórmula (IIa)



Fórmula (IIa)

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso como un medicamento.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de enfermedades sistémicas, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias, preferiblemente para el uso en el tratamiento de esclerosis múltiple o psoriasis.

12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

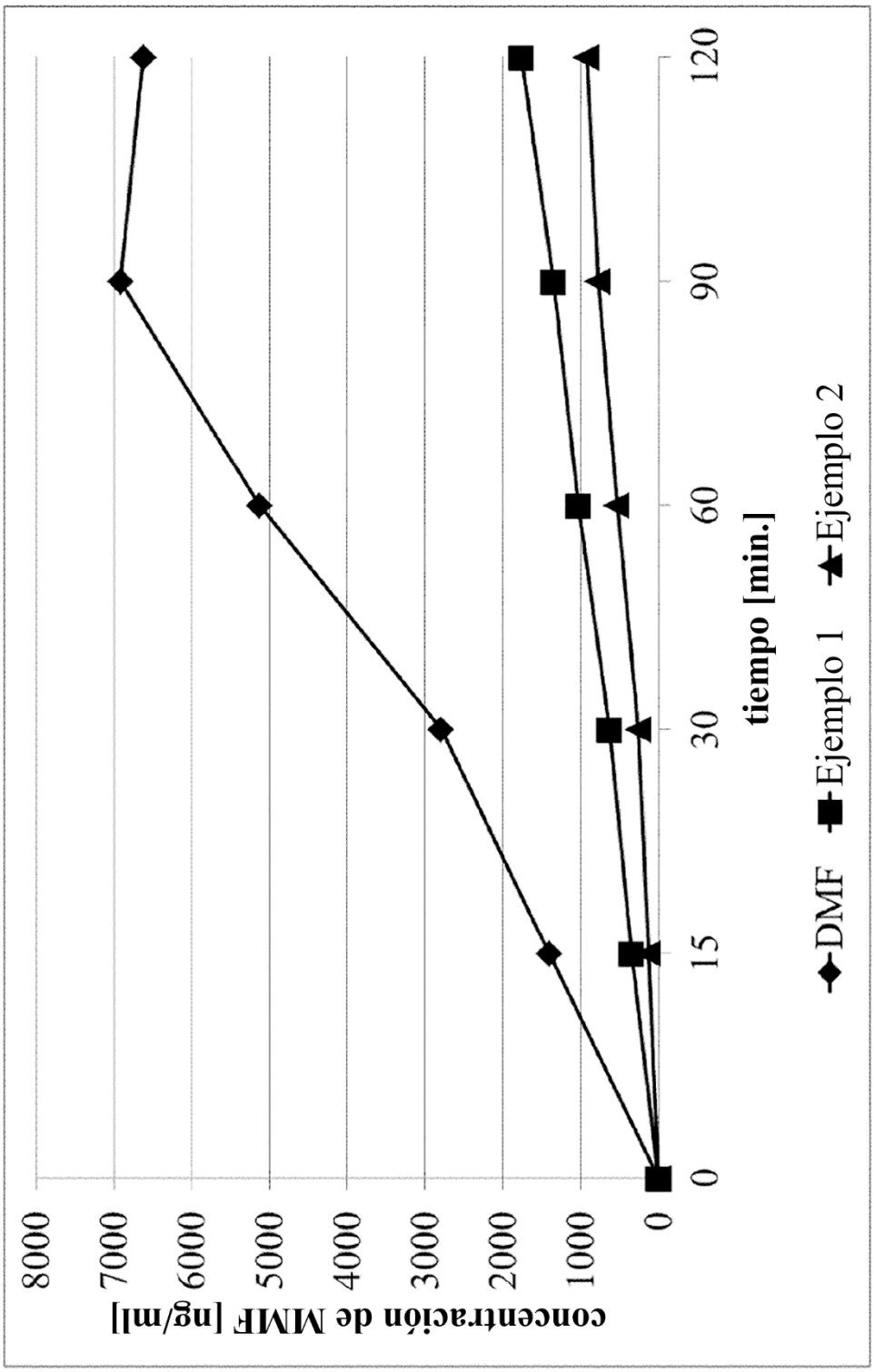

concentración de MMF [ng/ml]
8000
7000
6000
5000
4000
3000
2000
1000
0
0
15
30
60
90
120
tiempo [min.]
DMF
Ejemplo 1
Ejemplo 2

Figura 1

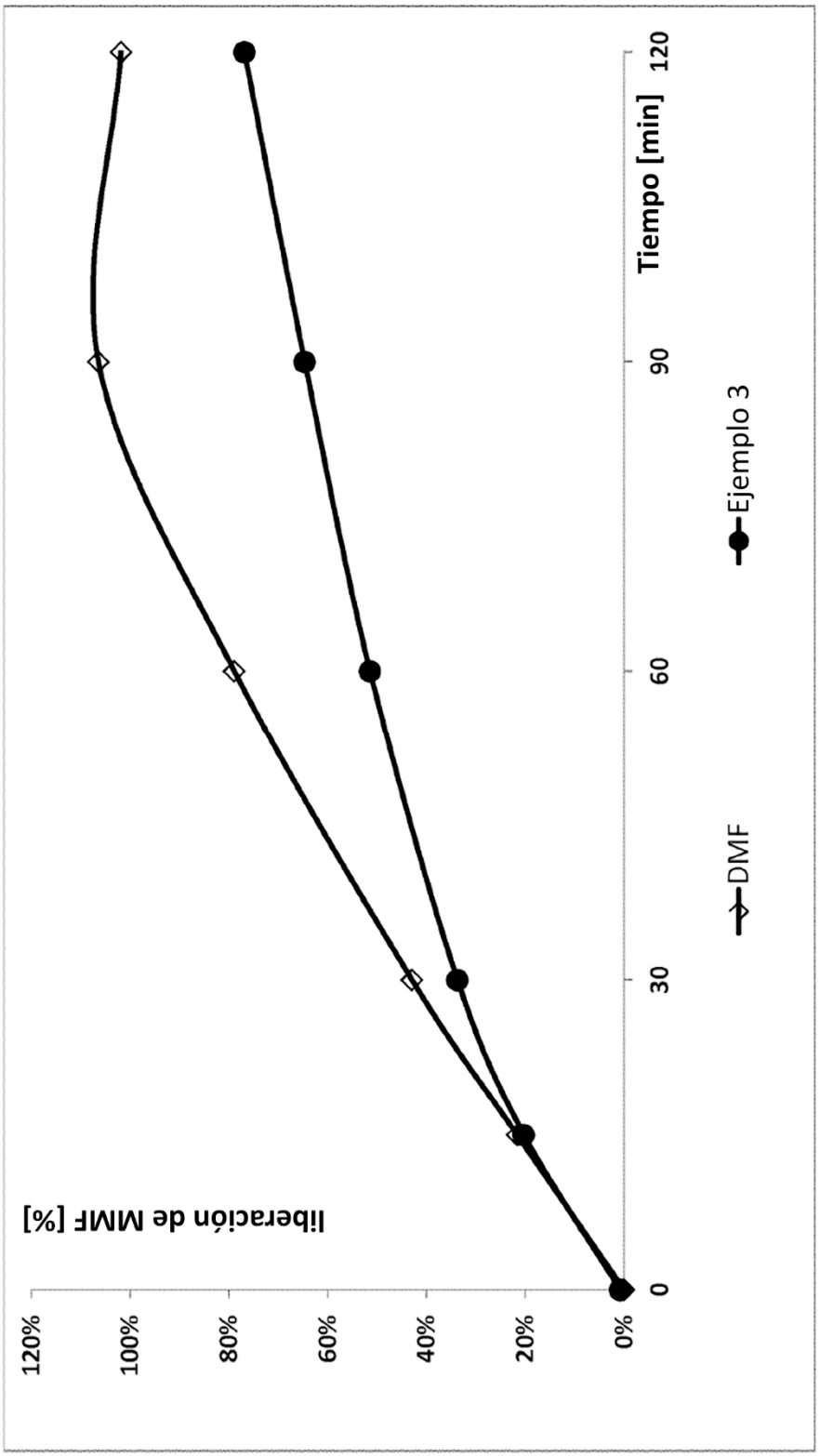

Liberación de MMF [%]
120%
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
30
60
90
120
Tiempo [min]
DMF
Ejemplo 3

Figura 2