

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-168717-00000-0000

Fecha: 2011-12-07 12:30:35
Tra. 11 PATENTE IYI
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 203

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO Acidos grasos poliinsaturados para el tratamiento
de trastornos relacionados a las áreas de los
trastornos cardiovasculares, metabólicos e inflamatorios

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE Pronova BioPharma NORGE AS.

DOMICILIO NORUEGA.

74. APODERADO Alvaro Correa Ordóñez.

22. BOGOTÁ, D.C., 7 DE DICIEMBRE, 2011.

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-168717- -00000-0000

Fecha: 2011-12-07 12:30:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Trb. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 203

ación

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIAFORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PRNOVA BIOPHARMA NORGE AS

Dirección: P.O. Box 420 N-1327 Lysaker (NO)

Nacionalidad o Domicilio: Noruega

Lugar de Constitución: Noruega

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 5

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: alvaro.correa@bakermckenzie.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366 Usaquén TP 20281

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder).

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: HOVLAND, Ragnar; HOLMEIDE, Anne Kristin; SKJÆRET, Tore; BRÆNDVANG, Morten.

Dirección: P.O. Box 420 N-1327 Lysaker (NO)

Nacionalidad o Domicilio: Noruega

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2010/001251

Fecha 07/05/2010

Publicación Internacional No. WO/2010/128401

Fecha 11/11/2010

⑥

Título (54)

Ácidos grasos poliinsaturados para el tratamiento de trastornos relacionados a las áreas de los trastornos cardiovasculares, metabólicos e inflamatorios

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07C 57/03, A61K 31/19, A61K 31/22, A61P 19/02, A61P 29/00, A61P 3/10, A61P 9/10, C07C 69/587.

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

08.05.2009

(31) Número de Solicitud

61/176,503

⑨

Comprobante de pago No.

Fecha

2

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11

FIGURA CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

2011/018 3.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111726

Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 17:33:43

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105933	16/11/2011	113.995.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-168717- -00000-0000

Fecha: 2011-12-07 12:30:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 203

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 16 de 2011 - 17:34:03

2011/013 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0079902

Bogotá D.C., Agosto 18 de 2011 - 16:59:22

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411692035	17/08/2011	82.279.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-168717-00000-0000

Fecha: 2011-12-07 12:30:35	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 203

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 18 de 2011 - 16:59:47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111622

Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 17:33:43

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105933	16/11/2011	113.695/000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-168717- -00000-0000

Fecha: 2011-12-07 12:30:35
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 203

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 16 de 2011 - 17:34:00

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111727

Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 17:33:43

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105933	16/11/2011	113.695.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-168717- -00000-0000

Fecha: 2011-12-07 12:30:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evg: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 203

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

2011/018

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111850

Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 17:33:43

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	V.R. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105933	16/11/2011	113.695.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LUNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	819.000.00	819.000.00
				\$819.000.00

=====

SON: **OCHOCIENTOS DIECINUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-168717- -00000-0000

Fecha: 2011-12-07 12:30:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 203

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 16 de 2011 - 17:34:07

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 111851

Bogotá D.C., Noviembre 16 de 2011 - 17:33:43

RECIBIDO DE : BAKER & MCKENZIE

NI 900.034.906

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325105933	16/11/2011	113.695.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	819.000.00	819.000.00
				\$819.000.00

SON: **OCHOCIENTOS DIECINUEVE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-168717- -00000-0000

Fecha: 2011-12-07 12:30:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 203

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 16 de 2011 - 17:34:07

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS			
(72) Inventor(es) HOVLAND, Ragnar; HOLMEIDE, Anne Kristin; SKJÆRET, Tore; BRÆENDVANG, Morten.			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/176,503	08/05/2009	US
(85) Fecha inicio fase nacional: 08/12/2011		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 11/11/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 07/05/2010		N° publicación: WO/2010/128401	
No. de solicitud PCT/IB2010/001251			
(54) Título: Ácidos grasos poliinsaturados para el tratamiento de trastornos relacionados a las áreas de los trastornos cardiovasculares , metabólicos e inflamatorios			

 Industria y Comercio		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
		TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
SUPERINTENDENCIA		PATENTE DE INVENCION	PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional :			
(71) Solicitante(s) PRNOVA BIOPHARMA NORGE AS			
(72) Inventor(es) HOVLAND, Ragnar; HOLMEIDE, Anne Kristin; SKJÆRET, Tore; BRÆNDVANG, Morten.			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	61/176,503	08/05/2009	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional:		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 11/11/2010	
Fecha de presentación de la solicitud: 07/05/2010		No. Publicación : WO/2010/128401	
No. de solicitud: PCT/IB2010/001251			
(54) Título:			
Ácidos grasos poliinsaturados para el tratamiento de trastornos relacionados a las áreas de los trastornos cardiovasculares , metabólicos e inflamatorios			
(57) Resumen:			
La presente descripción se refiere a compuestos lipídicos de la fórmula general (I): R ₁ -O-C(R ₂)(R ₃)-X (I) en donde R ₁ es un grupo alquilo de 10 a 22 átomos de carbono, un grupo alquenoilo de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1 a 6 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1 a 6 triples enlaces; R ₂ y R ₃ son los mismos o diferentes y pueden ser elegidos de diferentes sustituyentes; y X es un ácido carboxílico o un derivado del mismo, tal como un éster carboxílico, un anhídrido carboxílico, un fosfolípido, un triglicérido, o una carboxamida; o una sal, solvato, solvato de tal sal o un profármaco, farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente descripción también se refiere a las composiciones farmacéuticas y a las composiciones lipídicas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo a la presente descripción, y a tales compuestos para el uso como medicamentos o para el uso en terapia, en particular para el tratamiento de trastornos relacionados al área de los trastornos cardiovasculares, metabólicos e inflamatorios.			
CONTINUA AL RESPALDO ...			

(21) N° de solicitud:					(51) Int Cl:
22) Fecha de solicitud:					(71) Solicitante(s) PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País		
	61/176,503	08/05/2009	US		
					(72) Inventor(es) HOVLAND, Ragnar; HOLMEIDE, Anne Kristin; SKJÆRET, Tore; BRÆENDVANG, Morten.
					(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(54) Título: Ácidos grasos poliinsaturados para el tratamiento de trastornos relacionados a las áreas de los trastornos cardiovasculares, metabólicos e inflamatorios					

Resumen:

La presente descripción se refiere a compuestos lipídicos de la fórmula general (I): $R_1-O-C(R_2)(R_3)-X$ (I) en donde R_1 es un grupo alquilo de 10 a 22 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1 a 6 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1 a 6 triples enlaces; R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y pueden ser elegidos de diferentes sustituyentes; y X es un ácido carboxílico o un derivado del mismo, tal como un éster carboxílico, un anhídrido carboxílico, un fosfolípido, un triglicérido, o una carboxamida; o una sal, solvato, solvato de tal sal o un profármaco, farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente descripción también se refiere a las composiciones farmacéuticas y a las composiciones lipídicas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo a la presente descripción, y a tales compuestos para el uso como medicamentos o para el uso en terapia, en particular para el tratamiento de trastornos relacionados al área de los trastornos cardiovasculares, metabólicos e inflamatorios.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 November 2010 (11.11.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/128401 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 57/03 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) C07C 69/587 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2010/001251

(22) International Filing Date:

7 May 2010 (07.05.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/176,503 8 May 2009 (08.05.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS [NO/NO];
P.O. Box 420, N-1327 Lysaker (NO).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HOVLAND, Ragnar [NO/NO]; Blomsterveien 4 F, N-1450 Nesoddtangen (NO). HOLMEIDE, Anne Kristin [NO/NO]; Orionveien 12, N-0489 Oslo (NO). SKJÆRET, Tore [NO/NO]; Roseveien 4 A, N-0585 Oslo (NO). BRÆNDVANG, Morten [NO/NO]; Beiteveien 28, N-3225 Sandefjord (NO).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every

kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: POLYUNSATURATED FATTY ACIDS FOR THE TREATMENT OF DISEASES RELATED TO CARDIOVASCULAR, METABOLIC AND INFLAMMATORY DISEASE AREAS

(57) Abstract: The present disclosure relates to lipid compounds of the general formula (I): R₁-O-C(R₂)(R₃)-X (I) wherein R₁ is a C₁₀-C₂₂ alkyl group, a C₁₀-C₂₂ alkenyl group having 1-6 double bonds, or a C₁₀-C₂₂ alkynyl group having 1-6 triple bonds; R₂ and R₃ are the same or different and may be chosen from different substituents; and X is a carboxylic acid or a derivative thereof, such as a carboxylic ester, a carboxylic anhydride, a phospholipid, triglyceride, or a carboxamide; or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such salt or a prodng thereof. The present disclosure also relates to pharmaceutical compositions and lipid compositions comprising at least one compound according to the present disclosure, and to such compounds for use as medicaments or for use in therapy, in particular for the treatment of diseases related to the cardiovascular, metabolic, and inflammatory disease area.

WO 2010/128401 A1

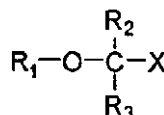
Polyunsaturated fatty acids for the treatment of diseases related to cardiovascular, metabolic and inflammatory disease areas

Priority

[0001] This application claims the benefit of priority of U.S. Provisional Patent Application No. 61/176,503, filed May 8, 2009, the contents of which is incorporated herein by reference.

Technical field

[0002] The present disclosure relates to lipid compounds of the general formula (I):



(I)

wherein

- R_1 is a C_{10} - C_{22} alkyl group, a C_{10} - C_{22} alkenyl group having 1-6 double bonds, or a C_{10} - C_{22} alkynyl group having 1-6 triple bonds;
- R_2 and R_3 are the same or different and may be chosen from a hydrogen atom, a hydroxy group, an alkyl group, a halogen atom, an alkoxy group, an acyloxy group, an acyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, an aryl group, an alkylthio group, an alkoxycarbonyl group, a carboxy group, an alkylsulfinyl group, an alkylsulfonyl group, an amino group, and an alkylamino group, with the proviso that R_2 and R_3 cannot both be a hydrogen atom; or
- R_2 and R_3 together form a cycloalkyl group, such as cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, or cyclohexane;
- X is a carboxylic acid or a derivative thereof, such as, a carboxylic ester, a carboxylic anhydride, carboxamide, phospholipid, monoglyceride, diglyceride, or triglyceride;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such salt or a prodrug thereof.

[0003] In embodiments where R_2 and R_3 are different, the compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be understood that the invention encompasses all optical isomers of the compounds of formula (I) and mixtures thereof.

[0004] The present disclosure also relates to pharmaceutical compositions and lipid compositions comprising at least one compound of formula (I). In addition, the present disclosure includes compounds of formula (I) for use as medicaments or for use in therapy, such as for the treatment of diseases related to the cardiovascular, metabolic, and inflammatory disease areas.

Background

[0005] Dietary polyunsaturated fatty acids (PUFAs) have effects on diverse physiological processes impacting normal health and chronic diseases, such as the regulation of plasma lipid levels, cardiovascular and immune functions, insulin action, neuronal development and visual function.

[0006] Due to their limited stability in vivo and their lack of biological specificity, PUFAs have not achieved widespread use as therapeutic agents. Chemical modifications of the n-3 polyunsaturated fatty acids have been performed by several research groups in order to change or increase their effects.

[0007] For example, the hypolipidemic effects of (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoic acid (DHA) was potentiated by introducing a substituent in the α - position of (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-ethyl docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoate (DHA EE). (WO 2006/117664) It is reported that obese, high fat-fed mice treated with alpha-substituted DHA derivatives prevented and reversed obesity and

glucose intolerance. (Rossmeisl, M., et al., Obesity (Silver Spring) 2009 Jan 15.)

[0008] Several research groups have prepared unsaturated fatty acids with oxygen incorporated in the β -position (Flock, S. et al., Acta Chemica Scandinavica, (1999) 53: 436 and Pitt, MJ, et al., Synthesis, (1997) 1240-42).

[0009] A novel group of fatty acid derivatives combining an oxygen atom in β -position with a α -substituents represented by the general formula (I) has been developed. These novel fatty acids reduce lipid levels in a dyslipidemic mice model to a greater extent than naturally occurring polyunsaturated fatty acids.

Description of the Figures

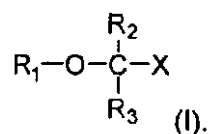
[0010] Figure 1: Cholesterol and triglyceride levels in APOE*3Leiden mice after administration of one embodiment of the present disclosure and Omacor™.

[0011] Figure 2: Cholesterol and triglyceride levels in APOE*3Leiden.CETP mice after administration of one embodiment of the present disclosure and fenofibrate.

[0012] Figure 3: HDL levels in APOE*3Leiden.CETP mice after administration of one embodiment of the present disclosure and fenofibrate.

Summary

[0013] One object of the present disclosure is to provide lipid compounds having improved biological activity compared to naturally occurring polyunsaturated fatty acids. This object may be achieved by a lipid compound of formula (I)



[0014] For example, the present disclosure relates to compounds of formula (I), wherein:

- R_1 is a C_{10} - C_{22} alkyl group, a C_{10} - C_{22} alkenyl group having 1-6 double bonds, or a C_{10} - C_{22} alkynyl group having 1-6 triple bonds;
- R_2 and R_3 are the same or different and may be chosen from a hydrogen atom, a hydroxy group, an alkyl group, a halogen atom, an alkoxy group, an acyloxy group, an acyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, an aryl group, an alkylthio group, an alkoxycarbonyl group, a carboxy group, an alkylsulfinyl group, an alkylsulfonyl group, an amino group, and an alkylamino group, with the proviso that R_2 and R_3 cannot both be a hydrogen atom; or
- R_2 and R_3 together can form a cycloalkyl group, such as cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane, or cyclohexane;
- X is a carboxylic acid or a derivative thereof, such as, a carboxylic ester, a carboxylic anhydride, a carboxamide, a phospholipid, or a triglyceride;

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such salt or a prodrug thereof.

[0015] In at least one embodiment, the alkyl group may be chosen from methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, and n-hexyl. The alkenyl group may be chosen from allyl, 2-butenyl, and 3-hexenyl. The alkynyl group may be chosen from propargyl, 2-butyne, and 3-hexynyl. The halogen atom may be chosen from fluorine, chlorine, bromine, and iodine. The alkoxy group may be chosen from methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, sec-butoxy, phenoxy, benzyloxy, OCH_2CF_3 , and $OCH_2CH_2OCH_3$. The acyloxy group may be chosen from acetoxyl, propionoxyl, and butyroxyl. The aryl group is a phenyl group. The alkylthio group may be chosen from methylthio, ethylthio, isopropylthio, and phenylthio. The alkoxycarbonyl group may be chosen from methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, and butoxycarbonyl. The alkylsulfinyl group may be chosen from methanesulfinyl,

ethanesulfinyl, and isopropanesulfinyl. The alkylsulfonyl group may be chosen from methanesulfonyl, ethanesulfonyl, and isopropanesulfonyl. The alkylamino group may be chosen from methylamino, dimethylamino, ethylamino, and diethylamino. The carboxylate group may be chosen from ethyl carboxylate, methyl carboxylate, n-propyl carboxylate, isopropyl carboxylate, n-butyl carboxylate, sec-butyl carboxylate, and n-hexyl carboxylate. The carboxamide group may be chosen from carboxamides, such as N-methyl carboxamide, N,N-dimethyl carboxamide, N-ethyl carboxamide and N,N-diethyl carboxamide.

[0016] In at least one embodiment of the invention, one of the substituents R_2 and R_3 of the compound of formula (I) is hydrogen and the other one is chosen from a hydroxy group, an alkyl group, a halogen atom, an alkoxy group, an acyloxy group, an acyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, an aryl group, an alkylthio group, an alkoxycarbonyl group, a carboxy group, an alkylsulfinyl group, an alkylsulfonyl group, an amino group, and an alkylamino group.

[0017] In another embodiment of the invention, the substituents R_2 and R_3 of the compound of formula (I) are the same or different and may be chosen from a hydroxy group, an alkyl group, a halogen atom, an alkoxy group, an acyloxy group, an acyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, an aryl group, an alkylthio group, an alkoxycarbonyl group, a carboxy group, an alkylsulfinyl group, an alkylsulfonyl group, an amino group. For example, R_2 and R_3 may be chosen from methyl, ethyl, n-propyl, or isopropyl.

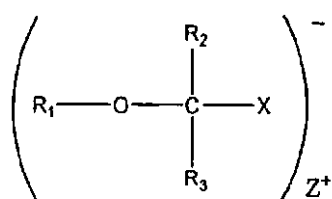
[0018] When derived or prepared from a polyunsaturated fatty acid, R_1 is typically a C_{10} - C_{22} alkenyl group with 3-6 double bonds, e.g. 3-6 methylene interrupted double bonds in Z configuration. For example, R_1 may be chosen from:

- a C_{15} alkenyl with 4 methylene interrupted double bonds in Z-configuration,

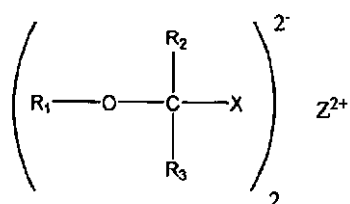
- a C₁₈ alkenyl with 3-5 double bonds, e.g. a C₁₈ alkenyl with 5 methylene interrupted double bonds in Z configuration,
- a C₂₀ alkenyl with 5 methylene interrupted double bonds in Z-configuration, or
- a C₂₂ alkenyl with 6 methylene interrupted double bonds in Z-configuration.

[0019] Furthermore, R₁ may be a C₁₀-C₂₂ alkynyl group, e.g. a C₁₆-C₂₂ alkynyl with 1-6 triple bonds.

[0020] The present disclosure also relates to salts of the compound of formula (I). Such salts may be represented by

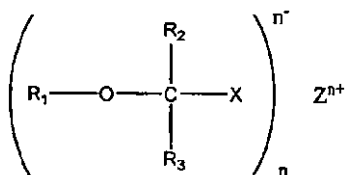


wherein X is COO⁻, and Z⁺ may be NH₄⁺, a metal ion such as Li⁺, Na⁺, or K⁺, a protonated primary amine such as *tert*-butyl ammonium, (3s,5s,7s)-adamantan-1-ammonium, 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propan-2-ammonium or a protonated aminopyridine (e.g., pyridine-2-ammonium), a protonated secondary amine such as diethylammonium, 2,3,4,5,6-pentahydroxy-N-methylhexan-1-ammonium, N-ethylnaphthalen-1-ammonium, a protonated tertiary amine such as 4-methylmorpholin-4-ium, a protonated guanidine such as amino((4-amino-4-carboxybutyl)amino)methaniminium or a protonated heterocycle such as 1H-imidazol-3-ium, or by

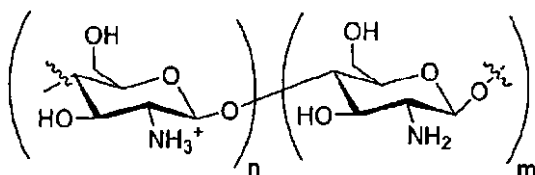


wherein $X = \text{COO}^-$, and Z^{2+} may be Mg^{2+} or Ca^{2+} , or a diprotonated diamine such as ethane-1,2-diammonium or piperazine-1,4-dium.

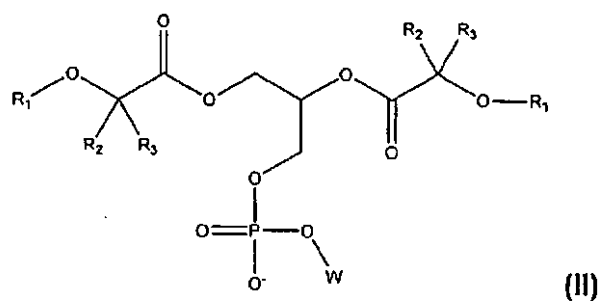
Another representative salt is



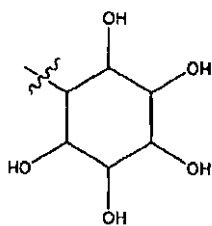
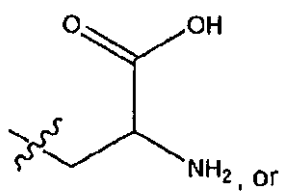
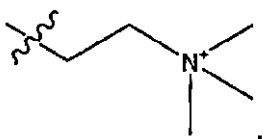
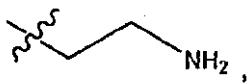
wherein X is COO^- , and Z^{n+} is protonated Chitosan:



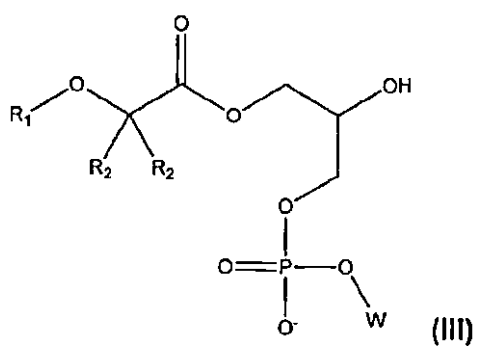
[0021] Furthermore, the present disclosure relates to compounds of formula (I), wherein X is a carboxylic acid in the form of a phospholipid. Such compounds may be represented by the following formulas (II-IV),



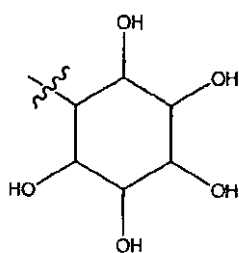
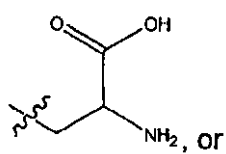
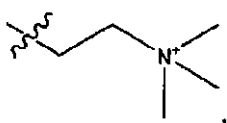
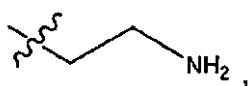
wherein W is:



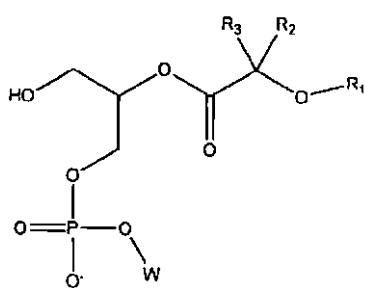
and



wherein W is:

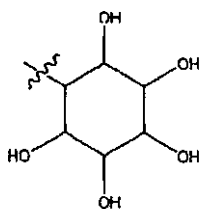
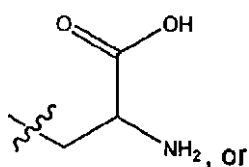
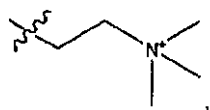
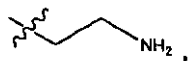


and

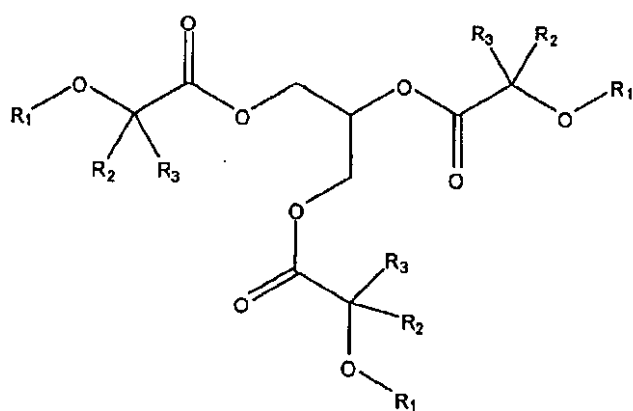


(IV)

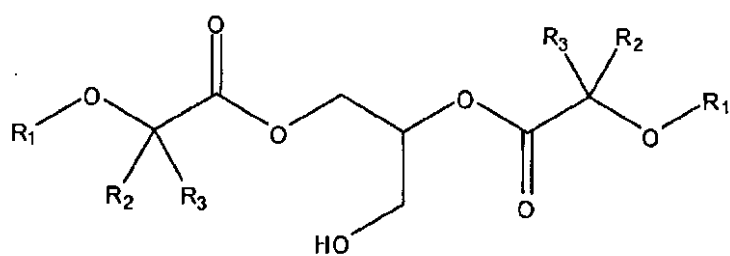
wherein W is:



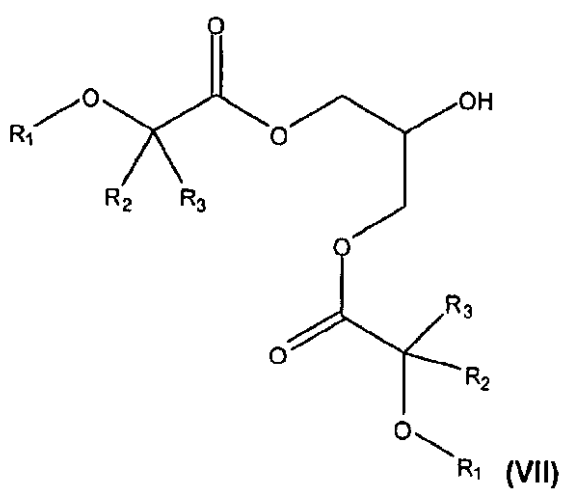
[0022] Compounds of formula (I), wherein X is a carboxylic acid in the form of a triglyceride, a 1,2-diglyceride, a 1,3 diglyceride, a 1-monoglyceride and a 2-monoglyceride, are also included within the present disclosure. These are hereinafter represented by the formulas (V), (VI), (VII), (VIII) and (IX), respectively.



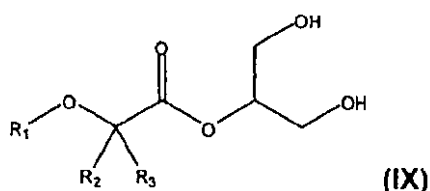
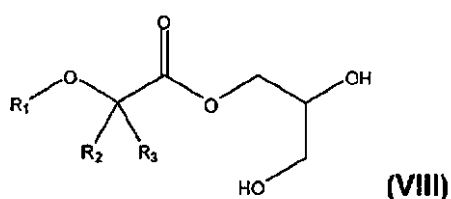
(V)



(VI)



(VII)



[0023] The compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be understood that the invention encompasses all optical isomers of the compounds of formula (I) and mixtures thereof. Hence, compounds of formula (I) that exist as diastereomers, racemates, and enantiomers are included within the scope of the present disclosure.

[0024] The present disclosure also relates to at least one lipid compound according of formula (I) for use as a medicament.

[0025] In a further embodiment, the present disclosure provides a food supplement, a food additive, or a nutraceutical preparation comprising a lipid compound of formula (I).

[0026] Such a food supplement may be produced for administration through any route of administration. For example, the food supplement may be administered as a liquid nutritional or as a beverage.

[0027] The food supplement may be in the form of a capsule, e.g. a gelatin capsule, and the capsule may be flavoured.

[0028] In still a further embodiment, the present disclosure provides a pharmaceutical composition comprising at least one compound of formula

(I), optionally together with one or more pharmaceutically acceptable carriers or excipients.

[0029] The novel lipid compounds and compositions of the disclosure may be formulated in conventional oral administration forms, e.g. tablets, coated tablets, capsules, powders, granulates, solutions, dispersions, suspensions, syrups, emulsions, and sprays, using conventional excipients, e.g. solvents, diluents, binders, sweeteners, aromas, pH modifiers, viscosity modifiers, antioxidants, corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, ethanol, glycerol, sorbitol, polyethylene glycol, propylene glycol, cetylstearyl alcohol, carboxymethylcellulose, or fatty substances, such as hard fat or suitable mixtures thereof. Conventional formulation techniques, well known in the art, may be used to formulate the lipid compounds according to the present disclosure.

[0030] The compositions may be administered by conventional administration routes, for example, orally. The use of orally administrable compositions, e.g. tablets, coated tablets, capsules, or syrups are included within the scope of this disclosure. For example, in some embodiments, the composition may be in the form of a gelatin capsule, a tablet, or a sachet.

[0031] A suitable daily dosage of the at least one compound according to formula (I) may range from about 1 mg to about 3 g. For example, in some embodiments, the daily dose ranges from about 1 mg to about 10 g, from about 50 mg to about 1 g, from about 10 mg to about 2 g, from about 50 mg to about 500 mg, from about 50 mg to about 200 mg, from about 100 mg to about 1 g, from about 100 mg to about 500 mg, or from about 100 mg to about 250 mg.

[0032] The pharmaceutical composition according to the present disclosure may be used as a medicament.

[0033] The present disclosure also relates to lipid compositions comprising at least one lipid compound according to formula (I). Suitably, the

lipid composition may comprise at least 60% by weight, or at least 80% by weight of the at least one compound of formula (I).

[0034] The lipid composition may further comprise a pharmaceutically acceptable antioxidant, e.g. tocopherol or 3-BHA.

[0035] Further, the present disclosure relates to a lipid composition for use as a medicament.

[0036] Additionally, the present disclosure relates to the use of a lipid compound according to formula (I) for use in:

- activation or modulation of at least one of the human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) isoforms α , γ or δ , wherein said compound e.g. is a pan-agonist or modulator,
- the prevention or treatment of an inflammatory condition,
- the prevention or treatment of rheumatoid arthritis,
- the prevention or treatment of inflammatory bowel disease,
- the prevention or treatment of metabolic syndrome,
- the prevention and/or treatment of a dyslipidemic condition, e.g. hypertriglyceridemia (HTG),
- the prevention and/or treatment of elevated triglyceride levels, LDL cholesterol levels, and/or VLDL cholesterol levels,
- the treatment and/or the prevention of obesity or an overweight condition,
- the reduction of body weight and/or for preventing body weight gain,
- the treatment and/or the prevention of a fatty liver disease, e.g. non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD),
- the treatment and/or the prevention of an inflammatory disease or condition,
- the treatment and/or the prevention of atherosclerosis,
- the treatment and/or the prevention of peripheral insulin resistance and/or a diabetic condition,
- the treatment and/or prevention of type 2 diabetes, or

- the reduction of plasma insulin, blood glucose and/or serum triglycerides.

[0037] The present disclosure also relates to lipid compounds according to formula (I) for the treatment of the above mentioned conditions, and to methods for the treatment and/or prevention of the conditions listed above, comprising administering to a mammal in need thereof a pharmaceutically effective amount of a compound according to formula (I).

[0038] In addition, the present disclosure encompasses methods for manufacturing lipid compounds of formula (I). The raw material may e.g. originate from a vegetable, a microbial and/or an animal source, such as a marine fish oil. In at least one embodiment marine oil or a krill oil is used.

Detailed description

[0039] The present inventors have found that compounds of formula (I) have remarkably good pharmaceutical activity.

[0040] As used herein, the term "lipid compound" relates to fatty acid analogues derived from e.g. saturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids and lipids comprising 1-6 triple bonds. It is to be understood that derived from includes preparation of the compounds of formula (I) from fatty acids, such as saturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids and lipids comprising 1-6 triple bonds. Such fatty acids may occur naturally or be synthetic.

[0041] A "pharmaceutically effective amount" relates to an amount that will lead to the desired pharmacological and/or therapeutic effects, i.e. an amount of the disclosed product which is effective to achieve its intended purpose. While individual patient needs may vary, determination of optimal ranges for effective amounts of the disclosed product is within the skill of the art. Generally, the dosage regimen for treating a condition with the disclosed product of this invention is selected in accordance with a variety of factors, including the type, age, weight, sex, diet and medical condition of the patient.

[0042] By "a pharmaceutical composition" is meant a lipid compound according to the present disclosure in any form suitable to be used for a medical purpose.

[0043] "Treatment" includes any therapeutic application that can benefit a human or non-human mammal. Both human and veterinary treatments are within the scope of the present disclosure. Treatment may be in respect of an existing condition or it may be prophylactic, for example, preventative.

[0044] Fatty acids are straight chain hydrocarbons possessing a carboxyl (COOH) group at one end (α) and (usually) a methyl group at the other (ω) end. In chemistry, the numbering of the carbon atoms starts from the α end.



[0045] The α carbon refers to the first carbon after the carbon that attaches to the functional group, and the second carbon is the β carbon.

As used herein, the expression "methylene interrupted double bonds" relates to the case when a methylene group ($-\text{CH}_2-$) is located between two double bonds in a carbon chain of a lipid compound.

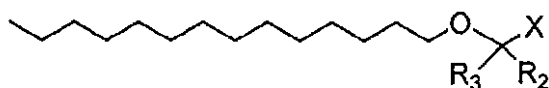
[0046] More particularly, the inventors have surprisingly found that the following lipid compound categories A-D are particularly preferable.

Category A

- derived from saturated fatty acids
- R_1 is a C_{10} - C_{22} alkyl

Example i:

$\text{R}_1 = \text{C}_{14}$

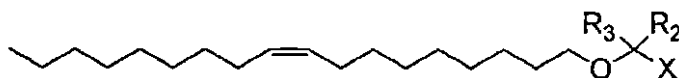


Category B

- derived from monounsaturated fatty acids
- R_1 is a C_{10} - C_{22} alkenyl having 1 double bond

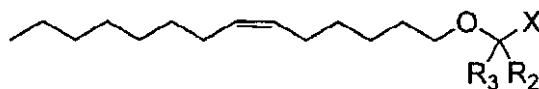
Example ii:

$R_1 = C_{18}$



Example iii:

$R_1 = C_{14}$

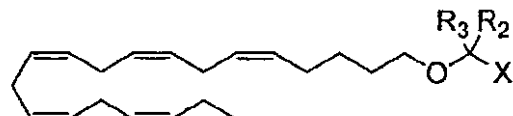


Category C:

- derived from polyunsaturated fatty acids
- R_1 is a C_{20} alkenyl having 5 double bonds

Example iv:

$R_1 = C_{20}$ with 5 methylene interrupted double bonds in Z-configuration



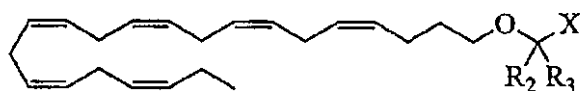
Category D:

- derived from polyunsaturated fatty acids

- R_1 is a C_{22} alkenyl having 6 double bonds

Example v:

$R_1 = C_{22}$ with 6 methylene interrupted double bonds in Z-configuration

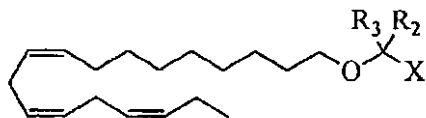


Category E:

- derived from polyunsaturated fatty acids
- R_1 is a C_{18} alkenyl having 3 double bonds

Example vi:

$R_1 = C_{18}$ with 3 methylene interrupted double bonds in Z-configuration

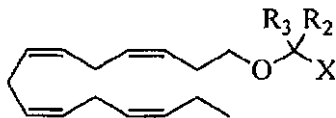


Category F:

- derived from polyunsaturated fatty acids
- R_1 is a C_{15} alkenyl having 4 double bonds

Example vii:

$R_1 = C_{15}$ with 4 methylene interrupted double bonds in Z-configuration

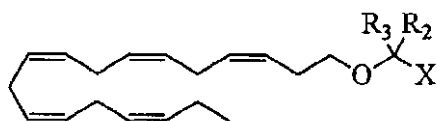


Category G:

- derived from polyunsaturated fatty acids
- R_1 is a C_{18} alkenyl having 5 double bonds

Example viii:

$R_1 = C_{18}$ with 5 methylene interrupted double bonds in Z-configuration

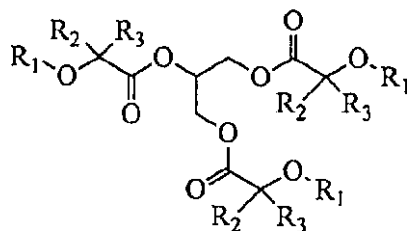


Category H:

- X is a carboxylic acid in the form of a triglyceride, diglyceride, monoglyceride or phospholipid

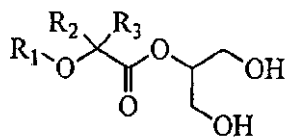
Example ix:

X = a carboxylic acid in the form of a triglyceride



Example x:

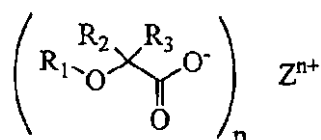
X = a carboxylic acid in the form of a 2-monoglyceride



Category I

- X is a carboxylate salt

Example xi:



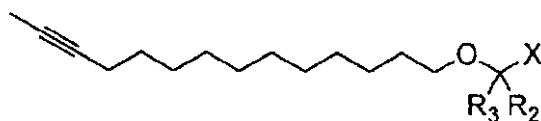
- $n = 1$ or 2

Category J

- derived from lipids comprising 1-6 triple bonds
- R_1 is a C_{10} - C_{22} alkynyl

Example xii:

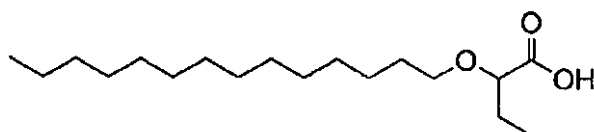
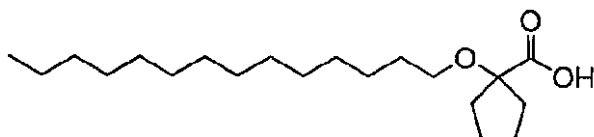
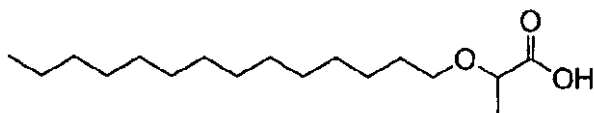
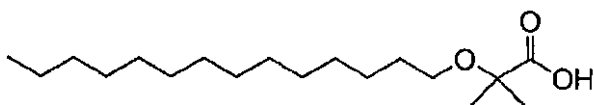
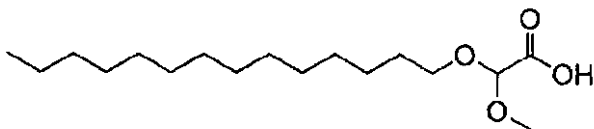
$R_1 = C_{14}$ with 1 triple bond



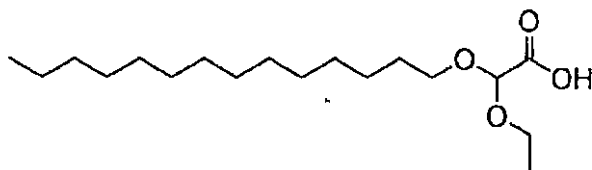
[0047] The compounds of categories A-J above, where R_2 and R_3 are different, are capable of existing in stereoisomeric forms, i.e. all optical isomers of the compounds and mixtures thereof are encompassed. Hence, the said compounds may be present as diastereomers, racemates, and enantiomers.

[0048] Specific examples of preferred lipid compounds according to the present disclosure include:

Category A:


2-(Tetradecyloxy)butanoic acid (1)
 $R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$

2-ethyl-2-(tetradecyloxy)butanoic acid (2)
 $R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = R_3 = \text{ethyl}$ and $X = COOH$

2-(tetradecyloxy)propanoic acid (3)
 $R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = \text{methyl}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$

2-methyl-2-(tetradecyloxy)propanoic acid (4)
 $R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = R_3 = \text{methyl}$ and $X = COOH$

2-methoxy-2-(tetradecyloxy)acetic acid (5)

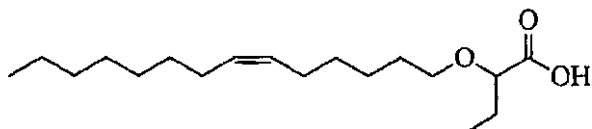
$R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = \text{methoxy}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



2-ethoxy-2-(tetradecyloxy)acetic acid (6)

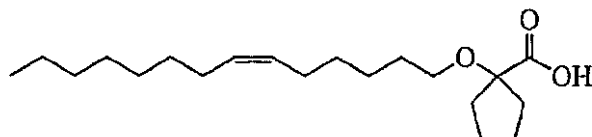
$R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = \text{ethoxy}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$

Category B:



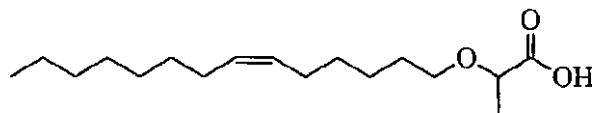
(Z)-2-(tetradec-6-en-1-yloxy)butanoic acid (7)

$R_1 = C_{14}H_{27}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



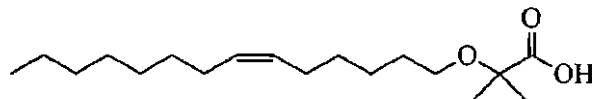
(Z)-2-ethyl-2-(tetradec-6-en-1-yloxy)butanoic acid (8)

$R_1 = C_{14}H_{27}$, $R_2 = R_3 = \text{ethyl}$ and $X = COOH$



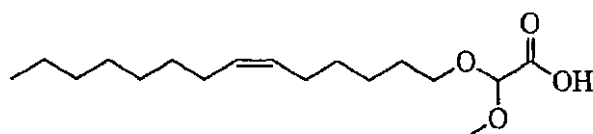
(Z)-2-(tetradec-6-en-1-yloxy)propanoic acid (9)

$R_1 = C_{14}H_{27}$, $R_2 = \text{methyl}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



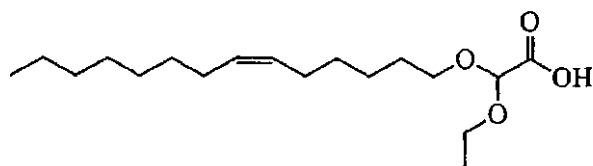
(Z)-2-methyl-2-(tetradec-6-en-1-yloxy)propanoic acid (10)

$R_1 = C_{14}H_{27}$, $R_2 = R_3 = \text{methyl}$ and $X = \text{COOH}$



(Z)-2-methoxy-2-(tetradec-6-en-1-yloxy)acetic acid (11)

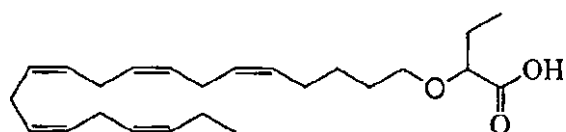
$R_1 = C_{14}H_{27}$, $R_2 = \text{methoxy}$, $R_3 = \text{H}$ and $X = \text{COOH}$



(Z)-2-ethoxy-2-(tetradec-6-en-1-yloxy)acetic acid (12)

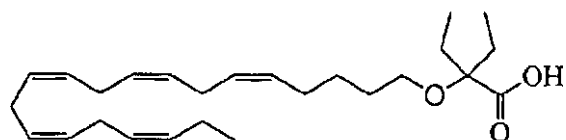
$R_1 = C_{14}H_{27}$, $R_2 = \text{ethoxy}$, $R_3 = \text{H}$ and $X = \text{COOH}$

Category C:



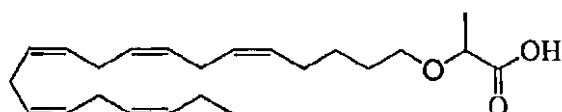
2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoic acid (13)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = \text{H}$ and $X = \text{COOH}$



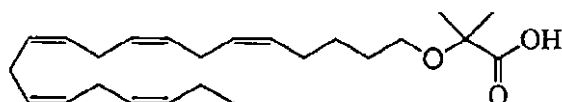
2-ethyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoic acid (14)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = R_3 = \text{ethyl}$ and $X = \text{COOH}$



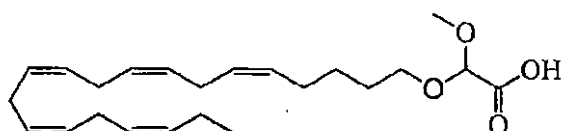
2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)propanoic acid
(15)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{methyl}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



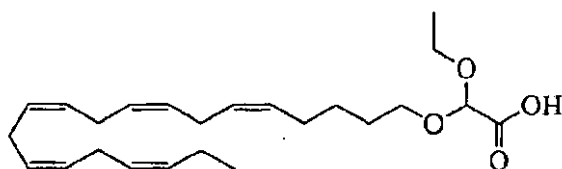
2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)-2-methylpropanoic acid (16)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = R_3 = \text{methyl}$ and $X = COOH$



2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)-2-methoxyacetic acid (17)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{methoxy}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



2-ethoxy-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)acetic acid (18)

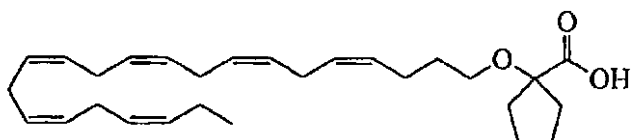
$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{ethoxy}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$

Category D:



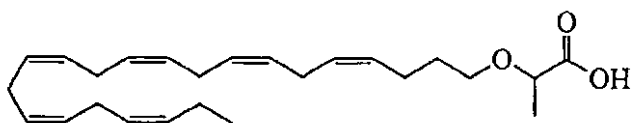
2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-yloxy)butanoic acid (19)

$R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



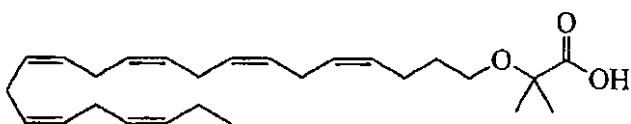
2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-yloxy)-2-ethylbutanoic acid (20)

$R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = R_3 = \text{ethyl}$ and $X = COOH$



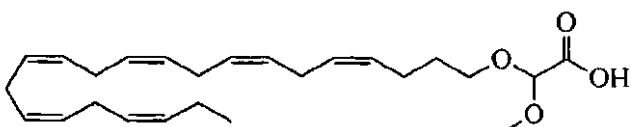
2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-yloxy)propanoic acid (21)

$R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = \text{methyl}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



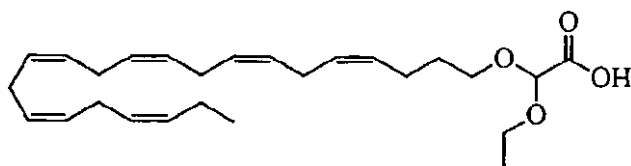
2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-yloxy)-2-methylpropanoic acid (22)

$R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = R_3 = \text{methyl}$ and $X = COOH$



2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-yloxy)-2-methoxyacetic acid (23)

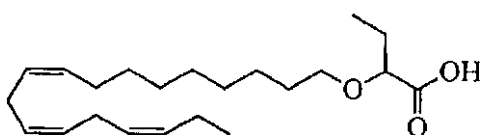
$R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = \text{methoxy}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-yloxy)-2-ethoxyacetic acid (24)

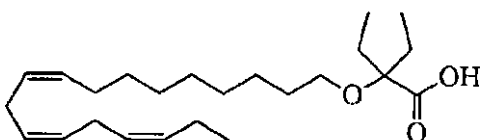
$R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = \text{ethoxy}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$

Category E:



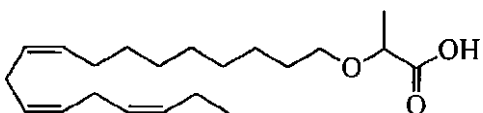
2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-yloxy)butanoic acid (25)

$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



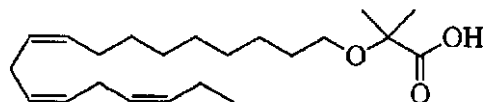
2-ethyl-2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-yloxy)butanoic acid (26)

$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = R_3 = \text{ethyl}$ and $X = COOH$

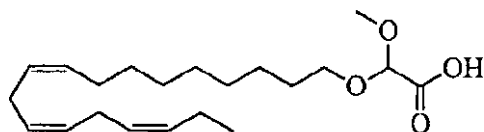


2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-yloxy)propanoic acid (27)

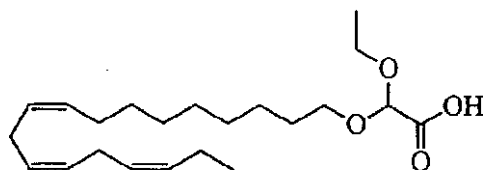
$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{methyl}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



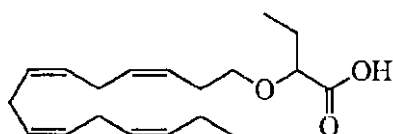
2-methyl-2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-yloxy)propanoic acid (28)

 $R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = R_3 = \text{methyl}$ and $X = \text{COOH}$ 

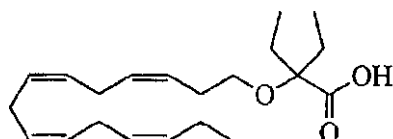
2-methoxy-2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-yloxy)acetic acid (29)

 $R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{methoxy}$, $R_3 = \text{H}$ and $X = \text{COOH}$ 

2-ethoxy-2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-yloxy)acetic acid (30)

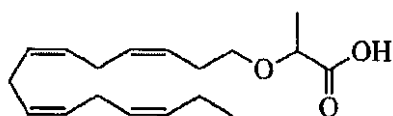
 $R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{ethoxy}$, $R_3 = \text{H}$ and $X = \text{COOH}$ **Category F:**

2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-yloxy)butanoic acid (31)

 $R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = \text{H}$ and $X = \text{COOH}$ 

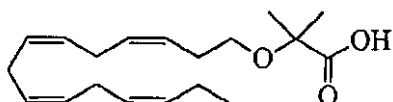
2-ethyl-2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-yloxy)butanoic acid
(32)

$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = R_3 = \text{ethyl}$ and $X = \text{COOH}$



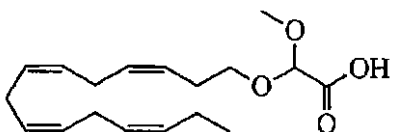
2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-yloxy)propanoic acid (33)

$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = \text{methyl}$, $R_3 = \text{H}$ and $X = \text{COOH}$



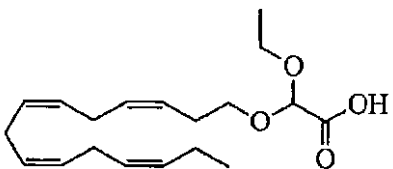
2-methyl-2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-yloxy)propanoic
acid (34)

$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = R_3 = \text{methyl}$ and $X = \text{COOH}$



2-methoxy-2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-yloxy)acetic acid
(35)

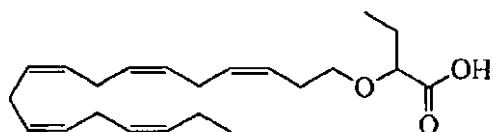
$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = \text{methoxy}$, $R_3 = \text{H}$ and $X = \text{COOH}$



2-ethoxy-2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-yloxy)acetic acid
(36)

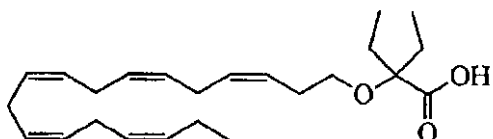
$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = \text{ethoxy}$, $R_3 = \text{H}$ and $X = \text{COOH}$

Category G:



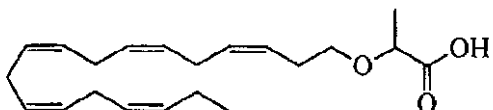
2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-yloxy)butanoic acid
(37)

$R_1 = C_{18}H_{27}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



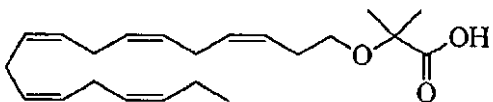
2-ethyl-2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-yloxy)butanoic acid (38)

$R_1 = C_{18}H_{27}$, $R_2 = R_3 = \text{ethyl}$ and $X = COOH$



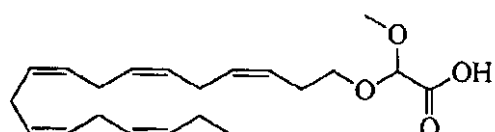
2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-yloxy)propanoic acid
(39)

$R_1 = C_{18}H_{27}$, $R_2 = \text{methyl}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



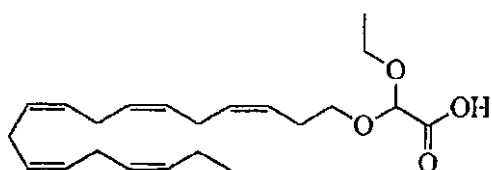
2-methyl-2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-yloxy)propanoic acid (40)

$R_1 = C_{18}H_{27}$, $R_2 = R_3 = \text{methyl}$ and $X = COOH$



2-methoxy-2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-yloxy)acetic acid (41)

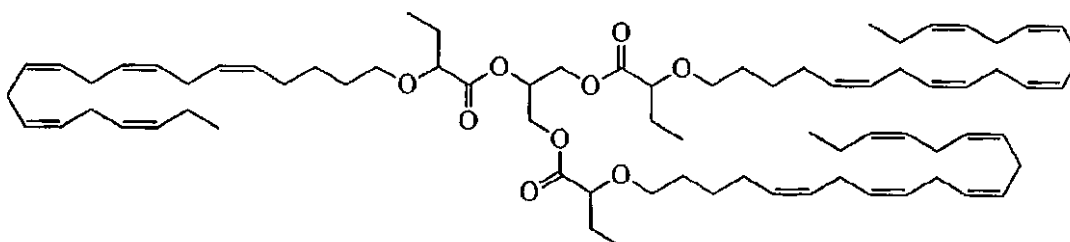
$R_1 = C_{18}H_{27}$, $R_2 = \text{methoxy}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



2-ethoxy-2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-yloxy)acetic acid (42)

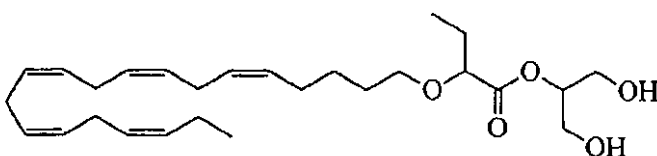
$R_1 = C_{18}H_{27}$, $R_2 = \text{ethoxy}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$

Category H:



propane-1,2,3-triyl tris(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate) (43)

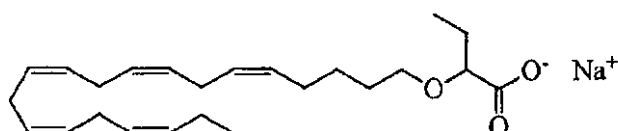
$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$ and $X = \text{a carboxylic acid in the form of a triglyceride}$



1,3-dihydroxypropan-2-yl 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate (44)

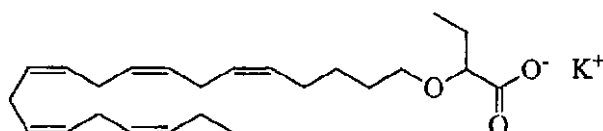
$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$ and $X = \text{a carboxylic acid in the form of a 2-monoglyceride}$

Category I:



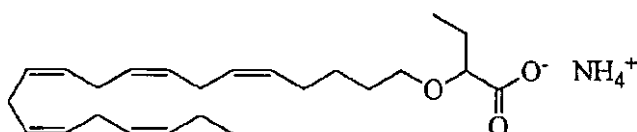
sodium 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate (45)

$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ and Z^+ is Na^+ .



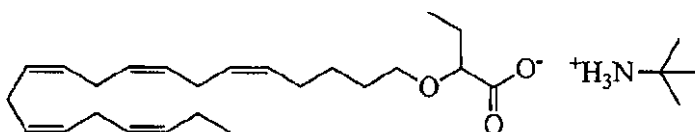
potassium 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate (46).

$R_1 = C_{19}H_{31}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ and Z^+ is K^+ .



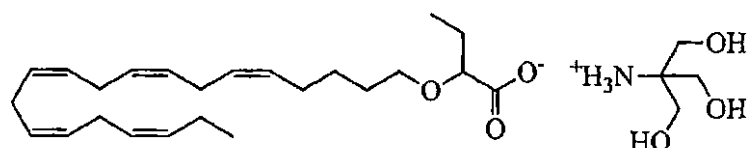
ammonium 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate (47)

$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ and Z^+ is NH_4^+ .



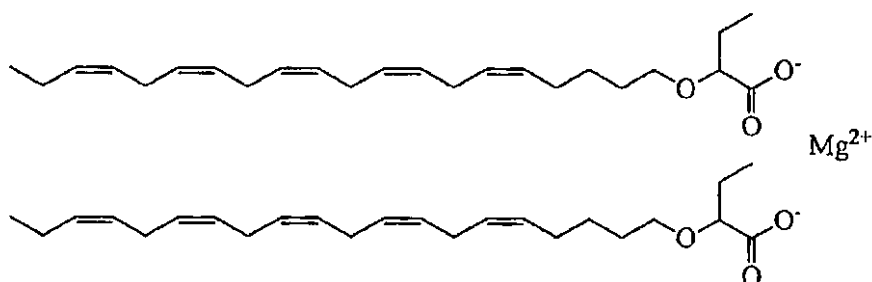
tert-butyl-ammonium 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate (48).

$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ and Z^+ is *tert*-butyl ammonium.



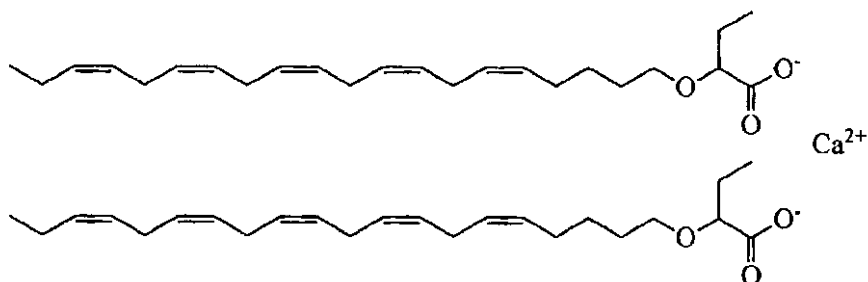
1,3-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propan-2-ammonium 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate (49).

$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ and Z^+ is 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propan-2-ammonium.



magnesium 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate (50).

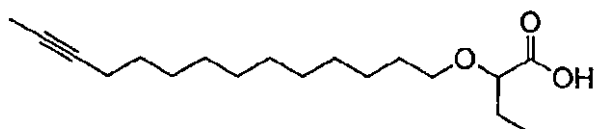
$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ and Z^{2+} is Mg^{2+} .



calcium 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate (51).

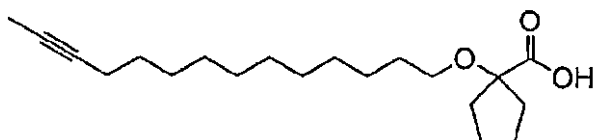
$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ and Z^{2+} is Ca^{2+} .

Category J:



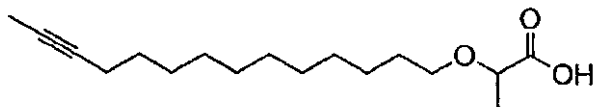
2-(tetradec-12-ynyloxy)butanoic acid (52)

$R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



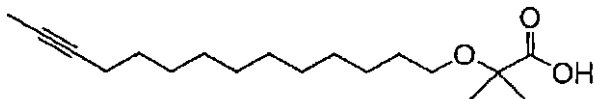
2-ethyl-2-(tetradec-12-yn-1-yloxy)butanoic acid (53)

$R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = R_3 = \text{ethyl}$ and $X = COOH$



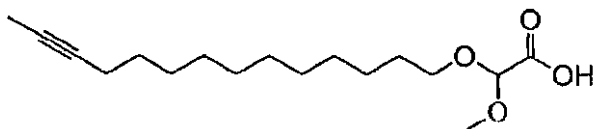
2-(tetradec-12-yn-1-yloxy)propanoic acid (54)

$R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = \text{methyl}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



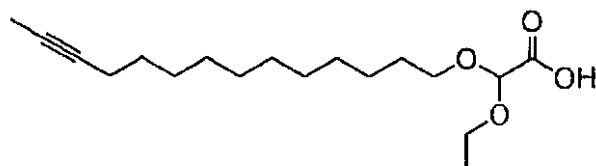
2-methyl-2-(tetradec-12-yn-1-yloxy)propanoic acid (55)

$R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = R_3 = \text{methyl}$ and $X = COOH$



2-methoxy-2-(tetradec-12-ynyloxy)acetic acid (56)

$R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = \text{methoxy}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$



2-ethoxy-2-(tetradec-12-yn-1-yloxy)acetic acid (**57**)

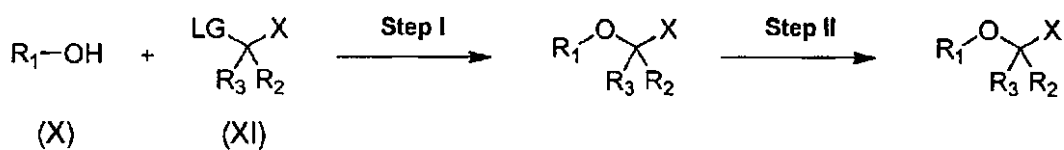
$R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = \text{ethoxy}$, $R_3 = H$ and $X = COOH$

[0049] Specific embodiments of compounds according to the present disclosure include the following.

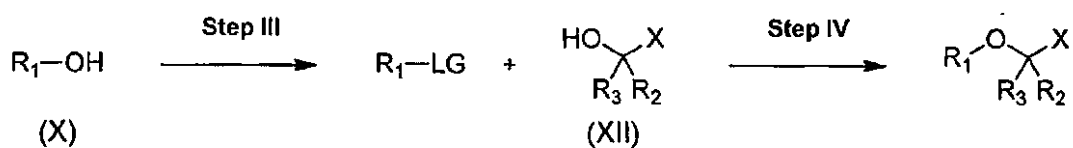
General synthetic methods for the compounds described herein.

[0050] The compounds of general formula (I) can be prepared by the following general procedures:

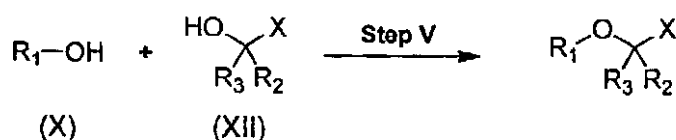
Method I:



Method II:



Method III:



[0051] The alcohols of formula (X) described in method I, II and III may be prepared directly from the carboxylic esters of, for example, naturally occurring fatty acids; e.g. alpha-linolenic acid, conjugated linoleic acid, or eicosapentaenoic acid (EPA) by reduction with a reducing agent like lithium aluminum hydride (LAH) or diisobutyl aluminum hydride (DIBAL-H) at -10°C to 0°C. The alcohols can also be prepared by degradation of the polyunsaturated fatty acids, such as EPA and DHA, as described by Holmeide et al. (*J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (2000) 2271.) In this case, one can start with purified EPA or DHA, but it is also possible to start with fish oil containing EPA and DHA.

[0052] Compounds of formula (XI) and (XII) are commercially available, or they are known in the literature, or they are prepared by standard processes known in the art. The leaving group (LG) present in compounds of formula (XI) may, for example, be mesylate, tosylate or a suitable halogen, such as bromine. Other leaving groups will be apparent to the skilled artisan.

[0053] Using method I, the alcohols of formula (X) can react in a substitution reaction with a compound of formula (XI) in the presence of base such as an alkali metal hydroxide, for example NaOH in an appropriate solvent system. Suitable solvent systems include a two-phase mixture of toluene and water. In those cases where R2 and/or R3 present in the compound of formula (XI) are hydrogen, an alkylation step may be added to the sequence (Step II) in order to replace one or both of these hydrogen's with an alkyl group. Such alkylation may be performed by treating the product from Step I with an alkyl group bearing a suitable leaving group, for example a halogen, such as bromine or iodine, or other leaving groups that will be

apparent to a person of ordinary skill in the art, in the presence of base, such as LDA in an appropriate solvent system.

[0054] Using method II, the alcohols of formula (X) can be converted using functional group interconversion, by methods familiar to persons skilled in the art, to compounds where the terminal hydroxy group have been transformed into a suitable leaving group (LG). Suitable leaving groups include bromine, mesylate, and tosylate, or others that will be apparent to one of ordinary skill in the art. These compounds can be reacted further (step IV) in a substitution reaction with the appropriately substituted hydroxy acetic acid derivatives (compounds of formula XII), in the presence of base in an appropriate solvent system.

[0055] Using method III, the alcohol of formula (X) can react with the appropriately substituted hydroxy acetic acid derivatives (compounds of formula XII), under classic or non-classic Mitsunobu conditions, using methods familiar to persons skilled in the art.

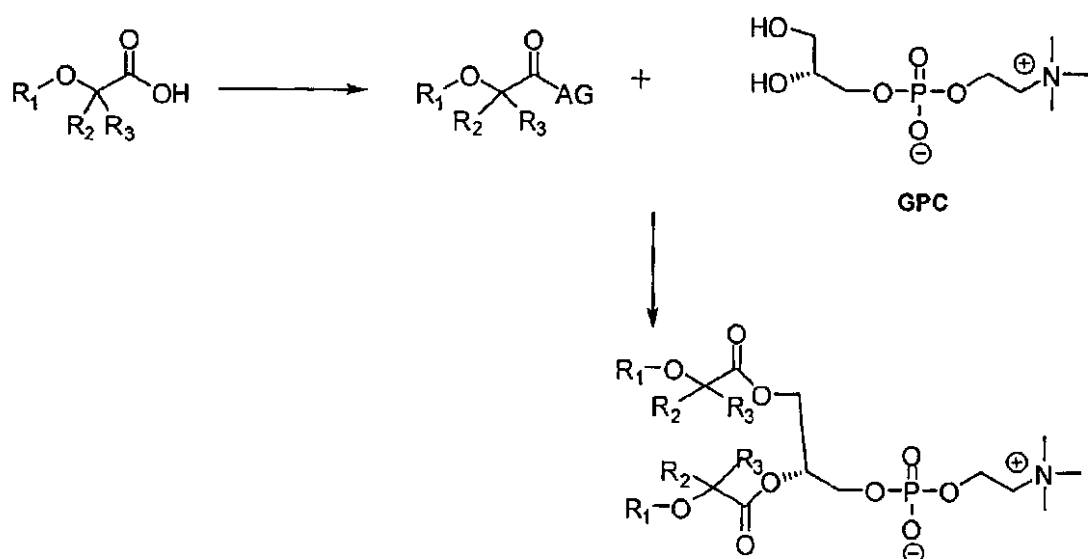
[0056] If the acid derivatives used are carboxylic esters, hydrolysis can be performed to obtain the free fatty acids. An esterifying group such as a methyl or an ethyl group may be removed, for example, by alkaline hydrolysis using a base such as an alkali metal hydroxide, for example LiOH, NaOH or KOH or by using an organic base, for example Et₃N together with an inorganic salt, for example LiCl in an appropriate solvent system. A *tert*-butyl group may be removed, for example, by treatment with an acid, for example an organic acid such as trifluoroacetic acid or formic acid in an appropriate solvent system. Suitable solvent systems include dichloromethane. An arylmethylene group such as a benzyl group may be removed, for example, by hydrogenation over a catalyst such as palladium-on-carbon in an appropriate solvent system.

[0057] Salification of a carboxylic acid of formula (I) can be performed by treating it with a suitable base in an appropriate solvent system. Removal of the solvent will give the resulting salt.

[0058] The preparation of compounds of formula (I), according to method I, II or III, may result in mixtures of stereoisomers. If required, these isomers may be separated by means of chiral resolving agents and/or by chiral column chromatography through methods known to the person skilled in the art.

Method IV.

[0059] The compounds of formula (I) wherein X is a carboxylic acid derivative in the form of a phospholipid can be prepared through the following processes.



[0060] Acylation of sn -glycero-3-phosphocholine (GPC) with an activated fatty acid, such as fatty acid imidazolides, is a standard procedure in phosphatidylcholine synthesis. It is usually carried out in the presence of DMSO anion with DMSO as solvent. (Hermetter; *Chemistry and Physics of lipids*, (1981) 28, 111.) Sn -Glycero-3-phosphocholine, as a cadmium (II) adduct can also be reacted with the imidazolide activated fatty acid in the

presence of DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene) to prepare the phosphatidylcholine of the respective fatty acid. (International application number PCT/GB2003/002582.) Enzymatic transphosphatidylation can effect the transformation of phosphatidylcholine to phosphatidyletanolamine. (Wang *et al*, *J. Am. Chem. Soc.*, (1993) 115, 10487.)

[0061] Phospholipids may also be prepared by enzymatic esterification and transesterification of phospholipids or enzymatic transphosphatidylation of phospholipids. (Hosokawa, *J. Am. Oil Chem. Soc.* 1995, 1287, Lilja-Hallberg, *Biocatalysis*, (1994) 195.)

Method V

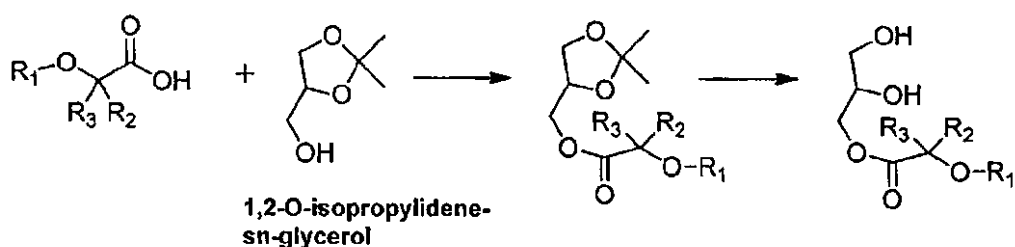
[0062] The compounds of formula (I) wherein X is a carboxylic acid derivative in the form of a triglyceride can be prepared through the following process. Excess of the fatty acid can be coupled to glycerol using dimethylaminopyridine (DMAP) and 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphate (HBTU).

Method VI

[0063] The compounds of formula (I) wherein X is a carboxylic acid derivative in the form of a diglyceride can be prepared by reaction of the fatty acid (2 equivalents) with glycerol (1 equivalent) in the presence of 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) and 4-dimethylaminopyridine (DMAP).

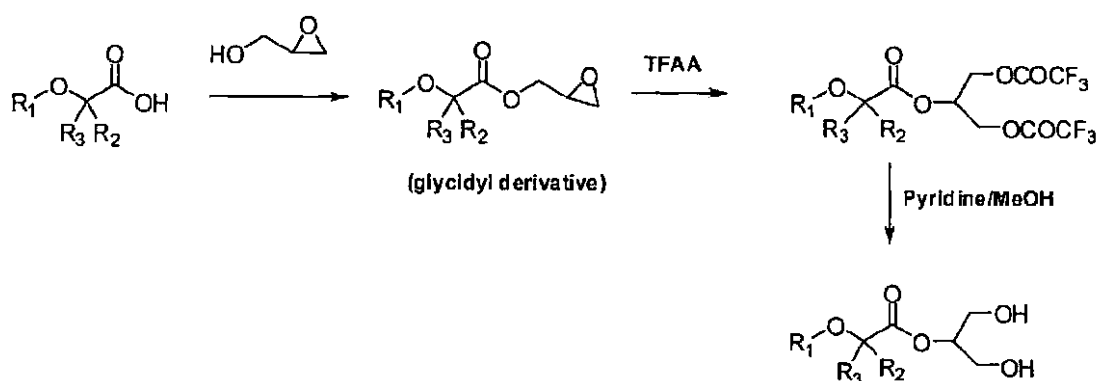
Method VII

[0064] The compounds of formula (I) wherein X is a carboxylic acid derivative in the form of a monoglyceride can be prepared through the following processes.



[0065] Acylation of 1,2-O-isopropylidene-sn-glycerol with a fatty acid using DCC and DMAP in chloroform gives a monodienoylglycerol. Deprotection of the isopropylidene group can be done by treating the protected glycerol with an acidic (HCl, acetic acid etc.). (O'Brian, *J.Org.Chem.*, (1996) 5914.)

[0066] There are several synthetic methods for the preparation of monoglycerides with the fatty acid in 2-position. One method utilizes esterification of the fatty acid with glycidol in the presence of 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidehydrochloride (EDC) and 4-dimethylaminopyridine (DMAP) to produce a glycidyl derivative. Treatment of the glycidyl derivative with trifluoroacetic anhydride (TFAA) prior to transesterification the monoglyceride is obtained (Parkkari et al, *Bioorg. Med.Chem.Lett.* (2006) 2437.)



[0067] Further methods for the preparation of mono-, di- and tri-glycerides of fatty acid derivatives are described in international Application No. PCT/FR02/02831.

[0068] It is also possible to use enzymatic processes (lipase reactions) for the transformation of a fatty acid to a mono-, di-, tri-glyceride. A 1,3-regiospecific lipase from the fungus *Mucor miehei* can be used to produce triglycerides or diglycerides from polyunsaturated fatty acids and glycerol. A different lipase, the non-regiospecific yeast lipase from *Candida antarctica* is highly efficient in generating triglycerides from polyunsaturated fatty acids. (Haraldsson, *Pharmazie*, (2000) 3.)

Preparation, characterization and biological testing of specific fatty acid derivatives of formula (I)

Examples

[0069] The disclosure will now be further described by the following non-limiting examples, in which standard techniques known to the skilled chemist and techniques analogous to those described in these examples may be used where appropriate. Unless otherwise stated:

- evaporations were carried out by rotary evaporation *in vacuo*;
- all reactions were carried out at room temperature, typically in the range between 18-25°C with solvents of HPLC grade under anhydrous conditions;
- column chromatography was performed by the flash procedure on silica gel 40-63 µm (Merck) or by an Armen Spotflash using the pre-packed silica gel columns "MiniVarioFlash", "SuperVarioFlash", "SuperVarioPrep" or "EasyVarioPrep" (Merck);
- yields are given for illustration only and are not necessarily the maximum attainable;
- the nuclear magnetic resonance (NMR) shift values were recorded on a Bruker Avance DPX 200 or 300 instrument, and the peak

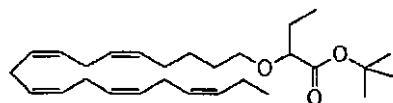
multiplicities are shown as follows: s, singlet; d, doublet; dd, double doublet; t, triplet; q, quartet; p, pentet; m, multiplett; br, broad;

- the mass spectra were recorded with a LC/MS spectrometer.

Separation was performed using a Agilent 1100 series module on a Eclipse XDB-C18 2.1 x 150 mm column with gradient elution. As eluent were used a gradient of 5-95 % acetonitrile in buffers containing 0.01% trifluoroacetic acid or 0.005% sodium formate. The mass spectra were recorded with a G 1956 A mass spectrometer (electrospray, 3000 V) switching positive and negative ionization mode.

Example 1:

Preparation of tert-butyl 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate:

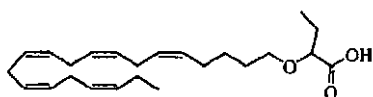


[0070] Tetrabutylammonium chloride (0.55 g, 1.98 mmol) was added to a solution of (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol, (3.50 g, 12.1 mmol) in toluene (35 mL) at ambient temperature under nitrogen. An aqueous solution of sodium hydroxide (50% (w/w), 11.7 mL) was added under vigorous stirring at room temperature, followed by *t*-butyl 2-bromobutyrate (5.41 g, 24.3 mmol). The resulting mixture was heated to 50°C and additional *t*-butyl 2-bromobutyrate was added after 1.5 hours (2.70 g, 12.1 mmol), 3.5 hours (2.70 g, 12.1 mmol) and 4.5 hours (2.70 g, 12.1 mmol) and stirred for 12 hours in total. After cooling to room temperature, ice water (25 mL) was added and the resulting two phases were separated. The organic phase was washed with a mixture of NaOH (5%) and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using increasingly polar mixtures of heptane and ethyl acetate (100:0 → 95:5) as eluent. Concentration of the appropriate fractions afforded 1.87 g (36% yield) of the title compound as an oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.85–

1.10 (m, 6H), 1.35–1.54 (m, 11H), 1.53–1.87 (m, 4H), 1.96–2.26 (m, 4H), 2.70–3.02 (m, 8H), 3.31 (dt, 1H), 3.51–3.67 (m, 2H), 5.10–5.58 (m, 10H).

Example 2:

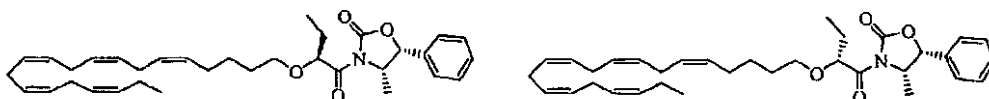
Preparation of 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoic acid:



tert-Butyl 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate (19.6 g, 45.5 mmol) was dissolved in dichloromethane (200 mL) and placed under nitrogen. Trifluoroacetic acid (50 mL) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. Water was added and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic extract was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was subjected to flash chromatography on silica gel using increasingly polar mixtures of heptane, ethyl acetate and formic acid (90:10:1 $\rightarrow$ 80:20:1) as eluent. Concentration of the appropriate fractions afforded 12.1 g (71% yield) of the title compound as an oil. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90–1.00 (m, 6H), 1.50 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.80–2.90 (m, 8H), 3.50 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.75 (t, 1H), 5.30–5.50 (m, 10H); MS (electro spray): 373.2 $[\text{M-H}]^-$.

Example 3:

Preparation of (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one and (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one:



[0071] DMAP (1.10 g, 8.90 mmol) and DCC (1.90 g, 9.30 mmol) were added to a mixture of 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoic acid (3.20 g, 8.50 mmol) in dry dichloromethane (100 mL) held at 0°C under nitrogen. The resulting mixture was stirred at 0°C for 20 minutes. (4S,5R)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one (1.50 g, 8.50 mmol) was added and the resulting turbid mixture was stirred at ambient temperature for five days. The mixture was filtrated and concentrated under reduced pressure to give a crude product containing the desired product as a mixture of two diastereomers. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 15% ethyl acetate in heptane as eluent. The two diastereomers were separated and the appropriate fractions were concentrated. (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one eluted first and was obtained in 1.1 g (40% yield) as an oil. (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one was obtained in 0.95 g (34% yield) as an oil.

(4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-

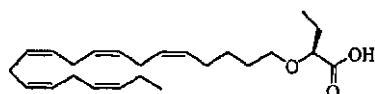
pentaenyloxy)butanoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one (E1):

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (d, 3H), 1.00 (t, 3H), 1.07 (t, 3H), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 4H), 2.87 (m, 8H), 3.39 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 4.85-4.92 (m, 2H), 5.30-5.45 (m, 10H), 5.75 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (m, 3H).

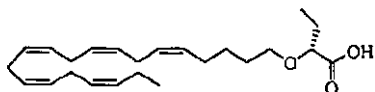
(4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-

pentaenyloxy)butanoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one (E2):

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (d, 3H), 0.99 (t, 3H), 1.08 (t, 3H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 4H), 2.84 (m, 8H), 3.39 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.79 (pent, 1H), 4.97 (dd, 1H), 5.30-5.45 (m, 10H), 5.71 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.43 (m, 3H).

Example 4:**Preparation of (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoic acid:**

[0072] Hydrogen peroxide (35% in water, 0.75 mL, 8.54 mmol) and lithium hydroxide monohydrate (0.18 g, 4.27 mmol) was added to a solution of (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one (1.10 g, 2.13 mmol) in tetrahydrofuran (12 mL) and water (4 mL) held at 0°C under nitrogen. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 10% Na₂SO₃ (aq) (30 mL) was added, the pH was adjusted to ~2 with 2M HCl and the mixture was extracted twice with heptane (30 mL). The combined organic extract was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was subjected to flash chromatography on silica gel using increasingly polar mixtures of heptane and ethyl acetate (98:8 → 1:1) as eluent. Concentration of the appropriate fractions afforded 0.48 g (60 % yield) of the title compound as an oil. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.00 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 8H), 3.55 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.88 (t, 1H), 5.35-5.45 (m, 10H); MS (electro spray): 373.3 [M-H]⁻; [α]_D²⁰ +37° (c=0.104, ethanol)

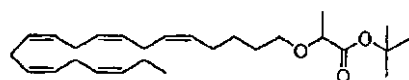
Example 5:**Preparation of (R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoic acid:**

[0073] Hydrogen peroxide (35% in water, 0.65 mL, 7.37 mmol) and lithium hydroxide monohydrate (0.15 g, 3.69 mmol) was added to a solution of

(4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-one (0.95 g, 1.84 mmol) in tetrahydrofuran (12 mL) and water (4 mL) held at 0°C under nitrogen. The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 minutes. 10% Na₂SO₃ (aq) (30 mL) was added, the pH was adjusted to ~2 with 2M HCl and the mixture was extracted twice with heptane (30 mL). The combined organic extract was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was subjected to flash chromatography on silica gel using increasingly polar mixtures of heptane and ethyl acetate (98:8 → 50:50) as eluent. Concentration of the appropriate fractions afforded 0.19 g (29% yield) of the title compound as an oil. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.00 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 8H), 3.55 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.88 (t, 1H), 5.35-5.45 (m, 10H); MS (electro spray): 373.3 [M-H]⁺; [α]_D -31° (c=0.088, ethanol)

Example 6:

Preparation of tert-butyl 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)propanoate:

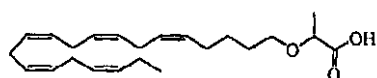


[0074] A mixture of (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol, (1.00 g, 3.47 mmol), tetrabutylammonium chloride (0.24 g, 0.87 mmol) and *t*-butyl α-bromo propionate (3.62 g, 17.3 mmol) was dissolved in toluene (36 mL) and placed under nitrogen. An aqueous solution of sodium hydroxide (50%, 8 mL) was added slowly under vigorous stirring and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for twenty hours. Water was added and the mixture was extracted three times with ether. The combined organic extract was washed with brine, dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 2% ethyl acetate in heptane as eluent. Concentration of the appropriate

fractions afforded 1.40 g (90% yield) of the title compound as an oil. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (t, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.48-1.66 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 2.83 (m, 8H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.79 (q, 1H), 5.32-5.44 (m, 10H).

Example 7:

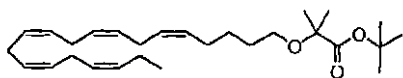
Preparation of 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)propanoic acid:



[0075] Trifluoroacetic acid (2 mL) was added to a solution of 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)propanoate (1.40 g, 3.36 mmol) in dichloromethane (10 mL) held under nitrogen and the reaction mixture was stirred at room temperature for three hours. Diethyl ether (50 mL) was added and the organic phase was washed with water (30 mL), dried (Na_2SO_4) and concentrated. The residue was subjected to flash chromatography on silica gel using increasingly polar mixtures of heptane, ethyl acetate and formic acid (95:5:0.25 $\rightarrow$ 80:20:1) as eluent. Concentration of the appropriate fractions afforded 0.67 g of slightly impure product. This material was dissolved in heptane (15 mL), washed three times with water (5 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford 0.50 g (41% yield) of the title compound as an oil. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (t, 3H), 1.40-1.48 (m, 5H), 1.67 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 8H), 3.53 (m, 2H), 4.01 (q, 1H), 5.31-5.47 (m, 10H); MS (electro spray): 359.2 $[\text{M-H}]^-$.

Example 8:

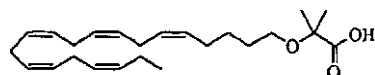
Preparation of tert-butyl 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)-2-methylpropanoate:



[0076] A mixture of (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol, (0.83 g, 3.14 mmol), tetrabutylammonium chloride (0.24 g, 0.85 mmol) and *t*-butyl α -bromo isobutyrate (3.50 g, 15.7 mmol) was dissolved in toluene (15 mL) and placed under nitrogen. An aqueous solution of sodium hydroxide (50%, 5 mL) was added slowly under vigorous stirring at room temperature. The resulting mixture was heated to 60°C and stirred for six hours. The mixture was cooled, added water and extracted three times with ether. The combined organic extract was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using a gradient of 5-10% ethyl acetate in heptane as eluent. Concentration of the appropriate fractions afforded 0.60 g (44% yield) of the title compound as an oil. MS (electro spray): 453.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Example 9:

Preparation of 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)-2-methylpropanoic acid:

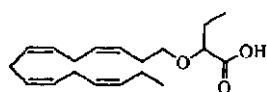


[0077] Trifluoroacetic acid (5 mL) was added to a solution of tert-butyl 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)-2-methylpropanoate (600 mg, 1.39 mmol) in dichloromethane (20 mL) under nitrogen and the reaction mixture was stirred at room temperature for two hours. Water was added and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic extract was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of heptane, ethyl acetate and formic acid (80:20:1) as eluent. The appropriate fractions were concentrated and the residue (135 mg) was purified further by flash chromatography on silica gel using a gradient of 5-10% of a mixture of ethyl acetate and formic acid (95:5) in heptane as eluent. Concentration of the appropriate fractions afforded 80 mg slightly impure product. This material was dissolved in

heptane (5 mL), washed twice with water (5 mL), dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated to afford 40 mg (8% yield) of the title compound as an oil. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (t, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.64 (m, 2H), 2.07 (m, 4H), 2.81-2.88 (m, 8H), 3.46 (t, 2H), 5.29-5.44 (m, 10H); MS (electro spray): 373.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Example 10:

Preparation of 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenoxy)butanoic acid:

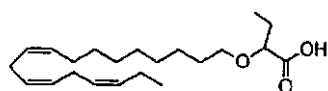


[0078] A mixture of (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-ol (S. Flock, *Acta Chemica Scandinavica*, (1999) 53, 436-445) (0.22 g, 1.00 mmol), tetrabutyl ammonium chloride (0.10 g, 0.33 mmol) and *t*-butyl 2-bromobutyrate (1.11 g, 5.00 mmol) was dissolved in toluene (10 ml) and placed under nitrogen. An aqueous solution of sodium hydroxide (50%, 4 ml) was added slowly under vigorous stirring at room temperature. The resulting mixture was heated to 50°C and stirred for two hours and then at ambient temperature over night. After cooling to room temperature, water was added and the aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic extract was washed with water and brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using 5% ethyl acetate in heptane as eluent. Concentration of the appropriate fractions afforded 0.30 g of the *t*-butyl ester as an oil. The residue was dissolved in dichloromethane (10 mL) and placed under nitrogen. Trifluoroacetic acid (2 mL) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. Water was added and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic extract was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of heptane,

ethyl acetate and formic acid (80:20:1) as eluent. Concentration of the appropriate fractions afforded 0.18 g (59% yield) of the desired product as an oil. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90-1.05 (m, 6H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 2H), 2.85 (m, 6H), 3.60 (m, 2H), 3.85 (t, 1H), 5.25-5.60 (m, 8H).

Example 11:

Preparation of 2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienyloxy)butanoic acid:

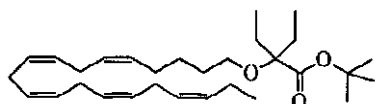


[0079] A mixture of (9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-ol (1.26 g, 4.76 mmol), tetra-butyl ammonium chloride (0.36 g, 1.28 mmol) and *t*-butyl 2-bromobutyrate (2.86 g, 12.82 mol) was dissolved in toluene (15 mL) and placed under nitrogen. An aqueous solution of sodium hydroxide (50%, 6 mL) was added slowly under vigorous stirring at room temperature. The resulting mixture was heated to 60°C and stirred for five hours. After cooling to room temperature, water was added and the aqueous phase was extracted three times with ether. The combined organic extract was washed with water and brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using a gradient of 2.5-5% ethyl acetate in heptane as eluent. Concentration of the appropriate fractions afforded 1.36 g of the *t*-butyl ester as an oil. The residue was dissolved in dichloromethane (20 mL) and placed under nitrogen. Trifluoroacetic acid (5 mL) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour. Water was added and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic extract was washed with brine, dried (Na_2SO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using a mixture of heptane, ethyl acetate and formic acid (80:20:1) as eluent. Concentration of the appropriate fractions afforded 0.38 g (23% yield)

of the desired product as an oil. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.95-1.00 (m, 6H), 1.30-1.45 (m, 10H), 1.65 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.85 (t, 1H), 5.30-5.50 (m, 6H); MS (electro spray): 349.2 $[\text{M-H}]^-$.

Example 12:

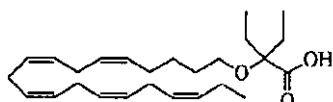
Preparation of tert-butyl 2-ethyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate:



[0080] *tert*-Butyl 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate (480 mg, 1.11 mmol) was added dropwise over 30 minutes to a solution of lithium diisopropylamine (LDA) (2.0 M, 750 μL , 1.50 mmol) in dry tetrahydrofuran (10 mL) held at -70°C under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 30 minutes. Ethyl iodide (312 mg, 2.00 mmol) was added in one portion and the resulting mixture was warmed to ambient temperature during 1 hour. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 17 hours. The mixture was poured into saturated NH_4Cl (aq.) (50 mL) and extracted with heptane (2×50 mL). The combined organic phases was washed successively with brine (50 mL), 0.25 M HCl (50 mL) and brine (50 mL), dried (MgSO_4), filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using increasingly polar mixtures of heptane and ethyl acetate (100:0 $\rightarrow$ 95:5) as eluent. Concentration of the appropriate fractions afforded 343 mg (67% yield) of the title compound as an oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.84 (t, 6H), 0.99 (td, 3H), 1.35–1.55 (m, 11H), 1.54–1.69 (m, 2H), 1.68–1.87 (m, 4H), 1.99–2.24 (m, 4H), 2.74–2.99 (m, 8H), 3.31 (t, 2H), 5.23–5.52 (m, 10H); MS (electro spray): 401.3 $[\text{M-1}]^-$.

Example 13:

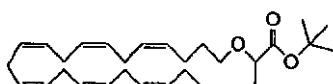
Preparation of 2-ethyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoic acid:



[0081] A mixture of formic acid (5 ml) and tert-butyl 2-ethyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-yloxy)butanoate (250 mg, 0.55 mmol) was stirred vigorously under nitrogen at room temperature for 4.5 hours. The formic acid was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography on silica gel using increasingly polar mixtures of heptane and ethyl acetate (100:0 → 80:20) as eluent. Concentration of the appropriate fractions afforded 163 mg (74% yield) of the title compound as an oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (t, 6H), 0.99 (t, 3H), 1.36 – 1.57 (m, 2H), 1.68 (dd, 2H), 1.73 – 1.98 (m, 4H), 2.11 (tt, 4H), 2.70 – 3.01 (m, 8H), 3.39 (t, 2H), 5.20 – 5.56 (m, 10H). MS (electrospray): 481.4 [M+Na]⁺.

Example 14:

Preparation of tert-butyl 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-yloxy)propanoate:

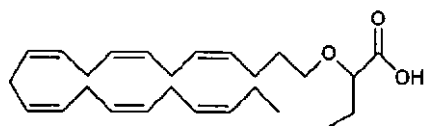


[0082] An aqueous solution of sodium hydroxide (50 % (w/w), 6 ml) was added portionwise to a mixture of (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (2.01 g, 6.39 mmol), tert-butyl-2-bromobutyrate (2.85 g, 12.8 mmol) and tetrabutylammonium bisulfate (0.65 g, 1.91 mmol) in toluene (12 ml). The reaction mixture was vigorously stirred under N₂-atmosphere and warmed to 50°C. The reaction mixture was stirred at 50°C for a total of 22 hrs. Additional tert-butyl-2-bromobutyrate (1.43 g, 6.39 mmol) and

(1.44 g, 6.44 mmol) was added after 1 ½ hrs and 3 hrs respectively. The mixture was cooled and added ice-water (~50 ml) and heptane (50 ml), the phases were separated and the organic phase was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (30 g) eluting with heptane-heptane/EtOAc (99:1) yielded 2.12 g of the title compound as a liquid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.94-1.04 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.68-1.85 (m, 4H), 1.93-2.20 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, 10H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 5.27-5.43 (m, 12H)

Example 15:

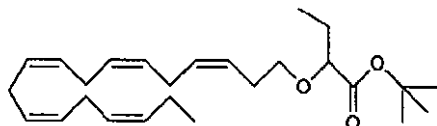
Preparation of 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-yloxy)butanoic acid:



[0083] A mixture of *tert*-butyl 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-yloxy)propanoate (2.09 g, 4.58 mmol) in HCOOH (9 ml) was stirred at 40°C under N₂-atmosphere for 6 hrs. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (100 mL), washed with water (30 mL), dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. Dry-flash on silica gel (50 g) eluting with toluene – toluene (85:15) yielded 1.44 g of the crude title compound. Flash chromatography on silica gel (30 g) eluting with heptane – heptane/(EtOAc w/5% HCCOH) 98:2-95:5-80:20 yielded 1.07 g (58% yield) of the title compound as a liquid. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, 3H), 0.99 (t, 3H), 1.64-1.91 (m, 4H), 2.00-2.23 (m, 4H), 2.78-2.87 (m, 10H), 3.42-3.66 (m, 2H), 3.85 (dd, 1H), 5.26-5.46 (m, 12H). MS (electrospray) (neg): 399 (M-H)⁻.

Example 16:

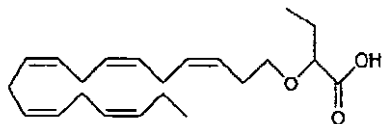
Preparation of *tert*-butyl 2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-yloxy)butanoate:



[0084] An aqueous solution of sodium hydroxide (50 % (w/w), 6 mL) was added portionwise to a mixture of (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-ol (1.66 g, 6.37 mmol), *tert*-butyl-2-bromobutyrate (2.86 g, 12.8 mmol) and tetrabutylammonium bisulfate (0.65 g, 1.91 mmol) in toluene (12 mL). The reaction mixture was vigorously stirred under N₂-atmosphere and warmed to 50°C. The reaction mixture was stirred at 50°C for a total of 25 hrs. Additional *tert*-butyl-2-bromobutyrate (1.43 g, 6.41 mmol) and (1.42 g, 6.38 mmol) was added after 1 ½ hrs and 3 hrs respectively. The mixture was cooled to room temperature and added water (30 mL) and heptane (50 mL), the resulting two phases were separated and the organic phase was dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. Flash chromatography on silica gel (30 g) eluting with heptane-heptane/EtOAc (99:1) yielded 1.55 g of the title compound as a liquid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H), 0.97 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.64-1.86 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.39 (dd, *J* = 12.1, 6.7 Hz, 2H), 2.79-2.86 (m, 8H), 3.29-3.37 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 2H), 5.27-5.49 (m, 10 H).

Example 17:

Preparation of 2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-yloxy)butanoic acid:



[0085] A mixture of *tert*-butyl 2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-yloxy)butanoate (2.09 g, 4.58 mmol) in HCOOH (9 mL) was stirred at 40°C under N₂-atmosphere for 6 hrs. The reaction mixture was diluted with diethyl ether (100 mL), washed with water (30 mL), dried (MgSO₄), filtered and evaporated under reduced pressure. Dry-flash on silica gel (50 g) eluting with toluene – toluene/EtOAc (85:15) yielded 1.44 g of the crude title compound. Flash chromatography on silica gel (30 g) eluting with heptane – heptane/(EtOAc w/5 % HCCOH) 98:2-95:5-80:20 yielded 1.07 g (58% yield) of the title compound as a liquid. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (t, 3H), 0.99 (t, 3H), 1.75-1.91 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 8H), 3.47-3.62 (m, 2H), 3.86 (dd, 1H), 5.25-5.55 (m, 10H). MS (electrospray) (neg): 345 (M-H)⁻.

Biological testing

Example 18:

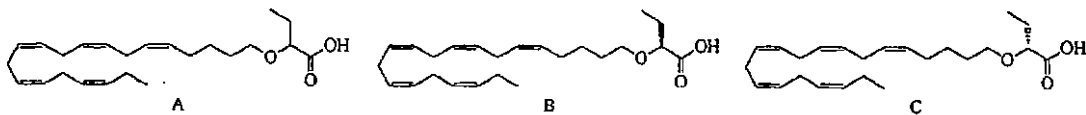
Evaluation of PPAR activation *in vitro*

[0086] The assays were carried out *in vitro* using mammalian-one-hybrid assays (M1H) comprising GAL4-DNA binding domain-PPAR-LBD fusion constructs in conjunction with 5xGAL4-sites driven *Photinus pyralis* luciferase reporter constructs in transiently transfected HEK293 cells.

[0087] The cells were transfected 4-6h and grown overnight before compounds were added. Compound incubation was 16-20h.

[0088] Renilla reniformis luciferase, driven by a constitutive promoter, was included as internal control to improve experimental accuracy.

[0089] The compounds (A-C) and a positive control were tested at six different concentrations in duplicate. The positive controls were GW7647 (PPAR α), GW501516 (PPAR δ) and rosiglitazone (PPAR γ). The efficacy of the controls were set to 100%.



[0090] The results are presented in Table 1.

Table 1: PPAR activation in vitro.

Compound	PPAR α		PPAR δ		PPAR γ	
	EC ₅₀	Efficacy	EC ₅₀	Efficacy	EC ₅₀	Efficacy
Pos. ctr.	0.45 nM	100%	0.33 nM	100%	22 nM	100%
A	307 nM	82%	inactive	inactive	806 nM	22%
B	405 nM	86%	inactive	inactive	644 nM	27%
C	167 nM	54%	inactive	inactive	515 nM	25%

Example 19:

Evaluation of the effects on in vivo lipid metabolism in a dyslipidemic mouse model (APOE*3Leiden transgenic mice)

[0091] This animal model has proven to be representative of the human situation with respect to plasma lipoprotein levels and its responsiveness to hypolipidemic drugs, such as statins and fibrates, and nutritional intervention. In addition, depending on the level of plasma cholesterol, APOE*3Leiden mice develop atherosclerotic lesions in the aorta resembling those found in humans with respect to cellular composition and morphological and immunohistochemical characteristics.

[0092] Female APOE*3Leiden mice were put on a semi-synthetic Western-type diet (WTD, 15% cocoa butter, 40% sucrose and 0.25% cholesterol; all w/w). With this diet the plasma cholesterol level reached mildly elevated levels of approximately 12-15 mmol/l. After a 4 week run-in period the mice were sub-divided into groups of 10 mice each, matched for plasma cholesterol, triglycerides and body weight (t=0).

[0093] The test substances were administered orally as admix to the Western-type diet. To facilitate the mixing of the compounds sunflower oil was added to a total oil volume of 10 mL/kg diet.

[0094] At t = 0 and 4 weeks blood samples were taken after a 4 hour-fast to measure plasma cholesterol and triglycerides.

[0095] The test substance (A) was tested at 0.3 mmol/kg bw/day. The reference (Omega-3 acid ethyl esters, Omacor™, Lovaza™) was tested at 3.3 mmol/kg bw/day.

[0096] The results are shown in figure 1.

Example 20:

Evaluation of the effects on in vivo lipid metabolism in a dyslipidemic mouse model (APOE*3Leiden.CETP transgenic mice)

[0097] The APOE*3Leiden.CETP transgenic mouse is a model where the human cholesterol ester transfer protein has been introduced to the APOE*3Leiden transgenic mouse. This results in a more human-like lipoprotein profile. This model is very well suited for testing the effects of drugs on plasma HDL and triglyceride levels.

[0098] Female APOE*3Leiden.CETP mice were put on a semi-synthetic modified Western-type diet (0.15% cholesterol and 15% saturated fat, all w/w). With this diet the plasma cholesterol level reaches moderately elevated levels of about 13-15 mmol/l and triglyceride levels of approximately 3 mmol/l. After a 4 week run-in period the mice were sub-divided into groups of 6 mice each, matched primarily for plasma cholesterol, triglycerides and body weight and secondarily for HDL-cholesterol (t=0).

[0099] The test substances were administered orally as admix to the Western-type diet.

[00100] At t = 0 and 4 weeks blood samples were taken after a 4 hour-fast to measure plasma cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides.

[00101] The test substance (A) was tested at 0.18 mmol/kg bw/day.
The reference (Fenofibrate) was tested at 10 mg/kg bw/day.

[00102] The results are shown in figures 2 and 3.

Example 21:

Evaluation of the effects on *in vivo* atherosclerosis development in a mouse model (APOE*3Leiden.CETP transgenic mice)

[00103] This animal model has proven to be representative of the human situation with respect to plasma lipoprotein levels and its responsiveness to hypolipidemic drugs (like statins, fibrates etc.) and nutritional intervention. APOE*3Leiden.CETP mice develop atherosclerotic lesions in the aorta resembling those found in humans with respect to cellular composition and morphological and immunohistochemical characteristics.

[00104] Female APOE*3Leiden.CETP mice were put on a Western-type diet (WTD) with 0.15% cholesterol and 15% saturated fat; resulting in plasma cholesterol levels of about 13-15 mM. After a 3 week run-in period on the WTD, the mice were sub-divided into 4 groups of 15 mice, control (no treatment), compound A, fenofibrate and a low-cholesterol diet. The groups were matched for body weight, plasma total cholesterol (TC), HDL cholesterol (HDL-C) and triglycerides (TG) after 4h fasting (t=0).

[00105] The test substances were administered orally as admix to the Western-type diet. To facilitate the mixing of the compounds sunflower oil was added to a total oil volume of 10 mL/kg diet. The test compound (A) was tested at initially at 0.1 mmol/kg bw/day and reduced to 0.04 mmol/kg bw/day at 4 weeks. The initial dose was based on a prior dose-finding study to establish the required dosage that would reduce VLDL/LDL cholesterol by 25-30%.

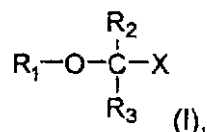
[00106] The dosage of fenofibrate was initially 10 mg/kg bw/day and was reduced to 4,2 mg/kg bw/day (to parallel reductions in VLDL/LDL induced by compound A).

[00107] At $t = 0, 4, 8, 12$ and 14 weeks blood samples were taken after a 4 hour-fast to measure food intake, total plasma cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides and lipoprotein profiles. Atherosclerosis development in the aortic root (lesion number, total lesion area and lesion severity) was assessed at study-end.

[00108] The invention shall not be limited to the shown embodiments and examples.

CLAIMS:

1. A lipid compound of formula (I):



wherein R₁ is a C₁₀-C₂₂ alkyl group, a C₁₀-C₂₂ alkenyl group having 1-6 double bonds, or a C₁₀-C₂₂ alkynyl group having 1-6 triple bonds;

R₂ and R₃ are the same or different and are chosen from a hydrogen atom, a hydroxy group, an alkyl group, a halogen atom, an alkoxy group, an acyloxy group, an acyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, an aryl group, an alkylthio group, an alkoxycarbonyl group, a carboxy group, an alkylsulfinyl group, an alkylsulfonyl group, an amino group, and an alkylamino group, with the proviso that R₂ and R₃ are not both a hydrogen atom; or

R₂ and R₃ together form a cycloalkyl group; and

X is a carboxylic acid or a derivative thereof,

or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, solvate of such salt, or a prodrug thereof.

2. A lipid compound according to claim 1, wherein R₁ is a C₁₀-C₂₂ alkyl group.

3. A lipid compound according to claim 1, wherein R₁ is a C₁₀-C₂₂-alkenyl group having 1-6 double bonds.

4. A lipid compound according to claim 1, wherein said lipid compound has one double bond.

5. A lipid compound according to claim 1, wherein said lipid compound has 2, 3, 4, 5, or 6 double bonds.

6. A lipid compound according to claim 1, wherein R₁ is a C₁₀-C₂₂-alkenyl group having 3, 4, 5, or 6 double bonds.

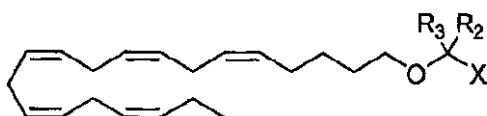
7. A lipid compound according to claim 1 or 6, wherein the double bonds are methylene interrupted double bonds in the Z configuration.

8. A lipid compound according to claim 1, wherein R₁ is a C₁₄-C₂₂ alkenyl group having at least one double bond having Z configuration, and

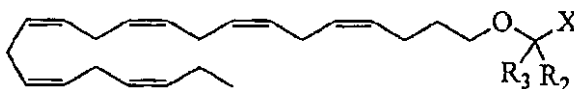
having the first double bond at the third carbon-carbon bond from the omega (ω) end of the carbon chain.

9. A lipid compound according to claim 1 or 8, wherein R_1 is chosen from a C_{18} , C_{20} , or C_{22} alkenyl group having 3, 4, 5, or 6 double bonds.

10. A lipid compound according to claim 1 or 9, of formula:



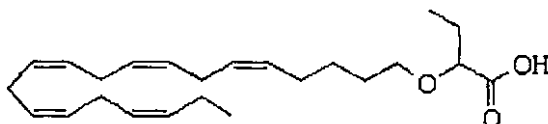
11. A lipid compound according to claim 1 or 9, of formula:



12. A lipid compound according to any one of claims 1 or 9-11, wherein R_2 is hydrogen, R_3 is an alkyl group, and X is a carboxylic acid.

13. A lipid compound according to claim 12, wherein the alkyl group is an ethyl group.

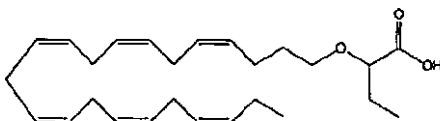
14. A lipid compound according to any one of claims 1 or 9-13, of formula:



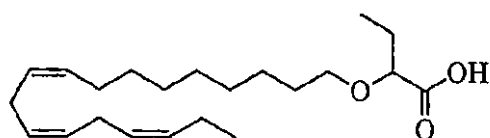
15. A lipid compound according to claim 14, wherein the compound is present in the form of its R enantiomer.

16. A lipid compound according to claim 14, wherein the compound is present in the form of its S enantiomer.

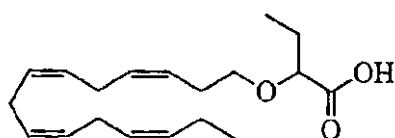
17. A lipid compound according to any one of claims 1 or 9-13, of formula:



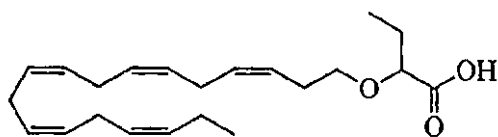
18. A lipid compound according to any one of claims 1 or 9-13, of formula:



19. A lipid compound according to any one of claims 1 or 9-13, of formula:



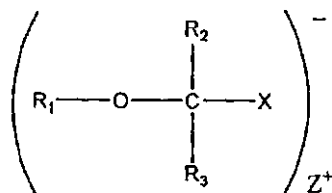
20. A lipid compound according to any one of claims 1 or 9-13, of formula:



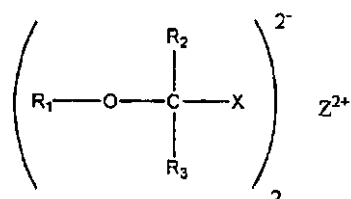
21. A lipid compound according to claim 1, wherein R_1 is a C_{10} - C_{22} alkynyl group having 1 to 6 triple bonds.

22. A lipid compound according to claim 21, wherein the compound is an omega-3 fatty acid.

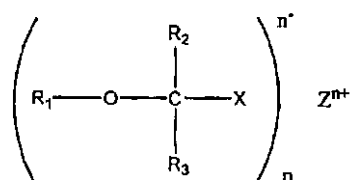
23. A lipid compound according to any one of the preceding claims, wherein the salt of the compound of formula (I) is chosen from



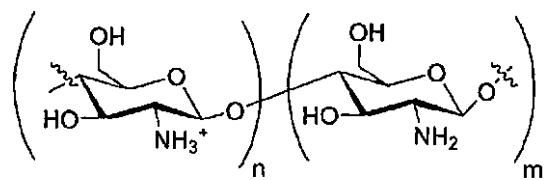
wherein X is COO^- , and Z^+ is chosen from Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ , a protonated primary amine, a protonated aminopyridine, a protonated secondary amine, a protonated tertiary amine, a protonated guanidine, or a protonated heterocycle;



wherein X is COO⁻, and Z²⁺ is chosen from Mg²⁺, Ca²⁺, or a diprotonated diamine; or



wherein X is COO⁻ and Zⁿ⁺ is protonated Chitosan:



24. A lipid compound according to any one of the preceding claims, wherein R₂ and R₃ are independently chosen from a hydrogen atom, an alkyl group, or an alkoxy group.

25. A lipid compound according to claim 24, wherein the alkyl group is methyl, ethyl, or propyl.

26. A lipid compound according to claim 24, wherein the alkoxy group is methoxy or ethoxy.

27. A lipid compound according to claim 1, wherein one of R₂ and R₃ is a hydrogen atom, and the other one of R₂ and R₃ is chosen from a hydroxy group, an alkyl group, a halogen atom, an alkoxy group, an acyloxy group, an acyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, an aryl group, an alkylthio group, an alkoxycarbonyl group, a carboxy group, an alkylsulfinyl group, an alkylsulfonyl group, an amino group, and an alkylamino group.

28. A lipid compound according to claim 1, wherein R₂ and R₃ are the same or different and are chosen from a hydroxy group, an alkyl group, a

halogen atom, an alkoxy group, an acyloxy group, an acyl group, an alkenyl group, an alkynyl group, an aryl group, an alkylthio group, an alkoxycarbonyl group, a carboxy group, an alkylsulfinyl group, an alkylsulfonyl group, an amino group.

29. A lipid compound according to claim 28, wherein R_2 is methyl and R_3 is ethyl.

30. A lipid compound according to claim 28, wherein R_2 and R_3 are the same and are chosen from methyl or ethyl.

31. A lipid compound according to any one of claims 27-30, wherein R_1 is a C_{14} - C_{22} alkenyl group with at least one double bond having Z configuration, and having the first double bond at the third carbon-carbon bond from the omega (ω) end of the carbon chain.

32. A lipid compound according to any one of the preceding claims, wherein X is a carboxylic acid or a derivative thereof in the form of an ester, a mono-glyceride, a 2-mono-glyceride, a diglyceride, a triglyceride, or a phospholipid.

33. A lipid compound according to claim 32, wherein X is a carboxylic acid derivative in the form of an ethyl ester.

34. A lipid compound according to claim 32, wherein R_2 and R_3 are an ethyl group and a hydrogen, and X is a carboxylic acid derivative in the form of a 2-mono-glyceride.

35. A lipid compound according to claim 32, wherein X is a carboxylic acid.

36. A lipid compound according to any one of the preceding claims in a mixture of diastereomers, enantiomers, or in racemic form.

37. A lipid compound according to claim 1, wherein the compound is chosen from:

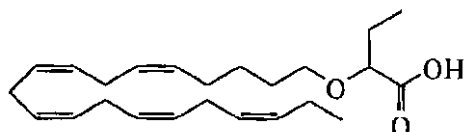
(A) a lipid compound derived from saturated fatty acids, wherein R_1 is a C_{10} - C_{22} alkyl;

- (B) a lipid compound derived from monounsaturated fatty acids, wherein R_1 is a C_{10} - C_{22} alkyl having 1 double bond;
- (C) a lipid compound derived from polyunsaturated fatty acids, wherein R_1 is a C_{20} alkenyl having 5 double bonds;
- (D) a lipid compound derived from polyunsaturated fatty acids, wherein R_1 is a C_{22} alkenyl having 6 double bonds;
- (E) a lipid compound derived from polyunsaturated fatty acids, wherein R_1 is a C_{18} alkenyl having 3 double bonds;
- (F) a lipid compound derived from polyunsaturated fatty acids, wherein R_1 is a C_{15} alkenyl having 4 double bonds;
- (G) a lipid compound derived from polyunsaturated fatty acids, wherein R_1 is a C_{18} alkenyl having 5 double bonds;
- (H) a lipid compound wherein X is a carboxylic acid in the form of a triglyceride;
- (I) a lipid compound wherein X is a carboxylate salt; or
- (J) a lipid compound derived from lipids comprising 1-6 triple bonds, wherein R_1 is a C_{10} - C_{22} alkynyl.

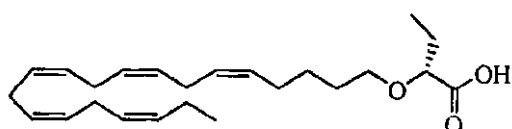
38. A lipid compound according to claim 32, wherein the compound is present in the form of its R enantiomer at the carbon attached to $-OR_1$, R_2 , R_3 , and X.

39. A lipid compound according to claim 32, wherein the compound is present in the form of its S enantiomer at the carbon attached to $-OR_1$, R_2 , R_3 , and X.

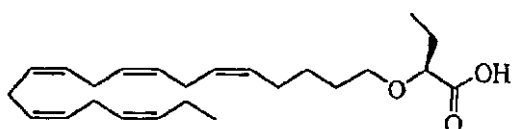
40. A lipid compound according to claim 1, wherein the compound is:



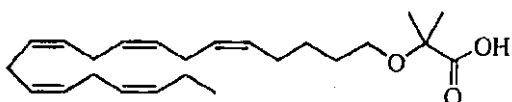
2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-Icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoic acid;



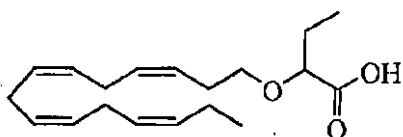
(R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoic acid;



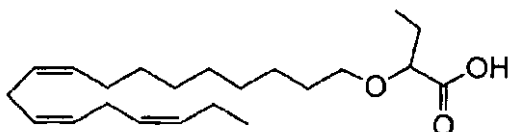
(S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoic acid;



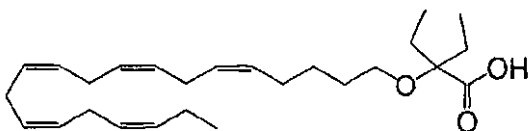
2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)-2-methylpropanoic acid;



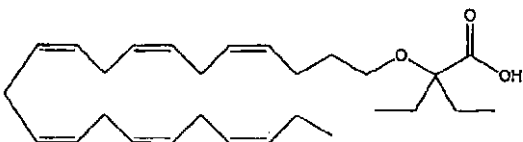
2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenyloxy)butanoic acid;



2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienyloxy)butanoic acid;



2-ethyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoic acid, or



41. A pharmaceutical composition comprising at least one lipid compound according to any one of claims 1-40.
42. A pharmaceutical composition according claim 41, further comprising a pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent, or any combination thereof.
43. A pharmaceutical composition according to claim 41 or 42, further comprising a pharmaceutically acceptable antioxidant.
44. A pharmaceutical composition according to any one of claims 41-43, formulated for oral administration.
45. A pharmaceutical composition according to any one of claims 41-44, wherein the at least one lipid compound is administered in a daily dose ranging from 1 mg to 3 g.
46. A pharmaceutical composition according to claim 45, wherein the daily dose ranges from 50 mg to 1 g.
47. A pharmaceutical composition according to claim 45, wherein the daily dose ranges from 50 mg to 500 mg.
48. A pharmaceutical composition according to claim 45, wherein the daily dose ranges from 10 mg to 2 g.
49. A pharmaceutical composition according to claim 45, wherein the daily dose ranges from 100 mg to 1 g.
50. A pharmaceutical composition according to claim 45, wherein the daily dose ranges from 100 mg to 500 mg.
51. A pharmaceutical composition according to claim 45, wherein the daily dose ranges from 100 mg to 250 mg.
52. A pharmaceutical composition according to any one of claims 41-51 in the form of a gelatin capsule, a tablet, or a sachet.
53. A pharmaceutical composition according to any one of claims 41-52 for use as a medicament.
54. A lipid composition comprising at least one lipid compound according to any one of claims 1-40.

55. A lipid composition according to claim 54, for use as a medicament.

56. A lipid compound according to any one of claims 1-40, for use as a medicament.

57. A method of preventing or treating inflammation comprising administering to a subject in need thereof at least one compound according to any one of claims 1-40.

58. A method of preventing or treating rheumatoid arthritis comprising administering to a subject in need thereof at least one compound according to any one of claims 1-40.

59. A method of preventing or treating inflammatory bowel disease (IBD) comprising administering to a subject in need thereof at least one compound according to any one of claims 1-40.

60. A method of preventing or treating atherosclerosis comprising administering to a subject in need thereof at least one compound according to any one of claims 1-40.

61. A method of preventing or treating diabetes comprising administering to a subject in need thereof at least one compound according to any one of claims 1-40.

62. A method according to claim 61, wherein the diabetes is type II diabetes.

63. A method of preventing or treating peripheral insulin resistance comprising administering to a subject in need thereof at least one compound according to any one of claims 1-40.

64. A method of preventing or treating dyslipidemia or mixed dyslipidemia comprising administering to a subject in need thereof at least one compound according to any one of claims 1-40.

65. A method of claim 64, wherein the dyslipidemia is hypertriglyceridemia.

66. A method of preventing or treating metabolic syndrome comprising administering to a subject in need thereof at least one compound according to claims to any one of claims 1-40.

67. A method of lowering cholesterol comprising administering to a subject in need thereof at least one compound according to any one of claims 1-40.

68. A method of claim 67, wherein the cholesterol is non-HDL cholesterol.

69. A method of claim 67, wherein the cholesterol is LDL and/or VLDL.

70. A method of raising HDL cholesterol comprising administering to a subject in need thereof at least one compound according to any one of claims 1-40.

71. The use of at least one compound according to any one of claims 1-40 for the prevention or treatment of inflammation.

72. The use of at least one compound according to any one of claims 1-40 for the prevention or treatment of inflammatory bowel disease (IBD).

73. The use of at least one compound according to any one of claims 1-40 for the prevention or treatment of rheumatoid arthritis.

74. The use of at least one compound according to any one of claims 1-40 for the prevention or treatment of atherosclerosis.

75. The use of at least one compound according to any one of claims 1-40 for the prevention or treatment of diabetes.

76. The use according to claim 75, wherein the diabetes is type II diabetes.

77. The use of at least one compound according to any one of claims 1-40 for the prevention or treatment of peripheral insulin.

78. The use of at least one compound according to any one of claims 1-40 for the prevention or treatment of dyslipidemia or mixed dyslipidemia.

79. The use according to claim 78, wherein the dyslipidemia is hypertriglyceridemia.

80. The use of at least one compound according to any one of claims 1-40 for the prevention or treatment of metabolic syndrome.

81. The use of at least one compound according to any one of claims 1-40 for lowering cholesterol.

82. The use of claim 81, wherein the cholesterol is non-HDL cholesterol.

83. The use of claim 81, wherein the cholesterol is LDL and/or VLDL.

84. The use of at least one compound according to any one of claims 1-40 for raising HDL cholesterol.

85. The use of at least one compound according to any one of claims 1-40 for weight reduction.

86. A method for the production of a lipid compound according to claim 1 comprising

a) reacting $R_1\text{-OH}$ with $\begin{array}{c} \text{LG} \quad \text{X} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{R}_3 \quad \text{R}_2 \end{array}$, wherein LG is a leaving group; and

b) isolating the lipid compound.

87. A method according to claim 86, wherein the leaving group is chosen from a mesylate group, a tosylate group, a hydroxy group, or a halogen atom.

88. A method according to claim 86, further comprising protection and de-protection steps.

89. A method according to claim 86, where step a) is conducted in the presence of a base.

90. A method according to claim 89, wherein the base is sodium hydroxide.

91. A method according to claim 86, wherein step a) is run under Mitsunobu conditions.

92. A method according to claim 86, wherein R₁-OH is first converted to R-LG, wherein LG is a leaving group.

93. A method for the production of 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoic acid comprising

- a) reacting (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol with *t*-butyl 2-bromobutyrate;
- b) converting the ester that results from step a) into a carboxylic acid; and
- c) isolating said 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyloxy)butanoic acid.

Figures

Figure 1/3

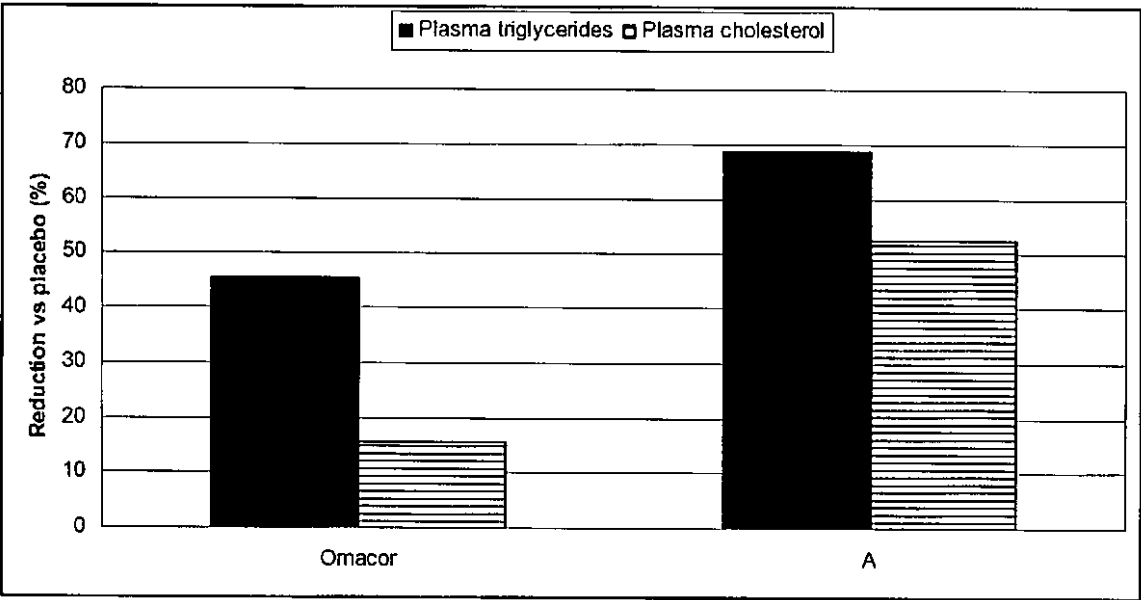


Figure 2/3

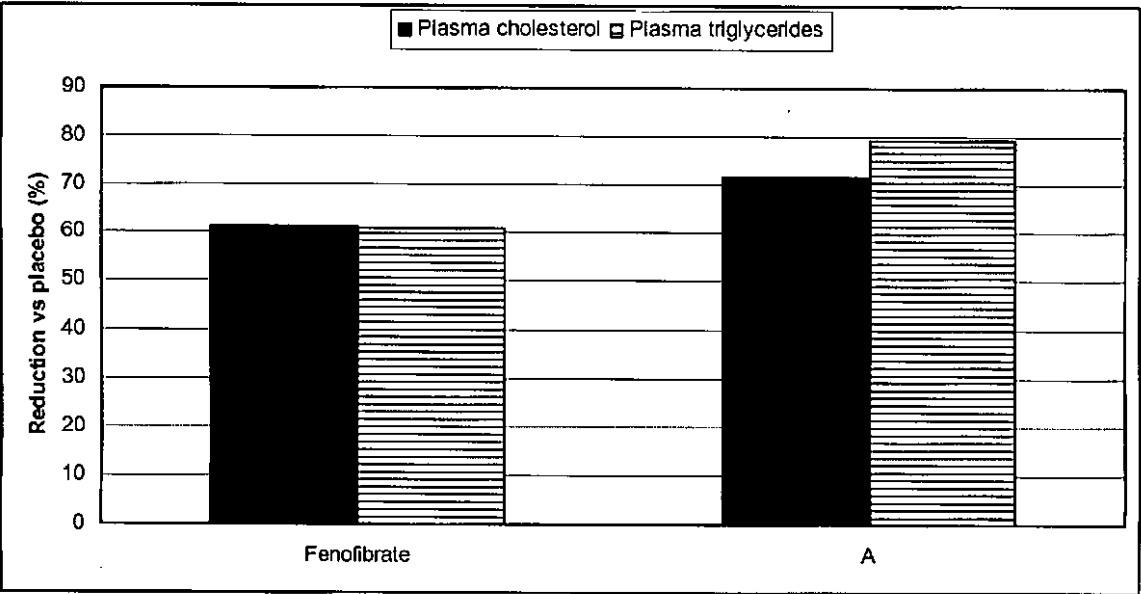
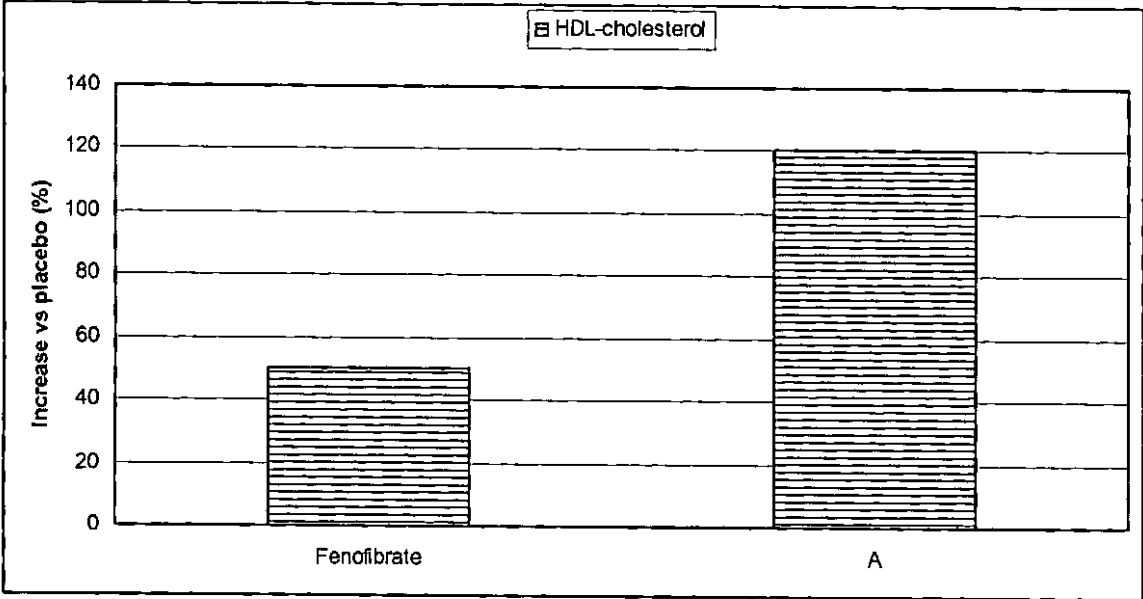


Figure 3/3



**ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS PARA EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS RELACIONADOS A LAS AREAS DE LOS TRASTORNOS
CARDIOVASCULARES, METABOLICOS E INFLAMATORIOS**

5 Prioridad

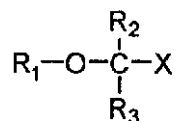
Esta solicitud reivindica los beneficios de la prioridad de la solicitud provisional Estadounidense No. 61/176,503, presentada en Mayo 8 de 2009, cuyo contenido se incorpora al presente como referencia

10

Campo de la Invención

La presente descripción se refiere a los compuestos lipídicos de la fórmula general (I):

15



en donde

(I)

- R_1 es un grupo alquilo de 10 a 22 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1-6 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1-6 triples enlaces;
- R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y pueden ser elegidos de un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, un grupo acilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo arilo, un grupo alquiltio, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, y un grupo alquilamino, con la condición de que R_2 y R_3 no pueden ser ambos un átomo de hidrógeno; o
- R_2 y R_3 conjuntamente forman un grupo cicloalquilo, tal como

Ref:225070

ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, o ciclohexano;

- X es un ácido carboxílico o un derivado del mismo, tal como, un éster carboxílico, un anhídrido carboxílico, una carboxamida, fosfolípido, monoglicérido, diglicérido o triglicérido;

o una sal, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptables.

En las modalidades donde R_2 y R_3 son diferentes, los compuestos de la fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros ópticos de los compuestos de la fórmula (I) y mezclas de los mismos.

La presente descripción también se refiere a las composiciones farmacéuticas y a las composiciones lipídicas que comprenden al menos un compuesto de la fórmula (I). Además, la presente descripción incluye los compuestos de la fórmula (I) para el uso como medicamentos o para el uso en terapia, tales como para el tratamiento de trastornos relacionados a las áreas de los trastornos cardiovasculares, metabólicos, e inflamatorios.

Antecedentes de la Invención

Los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta (PUFAs, por sus siglas en inglés) que tienen efectos sobre diversos procesos fisiológicos que impactan la salud normal y los trastornos crónicos, tales como la regulación de los

niveles de lípidos plasmáticos, funciones cardiovasculares e inmunitarias, acción de la insulina, desarrollo neuronal y función visual.

Debido a su estabilidad limitada *in vivo* y su falta
5 de especificidad biológica, los PUFAs no han logrado el uso difundido como agentes terapéuticos. Las modificaciones químicas de los ácidos grasos poliinsaturados n-3 han sido realizadas por varios grupos de investigación, con el fin de cambiar o de incrementar sus efectos.

10 Por ejemplo, los efectos hipolipidémicos del ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA) fue potenciado por la introducción de un sustituyente en la posición α del docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoato de (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-etilo (DHA EE). (WO 2006/1 17664).
15 Se reporta que ratones obesos con dieta alta en grasa, tratados con derivados de DHA alfa-sustituídos, previnieron y revirtieron la obesidad y la intolerancia a la glucosa. (Rossmeisl, M., et al., Obesity (Silver Spring) 2009 Enero 15.)

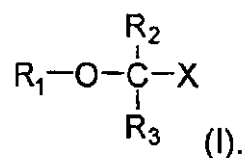
20 Varios grupos de investigación han preparado ácidos grasos insaturados con oxígeno incorporado en la posición β (Flock, S. et al., Acta Chemica Scandinavica, (1999) 53: 436 y Pitt, MJ, et al., Synthesis, (1997) 1240-42).

Un nuevo grupo de derivados de ácido graso que
25 combinan un átomo de oxígeno en la posición β con un

sustituyente α representado por la fórmula general (I) han sido desarrollados. Estos nuevos ácidos grasos reducen los niveles de lípidos en un modelo de ratón dislipidémico a un grado mayor que los ácidos grasos poliinsaturados de origen natural.

Breve Descripción de la Invención

Un objetivo de la presente descripción es proporcionar los compuestos lipídicos que tienen actividad biológica mejorada, en comparación a los ácidos grasos poliinsaturados de origen natural. Este objetivo puede ser logrado por un compuesto lipídico de la fórmula (I)



Por ejemplo, la presente descripción se refiere a los compuestos de la fórmula (I), en donde:

- R_1 es un grupo alquilo de 10 a 22 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1-6 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1-6 triples enlaces;
- R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y pueden ser elegidos de un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, un grupo acilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo arilo, un grupo alquiltio, un grupo

alcoxicarbonilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, y un grupo alquilamino, con la condición de que R_2 y R_3 no pueden ser ambos un átomo de hidrógeno; o

- 5 • R_2 y R_3 conjuntamente forman un grupo cicloalquilo, tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, o ciclohexano;
- X es un ácido carboxílico o un derivado del mismo, tal como, un éster carboxílico, un anhídrido carboxílico, una carboxamida, fosfolípido, monoglicérido, diglicérido
- 10 o triglicérido;
- o una sal, solvato, solvato de tal sal o un profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptables.

En al menos una modalidad, el grupo alquilo puede ser elegido de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, y n-hexilo. El grupo alquenilo puede ser elegido de alilo, 2-butenilo, y 3-hexenilo. El grupo alquinilo puede ser elegido de propargilo, 2-butinilo, y 3-hexinilo. El átomo de halógeno puede ser elegido de flúor, cloro, bromo y yodo.

15 El grupo alcoxi puede ser elegido de metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, sec-butoxi, fenoxi, benciloxi, OCH_2CF_3 , y $OCH_2CH_2OCH_3$. El grupo aciloxi puede ser elegido de acetoxi, propionoxi, y butiroxi. El grupo arilo es un grupo fenilo. El grupo alquiltio puede ser

20 elegido de metiltio, etiltio, isopropiltio, y feniltio.

25

El grupo alcoxycarbonilo puede ser elegido de metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, y butoxycarbonilo. El grupo alquilsulfinilo puede ser elegido de metansulfinilo, etansulfinilo, e isopropansulfinilo. El grupo alquilsulfonilo puede ser elegido de metansulfonilo, etansulfonilo, e isopropansulfonilo. El grupo alquilamino puede ser elegido de metilamino, dimetilamino, etilamino, y dietilamino. El grupo carboxilato puede ser elegido de carboxilato de etilo, carboxilato de metilo, carboxilato de n-propilo, carboxilato de isopropilo, carboxilato de n-butilo, carboxilato de sec-butilo y carboxilato de n-hexilo. El grupo carboxamida puede ser elegido de las carboxamidas, tales como N-metil-carboxamida, N,N-dimetil carboxamida, N-etilcarboxamida y N,N-dietilcarboxamida.

En al menos una modalidad de la invención, uno de los sustituyentes R_2 y R_3 del compuesto de la fórmula (I) es hidrógeno y el otro es elegido de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, un grupo acilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo arilo, un grupo alquiltio, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, y un grupo alquilamino.

En otra modalidad más de la invención, los

sustituyentes R_2 y R_3 del compuesto de la fórmula (I) son los mismos o diferentes y pueden ser elegidos de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, un grupo acilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo arilo, un grupo alquiltio, un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino. Por ejemplo, R_2 y R_3 pueden ser elegidos de metilo, etilo, n-propilo, o isopropilo.

10 Cuando son derivados o preparados a partir de un ácido graso poliinsaturado, R_1 es típicamente un grupo alquenilo de 10 a 22 átomos de carbono con 3-6 dobles enlaces, por ejemplo, 3-6 dobles enlaces interrumpidos con metileno, en la configuración Z. Por ejemplo, R_1 puede ser elegido de:

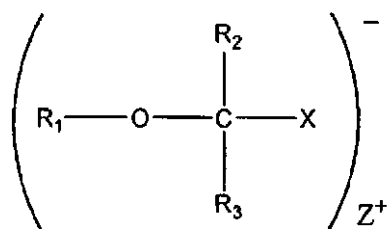
- un alquenilo de 15 átomos de carbono con 4 dobles enlaces interrumpidos con metileno, en la configuración Z,
- un alquenilo de 18 átomos de carbono con 3-5 dobles enlaces, por ejemplo, un alquenilo de 18 átomos de carbono con 5 dobles enlaces interrumpidos con metileno, en la configuración Z,
- un alquenilo de 20 átomos de carbono con 5 dobles enlaces interrumpidos con metileno, en la configuración Z, o

- un alquenilo de 22 átomos de carbono con 6 dobles enlaces interrumpidos con metileno, en la configuración Z.

Además, R_1 puede ser un grupo alquínico de 10 a 22 átomos de carbono, por ejemplo, un alquínico de 16 a 22 átomos de carbono con 1-6 triples enlaces.

La presente descripción también se refiere a las sales del compuesto de la fórmula (I). Tales sales pueden ser representadas por

10



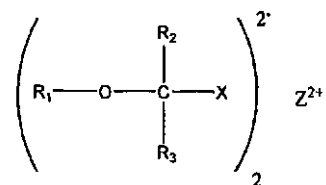
15

en donde X es COO^- , y Z^+ puede ser NH_4^+ , un ion metálico tal como Li^+ , Na^+ , o K^+ , una amina primaria protonada tal como tert-butilamonio, (3s,5s,7s)-adamantan-1-amonio, 1,3-dihidróxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio o una aminopiridina protonada (por ejemplo, piridin-2-amonio), una amina secundaria protonada tal como dietilamonio, 2,3,4,5,6-pentahidroxil-N-metilhexan-1-amonio, N-etilnaftalen-1-amonio, una amina terciaria protonada tal como 4-metilmorfolin-4-io, una guanidina protonada tal como amino((4-amino-4-carboxibutil)amino)metaniminio o un heterociclo protonado

20

25

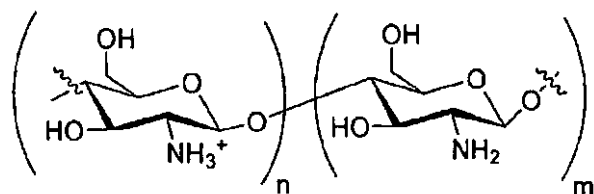
tal como 1H-imidazol-3-io, o por



5 en donde $X = COO^-$, y Z^{2+} puede ser Mg^{2+} o Ca^{2+} , o una diamina diprotonada tal como etan-1,2-diamonio o piperazin-1,4-diio. Otra sal representativa es

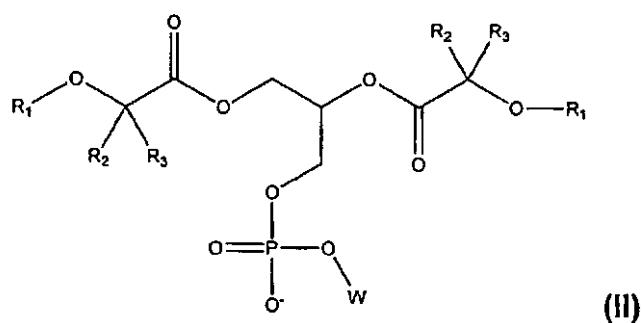


10 en donde X es COO^- , y Z^{n+} es quitosan protonado:

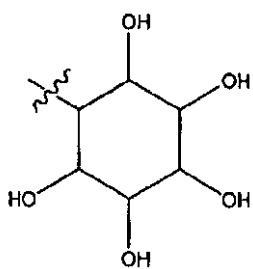
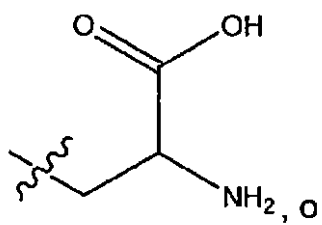
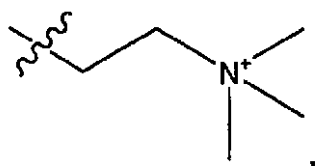
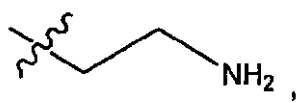


15 Además, la presente descripción se refiere a los compuestos de la fórmula (I), en donde X es un ácido carboxílico en la forma de un fosfolípido. Tales compuestos pueden ser representados por las siguientes fórmulas (II-IV),

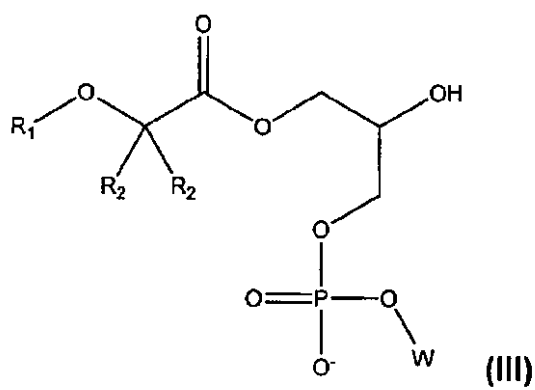
20



25 en donde W es:

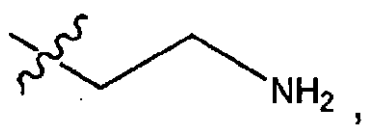


y

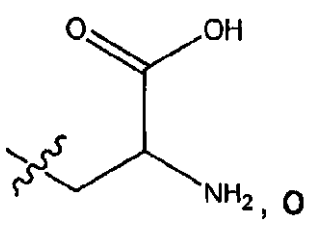
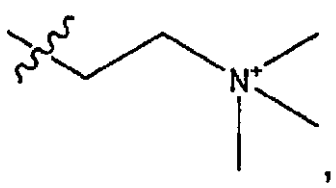


en donde W es:

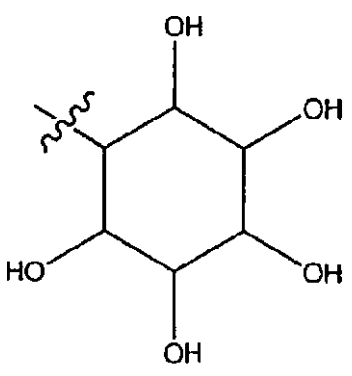
5



10

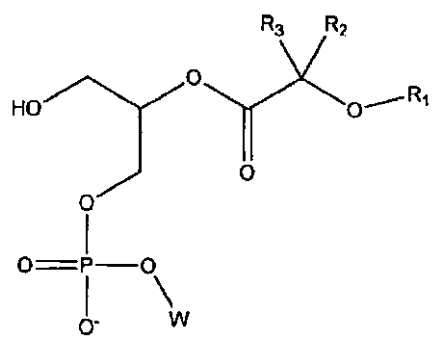


15



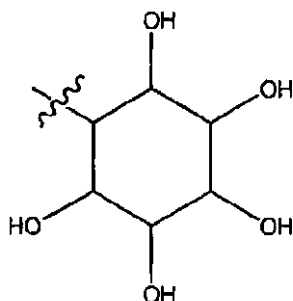
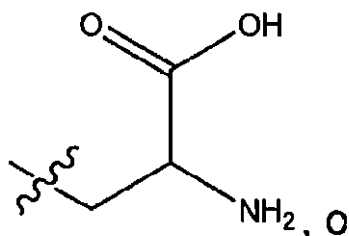
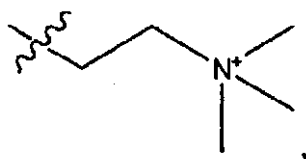
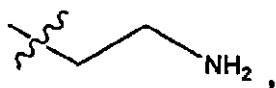
y

20



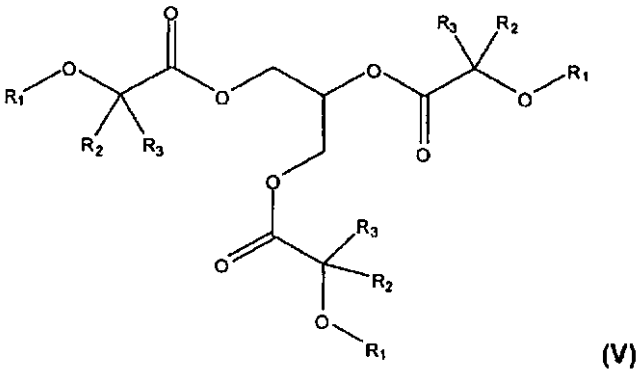
(IV)

25 en donde W es:

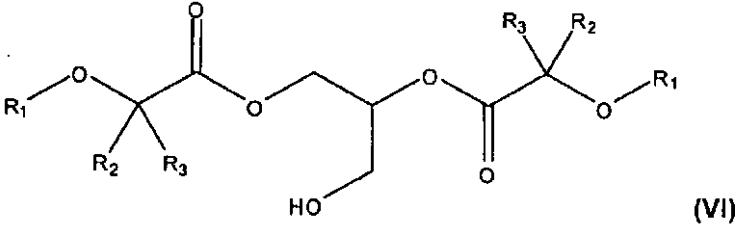


Los compuestos de la fórmula (I), en donde X es un ácido carboxílico en la forma de un triglicérido, un 1,2-diglicérido, un 1,3 diglicérido, un 1-monoglicérido y un 2-monoglicérido, son también incluidos dentro de la presente descripción. Éstos son de aquí en adelante representados por las fórmulas (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX), respectivamente.

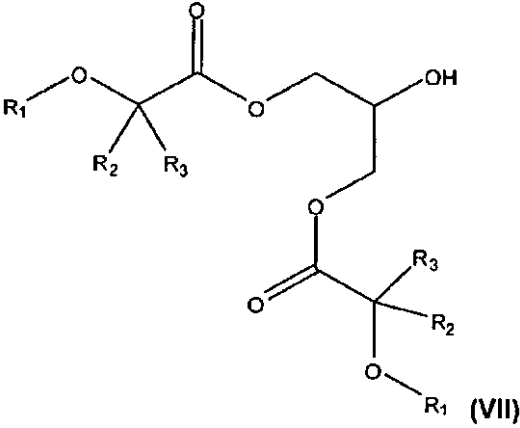
5



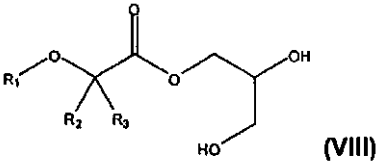
10



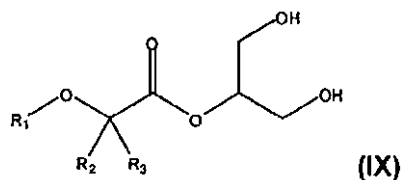
15



20



25



5 Los compuestos de la fórmula (I) son capaces de
existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la
invención abarca todos los isómeros ópticos de los compuestos
de la fórmula (I) y mezclas de los mismos. Por lo tanto,
compuestos de la fórmula (I) que existen como diastereoisómeros,
10 racematos, y enantiómeros son incluidos dentro del alcance de
la presente descripción.

La presente descripción también se refiere al menos a
un compuesto lipídico de acuerdo a la fórmula (I) para el uso
como un medicamento.

15 En una modalidad adicional, la presente descripción
proporciona un suplemento alimenticio, un aditivo alimenticio,
o una preparación nutracéutica que comprende un compuesto
lipídico de la fórmula (I).

20 Tal suplemento alimenticio puede ser producido para
la administración a través de cualquier ruta de administración.
Por ejemplo, el suplemento alimenticio puede ser administrado
como un agente nutricional líquido o como una bebida.

25 El suplemento alimenticio puede estar en la forma de
una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, y la
cápsula puede ser saborizada.

En una modalidad adicional, la presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula (I), opcionalmente junto con uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 Los nuevos compuestos lipídicos y las composiciones de la descripción pueden ser formulados en formas de administración oral convencionales, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, emulsiones y aspersiones, 10 utilizando excipientes convencionales, por ejemplo, solventes, diluyentes, aglutinantes, endulzantes, aromas, modificadores del pH, modificadores de la viscosidad, antioxidantes, almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, 15 agua, etanol, glicerol, sorbitol, polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa, o sustancias grasas, tal como grasa dura o mezclas adecuadas de los mismos. Las técnicas de formulación convencionales, bien conocidas en la materia, pueden ser utilizadas para formular los 20 compuestos lipídicos de acuerdo a la presente descripción.

Las composiciones pueden ser administradas mediante rutas de administración convencionales, por ejemplo, oralmente. El uso de las composiciones oralmente administrables, por ejemplo, comprimidos, comprimidos 25 recubiertos, cápsulas, o jarabes son incluidos dentro del

alcance de esta descripción. Por ejemplo, en algunas modalidades, la composición puede ser en la forma de una cápsula de gelatina, un comprimido, o un saco.

Una dosis diaria adecuada de al menos un compuesto de acuerdo a la fórmula (I) puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3 g. Por ejemplo, en algunas modalidades, la dosis diaria está en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 g, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 1 g, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 2 g, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1 g, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250 mg.

La composición farmacéutica de acuerdo a la presente descripción puede ser utilizada como un medicamento.

La presente descripción también se refiere a las composiciones lipídicas que comprenden al menos un compuesto lipídico de acuerdo a la fórmula (I). Adecuadamente, la composición lipídica puede comprender al menos 60% en peso, o al menos 80% en peso de al menos un compuesto de la fórmula (I).

La composición lipídica puede comprender además un antioxidante farmacéuticamente aceptable por ejemplo, tocoferol o 3-BHA.

Además, la presente descripción se refiere a una composición lipídica para el uso como un medicamento.

Además, la presente descripción se refiere al uso de un compuesto lipídico de acuerdo a la fórmula (I) para el uso en:

- 5 • la activación o modulación de al menos una de las isoformas, α , γ , o δ del receptor activo por proliferador de peroxisoma (PPAR) humano, en donde el compuesto, por ejemplo, es un pan-agonista o modulador,
- la prevención o tratamiento de una condición
- 10 inflamatoria,
- la prevención o tratamiento de artritis reumatoide,
- la prevención o tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino,
- la prevención o tratamiento del síndrome metabólico,
- 15 • la prevención y/o tratamiento de una condición dislipidémica, por ejemplo, hipertrigliceridemia (HTG),
- la prevención y/o tratamiento de niveles elevados de triglicéridos, niveles de colesterol LDL , y/o niveles elevados de colesterol VLDL,
- 20 • el tratamiento y/o la prevención de la obesidad o una condición de sobrepeso,
- la reducción del peso corporal y/o para la prevención de la ganancia de peso corporal,
- el tratamiento y/o la prevención de un trastorno de
- 25 hígado graso, por ejemplo, trastorno de hígado graso no

alcohólico (NAFLD),

- el tratamiento y/o la prevención de una condición o trastorno inflamatorio,
- el tratamiento y/o la prevención de la aterosclerosis,
- 5 • el tratamiento y/o la prevención de la resistencia periférica a la insulina y/o una condición diabética,
- el tratamiento y/o prevención de la diabetes tipo 2, o
- la reducción de la insulina plasmática, la glucosa sanguínea y/o los triglicéridos en suero.

10 La presente descripción también se refiere a los compuestos lipídicos de acuerdo a la formula (I) para el tratamiento de las condiciones anteriormente mencionadas, y a los métodos para el tratamiento y/o la prevención de las condiciones listadas anteriormente, que comprende
15 administrarle a un mamífero en necesidad de la misma, una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a la fórmula (I).

Además, la presente descripción abarca los métodos para fabricar los compuestos lipídicos de la fórmula (I). La
20 materia prima puede originarse, por ejemplo, de un vegetal, una fuente microbiana y/o una fuente animal, tal como un aceite de pescado marino. En al menos una modalidad, se utiliza aceite marino o un aceite de kril.

Breve Descripción de las Figuras

25 Figura 1: Niveles de colesterol y triglicéridos en

ratones APOE*3Leiden después de una administración de una modalidad de la presente descripción y Omacor^{MR}.

Figura 2: Niveles de colesterol y triglicéridos en ratones APOE*3Leiden.CETP después de una administración de una modalidad de la presente descripción y fenofibrato.

Figura 3: Niveles de HDL en ratones APOE*3Leiden.CETP después de la administración de una modalidad de la presente descripción y fenofibrato.

Descripción Detallada de la Invención

Los presentes inventores han encontrado que los compuestos de la fórmula (I) tienen actividad farmacéutica notablemente buena.

Como se utiliza en la presente, el término "compuesto lipídico" se refiere a los análogos de ácidos grasos derivados de por ejemplo, ácidos grasos saturados, ácido grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados y lípidos que comprenden 1-6 triples enlaces. Se debe entender que el derivado de incluye la preparación de los compuestos de la fórmula (I) a partir de los ácidos grasos, tales como los ácidos grasos saturados, los ácidos grasos monoinsaturados, los ácidos grasos poliinsaturados y lípidos que comprenden 1-6 triples enlaces. Tales ácidos pueden ser de origen natural o pueden ser sintéticos.

Una "cantidad farmacéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad que conducirá a los efectos

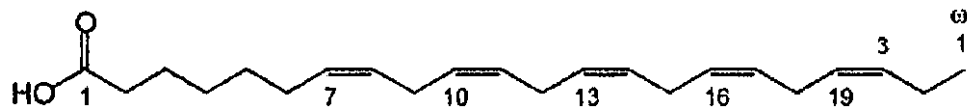
farmacológicos y/o terapéuticos deseados, por ejemplo, una cantidad del producto descrito que es efectivo para lograr su propósito pretendido. Mientras que las necesidades del paciente individual pueden variar, la determinación de los intervalos óptimos para las cantidades efectivas del producto descrito, están dentro de la experiencia de la técnica. En general, el régimen de dosificación para tratar una condición con el producto descrito de esta invención, se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta y la condición médica del paciente.

Por "una composición farmacéutica" se entiende una composición lipídica de acuerdo a la presente descripción en cualquier forma adecuada para ser utilizada para un propósito médico.

"Tratamiento" incluye cualquier aplicación terapéutica que pueda beneficiar a un mamífero humano o no humano. Los tratamientos en humanos y veterinarios están dentro del alcance de la presente descripción. El tratamiento puede ser con respecto a una condición existente o éste puede ser profiláctico, por ejemplo, preventivo.

Los ácidos grasos son hidrocarburos de cadena lineal que poseen un grupo carboxilo (COOH) en un extremo (α) y (usualmente) un grupo metilo en el otro extremo (ω). En química, la numeración de los átomos de carbono comienza

desde el extremo α .



El átomo de carbono se refiere al primer átomo
5 después del carbono que se enlaza al grupo funcional, y el
segundo carbono es el carbono β .

Como se utiliza en la presente, la expresión "dobles
enlaces interrumpidos con metileno" se refiere al caso donde un
grupo metileno ($-\text{CH}_2-$) está localizado entre dos dobles enlaces en
10 una cadena de carbono de un compuesto lipídico.

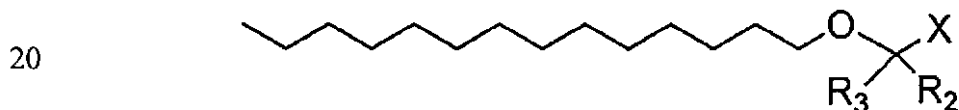
Más particularmente, los inventores han encontrado
de manera sorprendente que las siguientes categorías del
compuesto lipídico A-D son particularmente preferibles.

Categoría A

- 15 • derivado de ácidos grasos saturados
- R_1 es un alquilo de 10 a 22 átomos de carbono

Ejemplo i:

$R_1 = \text{C}_{14}$

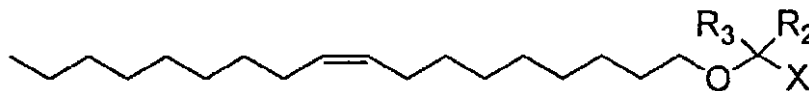


Categoría B

- derivado de ácidos grasos monoinsaturados
- R_1 es un alquenilo de 10 a 22 átomos de carbono que
25 tiene 1 doble enlace

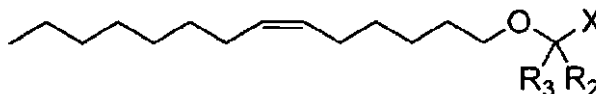
Ejemplo ii:

$R_1 = C_{18}$



5 Ejemplo iii:

$R_1 = C_{14}$



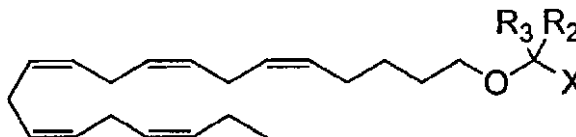
Categoría C:

- 10 • derivado de ácidos grasos poliinsaturados
- R_1 es un grupo alquenilo de 20 átomos de carbono que tiene 5 dobles enlaces

Ejemplo iv:

$R_1 = 20$ átomos de carbono con 5 dobles enlaces interrumpidos

- 15 con metileno, en la configuración Z



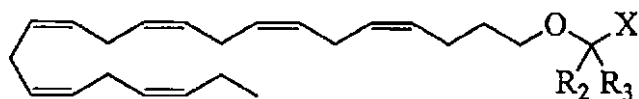
Categoría D:

- 20 • derivado de ácidos grasos poliinsaturados
- R_1 es un grupo alquenilo de 22 átomos de carbono que tiene 6 dobles enlaces

Ejemplo v:

$R_1 = 22$ átomos de carbono con 6 dobles enlaces interrumpidos

- 25 con metileno, en la configuración Z

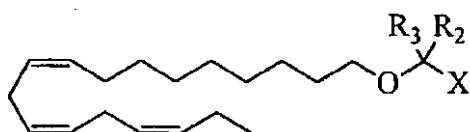


Categoría E:

- 5 • derivado de ácidos grasos poliinsaturados
- R_1 es un grupo alquenilo de 18 átomos de carbono que tiene 3 dobles enlaces

Ejemplo vi:

- R_1 = 18 átomos de carbono con 3 dobles enlaces interrumpidos con metileno, en la configuración Z
- 10

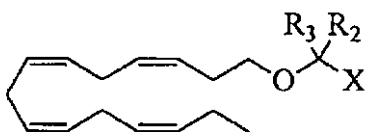


Categoría F:

- 15 • derivado de los ácidos grasos poliinsaturados
- R_1 es un grupo alquenilo de 15 átomos de carbono que tiene 4 dobles enlaces

Ejemplo vii:

- R_1 = 15 átomos de carbono con 4 dobles enlaces interrumpidos con metileno, en la configuración Z
- 20



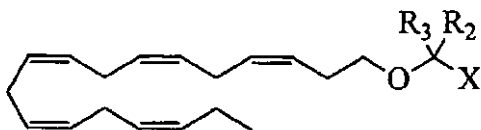
Categoría G:

- 25 • derivado de ácidos grasos poliinsaturados

- R_1 es un grupo alquenilo de 18 átomos de carbono que tiene 5 dobles enlaces

Ejemplo viii:

R_1 = 18 átomos de carbono con 5 dobles enlaces interrumpidos
5 con metileno, en la configuración Z

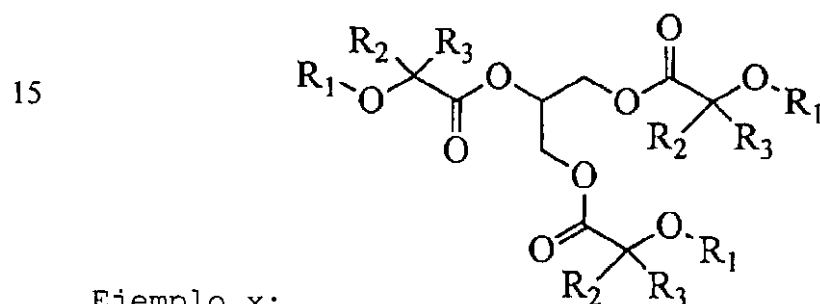


Categoría H:

- X es un ácido carboxílico en la forma de un
10 triglicérido, diglicérido, monoglicérido o fosfolípido

Ejemplo ix:

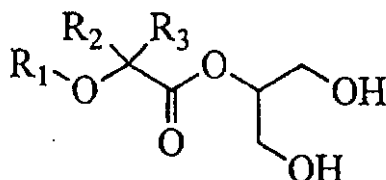
X = un ácido carboxílico en la forma de un triglicérido



Ejemplo x:

X = un ácido carboxílico en la forma de un 2-monoglicérido

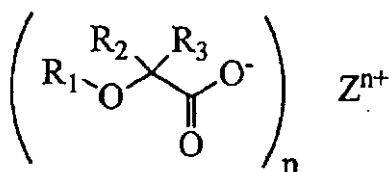
20



Categoría I

- 25 • X es una sal de carboxilato

Ejemplo xi:



5 • n = 1 ó 2

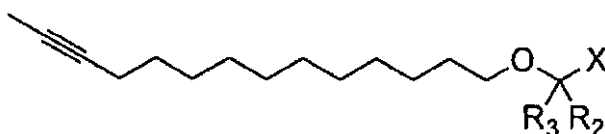
Categoría J

• derivado de lípidos que comprenden 1-6 triples enlaces

10 • R₁ es un grupo alquinilo de 10 a 22 átomos de carbono

Ejemplo xii:

R₁ = 14 átomos de carbono con 1 triple enlace



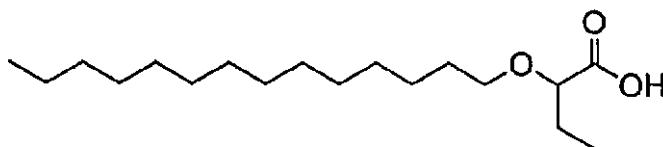
15

Los compuestos de las categorías A-J anteriores, donde R₂ y R₃ son diferentes, son capaces de existir en formas estereoisoméricas, por ejemplo, todos los isómeros ópticos de los compuestos y las mezclas de los mismos son abarcados. Por lo tanto, los mencionados compuestos pueden estar presentes como diaestereoisómeros, racematos, y enantiómeros.

20

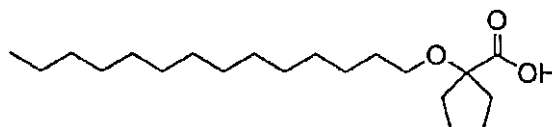
Los ejemplos específicos de los compuestos lipídicos preferidos de acuerdo a la presente descripción incluyen:

25

Categoría A:

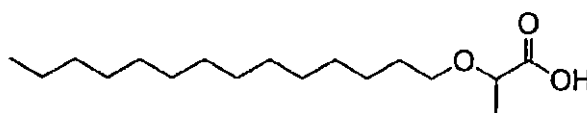
5 Ácido 2-(tetradeciloxi)butanoico (1)

$R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



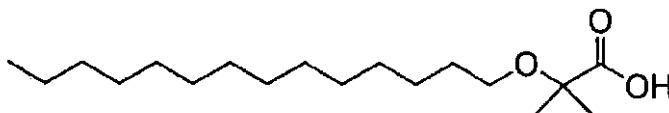
10 Ácido 2-etil-2-(tetradeciloxi)butanoico (2)

$R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = R_3 = \text{etilo}$ y $X = COOH$



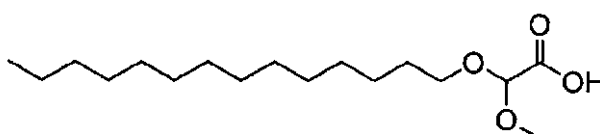
Ácido 2-(tetradeciloxi)propanoico (3)

15 $R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = \text{metilo}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



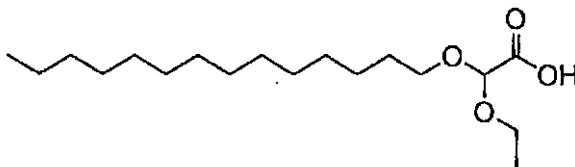
Ácido 2-metil-2-(tetradeciloxi)propanoico (4)

20 $R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = R_3 = \text{metilo}$ y $X = COOH$



Ácido 2-metoxi-2-(tetradeciloxi)acético (5)

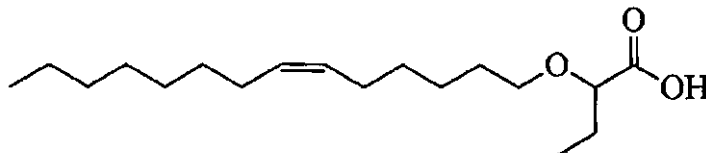
25 $R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = \text{metoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



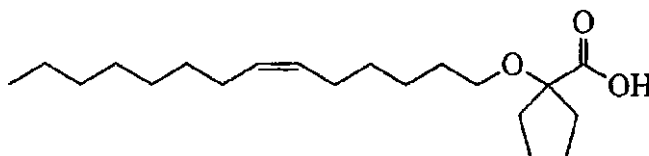
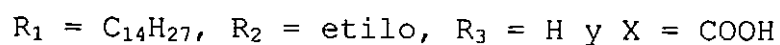
Ácido 2-etoxi-2-(tetradeciloxi)acético (6)

- 5 $R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = \text{etoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$

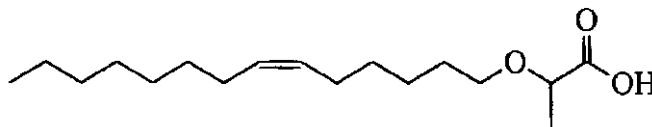
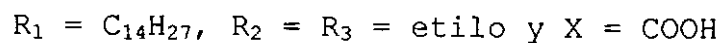
Categoría B:



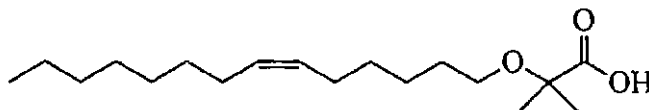
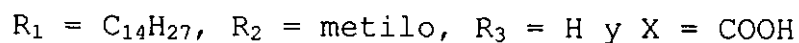
- 10 Ácido (Z)-2-(tetradec-6-en-1-iloxi)butanoico (7)



- 15 Ácido (Z)-2-etil-2-(tetradec-6-en-1-iloxi)butanoico (8)

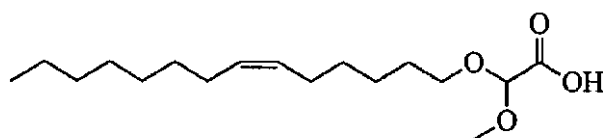


- 20 Ácido (Z)-2-(tetradec-6-en-1-iloxi)propanoico (9)



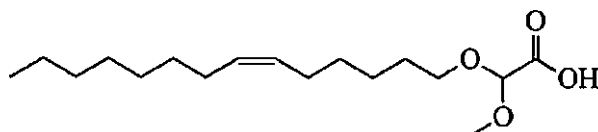
Ácido (Z)-2-metil-2-(tetradec-6-en-1-iloxi)propanoico (10)

- 25 $R_1 = C_{14}H_{27}$, $R_2 = R_3 = \text{metilo}$ y $X = COOH$



Ácido (Z)-2-metoxi-2-(tetradec-6-en-1-iloxy)acético (11)

5 $R_1 = C_{14}H_{27}$, $R_2 = \text{metoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$

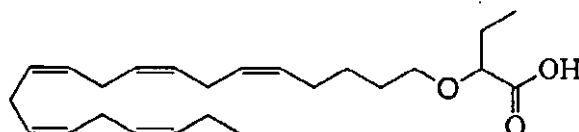


Ácido (Z)-2-etoxi-2-(tetradec-6-en-1-iloxy)acético

10 (12)

$R_1 = C_{14}H_{27}$, $R_2 = \text{etoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$

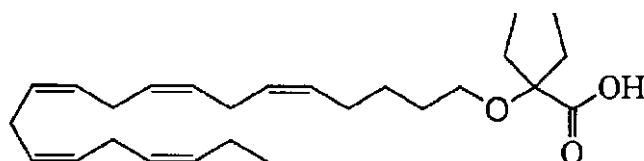
Categoría C:



15

Ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxy)butanoico (13)

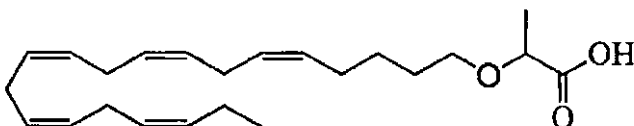
$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



20

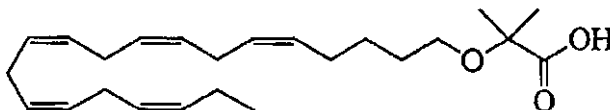
Ácido 2-etil-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxy)butanoico (14)

25 $R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = R_3 = \text{etilo}$ y $X = COOH$



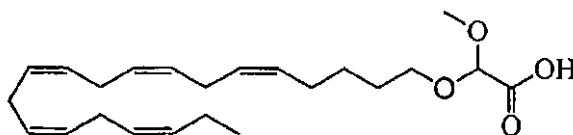
Ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-
5 iloxi)propanoico (15)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{metilo}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



10 Ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-
iloxi)-2-metilpropanoico (16)

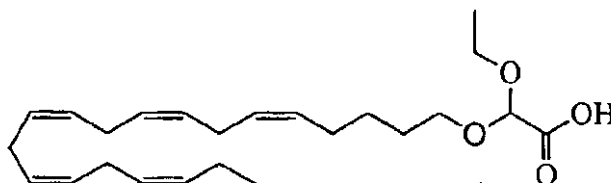
$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = R_3 = \text{metilo}$ y $X = COOH$



15

Ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-
iloxi)-2-metoxiacético (17)

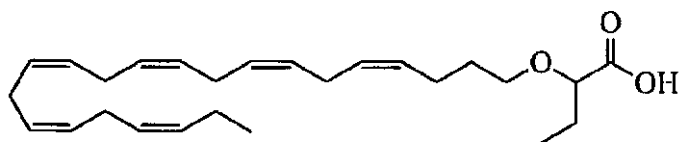
$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{metoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



20

Ácido 2-etoxi-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-
pentaen-1-iloxi)acético (18)

25 $R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{etoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$

Categoría D:

- 5 Ácido 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-iloxy)butanoico (19)

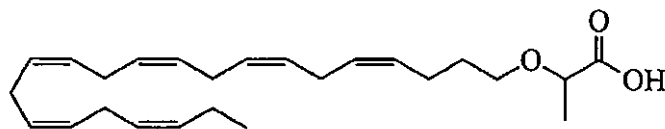
$R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



10

- Ácido 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-iloxy)-2-etilbutanoico (20)

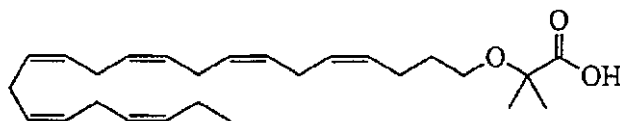
$R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = R_3 = \text{etilo}$ y $X = COOH$



15

- Ácido 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-iloxy)propanoico (21)

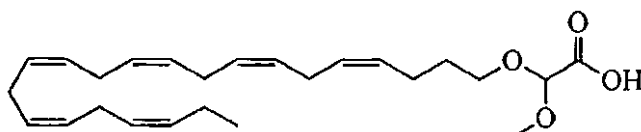
$R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = \text{metilo}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



20

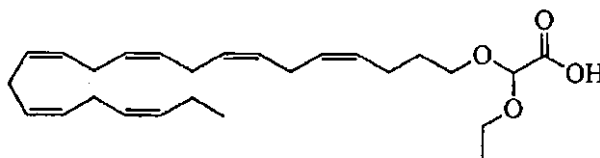
- Ácido 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-iloxy)-2-metilpropanoico (22)

25 $R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = R_3 = \text{metilo}$ y $X = COOH$



Ácido 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-iloxy)-2-metoxiacético (23)

$R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = \text{metoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$

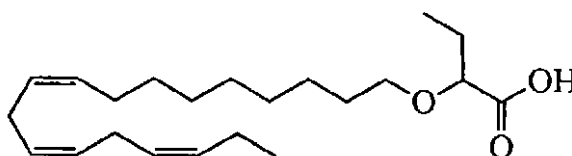


10 Ácido 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-iloxy)-2-etoxiacético (24)

$R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = \text{etoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$

Categoría E:

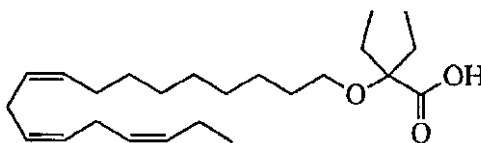
15



Ácido 2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-iloxy)butanoico (25)

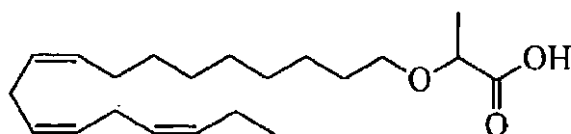
$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$

20



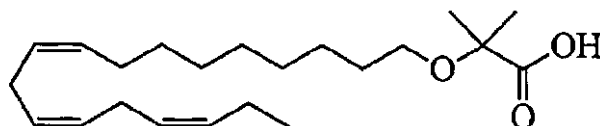
Ácido 2-etil-2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-iloxy)butanoico (26)

25 $R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = R_3 = \text{etilo}$ y $X = COOH$



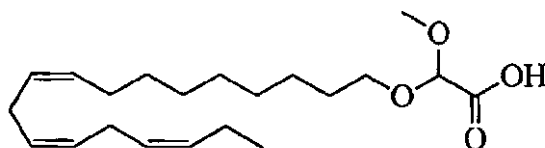
Ácido 2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-
5 iloxi)propanoico (27)

$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{metilo}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



10 Ácido 2-metil-2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-
iloxi)propanoico (28)

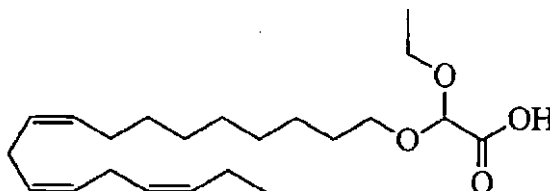
$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = R_3 = \text{metilo}$ y $X = COOH$



15

Ácido 2-metoxi-2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-
iloxi)acético (29)

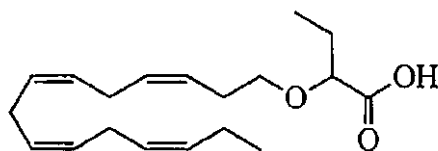
$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{metoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



20

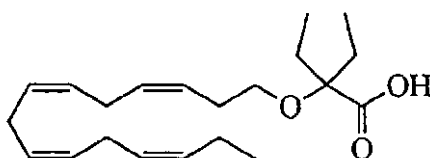
Ácido 2-etoxi-2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-
iloxi)acético (30)

25 $R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{etoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$

Categoría F:

- 5 Ácido 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-iloxy)butanoico (31)

$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$

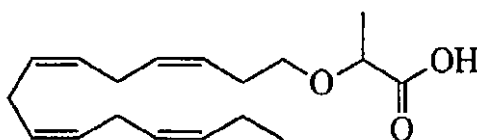


10

- Ácido 2-etil-2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-iloxy)butanoico (32)

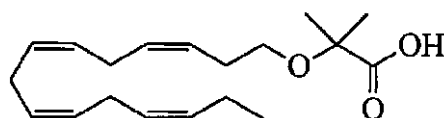
$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = R_3 = \text{etilo}$ y $X = COOH$

15



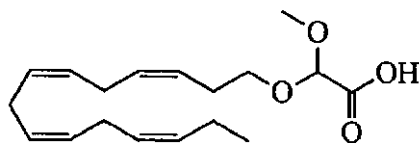
- Ácido 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-iloxy)propanoico (33)

- 20 $R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = \text{metilo}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



- 25 Ácido 2-metil-2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-iloxy)propanoico (34)

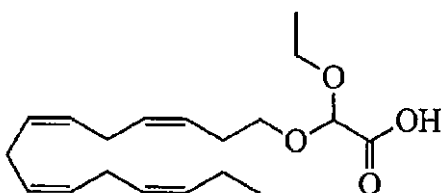
$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = R_3 = \text{metilo}$ y $X = COOH$



- 5 Ácido 2-metoxi-2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-iloxy)acético (35)

$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = \text{metoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$

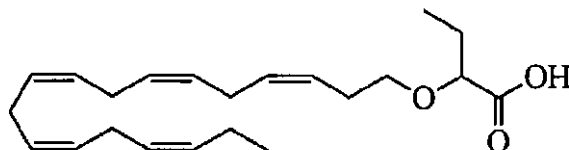
10



Ácido 2-etoxi-2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-iloxy)acético (36)

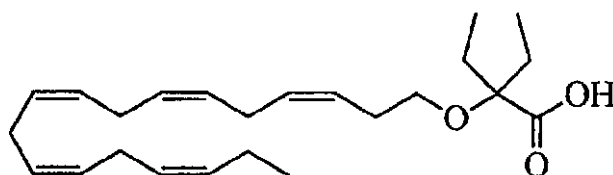
$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = \text{etoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$

- 15 Categoría G:



Ácido 2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-iloxy)butanoico (37)

- 20 $R_1 = C_{18}H_{27}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$

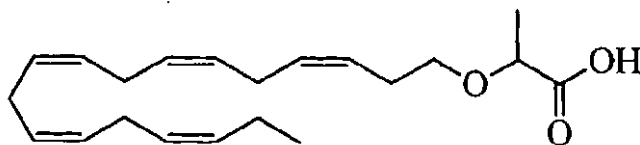


- 25 Ácido 2-etil-2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-

pentaen-1-iloxi)butanoico (38)

$R_1 = C_{18}H_{27}$, $R_2 = R_3 = \text{etilo}$ y $X = \text{COOH}$

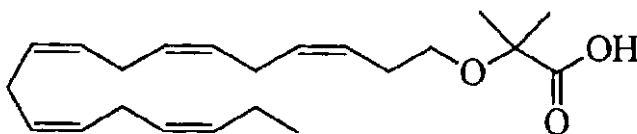
5



Ácido 2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-iloxi)propanoico (39)

$R_1 = C_{18}H_{27}$, $R_2 = \text{metilo}$, $R_3 = \text{H}$ y $X = \text{COOH}$

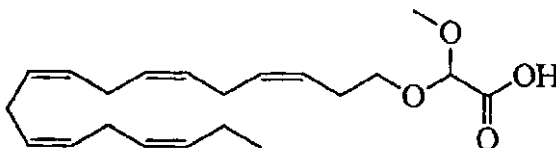
10



Ácido 2-metil-2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-iloxi)propanoico (40)

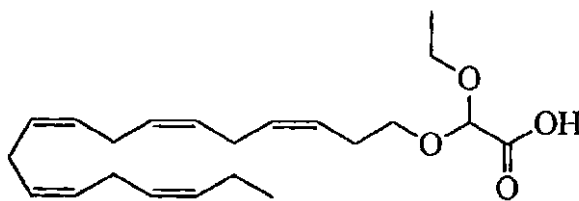
$R_1 = C_{18}H_{27}$, $R_2 = R_3 = \text{metilo}$ y $X = \text{COOH}$

15



Ácido 2-metoxi-2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-iloxi)acético (41)

20 $R_1 = C_{18}H_{27}$, $R_2 = \text{metoxi}$, $R_3 = \text{H}$ y $X = \text{COOH}$

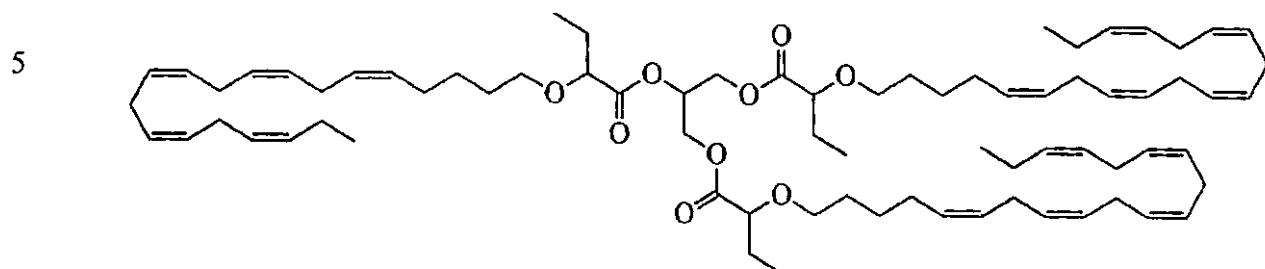


25 Ácido 2-etoxi-2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-

pentaen-1-iloxi)acético (42)

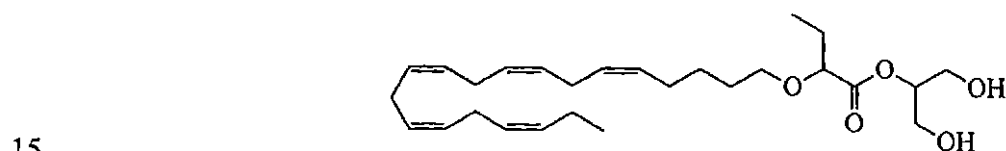
$R_1 = C_{18}H_{27}$, $R_2 = \text{etoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$

Categoría H:



10 tris(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi)butanoato) de propan-1,2,3-triilo (43)

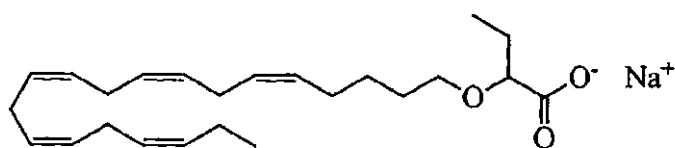
$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$ y $X = \text{un ácido carboxílico en la forma de un triglicérido}$



2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi)butanoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (44)

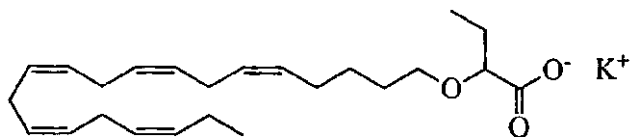
$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$ y $X = \text{un ácido carboxílico en la forma de un 2-monoglicérido}$

20 Categoría I: .



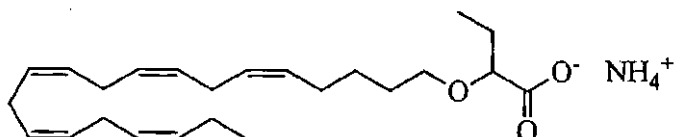
25 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi)butanoato de sodio (45)

$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ y Z^+ es Na^+ .



5 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi)butanoato de potasio (46).

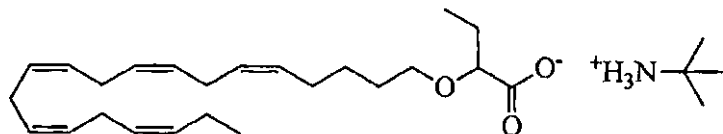
$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ y Z^+ es K^+ .



10

2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi)butanoato de amonio (47)

$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ y Z^+ es NH_4^+ .

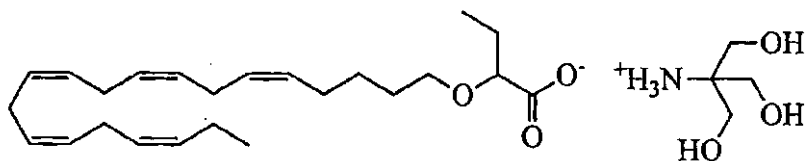


15

2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi)butanoato de tert-butil-amonio (48).

$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ y Z^+ es tert-butil-amonio.

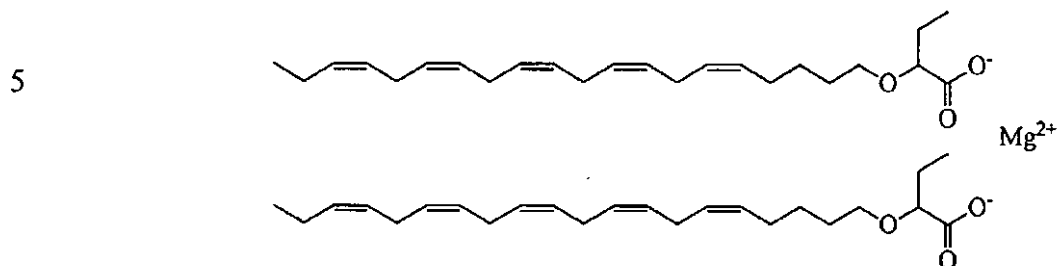
20



25 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi)butanoato de 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-

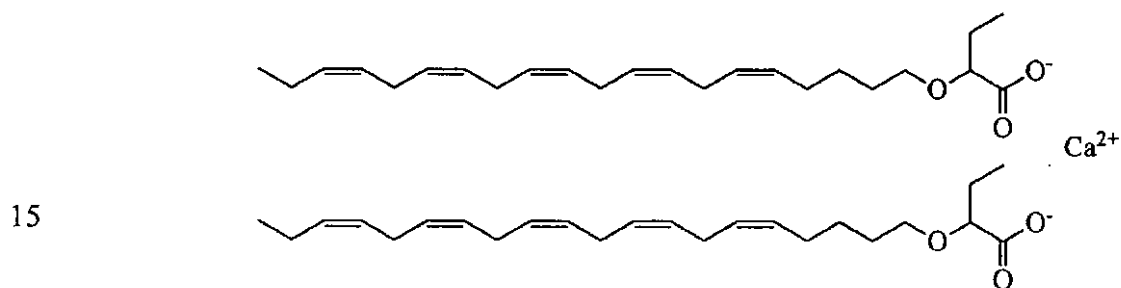
aminio (49).

$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ y Z^+ es 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-amonio.



10 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ilo)butanoato de magnesio (50).

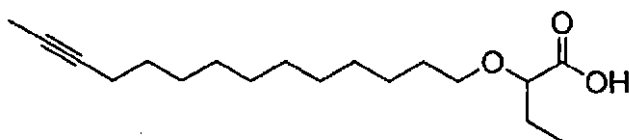
$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ y Z^{2+} es Mg^{2+} .



2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ilo)butanoato de calcio (51).

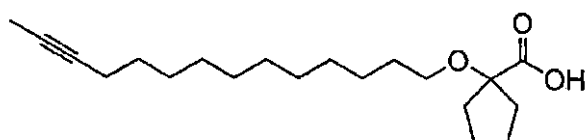
$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$, $X = COO^-$ y Z^{2+} es Ca^{2+}

20 Categoría J:



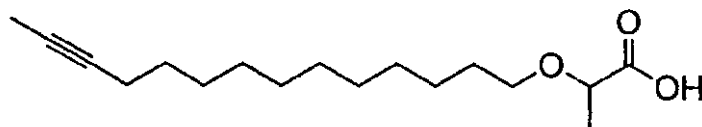
Ácido 2-(tetradec-12-inilo)butanoico (52)

25 $R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



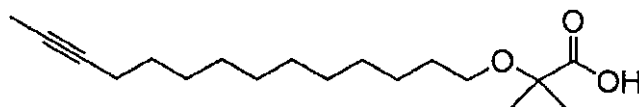
Ácido 2-etil-2-(tetradec-12-in-1-iloxi)butanoico (53)

5 $R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = R_3 = \text{etilo}$ y $X = COOH$



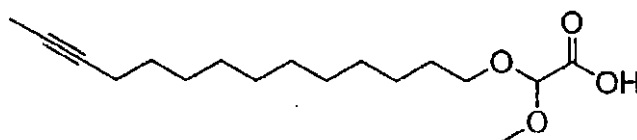
Ácido 2-(tetradec-12-in-1-iloxi)propanoico (54)

10 $R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = \text{metilo}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



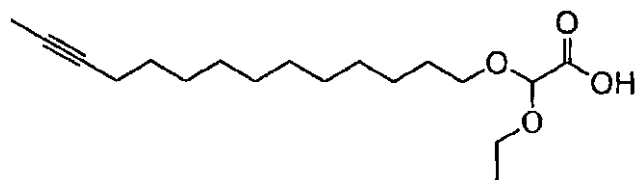
Ácido 2-metil-2-(tetradec-12-in-1-iloxi)propanoico (55)

15 $R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = R_3 = \text{metilo}$ y $X = COOH$



Ácido 2-metoxi-2-(tetradec-12-in-1-iloxi)acético (56)

20 $R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = \text{metoxi}$, $R_3 = H$ y $X = COOH$



25 Ácido 2-etoxi-2-(tetradec-12-in-1-iloxi)acético (57)

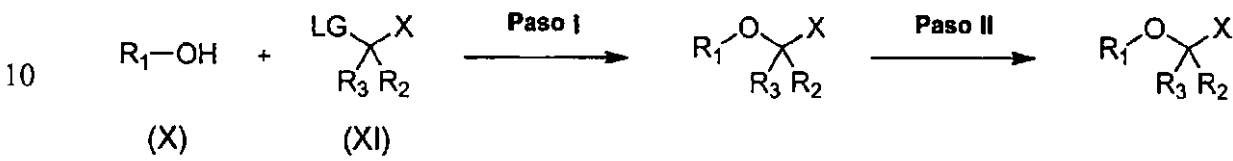
R₁ = C₁₄H₂₅, R₂ = etoxi, R₃ = H y X = COOH

Modalidades específicas de los compuestos de acuerdo a la presente descripción incluyen las siguientes.

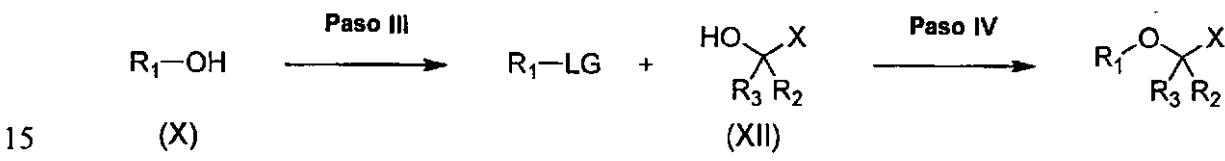
Métodos sintéticos generales para los compuestos descritos en la presente.

Los compuestos de la fórmula general (I) pueden ser preparados mediante los siguientes procedimientos generales:

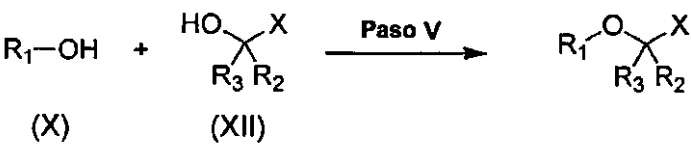
Método I:



Método II:



Método III:



20 Los alcoholes de la fórmula (X) descritos en el método I, II y III pueden ser preparados directamente a partir de los ésteres carboxílicos de, por ejemplo, los ácidos grasos de origen natural; por ejemplo, el ácido alfa-linolénico, ácido linoleico conjugado, o ácido

25 eicosapentaenoico (EPA) por reducción con un agente reductor

como el hidruro de litio y aluminio (LAH) o hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) a -10°C a 0°C . Los alcoholes pueden también ser preparados mediante degradación de los ácidos grasos poliinsaturados, tales como EPA y DHA, como se describe por Holmeide et al. (J.Chem. Soc, Perkin Trans. 1 (2000) 2271.) En este caso, se puede comenzar con EPA o DHA purificado, pero es también posible comenzar con el aceite de pescado que contiene EPA y DHA.

Los compuestos de la fórmula (XI) y (XII) son comercialmente disponibles, o éstos son conocidos en la literatura, o pueden ser preparados mediante procesos estándares conocidos en la técnica. El grupo saliente (LG) presente en los compuestos de la fórmula (XI) puede ser, por ejemplo, mesilato, tosilato o un halógeno adecuado, tal como bromo. Otros grupos salientes serán aparentes para las personas expertas en la técnica.

Utilizando el método I, los alcoholes de la fórmula (X) pueden reaccionar en una reacción de sustitución con un compuesto de la fórmula (XI) en presencia de base tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, NaOH en un sistema solvente apropiado. Los sistemas solventes adecuados incluyen una mezcla de dos fases de tolueno y agua. En aquellos casos en donde R2 y/o R3 presentes en el compuesto de la fórmula (XI) son hidrógeno, puede ser agregado un paso de alquilación a la secuencia (Paso II) con el fin de

reemplazar uno o ambos de estos hidrógenos con un grupo alquilo. Tal alquilación puede ser realizada mediante tratamiento del compuesto proveniente del Paso I con un grupo alquilo que posee un grupo saliente adecuado, por ejemplo, un
5 halógeno, tal como bromo o yodo, u otros grupos salientes que serán aparentes para una persona de experiencia ordinaria en la técnica, en presencia de una base, tal como LDA en un sistema solvente apropiado.

Utilizando el método II, los alcoholes de la
10 fórmula (X) pueden ser convertidos utilizando la interconversión de grupos funcionales, mediante métodos familiares para aquellos expertos en la técnica, a los compuestos donde ha sido transformado el grupo hidroxilo terminal en un grupo saliente adecuado (LG). Los grupos
15 salientes adecuados incluyen bromo, mesilato y tosilato, y tosilato, u otros que serán aparentes para una persona de experiencia ordinaria en la técnica. Éstos compuestos se pueden hacer reaccionar además (paso IV) en una reacción de sustitución con los derivados apropiadamente sustituidos de
20 ácido hidroxiacético (compuestos de la fórmula XII), en presencia de base en un sistema solvente apropiado.

Utilizando el método III, el alcohol de la fórmula
(X) puede reaccionar con los derivados de ácido hidroxiacético apropiadamente sustituidos (compuestos de la
25 fórmula XII), bajo condiciones clásicas o no clásicas de

Mitsunobu, utilizando métodos familiares para las personas expertas en la técnica.

Si los derivados de ácido utilizados son ésteres carboxílicos, la hidrólisis puede ser realizada para obtener
5 los ácidos grasos libres. Un grupo de esterificación tal como un grupo metilo o un grupo etilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrólisis alcalina utilizando una base tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, LiOH, NaOH o KOH, o mediante el uso de una base orgánica, por
10 ejemplo Et₃N junto con una sal inorgánica, por ejemplo, LiCl en un sistema solvente apropiado. Un grupo tert-butilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como el ácido trifluoroacético o el ácido fórmico, en un sistema solvente
15 apropiado. Los sistemas solventes adecuados incluyen diclorometano. Un grupo arilmetileno tal como un grupo bencilo puede ser eliminado, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono en un sistema solvente apropiado.

20 La salificación de un ácido carboxílico de la fórmula (I) puede ser realizada mediante tratamiento de éste con una base apropiada en un sistema solvente apropiado. La eliminación del solvente dará la sal resultante.

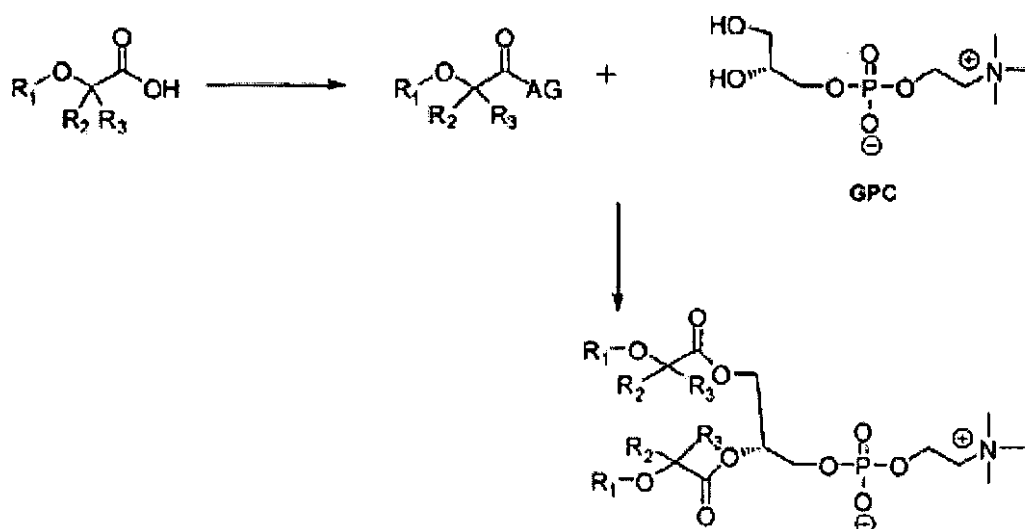
La preparación de los compuestos de la fórmula (I),
25 de acuerdo al método I, II o III, puede dar como resultado

mezclas de estereoisómeros. Si se requiere, estos isómeros pueden ser separados por medio de agentes de resolución quirales y/o mediante cromatografía quiral en columna a través de métodos conocidos para la persona experta en la materia.

Método IV

Los compuestos de la fórmula (I) en donde X es un derivado de ácido carboxílico en la forma de un fosfolípido, pueden ser preparados a través de los siguientes procesos.

10



15

La acilación de la sn-glicero-3-fosfocolina (GPC) con un ácido graso activado, tales como las imidazolidas de ácido graso, es un procedimiento estándar en la síntesis de la fosfatidilcolina. Éste es usualmente llevado a cabo en presencia del anión DMSO con DMSO como solvente (Hermetter; Chemistry and Physics of lipids, (1981) 28, 111.) La Sn-Glicero-3-fosfocolina, como un aducto de cadmio (II) se puede

25

hacer también reaccionar con el ácido graso activado con imidazolida en presencia de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) para preparar la fosfatidilcolina del ácido graso respectivo. (Solicitud internacional número PCT/GB2003/002582). La transfosfatidilación enzimática puede efectuar la transformación de la fosfatidilcolina a fosfatidiletanolamina (Wang et al, J. Am. Chem. Soc, (1993) 115, 10487).

Los fosfolípidos pueden también ser preparados mediante la esterificación enzimática y la transesterificación de fosfolípidos o la transfosfatidilación enzimática de los fosfolípidos. (Hosokawa, J. Am. Oil Chem. Soc. 1995, 1287, Lilja-Hallberg, Biocatalysis, (1994) 195).

Método V

Los compuestos de la fórmula (I) en donde X es un derivado de ácido carboxílico en la forma de un triglicérido, se pueden preparar a través del siguiente proceso. El exceso de ácido graso puede ser acoplado al glicerol utilizando dimetilaminopiridina (DMAP) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU).

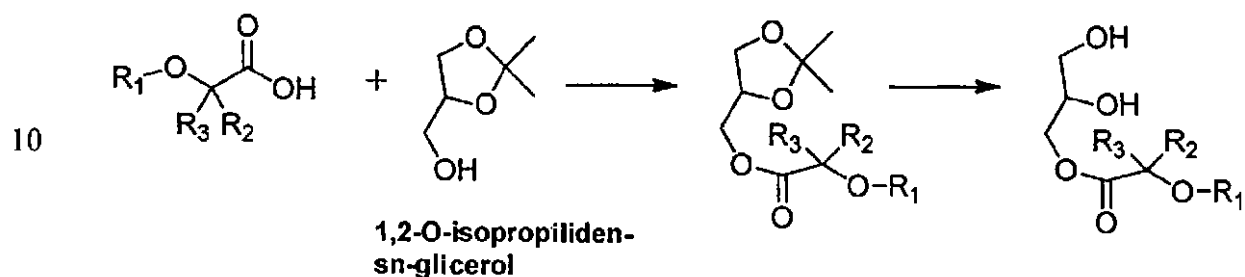
Método VI

Los compuestos de la fórmula (I) en donde X es un derivado de ácido carboxílico en la forma de un diglicérido, pueden ser preparados mediante la reacción del ácido graso (2 equivalentes) con glicerol (1 equivalente) en presencia de

1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

Método VII

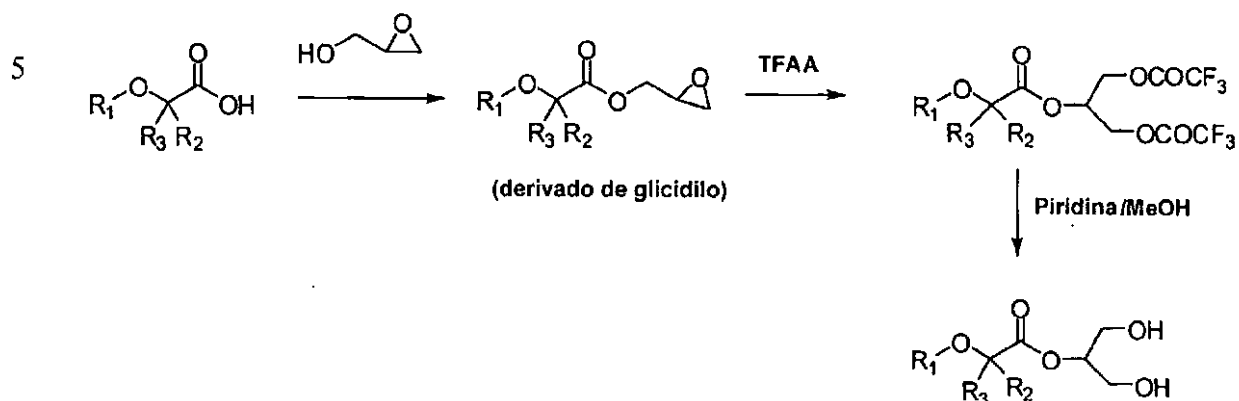
Los compuestos de la fórmula (I) en donde X es un
5 derivado de ácido carboxílico en la forma de un monoglicérido, pueden ser preparados a través de los siguientes procesos.



La acilación de 1,2-O-isopropiliden-sn-glicerol con un ácido graso utilizando DCC y DMAP en cloroformo, da un
15 mono-dienoilglicerol. La desprotección del grupo isopropilideno se puede realizar mediante tratamiento del glicerol protegido con un ácido (HCl, ácido acético etc.). (O'Brian, J. Org. Chem., (1996) 5914).

Existen varios métodos sintéticos para la
20 preparación de los monoglicéridos con el ácido graso en la posición 2. Un método utiliza la esterificación del ácido graso con glicidol en presencia de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para producir un derivado de
25 glicidilo. El tratamiento del derivado de glicidilo con

anhídrido trifluoroacético (TFAA) antes de la transesterificación hace que se obtenga el monoglicérido (Parkkari et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. (2006) 2437.)



Los métodos adicionales para la preparación de los mono-di-, y triglicéridos derivados de ácido graso se describen en la solicitud Internacional No. PCT/FR02/02831.

15 Es también posible utilizar procesos enzimáticos (reacciones de lipasa) para la transformación de un ácido graso en un mono-, di-, triglicérido. Una lipasa 1,3-regioespecífica proveniente del hongo *Mucor miehei* puede ser utilizada para

20 producir los triglicéridos o diglicéridos a partir de los ácidos grasos poliinsaturados y el glicerol. Una lipasa diferente, la lipasa de levadura no regioespecífica proveniente de *Candida antartica* es altamente eficiente en la generación de triglicéridos

25 provenientes de ácidos grasos poliinsaturados

(Haraldsson, *Pharmazie*, (2000) 3).

Preparación, caracterización y pruebas biológicas de derivados específicos de ácidos grasos de la fórmula (I)

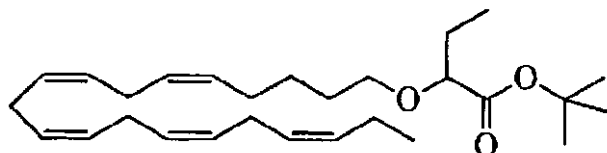
Ejemplos

- 5 La descripción será ahora adicionalmente detallada por los siguientes ejemplos no limitantes, en los cuales las técnicas estándares conocidas por los químicos expertos y las técnicas análogas a aquellas descritas en estos ejemplos, pueden ser utilizadas donde sea apropiado. A no ser que se
- 10 indique de otro modo:
- fueron llevadas a cabo evaporaciones mediante evaporación rotatoria a vacío;
 - todas las reacciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente, típicamente en el intervalo de
 - 15 entre 18-25°C con solventes de grado HPLC bajo condiciones anhidras;
 - la cromatografía en columna fue realizada mediante el procedimiento instantáneo sobre gel de sílice 40-63 µm (Merck) o por un Armen Spotflash utilizando las
 - 20 columnas de gel de sílice pre-empaquetadas "MiniVarioFlash", "SuperVarioFlash", "SuperVarioPrep" o "EasyVarioPrep" (Merck);
 - los rendimientos son dados para ilustración únicamente, y no son necesariamente el máximo
 - 25 alcanzable;

- los valores de desplazamiento de resonancia magnética nuclear (RMN) fueron registrados en un instrumento Bruker Avance DPX 200 o 300, y las multiplicidades pico son mostradas como sigue: s, singulete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; q, cuádruplete; p, quintuplete; m, multiplete; br, amplio;
- los espectros de masa fueron registrados con un espectrómetro de LC/MS. La separación fue realizada utilizando un módulo de la serie Agilent 1100 sobre una columna Eclipse XDB-C18 2.1 x 150 mm con elución en gradiente. Como eluyente se utilizó un gradiente de 5-95% de acetonitrilo en amortiguadores que contienen 0.01% de ácido trifluoroacético o 0.005% de formiato de sodio. Los espectros de masa fueron registrados con un espectrómetro de masa G 1956 A (electrorrocío, 3000 V) en el modo de ionización positiva y negativa cambiante.

Ejemplo 1:

- 20 Preparación del 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi)butanoato de tert-butilo:



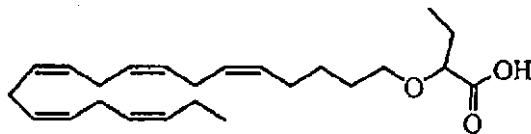
- 25 Se agregó cloruro de tetrabutilamonio (0.55 g, 1.98

mmol) a una solución del (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol, (3.50 g, 12.1 mmol) en tolueno (35 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó luego una solución acuosa de hidróxido de sodio (50% (p/p), 11.7 mL) bajo agitación vigorosa a temperatura ambiente, seguido por 2-bromobutirato de t-butilo (5.41 g, 24.3 mmol). La mezcla resultante se calentó a 50°C y se agregó 2-bromobutirato de t-butilo adicional después de 1.5 horas (2.70 g, 12.1 mmol), 3.5 horas (2.70 g, 12.1 mmol) y 4.5 horas (2.70 g, 12.1 mmol) y se agitó por 12 horas en total. Después del enfriamiento hasta la temperatura ambiente, se agregaron 25 mL de agua con hielo y las dos fases resultantes fueron separadas. La fase orgánica se lavó con una mezcla de NaOH (5%) y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando mezclas cada vez más polares de heptano y acetato de etilo (100:0 -> 95:5) como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 1.87 g (36% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.85-1.10 (m, 6H), 1.35-1.54 (m, 11H), 1.53-1.87 (m, 4H), 1.96-2.26 (m, 4H), 2.70-3.02 (m, 8H), 3.31 (dt, 1H), 3.51-3.67 (m, 2H), 5.10-5.58 (m, 10H).

Ejemplo 2:

Preparación del ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico:

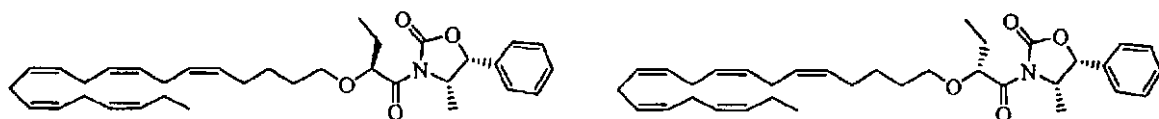
5



2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-
 iloxi)butanoato de tert-butilo (19.6 g, 45.5 mmol) fue
 disuelto en (200 ml) de diclorometano y colocado bajo
 10 atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 50 ml de ácido
 trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a
 temperatura ambiente por una hora. Se agregó agua y la fase
 acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. El
 extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó
 15 sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El
 residuo se sometió a cromatografía instantánea sobre gel
 de sílice utilizando mezclas cada vez más polares de
 heptano, acetato de etilo y ácido fórmico (90:10:1 ->
 80:20:1) como eluyente. La concentración de las
 20 fracciones apropiadas proporcionó 12.1 g (71% de
 rendimiento) del compuesto del título como un aceite.
 RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.00 (m, 6H), 1.50 (m, 2H),
 1.70 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.80-2.90 (m,
 8H), 3.50 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.75 (t, 1H), 5.30-5.50
 25 (m, 10H); MS (electro rocío): 373.2 [M-H]⁻.

Ejemplo 3:

Preparación de la (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-
 5 icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoil)-4-metil-5-
 feniloxazolidin-2-ona y (4S,5R)-3-((R)-2-
 ((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-
 pentaeniloxi)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona:



10 Se agregaron DMAP (1.10 g, 8.90 mmol) y DCC (1.90
 g, 9.30 mmol) a una mezcla del ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-
 icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico (3.20 g, 8.50 mmol)
 en diclorometano anhidro (100 ml) mantenido a 0°C bajo
 atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 0°C
 15 por 20 minutos. Se agregó (4S,5R)-4-metil-5-feniloxazolidin-
 2-ona (1.50 g, 8.50 mmol) y la mezcla turbia resultante se
 agitó a temperatura ambiente por cinco días. La mezcla se
 filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un
 producto crudo que contenía el producto deseado como una
 20 mezcla de dos diastereoisómeros. El residuo fue purificado
 mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice
 utilizando 15% de acetato de etilo en heptano como eluyente.
 Los dos diastereoisómeros fueron separados y las fracciones
 apropiadas fueron concentradas. (4S,5R)-3-((S)-2-
 25 ((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoil)-

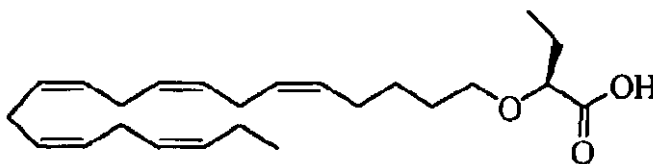
4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona eluyó primeramente y fue obtenida con un rendimiento de (40% de rendimiento) (1.1 g) como un aceite. Fue obtenida (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona con un
5 rendimiento de 34% (0.95 g) como un aceite.

(4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona (E1): RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90 (d, 3H), 1.00 (t, 3H), 1.07 (t, 3H), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 10
4H), 2.87 (m, 8H), 3.39 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 4.85-4.92 (m, 2H), 5.30-5.45 (m, 10H), 5.75 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.43 (m, 3H).

(4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona (E2): RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (d, 3H), 0.99 (t, 3H), 1.08 (t, 3H), 1.40-1.52 (m, 2H), 1.55-1.75 (m, 3H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 15 4H), 2.84 (m, 8H), 3.39 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 4.79 (pent, 1H), 4.97 (dd, 1H), 5.30-5.45 (m, 10H), 5.71 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.43 (m, 3H).

Ejemplo 4:

20 Preparación del ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico:

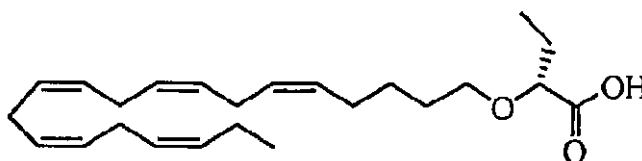


25 Se agregó peróxido de hidrógeno (35% en agua, 0.75

mL, 8.54 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (0.18 g, 4.27 mmol) a una solución de (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona (1.10 g, 2.13 mmol) en (12 mL) de tetrahidrofurano y 4 mL de agua, mantenido a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. Se agregaron 30 mL de Na₂CO₃ acuoso al 10%, el pH se ajustó aproximadamente a 2 con HCl 2M y la mezcla se extrajo dos veces con 30 mL de heptano. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo fue sometido a cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando mezclas cada vez más polares de heptano y acetato de etilo (Na₂SO₄), (98:8 -> 1:1) como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 0.48 g (60 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.00 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 8H), 3.55 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.88 (t, 1H), 5.35-5.45 (m, 10H); MS (electro rocío): 373.3 [M-H]⁻; [α]_D +37° (c = 0.104, etanol)

Ejemplo 5:

Preparación del ácido (R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)butanoico:

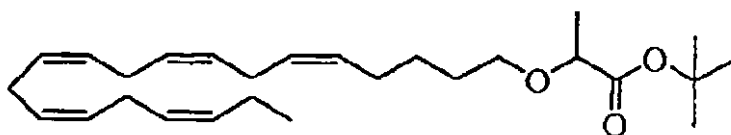


Se agregó peróxido de hidrógeno (al 35% en agua, 0.65 mL,

7.37 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (0.15 g, 3.69 mmol) a una solución de (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoil)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona (0.95 g, 1.84 mmol) en (12 mL) de tetrahidrofurano y 4 ml de
 5 agua mantenida a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. Se agregaron 30 mL de Na₂SO₃ acuoso al 10%, el pH se ajustó aproximadamente a 2 con HCl 2M y la mezcla se extrajo dos veces con 30 mL de heptano. El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio, se
 10 filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando mezclas cada vez más polares de heptano y acetato de etilo (98:8 → 50:50) como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 0.19 g (29% de rendimiento) del compuesto del título
 15 como un aceite. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.00 (m, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.80-2.90 (m, 8H), 3.55 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.88 (t, 1H), 5.35-5.45 (m, 10H); MS (electrorroció): 373.3 [M-H]⁻; [α]_D -31° (c = 0.088, etanol)

Ejemplo 6:

20 Preparación del 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)propanoato de tert-butilo:

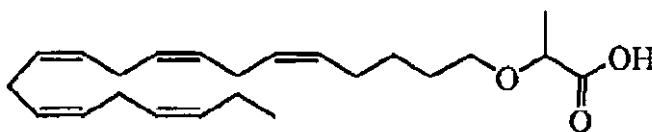


25 Una mezcla de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-

5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (1.00 g, 3.47 mmol), cloruro de tetrabutylamonio (0.24 g, 0.87 mmol) y α -bromopropionato de t-butilo (3.62 g, 17.3 mmol) se disolvió en 36 mL de tolueno y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó
5 lentamente una solución acuosa de hidróxido de sodio (50%, 8 mL) bajo agitación vigorosa, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente por veinte horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo tres veces con éter. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de
10 sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando 2% de acetato de etilo en heptano como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 1.40 g (90% de rendimiento) del compuesto del título como un
15 aceite. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.95 (t, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.48-1.66 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 2.83 (m, 8H), 3.35 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.79 (q, 1H), 5.32-5.44 (m, 10H).

Ejemplo 7:

Preparación del ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-
20 5,8,11,14,17-pentaeniloxy)propanoico:

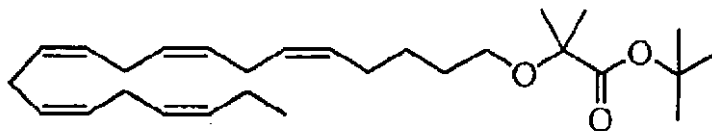


Se agregó ácido trifluoroacético (2 ml) a una
25 solución de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-

pentaeniloxi)propanoato (1.40 g, 3.36 mmol) en (10 ml) de diclorometano mantenido bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por tres días. Se agregó 50 mL de éter dietílico y la fase orgánica se lavó con 30 mL de agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo fue sometido a cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando mezclas cada vez más polares de heptano, acetato de etilo y ácido fórmico (95:5:0.25 -> 80:20:1) como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 0.67 g del producto ligeramente impuro. Este material fue disuelto en (15 mL), de heptano, lavado tres veces con agua (5 mL), secado sobre sulfato de sodio, filtrado y concentrado para proporcionar 0.50 g (41 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.99 (t, 3H), 1.40-1.48 (m, 5H), 1.67 (m, 2H), 2.09 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 8H), 3.53 (m, 2H), 4.01 (q, 1H), 5.31-5.47 (m, 10H); MS (electrorrocío): 359.2 [M-H]⁻;

Ejemplo 8:

Preparación del 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxi)-2-metilpropanoato de tert-butilo:



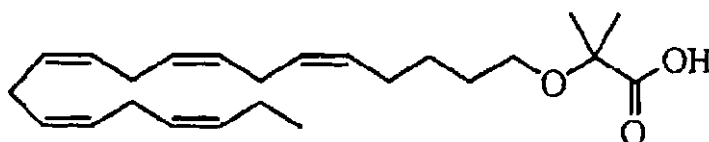
Una mezcla de (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-

5,8,11,14,17-pentaen-1-ol, (0.83 g, 3.14 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (0.24 g, 0.85 mmol) y α -bromo isobutirato de t-butilo (3.50 g, 15.7 mmol) se disolvió en 15 ml de tolueno y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó
 5 lentamente una solución acuosa de hidróxido de sodio (50%, 5 mL) bajo agitación vigorosa a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 60°C y se agitó por seis horas. La mezcla se enfrió, se adicionó agua y se extrajo tres veces con éter. El extracto orgánico combinado se lavó
 10 con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de 5 a 10% de acetato de etilo en heptano como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 0.60 g
 15 (44% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite. MS (electro rocío): 453.3 [M+Na]⁺.

Ejemplo 9:

Preparación del ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)-2-metilpropanoico:

20



Se agregaron 5 mL de ácido trifluoroacético a una solución de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-
 25 5,8,11,14,17-pentaeniloxy)-2-metilpropanoato de t-

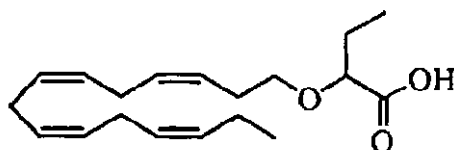
butilo (600 mg, 1.39 mmol) en (20 mL) de diclorometano bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por dos horas. Se agregó agua y la fase acuosa se
5 extrajo dos veces con diclorometano. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando una mezcla
10 de heptano, acetato de etilo y ácido fórmico (80:20:1) como eluyente. Las fracciones apropiadas fueron concentradas y el residuo (135 mg) se purificó adicionalmente mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando un gradiente de 5 a
15 10% de una mezcla de acetato de etilo y ácido fórmico (95:5) en heptano como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 80 mg del producto ligeramente impuro. Este material fue disuelto en 5 ml de heptano, se lavó dos veces con 5
20 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar 40 mg (8% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite. RMN^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (t, 3H), 1.47 (s, 6H), 1.64 (m, 2H), 2.07 (m, 4H), 2.81-2.88 (m, 8H), 3.46
25 (t, 2H), 5.29-5.44 (m, 10H); MS (electrorrocío):

373.3 [M-H]⁻

Ejemplo 10:

Preparación del ácido 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraeniloxi)butanoico:

5



Una mezcla de (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-ol (S. Flock, Acta Chemica Scandinavica, (1999) 53, 436-445) (0.22 g, 1.00 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (0.10 g, 0.33 mmol) y 2-bromobutirato de t-butilo (1.11 g, 5.00 mmol) se disolvió en (10 ml) de tolueno y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregó lentamente una solución acuosa de hidróxido de sodio (50%, 4 ml) bajo agitación vigorosa a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 50°C y se agitó por dos horas, y luego a temperatura ambiente toda la noche. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se agregó agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con éter. El extracto orgánico combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando 5% de acetato de etilo en heptano como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 0.30 g del éster terbutílico como un aceite. El residuo se

10

15

20

25

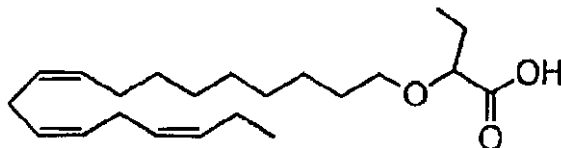
disolvió en 10 mL de diclorometano y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno.

Se agregaron 2 mL de ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora. Se agregó agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando una mezcla de heptano, acetato de etilo y ácido fórmico (80:20:1) como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 0.18 g (59% de rendimiento) del producto deseado como un aceite. RMN^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 0.90-1.05 (m, 6H), 1.75-1.90 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.30-2.50 (m, 2H), 2.85 (m, 6H), 3.60 (m, 2H), 3.85 (t, 1H), 5.25-5.60 (m, 8H).

Ejemplo 11:

Preparación del ácido 2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trieniloxi)butanoico:

20



25

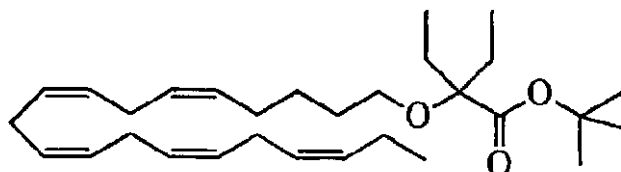
Una mezcla de (9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trien-1-ol (1.26 g, 4.76 mmol), cloruro de tetrabutilamonio (0.36 g, 1.28 mmol) y 2-bromobutirato de t-butilo (2.86 g, 12.82 mmol) se disolvió en tolueno (15 mL) y se colocó bajo

atmósfera de nitrógeno. Se agregó lentamente una solución acuosa de hidróxido de sodio (50%, 6 mL) bajo agitación vigorosa a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 60°C y se agitó por cinco horas. Después de
5 enfriar a la temperatura ambiente, se agregó agua y la fase acuosa se extrajo tres veces con éter. El extracto orgánico combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice
10 utilizando un gradiente de 2.5 a 5% de acetato de etilo en heptano como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 1.36 g del éster t-butílico como un aceite. El residuo fue disuelto en 20 mL de diclorometano y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Se agregaron 5 mL de
15 ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora. Se agregó agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se
20 purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando una mezcla de heptano, acetato de etilo y ácido fórmico (80:20:1) como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 0.38 g (23% de rendimiento) del producto deseado como un aceite. RMN¹H (300
25 MHz, CDCl₃): δ 0.95-1.00 (m, 6H), 1.30-1.45 (m, 10H), 1.65

(m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.10 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.60 (m, 1 H), 3.85 (t, 1H), 5.30-5.50 (m, 6H); MS (electrorrocío): 349.2 [M-H]⁻.

Ejemplo 12:

- 5 Preparación del 2-etil-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi)butanoato de tert-butilo:



10

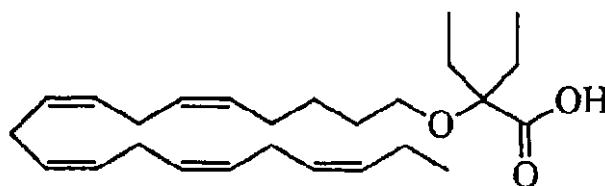
- El 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi)butanoato de tert-butilo (480 mg, 1.11 mmol) se agregó gota a gota en 30 minutos a una solución de diisopropilamina de litio (LDA) (2.0 M, 750 µL, 1.50 mmol) en 15 (10 ml) de tetrahidrofurano anhidro mantenido a -70°C bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos. Se agregó en una porción yoduro de etilo (312 mg, 2.00 mmol) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 17 horas. La mezcla se vació en cloruro de amonio saturado acuoso (50 ml) y se extrajo con heptano (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con salmuera (50 ml), 0.25 M HCl (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre 20 sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El 25

residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando mezclas cada vez más polares de heptano y acetato de etilo (100:0 -> 95:5) como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas proporcionó 343 mg
 5 (67% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.84 (t, 6H), 0.99 (td, 3H), 1.35-1.55 (m, 11H), 1.54-1.69 (m, 2H), 1.68-1.87 (m, 4H), 1.99-2.24 (m, 4H), 2.74-2.99 (m, 8H), 3.31 (t, 2H), 5.23-5.52 (m, 10H); MS (electrorrocío): 401.3 [M-1]⁻

10 Ejemplo 13:

Preparación del ácido 2-etil-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi)butanoico:

15



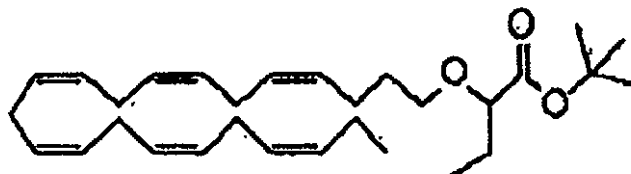
Una mezcla de ácido fórmico (5 ml) y 2-etil-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-iloxi)butanoato de tert-butilo (250 mg, 0.55 mmol) se agitó
 20 vigorosamente bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente por 4.5 horas. El ácido fórmico fue eliminado a vacío. El residuo fue purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice utilizando mezclas cada vez más polares de heptano y acetato de etilo (100:0 -> 80:20)
 25 como eluyente. La concentración de las fracciones apropiadas

proporcionó 163 mg (74% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite. RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (t, 6H), 0.99 (t, 3H), 1.36 - 1.57 (m, 2H), 1.68 (dd, 2H), 1.73 - 1.98 (m, 4H), 2.11 (tt, 4H), 2.70 - 3.01 (m, 8H), 3.39 (t, 2H), 5.20 - 5.56 (m, 10H). MS (electro rocío): 481.4 [M+Na]⁺.

Ejemplo 14:

Preparación de 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-iloxi)butanoato de tert-butilo:

10

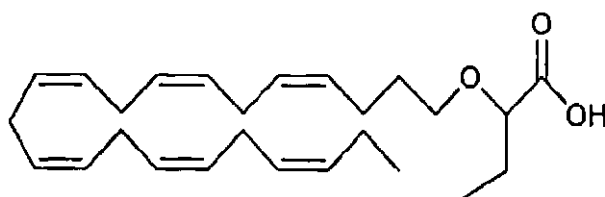


Una solución acuosa de hidróxido de sodio (50 % (p/p), 6 ml) se agregó en porciones a una mezcla de 15 (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (2.01 g, 6.39 mmol), 2-bromobutirato de tert-butilo (2.85 g, 12.8 mmol) y bisulfato de tetrabutilamonio (0.65 g, 1.91 mmol) en (12 ml) de tolueno. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó a 20 50°C. La mezcla de reacción se agitó a 50°C por un total de 22 horas. Se agregó 2-bromobutirato de tert-butilo (1.43 g, 6.39 mmol) adicional y (1.44 g, 6.44 mmol) se agregó después de 1 1/2 horas y 3 horas respectivamente. La mezcla se enfrió y se agregó aproximadamente 50 ml de agua con hielo y 25 50 ml de heptano, las fases se separaron y la fase orgánica

se concentró bajo presión reducida. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice (30 g) eluyendo con heptano-heptano/acetato de etilo (99:1) proporcionó 2.12 g del compuesto del título como un líquido. RNM^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0.94-1.04 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.68-1.85 (m, 4H), 1.93-2.20 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, 10H), 3.28-3.36 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 5.27-5.43 (m, 12H)

Ejemplo 15:

Preparación del ácido 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-iloxi)butanoico:



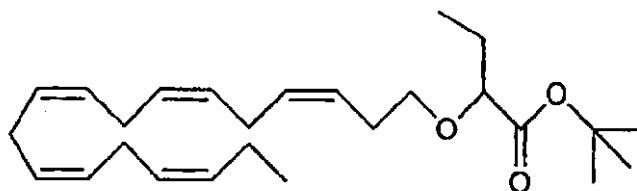
Una mezcla de 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-iloxi)propanoato de tert-butilo (2.09 g, 4.58 mmol) en HCOOH (9 ml) se agitó a 40°C bajo atmósfera de nitrógeno por 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml), se lavó con 30 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El secado instantáneo sobre gel sílice (50 g) eluyendo con tolueno-tolueno (85:15) produjo 1.44 g del compuesto crudo del título. La cromatografía instantánea sobre 30 g de gel de sílice eluyendo con heptano-heptano (EtOAc con/5% HCCOH) 98:2-95:5-

80:20 produjo 1.07 g (58% de rendimiento) del compuesto del título como un líquido. RNM ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H), 0.99 (t, 3H), 1.64-1.91 (m, 4H), 2.00-2.23 (m, 4H), 2.78-2.87 (m, 10H), 3.42-3.66 (m, 2H), 3.85 (dd, 1 H), 5.26-5.46 (m, 12H). MS (electrorrocío) (neg): 399 (M-H) $^-$.

Ejemplo 16:

Preparación de 2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-iloxi)butanoato de tert-butilo:

10



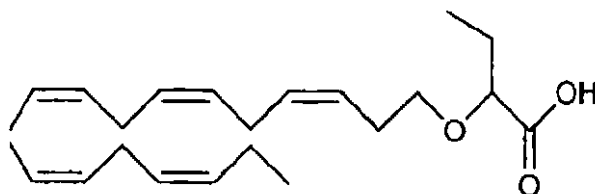
Una solución acuosa de hidróxido de sodio (50 % (p/p), 6 ml) fue agregada en porciones a una mezcla de (3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-ol (1.66 g, 6.37 mmol), 2-bromobutirato de tert-butilo (2.86 g, 12.8 mmol) y bisulfato de tetrabutilamonio (0.65 g, 1.91 mmol) en 12 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó a 50°C. La mezcla de reacción se agitó a 50°C por un total de 25 horas. Se agregó 2-bromobutirato de tert-butilo adicional y se agregó (1.43 g, 6.41 mmol) después de 1 1/2 horas y tres horas respectivamente. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron 30 mL de agua y 50 mL de heptano, las dos fases resultantes se separaron y la fase orgánica se secó

sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. La cromatografía instantánea sobre gel de sílice (30 g) eluyendo con heptano-heptano/acetato de etilo (99:1) produjo 1.55 g del compuesto del título como un líquido.

5 RNM¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0.96 (t, 3H), 0.97 (t, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.64-1.86 (m, 2H), 2.03-2.12 (m, 2H), 2.39 (dd, J = 12.1, 6.7 Hz, 2H), 2.79-2.86 (m, 8H), 3.29-3.37 (m, 1H), 3.57-3.66 (m, 2H), 5.27-5.49 (m, 10H).

Ejemplo 17:

10 Preparación del ácido 2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-iloxi)butanoico:



Una mezcla de 2-((3Z,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-3,6,9,12,15-pentaen-1-iloxi)butanoato de tert-butilo (2.09 g, 4.58 mmol) en 9 ml de HCOOH se agitó a 40°C bajo atmósfera de nitrógeno por 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con

20 100 ml de éter dietílico, se lavó con 30 ml de agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El secado instantáneo sobre gel de sílice (50 g) eluyendo con tolueno-tolueno/acetato de etilo (85:15) produjo 1.44 g del compuesto del título crudo. La
25 cromatografía instantánea sobre 30 g de gel de sílice

eluyendo con heptano-heptano/acetato de etilo con 5 % de HCCOH) 98:2-95:5-80:20 produjo 1.07 g (58% de rendimiento) del compuesto del título como un líquido. RNM ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, 3H), 0.99 (t, 3H), 1.75-1.91 (m, 2H), 2.00-2.15 (m, 2H), 2.35-2.48 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 8H), 3.47-3.62 (m, 2H), 3.86 (dd, 1 H), 5.25-5.55 (m, 10H). MS (electrorrocío) (neg): 345 (M-H) $^-$.

Pruebas biológicas

Ejemplo 18:

10 Evaluación de la actividad de PPAR in vitro

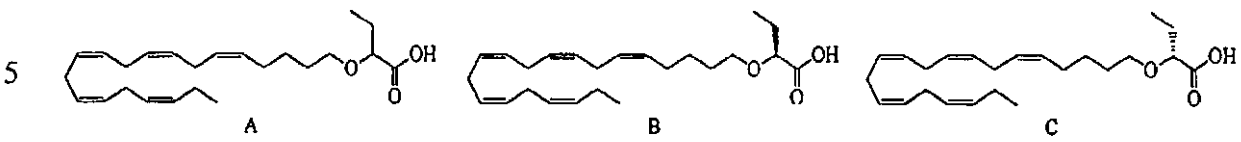
Se llevaron a cabo ensayos in vitro utilizando ensayos de un híbrido en mamífero (M1H) que comprendía las construcciones de fusión GAL4-dominio de enlace de ADN-PPAR-LBD en conjunto con las construcciones reporteras de luciferasa de *Photinus pyralis*, impulsadas por los sitios 5xGAL4 en células HEK293 transitoriamente transfectadas.

Las células fueron transfectadas 4 a 6 horas y desarrolladas toda la noche antes de que se agregaran los compuestos. La incubación de los compuestos fue de 16 a 20 horas.

La luciferasa de *Renilla reniformis*, impulsada por un promotor constitutivo, fue incluida como el control interno para mejorar la precisión experimental.

Los compuestos (A-C) y un control positivo fueron probados a seis diferentes concentraciones por duplicado.

Los controles positivos fueron GW7647 (PPAR α), GW501516 (PPAR δ) y rosiglitazona (PPAR γ). La eficacia de los controles fue ajustada al 100%.



Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: activación de PPAR in vitro

10

Compuesto	PPAR α		PPAR δ		PPAR γ	
	EC ₅₀	Eficacia	EC ₅₀	Eficacia	EC ₅₀	Eficacia
Control positivo	0.45 nM	100%	0.33 nM	100%	22 nM	100%
A	307 nM	82%	inactivo	inactivo	806 nM	22%
B	405 nM	86%	inactivo	inactivo	644 nM	27%
C	167 nM	54%	inactivo	inactivo	515 nM	25%

15

20 **Ejemplo 19:**

Evaluación de los efectos sobre el metabolismo de los lípidos in vivo en un modelo de ratón dislipidémico (ratones transgénicos APOE*3Leiden)

Este modelo animal ha probado ser representativo de
25 la situación en humanos con respecto a los niveles de

lipoproteína plasmática y su capacidad de respuesta hacia los fármacos hipolipidémicos, tales como las estatinas y los fibratos, y la intervención nutricional. Además, dependiendo del nivel del colesterol plasmático, los ratones
5 APOE*3Leiden desarrollan lesiones ateroscleróticas en la aorta que se asemejan a aquellas encontradas en humanos con respecto a la composición celular y a las características morfológicas e inmunohistoquímicas.

Ratones hembra APOE*3Leiden fueron colocados en una
10 dieta semisintética tipo occidental (WTD, 15% de manteca de cacao, 40% de sucrosa y 0.25% de colesterol; todos p/p). Con esta dieta el nivel de colesterol plasmático alcanzó niveles levemente elevados de aproximadamente 12 a 15 mmol/litro. Después de un periodo de corrida de 4 semanas los ratones
15 fueron subdivididos en grupos de 10 ratones cada uno, equiparados para el colesterol plasmático, los triglicéridos y el peso corporal ($t=0$).

Las sustancias de prueba fueron administradas oralmente como mezcla a la dieta tipo occidental. Para
20 facilitar el mezclado de los compuestos se agregó aceite de girasol hasta un volumen total de 10 mL/kg de la dieta.

A $t = 0$ y 4 semanas fueron tomadas muestras de sangre después de un periodo de ayuno de 4 horas para medir el colesterol y los triglicéridos plasmáticos.

25 Una sustancia de prueba (A) fue probada a 0.3

mmol/kg de peso corporal/día. La referencia (ésteres etílicos del ácido Omega-3, Omacor^{MR}, Lovaza^{MR}) fue probada a 3.3 mmol/kg de peso corporal/día.

Los resultados se muestran en la figura 1.

5 **Ejemplo 20:**

Evaluación de los efectos sobre el metabolismo de los lípidos in vivo en un modelo de ratón dislipidémico (ratones transgénicos APOE*3Leiden.CETP)

El ratón transgénico APOE*3Leiden.CETP es un modelo
10 donde la proteína de transferencia del éster de colesterol humano ha sido introducida al ratón transgénico APOE*3Leiden. Esto da como resultado un perfil lipoproteico más similar al humano. Este modelo es muy adecuado para probar los efectos de los fármacos sobre los niveles plasmáticos de HDL y
15 triglicéridos.

Los ratones hembra APOE*3Leiden.CETP fueron colocados en una dieta tipo occidental modificada, semisintética (0.15% de colesterol y 15% de grasa, todos p/p). Con esta dieta el nivel del colesterol plasmático
20 alcanza niveles moderadamente elevados de aproximadamente 13 a 15 mmol/litro y niveles de triglicéridos de aproximadamente 3 mmol/litro. Después de un periodo de corrida de 4 semanas, los ratones fueron subdivididos en grupos de 6 ratones cada uno, en condiciones semejantes principalmente para el
25 colesterol plasmático, los triglicéridos y el peso corporal,

y en segundo lugar para el HDL-colesterol ($t = 0$).

Las sustancias de prueba fueron administradas oralmente como mezcla a la dieta tipo occidental.

5 A $t = 0$ y las 4 semanas fueron tomadas muestras de sangre después de un periodo de ayuno de 4 horas para medir el colesterol, el HDL-colesterol y triglicéridos plasmáticos.

La sustancia de prueba (A) fue probada a 0.18 mmol/kg de peso corporal/día. Se probó la referencia (Fenofibrato) a 10 mg/kg de peso corporal/día.

10 Los resultados se muestran en las figuras 2 y 3.

Ejemplo 21:

Evaluación de los efectos sobre el desarrollo de aterosclerosis in vivo en un modelo de ratón (ratones transgénicos APOE*3Leiden.CETP)

15 Este modelo animal ha probado ser representativo de la situación humana con respecto a los niveles de lipoproteína plasmática y su capacidad de respuesta hacia los fármacos hipolipidémicos (como las estatinas, fibratos, etc.,) y la intervención nutricional los ratones
20 APOE*3Leiden.CETP desarrollan lesiones ateroescleróticas en la aorta que se asemejan a aquellas encontradas en humanos con respecto a la composición celular y a las características morfológicas e inmunohistoquímicas.

Los ratones hembra APOE*3Leiden.CETP fueron
25 colocados en una dieta tipo occidental (WTD) con 0.15%

colesterol y 15% de grasa saturada; dando como resultado niveles de colesterol plasmático de aproximadamente 13-15 mM. Después de un periodo de corrida de 3 semanas sobre la WTD, los ratones fueron subdivididos en 4 grupos de 15 ratones, el control (sin tratamiento), el compuesto A, fenofibrato y una dieta baja en colesterol. Los grupos fueron de condiciones semejantes para peso corporal, colesterol total plasmático (TC), HDL-colesterol (HDL-C) y triglicéridos (TG) después de 4 horas de ayuno (t=0).

Las sustancias de prueba fueron administradas oralmente como una mezcla a la dieta tipo occidental. Para facilitar el mezclado de los compuestos se agregó aceite de girasol hasta un volumen de aceite total de 10 mL/kg de dieta. El compuesto de prueba (A) fue probado inicialmente a 0.1 mmol/kg de peso corporal/día y reducido a 0.04 mmol/kg de peso corporal/día a las 4 semanas. La dosis inicial estuvo basada en un estudio de hallazgo de dosis previo para establecer la dosis requerida que podría reducir el colesterol VLDL/colesterol LDL por 25-30%.

La dosis del fenofibrato fue inicialmente de 10 mg/kg de peso corporal/día y fue reducida a 4.2 mg/kg de peso corporal/día (a reducciones paralelas en VLDL/LDL inducidas por el compuesto A).

A t = 0, 4, 8, 12 y 14 semanas se tomaron muestras de sangre después de un periodo de ayuno de 4 horas para

medir la ingestión de alimento, el colesterol plasmático total, colesterol HDL, y los triglicéridos y los perfiles de lipoproteína. El desarrollo de la aterosclerosis en la raíz aórtica (número de lesiones, área de lesión total y severidad de la lesión) fue evaluada al final del estudio.

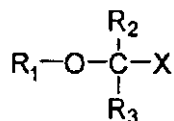
La invención no estará limitada a las modalidades y ejemplos mostrados.

Se hace constar que con relación a esta fecha el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

- 5 1. Un compuesto lipídico de la fórmula (I):



(I)

caracterizado porque

- 10 • R_1 es un grupo alquilo de 10 a 22 átomos de carbono, un grupo alquenilo de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1-6 dobles enlaces, o un grupo alquinilo de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1-6 triples enlaces;
- 15 • R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y pueden ser elegidos de un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, un grupo acilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, un grupo arilo, un grupo alquiltio, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino, y un grupo alquilamino, con la condición de que
- 20 R_2 y R_3 no pueden ser ambos un átomo de hidrógeno; o
- R_2 y R_3 conjuntamente forman un grupo cicloalquilo; y
- X es un ácido carboxílico o un derivado del mismo;
- 25 o una sal, solvato, solvato de tal sal o un

profármaco del mismo, farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es un grupo alquilo de 10 a 22 átomos de carbono.

5 3. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es un grupo alqueno de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1 a 6 dobles enlaces.

10 4. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto lipídico tiene un doble enlace.

5. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto lipídico tiene 2, 3, 4, 5, o 6 dobles enlaces.

15 6. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es un grupo alqueno de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 3, 4, 5, o 6 dobles enlaces.

20 7. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1 ó 6, caracterizado porque los dobles enlaces son dobles enlaces interrumpidos por metileno en la configuración Z.

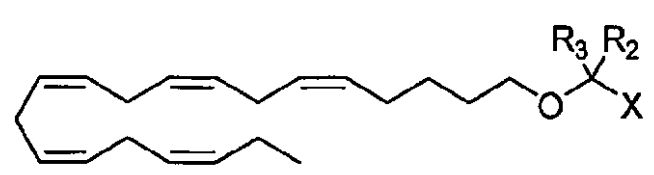
25 8. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es un grupo alqueno de 14 a 22 átomos de carbono que tiene al menos un doble

enlace que tiene la configuración Z, y que tiene el primer doble enlace en el tercer enlace de carbono-carbono desde el extremo omega (ω) de la cadena de carbono.

9. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1 u 8, caracterizado porque R_1 es elegido de un grupo alquenoilo de 18, de 20 o de 22 átomos de carbono que tiene 3, 4, 5, o 6 dobles enlaces.

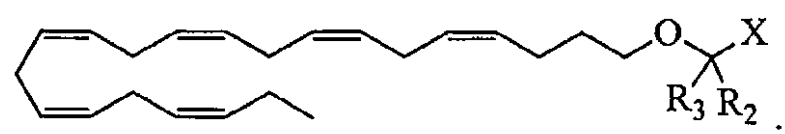
10. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1 ó 9, caracterizado porque tiene la fórmula:

10



11. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1 ó 9, caracterizado porque tiene la fórmula:

15



12. El compuesto lipídico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 9-11, caracterizado porque R_2 es hidrógeno, R_3 es un grupo alquilo, y X es un ácido carboxílico.

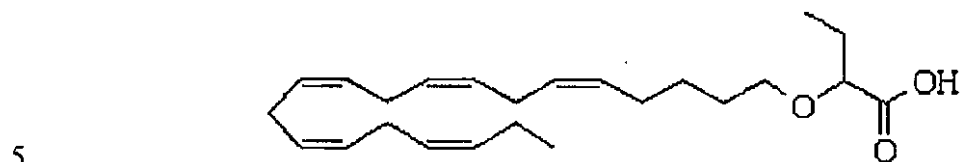
20

13. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el grupo alquilo es un grupo etilo.

25

14. El compuesto lipídico de conformidad con

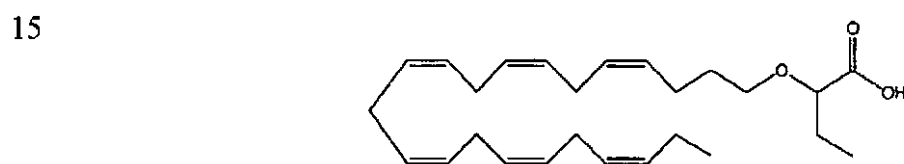
cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 9-13, caracterizado porque tiene la fórmula:



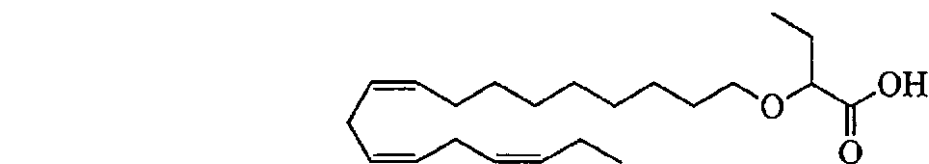
15. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el compuesto está presente en la forma de su enantiómero R.

10 16. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque el compuesto está presente en la forma de su enantiómero S.

17. El compuesto lipídico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 9-13, caracterizado porque tiene la fórmula:



18. El compuesto lipídico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 9-13, caracterizado porque tiene la fórmula:



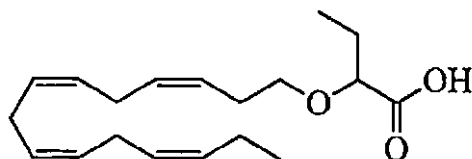
19. El compuesto lipídico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 9-13, caracterizado

25

porque tiene la fórmula:

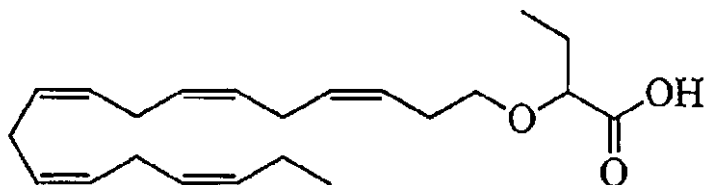
$$\left(\begin{array}{c} R_2 \\ | \\ R_1 - O - C - X \\ | \\ R_3 \end{array} \right)^{-}_{Z'}$$

5



20. El compuesto lipídico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 9-13, caracterizado porque tiene la fórmula:

10



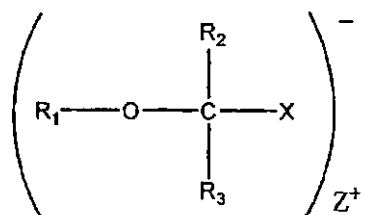
15

21. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es un grupo alquinilo de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1 a 6 triples enlaces.

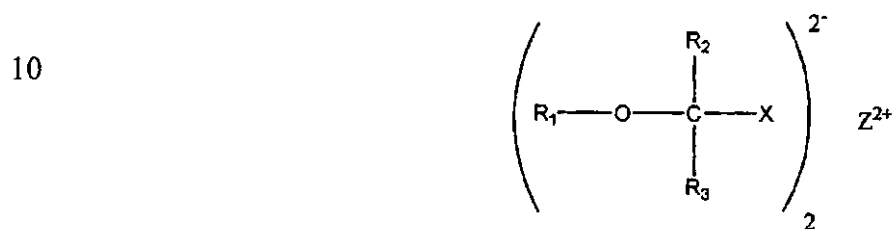
22. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque el compuesto es un ácido graso omega-3.

23. El compuesto lipídico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la sal del compuesto de la fórmula (I) es elegida de

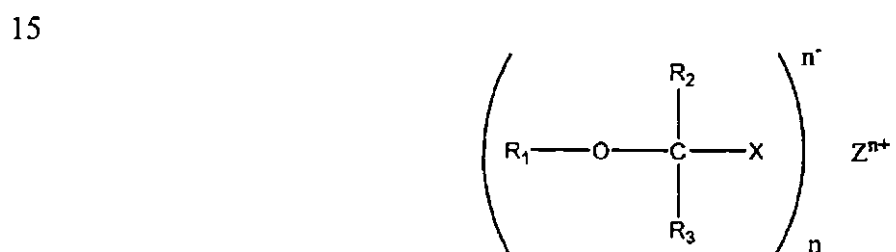
25



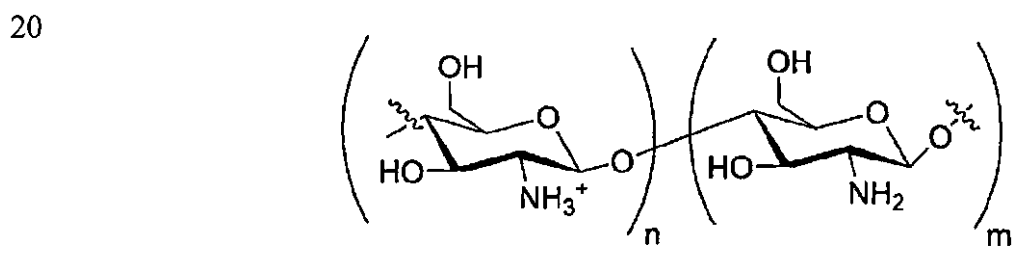
5 en donde X es COO^- , y Z^+ es elegido de Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ , una amina primaria protonada, una aminopiridina protonada, una amina secundaria protonada, una amina terciaria protonada, o una guanidina protonada, o un heterociclo protonado;



en donde X es COO^- , y Z^{2+} es elegido de Mg^{2+} , Ca^{2+} , o una diamina diprotonada; o



en donde X es COO^- y Z^{n+} es quitosano protonado



24. El compuesto lipídico de conformidad con
25 cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado

porque R_2 y R_3 son independientemente elegidos de un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo alquilo o un grupo alcoxi.

25. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el grupo alquilo es metilo, etilo o propilo.

26. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el grupo alcoxi es metoxi o etoxi.

10 27. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque uno de R_2 y R_3 es un átomo de hidrógeno, y el otro de R_2 y R_3 es elegido de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi un grupo aciloxi, un grupo acilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinoilo, un grupo arilo, un grupo alquiltio un grupo alcoxicarbonilo, un grupo carboxilo, un grupo alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino y un grupo alquilamino.

20 28. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y son elegidos de un grupo hidroxilo, un grupo alquilo, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo aciloxi, un grupo acilo, un grupo alquenoilo, un grupo alquinoilo, un grupo arilo, un grupo alquiltio un grupo alcoxycarbonilo, un grupo carboxilo, un grupo

alquilsulfinilo, un grupo alquilsulfonilo, un grupo amino.

29. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque R_2 es metilo y R_3 es etilo.

5 30. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 28, caracterizado porque R_2 y R_3 son los mismos y son elegidos de metilo o etilo.

10 31. El compuesto lipídico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 27 a 30, caracterizado porque R_1 es un grupo alquenilo de 14 a 22 átomos de carbono con al menos un doble enlace que tiene la configuración Z, y que tiene el primer doble enlace en el tercer enlace carbono-carbono desde el extremo omega (ω) de la cadena de carbono.

15 32. El compuesto lipídico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque X es un ácido carboxílico o un derivado del mismo en la forma de un éster, un mono-glicérido, un 2-mono-glicérido, un diglicérido, un
20 triglicérido o un fosfolípido.

33. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque X es un derivado de ácido carboxílico en la forma de un éster de etilo.

25 34. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque R_2 y R_3 son un

grupo etilo y un hidrógeno, y X es un derivado de ácido carboxílico en la forma de un 2-mono-glicérido.

35. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque X es un ácido carboxílico.

36. El compuesto lipídico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque es una mezcla de diastereoisómeros, enantiómeros o en una forma racémica.

37. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es elegido de:

(A) un compuesto lipídico derivado de ácidos grasos saturados, en donde R_1 es alquilo de 10 a 22 átomos de carbono;

(B) un compuesto lipídico derivado de ácidos grasos monoinsaturados, en donde R_1 es alquilo de 10 a 22 átomos de carbono que tiene un doble enlace;

(C) un compuesto lipídico derivado de ácidos grasos poliinsaturados, en donde R_1 es alqueno de 20 átomos de carbono que tiene 5 dobles enlaces;

(D) un compuesto lipídico derivado de ácidos grasos poliinsaturados, en donde R_1 es alqueno de 22 átomos de carbono que tiene 6 dobles enlaces;

(E) un compuesto lipídico derivado de ácidos grasos

poliinsaturados, en donde R_1 es alquenilo de 18 átomos de carbono que tiene 3 dobles enlaces;

(F) un compuesto lipídico derivado de ácidos grasos poliinsaturados, en donde R_1 es alquenilo de 15
5 átomos de carbono que tiene 4 dobles enlaces;

(G) un compuesto lipídico derivado de ácidos grasos poliinsaturados, en donde R_1 es alquenilo de 18 átomos de carbono que tiene 5 dobles enlaces;

(H) un compuesto lipídico donde X es un ácido
10 carboxílico en la forma de un triglicérido;

(I) un compuesto lipídico donde X es una sal de carboxilato; o

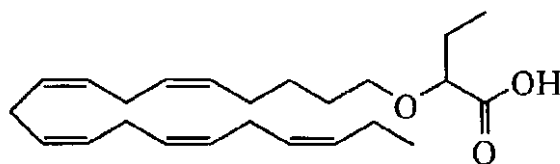
(J) un compuesto lipídico derivado de lípidos que comprende 1 a 6 triples enlaces, en donde R_1 es un
15 alquiniilo de 10 a 22 átomos de carbono.

38. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el compuesto está presente en la forma de su enantiómero R en el carbono enlazado a $-OR_1$, R_2 , R_3 , y X.

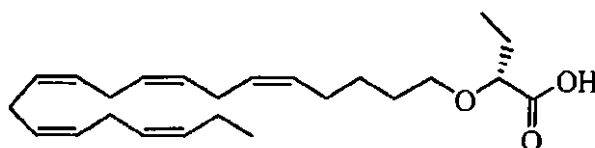
20 39. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque el compuesto está presente en la forma de su enantiómero S en el carbono enlazado a $-OR_1$, R_2 , R_3 , y X.

25 40. El compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el

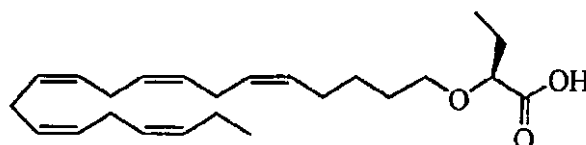
compuesto es:



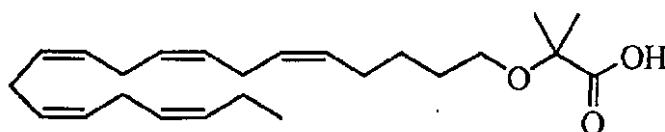
- 5 ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoico;



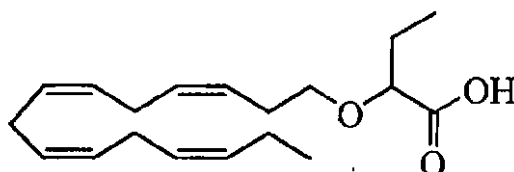
- 10 ácido (R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoico;



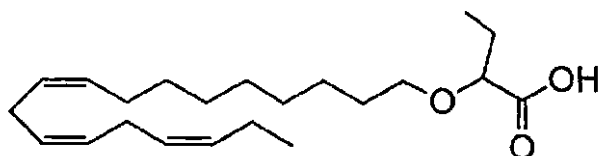
- 15 ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoico;



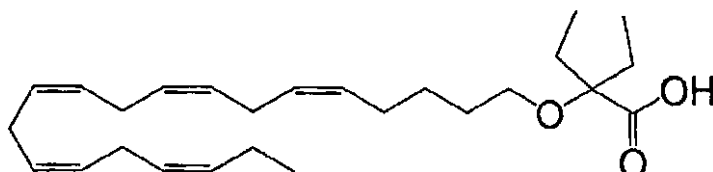
- 20 ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)-2-metilpropanoico;



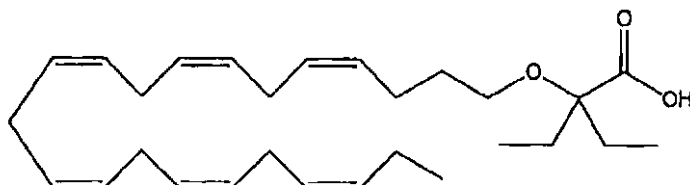
- 25 ácido 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraeniloxy)butanoico;



5 ácido 2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trieniloxy)butanoico;



10 ácido 2-etil-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoico, o



15

41. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende al menos un compuesto lipídico de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

42. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 41, caracterizada porque comprende además un portador, excipiente o diluyente, farmacéuticamente aceptables o cualquier combinación de los mismos.

43. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 41 ó 42, caracterizada porque comprende además un antioxidante farmacéuticamente aceptable.

44. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, caracterizada porque es formulada para la administración oral.

5 45. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, caracterizada porque al menos un compuesto lipídico es administrado en una dosis diaria en el intervalo de 1 mg a 3 g.

10 46. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la dosis diaria está en el intervalo de 50 mg a 1 g.

47. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la dosis diaria está en el intervalo de 50 mg a 500 mg.

15 48. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la dosis diaria está en el intervalo de 10 mg a 2 g.

49. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la dosis diaria está en el intervalo de 100 mg a 1 g.

20 50. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la dosis diaria está en el intervalo de 100 mg a 500 g.

25 51. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 45, caracterizada porque la dosis diaria está en el intervalo de 100 mg a 250 g.

52. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 51, caracterizada porque está en la forma de una cápsula de gelatina, un comprimido o una bolsita.

5 53. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 52, caracterizada porque es para utilizarse como un medicamento.

54. Una composición lipídica, caracterizada porque comprende al menos un compuesto lipídico de conformidad con
10 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

55. La composición lipídica de conformidad con la reivindicación 54, caracterizada porque es para el uso como un medicamento.

56. La composición lipídica de conformidad con
15 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, caracterizada porque es para el uso como un medicamento.

57. Un método para prevenir o tratar la inflamación, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo al menos un compuesto de
20 conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

58. Un método para prevenir o tratar la artritis reumatoide, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

25 59. Un método para prevenir o tratar la enfermedad

inflamatoria del intestino (IBD), caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

5 60. Un método para prevenir o tratar la aterosclerosis, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

10 61. Un método para prevenir o tratar la diabetes, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

62. El método de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque la diabetes es diabetes tipo II.

15 63. Un método para prevenir o tratar la resistencia periférica a la insulina, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

20 64. Un método para prevenir o tratar la dislipidemia o la dislipidemia mixta, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

25 65. El método de conformidad con la reivindicación

64, caracterizado porque la dislipidemia es hipertrigliceridemia.

66. Un método para prevenir o tratar el síndrome metabólico, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

67. Un método para disminuir el colesterol, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

68. El método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado porque el colesterol es colesterol no HDL.

69. El método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado porque el colesterol es LDL y/o VLDL.

70. Un método para elevar el colesterol HDL, caracterizado porque comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo, al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

71. El uso de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, para la prevención o tratamiento de inflamación.

72. El uso de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, para la prevención o tratamiento de enfermedad inflamatoria del intestino (IBD).

73. El uso de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, para la prevención o tratamiento de artritis reumatoide.

5 74. El uso de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, para la prevención o tratamiento de aterosclerosis.

75. El uso de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, para la prevención o tratamiento de diabetes.

10 76. El uso de conformidad con la reivindicación 75, en donde la diabetes es diabetes tipo II.

77. El uso de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, para la prevención o tratamiento de insulina periférica.

15 78. El uso de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, para la prevención o tratamiento de dislipidemia o dislipidemia mixta.

20 79. El uso de conformidad con la reivindicación 78, en donde la dislipidemia es hipertrigliceridemia.

80. El uso de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, para la prevención o tratamiento del síndrome metabólico.

25 81. El uso de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, para disminuir

el colesterol.

82. El uso de conformidad con la reivindicación 81, en donde el colesterol es colesterol no HDL.

83. El uso de conformidad con la reivindicación 81, en donde el colesterol es LDL y/o VLDL.

84. El uso de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, para elevar el colesterol HDL.

85. El uso de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, para la reducción de peso.

86. Un método para la producción de un compuesto lipídico de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque comprende:

15

a) hacer reaccionar R_1-OH con $\begin{matrix} LG & X \\ & \diagdown \diagup \\ & R_3 & R_2 \end{matrix}$, en donde LG es un grupo saliente; y

b) aislar el compuesto lipídico.

87. El método de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado porque el grupo saliente es elegido de un grupo mesilato, un grupo tosilato, un grupo hidroxilo, o un átomo de halógeno.

88. El método de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado porque comprende además los pasos de protección y desprotección.

89. El método de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado porque el paso a) es realizado en presencia de una base.

90. El método de conformidad con la reivindicación 5 89, caracterizado porque la base es hidróxido de sodio.

91. El método de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado porque el paso a) es corrido bajo las condiciones de Mitsunobu.

92. El método de conformidad con la reivindicación 10 86, caracterizado porque R_1-OH es primeramente convertido a $R-LG$, en donde LG es un grupo saliente.

93. Un método para la producción del ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoico, caracterizado porque comprende:

15 a) hacer reaccionar el (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol con 2-bromobutirato de t-butilo;

b) convertir el éster que resulta del paso a) en un ácido carboxílico; y

c) aislar el ácido 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-20 5,8,11,14,17-pentaeniloxy)butanoico.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente descripción se refiere a compuestos lipídicos de la fórmula general (I): $R_1-O-C(R_2)(R_3)-X$ (I) en donde R_1 es un grupo alquilo de 10 a 22 átomos de carbono, un
5 grupo alqueno de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1 a 6 dobles enlaces, o un grupo alquino de 10 a 22 átomos de carbono que tiene 1 a 6 triples enlaces; R_2 y R_3 son los mismos o diferentes y pueden ser elegidos de diferentes sustituyentes; y X es un ácido carboxílico o un derivado del
10 mismo, tal como un éster carboxílico, un anhídrido carboxílico, un fosfolípido, un triglicérido, o una carboxamida; o una sal, solvato, solvato de tal sal o un profármaco, farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente descripción también se refiere a las composiciones
15 farmacéuticas y a las composiciones lipídicas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo a la presente descripción, y a tales compuestos para el uso como medicamentos o para el uso en terapia, en particular para el tratamiento de trastornos relacionados al área de los trastornos
20 cardiovasculares, metabólicos e inflamatorios.



FIGURA 1/3

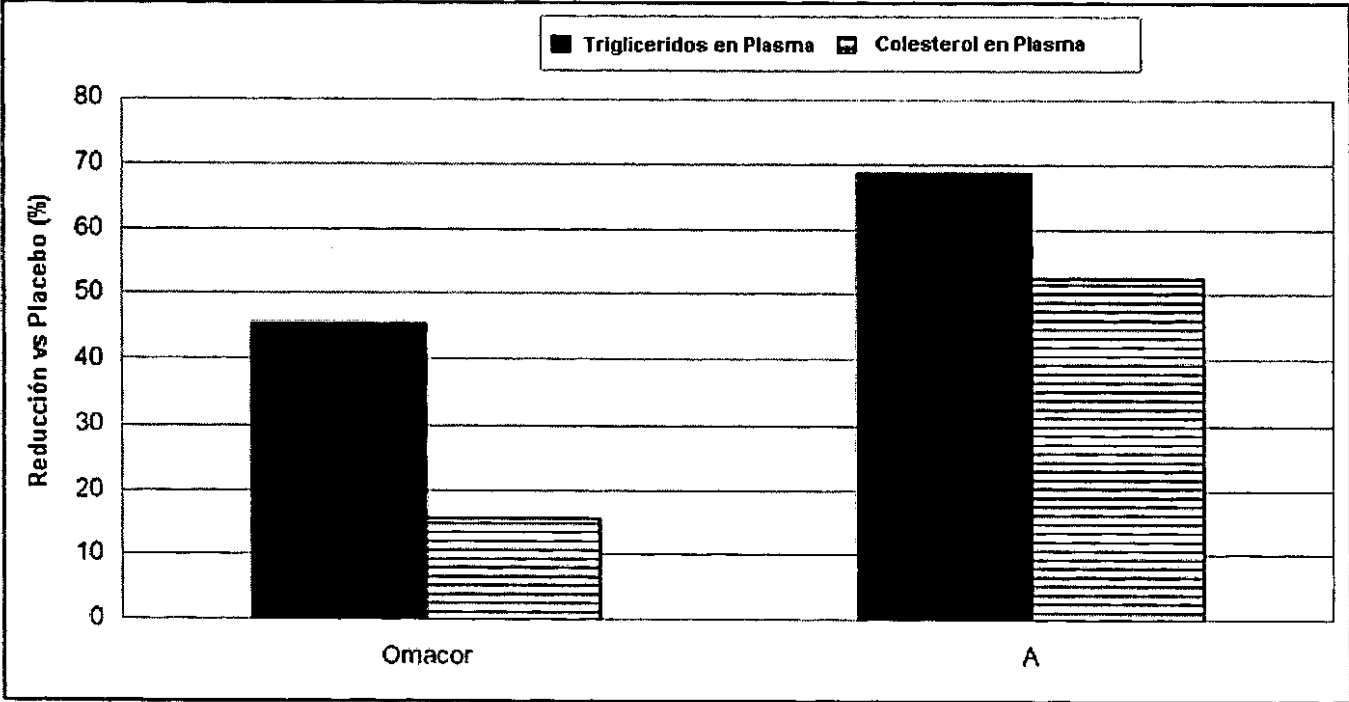


FIGURA 2/3

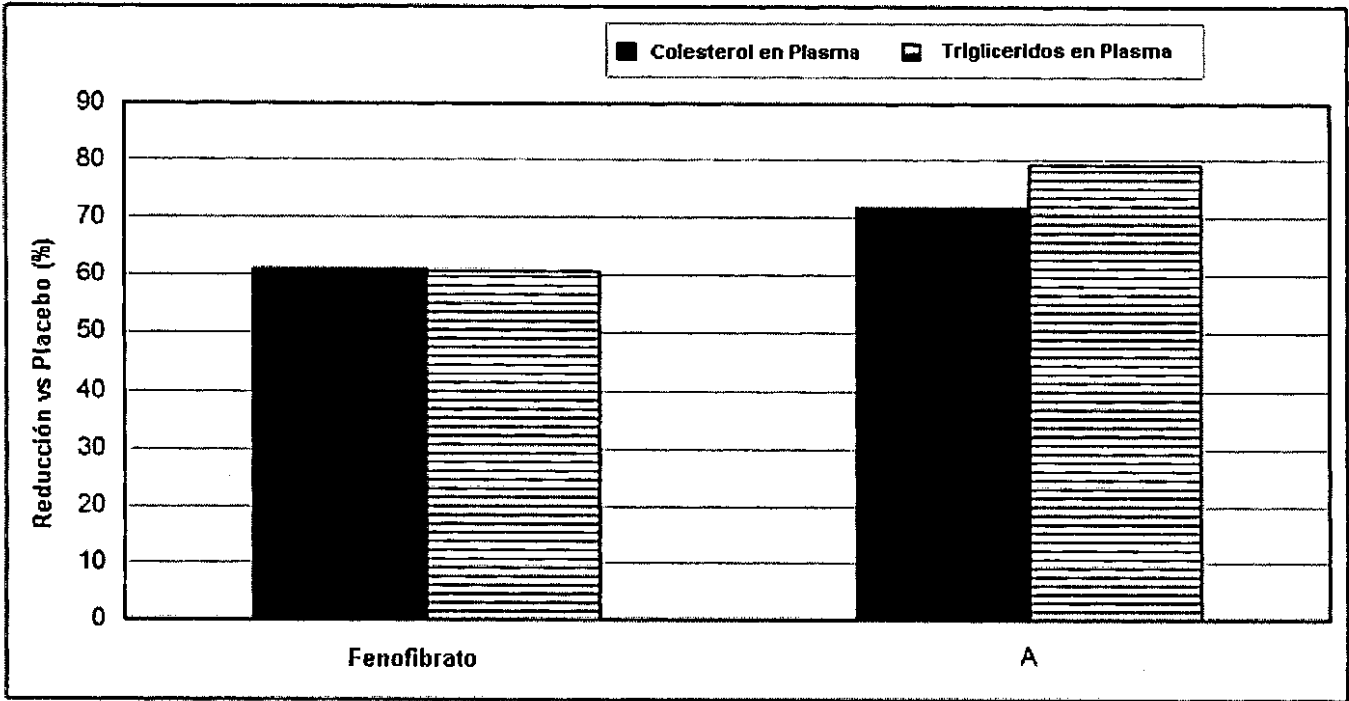
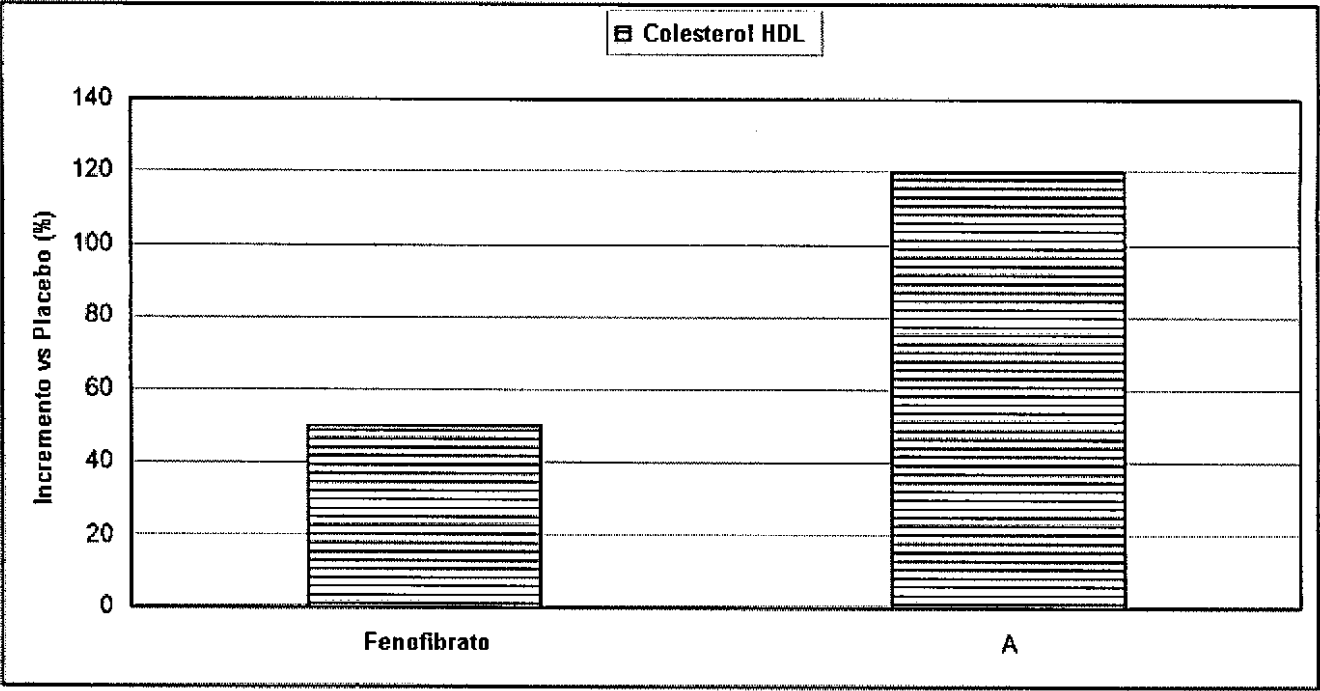


FIGURA 3/3







Haga 482

Baker & McKenzie Colombia S.A.
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia
NIT: 900.034.906-9
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 378 2211
www.bakermckenzie.com

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS

located at

Vollsveien 6 N-1366 Lysaker , Norway.

declares that it hereby grants to

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ and/or
RICARDO METKE MENDEZ and/or JUAN PABLO
CONCHA-DELGADO and/or
OLGA GEORGETTE OTERO**

of the firm Baker & McKenzie Colombia S.A members of
Baker & McKenzie, domiciled at Av. 82 No. 10-62, 6th floor, of
Bogotá D.C., Colombia, full and sufficient power of attorney to
pursue before the competent authorities the following matters:

Trademark registrations and renewals; deposit and
registration of commercial names and commercial ensigns;
registration and renewal of domain names; Prosecution and
obtainment of patents, utility models, industrial designs,
integrated circuits layout-designs and vegetal varieties;
recordals of mergers, changes of name, assignments,
changes of domicile and address; security interests; liens
and other acts that affect or limit the mentioned industrial
property rights; filing and prosecution of oppositions;
recordal of license of use agreements; filing and prosecution
of cancellation actions, annulment actions, annulment and
reinstatement of right action, and all judicial actions
available for the prosecution of proceedings related to
intellectual property matters, unfair competition, and
protection of consumers.

to which end it empowers them to file requests, petitions and
lawsuits, appeals and objections, pay taxes, receive, including
faculties to enter into settlement agreements, conciliations and
transactions, abandon applications and renounce rights and, in
general, to take all the actions before the competent authorities
in order to duly protect our intellectual property. To the said
mandatories sufficient power is granted hereby to receive
notifications for and on behalf of the Company, to confer
powers on those who are to represent the Company judicially
and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims
and demands that may be presented in connection with the
marks and other intellectual property rights, and to do
everything that may be required before administrative or
judicial officers of any class to comply this power, giving them
likewise faculty to substitute these presents and revoke such
substitutions if necessary.

Done and subscribed in **Lysaker, NORWAY**

On the **14** day of **06** of 20 **11**

MORTEN JUR, CEO

Signature of the person Issuing the Power

PODER

La abajo firmada,

PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS

domiciliada en

Vollsveien 6 N-1366 Lysaker, Norway.

declara por el presente que otorga a

**ÁLVARO CORREA-ORDÓÑEZ y/o RICARDO METKE
MÉNDEZ y/o JUAN PABLO CONCHA-DELGADO y/o OLGA
GEORGETTE OTERO**

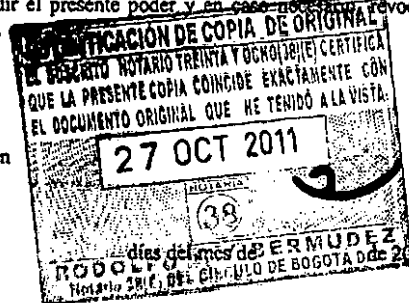
de la firma Baker & McKenzie Colombia S.A., miembros de Baker &
McKenzie, domiciliada en la Av. 82 No. 10-62 Piso 6 en Bogotá D.C.,
Colombia, poder especial amplio y suficiente, para adelantar ante las
autoridades competentes los siguientes asuntos:

Registro y renovación de marcas; depósito y registro de nombres
comerciales y enseñas comerciales; registro y renovación de
nombres de dominio; trámite y obtención de solicitudes de patentes
de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, esquemas
de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales;
inscripción de fusiones, cambios de nombre, trasposos, cambios de
domicilio y de dirección; inscripción de contratos de prenda,
embargos y otros actos que afecten o limiten los mencionados
derechos de propiedad industrial; presentación y tramitación de
oposiciones; inscripción de licencias de uso; presentación y
tramitación de acciones de cancelación; acciones de nulidad,
acciones de nulidad y restablecimiento del derecho y demás
acciones judiciales, relacionadas con procesos de propiedad
industrial, competencia desleal y protección al consumidor.

a cuyo efecto los faculta para presentar solicitudes, peticiones y
demandas, interponer recursos, reclamos, pagar impuestos y tasas,
recibir, transigir y desistir, incluyendo facultades para entrar en
acuerdos amigables, conciliaciones y transacciones, abandonar
solicitudes y renunciar a derechos, y en general, a dar ante las
autoridades competentes todos los pasos necesarios para la debida
protección de nuestra propiedad industrial. Asimismo se concede a los
expresados mandatarios poder suficiente para recibir notificaciones a
nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar
a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas
las reclamaciones o demandas que por motivo de marcas y otros
derechos de propiedad industrial se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier
orden para el cumplimiento de este mandato, dándoles igualmente
facultad para sustituir el presente poder y en caso necesario, revocar
dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los



Firma de la persona que firma el Poder

BAKER & MCKENZIE

2

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 23. day of June
20 11, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That Morten Juers
of legal age and domiciled in

set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as

of the corporate person
4. That the corporate person

having its home office in

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification)

CERTIFICACION NOTARIAL

A los _____ días del mes de _____
de 20 _____, el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado
en

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de la persona jurídica
4. Que la persona jurídica

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:



Notary Public
Eivind Andreas Greni
Eivind Andreas Greni
førstekonsulent



El Notario Público
Eivind Andreas Greni
Eivind Andreas Greni
førstekonsulent



LEGALIZATION INSTRUCTIONS

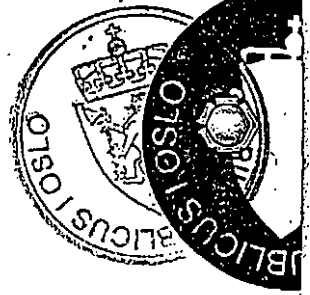
The signature of the corporate official issuing the power in the name of the company should be authenticated by means of a Notarial Certification as the one enclosed herewith. The Notary's signature will then be legalized by means of (i) the Apostille or (ii) all the way up to the Colombian Consulate. Enclosed you will find a memorandum on the Apostille also.

Please take into account that in either legalization procedure, the Notary Public should list the sources e.g. articles of incorporation of the company, based on which it can certify that the person who signs the power is authorized to act on behalf of the company and that the company exists and is in good standing. Please see section (6) of the Notarial Certification enclosed herewith.



42011/3

185



Certifico a efectos notariales que Morten Jurs ha firmado el presente documento.
La certificación de la firma está basada en la firma depositada en nuestro Registro de Firmas.
Oslo, byfogdemøte, a 23 de junio de 2011

Eivind Andreas Greni

Notario Público
Eivind Andreas Greni
førstekonsulent



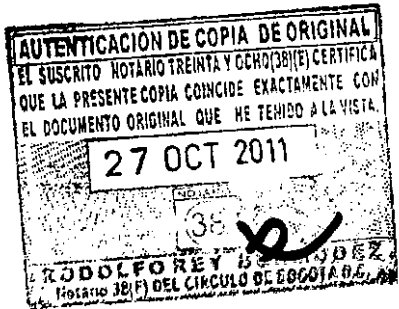
APOSTILLE

(Convention de La Haye du octobre 1961)

1. Country: Norway
2. This public document has been signed by:
Eivind Andreas Greni
3. Acting in the capacity of:
Notary Public
4. bears the seal/stamp of:
The Notary Public in Oslo

Certified

5. at Oslo
6. the 23.06.2011
7. by the Governor of the counties of
Oslo og Akershus
8. No 87007
9. Seal/stamp
10. Signature
Unni Christiansen
Unni Christiansen





Organization number: 914 183 987

Type of company: Limited company

Date of incorporation: 1917-01-02

Transferred to the Register of Business Enterprises: 1989-01-07

Name: PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS

Business address: Vollsveien 6
1366 LYSAKER

Municipality: 0219 BÆRUM

Country: Norway

Postal address: P.O. Box 420
1327 LYSAKER

Telephone number: + 47 22 53 48 50

Share capital NOK: 1,000,000.00

General manager/
managing director: Morten Jurs

Board of directors:
Chairman of the board: Synne Hermansen Rolne
Veslekroken 6 A
0379 OSLO

Board member(s): Morten Jurs
Roger Tuen
Sverre Magne Sundbø



Employees'
representative

Deputy board member(s): Pål Gunnar Nord
Ulf Sture Rolfsen
Wenche Collett Gordon
Ida Margrethe Aagaard
Carina Grorud Ballamy
Sebastian Sanne Andersen

Employees'
representative
Employees'
representative
Employees'
representative
Employees'
representative
Employees'
representative
Employees'
representative

Signature: The general manager and the
chairman of the board jointly.

Power of procuration: The general manager alone.



**The Brønnøysund
Register Centre**

The Register of Business Enterprises
Postbox 900, NO-8910 Brønnøysund
Organization number: 974 760 673
Internet address: <http://www.brreg.no>

Certificate of Registration

Dep. of Distribution: +47 75 00 75 00
Fax: +47 75 00 75 05

The certificate of registration contains information concerning one particular business enterprise registered in the Register of Business Enterprises, identified by its organization number.

The information contained in the certificate will only pertain to matters registered in the Register of Business Enterprises as of the date of the printout.

Matters for which notification is required and for which notification has not been given, and which are contrary to what has been registered, cannot be brought to bear against a third party, unless said third party was aware of or should have been aware of the matters, cf. the Norwegian Business Enterprise Registration Act § 10-1.

Any person has the right of access to the information registered in the Register of Business Enterprises. This does not apply to (Norwegian) personal identity numbers.



Auditor:

Certified auditing company
Organization number 980 211 282
... DELOITTE AS
Karenslyst allé 20
0278 OSLO

The Brønnøysund Register Centre

The Register of Business Enterprises,
2011-06-29




Frank Svensson
Notary Public
for the Brønnøysund Register Centre


Geir Andreassen
Group Manager



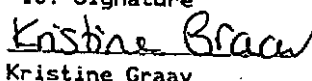
APOSTILLE

(Convention de La Haye du octobre 1961)

1. Country: Norway
2. This public document has been signed by:
Frank Svensson
3. Acting in the capacity of:
Notary Public
4. bears the seal/stamp of:
The Notary Public in Brønnøysund



Certified

5. at Oslo
6. the 06.07.2011
7. by the Governor of the counties of
Oslo og Akershus
8. No 88167
9. Seal/stamp
10. Signature

Kristine Graav





**The Brønnøysund
Register Centre**

The Register of Business Enterprises
Postbox 900, NO-8910 Brønnøysund
Organization number: 974 760 673
Internet address: <http://www.brreg.no>

Certificate of Registration

Dep. of Distribution: +47 75 00 75 00
Fax: +47 75 00 75 05



The certificate of registration contains information concerning one particular business enterprise registered in the Register of Business Enterprises, identified by its organization number.

The information contained in the certificate will only pertain to matters registered in the Register of Business Enterprises as of the date of the printout.

Matters for which notification is required and for which notification has not been given, and which are contrary to what has been registered, cannot be brought to bear against a third party, unless said third party was aware of or should have been aware of the matters, cf. the Norwegian Business Enterprise Registration Act § 10-1.

Any person has the right of access to the information registered in the Register of Business Enterprises.
This does not apply to (Norwegian) personal identity numbers.



PODER

Original en inglés y español de Poder otorgado por PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS a Alvaro Correa-Ordóñez y otros abogados de la firma Baker & McKenzie para Registro y renovación de marcas y otros firmado por Morten Jurs, CEO, el 14 de Junio de 2011 en Lysacker, Noruega.

- 2 -

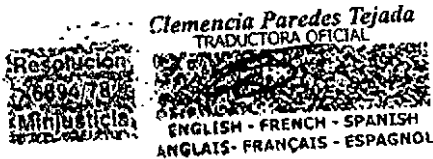
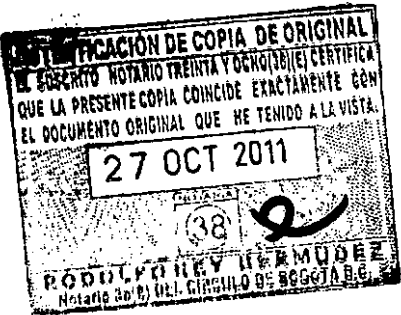
CERTIFICACIÓN NOTARIAL

A los veintitrés días del mes de Junio de 2011, el suscrito Notario Eivind Andreas Greni

DA FE

- 1.- Que Morten Jurs
mayor de edad y domiciliado en
suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
Presidente
de la persona jurídica
4. Que la persona jurídica
con sede en
está legalmente constituida, que tiene representación legal actual y que el acto para
el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto
social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que
ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes
documentos auténticos que al efecto menciono específicamente con expresión de sus
fechas y de su origen o procedencia:

Firmado ilegible
Eivind Andreas Greni - forstekonsulent
Notario Público
Sello Notarial
NOTARIUS PUBLICUS I OLSO



INSTRUCCIONES DE LEGALIZACIÓN

La firma del oficial corporativo que emite el Poder en nombre de la Compañía debe ser autenticada por medio de una Certificación Notarial como la incluida aquí. La firma del Notario debe entonces legalizarse por medio de (i) Apostilla o (ii) todas las instancias hasta el Consulado de Colombia. Adjunto hay también un memorando sobre la Apostilla.

Favor tener en cuenta que en cualquiera de los dos procedimientos de legalización, el Notario Público debe listar las fuentes, ejemplo, estatutos de constitución de la compañía, con base en lo cual puede certificar que la persona que firma el poder está autorizada para actuar en nombre y representación de la Compañía, y que la compañía existe y está a Paz y Salvo. Favor ver Sección 6 de la Certificación Notarial adjunta.

Sigue certificación notarial en español firmada por el Notario Público Eivind Andreas Greni - førstekonsulent

APOSTILLA

(Convención de la Haya, Octubre 5 de 1961)

1. País: Noruega
2. Este documento público ha sido firmado por Eivind Andreas Greni
3. Actuando en capacidad de Notario Público
4. Tiene el sello de Notario Público en Oslo



CERTIFICADO

5. En Oslo
6. El día 23.06.2011
7. Por el Gobernador de los Condados de Oslo og Akershus
8. No. 87007
9. Sello/Estampilla: COUNTY GOVERNOR OF OSLO AND AKERSHUS
10. Firmado ilegible
Unni Christiansen



Centro de Registro
de Brønnøysund

Certificado de Registro

Organización número: 914 183 987
Tipo de Compañía: Sociedad Limitada
Fecha de constitución: 1917-01-02
Transferida al Registro
de Sociedades de Negocios: 1989-01-07
Nombre: PRONOVA BIOPHARAM NORGE AS
Sede de Negocios: Vollsveien 6
1366 LYSAKER
Municipalidad: 0219 BÆRUM
País: Noruega
Dirección Postal: P. O. Box 420
1327 LYSAKER
Teléfono: + 47 22 53 48 50

Capital Accionario NOK: 1.000.000,00

Gerente General/

Director Administrativo Morten Jurs

Junta Directiva:

Presidente de la Junta: Syne Hermansen Røine
Veslekroken 6 A
0379 OSLO

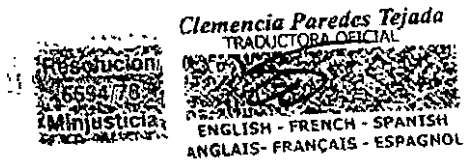
Miembros de la Junta: Morten Jurs
Roger Tuen

Miembros Suplentes:	Sverre Magne Sondbø	Representante de los Empleados
	Pal Gunnar Nord	Representante de los Empleados
	Ulf Sture Rolfsen	Representante de los Empleado
	Wenche Colette Gordon	Representante de los Empleados
	Ida Margrethe Aagaard	Representante de los Empleados
	Carina Grorud Ballamy	Representante de los Empleados
	Sebastian Sanne Andersen	Representante de los Empleados

Firmas: El gerente general y el
Presidente, conjuntamente

Poder de representación: El gerente general individualmente

Fecha de la transcripción: 2011 - 06 - 29 Organización número 914 183 987 Página 1 de 2



Centro de Registro

de Brønnøysund

El Registro de Empresas de Negocios

Postbox 900, NO-8910 Brønnøysund

Organización número: 974 760 673

Internet address: <http://www.brreg.no>

Certificado de Registro

Dep. de Distribución + 47 75 00 75 00

Fax: + 47 75 00 75 05

El certificado de registro contiene información relativa a una empresa de negocios particular registrada en el Registro de Sociedades de Negocios, identificada por su número de organización.

La información contenida en el certificado solo es pertinente a asuntos registrados en el Registro de Sociedades de Negocios en la fecha de la impresión.

Los asuntos cuya notificación se requiere y para los cuales no hay notificación, y que son contrarios a los datos que han sido registrados, no pueden ser utilizados contra una tercera parte, a menos que dicha tercera parte esté informada o debiera estar informada de los asuntos, cf La Ley Noruega de Registro de Sociedades de Negocios 10-1.

Cualquier persona tiene derecho de acceso a la información registrada en el Registro de Sociedades de Negocios. Esto no aplica a números de identidad personal.



Resolución
16694/78
Ministerio de
Justicia

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
EN
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

Centro de Registro
de Brønnøysund

Certificado de Registro

Auditor: Organización de auditoría certificada
Organización número: 980 211 282
DELOITTE AS
Kartenlyst allé 20
0278 OSLO

Centro de Registro de Brønnøysund

El Registro de Sociedades de Negocios
2011 - 06 -29

Firmado Ilegible

Firmado Ilegible

Frank Svensson

Geir Andreassen

Notario Público

Group Manager

por el Centro de Registro de Brønnøysund

Sello: NOTARIO PÚBLICO

Sello: Centro de Registro Brønnøysund -Noruega

APOSTILLA

(Convención de la Haya, Octubre 5 de 1961)

1. País: Noruega
2. Este documento público ha sido firmado por Frank Svensson
3. Actuando en capacidad de Notario Público
4. Tiene el sello de Notario Público en Brønnøysund



CERTIFICADO

5. En Oslo
6. El día 06.07.2011
7. Por el Gobernador de los Condados de Oslo og Akershus
8. No. 88167
9. Sello/Estampilla: COUNTY GOVERNOR OF OSLO AND AKERSHUS
10. Firmado Ilegible
Kristine Graav

13

Clemencia Paredes Tejada
TRADUCTORA OFICIAL
Resolución: 16694/78
Minjusticia
ENGLISH - FRENCH - SPANISH
ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL

Traducción Oficial

PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS

Centro de Registro

de Brønnøysund

El Registro de Compañías de Negocios

Postbox 900, NO-8910 Brønnøysund

Organización número: 974 760 673

Internet address: <http://www.brreg.no>

Certificado de Registro

Dep. de Distribución + 47 75 00 75 00

Fax: + 47 75 00 75 05

El certificado de registro contiene información relativa a una empresa de negocios particular registrada en el Registro de Sociedades de Negocios, identificada por su número de organización.

La información contenida en el certificado solo es pertinente a asuntos registrados en el Registro de Sociedades de Negocios en la fecha de la impresión.

Los asuntos cuya notificación se requiere y para los cuales no hay notificación, y que son contrarios a los datos que han sido registrados, no pueden ser utilizados contra una tercera parte, a menos que dicha tercera parte esté informada o debiera estar informada de los asuntos, cf La Ley Noruega de Registro de Sociedades de Negocios 10-1.

Cualquier persona tiene derecho de acceso a la información registrada en el Registro de Sociedades de Negocios. Esto no aplica a números de identidad personal (Noruegos).



Clemencia Paredes Tejada
 TRADUCTORA OFICIAL
 Resolución: 16694/78
 Ministerio de Justicia
 ENGLISH - FRENCH - SPANISH
 ANGLAIS - FRANÇAIS - ESPAGNOL



(Convención de la Haya, Octubre 5 de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Jane S. Brazier ✓
3. Actuando en capacidad de Notario Público
4. Tiene el sello de Jane S. Brazier, Commonwealth de Virginia ✓

5. En Richmond, Virginia
6. El día 18 de Octubre de 2011 ✓
7. Por el Secretario del Commonwealth ✓
8. No. 2808620-2 ✓
9. Sello/Estampilla: VIRGINIA – SIC SEMPER TYRANNIS
10. Firmado Ilegible .

Janet V. Polareck /
Secretaria del Commonwealth /

Esta certificación confirma solo la autenticidad de la firma del oficial que firmó el documento adjunto, la capacidad en la que actuó el oficial y, donde sea apropiado, la identidad del sello o estampilla que tiene el documento. Esta certificación no implica que el contenido del documento sea correcto ni que éste tenga la aprobación del Commonwealth de Virginia (REV 1-20-11)



Elena Paredes Tejeda
TRADUCTORA OFICIAL
ENGLISH • FRENCH • SPANISH
INGLAIS • FRANÇAIS • ESPAGNOL

DECLARACIÓN

Yo, Jane S. Brazier, de FINNEGAN HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, LLP, 11955 Freedom Drive, Reston, Virginia, 20190-5675, USA, por la presente atestiguo, a mi leal saber y entender, que la CESIÓN adjunta es una copia auténtica de la CESIÓN original (Derechos Globales) hecha a PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS, de la invención intitulada NOVEL LIPID COMPOUNDS, que fue ejecutada por sus inventores, y reclama prioridad de convención a la solicitud Provisional US No. 61/176,503 radicada en Mayo 8 de 2009.

Emitida en Reston, Virginia, el 13 de Octubre de 2011

Firmado Ilegible,
Jane S. Brazier
Notario Público
Reg. No. 120316

Mi comisión expira el 8/31/2013

Sello Notarial impreso en negro:
JANE S. BRAZIER – COMMONWEALTH DE VIRGINIA
Notario Público Reg. # 120316 – Comisión expira el 8/31/13



INVENCION INDIVIDUAL/CONJUNTA
(Derechos Globales)
Caso de Abogado No. 10260.0042-00304

CESIÓN

CONSIDERANDO que YO/NOSOTROS, el (los) suscrito(s) inventor (es) [en adelante los Otorgantes], hemos desarrollado una invención intitulada:

NOVEL LIPID COMPOUNDS

para la cual he(hemos) radicado una solicitud de Patente Internacional bajo el Tratado de Cooperación de Patentes (PCT);

CONSIDERANDO QUE, PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS, sociedad Noruega cuya dirección postal es: P.O. Box 420, N-1327 Lysaker, Noruega (en adelante el CESIONARIO), desea asegurar la totalidad del derecho, título e interés en esta invención en todos los países del mundo, y en y para la solicitud por Concesión de Patente en los Estados Unidos sobre esta invención y para la Concesiones de Patente a ser emitidas con base en esta solicitud;

POR CONSIGUIENTE, hágase saber que por la compensación que por la presente se declara recibida del Cesionario, YO/NOSOTROS, hemos vendido, cedido, transferido y traspasado; y, por la presente vendemos, cedemos, transferimos y traspasamos al Cesionario, sus sucesores legales y designados la totalidad de mi/nuestro derecho, título e interés en y para esta invención, solicitud provisional No. (s) 61/176.503, radicada el 8 de Mayo de 2009 (si alguna), y esta solicitud, para todas las solicitudes U. S., y todas las re-emisiones correspondientes, y todos los derechos a reclamar prioridad sobre la base de la anterior solicitud provisional (si alguno), lo mismo que todos los derechos a reclamar prioridad con base en esta solicitud y todas las solicitudes por Concesión de Patente que puedan radicarse en el futuro para esta invención en cualquier país extranjero; y todas las extensiones, renovaciones y re-emisiones correspondientes; y YO/NOSOTROS, por la presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de los Estados Unidos y al oficial correspondiente en cualquier país extranjero cuya labor sea la emisión de patentes, como se describe arriba, emitir las Concesiones de Patentes para este invención al Cesionario, sus sucesores y designados, de conformidad con los términos de esta Cesión;

Y, YO/NOSOTROS, por la presente garantizamos que tenemos pleno derecho a traspasar el interés cedido por esta Cesión, y YO/NOSOTROS no hemos ejecutado ni ejecutaremos ningún convenio que esté en conflicto con esta Cesión.

Y, POR LA PRESENTE, además garantizamos y convenimos que YO/NOSOTROS, sin vacilación, comunicaremos al Cesionario, sus sucesores y designados, cualquier información que conozcamos acerca de esta invención, y testificaremos en cualquier proceso judicial, firmaremos todos los papeles legales que se nos soliciten, ejecutaremos y entregaremos todos los papeles que puedan ser necesarios o deseables para perfeccionar el título de esta invención a nombre de tal Cesionario, sus sucesores o designados, ejecutaremos todas las solicitudes de división, continuación y re-emisión, haremos todas las declaraciones juramentadas, y en general, haremos todo lo posible para ayudar al Cesionario, sus sucesores y designados a obtener y hacer cumplir una adecuada protección para esta patente, entendiéndose que cualquier gasto correspondiente a la ejecución de tales papeles será por cuenta del Cesionario, sus sucesores y designados.

Y, YO/NOSOTROS, autorizamos a los abogados a quienes YO/NOSOTROS hemos dado Poder, a insertar en paréntesis el número de solicitud PCT y LA fecha oficial de radicación (solicitud PCT No. PCT/IB2010/001251 radicada en Mayo 7 de 2010)

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos firmado este documento

Nombre: Ragnar HOVLAND
Dirección: Blomsterveien 4 F
1450 Nesoddtangen NORUEGA
Firma: Ilegible
Fecha: Julio 19 de 2010



INVENCION INDIVIDUAL/CONJUNTA
(Derechos Globales)
Caso de Abogado No. 10260.0042-00304

Nombre: Anne Kristin HOLMEIDE /
Dirección: Orionveien 12 /
0489 Oslo, NORUEGA /
Firma: Ilegible
Fecha: Junio 28 de 2010 /

Nombre: Tore SKJÆRET /
Dirección: Roseveien 4 A /
N-0585 Oslo, NORUEGA /
Firma: Ilegible
Fecha: 13/7 - 2010 /

Nombre: Morten BRÆNDVANG /
Dirección: Beiteveien 28 /
N-3225 Sandefjord NORUEGA /
Firma: Ilegible
Fecha: 21/7 - 2010



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. Has been signed by Jane S. Brazier

3. acting in the capacity of A Notary Public

4. Bears the seal/stamp of Jane S. Brazier
Commonwealth of Virginia

Certified

5. at Richmond Virginia

6. On October 18, 2011

7. by The Secretary of the Commonwealth

8. No. 2808620-2

9. Seal/Stamp

10. Signature:



Janet V. Polarek

Secretary of the Commonwealth

This certification attests only to the authenticity of the signature of the official who signed the affixed document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification is not intended to imply that the contents of the document are correct, nor that they have the approval of the Commonwealth of Virginia.
(REV 1-20-11)

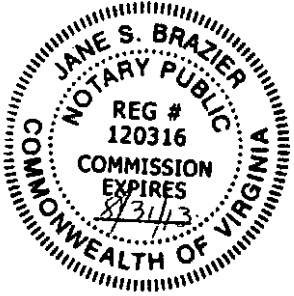
DECLARATION

I, Jane S. Brazier, of FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, LLP., 11955 Freedom Drive, Reston, Virginia 20190-5675, USA, hereby attest, to the best of my knowledge and belief, that the attached **ASSIGNMENT** is a true copy of the original **ASSIGNMENT** (Worldwide Rights) to PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS, for the invention entitled, NOVEL LIPID COMPOUNDS, which was executed by the inventors and claims convention priority to U.S. Provisional Application No. 61/176,503, filed 8 May 2009.

At Reston, VA this 13th day of October, 2011.


Jane S. Brazier
Notary Public
Reg. No. 120316

My commission expires: 8/31/2013



ASSIGNMENT

WHEREAS I/We, the below named inventor(s), [hereinafter referred to as Assignor(s)], have made an invention entitled:

NOVEL LIPID COMPOUNDS

for which I/We will or have filed an international patent application under the Patent Cooperation Treaty (PCT);

WHEREAS, PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS, a corporation of Norway whose post office address is P.O. Box 420, N-1327 Lysaker, Norway (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of securing the entire right, title, and interest in and to this invention in all countries throughout the world, and in and to an application for United States Letters Patent on this invention and the Letters Patent to be issued upon this application;

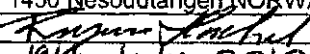
NOW THEREFORE, be it known that for consideration the receipt of which from Assignee is hereby acknowledged, I/We, as Assignor(s), have sold, assigned, transferred, and set over, and do hereby sell, assign, transfer, and set over unto the Assignee, its lawful successors and assigns, my/our entire right, title, and interest in and to this invention, provisional application No(s). 61/176,503, filed on May 8, 2009 (if any), and this application, all U.S. applications and all divisions, and continuations thereof, and all Letters Patent of the United States which may be granted thereon, and all reissues thereof, and all rights to claim priority on the basis of the above provisional application (if any), as well as all rights to claim priority on the basis of this application, and all applications for Letters Patent which may hereafter be filed for this invention in any foreign country and all Letters Patent which may be granted on this invention in any foreign country, and all extensions, renewals, and reissues thereof; and I/We hereby authorize and request the Commissioner of Patents and Trademarks of the United States and any official of any foreign country whose duty it is to issue patents on applications as described above, to issue all Letters Patent for this invention to Assignee, its successors and assigns, in accordance with the terms of this Assignment;

AND, I/WE HEREBY covenant that I/We have the full right to convey the interest assigned by this Assignment, and I/We have not executed and will not execute any agreement in conflict with this Assignment;

AND, I/WE HEREBY further covenant and agree that I/We will, without further consideration, communicate with Assignee, its successors and assigns, any facts known to me/us respecting this invention, and testify in any legal proceeding, sign all lawful papers when called upon to do so, execute and deliver any and all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to this invention in said Assignee, its successors or assigns, execute all divisional, continuation, and reissue applications, make all rightful oaths and generally do everything possible to aid Assignee, its successors and assigns, to obtain and enforce proper patent protection for this invention in the United States and any foreign country, it being understood that any expense incident to the execution of such papers shall be borne by the Assignee, its successors and assigns.

AND, I/WE HEREBY authorize the attorneys I/we have empowered to insert here in parentheses the PCT application number and official filing date (PCT Application No. PCT/IB2010/001251, filed 7 May 2010);

IN TESTIMONY WHEREOF, I/We have hereunto set our hands.

Name: Ragnar HOVLAND
Address: Blomsterveien 4 F
1450 Nesoddtangen NORWAY
Signature: 
Date: 19th July 2010

SOLE/JOINT INVENTION
(Worldwide Rights)
Attorney Docket No. 10260.0042-00304

Name: Anne Kristin HOLMEIDE
Address: Orionveien 12
0489 Oslo NORWAY
By: *Anne Kristin Holmeide*
Date: 28th of June 2010

Name: Tore SKJÆRET
Address: Roseveien 4 A
N-0585 Oslo NORWAY
By: *Tore Skjæret*
Date: 13/7-2010

Name: Morten BRÆNDVANG
Address: Beiteveien 28
N-3225 Sandefjord NORWAY
By: *Morten Brændvang*
Date: 21/7-2010



No. 11-168717- -00000-0000

Fecha: 2011-12-07 12:30:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 203

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐