

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 637 266**

51 Int. Cl.:

C07D 207/40	(2006.01)	A61K 31/197	(2006.01)
C07C 233/20	(2006.01)	A61K 31/221	(2006.01)
C07C 233/38	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
C07C 233/49	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07C 323/41	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 241/04	(2006.01)	A61P 25/28	(2006.01)
C07D 295/18	(2006.01)		
C07D 339/04	(2006.01)		
A61K 31/40	(2006.01)		
A61K 31/385	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.01.2011 PCT/US2011/020534**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2011 WO11085211**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2011 E 11732212 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2521447**

54 Título: **Derivados fumarato de ácido graso y sus usos**

30 Prioridad:

13.01.2010 US 294578 P
08.01.2010 US 293396 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.10.2017

73 Titular/es:

CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
350 Third Street, 2204
Cambridge, Massachusetts 02142, US

72 Inventor/es:

VU, CHI, B.;
BEMIS, JEAN, E.;
JIROUSEK, MICHAEL, R.;
MILNE, JILL, C. y
SMITH, JESSE, J.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 637 266 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

Derivados fumarato de ácido graso y sus usos

5 **Reivindicación de prioridad**

La presente solicitud reivindica prioridad de la Solicitud Provisional de Estados Unidos 61/293.396 registrada el 8 de enero de 2010, y la Solicitud Provisional de Estados Unidos 61/294.578, registrada el 13 de enero de 2010.

10 **Campo de la invención**

La invención se refiere a derivados fumarato de ácido graso; composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un derivado fumarato de ácido graso; y métodos para el tratamiento o prevención de cáncer, así como trastornos metabólicos, autoinmunes o neurodegenerativos, que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un derivado fumarato de ácido graso.

Antecedentes de la invención

Los peces grasos de agua fría como el salmón, la trucha, el arenque y el atún son una fuente de ácidos grasos omega 3 de origen marino de la dieta, siendo el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) los ácidos grasos omega-3 de origen marino claves. Anteriormente, se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 mejoran la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en hombres normoglucémicos y en individuos obesos. Asimismo, se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 mejoran la resistencia a la insulina en pacientes obesos y no obesos con fenotipo inflamatorio. Se ha demostrado que se mejora el metabolismo de los lípidos, la glucosa y la insulina en sujetos hipertensos con sobrepeso a través del tratamiento con ácidos grasos omega-3. Por otra parte, se ha demostrado que los ácidos grasos omega-3 (EPA/DHA) disminuyen los triglicéridos y reducen el riesgo de muerte repentina causada por arritmias cardíacas además de disminuir la mortalidad en pacientes con riesgos de un episodio cardiovascular. Los ácidos grasos omega-3 se han adoptado también como suplementos de la dieta como parte de la terapia utilizada para tratar dislipidemia y por sus propiedades anti-inflamatorias. El mayor consumo de ácidos grasos omega-3 reduce los niveles en la circulación de TNF- α e IL-6, dos citoquinas marcadamente incrementadas durante los procesos inflamatorios (Chapkin et al, Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids 2009, 81, p. 187-191; Duda et al, Cardiovasc Res 2009, 84, p. 33-41). Asimismo, se ha demostrado que un mayor consumo de ácidos grasos omega-3 aumenta los niveles de citoquinas IL-10 anti-inflamatorias bien caracterizadas (Bradley et al, Obesity (Silver Spring) 2008, 16, p. 938-944). Un reciente estudio (Wang et al, Molecular Pharmaceutics 2010,7, p. 2185-2193) ha demostrado que DHA podría inducir hemoxigenasa 1 (HO-1) de el Nrf2 y gen diana Nrf2 y esta ruta podría desempeñar un importante papel en la supresión de la inflamación medida por LPS.

Tanto DHA como EPA se caracterizan como ácidos grasos de cadena larga (porción alifática de 12-22 carbonos). Los ácidos grasos de cadena media se caracterizan como aquellos que tienen una porción alifática de entre 6 y 12 carbonos. El ácido lipoico es un ácido graso de cadena media que se encuentra en el organismo de forma natural. Desempeña muchas funciones importantes, tales como barredor de radicales libres, quelante para metales pesados y mediador de transducción de señal en varias rutas inflamatorias y metabólicas, incluyendo la ruta NF- κ B (Shay, K. P. et al. Biochim. Biophys. Acta 2009, 1790, 1149-1160). Se ha observado que el ácido lipoico es útil en el tratamiento de una serie de enfermedades crónicas que están das al estrés oxidativo (para una revisión véase Smith, A. R. et al Curr. Med. Chem. 2004, 11, p. 1135-46). El ácido lipoico ha sido evaluado actualmente clínicamente para el tratamiento de la diabetes (Morcos, M. et al Diabetes Res. Clin. Pract. 2001, 52, p. 175-183) y neuropatía diabética (Mijnhout, G. S. et al Neth. J. Med. 2010, 110, p. 158-162). Asimismo, se ha observado que el ácido lipoico es potencialmente útil en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (Ghibu, S. et al, J. Cardiovasc. Pharmacol. 2009, 54, p. 391-8), enfermedad de Alzheimer (Maczurek, A. et al, Adv. Drug Deliv. Rev. 2008, 60, p. 1463-70) y esclerosis múltiple (Yadav, V. Multiple Sclerosis 2005, 11, p. 159-65; Salinthon, S. et al, Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets 2008, 8, p. 132-42).

El ácido fumárico y sus derivados éster, ya sean los hidrogeno-fumarato de monoalquilo o fumaratos de dialquilo, se han utilizado como agentes terapéuticos para el tratamiento de psoriasis, una enfermedad de la piel autoinmune mediada por Th1 (Altmeyer et al, J. of the American Academy of Dermatology 1994, 30, p.977-981). En los estudios clínicos con pacientes con psoriasis a los que se les ha administrado fumaratos, se ha observado una reducción de linfocitos t CD4⁺ y CD8⁺ periféricos. Se ha notificado que dichos agentes inhiben la activación de NF- κ B inducida por LPS en células dendríticas y células endoteliales *in vitro* (Loewe et al., J. Immunol. 2004, 168, 4781-4787; Litjens et al., Eur. J. Immunol. 2004, 34, 565-575). Se ha demostrado la eficacia oral de los fumaratos de dialquilo y monoalquilo en el modelo de ratón con encefalomiелitis autoinmune experimental crónica (EAE) para esclerosis múltiple (EM). En este modelo en particular, se desafiaron ratones C57BL/6 con el inmunopéptido MOG 35-55 para inducir discapacidades equivalentes a las que presentaban pacientes EM. El tratamiento oral con fumarato de dialquilo o de monoalquilo tuvo como resultado una significativa mejora de la puntuación de la discapacidad. La citoquina anti-inflamatoria IL-10 fue particularmente elevada en la sangre en los animales tratados con fumarato de dialquilo de monoalquilo. Asimismo, el análisis histológico de la médula espinal de los animales tratados tanto con

fumarato de dialquilo como con fumarato de monoalquilo presentó una acusada reducción de la inflamación por macrófagos (Schilling et al., *Clinical and Experimental Immunology* 2006, 145, 101-107). Los ésteres fumarato de alquilo y monoalquilo también se han utilizado en una serie de estudios notificados con pacientes que presentan la forma de recaída y remisión de esclerosis múltiple. Los pacientes tratados con 720 mg de ésteres fumarato
 5 diariamente durante 70 semanas presentaron una significativa reducción de las lesiones cerebrales inflamatorias, tal como se advirtió por una reducción de nuevas lesiones de realce con gadolino (Gd⁺) en varias IRM tomadas durante el transcurso del tratamiento (Schimrigk et al., *Eur. J. Neurology* 2006, 13, 604-610). Más recientemente, se ha demostrado que los fumaratos activan Nrf2, un factor de transcripción que es responsable de la inducción de una serie de importantes antioxidantes y encimas de desintoxicación que protegen las células de los mamíferos contra
 10 especies reactivas con oxígeno/nitrógeno y electrófilos (Lukashev, M. E. "Nrf2 screening assays y related methods y compositions" WO 08097596 A2; Wilms et al, *Journal of Neuroinflammation* 2010, 7:30).

El estrés oxidativo crónico y la inflamación han sido relacionados ahora con el desarrollo y avance de una serie de enfermedades debilitantes más allá de la esclerosis múltiple. Algunas de estas enfermedades incluyen insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, osteoporosis, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. La activación de la ruta Nrf2 para resolver dicho estrés oxidativo crónico e inflamación parece ser un enfoque terapéutico nuevo particularmente prometedor (para una revisión véase Gozzelino, R. et al *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2010, 50, p. 323-54). Por ejemplo, actualmente se ha demostrado que activadores de Nrf2 de molécula pequeña son eficaces en un modelo de ratón con nefrotoxicidad inducida con cisplatino (Aleksunes et al, *J. Pharmacology & Experimental Therapeutics* 2010, 335, p. 2-12), el modelo de ratón Tg19959 transgénico de enfermedad de Alzheimer (Dumont et al, *J. Neurochem.* 2009, 109, p. 502-12), el modelo de ratón para EPOC (Sussan, T. E. et al *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 2009, 106, p. 250-5) y el modelo de tumor de mama 4T1 murino (Ling, X. et al *Cancer Res.* 2007, 67, p. 4210-8).

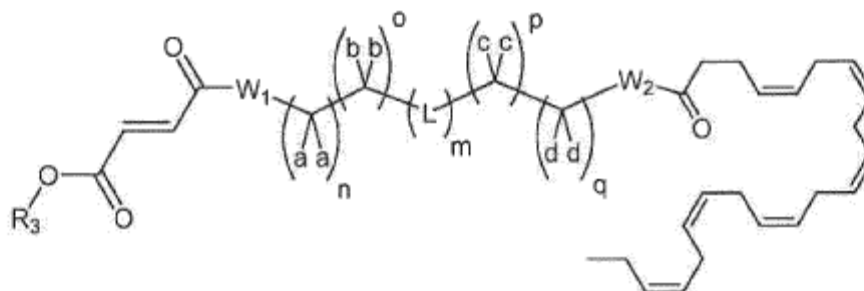
25 La capacidad para proporcionar los efectos de los ácidos grasos y los fumaratos de forma sinérgica podrían proporcionar beneficios en el tratamiento de diversos cánceres, enfermedades metabólicas, autoinmunes y neurodegenerativas.

Sumario de la invención

30 La invención se define con las reivindicaciones adjuntas.

La invención se basa en parte en el descubrimiento de derivados fumarato de ácido graso y su efecto probado para conseguir un mejor tratamiento que no se puede conseguir administrando fumaratos o ácidos grasos en solitario o en combinación. Dichos nuevos compuestos son útiles en el tratamiento o la prevención de trastornos metabólicos incluyendo aterosclerosis, dislipidemia, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, diabetes de tipo 2, colesterol elevado, síndrome metabólico, nefropatía diabética, nefropatía IgA, enfermedad renal crónica (ENC) y enfermedad cardiovascular. Por otra parte, son útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, tales como artritis reumatoide, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, enfermedad intestinal inflamatoria (incluyendo colitis y enfermedad de Crohn), enfermedades respiratorias como asma, fibrosis quística, EPOC y enfermedades neurodegenerativas, como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y distrofia muscular. Los compuestos descritos en el presente documento también son útiles en el tratamiento de diversos cánceres, tales como carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, seminoma y cáncer de vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, colon, endometrio, esófago, tracto genitourinario, cabeza, laringe, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, testículo, bazo, intestino delgado, intestino grueso o estómago.

En un aspecto, se describen compuestos de la Fórmula IA:



IA

50 y sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos;
 55 en la que

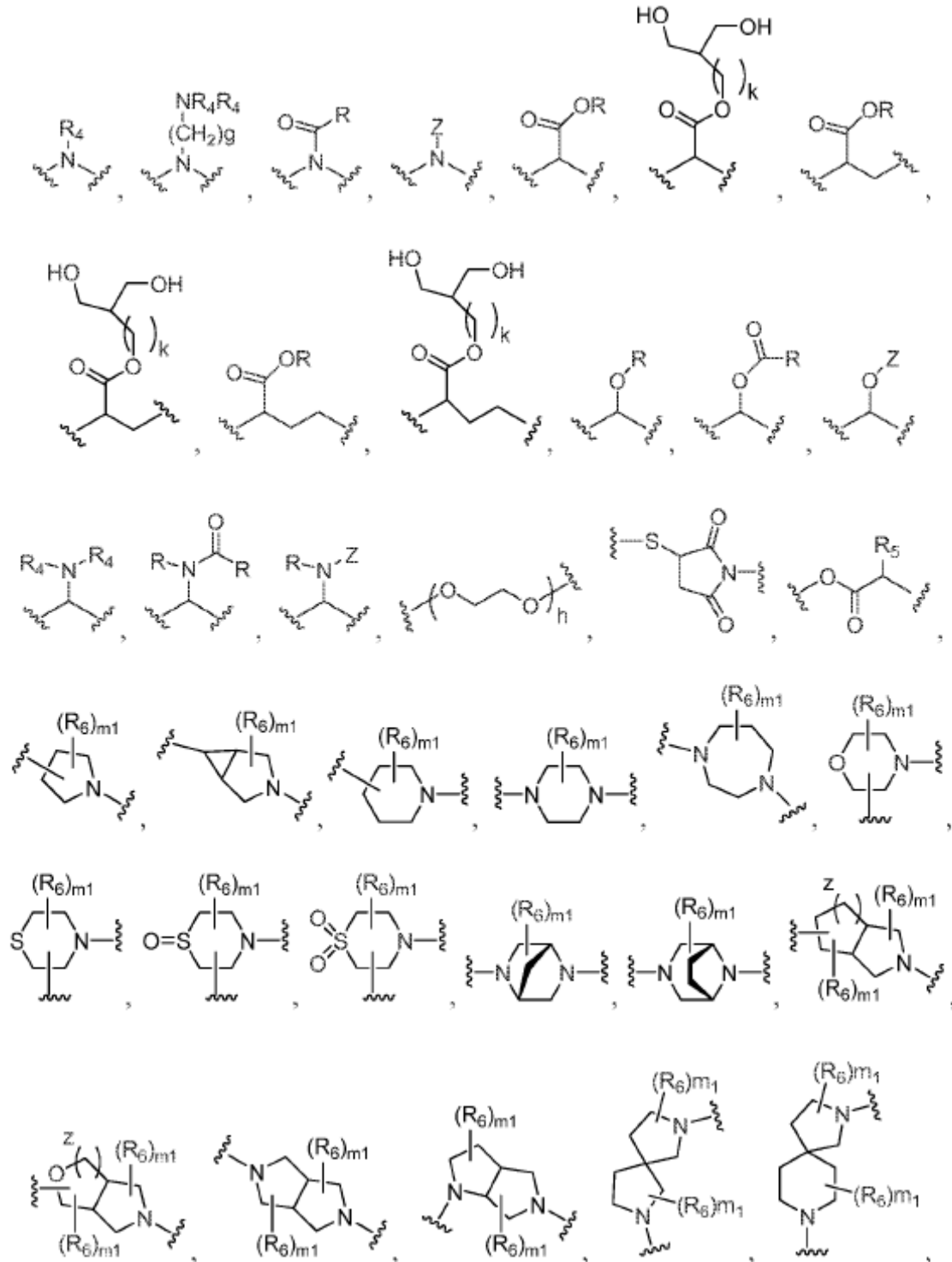
ES 2 637 266 T3

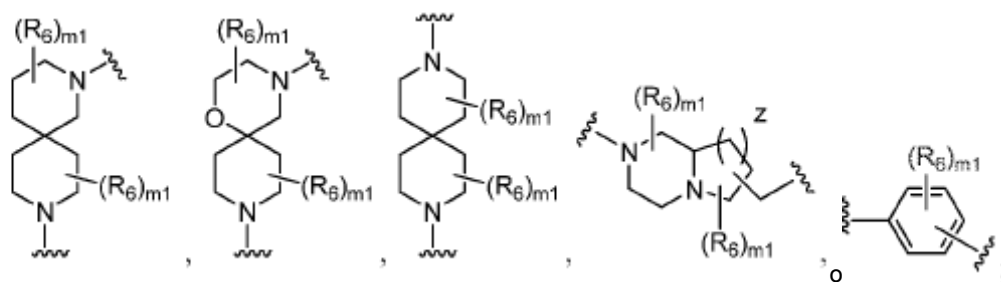
cada W_1 y W_2 es independientemente nada, O, S, NH o NR o W_1 y W_2 se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina sustituido opcionalmente;

5 cada a, b, c y d es independientemente -H, -D, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)OR o bencilo o dos entre a, b, c y d se pueden tomar juntos, junto con el único carbono al que están unidos, para formar un cicloalquilo o heterociclo;

cada n, o, p y q es independientemente 0, 1 o 2;

10 cada L es independientemente nada, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆), -(cicloalquilo C₃-C₆), un heterociclo, un heteroarilo,





5 en las que la representación de L no está limitada direccionalmente ni a izquierda ni a derecha tal como queda representado, sino que el lado izquierdo o el lado derecho de L pueden estar unidos al lado W₁ del compuesto de **Fórmula IA**;

10 cada R₆ es independientemente -H, -D, alquilo C₁-C₄, -halógeno, ciano, oxo, tiooxo, -OH, -C(O) alquilo C₁-C₄, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O) alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₃, alquino C₁-C₃, -C(O)alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)₂, NH(C(O) alquilo C₁-C₃), -N(C(O) alquilo C₁-C₃)₂, -SH, -S(alquilo C₁-C₃), -S(O) alquilo C₁-C₃, -S(O)₂ alquilo C₁-C₃;

15 cada g es independientemente 2, 3 o 4;

15 cada h es independientemente 1, 2, 3 o 4;

20 cada m es independientemente 0, 1, 2 o 3; si m es más de 1, entonces L pueden ser igual o diferente;

20 cada m₁ es independientemente 0, 1, 2 o 3;

k es 0, 1, 2 o 3;

z es 1, 2 o 3;

25 cada R₄ es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en el que una unidad metileno del alquilo C₁-C₆ puede estar sustituida opcionalmente por O u NR y, en NR₄R₄, ambos R₄ cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico como pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

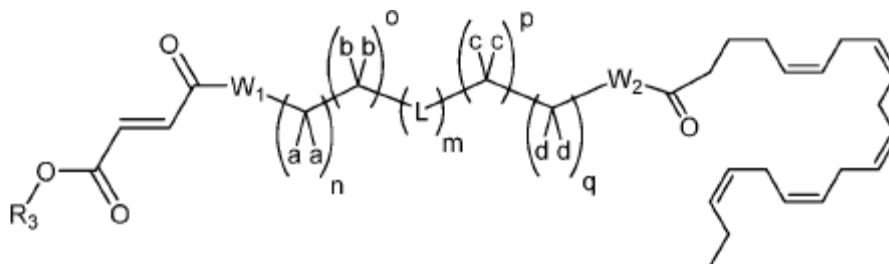
30 cada R₃ es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o -C(CH₂OH)₂;

35 cada R₅ es independientemente e, H o alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido con OH, NH₂, CO₂R, CONH₂, fenilo, C₆H₄OH, imidazol o arginina;

35 cada e es independientemente H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

40 cada R es independientemente -H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH o halógeno.

40 En otro aspecto, se describen compuestos de **Fórmula IB**:



IB

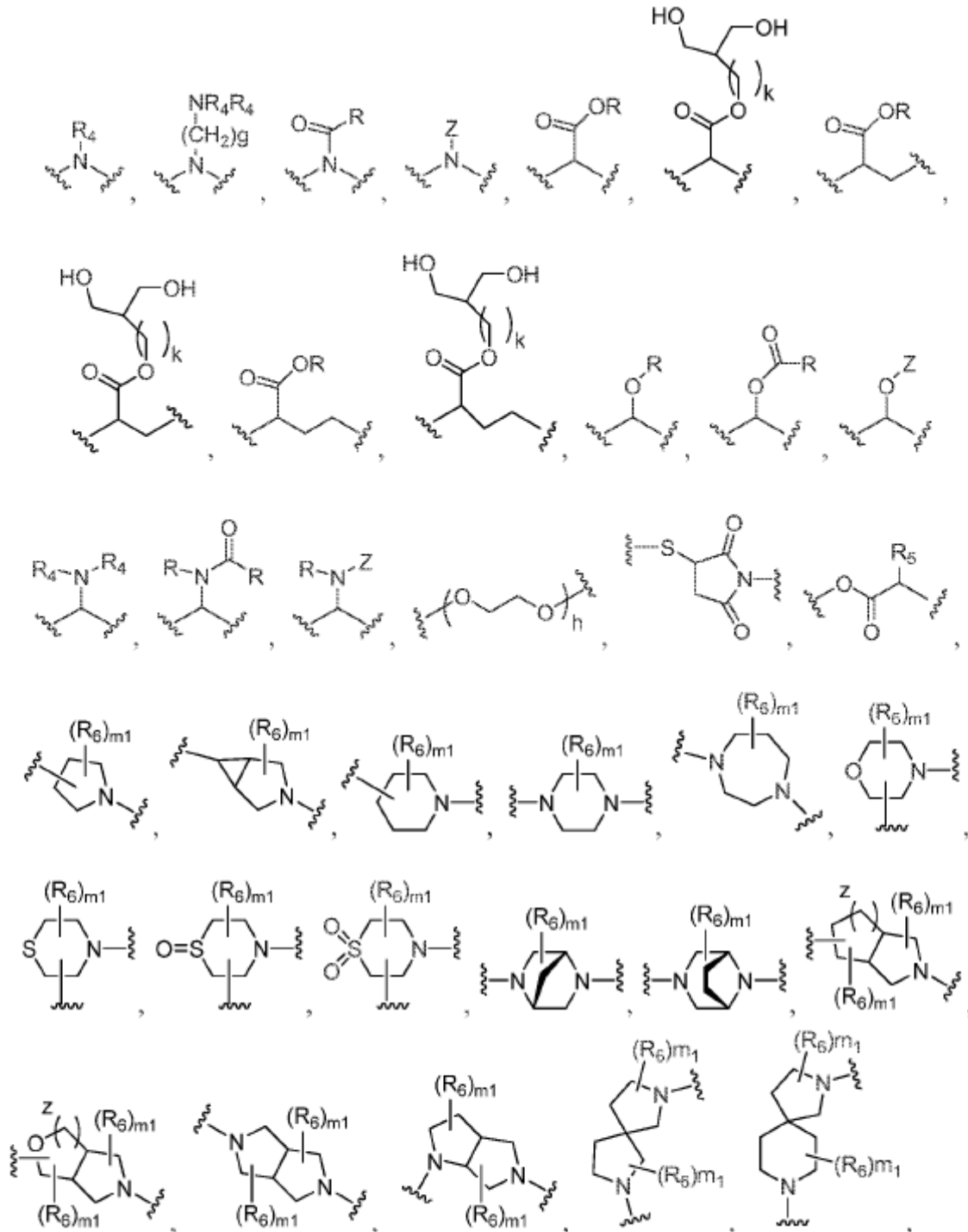
45 y sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que

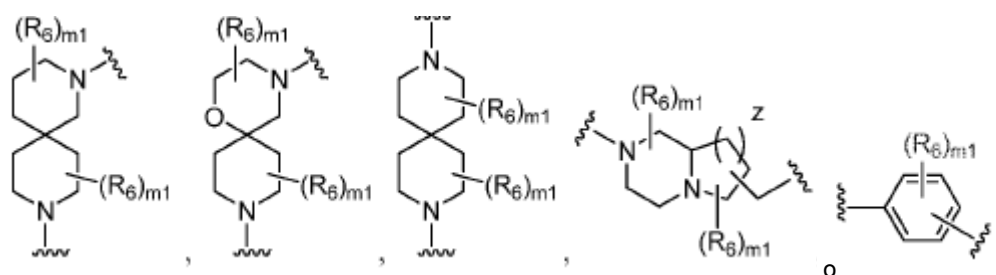
cada W_1 y W_2 es independientemente nada, O, S, NH o NR o W_1 y W_2 se pueden tomar juntos y pueden formar un grupo imidazolidina o piperazina opcionalmente sustituido;

5 cada a, b, c y d es independientemente -H, -D, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)OR o bencilo, o dos entre a, b, c y d se pueden tomar juntos, junto con el único carbono al que están unidos, para formar un cicloalquilo o heterociclo;

cada n, o, p y q es independientemente 0, 1 o 2;

10 cada L es independientemente nada, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆)-, -(cicloalquilo C₃-C₆)-, un heterociclo, un heteroarilo,





5 en las que la representación de L no está limitada direccionalmente ni a izquierda ni a derecha tal como queda representado, sino que el lado izquierdo o el lado derecho de L pueden estar unidos al lado W_1 del compuesto de **Fórmula IB**;

10 cada R_6 es independientemente -H, -D, alquilo C_1-C_4 , halógeno, ciano, oxo, tiooxo, -OH, -C(O)alquilo C_1-C_4 , -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)alquilo C_1-C_4 , alqueno C_1-C_3 , alquino C_1-C_3 , -C(O)alquilo C_1-C_4 , -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)₂, -NH(C(O)alquilo C_1-C_3), -N(C(O)alquilo C_1-C_3)₂, -SH, -S (alquilo C_1-C_3), -S(O) alquilo C_1-C_3 , -S(O)₂ alquilo C_1-C_3 ;

15 cada g es independientemente 2,3 o 4;

20 cada h es independientemente 1, 2, 3 o 4;

25 cada m es independientemente 0, 1, 2 o 3; si m es más de 1, entonces L puede ser igual o diferente;

30 cada m_1 es independientemente 0, 1, 2 o 3;

35 k es 0, 1, 2 o 3;

40 z es 1,2 o 3;

45 cada R_4 es independientemente H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, en el que la unidad metileno del alquilo C_1-C_6 puede estar sustituida opcionalmente por cualquiera entre O o NR y, en NR_4R_4 , ambos R_4 cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico como pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

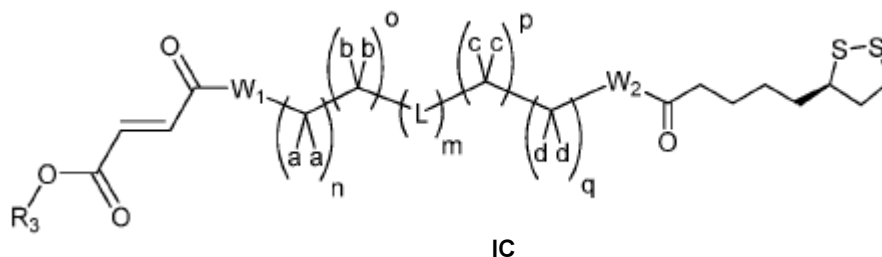
50 cada R_3 es independientemente H, alquilo C_1-C_6 o -C(CH₂OH)₂;

55 cada R_5 es independientemente e, H o alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado que puede estar sustituido opcionalmente con OH, NH₂, CO₂R, CONH₂, fenilo, C₆H₄OH, imidazol o arginina;

60 cada e es independientemente H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

65 cada R es independientemente -H o alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH o halógeno.

70 En otro aspecto, se describen compuestos de **Fórmula IC**:



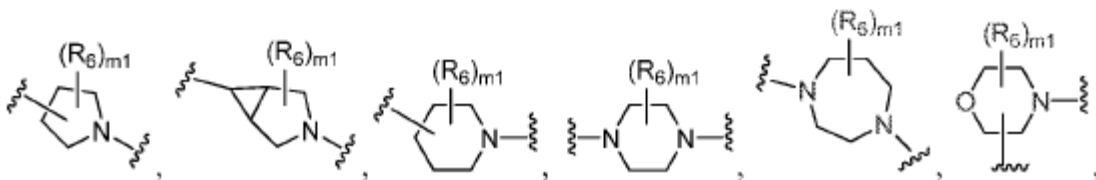
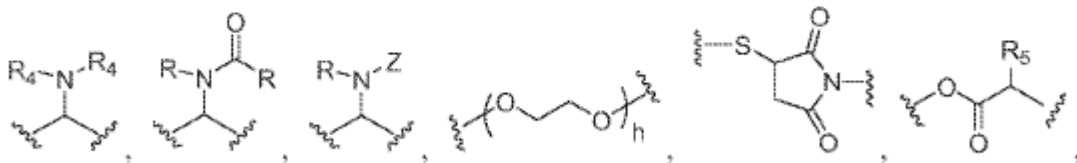
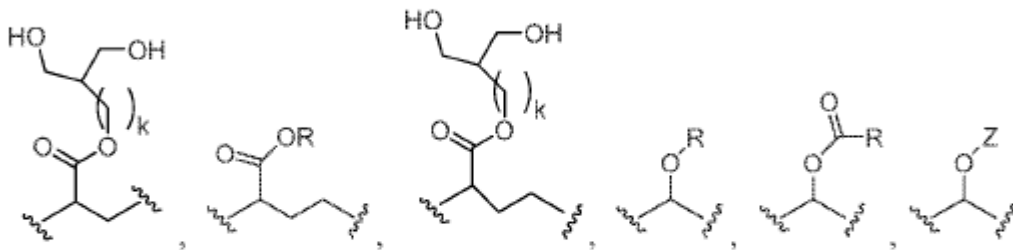
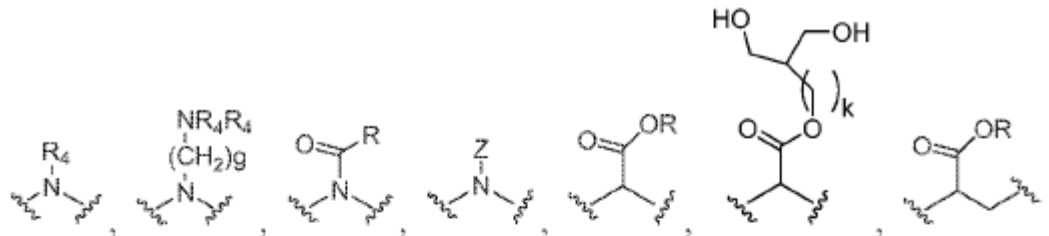
75 y sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que:

80 cada W_1 y W_2 es independientemente nada, O, S, NH o NR o W_1 y W_2 se pueden tomar juntos y pueden formar un grupo imidazolidina o piperazina opcionalmente sustituido;

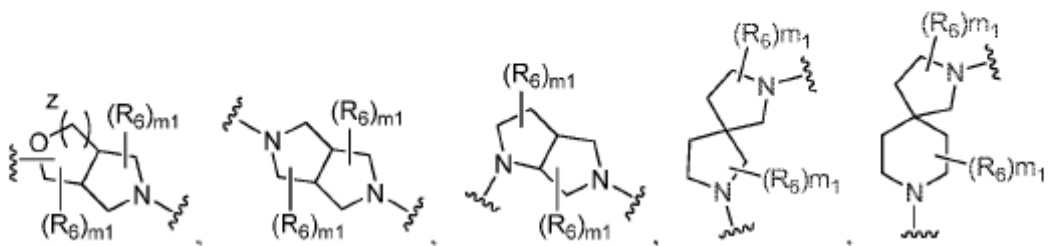
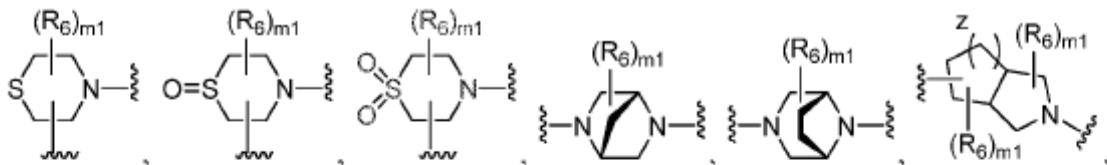
cada a, b, c y d es independientemente -H, -D, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)OR o bencilo o dos entre a, b, c y d se pueden tomar juntos, junto con el único carbono al que están unidos, para formar un cicloalquilo o heterociclo;

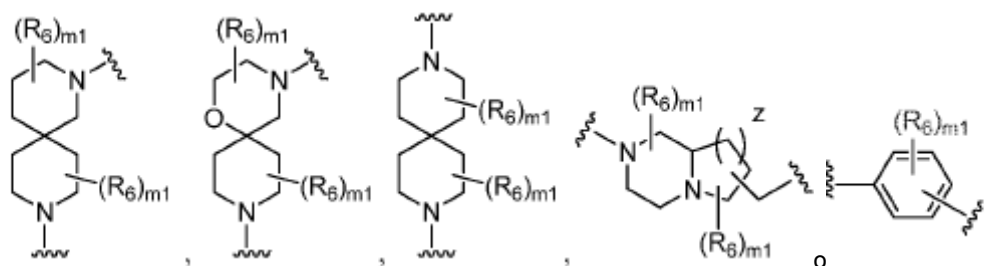
5 cada n, o, p y q es independientemente 0, 1 o 2;

cada L es independientemente nada, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, (alquilo C₁-C₆), (cicloalquilo C₃-C₆), un heterociclo, un heteroarilo,



10





en las que la representación de L no está limitada direccionalmente ni a izquierda ni a derecha tal como queda representado, sino que el lado izquierdo o el lado derecho de L puede estar unido al lado W₁ del compuesto **Fórmula IC**;

cada R₆ es independientemente -H, -D, - alquilo C₁-C₄, -halógeno, ciano, oxo, tiooxo, -OH, -C(O) alquilo C₁-C₄, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O) alquilo C₁-C₄, alqueno C₁-C₃, alquino C₁-C₃, -C(O) alquilo C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)₂, NH(C(O) alquilo C₁-C₃), -N(C(O) alquilo C₁-C₃)₂, -SH, -S (alquilo C₁-C₃), -S(O) alquilo C₁-C₃, -S(O)₂ alquilo C₁-C₃;

cada g es independientemente 2,3 o 4;

cada h es independientemente 1, 2, 3 o 4;

cada m es independientemente 0, 1, 2 o 3; si m es más de 1, entonces L puede ser igual o diferente;

cada m₁ es independientemente 0, 1, 2 o 3;

k es 0, 1, 2 o 3; z es 1,2 o 3;

cada R₄ es independientemente H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en el que la unidad metileno del alquilo C₁-C₆ puede estar sustituida opcionalmente por cualquiera entre O o NR y, en NR₄R₄, ambos R₄ cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico como pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

cada R₃ es independientemente H, alquilo C₁-C₆ o -C(CH₂OH)₂;

cada R₅ es independientemente e, H o alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado que puede estar sustituido opcionalmente con OH, NH₂, CO₂R, CONH₂, fenilo, C₆H₄OH, imidazol o arginina;

cada e es independientemente H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

cada R es independientemente -H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH o halógeno.

En los compuestos de **Fórmula IA, IB y IC**, uno cualquiera o más H pueden estar sustituidos con un deuterio. Se entiende también que en los compuestos de **Fórmula IA, IB y IC**, un sustituyente metilo puede estar sustituido con un alquilo C₁-C₆.

Se describen también formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos un derivado fumarato de ácido graso.

Se describen también en el presente documento métodos de tratamiento de una enfermedad susceptible de tratamiento con un derivado fumarato de ácido graso en un paciente que lo necesita por administración a dicho paciente de una cantidad eficaz de un derivado fumarato de ácido graso.

Se describen también métodos de tratamiento de trastornos metabólicos o enfermedades autoinmunes o enfermedades neurodegenerativas por administración a un paciente que lo necesita de una cantidad eficaz de un derivado fumarato de ácido graso.

Se describen también en el presente documento métodos de tratamiento de enfermedades neurodegenerativas por administración a un paciente que lo necesita de una cantidad eficaz de un derivado fumarato de ácido graso.

También se describen en el presente documento métodos de tratamiento de cáncer por administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un derivado fumarato de ácido graso.

La invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un derivado

fumarato de ácido graso y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir un trastorno metabólico, enfermedades neurodegenerativas y cáncer. La invención incluye un derivado fumarato de ácido graso cuando se proporciona como profármaco, hidrato, sal, farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo una sal, enantiómero, estereoisómero o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

5 En la descripción que se expone a continuación, se dan detalles de la invención. Si bien es posible utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento, en la práctica o el ensayo de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención se pondrán de manifiesto con la descripción y las reivindicaciones adjuntas. En la memoria
10 descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular incluyen también las formas en plural a no ser que el contexto dicte claramente lo contrario. A no ser que se defina de otra forma, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entienden habitualmente las personas especializadas en la técnica a la que pertenece la invención.

15 Breve descripción de los dibujos

Figura 1 es una representación gráfica del efecto de la expresión génica de IL-1 β y TNF- α en macrófagos RAW264.7 que fueron tratados con el compuesto I-1 o una combinación de fumarato de monometilo y DHA.

20 **Figura 2** es una representación gráfica del nivel en suero de TNF- α de ratones Webster suizos macho a los que se les había administrado una dosis del compuesto I-1 o dexametasona 90 minutos antes del desafío con LPS.

Figura 3 es una representación gráfica de la expresión del gen diana Hmox1 en macrófagos RAW264.7 que fueron tratados con el compuesto I-1.

25 **Figura 4** es una representación gráfica de la expresión de IL-1 β y el gen diana Hmox1 en macrófagos RAW264.7 que fueron tratados con control o con dos concentraciones diferentes del compuesto I-105 (50 μ M y 100 μ M).

30 Descripción detallada de la invención

Los trastornos metabólicos son una amplia variedad de trastornos médicos que interfieren con el metabolismo del paciente. El metabolismo es un proceso que emplea el organismo de un sujeto para transformar el alimento en energía. El metabolismo de un sujeto que padezca un trastorno metabólico se altera de algún modo. Las enfermedades autoinmunes se producen a partir de una respuesta inmune súper activa del organismo contra tejidos normalmente presentes en el cuerpo. Las enfermedades neurodegenerativas son el resultado de un deterioro de las neuronas o sus fundas de mielina que desemboca finalmente en diversas disfunciones relacionadas con el SNC. Los derivados fumarato de ácido graso poseen la capacidad de tratar o prevenir trastornos metabólicos, enfermedades autoinmunes o neurodegenerativas. Por otra parte, los derivados fumarato de ácido graso también se pueden emplear para tratar diversos cánceres, como carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma mesotelioma, mieloma múltiple, seminoma y cáncer de vejiga, sangre, huesos, cerebro, mama, sistema nervioso central, colon, endometrio, esófago, tracto genitourinario, cabeza, laringe, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, testículo, bazo, intestino delgado, intestino grueso o estómago.

45 Se han diseñado derivados fumarato de ácido graso para combinar ácido fumárico y análogos éster de los mismos y ácido grasos en un solo conjugado molecular. La actividad de los derivados fumarato de ácido graso es sustancialmente mayor que la suma de los componentes lo que indica que la actividad inducida por los derivados fumarato de ácido graso es sinérgica.

50 Definiciones

Se emplean las siguientes definiciones en relación con los derivados fumarato de ácido graso:

La expresión "derivados fumarato de ácido graso" incluye cualquiera y todos los posibles isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales, hidratos, solvatos y profármacos farmacéuticamente aceptables de los derivados fumarato de ácido graso aquí descritos.

Los artículos "un" y "una" se utilizan en la presente divulgación para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto que determina gramaticalmente el artículo. Así por ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

60 El término "y/o" se utiliza en la presente divulgación para referirse a "y" o a "o" a no ser que se indique de otra forma.

A no ser que se defina específicamente de otra forma, el término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos, cíclicos que tienen de 1 a 2 anillos aromáticos, incluyendo grupos monocíclicos o bicíclicos, tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden estar unidos en un solo punto (p.ej., bifenilo) o pueden estar condensados (p.ej., naftilo). El grupo arilo

puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes, p.ej., de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes pueden estar sustituidos ellos mismos.

5 "Alquilo C₁-C₃" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupo alquilo C₁-C₃ se incluyen, sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo e isopropilo.

10 "Alquilo C₁-C₄" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Entre los ejemplos del grupo alquilo C₁-C₄ se incluyen, sin limitarse solo a ellos, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

15 "Alquilo C₁-C₅" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-5 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupo alquilo C₁-C₅ se incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, isopentilo y neopentilo.

20 "Alquilo C₁-C₆" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupo alquilo C₁-C₆ se incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, isopentilo y neopentilo.

25 El término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico que contiene 3-6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupo cicloalquilo se incluyen, pero sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Debe entenderse que cualquiera de los hidrógenos sustituibles de un cicloalquilo puede estar sustituido con halógeno, grupos alquilo C₁-C₃, hidroxilo, alcoxi y ciano.

30 El término "heterociclo" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que contiene 3-12 átomos de carbono, en el que al menos uno de los átomos de carbono está sustituido con O, N o S. Entre los ejemplos de un heterociclo se incluyen, sin limitarse a ellos, aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, tetrahidropirano, tiano, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, dioxolano, ditiolano, piperazina, oxazina, ditiano, dioxano, diazabicicloheptano y diazabiciclooctano.

35 El término "heteroarilo" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a una estructura de anillo monocíclica o bicíclica que tiene de 5 a 12 átomos de anillo, en la que uno o más de los átomos del anillo es un heteroátomo, p.ej. N, O o S y en la que uno o más de los anillos de la estructura del anillo bicíclico es aromático. Algunos de los ejemplos del heteroarilo son piridilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, tetrazolilo, benzofurilo, xantenos y dihidroindol. Debe entenderse que cualquiera de los hidrógenos sustituibles en el heteroarilo puede estar sustituido por halógeno, grupos alquilo C₁-C₃, hidroxilo, alcoxi y ciano.

40 La expresión "una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a una cadena lateral de uno cualquiera de los siguientes aminoácidos: Isoleucina, Alanina, Leucina, Asparagina, Lisina, Aspartato, Metionina, Cisteína, Fenilalanina, Glutamato, Treonina, Glutamina, Triptofano, Glicina, Valina, Prolina, Arginina, Serina, Histidina y Tirosina.

45 El término "ácido graso" tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un ácido graso omega -3, ácidos grasos que se metabolizan *in vivo* en ácidos grasos omega-3 y ácido lipoico. Entre los ejemplos no exhaustivos de ácidos grasos se incluyen ácido *all-cis*-7,10,13-hexadecatrienoico, ácido α -linolénico (ALA o ácido *all-cis*-9,12,15-octadecatrienoico), ácido estearidónico (STD o ácido *all-cis*-6,9,12,15-octadecatetraenoico), ácido eicosatrienoico (ETE o ácido *all-cis*-11,14,17-eicosatrienoico), ácido eicosatetraenoico (ETA o ácido *all-cis*-8,11,14,17-eicosatetraenoico), ácido eicosapentaenoico (EPA o ácido *all-cis*-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico), ácido docosapentaenoico (DPA, ácido clupanodónico o ácido *all-cis*-7,10,13,16,19-docosapentaenoico), ácido docosahexaenoico (DHA o ácido *all-cis*-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico), ácido tetracosapentaenoico (ácido *all-cis*-9,12,15,18,21-docosahexaenoico), ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico o ácido *all-cis*-6,9,12,15,18,21-tetracosenoico) y estereoisómeros de ácido lipoico.

55 Un "sujeto" es un mamífero, p.ej., un ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o un primate no humano como, por ejemplo, mono, chimpancé, mandril o mono Rhesus.

60 La invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un derivado fumarato de ácido graso y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención incluye un derivado fumarato de ácido graso cuando se proporciona como un profármaco, un hidrato, una sal farmacéuticamente aceptables, como por ejemplo, una sal, enantiómeros, estereoisómeros o mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

65 Entre las "sales farmacéuticamente aceptables" representativas se incluyen p.ej., sales hidrosolubles e insolubles en agua, tales como sales acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbeno-2, 2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glucolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, clorhidrato, hidroxinaftoato,

5 yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina amonio, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meten-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluensulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietodida y valerato.

10 El término “trastorno metabólico” tal como se utiliza en el presente documento se refiere a trastornos, enfermedades y síndromes que tienen relación con la dislipidemia y los términos trastorno metabólico, enfermedad metabólica y síndrome metabólico se emplean indistintamente en el presente documento.

15 Una “cantidad eficaz” cuando se utiliza en conexión con el derivado fumarato de ácido graso es una cantidad eficaz para tratar o prevenir un trastorno metabólico.

El término “vehículo” tal como se utiliza en la presente divulgación abarca vehículos, excipientes y diluyentes y significa un material, composición o soporte, como por ejemplo una carga sólida o líquida, un diluyente, un excipiente, un disolvente o un material de encapsulación que sirva para soportar o transportar un agente farmacéutico desde un órgano o porción del cuerpo a otro órgano o porción del cuerpo.

20 El término “tratamiento” en relación con un sujeto, se refiere a la mejora de al menos un síntoma del trastorno que presenta el sujeto. El tratamiento puede consistir en curar, mejorar o al menos mejorar parcialmente el trastorno.

El término “trastorno” se utiliza en la presente divulgación para referirse a los términos enfermedad, afección o patología, y se utilizan indistintamente, a no ser que se indique de otro modo.

25 Los términos “administrar”, “administración” o “administrando”, tal como se utilizan en la presente divulgación se refieren tanto a la administración directa de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o a una composición a un sujeto, como a la administración de un derivado profármaco o análogo del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente del ingrediente activo dentro del organismo del sujeto.

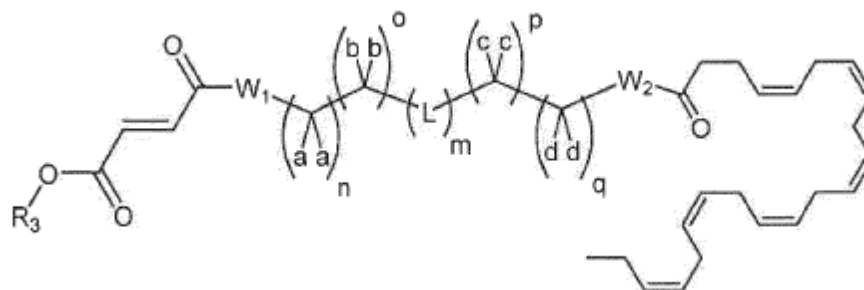
30 El término “profármaco” tal como se utiliza en la presente divulgación significa un compuestos que se puede convertir *in vivo* a través de un medio metabólico (p.ej., hidrólisis) en un derivado fumarato de ácido graso.

35 En el presente documento se emplean las siguientes abreviaturas con las definiciones indicadas: BSA es albúmina de suero bovino, DCC es dicitohexilcarbodiimida, CDI es 1,1'-carbonildiimidazol, DMEM es medio de Eagle modificado con Dulbecco, EDC es clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida, EtOAc es acetato de etilo, HATU es hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio metanaminio, RT es temperatura ambiente, TFA es ácido trifluoroacético y h es hora.

40 **COMPUESTOS**

La presente invención proporciona derivados fumarato de ácido graso de acuerdo con la **Fórmula IA, IB e IC**, tal como se expone a continuación.

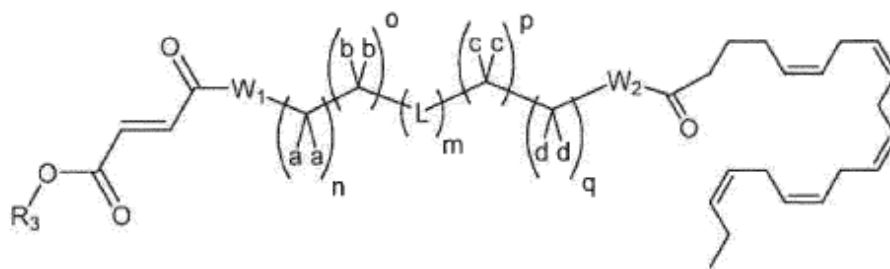
45 En un aspecto, se describen compuestos de **Fórmula IA**:



IA

50 y sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que W₁, W₂, a, b, c, d, m, n, o, p, q, L, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ son como se han definido antes para la **Fórmula IA**.

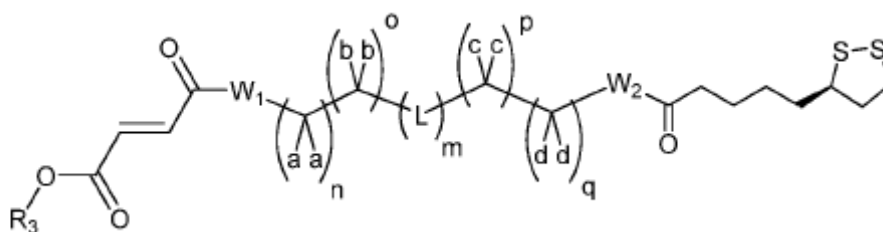
En otro aspecto, se describen compuestos de **Fórmula IB**:



IB

5 y sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que W_1 , W_2 , a, b, c, d, m, m_1 , n, o, p, q, L, R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 son como se han definido antes para la **Fórmula IB**.

10 En otro aspecto, se describen compuestos de **Fórmula IC**:



IC

15 y sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que W_1 , W_2 , a, b, c, d, m, m_1 , n, o, p, q, L, R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se han definido antes para la **Fórmula IC**.

Las siguientes realizaciones ilustran los compuestos de **Fórmula I**, **IA**, **IB**, **IC** y **II**.

20

En algunas realizaciones, R_3 es CH_3 .

En algunas realizaciones, R_3 es $-CH_2 CH_3$.

25

En algunas realizaciones, R_3 es H.

En algunas realizaciones, W_1 es NH.

En algunas realizaciones, W_2 es NH.

30

En algunas realizaciones, W_1 es O.

En algunas realizaciones, W_2 es O.

35

En algunas realizaciones, W_1 es nada.

En algunas realizaciones, W_2 es nada.

En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH.

40

En algunas realizaciones, ni W_1 ni W_2 son nada.

En algunas realizaciones, W_1 es O y W_2 es NH.

45

En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son NR y R es CH_3 .

En algunas realizaciones, m es 0.

En otras realizaciones, m es 1.

En otras realizaciones, m es 2.

En algunas realizaciones, L es -S- o -S-S-.

5 En algunas realizaciones, L es -O-.

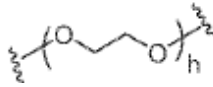
En algunas realizaciones, L es -C(O)-.

10 En algunas realizaciones, L es heteroarilo.

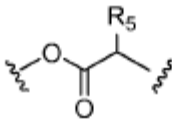
En algunas realizaciones, L es heterociclo.

En algunas realizaciones, L es

15



En algunas realizaciones, L es

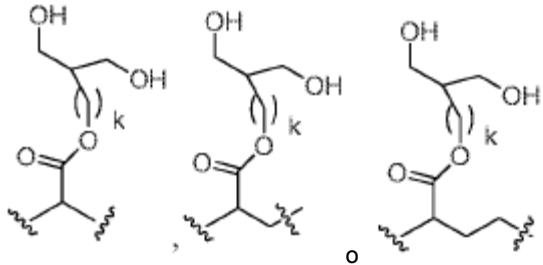


20 En algunas realizaciones, L es

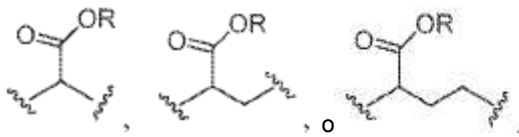


En algunas realizaciones, L es

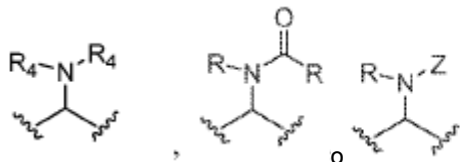
25



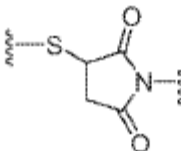
En algunas realizaciones, L es



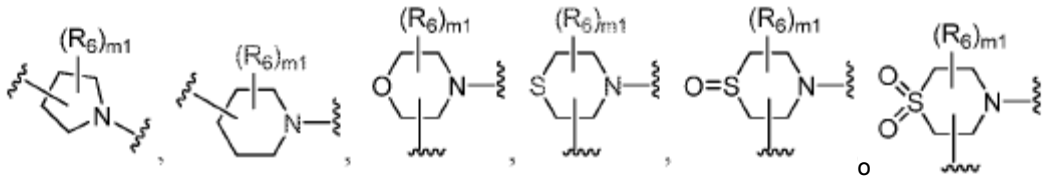
30 En algunas realizaciones, L es



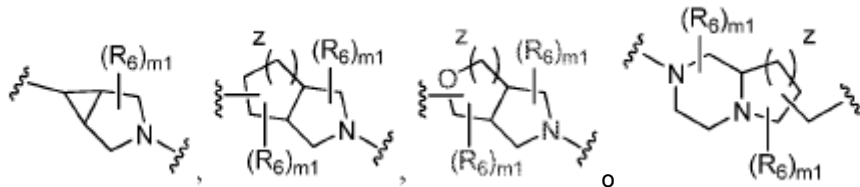
En algunas realizaciones, L es



En algunas realizaciones, L es

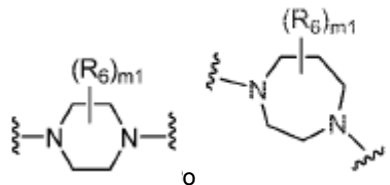


En algunas realizaciones, L es



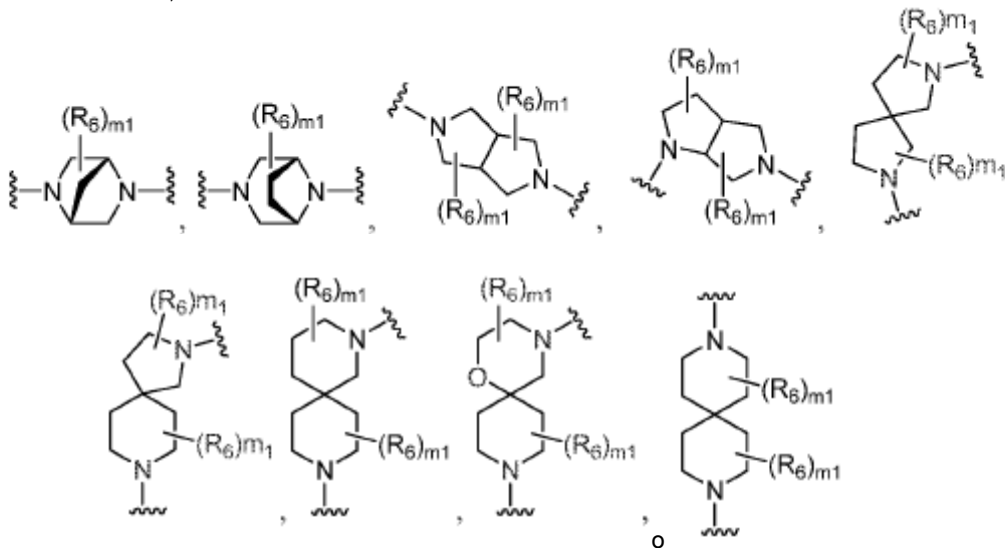
5

En algunas realizaciones, L es



10

En algunas realizaciones, L es



15

En otras realizaciones, uno entre n, o, p y q es 1.

En algunas realizaciones, dos entre n, o, p y q son cada uno 1.

20 En otras realizaciones, tres entre n, o, p y q son cada uno 1.

En algunas realizaciones n, o, p y q son cada uno 1.

25 En algunas realizaciones, dos entre n, o, p y q son cada uno 1 y los otros dos son cada uno 0.

En algunas realizaciones, r es 2 y las s son 6.

En algunas realizaciones, r es 3 y las s son 5.

30 En algunas realizaciones, t es 1.

ES 2 637 266 T3

En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 0, n y o son cada uno 1 y p y q son cada uno 0.

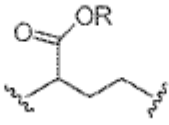
En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1 y L es O.

5 En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1 y L es

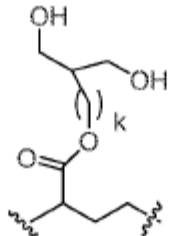


10 En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1 y L es -S-S-.

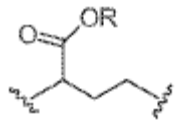
En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n y o son cada uno 0, p y q son cada uno 1 y L es



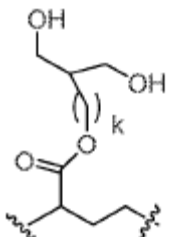
En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, k es O, n y o son cada uno 0, p y q son cada uno 1 y L es



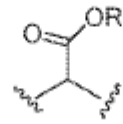
15 En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n y o son cada uno 1, p y q son cada uno 0 y L es



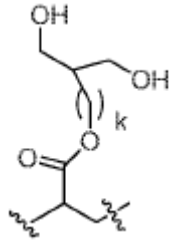
20 En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, k es 0, n es 1, o, p y q son cada uno 0 y L es



En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o y p son cada uno 0 y q es 1 y L es

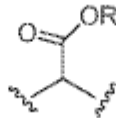


25 En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, k es 1, n, o y p son cada uno 0 y q es 1 y L es

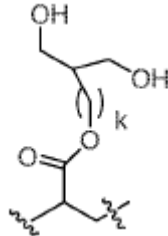


En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n es 1 y o, p y q son cada uno 0 y L es

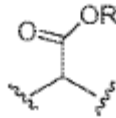
5



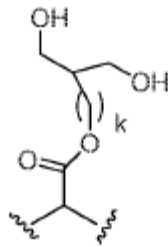
En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, k es 1, o, p y q son cada uno 0 y L es



10 En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1 y L es



En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1 y L es



15

En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 0, k es 1, o y p son cada uno 1 y q es 0.

En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 0, n, o, p y q son cada uno 1.

20

En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 0, n y o son cada uno 1, p y q son cada uno 0 y cada a es CH_3 .

25

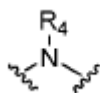
En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 0, n y o son cada uno 1, p y q son cada uno 0 y cada b es CH_3 .

En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1, R_4 es H y L es



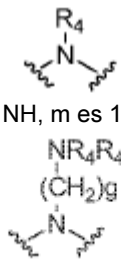
30

En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, p y q son cada uno 1 y o es 2, R_4 es H y L es



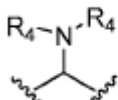
En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p son cada uno 1 y q es 2 y L es

5 En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1 y L es

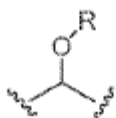


En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n y p son cada uno 1 y o y q son cada uno 0 y L es -C(O)-.

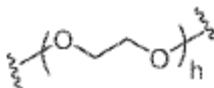
10 En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n y p son cada uno 1 y o y q son cada uno 0 y L es



En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p, q son cada uno 1 y L es

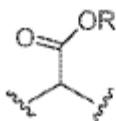


15 En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1, h es 1 y L es

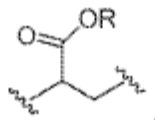


En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1 y L es -S-.

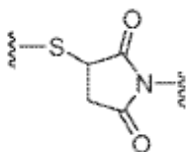
20 En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p son cada uno 0, q es 1, una de las d es -CH₃ y L es



En algunas realizaciones, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 2, n, o, p y q son cada uno 0, una de las L es

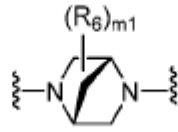


25 y una de las L es



En algunas realizaciones, m es 0, n, o, p y q son cada uno 0 y W_1 y W_2 se toman juntos para formar un grupo piperazina opcionalmente sustituido.

30 En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p y q son cada uno 0, ni W_1 ni W_2 son nada y L es

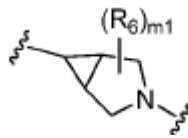


5 En algunas realizaciones, m es 1, n y p son cada uno 1, o y q son cada uno 0, W₁ y W₂ son cada uno NH y L es cicloalquilo C₃-C₆.

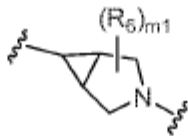
En algunas realizaciones, m es 1, n es 1, o, p y q son cada uno 0, W₁ y W₂ son cada uno NH y L es cicloalquilo C₃-C₆.

10 En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p, son cada uno 0, q es 1, W₁ y W₂ son cada uno NH y L es cicloalquilo C₃-C₆.

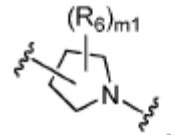
En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p y q son cada uno 0, W₁ es NH, W₂ es nada y L es



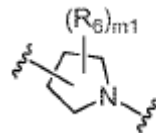
15 En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p y q son cada uno 0, W₁ es nada, W₂ es NH y L es



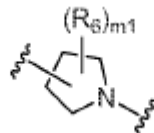
20 En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p y q son cada uno 0, W₁ es NH, W₂ es nada y L es



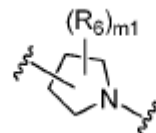
En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p y q son cada uno 0, W₁ es nada, W₂ es NH y L es



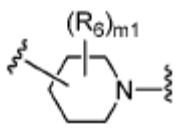
25 En algunas realizaciones, m es 1, n es 1, o, p y q son cada uno 0, W₁ es NH, W₂ es nada y L es



En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p, son cada uno 0, q es 1, W₁ es nada, W₂ es NH y L es

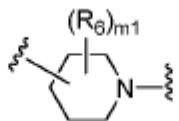


30 En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p y q son cada uno 0, W₁ es NH, W₂ es nada y L es

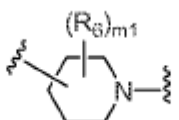


ES 2 637 266 T3

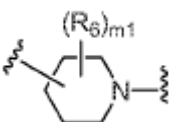
En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p y q son cada uno 0, W₁ es nada, W₂ es NH y L es



5 En algunas realizaciones, m es 1, n es 1, o, p y q son cada uno 0, W₁ es NH, W₂ es nada y L es

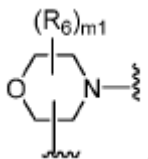


10 En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p, son cada uno 0, q es 1, W₁ es nada, W₂ es NH y L es

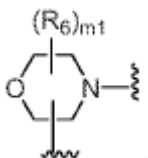


En algunas realizaciones, m es 1, n es 1, o, p y q son cada uno 0, W₁ es NH, W₂ es nada y L es

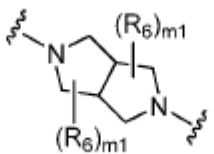
15



En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p, son cada uno 0, q es 1, W₁ es nada, W₂ es NH y L es

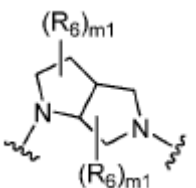


20 En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p, q son cada uno 0, W₁ y W₂ es nada y L es

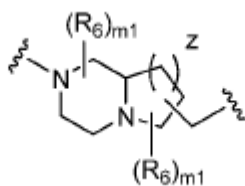


25

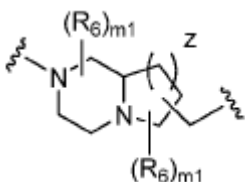
En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p, q son cada uno 0, W₁ y W₂ es nada y L es



En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p, q son cada uno 0, W₁ es NH, W₂ es nada y L es

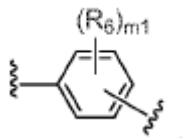


En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p, q son cada uno 0, W₁ es nada, W₂ es NH y L es



5

En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p, son cada uno 0, q es 1, W₁ y W₂ son cada uno y NH, es nada, L es

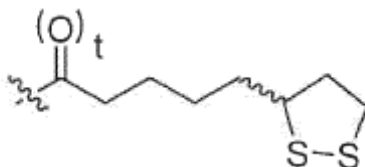


10 En algunas realizaciones, m es 1, n, o, p, son cada uno 0, q es 1, W₁ y W₂ son cada uno NH, es nada, y L es a heteroarilo.

En algunas de las realizaciones anteriores, r es 2, s es 6 y t es 1.

15 En algunas de las realizaciones anteriores, r es 3, s es 5 y t es 1.

En algunas de las realizaciones anteriores, Z es



20 y t es 1.

En los compuestos de Fórmula **IA**, **IB** y **IC**, uno cualquiera o más H puede estar sustituido con un deuterio.

25 En otras realizaciones ilustrativas, los compuestos de Fórmula **IA**, **IB** e **IC** son como se indica a continuación:

4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-1**);

30 4-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-2**);

(4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-3**);

35 4-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-4**);

4-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)disulfanil)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-5**);

40 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-metilo (**I-6**);

45 Ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido) hexanoico (**I-7**);

- 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-8**);
- 5 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-metilo (**I-9**);
- Ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido) hexanoico (**I-10**);
- 10 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-11**);
- 4-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de(E)-metilo (**I-12**);
- 15 Ácido 3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)propanoico (**I-13**);
- 4-(1-(1,3-dihidroxiopropan-2-iloxi)-3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-1-oxopropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-14**);
- 20 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-15**);
- 25 Ácido 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)propanoico (**I-16**);
- 4-(3-(1,3-dihidroxiopropan-2-iloxi)-2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-oxopropilamno)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-17**);
- 30 Ácido 2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-4-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido) butanoico (**I-18**);
- 4-(3-((1,3-dihidroxiopropan-2-iloxi)carbonil)-5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido pentilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-19**);
- 35 4-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidopropilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-20**);
- 40 4-(4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidobutilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-21**);
- 4-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-metilpropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-22**);
- 45 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-metilpropilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-23**);
- 50 4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-24**);
- 4-(3-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)propilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-25**);
- 55 4-(2-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidopropilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-26**);
- 4-(2-((3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidopropil)(etil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-27**);
- 60 4-(2-(N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidopropil)acetamido)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-28**);
- 65 4-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(2-morfolinetil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-29**);

- 4-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(3-(piperazin-1-il)propil)(amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato(E)-metilo (**I-30**);
- 5 4-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-oxopropilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-31**);
- 4-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-morfolinopropilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-32**);
- 10 4-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-(piperazin-1-il)propilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-33**);
- 4-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-hidroxipentilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-34**);
- 15 4-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-morfolinopentilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-35**);
- 4-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-36**);
- 20 4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetiltio)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-37**);
- 25 4-(3-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoacetoxi)-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-38**);
- 4-((R)-3-(1-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-2,5-dioxopirrolidin-3-iltio)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-39**);
- 30 4-(4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilpiperazin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-40**);
- 35 4-((2R,6S)-4-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-41**);
- 4-((1S,4S)-5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1] heptan-2-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-42**);
- 40 4-((2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidometil)ciclopropil)(metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-43**);
- 4-((4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidociclohexil)metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-44**);
- 45 4-(4-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidometil)ciclohexiloamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-45**);
- 50 4-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-6-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-46**);
- 4-(6-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-47**);
- 55 4-((S)-1-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil)pirrolidin-3-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-48**);
- 4-((S)-3-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-49**);
- 60 4-((1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil)pirrolidin-2-il)metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-50**);
- 65 4-(2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidometil)pirrolidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-51**);

- 4-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilpiperidin-4-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-52**);
- 5 4-(4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-7,10,13,16,19-hexaenamidopiperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-53**);
- 10 4-((1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilpiperidin-4-il)metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-54**);
- 15 4-(4-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidometil)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-55**);
- 4-((1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilpiperidin-2-il)metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-56**);
- 20 (4-(2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidometil)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-57**);
- 4-((4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilmorfolin-3-il)metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-58**);
- 25 4-(3-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidometil)morfolino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-59**);
- 4-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-60**);
- 30 4-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil-hexahidropirrol[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-61**);
- 4-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-7-il)metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-62**);
- 35 4-(7-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidometil)-hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-63**);
- 4-(4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidometil)fenilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-64**);
- 40 4-(6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidometil)piridin-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-65**);
- 45 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato (E)-etilo (**I-66**);
- 4-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato (E)-etilo (**I-67**);
- 50 4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato (E)-etilo (**I-68**);
- Ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (**I-69**);
- 55 Ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (**I-70**);
- Ácido (S)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (**I-71**);
- 60 Ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (**I-72**);
- 65 4-(2-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-73**);
- 4-(2-((2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de

- (E)-metilo (**I-74**);
- 4-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo (**I-75**);
- 5 Ácido (S)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoico (**I-76**);
- Ácido (S)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoico (**I-77**);
- 10 4-(2-((2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato (E)-etilo (**I-78**);
- 15 4-(2-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato (E)-etilo (**I-79**);
- Ácido (S)-5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico (**I-80**);
- 20 Ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico (**I-81**);
- 5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-82**);
- 25 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-83**);
- 30 Ácido (S)-5-((SZ,BZ,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico (**I-84**);
- Ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-5-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico (**I-85**);
- 35 5-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-86**);
- 40 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-5-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-87**);
- Ácido (S)-5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico (**I-88**);
- 45 Ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico (**I-89**);
- 5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-90**);
- 50 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-91**);
- Ácido (S)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-5-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)pentanoico (**I-92**);
- 55 Ácido (S)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)pentanoico (**I-93**);
- 60 2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-5-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-94**);
- 65 5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((SZ,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-95**);

- 6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-96**);
- 5 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-97**);
- 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-98**);
- 10 2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-99**);
- 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-100**);
- 15 6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**I-101**);
- 20 Ácido (E)-4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoico (**I-102**);
- Metil fumarato de 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilo (**I-103**);
- 25 4-(metil(2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-metilodocosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)etil)amino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-104**);
- 4-(2-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)etilamino)-4-oxobut-2-enoato (R,E)-metilo (**I-105**);
- 30 Ácido 6-(5-((R)-1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (**I-106**);
- Ácido 2-(5-((R)-1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (**I-107**);
- 4-(2-(2-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)etilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (R,E)-metilo (**I-108**); y
- 35 4-(2-((2-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)etil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (R,E)-metilo (**I-109**).

Métodos para usar derivados fumarato de ácido graso

- 40 La invención proporciona asimismo un método para inhibir, prevenir o tratar una inflamación o una enfermedad inflamatoria en un sujeto. La inflamación puede estar asociada a una enfermedad inflamatoria o una enfermedad en la que la inflamación contribuye a la enfermedad. Una enfermedad inflamatoria puede aparecer cuando existe una inflamación del tejido corporal. Entre ellas se incluyen respuestas inflamatorias locales e inflamación sistémica. Entre los ejemplos de dichas enfermedades se incluyen, pero sin limitarse a ellas: rechazo de trasplante de órgano; lesión por reoxigenación como resultado de un trasplante de órganos (véase Grupp et al., J. Mol. Cell Cardiol. 31: 297-303
- 45 (1999)) incluyendo, pero sin limitarse a ellas, trasplante de los siguientes órganos: corazón, pulmón, hígado y riñón; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades de los huesos asociadas a un aumento de la resorción ósea; enfermedades intestinales inflamatorias como ileitis, colitis ulcerosa, síndrome de Barret y enfermedad de Crohn; enfermedades de pulmón inflamatorias como asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos; enfermedad de las vías respiratorias obstructivas crónica y fibrosis quística; enfermedades inflamatorias del ojo incluyendo distrofia corneal, tracoma, oncocerciasis, uveítis,
- 50 oftalmia simpática y endoftalmítis; enfermedades inflamatorias crónicas de las encías, incluyendo gingivitis y periodontitis; insuficiencia renal crónica (IRC); nefropatía IgA; enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis; enfermedades inflamatorias de la piel incluyendo esclerodermatitis, psoriasis y eczema; enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central, incluyendo
- 55 enfermedades de desmielinación crónica del sistema nervioso central, esclerosis múltiple, neurodegeneración relacionada con SIDA y enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomielitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y encefalitis viral o autoinmune. Enfermedades metabólicas, como diabetes melitus tipo II; prevención de diabetes tipo I; dislipidemia; hipertrigliceridemia; complicaciones diabéticas, incluyendo, pero sin limitarse a ellas glaucoma, retinopatía, edema macular, nefropatía, como microalbuminuria y nefropatía diabética progresiva, polineuropatía, neuropatía diabética, enfermedad arterial
- 60 coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica, coma hiperosmolar hiperglucémico no cetótico, mononeuropatías, neuropatía autonómica, problemas en las articulaciones y complicaciones en la membrana mucosa y la piel, tales como infección, espinillas e infección por cándida o necrobiosis lipoidica diabetorum; complejo inmune de vasculitis, lupus eritematoso sistémico; enfermedades inflamatorias del corazón, como
- 65 cardiomiopatía, cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia y aterosclerosis; así como otras enfermedades diversas que pueden tener importantes componentes inflamatorios, incluyendo preeclampsia; insuficiencia hepática crónica,

traumatismo cerebral y de la médula espinal y cáncer. La enfermedad inflamatoria puede consistir también en una inflamación sistémica del organismo, como por ejemplo, un shock séptico gram-positivo o gram-negativo, shock hemorrágico o anafiláctico o shock inducido por quimioterapia contra el cáncer como respuesta a citoquinas pro-inflamatorias, p.ej. shock asociado a citoquinas pro-inflamatorias. Dichos shock se pueden ser inducidos, p.ej., por un agente quimioterapéutico administrado como tratamiento contra el cáncer. Otras enfermedades incluyen depresión, obesidad, enfermedades alérgicas, episodios cardiovasculares agudos, arritmia, prevención de muerte súbita, enfermedades de desgaste muscular como Distrofia Muscular de Duchenne, miopatías inflamatorias como dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión y polimiositis y caquexia tumoral. También se puede tratar con el derivado fumarato de ácido graso la inflamación derivada de cirugía o traumatismo.

Los compuestos descritos en el presente documento son útiles también en el tratamiento de diversos cánceres, como carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, seminoma y cáncer de vejiga, sangre, huesos, cerebro, mama, sistema nervioso central, colon, endometrio, esófago, tracto genitourinario, cabeza, laringe, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, testículo, bazo, intestino delgado, intestino grueso o estómago.

En algunas realizaciones, se administra al sujeto una cantidad eficaz de un derivado fumarato de ácido graso.

Las cantidades de dosis eficaces de la presente invención, cuando se utilizan para producir los efectos indicados, oscilan entre aproximadamente 20 mg a aproximadamente 5000 mg del derivado fumarato de ácido graso al día. Las composiciones para uso *in vivo* o *in vitro* pueden contener aproximadamente 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 o 5000 mg del derivado fumarato de ácido graso. En una realización, las composiciones se presentan en forma de comprimido que se puede ranurar. Los niveles en plasma eficaces del derivado fumarato de ácido graso pueden oscilar entre aproximadamente 0,002 mg y aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día. La posología apropiada del derivado fumarato de ácido graso se puede determinar tal como se expone en Goodman, L. S.; Gilman, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5ª ed.; MacMillan: Nueva York, 1975, pp. 201-226.

La invención incluye asimismo composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento o prevención de un trastorno metabólico o para inhibir un trastorno metabólico o más de una de estas actividades. Las composiciones pueden ser adecuadas para uso interno y comprenden una cantidad eficaz del derivado fumarato de ácido graso y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los derivados fumarato de ácido graso son especialmente útiles por el hecho de haberse demostrado su baja toxicidad periférica o nula toxicidad periférica.

La administración del derivado fumarato de ácido graso se puede llevar a cabo a través de cualquier modo de administración para agentes terapéuticos. Dichos modos incluyen administración sistémica o local, como por ejemplo los modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica.

Dependiendo del modo de administración pretendido, las composiciones pueden ser formas farmacéuticas sólidas, semi-sólidas o líquidas, como por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación temporalizada, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, a veces en dosis unitarias y en correspondencia con la práctica farmacéutica convencional. Asimismo, se pueden administrar en formas intravenosa (tanto bolo como infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, empleando formas muy conocidas entre las personas especializadas en la técnica farmacéutica.

Entre los ejemplos de composiciones farmacéuticas se incluyen comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden el derivado fumarato de ácido graso y un vehículo farmacéuticamente aceptable, como por ejemplo a) un diluyente, p.ej., agua purificada, aceites triglicéridos, como aceites vegetales hidrogenados o parcialmente hidrogenados, o mezclas de los mismos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado como EPA o DHA y sus ésteres o triglicéridos o mezclas de los mismos, aceites grasos omega-3 o derivados de los mismos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, p.ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal magnesio o calcio, oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y/o polietileno glicol; para comprimidos también c) un aglutinante, p.ej., silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, carbonato de magnesio, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto o alginato sódico, ceras y/o polivinil pirrolidona, si se desea; d) un disgregante, p.ej., almidones, agar, metil celulosa, bentonita, goma de xantana, ácido algínico o su sal sódica o mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, aromatizante y edulcorante; f) un emulsionante o un agente de dispersión como Tween 80, Labrasol, HPLC, DOSS, caproilo 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutool, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente para mejorar la absorción del compuesto como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200.

Las composiciones líquidas, en particular inyectables, se pueden preparar por ejemplo por disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, se disuelve el derivado fumarato de ácido graso o se mezcla con un disolvente farmacéuticamente

aceptable, como por ejemplo agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar así una solución o suspensión isotónica inyectable. Se puede emplear proteínas como albúmina, partículas quilomícron o proteínas de suero para solubilizar el derivado fumarato de ácido graso.

- 5 El derivado fumarato de ácido graso se puede formular también como un supositorio que se puede preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas; utilizando polialquilen glicoles como propilen glicol como vehículo.

10 El derivado fumarato de ácido graso se puede administrar también en forma de sistemas de administración con liposoma, como por ejemplo pequeñas vesículas unilaminares, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas realizaciones, se hidrata una película de los componentes lípidos con una solución acuosa del fármaco para formar una capa de lípido que encapsula el fármaco, tal como se describe en la patente estadounidense No. 5.262.564.

15 El derivado fumarato de ácido graso se puede administrar también mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales con los que se acopla el derivado fumarato de ácido graso. El derivado fumarato de ácido graso se puede acoplar asimismo con polímeros solubles como vehículos de fármaco dirigible. Dichos polímeros pueden incluir polivinil pirrolidona, copolímero del pirano, polihidroxiopropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilspanamidofenol o polietileno xidopoliisina sustituida con radicales palmitoilo. Asimismo, el derivado fumarato de ácido graso se puede acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un fármaco, como por ejemplo ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, poliácido hidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos. En una realización, los derivados fumarato de ácido graso no están covalentemente unidos a un polímero, p.ej., un polímero de poliácido carboxílico o un poliacrilato.

25 La administración inyectable parenteral es la empleada generalmente para infusiones e inyecciones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables se pueden preparar de forma convencional, ya sea como soluciones líquidas o suspensiones o formas sólidas adecuadas para su disolución en líquido antes de la inyección.

30 Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con métodos de mezclado, granulado o revestimiento convencionales, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 80 %, de aproximadamente 5 % a aproximadamente 60 % o de aproximadamente 1 % a aproximadamente 20 % del derivado fumarato de ácido graso en peso o volumen.

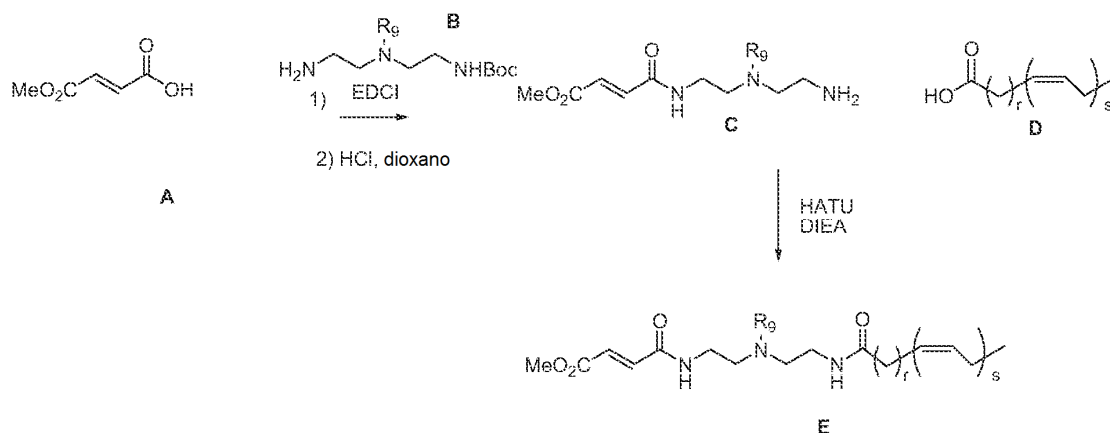
35 La posología para utilizar el derivado fumarato de ácido graso se selecciona de acuerdo con diversos factores entre los que se incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la afección que se vaya a tratar; la ruta de administración; la función renal o hepática del paciente; y el derivado fumarato de ácido graso empleado en particular. El médico o veterinario especializado en la técnica determinará y prescribirá fácilmente la cantidad eficaz del fármaco que se necesite para prevenir, combatir o detener el avance de una afección.

45 El derivado fumarato de ácido graso se puede administrar en una sola dosis diaria o se puede administrar el total de la dosis diaria dividido en dosis de dos, tres o cuatro veces al día. Asimismo, el derivado fumarato de ácido graso se puede administrar en forma intranasal por vía tópica utilizando vehículos intranasales adecuados o por vía transdérmica, empleando formas de parches cutáneos transdérmicos conocidos entre las personas especializadas en la técnica. Para su administración en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis puede ser continua en lugar de intermitente a lo largo de toda la pauta. Otras preparaciones tópicas ilustrativas incluyen cremas, pomadas, lociones, pulverizadores de aerosol y geles, en los que la concentración del derivado fumarato de ácido graso está comprendida entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 15 %, p/p o p/v.

50 *Métodos para fabricar derivados fumarato de ácido graso*

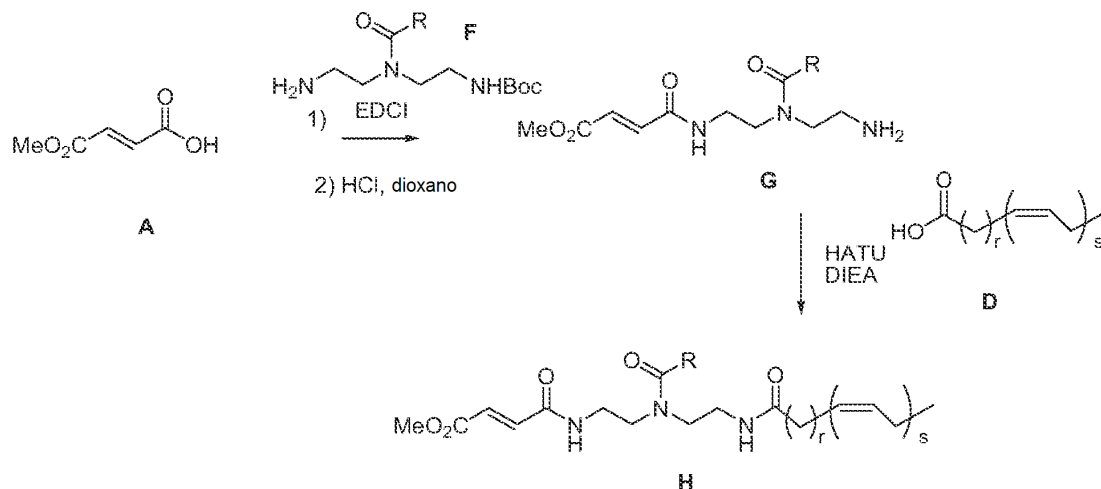
55 En los Ejemplos que se ofrecen a continuación se presentan ejemplos de rutas de síntesis útiles para fabricar derivados fumarato de ácido graso de **Fórmula I, IA, IB, IC y II** compendiadas en los **Esquemas 1-11**.

Esquema 1



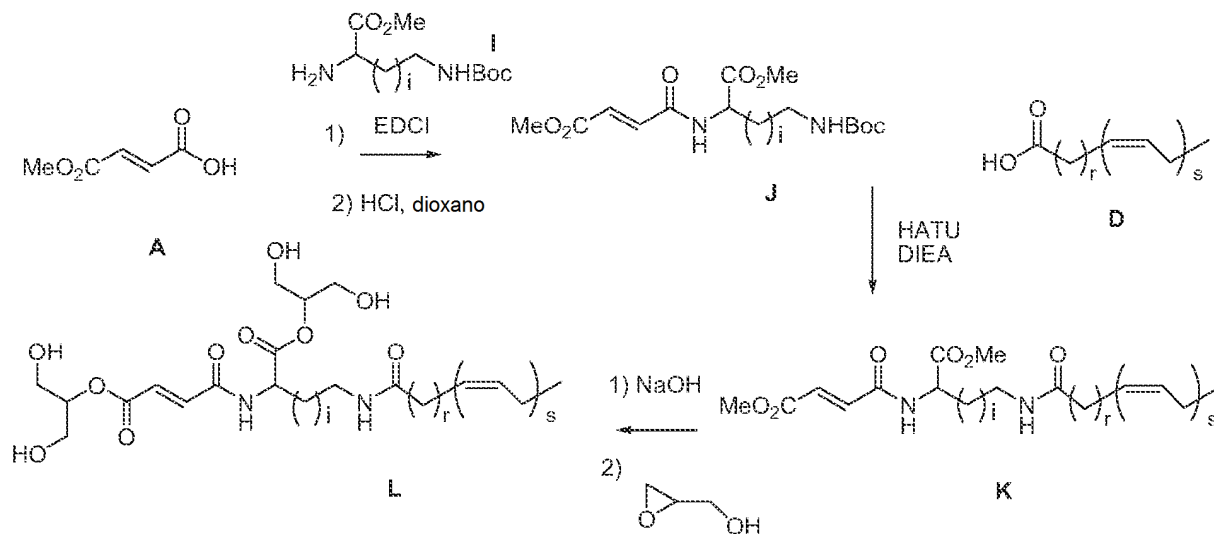
- 5 La amina protegida con mono-BOC de **Fórmula B** se puede obtener en el mercado o se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en Krapcho et al, Synthetic Communications 1990, 20, p. 2559-2564. Se puede amidar el compuesto **A** disponible en el mercado con la amina **B** utilizando un agente de acoplamiento como DCC, CDI, EDC u, opcionalmente, con una base amina terciaria y/o un catalizador, p.ej., DMAP, seguido de la desprotección del grupo BOC con ácidos como TFA o HCl en un disolvente como CH₂Cl₂ o dioxano para producir el compuesto acoplado **C**. La activación del compuesto **C** con un agente de acoplamiento como HATU en presencia de una amina como DIEA seguido de la adición de un ácido graso de **Fórmula D** da compuestos de **Fórmula E**. Las personas especializadas en la técnica reconocerán que el ácido graso **D** se puede sustituir por ácido lipico en este esquema y en los esquemas siguientes.

15 Esquema 2



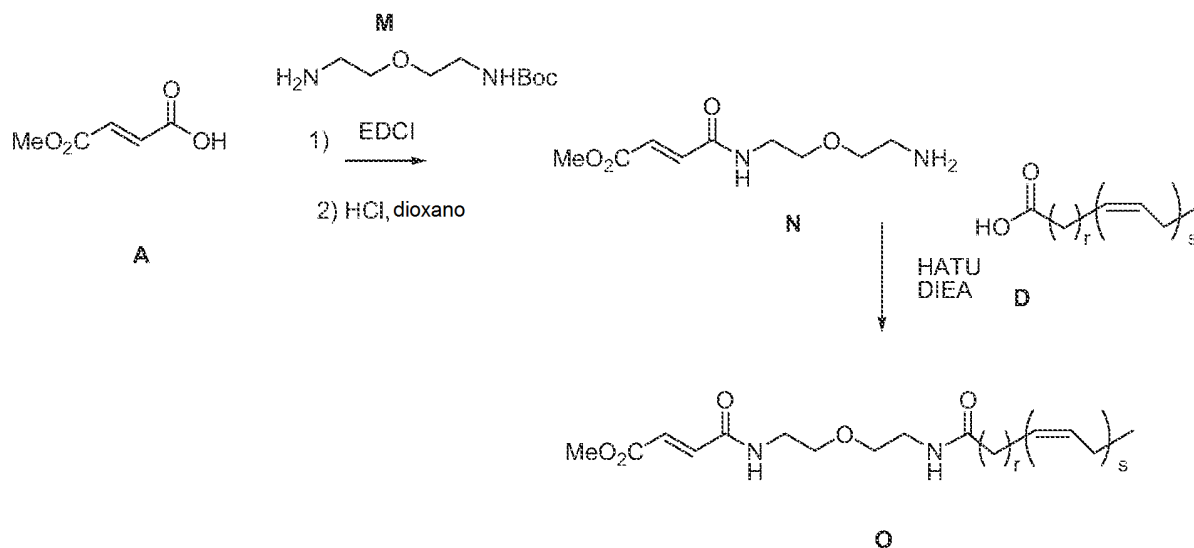
- 20 La amina acilada de **Fórmula F** se puede preparar aplicando los procedimientos descritos en Andruszkiewicz et al, Synthetic Communications, 2008, 38, p. 905-913. Se puede amidar el Compuesto **A** con la amina **F** utilizando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC u, opcionalmente, con una base amina terciaria y/o catalizador, p.ej. DMAP, seguido de desprotección del grupo BOC con ácidos como TFA o HCL en un disolvente como CH₂Cl₂ o dioxano para producir el compuesto acoplado **G**. La activación del compuesto **G** con un agente de acoplamiento como HATU en presencia de una amina como DIEA seguido de adición de un ácido graso de **Fórmula D** da compuestos de **Fórmula H**.

Esquema 3



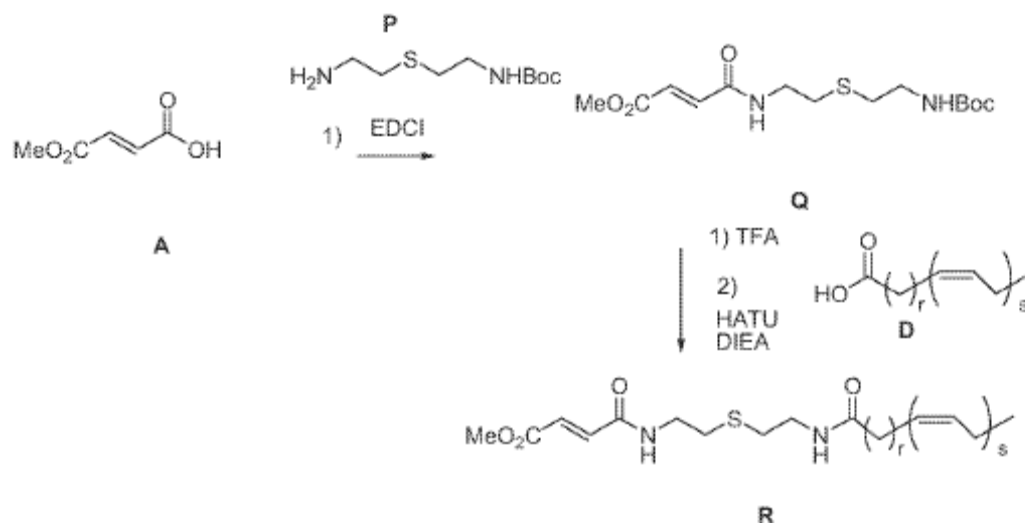
5 El Compuesto **A** se puede acoplar con la correspondiente amina **I** (en la que $i = 0, 1, 2$ o 3) empleando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC u, opcionalmente, con una base amina terciaria y/o un catalizador, p.ej., DMAP, seguido de desprotección del grupo BOC con ácidos como TFA o HCl en un disolvente como CH_2Cl_2 o dioxano para producir el compuesto acoplado **J**. La activación del compuesto **J** con un agente de acoplamiento como HATU en presencia de una amina como DIEA seguido de la adición de un ácido graso de **Fórmula D** da compuestos de **Fórmula K**. La hidrólisis del éster en condiciones básicas, como NaOH o LiOH produce el correspondiente ácido que se puede acoplar con glicidilo para dar compuestos de **Fórmula L**.

Esquema 4



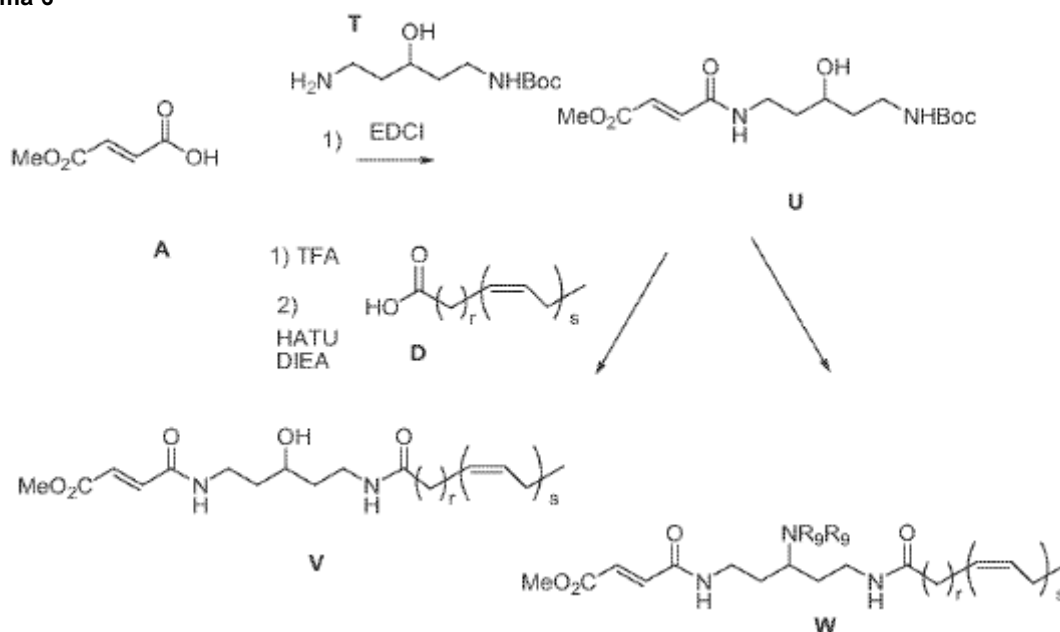
20 Se puede preparar la amina **M** de acuerdo con los procedimientos descritos en Dahan et al, J. Org. Chem. 2007, 72, p. 2289-2296. Se puede acoplar el compuesto **A** con la amina **M** empleando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC u, opcionalmente con una base amina terciaria y/o catalizador, p.ej., DMAP, seguido de desprotección del grupo BOC con ácidos como TFA o HCl en un disolvente como CH_2Cl_2 o dioxano para producir el compuesto acoplado **N**. La activación del compuesto **N** con un agente de acoplamiento como HATU en presencia de una amina como DIEA seguido de adición de un ácido graso de **Fórmula D** da compuestos de **Fórmula O**.

Ejemplo 5



- 5 Se puede amidar el Compuesto A con la amina P disponible en el mercado empleando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC u opcionalmente con una base amina terciaria y/o catalizador, p.ej., DMAP, para dar el Compuesto Q. Se puede eliminar el grupo BOC en el Compuesto Q con ácidos como TFA o HCl en un disolvente como CH₂Cl₂ o dioxano y se puede acoplar la amina resultante con un ácido graso de **Fórmula D** empleando un agente de acoplamiento como HATU en presencia de una amina como DIEA para dar compuestos de **Fórmula R**.
 10 Para las personas familiarizadas con la técnica, se puede oxidar el grupo azufre en la **Fórmula Q** en el sulfóxido o la sulfona correspondiente empleando un agente oxidante como H₂O₂ u oxona.

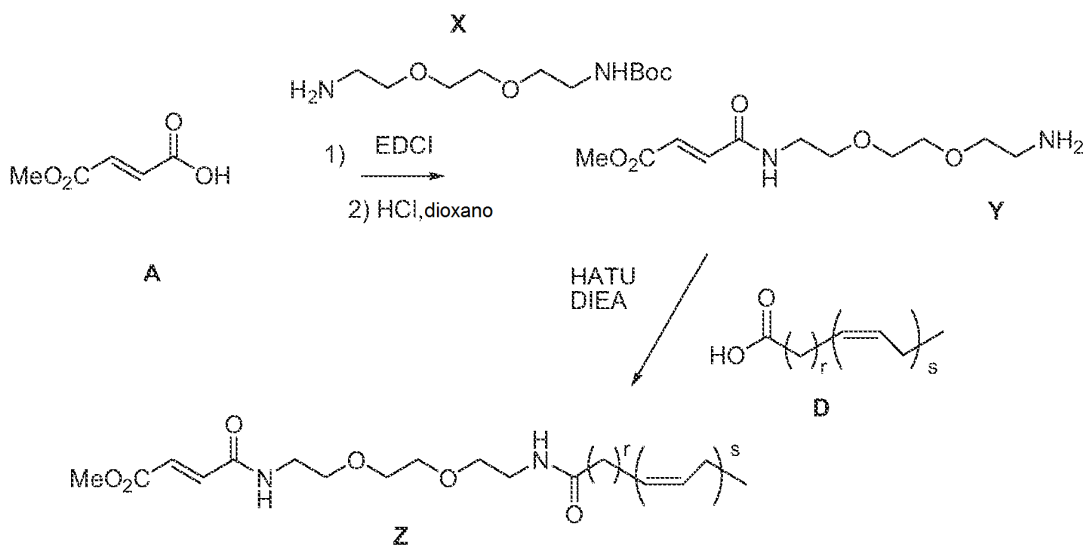
Esquema 6



- 15 Se puede preparar la amina T a partir de la diamina disponible en el mercado de acuerdo con los procedimientos descritos en Dahan et al, J. Org. Chem. 2007, 72, p. 2289-2296. Se puede amidar el Compuesto A con la amina T empleando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC u, opcionalmente, con una base amina terciaria y/o catalizador, p.ej., DMAP, para dar el Compuesto U. Se puede eliminar el grupo BOC del Compuesto U con ácidos como TFA o HCl en un disolvente como CH₂Cl₂ o dioxano y se puede acoplar la amina resultante con un ácido graso de **Fórmula D** empleando HATU en presencia de una amina como DIEA para dar compuestos de **Fórmula V**. A las
 20 personas familiarizadas con la técnica, el grupo hidroxilo del Compuesto U se puede asilar posteriormente o convertir a un grupo amino a través de procedimientos químicos de mesilación convencionales, seguido del desplazamiento con azida sódica e hidrogenación sobre un catalizador como Paladio sobre carbono. La amina se puede asilar o alquilar además, seguido de la eliminación del grupo BOC. Se puede acoplar la amina resultante con un ácido graso de **Fórmula D** para dar compuestos de **Fórmula W**.

25

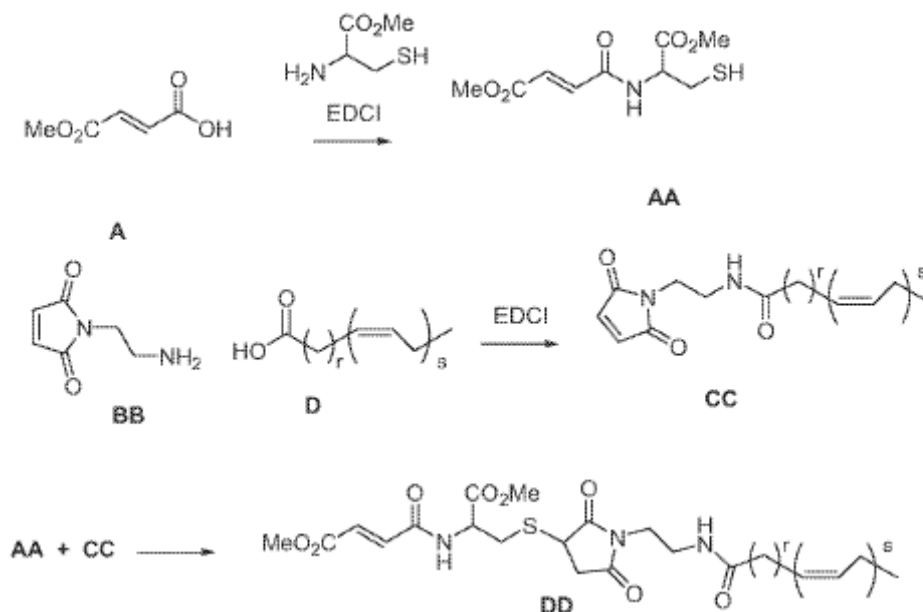
Esquema 7



- 5 Se puede amidar el Compuesto A con la amina X disponible en el mercado empleando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC, opcionalmente, con una base amina terciaria y/o catalizador, p.ej., DMAP para dar el Compuesto Y. Se puede eliminar el grupo BOC en el Compuesto Y con ácidos como TFA o HCl en un disolvente como CH₂Cl₂ o dioxano. Se puede acoplar la amina resultante con un ácido graso de **Fórmula D** empleando un agente de acoplamiento como HATU en presencia de una amina como DIEA para dar compuestos de **Fórmula Z**.

10

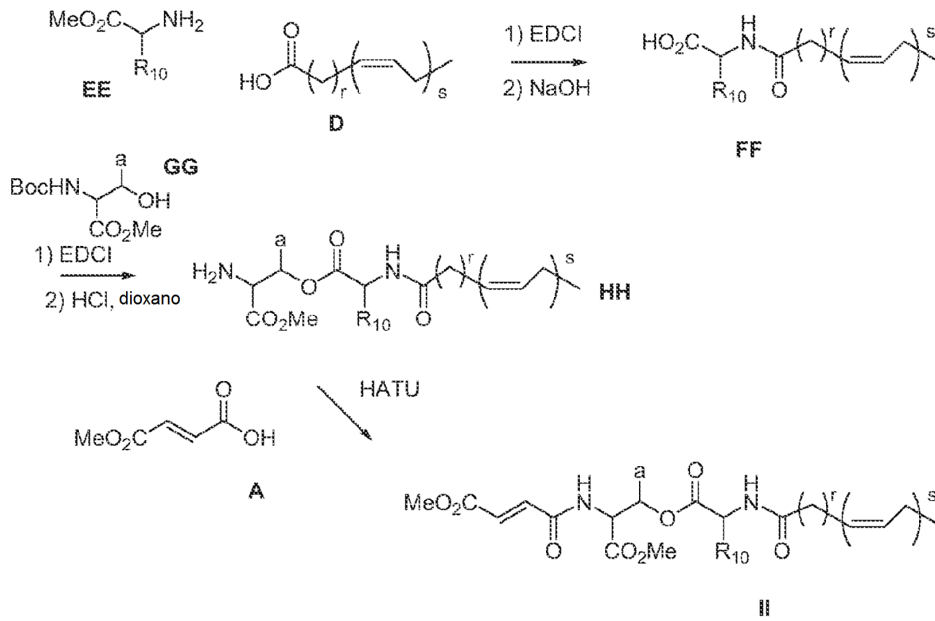
Esquema 8



- 15 Se puede amidar el Compuesto A con el éster de metil cisteína disponible en el mercado empleando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC u, opcionalmente, con una base amina terciaria y/o catalizador, p.ej., DMAP, para dar el compuesto AA. Se puede acoplar el derivado maleimida BB disponible en el mercado con un ácido graso de **Fórmula D** empleando un agente de acoplamiento como HATU o EDCI para dar compuestos de **Fórmula CC**. Se puede acoplar el Compuesto AA con compuestos de **Fórmula CC** en un disolvente como acetonitrilo para dar compuestos de **Fórmula DD**.

20

Esquema 9

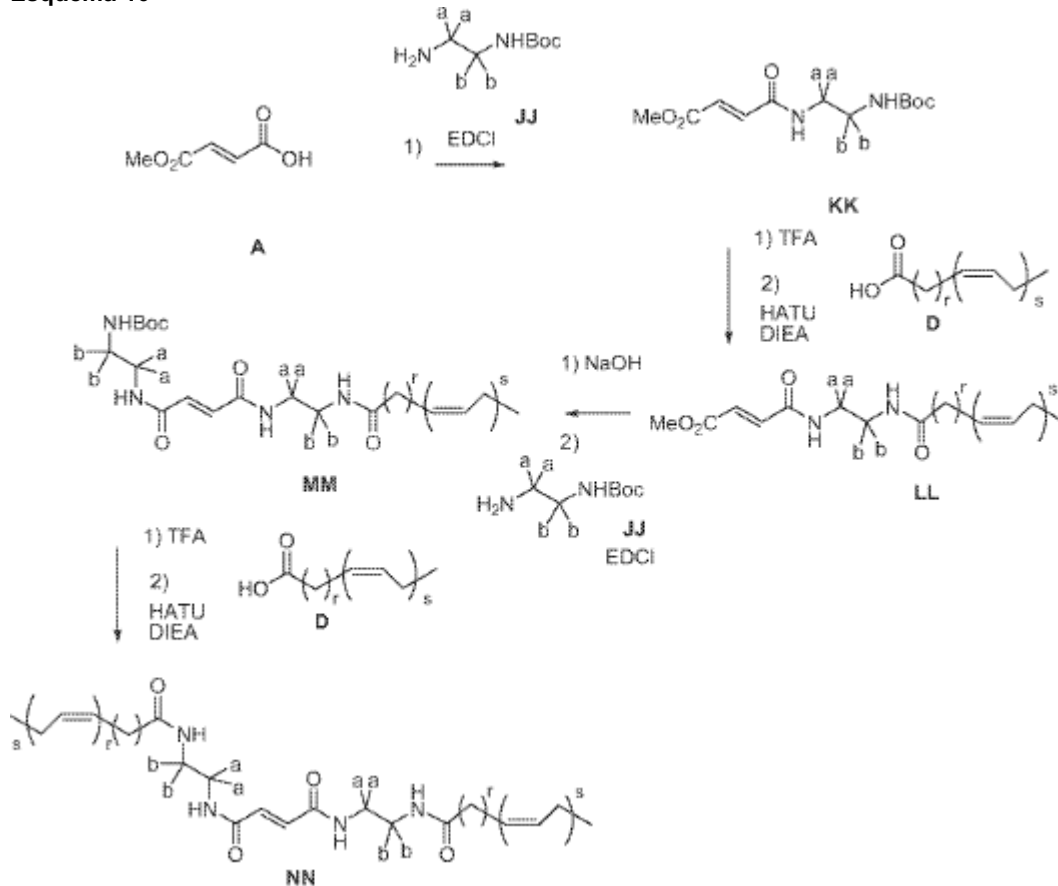


Se pueden acoplar ésteres de aminoácido **EE** disponibles en el mercado con un ácido graso de **Fórmula D** empleando un agente de acoplamiento como EDCI o HATU, seguido de hidrólisis alcalina del éster metilo para dar Compuestos de **Fórmula FF**. Se pueden acoplar los Compuestos de **Fórmula FF** con los derivados de BOC-aminoácido disponibles en el mercado **GG** empleando un agente de acoplamiento como EDCI o HATU. Se puede eliminar el grupo BOC por tratamiento con ácidos como TFA o HCl para dar compuestos de **Fórmula HH** que se pueden acoplar después con el Compuesto **A** para dar compuestos de **Fórmula II**.

5

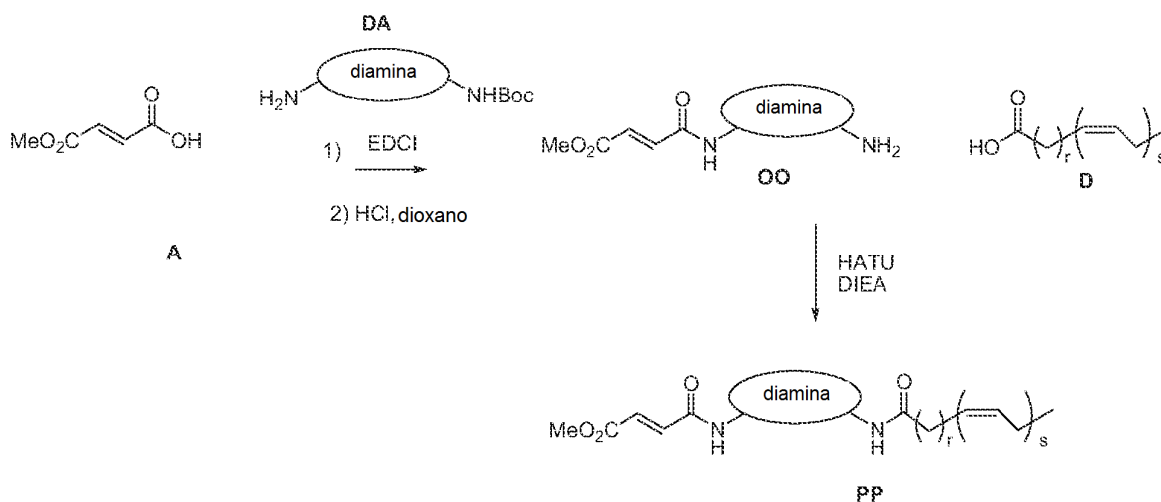
10

Esquema 10

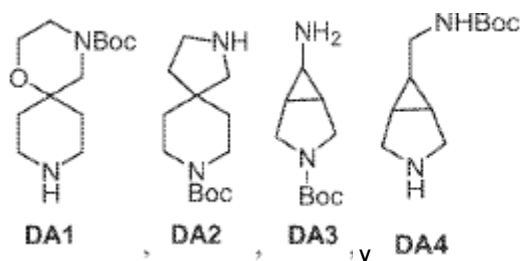


Se puede acoplar el Compuesto **A** con la amina de **Fórmula JJ** empleando EDCI o HATU para dar compuestos de **Fórmula KK**. Se puede eliminar el grupo BOC por tratamiento con ácidos como TFA o HCl y se puede acoplar la amina resultante con un ácido graso de **Fórmula D** para dar el Compuesto **LL**. Se puede hidrolizar el grupo éster metilo por tratamiento con una base como LiOH o NaOH y se puede acoplar el ácido resultante con una amina **JJ** para dar el Compuesto **MM**. Se puede eliminar el grupo BOC por tratamiento con ácidos como TFA o HCl y se puede acoplar la amina resultante con un ácido graso de **Fórmula D** empleando EDCI o HATU para dar el compuesto **NN**.

Esquema 11



Se puede acoplar el Compuesto **A** con una diamina protegida con BOC de **Fórmula General DA** para obtener el derivado de amida protegido con BOC. Tras el tratamiento con HCl en dioxano, se puede acoplar la amina resultante **OO** con un ácido graso de **Fórmula D** para obtener compuestos de **Fórmula PP**. Se dispone en el mercado de diversas diaminas protegidas con BOC. Se pueden preparar diaminas DA1, DA2, DA3 y DA4



20 y derivados de las mismas, de acuerdo con los procedimientos descritos en las correspondientes referencias: diamina **DA1**, Stocks et al, Bioorganic y Medicinal Chemistry Letters 2010, p. 7458; diamina **DA2**, Fritch et al, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2010, p. 6375; diaminas **DA3** y **DA4**, Moffat et al, J. Med. Chem. 2010, 53, p.8663-8678); las divulgaciones de las referencias citadas se incorporan al presente documento en su totalidad.

25 Las procedimientos detallados para preparar diversas diaminas mono-protegidas también se pueden encontrar en las siguientes referencias: documentos: WO 2004092172, WO 2004092171 y WO 2004092173, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento en su totalidad.

Ejemplos

30 La divulgación se ilustra además con los siguientes ejemplos, que no han de considerarse como exhaustivos. Debe entenderse que los ejemplos se ofrecen para ilustrar ciertas realizaciones y que con ellos no se pretende limitar el alcance de la divulgación

Ejemplo 1

Efectos de los compuestos de la invención sobre los niveles de NFκB en macrófagos RAW 264.7

35 Se sembraron células RAW 264.7 que expresaban establemente un indicador luciferasa accionado por elemento de respuesta 3 x NFκB en placas de 96 pocillos en medio desprovisto de suero (Optimen) 18 horas antes de aplicar el compuesto. Se prepararon los compuestos de la invención primero preparando soluciones de reserva 100 mM en

40

EtOH. A continuación, se diluyeron las soluciones de reserva 1:100 en FBS bajo en LPS (Gemini BenchMark 100-106), se mezcló vigorosamente y se dejó incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se prepararon diluciones 1:2 en serie en FBS suplementado con 1% EtOH, se mezcló vigorosamente y se volvió a dejar incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir células indicadoras RAW 264.7 (concentraciones finales: 10% FBS, 100 μ M la dilución de compuesto más alta, 0,1 % EtOH) para un tratamiento previo de 2 horas antes de la estimulación con LPS. A continuación, se estimularon las células con 200 ng/ml de LPS o vehículo control durante 3 horas en presencia de los compuestos de la invención. Se dejó un grupo de seis vehículos sin estimular con LPS para medir el suelo del ensayo. Se añadió colorante de viabilidad AlamarBlue (Invitrogen) a las células simultáneamente con el suministro de LPS (concentración de AlamarBlue final de 10 %). Transcurrido un período de incubación de 3 h con LPS, se midió la viabilidad de las células según la lectura de fluorescencia (excitación 550 nm, emisión 595 nm) con un lector de placa Victor V de Perkin Elmer. Se aspiró el medio celular de cada pocillo. A continuación, se reveló la señal de luciferasa por adición de reactivo Britelite Plus (Perkin Elmer). Se midió la actividad de luciferasa con un lector de placa Victor V de Perkin Elmer. La actividad NF- κ B se expresó como un porcentaje de los pocillos de control con vehículo (estimulados con LPS). Se sometieron a ensayo los compuestos a titulaciones en 6 puntos de dosis por triplicado para determinar los valores IC₅₀.

En la Tabla 2 se resumen los valores IC₅₀ para una serie de conjugados de fumarato de ácido raso en este ensayo de indicador luciferasa de NF- κ B. En esta Tabla, MMF = fumarato de monometilo. A (-) indica que el compuesto no presentó actividad inhibidora \leq 200 μ M. A (+) indica que el compuesto presentó actividad inhibidora entre > 50 μ M y \leq 200 μ M. A (++) indica que el compuesto presentó actividad inhibidora a \leq 50 μ M.

Tabla 1

Compuesto	Actividad inhibidora de NF- κ B
MMF	-
MMF+ DHA	-
I-1	++
I-2	++
I-3	++
I-4	++
I-5	+
I-6	++
I-22	++
I-39	+
I-40	++
I-41	+
I-66	+
I-67	++
I-72	+
I-102	-
I-103	+
I-104	-

Ejemplo 2

25

Efecto del derivado fumarato de ácido graso sobre IL-1 β y TNF- α

Se sembraron macrófagos RAW264.7 a una densidad de 100.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos en DMEM suplementado con FBS al 10 % y Penn/estrep. 16 horas después, se aspiró el medio y se reemplazó por 90 μ l/pocillo de DMEM desprovisto de suero. Se llevaron el conjugado de fumarato de ácido graso, DHA y fumarato de monometilo (MMF) en 100 % de EtOH a una concentración de 100 mM y después se diluyó a 1:100 en 100 % de FBS para obtener una solución de reserva que consistió en el compuesto 1 mM y 1 % de EtOH. Se diluyeron 1:10 estas soluciones en FBS suplementado con EtOH 1% para generar 100 μ M de un conjugado de fumarato de ácido graso y 100 μ M de DHA y MMF, cada uno. A continuación, se añadieron 10 μ l a las células RAW264.7 para generar concentraciones finales de 10 μ M del conjugado de fumarato de ácido graso o 10 μ M de DHA y MMF cada uno además del control con vehículo solamente. Se dejaron en pre-incubación los compuestos durante 2 horas antes de la estimulación con 100 ng/ml LPS (se añadieron a cada pocillo 10 μ l de 1 μ g/ml LPS). Transcurridas 3 horas de estimulación con LPS, se lavaron las células una vez en 1 x PBS, se aspiraron a sequedad y se congelaron de forma instantánea en nitrógeno líquido. A continuación, se aisló el ARN y se convirtió a ADNc utilizando las células para un kit de ADNc (Ambion) de acuerdo con el protocolo del fabricante. A continuación, se midieron los niveles de transcrito IL-1 β y TNF α utilizando las combinaciones de ensayo cebador/sonda Taqman (Applied Biosystems), normalizadas para GAPDH utilizando el método deltaCt y se expresaron los datos en relación con el control solamente con vehículo. Los macrófagos tratados con el compuesto I-1 presentaron una reducción mayor de la expresión del gen IL-1 β y TNF- α que las células tratadas con una combinación de fumarato de monometilo (MMF) y DHA (Figura 1). Se llevó a cabo el análisis estadístico utilizando ANOVA en una dirección, **p<0,05,***p<0,005.

45

Ejemplo 3**Ensayo de liberación de TNF- α en macrófagos RAW 264.7**

5 El propósito de este ensayo es medir la capacidad de pequeñas moléculas para inhibir la secreción de TNF- α en macrófagos en cultivo estimulados con lipopolisacárido (LPS). El tratamiento de los macrófagos con LPS activa las rutas de citoquina inflamatorias principalmente a través del eje de señalización de TLR4-NF κ B. Los compuestos de la invención inhiben la activación de transcrito de NF κ B y por tanto disminuyen la producción y liberación de TNF- α . Se utiliza dexametasona, un potente agonista del receptor glucocorticoide como control positivo para la inhibición de la liberación de TNF- α .

10 Día 1: Se siembran macrófagos RAW 264.7 en placas de cultivo de 96 pocillos. Se separan los medios de cultivo de las células RAW 264.7 que crecen en un matraz de cultivo de tejido de 75 mm² (las células deberán tener una confluencia de ~70%) y se añaden 10 ml de medio de crecimiento completo templado (DMEM + 10 %FBS + 1X pen/estrep.). Se raspan las células en suspensión empleando un raspador de placa esterilizado y se homogeniza pipeteando de arriba abajo con una pipeta serológica de 10 ml. Se determina la concentración celular utilizando un hematocitómetro clínico. A continuación, se diluyen las células a 150.000 células por ml en el medio de crecimiento. Después, se transfieren las células diluidas a un depósito de reactivo estéril y se pipetea 100 μ l de suspensión celular en cada pocillo de una placa de cultivo de 96 pocillos empleando una pipeta multicanal (15.000 células/pocillo). A continuación, se incuban las placas a 37 °C en condiciones de crecimiento de cultivo de tejido normales (37 °C, cámara de CO₂ humidificada).

15 Día 2: Se prepara la placa de la muestra del compuesto de ensayo. Se preparan los compuestos de ensayo en medios de crecimiento. Se suministran los compuestos a los medios de reserva 1000 x en 100 % DMSO (p.ej. para una concentración final 10 μ M del compuesto de ensayo, se suministran 2 μ l del compuesto de ensayo 10 mM para 2 ml de medio). Se añade al menos 150 μ l de 1 x compuesto en el medio a la placa de la muestra de 96 pocillos. No se emplean los pocillos del perímetro de la placa de 96 pocillos para evitar efectos de reborde. Se preparan doce pocillos de muestra con los medios además de 0,1 % de DMSO (estas muestras servirán como controles de vehículo; estimuladas con LPS y sin estimular; se utilizan 10 μ M de dexametasona como control positivo). A continuación, se retornan las placas de cultivo a la incubadora de crecimiento durante 2 horas. Después se estimulan las células añadiendo 25 μ l de 50 ng/ml LPS a cada pocillo (excepto los 6 pocillos de control vehículo sin estimular: concentración final de 10 ng/ml LPS. Se retornan las placas a la incubadora de crecimiento durante 3 horas. A continuación, se separan 100 μ l de sobrenadante del medio y se transfiere a una placa de muestra de fondo en V de 96 pocillos. Se centrifuga la placa de sobrenadante de los medios durante 5 minutos a 1.000 rpm en una centrífuga oscilante de cubo, aglomerando el residuo celular que pudiera quedar en el sobrenadante. Se separan 80 μ l del sobrenadante de la placa de muestra y se transfieren a una placa de 96 pocillos de fondo en V nueva. Se mide la viabilidad celular utilizando un kit Celltiter-glo. Al medir la viabilidad celular, se puede determinar el efecto de un compuesto determinado sobre la secreción de TNF- α ya se deba el efecto a la citotoxicidad o a la verdadera inhibición de la señalización inflamatoria. Se añaden 100 μ l de reactivo Celltiter-glo a cada pocillo de la placa de cultivo celular y después se mide la señal luminiscente (CPS) de la placa utilizando el lector de placa Victor 5 (lectura 0,3 segundos; agitación de la placa de 60 segundos antes de la lectura). La viabilidad celular de un compuesto dado a una concentración dada se computa del siguiente modo:

$$\text{Viabilidad celular} = \text{CPS Muestra} / (\text{Control sin estimular CPS promedio}) * 100$$

45 Se utilizan 20 μ l de sobrenadante de los medios por pocillo para ELISA de TNF- α . Se sigue el protocolo del fabricante Invitrogen/Biosource para ELISA TNF- α de ratón. Normalmente, se lleva a cabo el desarrollo de cromógeno durante 20-30 minutos tal como se describe en el protocolo del fabricante. Tras la adición de una solución de parada, se mide la DO 450 nm utilizando un lector de placa Victor 5 (exploración de 0,1 segundos/pocillo). Se determina el porcentaje de secreción de TNF- α del control. Se utiliza la siguiente Fórmula para determinar el porcentaje de secreción de TNF- α :

$$\frac{100 \times (\text{DO 450 nm Muestra X}) - (\text{DO 450 nm promedio controles vehículo sin estimular})}{(\text{DO 450 nm promedio controles vehículo estimulados LPS}) - (\text{DO 450 nm promedio controles vehículos sin estimular})}$$

55 Para cada compuesto de ensayo, el porcentaje de secreción de TNF- α se puede trazar en gráfico en función de la concentración del compuesto empleando una ecuación de ajuste de curva de respuesta a dosis de cuatro parámetros (XLFIT Model # 205):

$$\text{Ajuste} = (A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D))))$$

$$\text{inv} = (C / (((B-A)/(y-A)) - 1)^{(1-D)})$$

$$\text{res} = (y - \text{ajuste})$$

60

Ejemplo 4**Efectos in vivo de los compuestos de la invención en un modelo de ratón TNF- α desafiado con LPS**

5 Para medir los efectos de los compuestos en cuanto a la secreción de TNF- α *in vivo*, se administra a ratones Webster suizos macho (n = 10 animales por grupo), o bien por sonda oral o bien por inyección i.p., una dosis de cada compuesto de ensayo (el volumen de dosificación es 15 ml/kg). Se formulan todos los compuestos en vehículos apropiados. (Entre los ejemplos de vehículos que se pueden utilizar se incluyen combinaciones de disolventes como polietilén glicol y propilén glicol, lípidos como monooleato de glicerol y aceite de soja y

10 tensioactivos como polisorbato 80 y Cremophor EL). Transcurridos 90 minutos de la dosificación del compuesto, se trata a los animales con 0,2 mg/kg de LPS (lipopolisacárido) por inyección intraperitoneal (IP). Al cabo de 90 minutos desde el desafío con LPS, se anestesia a los ratones y se los desangra por punción cardíaca en tubos separadores de suero (con heparina sódica). Se deja que coagule la sangre a temperatura ambiente durante 2 horas y se centrifugan los tubos durante 20 minutos a 2.000 xg. Se recogen los sueros de los tubos (100 – 150 μ l por animal) y

15 se congelan a -70 °C. Se miden los niveles en suero de TNF- α utilizando kits ELISA de TNF- α disponibles en el mercado (*p < 0,05 empleando una prueba T de doble cola). Como ejemplo representativo, se dosifica el compuesto I-1 a 300 mg/kg (i.p. formulado a 300 mg/g del compuesto en 42 % Tween, 16 % Cremophor, 31 % monooleato de glicerol, 10 % propilén glicol y diluido con 6 ml de agua). Se utilizó dexametasona (dosificado a 0,5 mg/kg, p.o., formulado de manera similar) como control positivo en el experimento. En la Figura 2 se resumen los datos. Se llevó

20 a cabo el análisis estadístico utilizando ANOVA en una dirección, * p < 0,05.

Ejemplo 5**Efecto del derivado fumarato de ácido graso sobre el gen diana Hmox1 en macrófagos RAW**

25 Se siembran macrófagos RAW264.7 a una densidad de 100.000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos en DMEM suplementado con 10 % FBS y Penn/estrep. 16 horas más tarde, se aspira el medio y se reemplaza por 90 μ l/pocillo de DMEM desprovisto de suero. Se llevan a una concentración de 100 mM un conjugado de fumarato de ácido graso, DHA y EPA en EtOH al 100 % y se diluyen 1:100 en 100 % e FBS para obtener 20 x solución de reserva que consiste en 1 mM compuesto y 1 % EtOH. Se diluyen 1:2 las soluciones de reserva 20 x del conjugado

30 de fumarato de ácido graso en FBS suplementado con 1 % EtOH para una solución de reserva 10 x de 500 μ M, al mismo tiempo que se mezclan volúmenes iguales de soluciones de reserva 20 x de DHA y EPA para crear una solución de reserva 10 x que contiene 500 μ M de DHA y de EPA. Se añaden las soluciones de reserva 10 x en serie diluidas 1:2 en FBS suplementado con 1 % EtOH y se añaden 10 μ l de cada dilución a células RAW264.7 para

35 generar concentraciones finales de 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12 y 1,6 μ M. Se deja pre-incubar los compuestos durante 2 horas antes de la estimulación de 100 ng/ml LPS (se añaden a cada pocillo 10 μ l de 1 μ g/ml de LPS). Transcurridas 3 horas de la estimulación con LPS, se lavan las células una vez en 1 x PBS, se aspiran a sequedad y se congelan de forma instantánea en nitrógeno líquido. Se aísla el ARN y se convierte a ADNc utilizando las células para el kit de ADNc (Ambion) de acuerdo con el protocolo del fabricante. A continuación, se miden los niveles de transcrito

40 empleando un kit de ensayo cebador/sonda Taqman de ABI, normalizado para GAPDH utilizando el método deltaCt y se expresan los datos en relación con el control solo con vehículo. En la Figura 3 más adelante, se resume el efecto positivo del compuesto I-1 sobre el gen diana Hmox1. En la Figura 4 se resume el efecto positivo del derivado fumarato de ácido lipoico I-105 sobre el gen diana Hmox1 e IL-1 β (En el ejemplo 1 se detallaron los

45 protocolos para obtener expresión de gen IL-1 β).

Ejemplo 6**Efecto de conjugados de fumarato de ácido graso en rata diabética por estreptozotocina**

50 Se utilizan ratas Sprague-Dawley hembra (8 semanas de vida con un peso promedio de 150 g) para el estudio. Se induce diabetes con una única inyección de estreptozotocina (STZ) en la vena caudal en 0,1 moles/l de tampón citrato sódico, pH 4,5. A continuación, se confirma la diabetes midiendo la glucemia a los dos y a los tres días del tratamiento con STZ. Se clasifican como animales diabéticos los que tienen glucosa en plasma en un nivel superior a 16 nmol/l. A continuación, se dividen los animales diabéticos en el grupo de control vehículo y el grupo de

55 tratamiento (cada uno de los grupos tiene 12 animales). Se aloja a todos los animales individualmente con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas cada uno, teniendo los animales acceso libre a la comida y el agua. Para mantener el peso corporal y limitar la hiperglucemia, se trata a los animales diabéticos con 3 UI de insulina ultra lenta tres veces a la semana por la tarde (aproximadamente entre las 3 y las 4 de la tarde). Para mantener el control de glucemia cuando los animales ganan peso, se aumenta la dosis de insulina a 5 UI en la semana 15. Se administra a los

60 animales una dosis de vehículo o de conjugado de fumarato de ácido graso a lo largo de un periodo de 28 semanas (Los ejemplos de vehículos que se pueden utilizar incluyen combinaciones de disolventes como polietilén glicol y propilén glicol, lípidos, como monooleato de glicerol y aceite de soja, y agentes tensioactivos como polisorbato 80 y cremophor EL). Se puede evaluar el avance de la enfermedad renal a través de medidas mensuales de la concentración de albúmina urinaria y la creatinina en plasma. Para las medidas urinarias, se aloja a las ratas en

65 jaulas para ratas metabólicas durante 24 h. Se puede determinar cuantitativamente la albúmina urinaria por ensayo ELISA competitivo de acuerdo con los protocolos descritos en Degenhardt et al, *Kidney International* 2002, 61, p.

939-950. Se pueden medir las concentraciones de creatinina en plasma a través del procedimiento de ácido pícrico de Jaffé, utilizando el kit convencional de Sigma (Sigma cat # 555-A). Se pueden realizar los análisis estadísticos utilizando SigmaStat para Windows V1.00. Se pueden calcular los valores *P* por análisis de suma de rangos de Mann-Whitney no paramétrico. En la semana 28, se puede evaluar la dislipidemia midiendo los triglicéridos en plasma y el total de colesterol. Estos lípidos del plasma se pueden medir por ensayos de punto final, colorimétricos, enzimáticos empleando los kit normalizados disponibles en el mercado. El total de colesterol se puede analizar utilizando el kit de Sigma (cat # 352) y los triglicéridos se pueden analizar con el kit de Sigma (cat # 37, GOP Grinder).

10 Ejemplo 7

Efecto de conjugados de fumarato de ácido graso en modelo de ratón con nefrotoxicidad inducida por cisplatino

15 Para este estudio, se utilizaron ratones C57BL/6 macho de 10 a 12 semanas de vida de aproximadamente 30 g de peso corporal. Transcurrido un periodo de aclimatación normal, se mantuvo a los animales con una dieta normal, y con el acceso al agua libremente. A continuación, se administró a los ratones una única inyección intraperitoneal de vehículo o de cisplatino (20 mg/kg a una concentración de 1 mg/ml en solución salina). Se utilizaron 10 animales por grupo de tratamiento. Para el grupo de tratamiento con fármaco, comenzando 24 horas antes de la inyección de cisplatino, se administró a los animales una dosis de conjugado de fumarato de ácido graso (formulado en combinación con disolventes como polietilén glicol y propilén glicol, lípidos como monooleato de glicerol y aceite de soja, y tensioactivos como polisorbato 80 y cremophor EL). A continuación, se siguió la dosificación durante un período de 72 horas. En este punto, se sacrificó a los animales y se recogió sangre y tejido del riñón. Se midió el nitrógeno ureico en la sangre (BUN) y la creatinina. Los niveles de TNF- α en el suero se pueden determinar empleado un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) disponible en el mercado. Se tratan los tejidos para histología y aislamiento de ARN. Se puede evaluar la lesión tubular en secciones manchadas con PAS utilizando una escala semi-cuantitativa descrita en "G. Ramesh y W. B. Reeves, *Kidney International*, 2004, 65, p. 490-498".

30 Ejemplo 8

Modelo de ratón con encefalomiелitis autoinmune experimental crónica (EAE) para esclerosis múltiple (EM).

35 Se utilizan ratones C57BL/6 hembra de 8-12 semanas de vida, con un peso corporal comprendido entre 20 y 30 g, para el modelo EAE. Para la inducción de EAE, los ratones reciben por inyección s.c. en los lomos y en la base de la cola 50 μ g de inmunopéptido MOG35-55 (disponible en el mercado de Hooke laboratories, Lawrence, MA) en PBS emulsionado en un volumen igual de adyuvante de Freund completo (CFA) que contiene *Mycobacterium tuberculosis* H37RA a una concentración final de 0,5 mg/ml. Se administran dos inyecciones de toxina Pertussis (200 ng por ratón i.p.) los días 0 y 2. Se administra la medicación en el vehículo indicado por soda oral empezando desde el día 3 después de la inmunización hasta que termina el estudio. Cada grupo de tratamiento consiste en 8 animales; el vehículo solo como control negativo o el derivado fumarato de ácido graso. Se pesa a los animales y se los puntúa en cuanto a los signos clínicos de enfermedad diariamente a lo largo del transcurso del estudio (28 días). Se puede evaluar la gravedad de la enfermedad empleando una escala de puntuación de 0 a 10, en la que las puntuaciones son las siguientes: 0 = normal; 1 = tono de la cola reducido; 2 = cola flácida; dificultad para enderezarse; 3 = no se endereza; 4 = ataxia de la marcha; 5 = paraparesia o paraplejia suave; 8 = tetraparesia; 9 = moribundo; 10 = muerte. Con puntuaciones de 7 o más altas se suele sacrificar a los ratones.

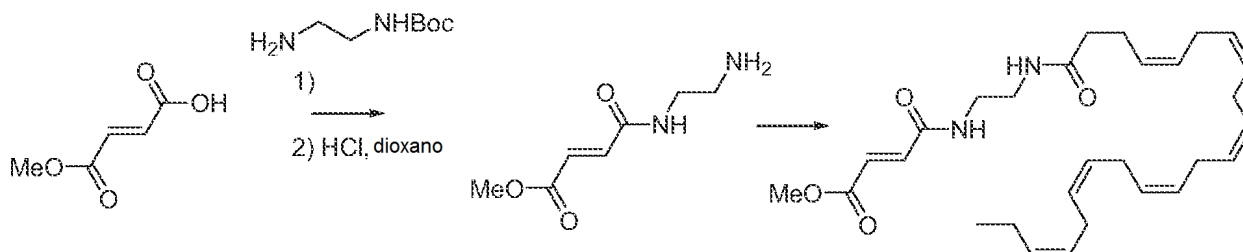
Los ejemplos de compuestos no exhaustivos que se ofrecen a continuación sirven para ilustrar mejor las realizaciones de los derivados fumarato de ácido graso.

50

Ejemplo 9

Preparación de 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (Compuesto I-1)

55

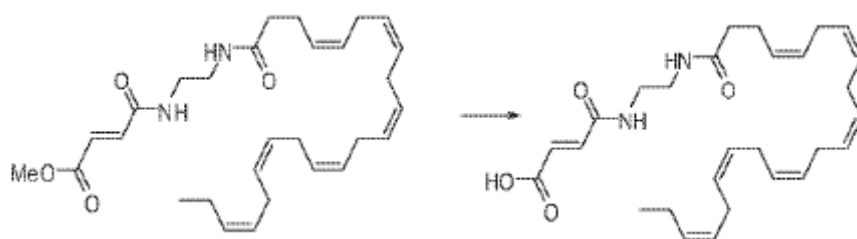


Se recogió fumarato de monometilo (1,7 g, 13,1 mmoles) en 20 ml de CH₂Cl₂ junto con cloruro de oxalilo (1,1 ml, 13,1 mmoles). Después de añadir unas gotas de DMF, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se disolvieron todos los sólidos y hubo cesado el desprendimiento de gas (1 h). Se añadió gota a gota esta solución del cloruro de ácido recién preparada a 0 °C a una solución que contenía 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (2,1 g, 13,1 mmoles) y Et₃N (2,8 ml, 19,6 mmoles) en 200 ml de CH₂Cl₂. Se templó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A continuación, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (CH₂Cl₂) dio 2,2 g de 4-(2-(terc-butoxicarbonil)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (62% rendimiento). Se recogió 4-(2-(terc-butoxicarbonil)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (2,2 g, 8,1 mmoles) en 10 ml de 4 M HCl en dioxano. Se dejó en reposo la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con 50 ml de EtOAc y se concentró a presión reducida para dar la sal HCl de 4-(2-aminoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo.

Se recogió la sal HCl de 4-(2-aminoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (8,1 mmoles) en 40 ml de CH₃CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 2,66 g, 8,1 mmoles), HATU (3,4 g, 12,1 mmoles) y DIEA (4,2 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95 % CH₂Cl₂, 5 % MeOH) dio 1,4 g de 4-(2-(4Z,7Z,110Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. EM (IE) calculado para C₂₉H₄₂N₂O₄: 482,31; encontrado 483 (M + 1).

Ejemplo 10

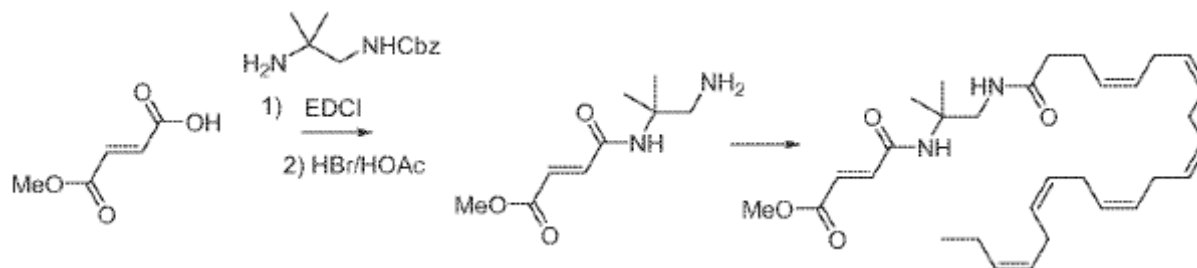
Preparación de ácido (E)-4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoico (Compuesto I-102)



Se recogió 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (200 mg, 0,41 mmoles) en 5 ml de THF junto con 2 ml de NaOH 5 N. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró a presión reducida para eliminar el THF y se diluyó con agua (10 ml). Se aciduló la capa acuosa a pH = 2 con HCl 3 N y a continuación, se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar 190 mg de ácido (E)-4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoico (97% rendimiento). EM (IE) calculado para C₂₈H₄₀N₂O₄: 468,30; encontrado 469 (M + 1).

Ejemplo 11

Preparación de 4-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamida-2-metilpropan-2-ilamina)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (Compuesto 1-22)



Se disolvió 2-metilpropan-1,2-diamina (1,52 g, 14,5 mmoles) en 50 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió cloroformiato de bencilo (2,0 ml, 14,5 mmoles) gota a gota a 0 °C durante un periodo de 10 min. Se templó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente, se agitó durante 4 h y después se concentró a presión reducida para dar 2-amino-2-metilpropilcarbamato de bencilo como la sal HCl.

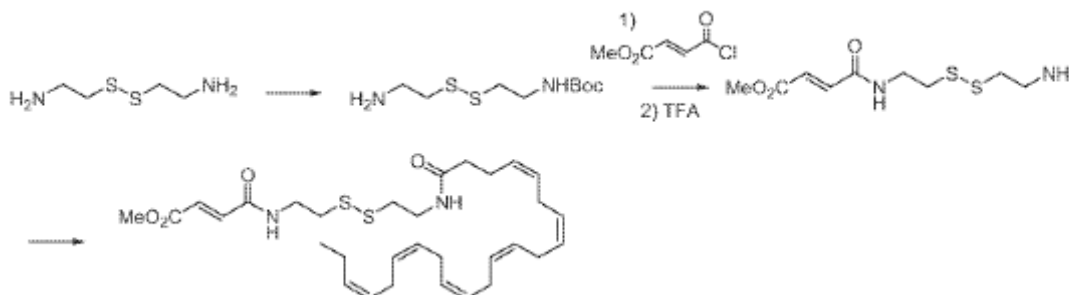
Se recogió fumarato de monometilo (455 mg, 3,5 mmoles) en 10 ml de CH₃CN junto con la sal HCl de 2-amino-2-

metilpropilcarbamato de bencilo (3,5 mmoles), DIEA (0,50 ml) y EDCI (1,2 g). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 6 h y se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95% CH₂Cl₂, 5 % MeOH) dio 400 mg de éster metilo de ácido 3-(2-terc-butoxicarbonilamino-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-acrilico (34 % rendimiento).

Se recogió el éster metilo de ácido 3-(2-terc-butoxicarbonilamino-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-acrilico (400 mg, 1,2 mmoles) en 3 ml de 33 % HBr en ácido acético glacial y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción resultante a presión reducida para dar la sal HBr del éster metilo de ácido 3-(2-amino-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-acrilico. Se recogió este material en 5 ml de CH₃CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 393 mg, 1,2 mmoles), HATU (547 mmoles, 1,3 mmoles) y DIEA (0,63 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95% CH₂Cl₂, 5% MeOH) dio 200 mg de 4-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-metilpropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (33 % rendimiento). EM (IE) calculado para C₃₁H₄₆N₂O₄: 510,35; encontrado 511 (M + 1).

Ejemplo 12

20 **Preparación de 4-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)disulfanil)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (Compuesto 1-5)**



Se disolvió diclorhidrato de cistamina (1,0 g, 4,44 mmoles) en 50 ml de MeOH. Se añadió trietilamina (1,85 ml, 3 eq) a temperatura ambiente, seguida de la adición gota a gota de BoC₂O (0,97 g, 4,44 mmoles) como una solución en 5 ml de MeOH. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se concentró a presión reducida y se recogió el residuo resultante en 20 ml de NaH₂PO₄ 1 M. Se lavó la capa acuosa con 10 ml de una solución 1:1 de pentano/EtOAc, se alcalinizó a pH 9 con NaOH 1 M y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar 500 mg de 2-(2-(2-aminoetil)disulfanil)etilcarbamato de terc-butilo (44 % rendimiento).

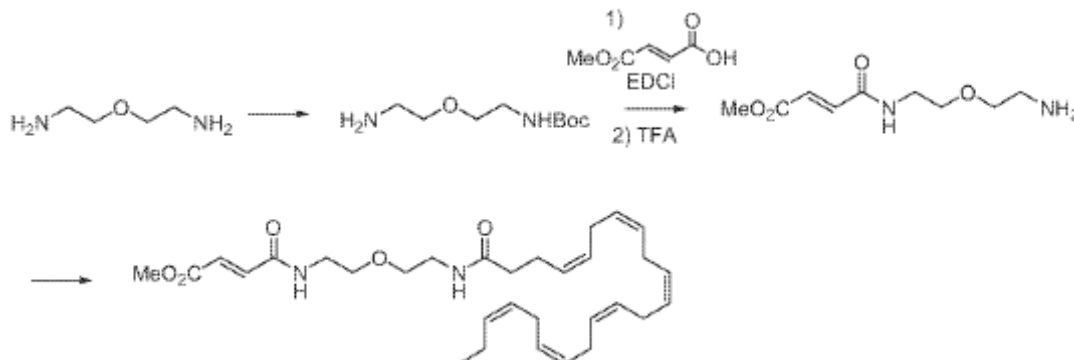
Por separado, se recogió fumarato de monometilo (263 mg, 2,02 mmoles) en 10 ml de CH₂Cl₂ junto con cloruro de oxalilo (170 ml, 2,02 mmoles). A continuación, se añadieron unas gotas de DMF, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que se hubieron disueltos los sólidos y hubo cesado todo el desprendimiento de gas (1 h). Se añadió esta solución recién preparada de cloruro de ácido gota a gota a 0 °C a una solución que contenía 2-(2-(2-aminoetil)disulfanil)etilcarbamato de terc-butilo (500 mg) y Et₃N (420 µl, 3 mmoles) en 20 ml de CH₂Cl₂. Se templó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A continuación, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (CH₂Cl₂) dio 450 mg de 4-(2-(2-(2-(terc-butoxicarbonil)etil)disulfanil)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. Se recogió este material en 5 ml de TFA al 25% en solución de CH₂Cl₂ solución y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar la sal TFA de 4-(2-(2-(2-aminoetil)disulfanil)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. Se recogió este material en 10 ml de CH₃CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 403 mg, 1,23 mmoles), HATU (517 mg, 1,35 mmoles) y DIEA (0,640 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95% CH₂Cl₂, 5% MeOH) dio 200 mg de 4-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)disulfanil)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. EM (IE) calculado para C₃₁H₄₆N₂O₄S₂: 574,29; encontrado: 575 (M + 1).

50

Ejemplo 13

Preparación de 4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (Compuesto I-3)

5



Se disolvió hidróxido sódico (400 mg, 10 mmoles) en 70 ml de MeOH y se añadió diclorhidrato de 2-(2-aminoetoxi) etanamina (1,0 g, 5,65 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se añadió una solución que contenía Boc₂O (740 mg, 3,40 mmoles) en 15 ml de THF gota a gota, a temperatura ambiente, durante un periodo de 15 min. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h, a continuación, se concentró a presión reducida. Se recogió el residuo resultante en 200 ml de CH₂Cl₂ y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a presión reducida para dar 850 mg de 2-(2-aminoetoxi)etilcarbamato de terc-butilo (74% rendimiento).

15

Se recogió 2-(2-aminoetoxi)etilcarbamato de terc-butilo (1,0 g, 4,90 mmoles) en 20 ml de CH₃CN junto con fumarato de monometilo (637 mg, 4,90 mmoles) y EDCI (1,7 g, 5,39 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía (9:1 CH₂Cl₂/MeOH) para dar 1,0 g de 4-(2-(2-(terc-butoxicarbonil)etoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (64% rendimiento). EM (IE) calculado para C₁₄H₂₄N₂O₆: 316,16; encontrado: 317 (M +1).

20

Se recogió 4-(2-(2-(terc-butoxicarbonil)etoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (1,0 g, 3,16 mmoles) en 10 ml de 25% TFA en CH₂Cl₂. Se dejó en reposo la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación, se concentró a presión reducida para dar 4-(2-(2-aminoetoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo como la sal TFA. A continuación, se recogió este material en 10 ml de CH₃CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 1,0 g, 3,16 mmoles), HATU (1,30 g, 3,5 mmoles) y DIEA (1,6 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h, después se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera.

25

Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (60% EtOAc, 40% pentano) dio 220 mg de 4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (13% rendimiento). EM (IE) calculado para C₃₁H₄₆N₂O₅: 526,34; encontrado: 527 (M +1).

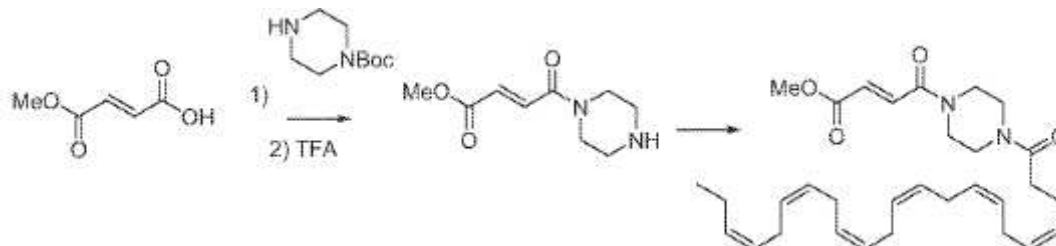
30

35

Ejemplo 14

Preparación de 4-(4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilpiperazin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (Compuesto I-40)

40



45

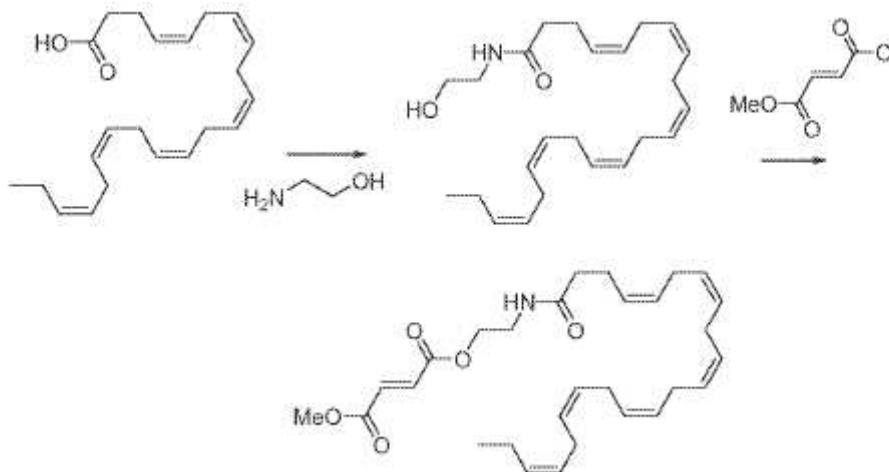
Se recogió fumarato de monometilo (650 mg, 5,0 mmoles) en 10 ml de CH₂Cl₂ y se añadió cloruro de oxalilo (420 µl, 5,0 mmoles). A continuación, se añadieron unas gotas de DMF, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que hubo cesado todo el desprendimiento de gas (1 h). A continuación, se añadió esta solución recién preparada de cloruro del ácido gota a gota a 0 °C, a una solución que contenía Boc-piperazina (930 mg) y

trietilamina (1,0 ml, 7,5 mmoles) en 20 ml de CH₂Cl₂. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (CH₂Cl₂) dio 310 mg de 4-(4-metoxi-4-oxobut-2-enil)piperazina-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (21% rendimiento).

5 Se recogió 4-(4-metoxi-4-oxobut-2-enil)piperazina-1-carboxilato de (E)-terc-butilo (310 mg, 1,04 mmoles) en 5 ml de 25% TFA en CH₂Cl₂ y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar la sal TFA de 4-oxo-4-(piperazin-1-il)but-2-enoato de (E)-metilo. Se recogió este material en 10 ml de CH₃CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 375 mg, 1,04 mmoles), HATU (435 mg, 1,14 mmoles) y DIEA (540 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (CH₂Cl₂) dio 80 mg de 4-(4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilpiperazin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (15% rendimiento). EM (IE) calculado para C₃₁H₄₄N₂O₄: 508,33; encontrado: 509 (M +1).

Ejemplo 15

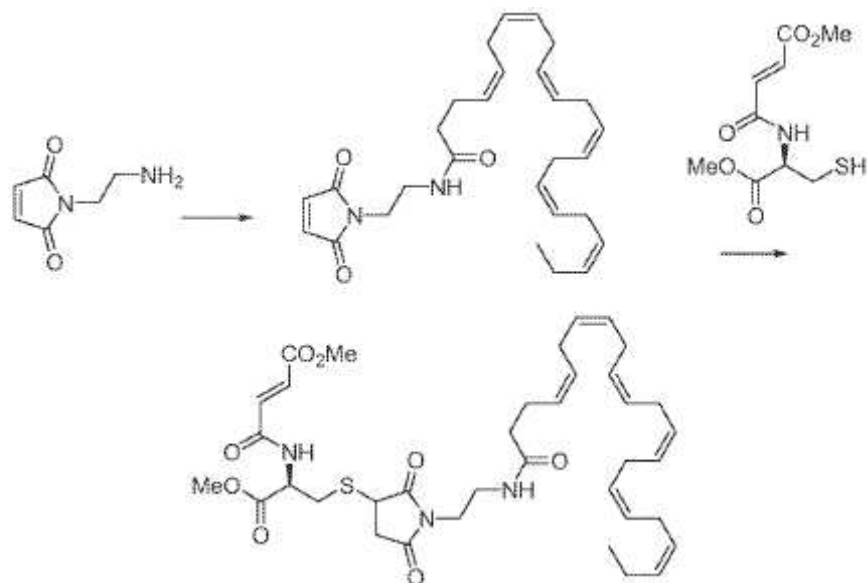
20 **Preparación de metil fumarato de 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilo (Compuesto I-103)**



25 Se recogió ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA 1,2 g, 3,66 mmoles) en 20 ml de CH₃CN junto con etanolamina (220 µl, 3,66 mmoles), HATU (1,5 g, 4,0 mmoles) y DIEA (950 ml, 5,49 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-hidroxiethyl)docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamida en bruto. Se recogió este material en 15 ml de CH₂Cl₂ junto con 4-cloro-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (3,66 mmoles) y trietilamina (765 µl, 5,49 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h. A continuación, se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (60% EtOAc, 40% pentano) dio 380 mg de metil fumarato de 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilo (21% rendimiento). EM (IE) calculado para C₂₉H₄₁NO₅: 483,3; encontrado: 484 (M +1).

Ejemplo 16

40 **Preparación de 4-((R)-3-(1-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-2,5-dioxopirrolidin-3-iltio)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (Compuesto I-39)**

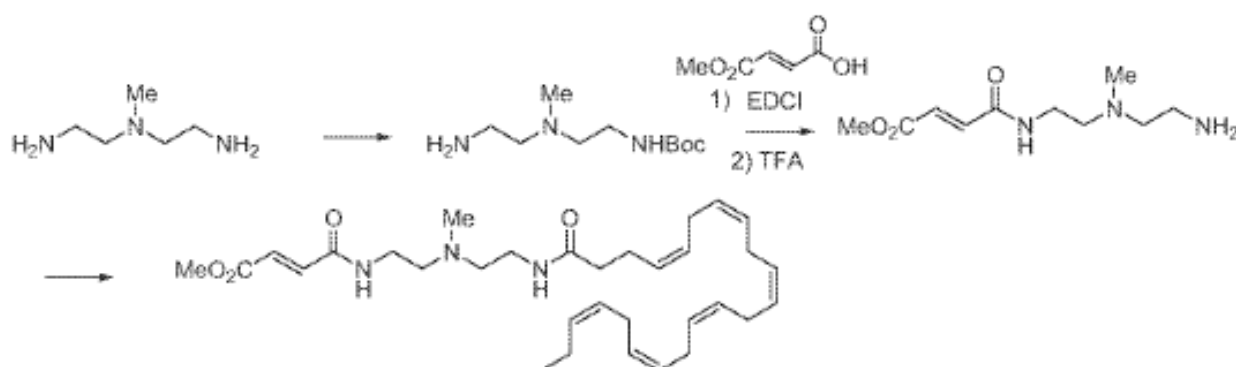


Se recogió la sal TFA de 1-(2-aminoetil)-12H-pirrol-2,5-diona (Aldrich, 280 mg, 1,10 mmoles) en 10 ml de CH₃CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 360 mg, 1,1 mmoles), HATU (460 mg, 1,2 mmoles) y DIEA (0,58 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (CH₂Cl₂) dio 350 mg de (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-(2,5-dioxo-2H-pirrol-1(5H)-il)etil)docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamida (70% rendimiento).

Por separado, se recogió fumarato de monometilo (100 mg, 0,77 mmoles) en 4 ml de CH₃CN junto con clorhidrato de éster metílico de L-cisteína (132 mg, 0,77 mmoles), EDCI (245 mg, 0,77 mmoles) y N-metilmorfolina (85 µl, 0,77 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. se secó la capa orgánica (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar 4-(3-mercapto-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (R,E)-metilo en bruto. Se recogió este material en 3 ml de CH₃CN junto con (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-(2,5-dioxo-2H-pirrol-1(5H)-il)etil)docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamida (173 mg, 0,38 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. La purificación por cromatografía (CH₂Cl₂) dio 60 mg de 4-((R)-3-(1-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-2,5-dioxopirrolidin-3-iltio)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (22%). EM (IE) calculado para C₃₇H₅₁X₃O₈S: 697,34; encontrado: 698 (M + 1).

Ejemplo 17

Preparación de 4-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (Compuesto 1-4)



Se disolvió N1-(2-aminoetil)-N1-metiletano-1,2-diamina (5,0 g, 42,7 mmoles) en 100 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de di-terc-butilcarbonato (0,93 g, 4,27 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) gota a gota, a 0 °C, durante un período de 15 min. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 30 min y

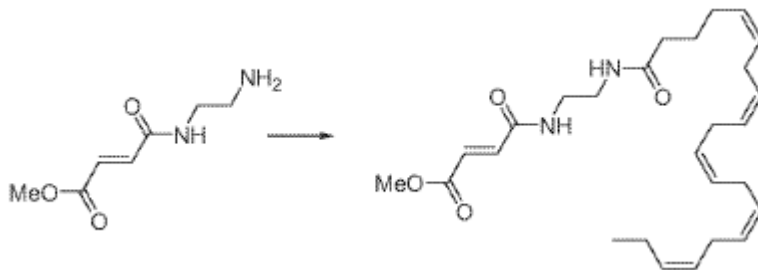
después se templó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó la mezcla de reacción con CH_2Cl_2 (100 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (3 x 25 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para dar 1,1 g de 2-((2-aminoetil)(metil)amino)etilcarbamato de terc-butilo.

- 5 Se recogió 2-((2-aminoetil)(metil)amino)etilcarbamato de terc-butilo (500 mg, 2,3 mmoles) en 10 ml de CH_3CN junto con ácido salicílico (310 mg, 2,3 mmoles) y EDCI (485 mg, 2,53 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h y después se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía (95% CH_2Cl_2 , 5% MeOH) para dar 380 mg de 2-((2-(2-hidroxibenzamido)etil)(metil)amino)etilcarbamato de terc-butilo (49% rendimiento). EM (IE) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$: 337,2; encontrado: 338 (M + 1).

- 15 Se recogió 2-((2-(2-hidroxibenzamido)etil)(metil)amino)etilcarbamato de terc-butilo (380 mg, 1,13 mmoles) en 5 ml de 25% TFA en CH_2Cl_2 y se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar la sal TFA de N-2-((2-aminoetil)(metil)amino)etil-2-hidroxibenzamida. Se recogió este material en 10 ml de CH_3CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 370 mg, 1,13 mmoles), HATU (472 mg, 1,24 mmoles) y DIEA (0,59 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95% CH_2Cl_2 , 5% MeOH) dio 420 mg de N-2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etil-2-hidroxibenzamida. EM (IE) calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_3$: 547,38; encontrado: 548 (M + 1).

Ejemplo 18

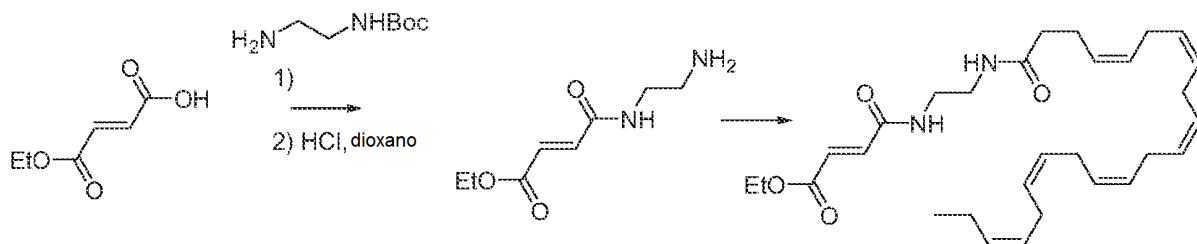
- 25 Preparación de 4-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (Compuesto I-2)



- 30 Se recogió la sal HCl de 4-(2-aminoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (0,735 mmoles) en 40 ml de CH_3CN junto con ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico (EPA, 222 mg, 0,735 mmoles), HATU (307 mg, 0,81 mmoles) y DIEA (380 μl). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95% CH_2Cl_2 , 5% MeOH) dio 300 mg de 4-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (89% rendimiento). EM (IE) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$: 456,3; encontrado: 457 (M + 1).

Ejemplo 19

- 40 Preparación de 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo (Compuesto I-66)

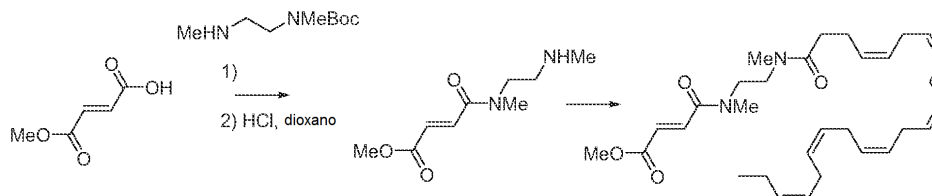


- 45 Se sometió fumarato de monoetilo (disponible en el mercado) a las mismas condiciones de reacción que se han descrito antes en la preparación de 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. Se obtuvo el producto deseado, concretamente, 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo, tras la purificación por cromatografía sobre gel de sílice. EM (IE) calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$: 496,33; encontrado 497 (M + 1).

Ejemplo 20

Preparación de 4-(metil(2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-metildocosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido) etil)amino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (Compuesto I-104)

5



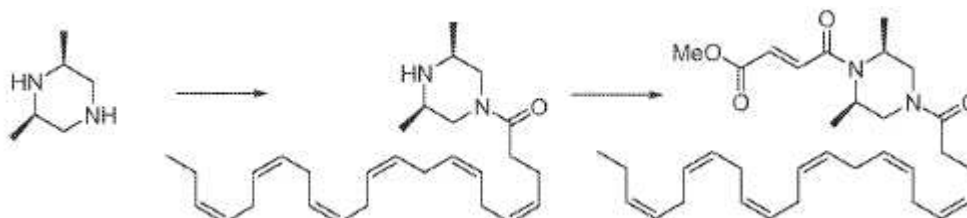
Se preparó metil(2-(metilamino)etil)carbamato de terc-butilo del siguiente modo: se disolvió N¹,N²-dimetiletano-1,2-diamina (40 mmoles) en 100 ml de CH₂Cl₂ y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió una solución de di-terc-butylcarbonato (4,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml) gota a gota, a 0 °C, durante un periodo de 15 min. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 30 min y a continuación se templó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó la mezcla de reacción con CH₂Cl₂ (100 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (3 x 25 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar metil(2-(metilamino)etil)carbamato de terc-butilo. Se sometió esta amina a las mismas condiciones de reacción que las descritas en la preparación de 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. Se obtuvo el producto deseado, concretamente 4-(metil(2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-metildocosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)etil)amino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo, tras la purificación por cromatografía sobre gel de sílice. EM (IE) calculado para C₃₁H₄₆N₂O₄: 510,35; encontrado 511 (M + 1).

20

Ejemplo 21

Preparación de 4-((2R,6S)-4-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (Compuesto I-41)

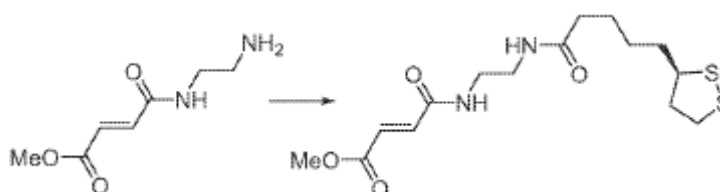
25



Se recogió (2R,6S)-2,6-dimetilpiperazina (173 mg, 1,52 mmoles) en 8 ml de CH₃CN junto con DHA (500 mg, 1,52 mmoles) y EDC (320 mg). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. Se recogió el residuo resultante en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-1-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-ona. Se recogió este material en 10 ml de CH₃CN junto con fumarato de monometilo (198 mg, 1,52 mmoles) y HATU (635 mg, 1,67 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente, pentano a 80% EtOAc, 20% pentano) dio 180 mg de 4-((2R,6S)-4-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. EM (IE) calculado para C₃₃H₄₈N₂O₄: 536,36; encontrado 537 (M + 1).

Ejemplo 22

Preparación de 4-(2-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (R,E)-metilo (Compuesto 1-105)

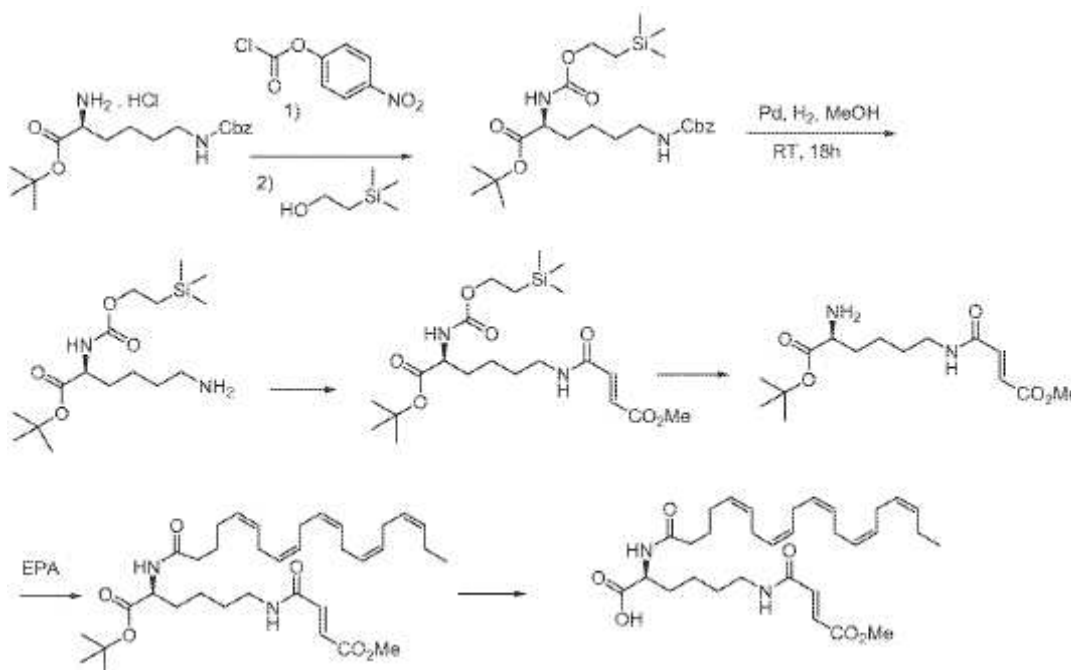


45

Se recogió la sal de HCl de 4-(2-aminoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (0,515 mmoles) en 10 ml de CH₃CN junto con ácido R-lipoico (TCI, 106 mg, 0,515 mmoles), HATU (215 mg, 0,567 mmoles) y DIEA (270 μ l, 1,55 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h y se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (95% CH₂Cl₂, 5% MeOH) dio 120 mg de 4-(2-(5-(1,2-ditiofan-3-il)pentanamido)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (R,E)-metilo. EM (IE) calculado para C₁₅H₂₄N₂O₄S: 360,12; encontrado 361 (M + 1).

Ejemplo 23

Preparación de ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (I-72)



En un ciclo típico, se recogió clorhidrato NH₂ Cbz-Lys(OtBu) (10 g, 26,8 mmoles) en CH₂Cl₂ (100 ml) y se trató con N-metilmorfolina (6,18 ml, 56,3 mmoles). Se añadió esta solución lentamente a una solución de clorformiato de 4-nitrofenilo (5,66 g, 28,2 mmoles) en 100 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C. A continuación se dejó templar la reacción a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Después del lavado con NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 100 ml), salmuera, se secó la solución sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (10 % EtOAc/90 % pentano) para proporcionar el derivado de 4-nitrofenilo intermedio (11 g; 81%). Se recogió este producto intermedio derivado de 4-nitrofenilo (10 g, 20 mmoles) en 150 ml de THF anhidro junto con 2-(trimetilsilil) etanol (4,3 ml, 30 mmoles) y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió t-BuOK (2,9 g, 26 mmoles) bajo una atmósfera de argón. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche y después se repartió entre EtOAc (300 ml) y salmuera (300 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía sobre gel de sílice (elución de gradiente empleando una mezcla de EtOAc/pentano) para dar 6-(benciloxicarbonil)-2-((2-(trimetilsilil) etoxi)carbonil)hexanoato de ((S)-terc-butilo 4 g; 37%).

Se recogió 6-(benciloxicarbonil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S)-terc-butilo (4 g, 8,33 mmoles) en 40 ml de MeOH junto con Pd/C (10%, 400 mg). Se purgó a fondo la mezcla de reacción resultante con nitrógeno y después se agitó bajo 1 atm de H₂ a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de un elemento de filtro de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo resultante por cromatografía sobre gel de sílice (95% CH₂Cl₂, 5% MeOH) para dar 6-amino-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S)-terc-butilo (2 g; 69%).

Se añadió a una mezcla en agitación de 6-amino-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S)-terc-butilo (800 mg, 2,31 mmoles), fumarato de monometilo (361 mg, 2,77 mmoles), DIEA (1,1 ml, 6,93 mmoles) en 10 ml acetonitrilo HATU (1,14 g, 3,00 mmoles) en una porción a 0 °C bajo una atmósfera inerte de argón. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. Se diluyó el residuo resultante con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/pentano) dio 6-(4-metoxi-4-oxobut-2-

enamido)-2-((2-(trimetilsilil) etoxi)carbonil)hexanoato de (S,E)-terc-butilo (900 mg, 85%).

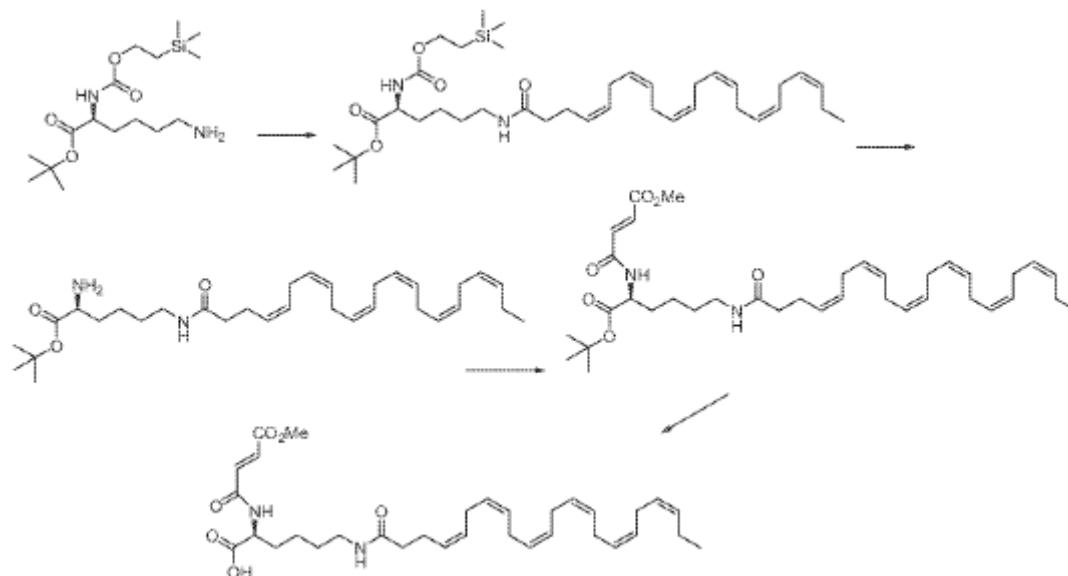
Se recogió el material sililado (900 mg, 1,97 mmoles) en 15 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de argón durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida para dar 2-amino-6-(4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S,E)-terc-butilo. Se utilizó este material para la siguiente etapa sin posterior purificación.

Se recogió el 2-amino-6-(4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S,E)-terc-butilo en bruto antes preparado en 40 ml de acetonitrilo junto con EPA (654 mg, 2,17 mmoles), DIEA (1,6 ml, 9,85 mmoles), HATU (973 mg, 2,56 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. Se recogió el residuo resultante en 50 ml de EtOAc y se lavó con agua, salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/pentano) dio 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-terc-butilo (200 mg, 17% para las 2 etapas).

Se recogió 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-terc-butilo (200 mg, 0,334 mmoles) en 3 ml de una solución HCl 4 N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de argón durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se repartió el residuo resultante entre 30 ml de EtOAc y 30 ml de agua. Se volvió a lavar la capa orgánica con salmuera hasta que el pH de la capa acuosa estuvo cercano al neutro, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa empleando una mezcla de acetonitrilo acuoso que había sido tamponado con 0,1% TFA dio ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico. (90 mg; 50%). EM (IE) calculado para $\text{C}_{312}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6$: 542,34; encontrado 543 (M + 1).

25 Ejemplo 24

Preparación de ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (I-7)



En un ciclo típico, se recogió 6-amino-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S)-terc-butilo, (2 g, 5,78 mmoles) en 30 ml de acetonitrilo junto con HATU (3,29 g, 8,67 mmoles), DHA (2,28 g, 6,94 mmoles) y DIEA (2,9 ml, 17,4 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de argón durante 2 h y después se concentró a presión reducida. Se recogió el residuo resultante en 100 ml de EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/pentano) dio 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S)-terc-butilo (2,8 g; 80%).

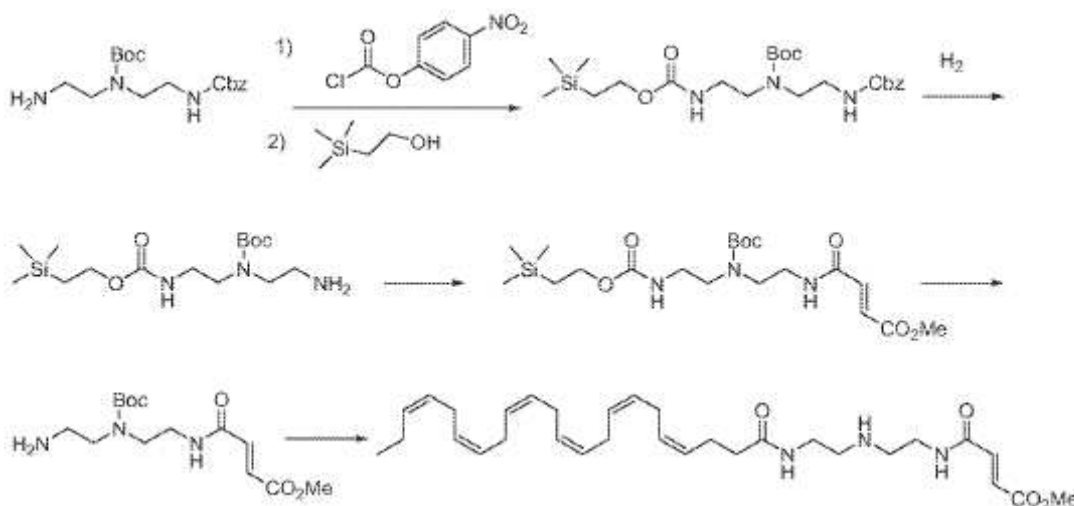
Se recogió 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S)-terc-butilo (2,8 g, 4,26 mmoles) en 50 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de argón durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se usó el producto bruto resultante en la siguiente etapa sin posterior purificación.

Se recogió el 2-amino-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)hexanoato de (S)-terc-butilo en bruto antes preparado en 40 ml de acetonitrilo junto con fumarato de monometilo (610 mg, 4.69 mmoles), DIEA (3,0 ml, 18,8 mmoles) y HATU (2,4 g, 6,39 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. Se recogió el residuo resultante en 100 ml de EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/pentano) dio 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-terc-butilo (500 mg, 30%).

Se recogió 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-terc-butilo (500 mg) en 6 ml de una solución HCl 4 N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de argón durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se repartió el residuo resultante entre 30 ml de EtOAc y 30 ml de agua. A continuación, se lavó la capa orgánica con salmuera hasta que el pH de la capa acuosa estuvo cercano al neutro, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa empleando una mezcla de acetonitrilo acuoso que había sido tamponado con 0,1 % TFA dio ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (160 mg; 35%). EM (IE) calculado para C₃₃H₄₈N₂O₆: 568,35; encontrado 569 (M + 1).

Ejemplo 25

Preparación de 4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (I-24)



Se preparó éster terc-butílico de ácido (2-amino-etil)-(2-benciloxicarbonilamino-etil)-carbámico a partir de 2-aminoetilcarbamato de bencilo utilizando la misma secuencia de reacción descrita por Andruszkiewicz et. al. en Synthetic Communications 2008, 38, p. 905-913 (reacción con acilonitrilo, seguido de protección de una amina secundaria con el grupo BOC y conversión del grupo nitrilo a un grupo amino con una unidad metileno menos utilizando el reordenamiento de Hoffmann). Se recogió éster terc-butílico de ácido (2-amino-etil)-(2-benciloxicarbonilamino-etil)-carbámico (500 mg, 1,48 mmoles) en 15 ml de CH₂Cl₂ junto con 4-metilmorfolina (449 mg, 4.44 mmoles) y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadió cloroformiato de 4-nitrofenilo (328 mg, 1,63 mmoles) a 0 °C. Se templó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. A continuación, se diluyó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95% CH₂Cl₂, 5% MeOH) dio el producto intermedio carbamato de nitrofenilo (480 mg; 64%).

Se añadió terc-butóxido potásico (113 mg, 1,01 mmoles) a una mezcla que contenía el producto intermedio carbamato de nitrofenilo (480 mg, 0,96 mmoles) y 2-(trimetilsilil) etanol (136 mg, 1,15 mmoles) en THF (10 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a presión reducida. Se repartió el residuo resultante entre EtOAc y agua. Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (3:1 pentano/EtOAc) dio el derivado de triamina totalmente protegido (190 mg; 41 %). Se recogió esta triamina totalmente protegida (190 mg, 0,40 mmoles) en MeOH (5 ml) junto con 5 % Pd/C (50 mg) y se agitó la mezcla resultante bajo 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un elemento de filtro de Celite y se concentró el filtrado durante a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (9:1 CH₂Cl₂/MeOH) dio éster terc-butílico ácido (2-amino-etil)-[2-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-etil]-carbámico (80 mg; 58%).

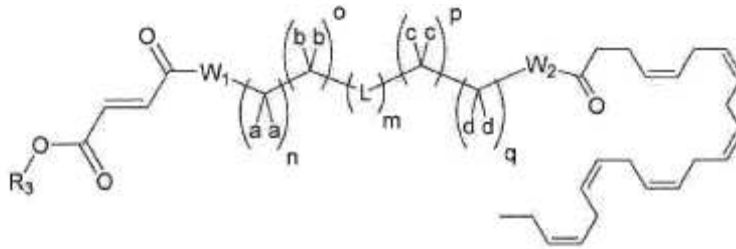
Se recogió éster terc-butílico de ácido (2-amino-etil)-[2-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-etil]-carbámico (80 mg, 0,23 mmoles) en 5 ml de acetonitrilo junto con fumarato de monometilo (30 mg, 0,23 mmoles), DIEA (90 mg, 0,69 mmoles) y HATU (105 mg, 0,28 mmoles). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida. Se recogió el residuo resultante en EtOAc y se lavó con salmuera.

- 5 Se secó la capa orgánica sobre Mg_2SO_4 y después se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (3:1 pentano/EtOAc) dio el derivado de amida deseado como un aceite (80 mg; 75%). Se recogió este material en 3 ml de una solución HCl 4 N en dioxano y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de argón durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se repartió el residuo resultante entre 30 ml de EtOAc y 30 ml de agua. Se volvió a lavar la capa orgánica con salmuera hasta que
- 10 el pH de la capa acuosa estuvo cercano al neutro, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa empleando una mezcla de acetonitrilo acuoso que había sido tamponado con 0,1% TFA dio 4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. EM (IE) calculado para $C_{31}H_{47}N_3O_4$: 525,36; encontrado 526 (M + 1).

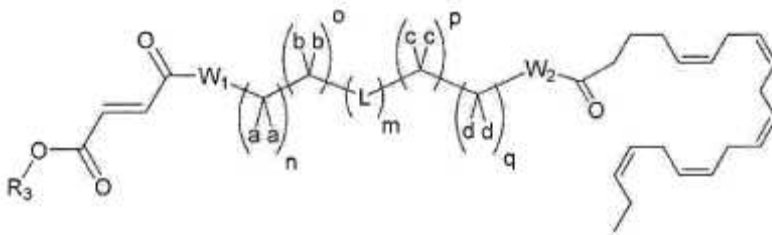
15

REIVINDICACIONES

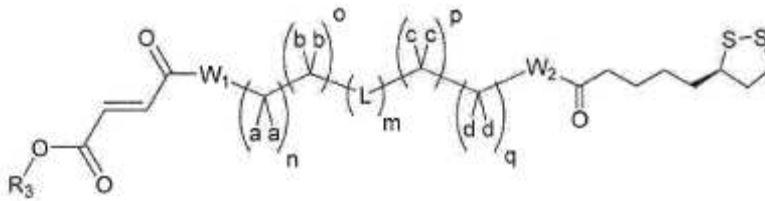
1. Un compuesto de **Fórmula IA, IB o IC:**



IA

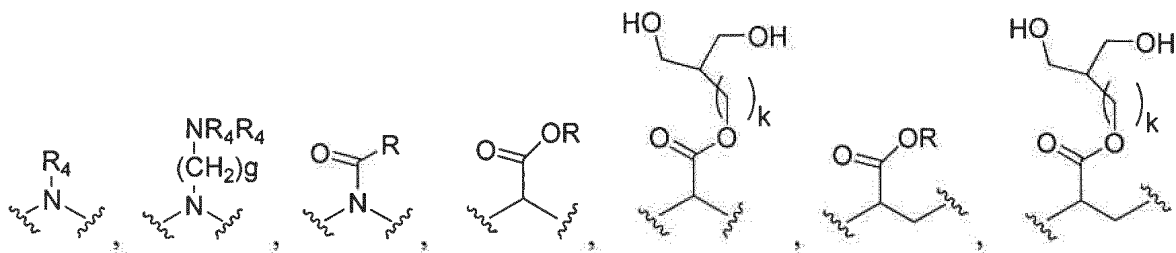


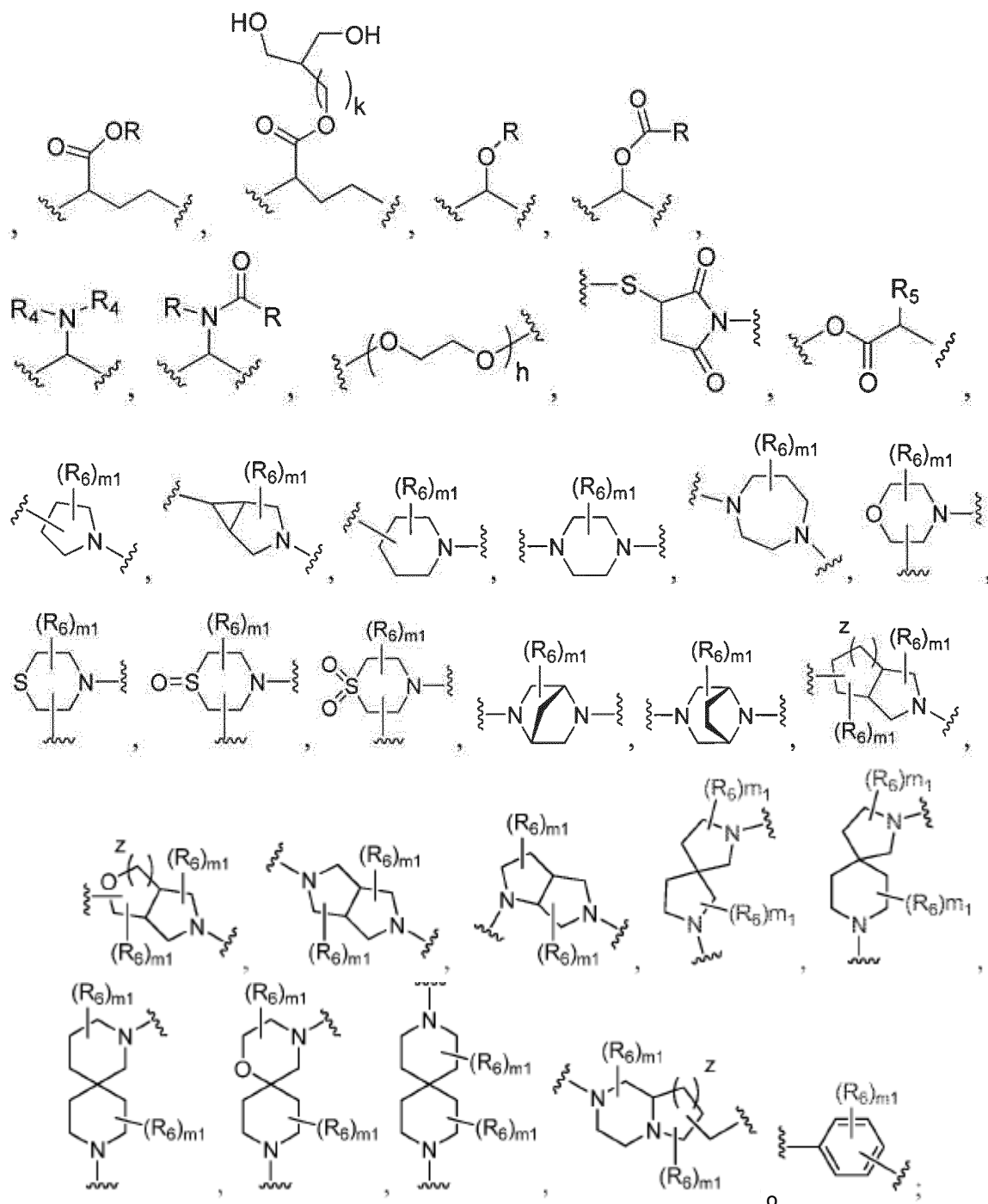
IB



IC

- 5 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables de mismo; en las que
- 10 cada W_1 y W_2 es independientemente nada, O, S, NH o NR o W_1 y W_2 se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina opcionalmente sustituido; cada a, b, c y d es independientemente -H, -D, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)OR o bencilo o dos entre a, b, c y d se pueden tomar juntos, junto con el único carbono al que están unidos, para formar un cicloalquilo o un heterociclo;
- 15 cada n, o, p y q es independientemente 0, 1 o 2; cada L es independientemente nada, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆)-, -(cicloalquilo C₃-C₆)-, un heterociclo, un heteroarilo,





5

10 en las que la representación de L no está limitada direccionalmente ni a izquierda ni a derecha tal como queda representado, sino que el lado izquierdo o el lado derecho de L pueden estar unidos al lado W_1 del compuesto de **Fórmula IA, IB o IC**;

15 cada R_6 es independientemente -H, -D, alquilo C_1-C_4 , halógeno, ciano, oxo, tiooxo, -OH, -C(O)alquilo C_1-C_4 , -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_3 , alquino C_2-C_3 , -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)₂, -NH(C(O)alquilo C_1-C_3), -N(C(O)alquilo C_1-C_3)₂, -SH, -S (alquilo C_1-C_3), -S(O) alquilo C_1-C_3 , -S(O)₂ alquilo C_1-C_3 ;
 20 cada g es independientemente 2, 3 o 4;
 cada h es independientemente 1, 2, 3 o 4;
 cada m es independientemente 0, 1, 2 o 3; si m es más de 1, entonces L puede ser igual o diferente;
 25 cada m_1 es independientemente 0, 1, 2 o 3;
 k es 0, 1, 2 o 3;
 z es 1, 2 o 3;
 cada R_4 es independientemente H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, en donde la unidad metileno del

alquilo C₁-C₆ puede estar sustituida opcionalmente por cualquiera entre O o NR y, en NR₄R₄, ambos R₄ cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

cada R₃ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

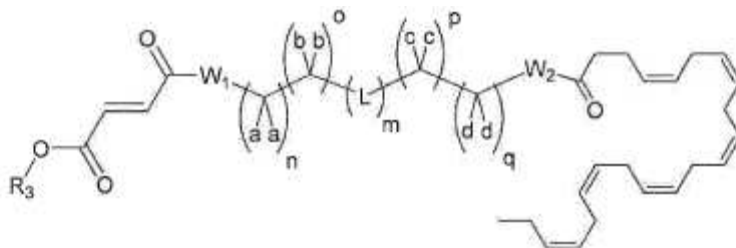
5 cada R₅ es independientemente e, H o alquilo C₁-C₁₀ lineal o ramificado que puede estar sustituido opcionalmente con OH, NH₂, CO₂R, CONH₂, fenilo, C₆H₄OH, imidazol o arginina;

cada e es independientemente H o una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

cada R es independientemente -H, alquilo C₁-C₃ o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH o halógeno.

10

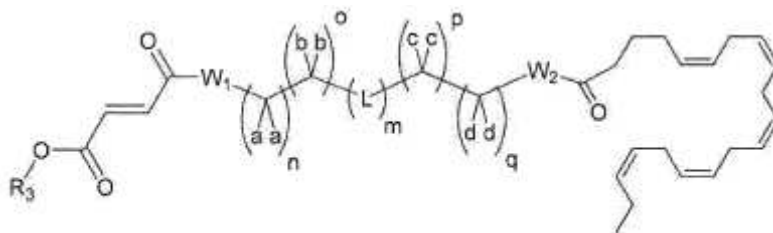
2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de **Fórmula IA**:



IA.

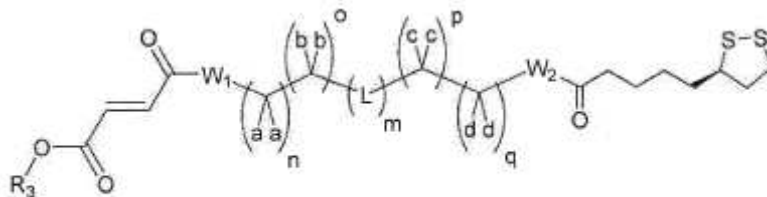
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de **Fórmula IB**:

15



IB.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es de **Fórmula IC**:



IC.

20 5. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que W₁ y W₂ son cada uno NH.

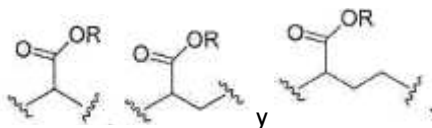
6. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que al menos dos entre n, o, p y q son cada uno 1.

25 7. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que dos entre n, o, p y q son cada uno 1 y los otros dos son cada uno 0.

8. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que m es 0.

9. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que m es 1.

5 10. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4 en el que L se selecciona del grupo que consiste en - O-, -N(R₄)-



10 11. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que R₃ es CH₃.

12. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2, 3 o 4, en el que W₁ y W₂ son cada uno NH, m es 0, n y o son cada uno 1 y p y q son cada uno 0.

15 13. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (I-1),

20 4-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (I-2),

4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (I-3),

ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z, 16Z, 19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido) hexanoico (I-7),

25 ácido (S)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (I-71),

6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-

enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-8),

6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-96),

30 ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido) hexanoico (I-10),

ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (I-72),

2-((4Z,7Z,10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-11),

35 2-((5Z,8Z, 11Z,14Z, 17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-97),

4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z, 13Z, 16Z, 19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (I-24),

40 4-(2-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (I-73),

4-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (I-4),

4-(2-((2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (I-74),

45 ácido (S)-5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z, 19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico (I-80),

ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z, 16Z, 19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido) pentanoico (I-81),

50 5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-82),

2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-83);

ácido (S)-5-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico (I-84),

55 ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-5-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico (I-85),

5-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-86),

60 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-5-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-87),

4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z, 16Z, 19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo (I-

66),

4-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo (I-75),
 ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z, 16Z, 19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-

5 ácido (S)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-
 pentaenamido)hexanoico (I-76),

6-((4Z,7Z,10Z,13Z, 16Z, 19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-

10 2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoato de (S)-
 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-98),

ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z, 16Z, 19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-

ácido (S)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-

15 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-

enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-100),
 6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z, 17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoato de (S)-

20 4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de
 ((E)-etilo (I-68),

4-(2-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo

(I-79),
 4-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-

25 4-(2-((2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de
 (E)-etilo (I-78),

ácido (S)-5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-

enamido)pentanoico (I-88),
 ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)

30 pentanoico (I-89),
 5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-

enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-90),
 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-

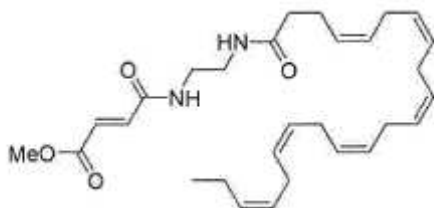
35 ácido (S)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-5-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-

pentaenamido)pentanoico (I-92),
 ácido (S)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-

40 2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-5-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)pentanoato de (S)-
 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-94) y

5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)pentanoato de (S)-
 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-95).

14. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el compuesto es:



45

4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z, 16Z, 19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo
 (I-1).

50 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y
 un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o una composición farmacéutica de la
 reivindicación 15 para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, una inflamación o una
 55 enfermedad inflamatoria.

17. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la
 enfermedad inflamatoria está asociada a un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en diabetes
 de tipo II, resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, arritmia, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria,

hipertrigliceridemia, dislipidemia, retinopatía, neuropatía, edema macular, nefropatía diabética, nefropatía IgA, enfermedad renal crónica (ERC), enfermedades inflamatorias del riñón, incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis.

- 5 18. El compuesto o la composición farmacéutica para su uso acuerdo con la reivindicación 16, en donde la enfermedad inflamatoria es fibrosis quística, asma, esclerodermatitis, psoriasis, artritis, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, ileítis, colitis ulcerosa, síndrome de Barret, enfermedad de Crohn o eczema y la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o enfermedad de Alzheimer.
- 10 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o una composición farmacéutica de la reivindicación 15 para su uso en el tratamiento de distrofia muscular de Duchenne.

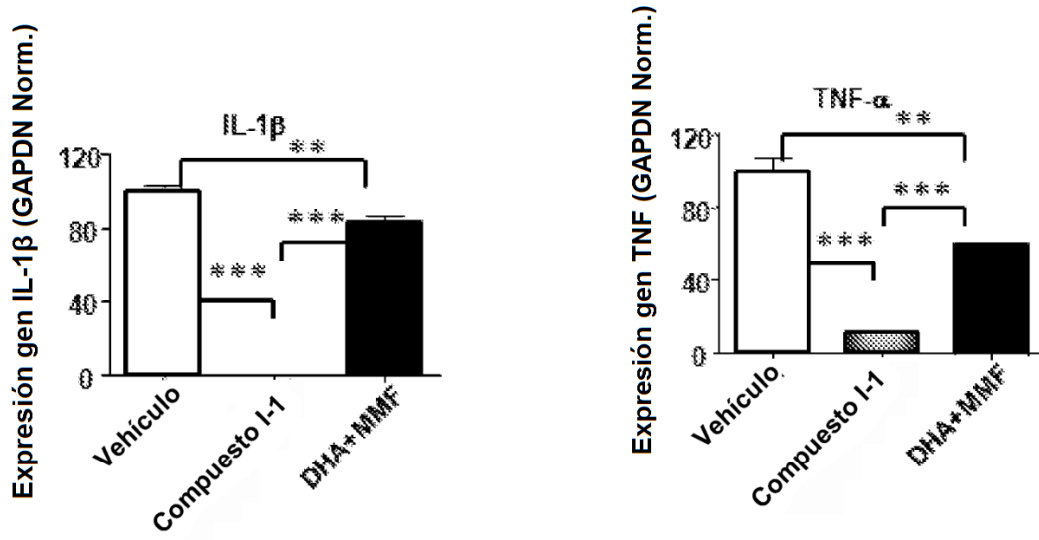


Figura 1

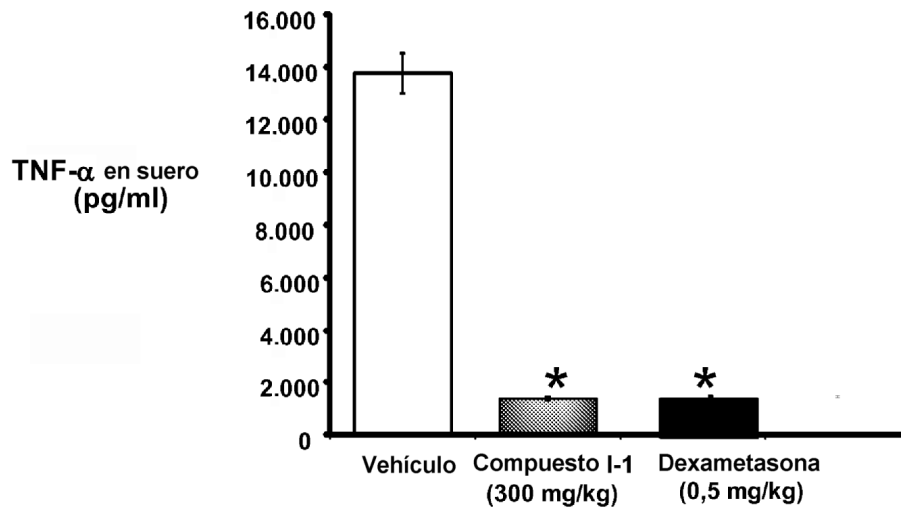


Figura 2

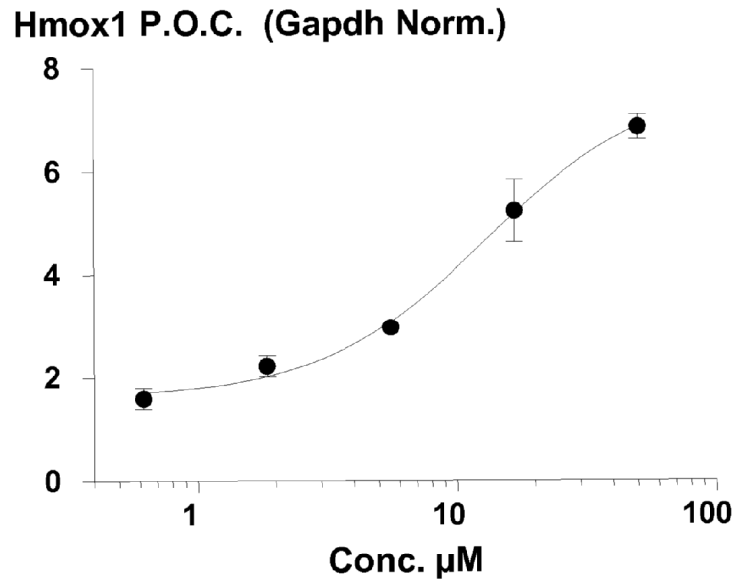


Figura 3

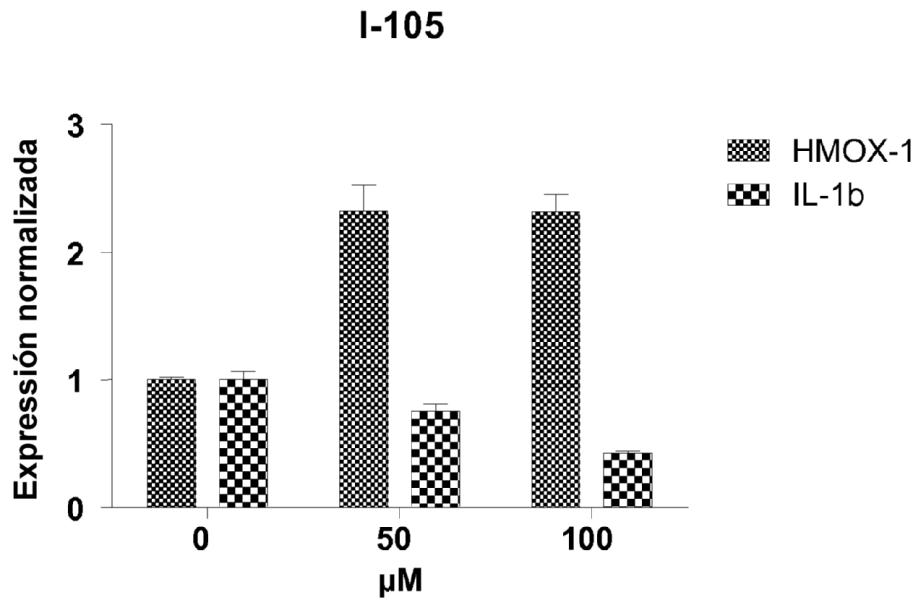


Figura 4