



No. 12-036477- -00000-0000

Fecha: 2012-03-01 15:43:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO CONJUGADOS DE NIACINA Y ÁCIDOS GRASOS Y SUS
USOS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A01N 43/40

71. SOLICITANTE CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO Massachusetts, Estados Unidos de América.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

**FORMULARIO 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: CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 161 First Street, Suite 1A
Cambridge, Massachusetts 02142, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o domicilio: Massachusetts,
Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/047262 **Fecha** 31 de agosto de 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/028689 A1 **Fecha** 10 de marzo de 2011

6 **TÍTULO (54)** CONJUGADOS DE NIACINA Y ÁCIDOS GRASOS Y SUS USOS.

7 **Clasificación Internacional (51)**

A01N 43/40

8 **Prioridad**

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

01 de septiembre de 2009

26 de febrero de 2010

05 de marzo de 2010

(31) Número de Solicitud

61/238,903

61/308,524

61/310,952

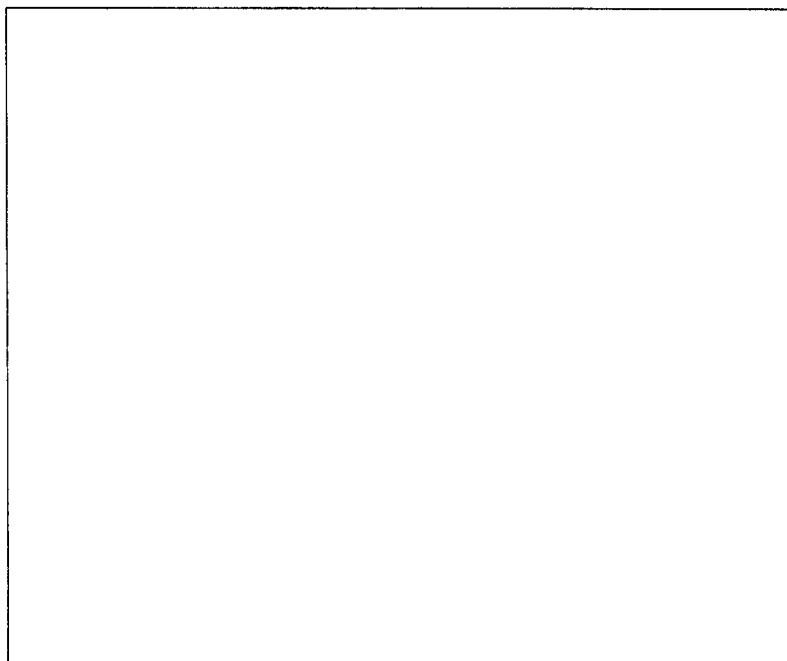
9 **Comprobante de pago No.** 12-16145 // 12-12434 **Fecha** 16 de febrero de 2012

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 de 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

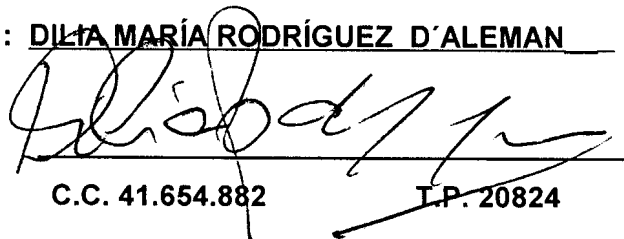
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:



C.C. 41.654.882

T.P. 20824

As. P-3261

ANEXO
INVENTORES

1.) MILNE, Jill, C.

(169 Mason Terrace, Brookline, Massachusetts 02446, Estados Unidos de América);

2.) JIROUSEK, Michael, R.

(350 Third St. #2204, Cambridge, Massachusetts 02142, Estados Unidos de América);

3.) BEMIS, Jean, E.

(256 Appleton Street, Arlington, Massachusetts 02476, Estados Unidos de América);

4.) VU, Chi B.

(79 Bay State Road, Arlington, Massachusetts 02474, Estados Unidos de América).

000002

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0016145

Bogotá D.C., Febrero 16 de 2012 - 16:45:42

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325095971	15/02/2012	32.700.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-036477- -00000-0000

Fecha: 2012-03-01 15:43:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

000003

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

Febrero 16 de 2012 - 16:45:48

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0012434

Bogotá D.C., Febrero 07 de 2012 - 17:06:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	450332912	07/02/2012	33.350.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	750.000.00	750.000.00
				\$750.000.00

SON: **SETECIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-036477- -00000-0000

Fecha: 2012-03-01 15:43:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

000004

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

Febrero 7 de 2012 - 17:06:12

RESUMEN

CONJUGADOS DE NIACINA Y ÁCIDOS GRASOS Y SUS USOS

: La invención se refiere a conjugados de niacina y ácidos grasos, composiciones que contienen una cantidad efectiva de un conjugado de niacina y ácidos grasos y métodos para tratar o prevenir una enfermedad metabólica que consisten en la administración de una cantidad efectiva de un conjugado de niacina y ácidos grasos.

000005

CONJUGADOS DE NIACINA Y ÁCIDOS GRASOS Y SUS USOS

PRIORIDAD

[0001] Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de los EE.UU. Núm. 61/238.903, presentada el 1 de septiembre de 2009, Solicitud Provisional de los EE.UU. Núm. 61/308.524, presentada el 26 de febrero de 2010 y Solicitud Provisional de los EE.UU. Núm. 61/310.952, presentada el 10 de marzo de 2010. Se invocan y se tienen aquí por reproducidas todas las divulgaciones incluidas en dichas solicitudes.

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La invención se refiere a conjugados de niacina y ácidos grasos, composiciones que contienen una cantidad efectiva de un conjugado de niacina y ácidos grasos y métodos para tratar o prevenir una enfermedad metabólica que consisten en la administración de una cantidad efectiva de un conjugado de niacina y ácidos grasos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Los pescados grasos de agua fría, como el salmón, la trucha, el arenque y el atún, son la fuente de ácidos grasos marinos alimenticios de la serie omega 3; el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) representan los ácidos grasos marinos alimenticios clave derivados de la serie omega 3. Se ha demostrado que tanto la niacina como los ácidos grasos marinos omega 3 (EPA y DHA) reducen la posibilidad de contraer enfermedades cardiovasculares, enfermedades coronarias, aterosclerosis y reducen la mortalidad en pacientes con dislipidemia, hipercolesterolemia o diabetes Tipo 2 y enfermedad metabólica. Se ha demostrado que una dosis alta de niacina (1,5 a 4 gramos por día) mejora los niveles de lipoproteína de muy baja densidad ("VLDL", por sus siglas en inglés) por medio de la reducción de la Apolipoproteína B ("ApoB") y aumenta la lipoproteína de alta densidad ("HDL", por sus siglas en inglés) por medio del incremento de la Apolipoproteína A1 ("ApoA1") en el hígado. La niacina puede también inhibir la enzima diacilglicerol aciltransfera-2, una enzima clave para la síntesis TG (*Kamanna, V.S.; Kashyap, M.L. Am. J. Cardiol.* 2008, 101 (8A), 20B-26B). Desafortunadamente, la niacina actúa fuera del hígado, lo que le resta utilidad terapéutica. El efecto secundario más común de la niacina es el eritema, lo cual puede limitar la dosis que un paciente es capaz de tolerar. Se cree que el eritema ocurre mediante el receptor GPR109 en la vasculatura.

[0004] Se ha demostrado que los ácidos grasos omega 3 mejoran la sensibilidad a la

000006

insulina y la tolerancia a la glucosa en hombres normoglucémicos y personas obesas. También se ha demostrado que los ácidos grasos omega 3 mejoran la resistencia a la insulina en pacientes obesos y no obesos con un fenotipo inflamatorio. Se ha demostrado que el metabolismo de lípidos, glucosa e insulina ha mejorado en sujetos hipertensos con sobrepeso por medio de un tratamiento con ácidos grasos omega 3. También se ha demostrado que los ácidos grasos omega 3 (EPA/DHA) disminuyen los triglicéridos y reducen el riesgo de muerte súbita causada por arritmias cardíacas además de mejorar la mortalidad en pacientes con riesgo de un evento cardiovascular. Asimismo, los ácidos grasos omega 3 han formado parte de la porción del suplemento alimenticio de la terapia utilizada para el tratamiento de la dislipidemia.

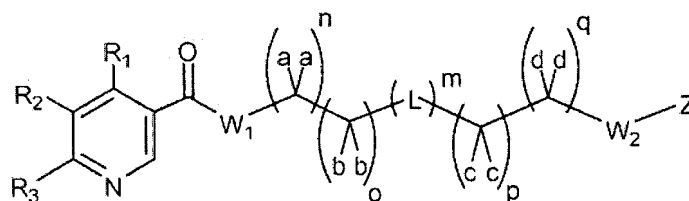
[0005] La capacidad de proporcionar los efectos de la niacina y de los ácidos grasos omega 3 de manera sinérgica aportaría un gran beneficio para el tratamiento de las mencionadas enfermedades.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] La invención se basa parcialmente en el descubrimiento de conjugados de niacina y ácidos grasos y de sus efectos comprobados para lograr un tratamiento mejorado que no puede lograrse mediante la administración de niacina o ácidos grasos por separado o en combinación. Dichos conjugados novedosos son útiles para el tratamiento o la prevención de enfermedades metabólicas, tales como la aterosclerosis, dislipidemia, enfermedad coronaria, hipercolesterolemia, diabetes Tipo 2, colesterol alto, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

[0007] Por consiguiente, en un aspecto, se describe un conjugado molecular que consiste en una niacina enlazada de manera covalente a un ácido graso, en donde el ácido graso se selecciona de un grupo que contiene ácidos grasos omega 3 y ácidos grasos que se metabolizan *in vivo* a ácidos grasos omega 3; el conjugado contiene al menos una amida y es capaz de realizar hidrólisis para producir niacina libre y ácidos grasos libres.

[0008] En otro aspecto, se describen los compuestos de la **Fórmula I**:



Fórmula I

así como sus sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros derivados

000007

aceptables en formas farmacéuticas;

en donde,

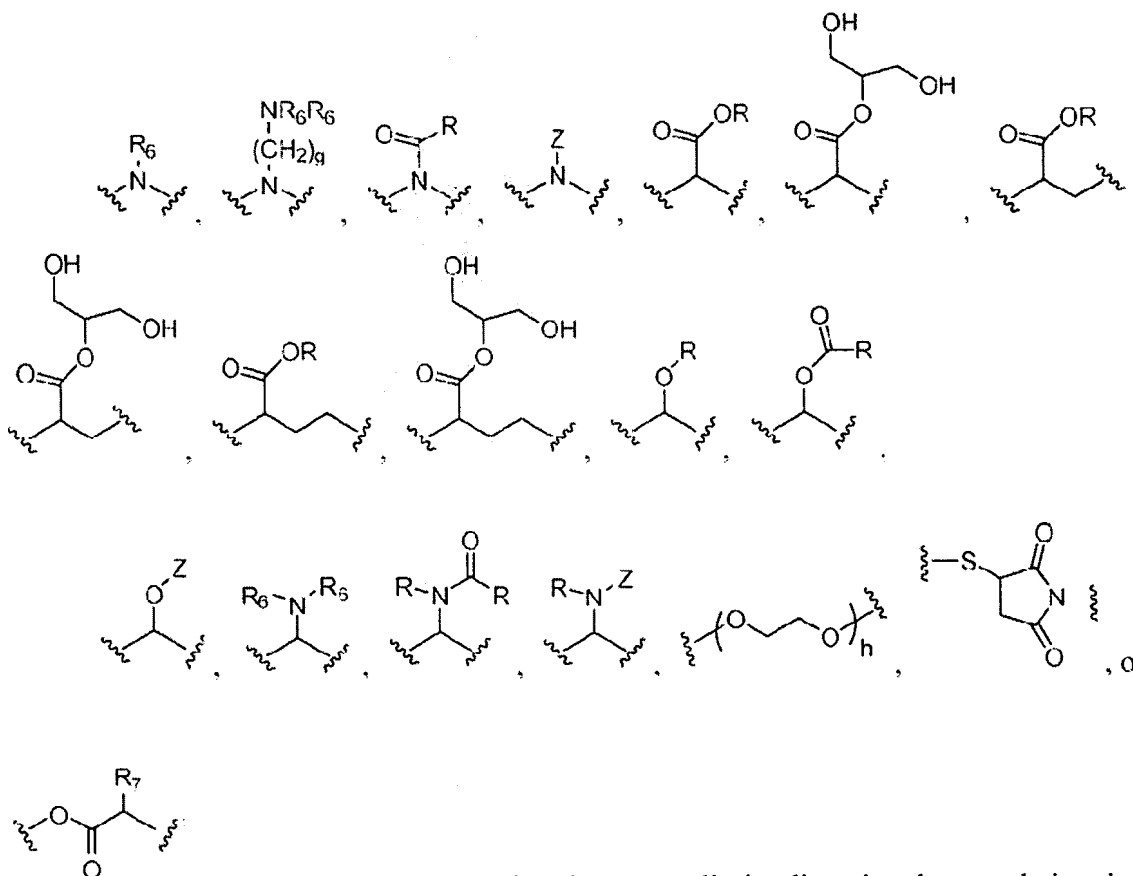
R_1 , R_2 , y R_3 son seleccionados cada uno de un grupo que contiene -H, -D, -Cl, -F, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)₂, -NH(C(O)alquilo C₁-C₃), -N(C(O)alquilo C₁-C₃)₂, -C(O)H, -C(O)alquilo C₁-C₃, -C(O)O alquilo C₁-C₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₃), -C(O)N(C₁-C₃-alquilo)₂, alquilo -C₁-C₃, alquilo -O-C₁C₃, alquilo -S(O)C₁-C₃ y alquilo -S(O)₂C₁-C₃;

W_1 y W_2 tienen cada uno valor nulo, O, S, NH, NR, o W_1 y W_2 pueden ser tomados en conjunto y formar un grupo imidazolidina o piperazina, con la condición de que W_1 y W_2 no pueden ser O simultáneamente;

cada a, b, c y d es independientemente -H, -D, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)OR, o -O-Z, o bencilo, o dos de a, b, c y d pueden tomarse en conjunto, con el carbono simple al que se encuentran unidos, para formar un cicloalquilo o heterociclo;

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

cada L es independientemente -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-,



; en donde la representación de L no se limita direccionalmente de izquierda a derecha según lo ilustrado, sino que el lado izquierdo o derecho de L puede enlazarse al lado W_1

000008

del compuesto de la Fórmula I;

cada g es independientemente 2, 3 o 4;

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

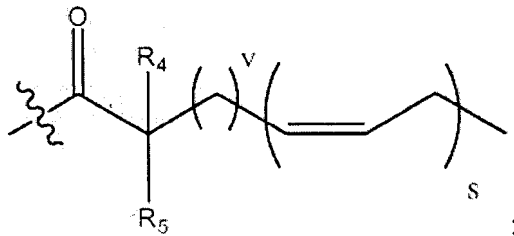
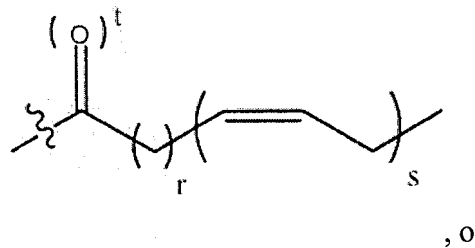
m es 0, 1, 2 o 3;

cada R_6 es independientemente H o alquilo C_1-C_6 , o ambos grupos R_6 , cuando se los toma junto con el nitrógeno al cual se encuentran unidos, forman un heterociclo;

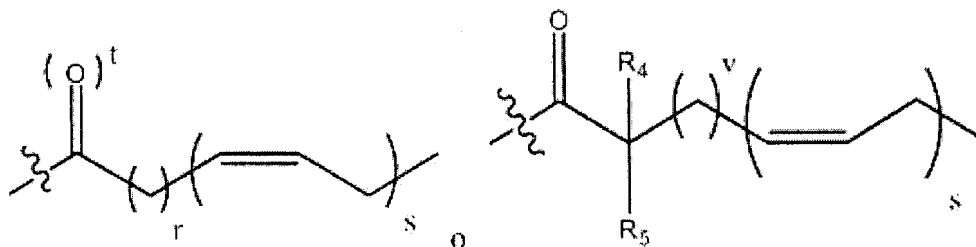
cada R_7 es independientemente e, H, o alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado el cual puede sustituirse opcionalmente con OH, NH_2 , CO_2R , $CONH_2$, fenilo, C_6H_4OH , imidazol o arginina;

cada e es independientemente H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos presentes en la naturaleza;

cada Z es independientemente -H, o



con la condición de que haya al menos un



000009

en el compuesto,

cada r es independientemente 2, 3, o 7;

cada s es independientemente 3, 5 o 6; cada t

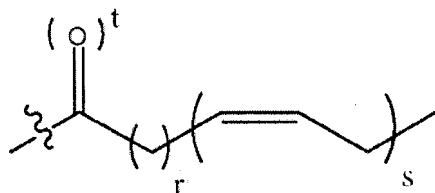
es independientemente 0 o 1;

cada v es independientemente 1, 2 o 6;

R_4 y R_5 son cada uno independientemente -H, -D, alquilo -C₁-C₄, -halógeno, -OH, alquilo -C(O)C₁-C₄, -O-arilo, -O-bencilo, alquilo -OC(O)C₁-C₄, alqueno -C₁-C₃, alquino -C₁C₃, alquilo -C(O)C₁-C₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)₂, -NH(alquilo C(O)C₁-C₃), -N(alquilo C(O)C₁-C₃)₂, -SH, -S(alquilo C₁C₃), alquilo -S(O)C₁-C₃, alquilo -S(O)₂C₁-C₃ y

cada R es independientemente -H, alquilo -C(O)-C₁-C₃, o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente puede ser sustituido con OR, NR₂, o halógeno;

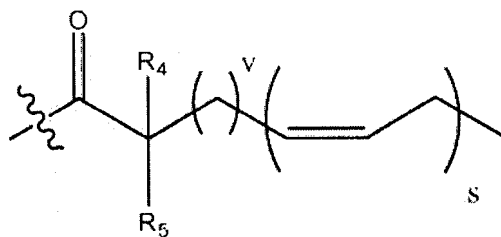
siempre que cuando m , n , o , p y q sean cada uno 0, W_1 y W_2 sean de valor nulo y Z sea



entonces t debe ser 0; y

cuando cada m , n , o , p y q sea 0, y W_1 y W_2 sean cada uno de valor nulo,

entonces Z no debe ser



[0009] En la **Fórmula I**, uno o más de los H pueden sustituirse con un deuterio.

Asimismo, se entiende que en la **Fórmula I** un sustituyente de metilo puede sustituirse con un alquilo C₁-C₆.

[0010] También se describen formulaciones farmacéuticas que contienen al menos un derivado de niacina y ácidos grasos.

[0011] Asimismo, se describen en la presente métodos para tratar una enfermedad susceptible al tratamiento con un derivado de niacina y ácidos grasos en un paciente que lo

000010

necesite mediante la administración a dicho paciente de una cantidad efectiva de un derivado de niacina y ácidos grasos.

[0012] También se describen en la presente métodos para tratar enfermedades metabólicas mediante la administración de una cantidad efectiva de un derivado de niacina y ácidos grasos a un paciente que lo necesite.

[0013] Asimismo, la invención comprende composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad efectiva de un derivado de niacina y ácidos grasos y un transportador aceptable en términos farmacéuticos. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una enfermedad metabólica. La invención comprende un derivado de niacina y ácidos grasos proporcionado en forma de una prodroga, hidrato, sal, enantiómero o estereoisómero o en cualquiera de sus combinaciones aceptables en términos farmacéuticos.

[0014] Los detalles de la invención se exponen en las siguientes descripciones adjuntas. A pesar de que en el uso o evaluación de la presente invención pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en la presente, se exponen a continuación métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención se harán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones. En la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares también comprenden las plurales salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Salvo se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por personas con conocimientos básicos en la materia a la cual pertenece esta invención. Todas las patentes y publicaciones citadas en esta especificación se tienen aquí por reproducidas en su totalidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una representación del efecto que tiene el compuesto I-7 en la secreción ApoB en células HepG2.

La Figura 2 es una representación del efecto de derivados de niacina y ácidos grasos en los genes diana SREBP-1c.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0015] Las enfermedades metabólicas consisten en una gran variedad de trastornos médicos que interfieren con el metabolismo de un sujeto. El metabolismo es el proceso que el cuerpo de un sujeto utiliza para transformar la comida en energía. El metabolismo de un sujeto que sufre una enfermedad metabólica se encuentra alterado de alguna manera. Los derivados de niacina y ácidos grasos tienen la capacidad de tratar o prevenir enfermedades metabólicas.

[0016] Los derivados de niacina y ácidos grasos se han diseñado para unir análogos de

000011

niacina y ácidos grasos omega 3 en un único conjugado molecular. La actividad de los derivados de niacina y ácidos grasos es significativamente mayor que la suma de los componentes individuales del conjugado molecular, lo que sugiere que la actividad inducida por los derivados de niacina y ácidos grasos es sinérgica.

DEFINICIONES

[0017] Las siguientes definiciones se utilizan en relación con los derivados de niacina y ácidos grasos:

[0018] El término “derivados de niacina y ácidos grasos” comprende todos los posibles isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereoíómeros, tautómeros y sales, hidratos, solvatos y prodrogas aceptables en términos farmacéuticos de los derivados de niacina y ácidos grasos descritos en la presente.

[0019] Los artículos “un” y “una” se utilizan en la divulgación para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

[0020] El término “y/o” se utiliza en la presente divulgación para referirse a “y” u “o” salvo indicación en contrario.

[0021] Salvo definición específica en contrario, el término “arilo” se refiere a grupos de hidrocarburos cíclicos y aromáticos que poseen de 1 a 2 anillos aromáticos, incluidos los grupos monocíclicos o bicíclicos tales como el fenilo, bifenilo o naftilo. En los casos en que posee dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden unirse en un punto único (por ejemplo, bifenilo) o fusionarse (por ejemplo, naftilo). El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de la unión. Los sustituyentes pueden a su vez sustituirse opcionalmente.

[0022] “Alquilo C₁-C₃” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que posee de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo C₁-C₃ incluyen, a título enunciativo, pero no limitativo, el metilo, etilo, propilo e isopropilo.

[0023] “Alquilo C₁-C₄” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que posee de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo C₁-C₄ incluyen, a título enunciativo, pero no limitativo, el metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

[0024] “Alquilo C₁-C₅” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que posee de 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo C₁-C₅ incluyen, a título enunciativo, pero no limitativo, el metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, isopentilo y neopentilo.

[0025] “Alquilo C₁-C₆” se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o

000012

ramificada que posee de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo alquilo C₁-C₆ incluyen, a título enunciativo, pero no limitativo, el metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, isopentilo y neopentilo.

[0026] El término “cicloalquilo” se refiere a un hidrocarburo cíclico que posee de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo cicloalquilo incluyen, a título enunciativo, pero no limitativo, el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se entiende que cualquiera de los hidrógenos sustituibles en un cicloalquilo puede sustituirse con halógeno, alquilo C₁-C₃, hidroxilo, alcoxi y grupos ciano.

[0027] El término “heterociclo” utilizado en la presente se refiere a un hidrocarburo cíclico que posee de 3 a 6 átomos en donde al menos uno de los átomos es un O, N o S. Ejemplos de heterociclos incluyen, a título enunciativo, pero no limitativo, aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, tetrahidropirano, tiano, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, dioxolano, ditiolano, piperazina, oxazina, ditiano y dioxano.

[0028] La expresión “cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos presentes en la naturaleza” utilizada en la presente significa una cadena lateral de cualquiera de los siguientes aminoácidos: Isoleucina, Alanina, Leucina, Asparagina, Lisina, Aspartato, Metionina, Cisteina, Fenilalanina, Glutamato, Treonina, Glutamina, Triptófano, Glicina, Valina, Prolina, Arginina, Serina, Histidina y Tirosina.

[0029] El término “ácido graso” utilizado en la presente significa un ácido graso omega 3 o ácidos grasos metabolizados *in vivo* a ácidos grasos omega 3. Ejemplos no limitativos de ácidos grasos son el ácido *all-cis*-7,10,13-hexadecatrienoico, ácido α -linolénico (ALA o ácido *all-cis*-9,12,15-octadecatrienoico), ácido estearidónico (STD o ácido *all-cis*-6,9,12,15-octadecatetraenoico), ácido eicosatrienoico (ETE o ácido *all-cis*-11,14,17-eicosatrienoico), ácido eicosatetraenoico (ETA o ácido *all-cis*-8,11,14,17-eicosatetraenoico), ácido eicosapentaenoico (EPA o ácido *all-cis*-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico), ácido docosapentaenoico (DPA, ácido clupanodónico o ácido *all-cis*-7,10,13,16,19-docosapentaenoico), ácido docosahexaenoico (DHA o ácido *all-cis*-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico), ácido tetracosapentaenoico (ácido *all-cis*-9,12,15,18,21-docosahexaenoico), o ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico o ácido *all-cis*-6,9,12,15,18,21-tetracosenoico).

[0030] El término “niacina” utilizado en la presente se refiere a la molécula conocida como niacina y cualquiera de sus derivados.

[0031] Un “sujeto” es un mamífero, por ejemplo, un humano, un ratón, una rata, un cobayo, un perro, un gato, un caballo, una vaca, un cerdo, un primate no humano, como un mono, chimpancé, babuino o mono rhesus, y los términos “sujeto” y “paciente” se utilizan indistintamente en la presente.

[0032] Asimismo, la invención comprende composiciones farmacéuticas que contienen

000013

una cantidad efectiva de un derivado de niacina y ácidos grasos y un transportador aceptable en términos farmacéuticos. La invención comprende un derivado de niacina y ácidos grasos proporcionado en forma de prodroga aceptable en términos farmacéuticos, hidratos, sales, así como sales aceptables en términos farmacéuticos, enantiómeros, estereoisómeros o cualquiera de sus combinaciones.

[0033] Ejemplos de “sales aceptables en términos farmacéuticos” incluyen, por ejemplo, sales solubles e insolubles en agua, tales como el acetato, amonato (4,4-diaminoestilbeno-2, 2 - disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulanato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicollilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilesorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meteno-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiodido y sales de valerato.

[0034] El término “enfermedad metabólica” utilizado en la presente se refiere a trastornos, enfermedades y síndromes que incluyen la dislipidemia y los términos trastorno metabólico, enfermedad metabólica y síndrome metabólico se utilizan indistintamente en la presente.

[0035] La expresión “cantidad efectiva” cuando se la utiliza en relación con un derivado de niacina y ácidos grasos es una cantidad efectiva para tratar o prevenir una enfermedad metabólica.

[0036] El término “transportador” tal como se lo utiliza en la presente divulgación abarca transportadores, transportadores y diluyentes y significa un material, composición o medio, como un relleno líquido o sólido, diluyente, transportador, solvente o material encapsulante, involucrado en el transporte de un agente farmacéutico de un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo.

[0037] El término “tratar”, con relación a un sujeto, se refiere a mejorar al menos un síntoma del trastorno del sujeto. Tratar puede significar curar, mejorar o al menos aliviar parcialmente el trastorno.

[0038] El término “trastorno” se utiliza en la presente divulgación para referirse a los términos enfermedad, afección o dolencia, los cuales se utilizan indistintamente, salvo indicación en contrario.

[0039] Los términos “administrar”, “administrando” o “administración” tal como se los utiliza en la presente divulgación se refieren a la administración directa de un compuesto

aceptable en términos farmacéuticos del compuesto o una composición a un sujeto o a la administración de un derivado de prodroga o análogo del compuesto o sal aceptable en términos farmacéuticos del compuesto o composición al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente del compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

[0040] El término “prodroga” tal como se lo utiliza en la presente divulgación se refiere a un compuesto convertible *in vivo* por un medio metabólico (por ejemplo, por hidrólisis) a un derivado de niacina y ácidos grasos.

[0041] Las siguientes abreviaturas se utilizan en la presente y sus definiciones son las que se indican: Boc y BOC son *tert*-butoxicarbonilo, BOC₂O es dicarbonato de di-*tert*-butilo, BSA es albúmina de suero bovino, CDI es 1,1'-carbonilodiimidazol, DCC es *N*-*N'*-díciclohexilcarbodiimida, DIEA es *N,N*-diisopropiletilamina, DMAP es 4-dimetilaminopiridina, DMEM es Medio Eagle Modificado por Dulbecco, DMF es *N,N*-dimetilformamida, DOSS es dioctil sulfosuccinato sódico, EDC y EDCI son hidroclocloruros de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo)carbodiimida, ELISA es ensayo de inmuno-absorción enzimática, EtOAc es acetato de etilo, FBS es suero bovino fetal, h es hora, HATU es hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, VIH es virus de la inmunodeficiencia humana, HPMC es hidroxipropilmetilcelulosa, oxona es peroximonosulfato de potasio, Pd/C es paladio sobre carbono, TFA es ácido trifluoroacético, TOPS es succinato glicol de propileno tocoferol y THF es tetrahidrofurano.

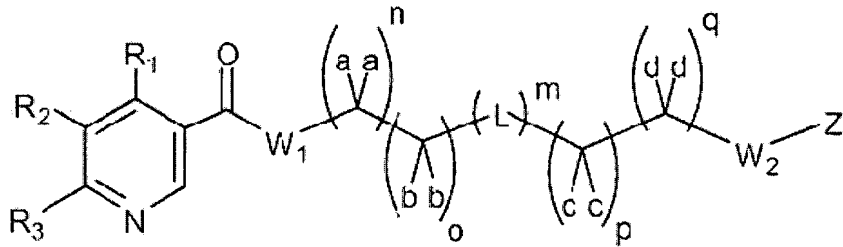
COMPONENTES

[0042] Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona un conjugado molecular que contiene una niacina enlazada de manera covalente a un ácido graso, en donde el ácido graso se selecciona de un grupo que contiene ácidos grasos omega 3 y ácidos grasos que se metabolizan *in vivo* a ácidos grasos omega 3, en donde el conjugado contiene al menos una amida y es capaz de realizar hidrólisis para producir niacina libre y ácidos grasos libres.

[0043] En algunas realizaciones, el ácido graso se selecciona de un grupo que contiene ácido *all-cis*-7,10,13-hexadecatrienoico, ácido α -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico (DHA), ácido tetracosapentaenoico y ácido tetracosahexaenoico. En otras realizaciones, el ácido graso se selecciona entre el ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico. En algunas realizaciones, la hidrólisis es enzimática.

[0044] En otro aspecto, la presente invención proporciona derivados de niacina y ácidos grasos conforme a la **Fórmula I**:

000015

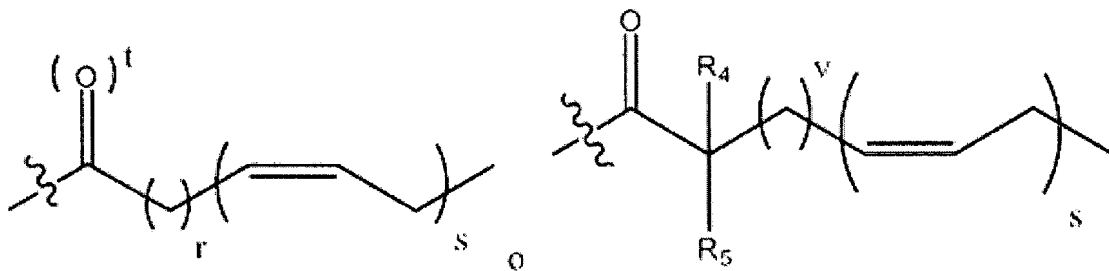


Fórmula I

y sus sales, hidratos, solvatos, prodrogas, enantiómeros y estereoisómeros aceptables en términos farmacéuticos;

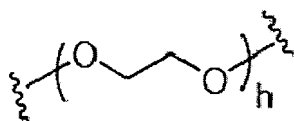
en donde $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, W_1, W_2, L, a, c, b, d, e, g, h, m, n, o, p, q, Z, r, s, t, y v$ son los definidos anteriormente para la **Fórmula I**,

con la condición de que haya al menos un



en el compuesto.

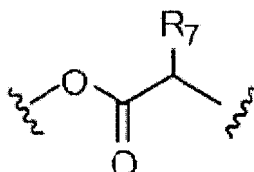
- [0045] En algunas realizaciones, R_3 es Cl, F o CN.
- [0046] En algunas realizaciones, R_3 es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$.
- [0047] En algunas realizaciones, W_1 es NH.
- [0048] En algunas realizaciones, W_2 es NH.
- [0049] En algunas realizaciones, W_1 es O.
- [0050] En algunas realizaciones, W_2 es O.
- [0051] En algunas realizaciones, a y c son cada uno por separado H o CH_3 .
- [0052] En algunas realizaciones, m es 0.
- [0053] En algunas realizaciones, m es 1.
- [0054] En algunas realizaciones, L es $-S-$ o $-S-S-$.
- [0055] En algunas realizaciones, L es $-O-$.
- [0056] En algunas realizaciones, L es



[0057]

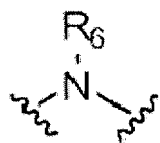
En

algunas realizaciones, L es



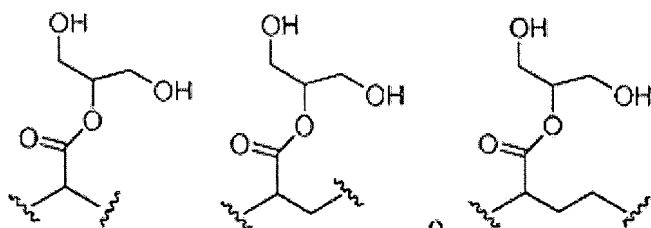
[0058]

En algunas realizaciones, L es



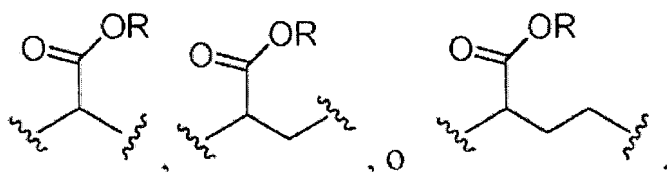
[0059]

En algunas realizaciones, L es



[0060]

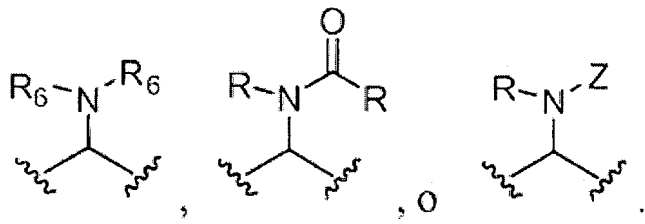
En algunas realizaciones, L es



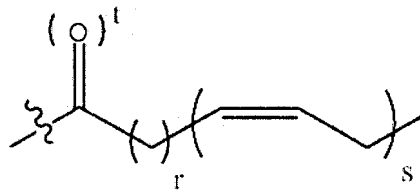
[0061]

En algunas realizaciones, L es

000017



[0062] En algunas realizaciones, una b es O-Z, Z es



y t es 1.

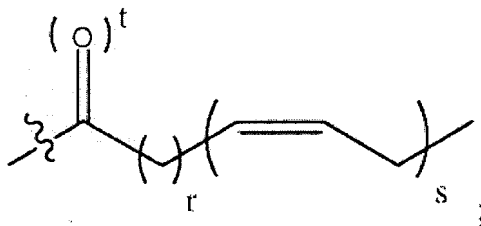
[0063] En algunas realizaciones, una d es C(O)OR.

[0064] En algunas realizaciones, n, o, p y q son cada una 1.

[0065] En algunas realizaciones, dos de n, o, p y q son cada una 1.

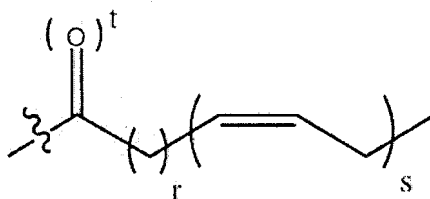
[0066] En algunas realizaciones, tres de n, o, p y q son cada una 1.

[0067] En algunas realizaciones, una Z es



y r es 2.

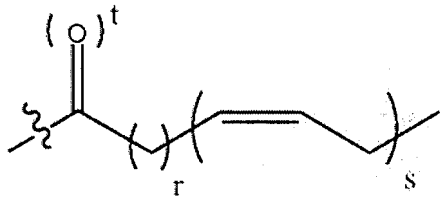
[0068] En algunas realizaciones, una Z es



y r es 3.

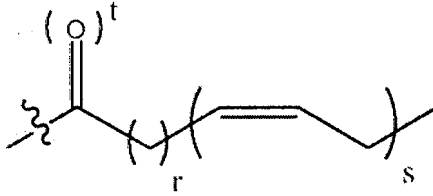
000018

[0069] En algunas realizaciones, una Z es



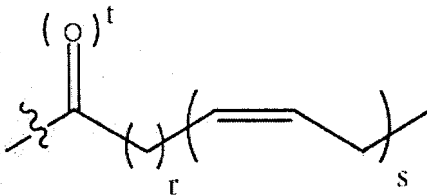
y r es 7.

[0070] En otras realizaciones, una Z es



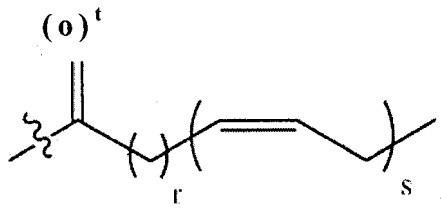
y s es 3.

[0071] En algunas realizaciones, una Z es



y s es 5.

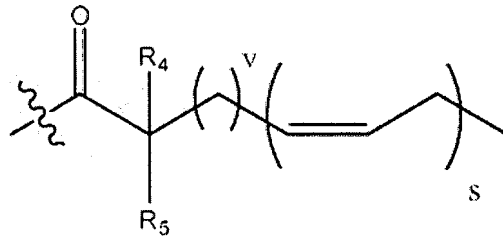
[0072] En algunas realizaciones, una Z es



y s es 6.

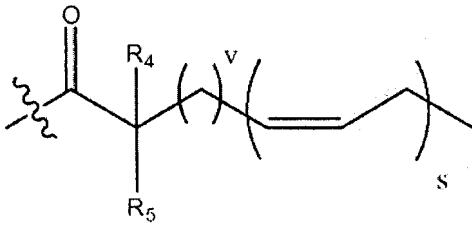
[0073] En algunas realizaciones, una Z es

000019



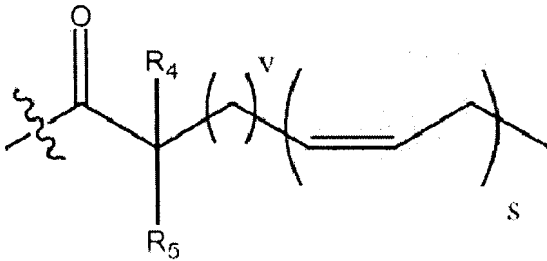
y v es 1.

[0074] En algunas realizaciones, una Z es



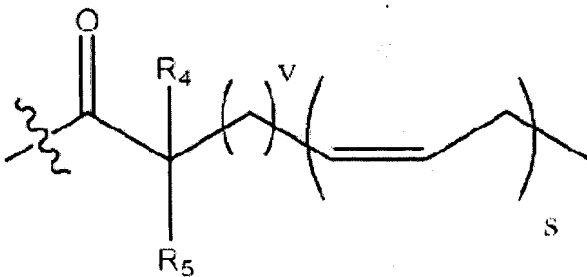
y v es 2.

[0075] En algunas realizaciones, una Z es



y v es 6.

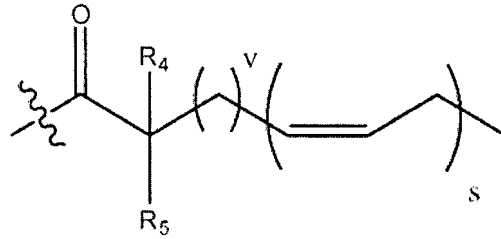
[0076] En algunas realizaciones, una Z es



y s es 3.

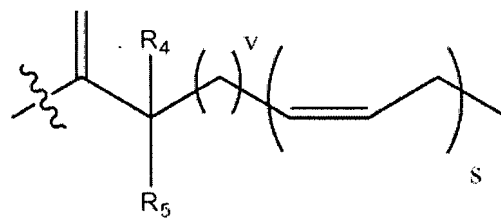
000020

[0077] En algunas realizaciones, una Z



y s es 5.

[0078] En algunas realizaciones, una Z es



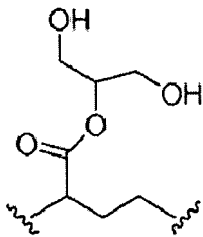
y s es 6.

[0079] En algunas realizaciones, t es 1.

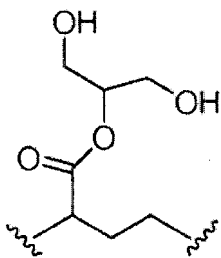
[0080] En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W_1 y W_2 son cada una NH, m es 1, n, o, p y q son cada una 1 y L es O.

[0081] En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W_1 y W_2 son cada una NH, m es 1, n, o, p y q son cada una 1 y L es -S-S-.

[0082] En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W_1 y W_2 son cada una NH, m es 1, n y o son cada una 0, p y q son cada una 1 y L es



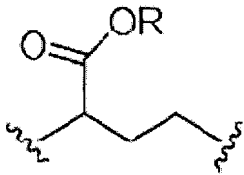
[0083] En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W_1 y W_2 son cada una NH, m es 1, n, o, p y q son cada una 0 y L es



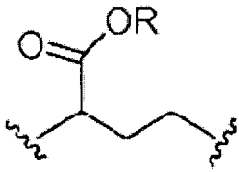
000021

[0084] En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W_1 y W_2 son cada una NH, m , n y o son cada una 0 y p y q son cada una 1.

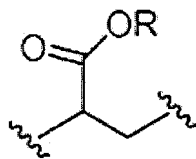
[0085] En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W_1 y W_2 son cada una NH, m es 1, n y o son cada una 0, p y q son cada una 1 y L es



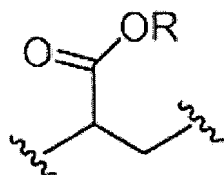
[0086] En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W_1 y W_2 son cada una NH, m es 1, n y o son cada una 1, p y q son cada una 0 y L es



[0087] En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, m es 1, n y o son cada una 0, p y q son cada una 1 y L es

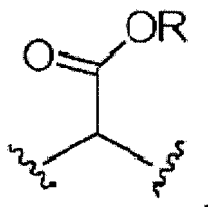


[0088] En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, m es 1, n y o son cada una 1, p y q son cada una 0 y L es



000022

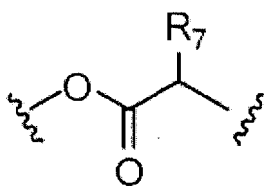
[0089] En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W_1 y W_2 son cada una NH, m es 1, n, o, p y q son cada una 1 y L es



[0090] En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W_1 y W_2 son cada una NH, m es 1, n, o, p y q son cada una 1 y L es NR_6 .

[0091] En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W_1 y W_2 son cada una NH, m, n y o son cada una 0 y p y q son cada una 1 y una c es $-CH_3$ y la otra c es $-CH_3$.

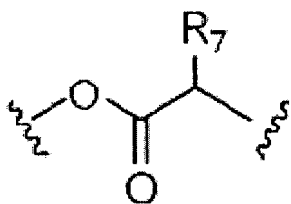
[0092] En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W_1 y W_2 son cada una NH, m es 1, n y o son cada una 1, p y q son cada una 0 y L es



[0093] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y L es $-S-S-$.

[0094] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y L es $-O-$.

[0095] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y L es

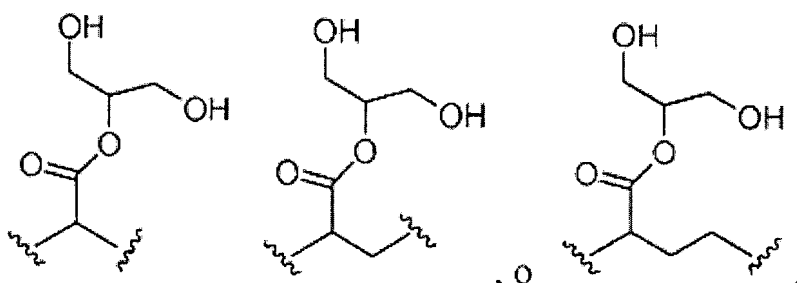


[0096] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y L es

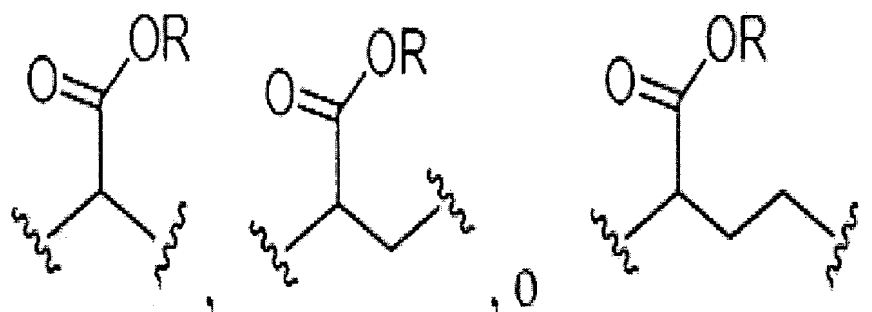


[0097] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y L es

000023



[0098] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y L es



[0099] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y n, o, p y q son cada una 1.

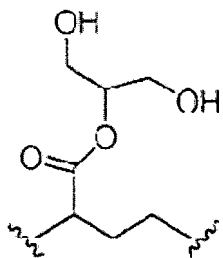
[0100] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y dos de n, o, p y q son cada una 1.

[0101] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y W₁ y W₂ son cada una NH.

[0102] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m es 1, n, o, p y q son cada una 1 y L es O.

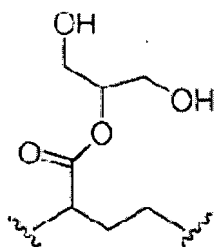
[0103] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m es 1, n, o, p y q son cada una 1 y L es -S-S-.

[0104] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m es 1, n y o son cada una 0, p y q son cada una 1 y L es



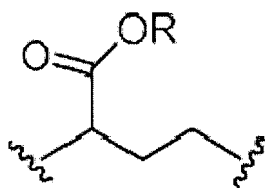
000024

[0105] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m es 1, n, o, p y q son cada una 0 y L es

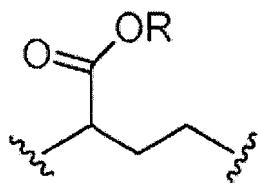


[0106] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m, n y o son cada una 0 y p y q son cada una 1.

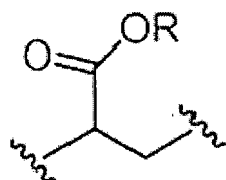
[0107] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m es 1, n y o son cada una 1, p y q son cada una 0 y L es



[0108] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m es 1, n y o son cada una 0, p y q son cada una 1 y L es

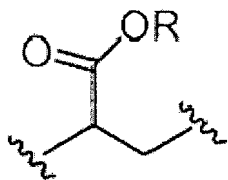


[0109] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m es 1, n y o son cada una 0, p y q son cada una 1 y L es



[0110] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m es 1, n y o son cada una 1, p y q son cada una 0 y L es

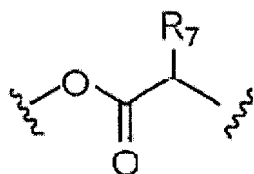
000025



[0111] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m es 1, n, o, p y q son cada una 1 y L es NR_6 .

[0112] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m, n y o son cada una 0 y p y q son cada una 1 y una c es $-\text{CH}_3$ y la otra c es $-\text{CH}_3$.

[0113] En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m es 1, n y o son cada una 1, p y q son cada una 0 y L es



[0114] En la **Fórmula I**, uno o más de los H pueden sustituirse con un deuterio.

Asimismo, se entiende que en la **Fórmula I** un sustituyente de metilo puede sustituirse con un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

[0115] En otras realizaciones ilustrativas, los compuestos de la **Fórmula I** se exponen a continuación:

[0116] N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamidaetoxi)etilo)nicotinamida (**I-1**);

[0117] N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-ethylhexanamida)(metil)amino)etil)nicotinamida (**I-2**);

[0118] N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-ethylhexanamida)etilhexanamida)disulfanil)etil)nicotinamida (**I-3**);

[0119] N-(2-(1-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-ethylhexanamida)-2,5-dioxopirrolidin-3-ilotio)etilo)nicotinamida (**I-4**);

[0120] Metilo 3-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoacetoxi)-2-(nicotinamida)butanoato (**I-5**);

[0121] 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo 6-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-(nicotinamida)hexanoato (**I-6**);

[0122] N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-ethylhexanamida)nicotinamida (**I-7**);

[0123] N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-ethylpentanamida)nicotinamida(**I-**

000026

8);

[0124] (2S,3R)-metilo 3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)propanoiloxi)-2-(nicotinamida)butanoato (**I-9**);

[0125] (2S,3R)-metilo 3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)propanoiloxi)-2-(nicotinamida)butanoato (**I-10**);

[0126] (S)-metilo 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-2-(nicotinamida)hexanoato (**I-11**);

[0127] ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-2-(nicotinamida) hexanoico (**I-12**);

[0128] (S)-metilo 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-(nicotinamida)hexanoato (**I-13**);

[0129] ácido (S)-2-((5Z,8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-(nicotinamida) hexanoico (**I-14**);

[0130] (S)-metilo 6-((5Z,8Z, 11 Z, 14Z, 17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-(nicotinamida)hexanoato (**I-15**);

[0131] ácido (S)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-(nicotinamida) hexanoico (**I-16**);

[0132] ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-6-(nicotinamida) hexanoico (**I-17**);

[0133] ácido (S)-5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-2-(nicotinamida) pentanoico (**I-18**);

[0134] ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-5-(nicotinamida) pentanoico (**I-19**);

[0135] ácido 4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-(nicotinamida) butanoico (**I-20**);

[0136] ácido 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-4-(nicotinamida) butanoico (**I-21**);

[0137] ácido 3-(4Z,7Z, 10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-(nicotinamida) propanoico (**I-22**);

[0138] ácido 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-(nicotinamida) propanoico (**I-23**);

[0139] ácido 2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)-4-(nicotinamida) butanoico (**I-24**);

[0140] (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-6-(nicotinamida)hexanoato (**I-25**);

[0141] (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo 5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-2-(nicotinamida)pentanoato (**I-26**);

000027

- [0142] (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-5-(nicotinamida)pentanoato (**I-27**);
- [0143] 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo 4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-(nicotinamida)butanoato (**I-28**);
- [0144] 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-4-(nicotinamida)butanoato (**I-29**);
- [0145] 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo 3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-(nicotinamida)propanoato (**I-30**);
- [0146] 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-(nicotinamida)propanoato (**I-31**);
- [0147] 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo 2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)-4-(nicotinamida)butanoato (**I-32**);
- [0148] N-(4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)butilo)nicotinamida (**I-33**);
- [0149] N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propilo)nicotinamida (**I-34**);
- [0150] N-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-metilpropan-2-ilo)nicotinamida (**I-35**);
- [0151] N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-metilpropilo)nicotinamida (**I-36**);
- [0152] N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)etilamino)etilo)nicotinamida (**I-37**);
- [0153] N-(3-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)etilamino)propilo)nicotinamida (**I-38**);
- [0154] N-(2-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propilamino)etilo)nicotinamida (**I-39**);
- [0155] N-(2-((3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propilo)(etilo)amino)etilo)nicotinamida (**I-40**);
- [0156] N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)(isobutilo)amino)etilo)nicotinamida (**I-41**);
- [0157] N-(2-(N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)acetamido)etilo)nicotinamida (**I-42**);
- [0158] N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)(2-morfolino)etilo)amino)etilo)nicotinamida (**I-43**);
- [0159] N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)(3-(piperazin-1-ilo)propilo)amino)etilo)nicotinamida (**I-44**);
- [0160] N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2- 000028

moxopropilo)nicotinamida (**I-45**);

[0161] N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-morfolinopropilo)nicotinamida (**I-46**);

[0162] N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-(piperazina-1-ilo)propilo)nicotinamida (**I-47**);

[0163] N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)propilo)nicotinamida (**I-48**);

[0164] N-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-hidroxipentilo)nicotinamida (**I-49**);

[0165] N-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-morfolinopentilo)nicotinamida (**I-50**);

[0166] N-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-(piperazina-1-ilo)pentilo)nicotinamida (**I-51**);

[0167] (S)-((R)-1-(nicotinamida)propan-2-ilo)2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)propanoato (**I-52**);

[0168] (S)-((R)-1-(nicotinamida)propan-2-ilo)2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-3-metilbutanoato (**I-53**);

[0169] N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamidaetoxi)etoxi)etilo)nicotinamida (**I-54**);

[0170] N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetiltio)etilo)nicotinamida (**I-55**);

[0171] (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-1-(nicotinamida)propan-2-ilo docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoato (**I-56**);

[0172] (4Z,7Z, 10,13Z,16Z,19Z)-4-metoxi-3-(nicotinamida)-4-oxobutano-2-ilo docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoato (**I-57**);

[0173] N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)-6-etilnicotinamida (**I-58**);

[0174] N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-etilpentanamida)-6-etilnicotinamida (**I-59**);

[0175] N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)-6-etilnicotinamida (**I-60**);

[0176] 6-etilo-N-(2-(5Z,8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-etilpentanamida)nicotinamida (**I-61**);

[0177] 6-cloro-N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)nicotinamida (**I-62**);

[0178] 6-cloro-N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-etilpentanamida)nicotinamida (**I-63**);

000029

- [0179] N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)-6-fluoronicotinamida (**I-64**);
- [0180] 6-fluoro-N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-etilpentanamida)nicotinamida (**I-65**);
- [0181] 6-ciano-N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)nicotinamida (**I-66**);
- [0182] 6-ciano-N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-etilpentanamida)nicotinamida (**I-67**);
- [0183] ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-2-(2-metilnicotinamido) hexanoico (**I-68**);
- [0184] ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-6-(2-metilnicotinamido) hexanoico (**I-69**);
- [0185] ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-2-(2-etilnicotinamido) hexanoico (**I-70**);
- [0186] ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-6-(2-etilnicotinamido) hexanoico (**I-71**);
- [0187] ácido (S)-2-(2-cloronicotinamido)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida) hexanoico (**I-72**);
- [0188] ácido (S)-6-(2-cloronicotinamido)-2-((4Z,7Z,10,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida) hexanoico (**I-73**);
- [0189] ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-2-(2-fluoronicotinamido) hexanoico (**I-74**);
- [0190] ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-6-(2-fluoronicotinamido) hexanoico (**I-75**);
- [0191] ácido (S)-2-(2-cianonicotinamido)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida) hexanoico (**I-76**);
- [0192] ácido (S)-6-(2-cianonicotinamido)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida) hexanoico (**I-77**);
- [0193] N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamidaetoxi)etilo)-6-metilnicotinamida (**I-78**);
- [0194] N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)(metilo)amino)etilo)-6-metilnicotinamida (**I-79**);
- [0195] N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)disulfanil)etilo)-6-metilnicotinamida (**I-80**);
- [0196] N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamidaetoxi)etilo)-6-etilnicotinamida (**I-81**);
- [0197] N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-

etilhexanamida)(metilo)amino)etilo)-6-etilnicotinamida (**I-82**);

[0198] N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)disulfanil)etilo)-6-etilnicotinamida (**I-83**);

[0199] 6-cloro-N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamidaetoxi)etilo)nicotinamida (**I-84**);

[0200] 6-cloro-N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)(metil)amino)etil)nicotinamida (**I-85**);

[0201] 6-cloro-N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)etilhexanamida)disulfanil)etil)nicotinamida (**I-86**);

[0202] 6-ciano-N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamidaetoxi)etilo)nicotinamida (**I-87**);

[0203] 6-ciano-N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)(metil)amino)etil)nicotinamida (**I-88**);

[0204] 6-ciano-N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)etilhexanamida)disulfanil)etil)nicotinamida (**I-89**);

Métodos para utilizar derivados de niacina y ácidos grasos

[0205] La invención también comprende métodos para tratar enfermedades metabólicas tales como el tratamiento o prevención de enfermedades metabólicas como la aterosclerosis, dislipidemia, enfermedad coronaria, hipercolesterolemia, diabetes Tipo 2, colesterol alto, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

[0206] En una realización, el método consiste en poner en contacto una célula con un derivado de niacina y ácidos grasos en una cantidad suficiente para disminuir la liberación de triglicéridos o VLCL o LDL o provocar un aumento en el transporte inverso de colesterol o aumentar las concentraciones de HDL.

[0207] Asimismo, la invención proporciona un método para inhibir, prevenir o tratar una enfermedad metabólica o los síntomas de dicha enfermedad en un sujeto.

Ejemplos de dichos trastornos incluyen, a modo enunciativo pero no limitativo, la aterosclerosis, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipertensión, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, bajos niveles de HDL, altos niveles de LDL, muerte súbita, angina de pecho estable, enfermedad coronaria, infarto agudo de miocardio, prevención secundaria de infarto de miocardio, cardiomiopatía, endocarditis, diabetes Tipo 2, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia, accidente cerebrovascular, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, enfermedad renal crónica, claudicación intermitente, hiperfosfatemia, aterosclerosis de carótida, enfermedad arterial periférica, nefropatía diabética, hipercolesterolemia en infección VIH, síndrome coronario agudo (ACS, por sus siglas en inglés), esteatosis hepática no alcohólica, enfermedades arteriales oclusivas, arteriosclerosis cerebral, trastornos cerebrovasculares,

000031

isquemia de miocardio y neuropatía autonómica diabética.

[0208] En algunas realizaciones, al sujeto se le administra una cantidad efectiva de un derivado de niacina y ácidos grasos.

[0209] La invención también comprende composiciones farmacéuticas útiles para tratar o prevenir una enfermedad metabólica o para inhibir una enfermedad metabólica o más de una de dichas actividades. Las composiciones pueden resultar adecuadas para uso interno y contienen una cantidad efectiva de un derivado de niacina y ácidos grasos y un transportador aceptable en términos farmacéuticos. Los derivados de niacina y ácidos grasos son particularmente útiles debido a que demuestran una toxicidad periférica muy baja o nula.

[0210] Los derivados de niacina y ácidos grasos pueden administrarse en cantidades suficientes para tratar o prevenir una enfermedad metabólica o prevenir su desarrollo en los sujetos.

[0211] La administración de derivados de niacina y ácidos grasos puede llevarse a cabo por cualquier modo de administración para agentes terapéuticos. Dichos modos comprenden la administración sistémica o local como la oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o trópica.

[0212] Según el modo de administración elegido, las composiciones pueden ser en forma de dosis sólidas, semisólidas o líquidas, como fármacos inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación prolongada, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, en ocasiones en dosis unitarias y en conformidad con las prácticas farmacéuticas convencionales. Asimismo, también pueden administrarse de forma intravenosa (bolo e infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas formas conocidas para las personas capacitadas en la técnica farmacéutica.

[0213] Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden un derivado de niacina y ácidos grasos y un transportador transportador aceptable en términos farmacéuticos como por ejemplo: a) un diluyente, por ejemplo: agua purificada, aceites de triglicéridos como el aceite vegetal hidrogenado o el parcialmente hidrogenado o sus mezclas, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado como el EPA o el DHA o sus ésteres o sus triglicéridos o mezclas de estos, ácidos grasos omega-3 o sus derivados, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, por ejemplo: sílice, talco, ácido esteárico o su sal de magnesio o de calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; para los comprimidos también; c) un aglutinante, por ejemplo: silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como por ejemplo la acacia, el tragacanto o el alginato de sodio, ceras o

000032

polivinilpirrolidona, si es deseado; d) un desintegrante, por ejemplo: almidones, agar, metilcelulosa, bentonita, goma de xantana, ácido algínico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, saborizante y edulcorante; f) un emulsionante o un agente dispersor como por ejemplo: Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproil 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutoil, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que mejore la absorción del compuesto como por ejemplo: ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400 o PEG200.

[0214] Las composiciones líquidas, particularmente las inyectables, pueden ser preparadas por ejemplo, por disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el derivado de niacina y ácidos grasos se disuelve en o es mezclado con un solvente aceptable en términos farmacéuticos, como por ejemplo agua, solución salina, dextrosa líquida, glicerol, etanol y similares, para formar una solución o una suspensión isotónica inyectable. Proteínas como la albúmina, partículas de quilomicrones o proteínas séricas, pueden utilizarse para solubilizar los derivados de niacina y ácidos grasos.

[0215] Los derivados de niacina y ácidos grasos también pueden formularse como un supositorio que puede prepararse a partir de emulsiones o suspensiones grasas; utilizando polialquilenglicoles, como por ejemplo el propilenglicol, como el transportador.

[0216] Los derivados de niacina y ácidos grasos también pueden ser administrados utilizando sistemas de entrega liposomal como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden ser contruidos a partir de una variedad de fosfolípidos como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas realizaciones, una película compuesta de lípidos es hidratada con una solución acuosa de droga para formar una capa lipídica que encapsule la droga, como se describe en la patente N° 5.262.564 de Estados Unidos, cuyo contenido se incorpora aquí en su totalidad por referencia.

[0217] Los derivados de niacina y ácidos grasos también pueden suministrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como transportadores individuales a los que los derivados de niacina y ácidos grasos están acoplados. Los derivados de niacina y ácidos grasos también pueden acoplarse con polímeros solubles como posibles transportadores. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímeros del pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol o polietilénóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los derivados de niacina y ácidos grasos pueden ser acoplados a una clase de polímeros biodegradables utilizados para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y

copolímeros de hidrogeles en bloque anfipáticos o reticulados. En una realización, los derivados de niacina y ácidos grasos no están covalentemente unidos a un polímero, por ejemplo, a un polímero de ácidos policarboxílicos o un poliacrilato.

[0218] La administración inyectable por vía parenteral se utiliza generalmente para inyecciones subcutáneas, intramuscular o intravenosa e infusiones. Los inyectables pueden ser preparados de forma convencional, tanto como soluciones líquidas o suspensiones o de una forma sólida adecuada para ser disuelta en líquido antes de la inyección.

[0219] Las composiciones pueden ser preparadas según los métodos de mezcla, el granulado o recubrimiento convencionales; respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener entre un 0,1% y un 80%, entre un 5% y un 60% o entre un 1% y un 20% del derivado de niacina y ácidos grasos por peso o volumen.

[0220] El régimen de dosificación utilizando el derivado de niacina y ácidos grasos es seleccionado de acuerdo con una variedad de factores incluyendo tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente, la gravedad de la condición a tratarse, la vía de administración, la función renal o hepática del paciente y el tipo de derivado de niacina y ácidos grasos empleados. Un médico o veterinario capacitado en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de la droga necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la enfermedad.

[0221] Cantidades de dosis efectivas de la presente invención, cuando utilizadas para los efectos indicados, se encuentran en el rango de entre unos 20 mg a unos 5.000 mg de derivados de niacina y ácidos grasos por día. Las composiciones para uso *in vivo* o *in vitro* pueden contener cerca de 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1.000, 1.250, 2.500, 3.500 o 5.000 mg del derivado de niacina y ácidos grasos. En una realización, las composiciones son en forma de comprimidos que se pueden marcar. Los niveles plasmáticos efectivos del derivado de niacina y ácidos grasos pueden oscilar entre unos 0,002 mg a alrededor de 100 mg por kg de peso corporal por día. Las dosis adecuadas de los derivados de niacina y ácidos grasos pueden determinarse como se establece en Goodman, L. S.; Gilman, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed.; MacMillan: New York, 1975, pp. 201-226.

[0222] Los derivados de niacina y ácidos grasos pueden ser administrados en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total puede ser dividida en dosis menores y administrada dos, tres o cuatro veces al día. Además, los derivados de niacina y ácidos grasos pueden ser administrados en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o a través de la vía transdérmica utilizando los parches de piel transdérmicos bien conocidos por aquellas personas capacitadas en la técnica. Para administrarse a través de un sistema de entrega transdérmico, la administración de la dosis puede ser continua en lugar de intermitente durante el régimen de dosificación. Otros preparados tópicos ilustrativos incluyen cremas, ungüentos, lociones, aerosoles y geles, en donde la concentración de los derivados de niacina y ácidos grasos

000034

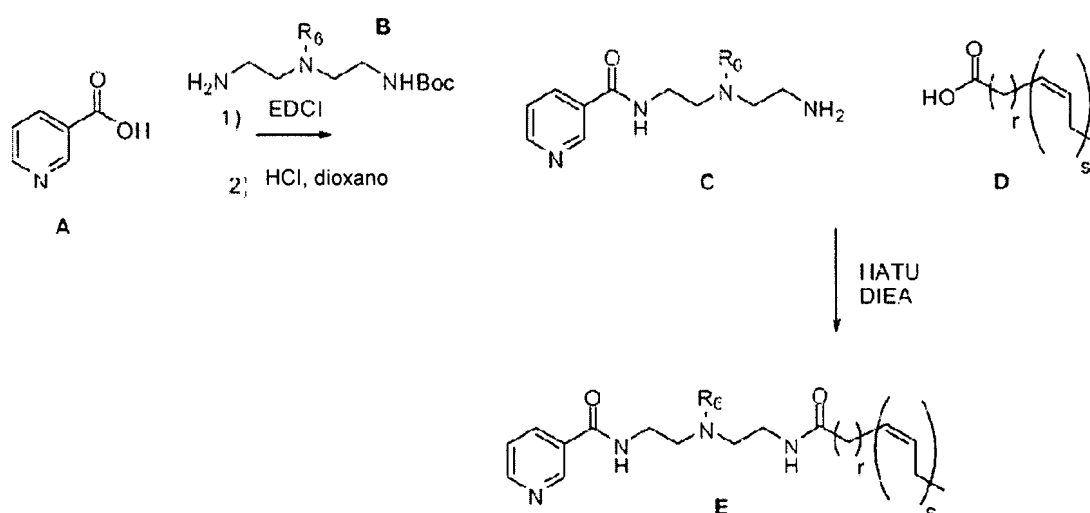
oscila entre un 0,1% y un 15%, p/p o p/v.

MÉTODOS DE PRODUCCIÓN

Métodos para producir derivados de niacina y ácidos grasos

[0223] Ejemplos de rutas sintéticas útiles para producir derivados de niacina y ácidos grasos según la **Fórmula I** se establecen a en los Ejemplos a continuación y se generalizan en los **Esquemas 1-9**.

Esquema 1

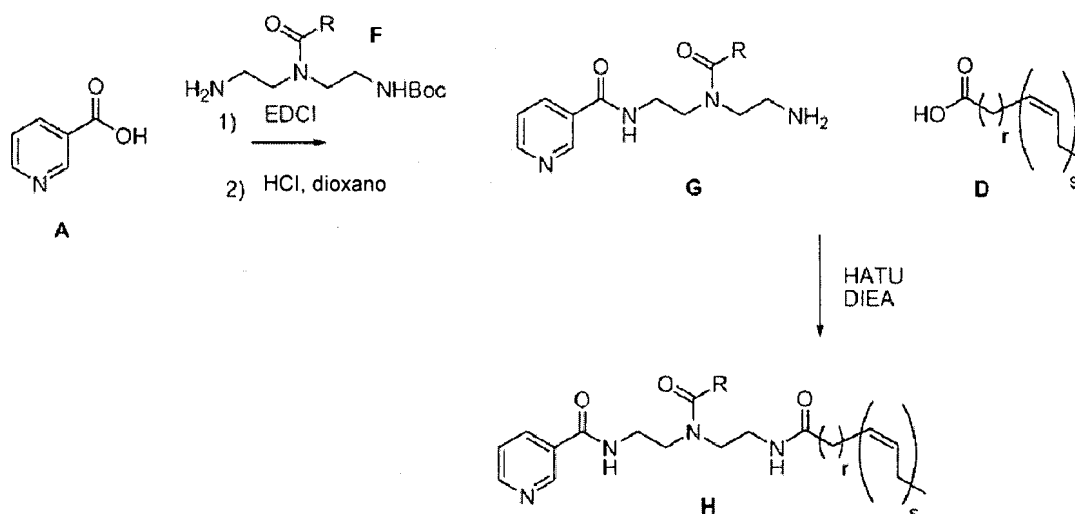


en donde los sustituyentes R₆, r y s son los definidos precedentemente.

[0224] La amina protegida con un grupo mono-BOC de la fórmula **B** puede obtenerse de fuentes comerciales o prepararse según los procedimientos descritos en Krapcho et al. *Synthetic Communications* **1990**, *20*, 2559-2564. El compuesto **A** puede ser aminado con la amina **B** utilizando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC, u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, seguido por desprotección del grupo BOC con ácidos como TFA o HCl en un solvente que puede ser CH₂Cl₂ o dioxano para producir el compuesto acoplado **C**. La activación del compuesto **C** con un agente acoplante como HATU en presencia de una amina como DIEA seguido por el agregado de un ácido graso de fórmula **D** genera los compuestos de fórmula **E**.

Esquema 2

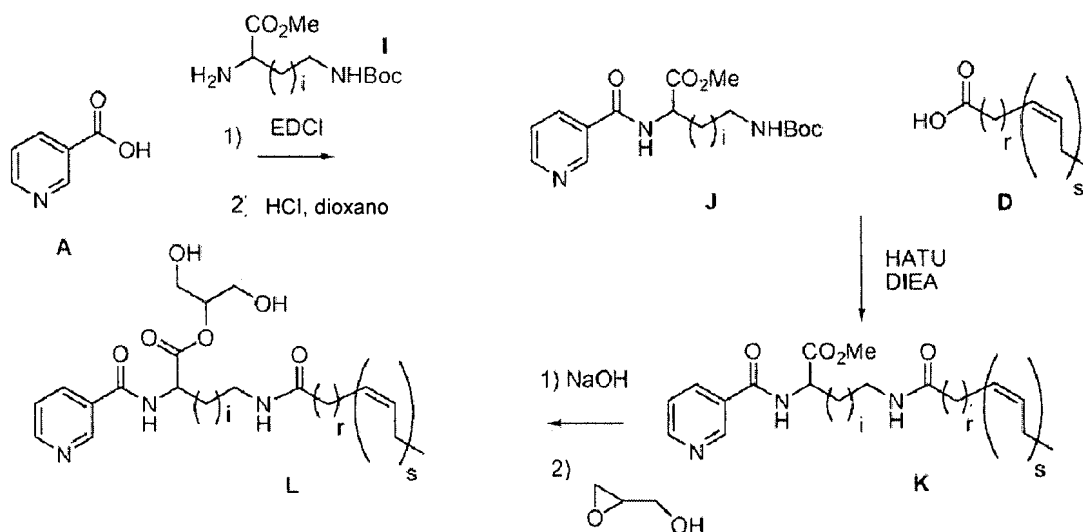
000035



en donde los sustituyentes R, r y s son los definidos precedentemente.

[0225] La amina acilada de fórmula **F** puede ser preparada utilizando los procedimientos descritos en Andruszkiewicz et al. *Synthetic Communications* **2008**, 38, 905-913. El compuesto **A** puede ser aminado con la amina **F** utilizando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC, u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, seguido por desprotección del grupo BOC con ácidos como TFA o HCl en un solvente como por ejemplo CH_2Cl_2 o dioxano para producir el compuesto acoplado **G**. La activación del compuesto **G** con un agente acoplante como HATU en presencia de una amina como DIEA seguido por el agregado de un ácido graso de fórmula **D** genera compuestos de fórmula **H**.

Esquema 3



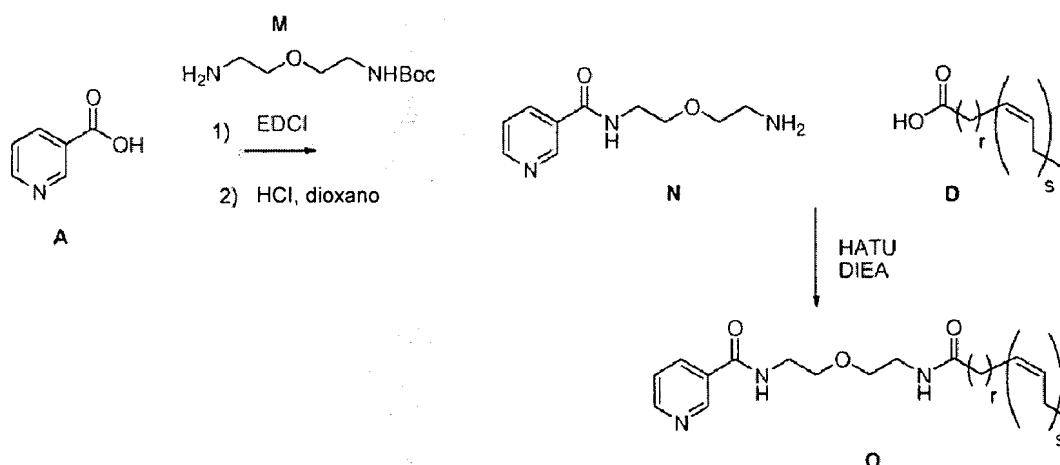
en donde los sustituyentes r y s son los definidos precedentemente.

[0226] El compuesto **A** puede ser aminado con la amina **I** correspondiente (donde $i = 0, 1, 2$ ó 3) utilizando un reactivo de acoplamiento como por ejemplo DCC, CDI, EDC, u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, seguido por desprotección del grupo BOC con ácidos como TFA o HCl en un solvente como CH_2Cl_2 o

000036

dioxano para producir el compuesto acoplado **J**. La activación del compuesto **J** con un agente acoplante como HATU en presencia de una amina como DIEA seguido por el agregado de un ácido graso de fórmula **D** genera compuestos de fórmula **K**. La hidrólisis del éster bajo condiciones básicas como NaOH o LiOH produce el ácido correspondiente, que puede combinarse con glicidol para producir compuestos de fórmula **L**.

Esquema 4

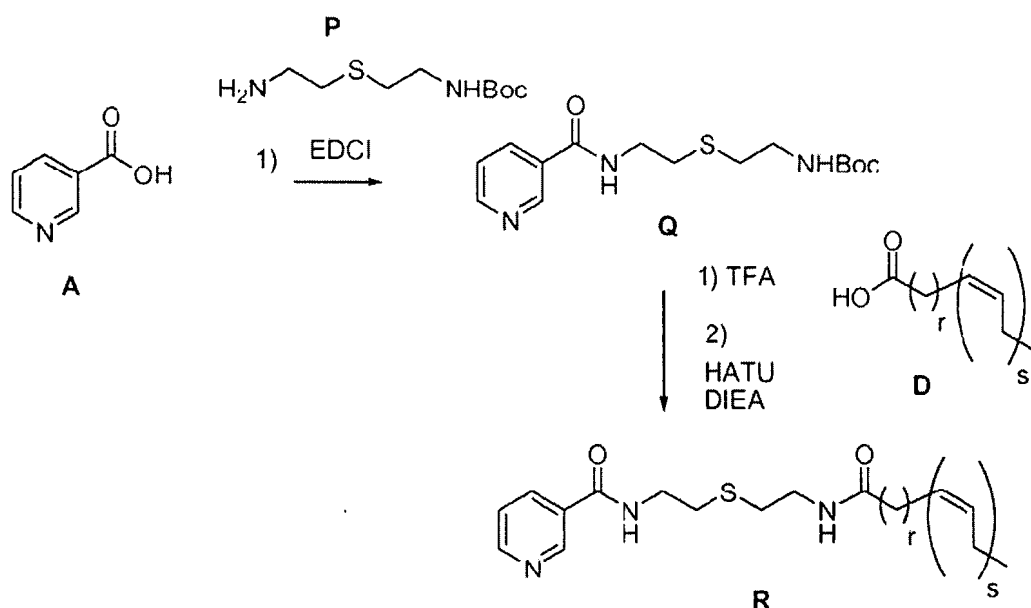


en donde los sustituyentes *r* y *s* son los definidos precedentemente.

[0227] La amina **M** puede ser preparada según los procedimientos descritos en Dahan et al. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2289-2296. El compuesto **A** puede ser acoplado con la amina **M** utilizando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC, u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, seguido por desprotección del grupo BOC con ácidos como TFA o HCl en un solvente como CH₂Cl₂ o dioxano para producir el compuesto acoplado **N**. La activación del compuesto **N** con un agente acoplante como HATU en presencia de una amina como DIEA seguido por el agregado de un ácido graso de fórmula **D** genera compuestos de fórmula **O**.

Esquema 5

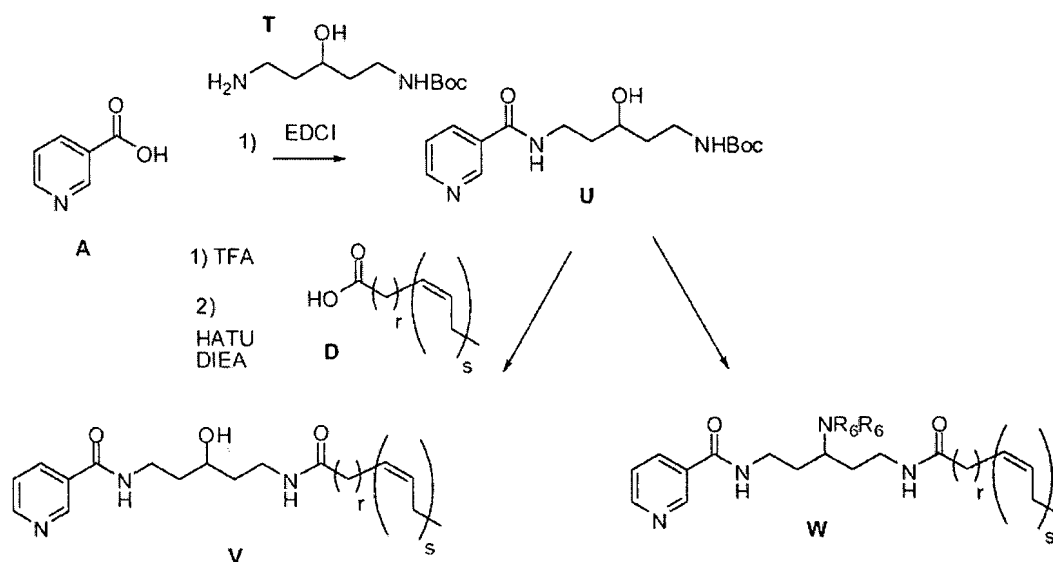
000037



en donde los sustituyentes r y s son los definidos precedentemente.

[0228] El compuesto **A** puede ser aminado con la amina **P** disponible comercialmente utilizando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC, u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, para generar el compuesto **Q**. El grupo BOC en el compuesto **Q** puede ser removido con ácidos como TFA o HCl en un solvente como CH_2Cl_2 o dioxano y la amina resultante puede ser acoplada a un ácido graso de fórmula **D** utilizando un agente acoplante como HATU en presencia de una amina como DIEA para generar compuestos de fórmula **R**. Para aquellas personas capacitadas en la técnica, el grupo sulfuro en la fórmula **Q** puede ser oxidado al correspondiente sulfóxido o sulfona utilizando un agente oxidante como H_2O_2 u oxona.

Esquema 6

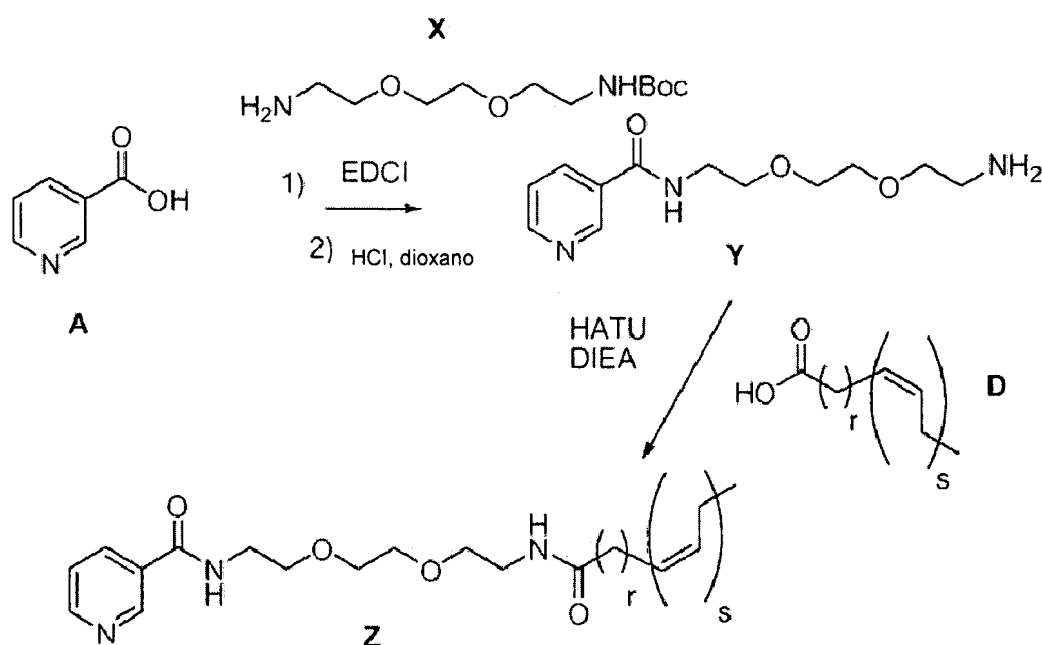


en donde los sustituyentes R_6 , r y s son los definidos precedentemente.

[0229] La amina **T** puede prepararse a partir de la diamina disponible comercialmente

según los procedimientos descritos en Dahan et al. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2289-2296. El compuesto **A** puede ser aminado con la amina **T** utilizando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC, u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, para generar el compuesto **U**. El grupo BOC en el compuesto **U** puede ser removido con ácidos como el TFA o HCl en un solvente como CH₂Cl₂ o dioxano y la amina resultante puede ser acoplada a un ácido graso de fórmula **D** utilizando HATU en presencia de una amina como DIEA para generar compuestos de fórmula **V**. Para aquellas personas capacitadas en la técnica, el grupo hidroxilo en el compuesto **U** puede ser luego acilado o convertido a un grupo amino por química de mesilación estándar seguida por desplazamiento con azida sódica e hidrogenación sobre un catalizador como Pd/C. La amina puede ser luego aún más acilada o alquilada, seguido por la eliminación del grupo BOC. La amina resultante puede ser acoplada a un ácido graso de fórmula **D** para generar compuestos de fórmula **W**.

Esquema 7



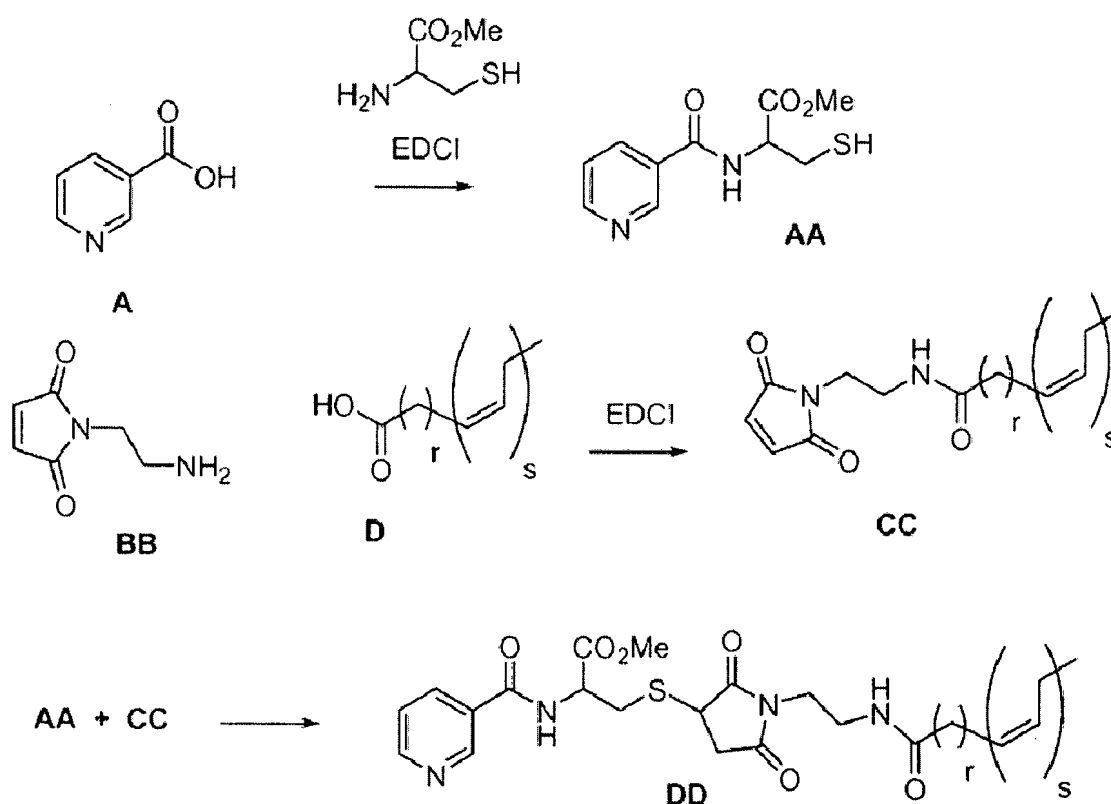
en donde los

sustituyentes *r* y *s* son los definidos precedentemente.

[0230] El compuesto **A** puede ser aminado con la amina **X** disponible comercialmente utilizando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC, u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, para generar el compuesto **Y**. El grupo BOC en el compuesto **Y** puede ser removido con ácidos como TFA o HCl en un solvente como CH₂Cl₂ o dioxano. La amina resultante puede ser acoplada a un ácido graso de fórmula **D** utilizando un agente acoplante como HATU en presencia de una amina como DIEA para generar compuestos de fórmula **Z**.

000039

Esquema 8

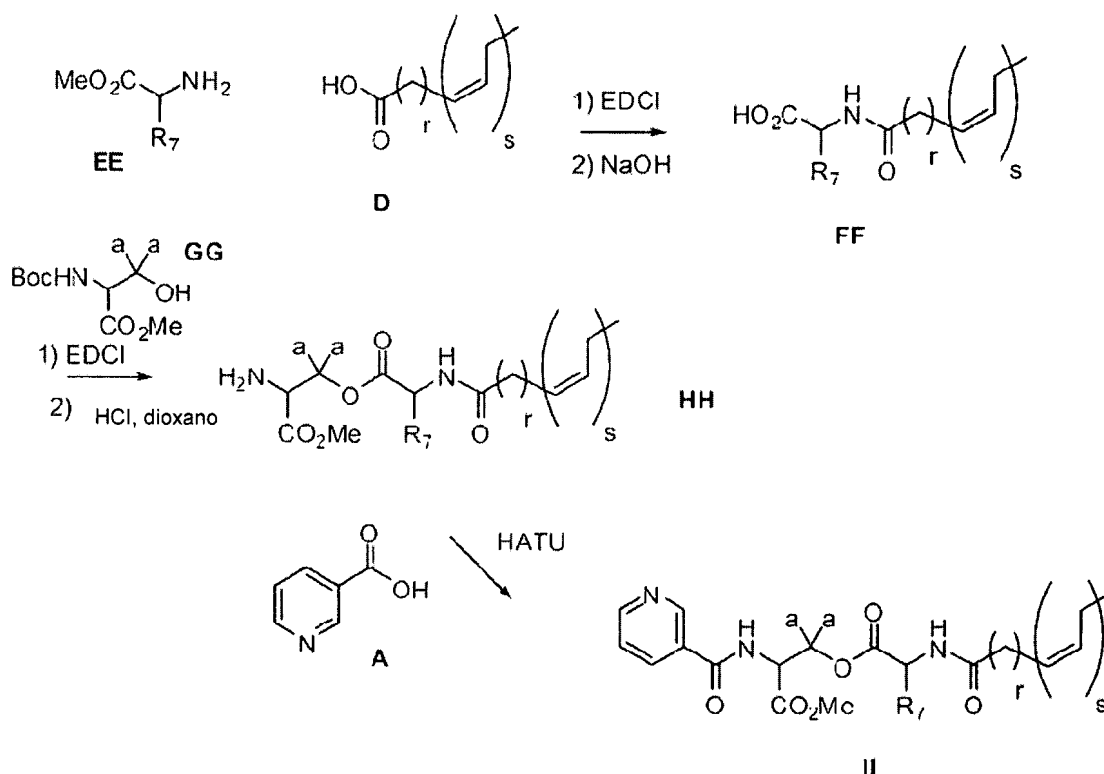


en donde los sustituyentes *r* y *s* son los definidos precedentemente.

[0231] El compuesto **A** puede ser aminado con el éster metílico de cisteína disponible comercialmente utilizando un reactivo de acoplamiento como DCC, CDI, EDC, u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, para generar el compuesto **AA**. El derivado de maleimida **BB** disponible comercialmente puede acoplarse con un ácido graso de fórmula **D** utilizando un agente acoplante como EDCI o HATU para generar compuestos de fórmula **CC**. El compuesto **AA** puede ser acoplado con compuestos de fórmula **CC** en un solvente como acetonitrilo para generar compuestos de fórmula **DD**.

Esquema 9

000040



en donde los sustituyentes R₇, r y s son los definidos anteriormente.

[0232] Los ésteres de aminoácidos **EE** disponibles comercialmente pueden acoplarse con un ácido graso de fórmula **D** utilizando un agente de acoplamiento como EDCI o HATU, seguido por hidrólisis alcalina del éster metílico para generar compuestos de fórmula **FF**. Los compuestos de fórmula **FF** pueden acoplarse con los -aminoácidos derivados de BOC como **GG** disponibles comercialmente utilizando un agente de acoplamiento como EDCI o HATU. El grupo BOC puede ser removido mediante tratamiento con ácidos como TFA o HCl para generar compuestos de la fórmula **HH** que luego pueden acoplarse con el compuesto **A** para generar compuestos de fórmula **II**.

EJEMPLOS

[0233] La divulgación se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes de la presente divulgación en su alcance o espíritu a los procedimientos específicos aquí descritos. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones y que con ello no se pretende ninguna limitación al alcance de la divulgación. Además, debe entenderse que el recurso podrá tenerse en cuenta en otras realizaciones, modificaciones y equivalentes de la misma que las personas capacitadas en la técnica podrán reconocer sin alejarse del espíritu de la presente divulgación y/o el alcance de las reivindicaciones anexadas

000041

Ejemplo 1

Efecto de los derivados de niacina y ácidos grasos sobre la secreción de ApoB en células HepG2.

[0234] Se ha reportado que la niacina aumenta los niveles en suero de colesterol HDL a LDL *en vivo*. Asimismo, se ha informado que la niacina aumenta la secreción de ApoA1 (Jin, F-Y. et al. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* **1997**, *17*(10), 2020-2028) y a su vez que inhibe la secreción de ApoB (Jin, F-Y. et al. *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* **1999**, *19*, 1051-1059) en los sobrenadantes de medios de cultivo de células HepG2. Independientemente, se ha demostrado que el DHA también reduce los niveles de ApoB (Pan, M. et al. *J. din. Invest.* **2004**, *113*, 1277-1287) por un mecanismo muy diferente. Por lo tanto, la secreción de ApoB por parte de células HepG2 posee utilidad como sistema basado en células para evaluar los conjugados niacina-DHA, así como derivados del mismo.

[0235] Células HepG2 (ATCC) son sembradas a una densidad de 10.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Después de que se adhieran durante una noche, se retira el medio de crecimiento (10% SFB en DMEM) y las células son sometidas a inanición de suero durante 24 hs en DMEM conteniendo 0,1% de albumina de suero bovino libre de ácidos grasos (BSA, Sigma). Luego las células son tratadas con un compuesto. 5 mM de Niacina se utilizan como control positivo. Todos los tratamientos se realizan por triplicado. Simultáneamente al tratamiento con el compuesto, la secreción de ApoB es estimulada mediante el agregado de 0.1 de oleato en complejo con BSA libre de ácidos grasos en una proporción 5:1 molar. La incubación con el compuesto y oleato se lleva a cabo durante 24 hs. Los sobrenadantes son retirados del medio y las concentraciones de ApoB son medidas utilizando kits de ELISA (Mabtech AB). El porcentaje de inhibición de secreción de ApoB se determina normalizando los datos a los pocillos tratados con el vehículo. Para un determinado compuesto, también puede determinarse el IC₅₀ (concentración a la cual la secreción de ApoB es inhibida un 50%) mediante un modelo de curva de inhibición de 4 parámetros de ajuste (Graph Pad Prism®). En cada experimento, la viabilidad celular es determinada utilizando el kit de 1-Paso ATPlite (Perkin Elmer), tal que puedan monitorearse los efectos citotóxicos de los compuestos.

El conjugado de niacina y ácido graso **I-7** fue evaluado en las células HepG2 en 3 concentraciones (50, 100 y 200 µM). El nivel de secreción de ApoB fue comparado con el de la niacina, evaluada a una concentración de 5 mM. Comparado con la niacina, el conjugado de niacina y ácido graso **I-7** mostró una inhibición significativa de ApoB a concentraciones mucho menores de droga.

000042

Ejemplo 2

Efecto de los derivados de niacina y ácidos grasos sobre los genes diana SREBP-1c

Células HcpG2 (ATCC) fueron sembradas a una densidad de 20.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Después de que se adhieran durante una noche, se retira el medio de crecimiento (10% SFB en DMEM) y las células son sometidas a inanición de suero durante 24 hs en DMEM conteniendo 1% de albumina de suero bovino libre de ácidos grasos (BSA, Sigma). Luego las células fueron tratadas con una de las cuatro sustancias a una concentración final de 50 μ M en 1% BSA o 0,1% de ácidos grasos en complejo con BSA libre de ácidos grasos en una proporción molar de 5:1 (las cuatro sustancias eran: los compuestos **I-7**, **I-8**, una combinación de niacina libre y DHA libre o una combinación de niacina libre; y EPA libre). Las células fueron incubadas durante 6 hs y luego lavadas con PBS. El ARN fue sometido a transcripción reversa usando las células para obtener reactivos cADN de acuerdo con protocolos estándar (descritos en Applied Biosystem StepOne Real-time PCR protocols). La PCR en tiempo real de los transcritos se realizó con ensayos Taqman para tres genes específicos: FASN (sintasa de ácidos grasos), SCD (estearoil CoA desaturasa) y ApoA1 (apolipoproteína A1). En los tres casos, 18S-V1C® fue utilizado como control de normalización. Como se muestra en la Figura 2, se observó una inhibición estadísticamente significativa de la expresión génica de FASN y SCD así como un aumento en la expresión génica del gen ApoA1 cuando las células HepG2 fueron estimuladas con oleato en presencia de 50 μ M de concentración de los compuestos **I-7** y **I-8**. Los dos grupos conteniendo una combinación de niacina libre y DHA libre o niacina y EPA libre en una concentración final de 50 μ M no produjeron ningún cambio significativo en la expresión de estos tres genes específicos.

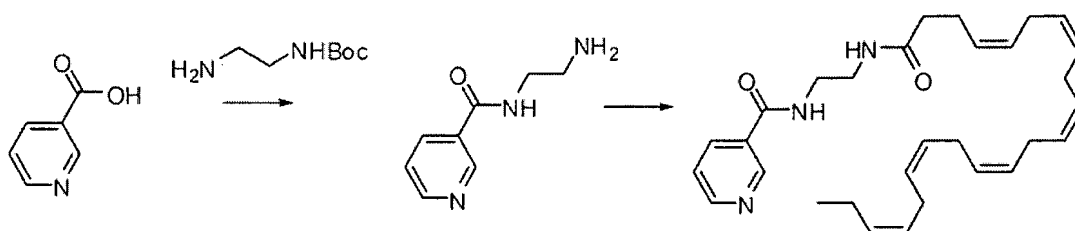
Compuestos

[0236] Los siguientes ejemplos de compuestos no son limitantes y sirven para ilustrar más realizaciones de los derivados de niacina y ácidos grasos. Debe entenderse que cualquier realización que aparece en la sección de Ejemplos son realizaciones de los derivados de niacina y ácidos grasos y, como tales, son adecuadas para su uso en los métodos y composiciones descritas precedentemente.

Ejemplo 3

Preparación de *N*-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)nicotinamida (I-7)

000043



[0237] En un ensayo normal, se colocó ácido nicotínico (2,0 g, 16,2 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 junto con cloruro de oxalilo (1,4 mL, 16,2 mmol). Luego del agregado de algunas gotas de DMF, la mezcla de reacción fue batida a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se disolvieron y todo el desprendimiento gaseoso haya cesado (1 hora). Esta solución recién preparada de cloruro de ácido fue agregada gota a gota a 0°C a una solución conteniendo 2-aminoetilcarbamato de *tert*-butilo (2,6 g, 16,2 mmol) y Et_3N (3,4 mL, 24,2 mmol) en 200 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción resultante fue calentada a temperatura ambiente y batida durante 2 hs. Luego fue lavada con salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (CH_2Cl_2) para obtener 2-(nicotinamida)etilcarbamato de *tert*-butilo (3,1 g, 74%).

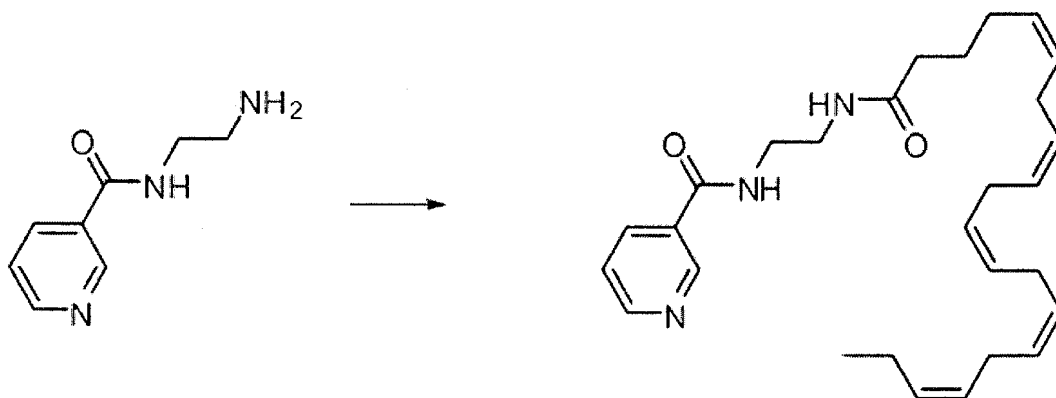
[0238] El 2-(nicotinamida)etilcarbamato de *tert*-butilo (3,1 g, 11,7 mmol) fue colocado en 10 mL de TFA 25% en CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción resultante fue dejada a temperatura ambiente durante 1 hora. En este punto, se formó una considerable cantidad de precipitado y el filtrado claro fue retirado. Los sólidos restantes se secaron para obtener 1,6 g de la sal TFA de *N*-(2-aminoetil)nicotinamida.

[0239] La sal TFA de *N*-(2-aminoetil)nicotinamida (5,0 mmol) fue colocada en 20 mL de CH_3CN junto con ácido (4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanoico (5,0 mmol), HATU (5,5 mmol) y DIEA (15 mmol). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 2 hs y diluida con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (5% MeOH- CH_2Cl_2) para obtener *N*-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)nicotinamida. MS calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_2$: 475,32; encontrado: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.

Ejemplo 4

Preparación de *N*-(2-(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosa-5,8,11,14,17-etilpentanamida)nicotinamida (I-8)

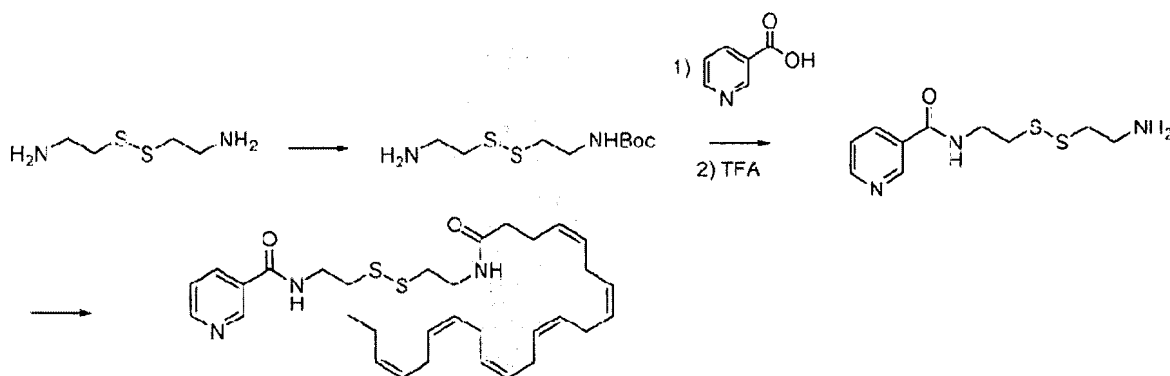
000044



[0240] La sal TFA de *N*-(2-aminoetil)nicotinamida (1,6 g, 5,7 mmol) fue colocada en 15 mL de CH₃CN junto con ácido (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanoico (1,7 g, 5,7 mmol), HATU (2,4 g, 6,3 mmol) y DIEA (3 mL, 17 mmol). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 2 hs y diluida con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera; secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (5% MeOH-CH₂Cl₂) para obtener *N*-(2-((5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosa-5,8,11,14,17-etilpentanamida)etil)nicotinamida (1,6 g, 62%). MS calculado para C₂₈H₃₉N₃O₂: 449,3; encontrado: [M+H]⁺ 450.

Ejemplo 5

Preparación de *N*-(2-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)etilhexanamida)disulfanil)etil)nicotinamida (I-3)



[0241] El compuesto cistamina dihidrocloruro (1,0 g, 4,44 mmol) fue disuelto en 50 mL de MeOH. Se agregó Trietilamina (1,85 mL, 3 eq) a temperatura ambiente, seguido por el agregado gota a gota de 5 mL de solución de Boc₂O (0,97 g, 4,44 mmol) en MeOH. La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 3 hs. Luego se concentró a presión reducida y el residuo resultante fue colocado en 20 mL de NaH₂PO₄ acuoso 1M. La capa acuosa fue lavada con 10 mL de una solución 1:1 de pentano/EtOAc, basificada a pH 9 con NaOH acuoso 1M y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera.

000045

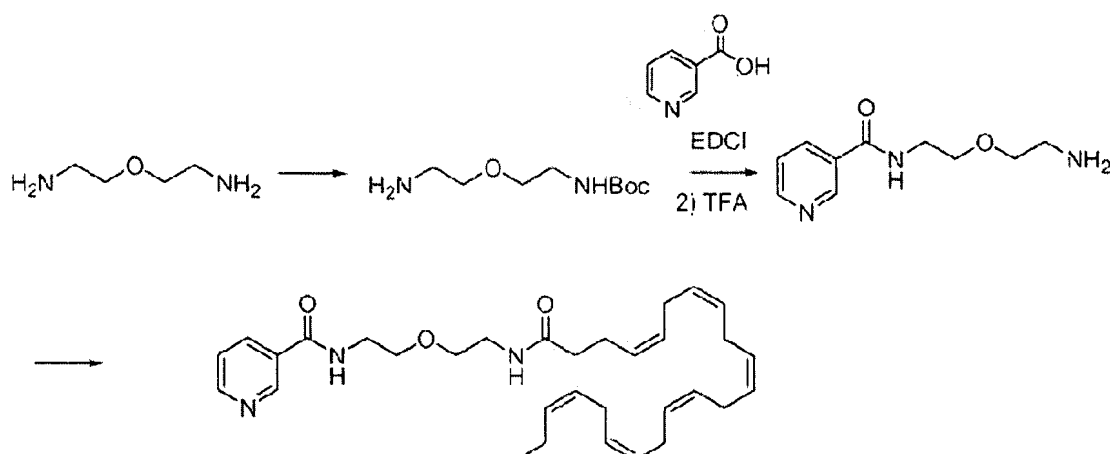
secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener 2-(2-(2-aminoetil) disulfanil)etilcarbamato de *terc*-butilo (500 mg, 44%).

[0242] Por separado, se colocó ácido nicotínico (mg 246, 2,0 mmol) en 10 mL de CH_3CN junto con 2-(2-(2-aminoetil)disulfanil)etilcarbamato de *terc*-butilo (503 mg, 2,0 mmol), EDCI (422 mg, 2,2 mmol). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 4 hs y luego diluida con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con NaHCO_3 acuoso diluido, salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (CH_2Cl_2) para obtener 2-(2-(2-nicotinamida)disulfanil)etilcarbamato de *terc*-butilo (400 mg, 56%).

[0243] El 2-(2-(2-nicotinamida)disulfanil)etilcarbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,56 mmol) fue colocado en 5 mL de 25% TFA en CH_2Cl_2 y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 hs. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener la sal TFA de *N*-(2-(2-(2-aminoetil)disulfanil)etil)nicotinamida. Luego este material fue colocado en 10 mL de CH_3CN junto con ácido (4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanoico (184 mg, 0,56 mmol), HATU (234 mg, 0,62 mmol) y DIEA (0,30 mL). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente por 2 hs. Luego fue diluida con EtOAc y lavada con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada a presión reducida. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (5% MeOH- CH_2Cl_2) para obtener *N*-(2-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)disulfanil)etil)nicotinamida (300 mg, 86%). MS calculada para $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$: 567,3; encontrados: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 568.

Ejemplo 6

Preparación de *N*-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7, 10,13,16,19-hexanamidaetoxi)etilo)nicotinamida (I-1)



000046

[0244] En un ensayo normal, se disolvió hidróxido de sodio (400 mg, 10 mmol) en MeOH (70 mL) y luego se agregó 2-(2-aminoetoxi)etanoamina dihidrocloruro (1,0 g, 5,65 mmol). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego se agregó gota a gota una solución de Boc₂O (740 mg, 3,40 mmol) en THF (15 mL) a temperatura ambiente durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 18 hs. Luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en 200 mL de CH₂Cl₂ y agitado vigorosamente a temperatura ambiente por 4 hs. La mezcla fue luego filtrada y el filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener 2-(2-aminoetoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (850 mg, 74%).

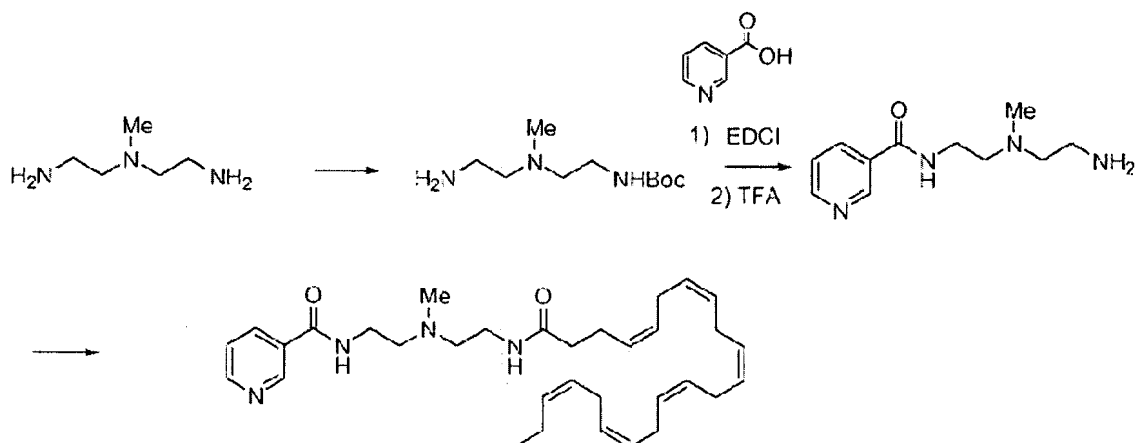
[0245] A continuación el 2-(2-aminoetoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (420, 2,06 mmol) fue colocado en 20 mL de CH₃CN junto con ácido nicotínico (253 mg, 2,06 mmol) y EDCI (434 mg, 2,3 mmol). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 18 hs. Luego fue diluida con EtOAc (20 mL), lavada con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (9:1 CH₂Cl₂/MeOH) para obtener 2-(2-(nicotinamida)etoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (280 mg, 44%). MS calculado para C₁₅H₂₃N₃O₄: 309,17; encontrados: [M+H]⁺ 310.

[0246] El 2-(2-(nicotinamida)etoxi)etilcarbamato de *terc*-butilo (140 mg, 0,453 mmol) fue colocado en 25% TFA en CH₂Cl₂ (10 mL). La mezcla de reacción fue dejada a temperatura ambiente durante 2 hs y luego concentrada bajo presión reducida para obtener la sal TFA de *N*-(2-(2-aminoetoxi)etil)nicotinamida. Este material fue colocado en CH₃CN (10 mL) junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanoico (148 mg, 0,453 mmol), HATU (190 mg, 0,498 mmol) y DIEA (0,24 mL). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente por 2 hs. Luego fue diluida con EtOAc y lavada con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada a presión reducida. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (9:1 CH₂Cl₂/MeOH) para obtener *N*-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamidaetoxi)etil)nicotinamida (75 mg, 31%). MS calculado para C₃₁H₄₆N₂O₅: 526,34; encontrados: [M+H]⁺ 527.

Ejemplo 7

Preparación de *N*-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)(metil)amino)etil)nicotinamida (I-2)

000047



[0247] El compuesto *N*1-(2-aminoetil)-*N*-metiletan-1,2-diamina (5,0 g, 42,7 mmol) fue disuelto en CH₂Cl₂ (100 mL) y se enfrió hasta una temperatura de 0 °C. A continuación se agregó gota a gota una solución de Boc₂O (0,93 g, 4,27 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0 °C durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción resultante fue batida a 0 °C durante 30 minutos, luego calentada a temperatura ambiente, y por último batida a temperatura ambiente durante 2 hs. Luego, la mezcla de reacción fue diluida en CH₂Cl₂ (100 mL). La capa orgánica fue lavada con salmuera (3 veces x 25 mL), secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener 2-((2-aminoetil)(metil)amino)etilcarbamato de *tert*-butilo (1.1 g).

[0248] El 2-((2-aminoetil)(metil)amino)etilcarbamato de *tert*-butilo (400 mg, 1,84 mmol) fue colocado en CH₃CN (10 mL) junto con ácido nicotínico (227 mg, 1,84 mmol) y EDCI (353 mg, 2,02 mmol). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 18 hs y luego diluida con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (5% MeOH-CH₂Cl₂) para obtener 2-(metil(2-(nicotinamida)etil)amino)etilcarbamato de *tert*-butilo (180 mg, 30%). MS calculado para C₁₆H₂₆N₄O₃: 322,2; encontrados: [M+H]⁺ 323.

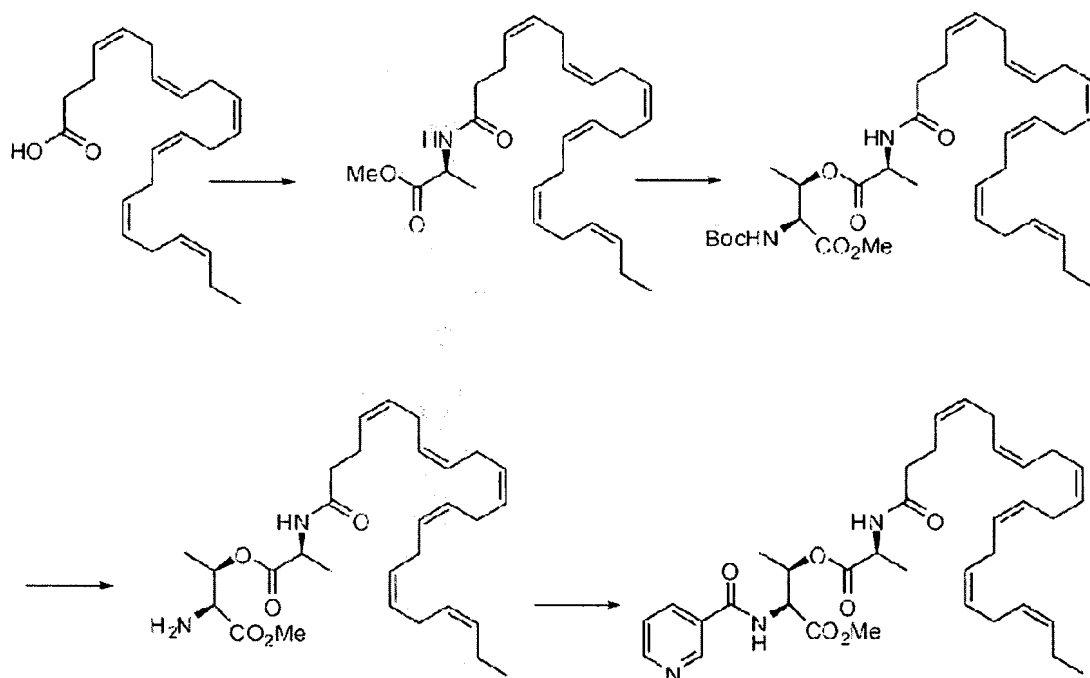
[0249] El 2-(metil(2-(nicotinamida)etil)amino)etilcarbamato de *tert*-butilo (90 mg, 0,279 mmol) fue colocado en 25% TFA en CH₂Cl₂ (5 mL) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 hs. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener la sal TFA de *N*-(2-((2-aminoetil)(metil)amino)etil)nicotinamida. Este material fue colocado en CH₃CN (10 mL) junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanoico (90 mg, 0,279 mmol), HATU (117 mg, 0,31 mmol) y DIEA (0,15 mL). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente por 2 hs. Luego fue diluida con EtOAc y lavada sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (5% MeOH-CH₂Cl₂) para obtener *N*-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-etilhexanamida)(metil) amino)etil) nicotinamida (30 mg, 20%). MS calculado para C₃₃H₄₈N₂O₂:

000048

532,38; encontrados: $[M+H]^+$ 533.

Ejemplo 8

Preparación de (2S,3R)-metilo 3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)propanoiloxi)-2-(nicotinamida)butanoato (I-9)



[0250] El compuesto metiléster de L-Alanina clorhidrato (0,85 g, 6,1 mmol) fue colocado en CH_3CN (20 mL) junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19,13-hexanoico (2,0 g, 6,1 mmol), EDCI (1,3 g, 6,72 mmol) y DIEA (1,3 mL). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente por 2 hs. Luego fue diluida con EtOAc y lavada con NaHCO_3 acuoso diluido y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida para obtener propanoato de (S)-metil-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamida (2,0 g, 79%).

[0251] El propanoato de (S)-metil-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamida (2,0 g, 4,8 mmol) fue colocado en THF (8 mL) junto con NaOH acuoso 5M (5 mL) y batido vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 hs. La mezcla de reacción fue diluida con agua y concentrada bajo presión reducida. A continuación se agregó HCl 6N suficiente para ajustar el pH de la solución a pH=2. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , filtradas y concentradas bajo presión reducida para obtener ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamida)-propanoico. Esto se colocó en CH_3CN (15 mL) junto con metiléster de N-Boc-L-

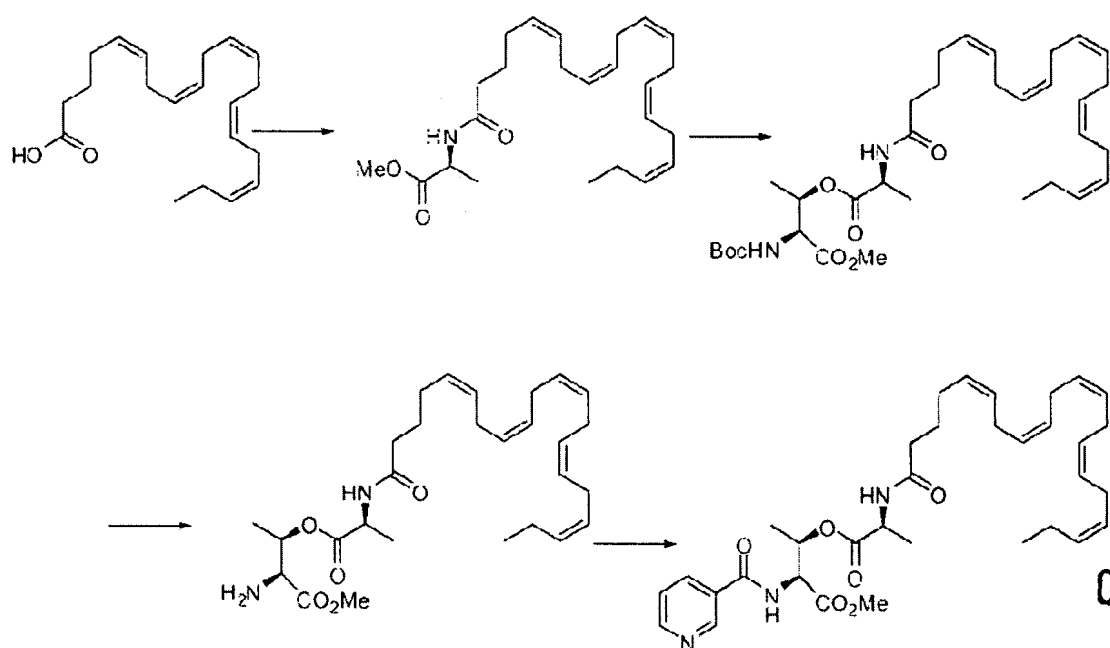
000049

treonina (1,11 g, 4,78 mmol), HATU (2,0g, 5,3 mmol) y DIEA (1,2 mL). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 6 hs y luego diluida con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con NaHCO_3 , salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (CH_2Cl_2) para obtener 2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamida)propanoiloxi)butanoato de (2S,3R)-metilo (1,0 g).

[0252] El 2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamida)propanoiloxi)butanoato de (2S,3R)-metilo (300 mg, 0,488 mmol) fue colocado en HCl 4M en dioxano (2 mL) y se lo dejó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y concentrada bajo presión reducida para obtener la sal HCl de 2-amino-3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamida)propanoiloxi)butanoato de (2S,3R)-metilo. Este material fue colocado en CH_3CN (5 mL) junto con ácido nicotínico (60 mg, 0,488 mmol), HATU (204 mg, 0,54 mmol) y DIEA (0,25 mL, 1,46 mmol). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 1 hora y concentrada a presión reducida. El residuo oleoso resultante fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para obtener 3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamida)propanoiloxi)-2-nicotinamida)butanoato de (2S,3R)-metilo (120 mg, 40%). MS calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_6$: 619,36; encontrados: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 620.

Ejemplo 9

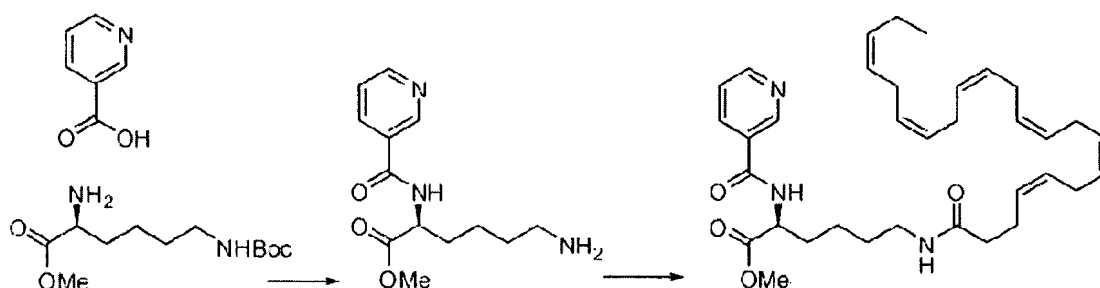
Preparación de (2S,3R)-metilo 3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)propanoiloxi)-2-(nicotinamida)butanoato (I-10)



[0253] Se utilizó la misma secuencia sintética descrita precedentemente para la preparación de 3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamida)propanoiloxi)-2-nicotinamida)butanoato de (2S,3R)-metilo, salvo que se utilizó ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanoico (EPA) en vez de DHA. MS calculado para $C_{34}H_{47}N_3O_6$: 593,35; encontrados: $[M+H]^+$ 594.

Ejemplo 10

Preparación de (S)-metilo 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-2-(nicotinamida)hexanoato (I-11)



[0254] El compuesto H-lisina-(BOC)-OMe clorhidrato (500 mg, 1,68 mmol) fue colocado en CH_3CN (10 mL) junto con ácido nicotínico (207 mg, 1,68 mmol), EDCI (354 mg, 1,85 mmol) y DIEA (0,90 mL). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 18 hs y luego diluida con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ acuoso diluido, salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (CH_2Cl_2) para obtener 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(nicotinamida)hexanoato de (S)-metilo (520 mg, 85%).

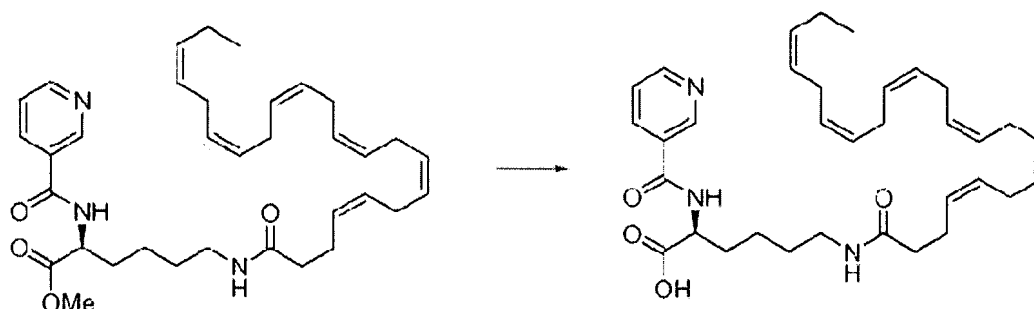
[0255] El 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(nicotinamida)hexanoato de (S)-metilo (260 mg, 0,71 mmol) fue colocado en HCl 4M en dioxano (2 mL) y se lo dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción fue diluida con EtOAc y concentrada bajo presión reducida para obtener la sal HCl de 6-amino-2-(nicotinamida)hexanoato de (S)-metilo. Este material fue colocado en CH_3CN (5 mL) junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanoico (233 mg, 0,71 mmol), HATU (297 mg, 0,78 mmol) y DIEA (0,4 mL). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 2 hs y diluida con EtOAc. La capa orgánica fue lavada con $NaHCO_3$ acuoso diluido, salmuera, secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada bajo presión reducida. Se purificó por cromatografía de gel de sílice (9:1 $CH_2Cl_2/MeOH$) para obtener (S)-metilo 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-2-(nicotinamida)hexanoato (280 mg, 72%). MS calculado para

000051

$C_{35}H_{49}N_3O_4$: 575,37; encontrados: $[M+H]^+$ 576.

Ejemplo 11

Preparación de ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-2-(nicotinamida) hexanoico (I-12)

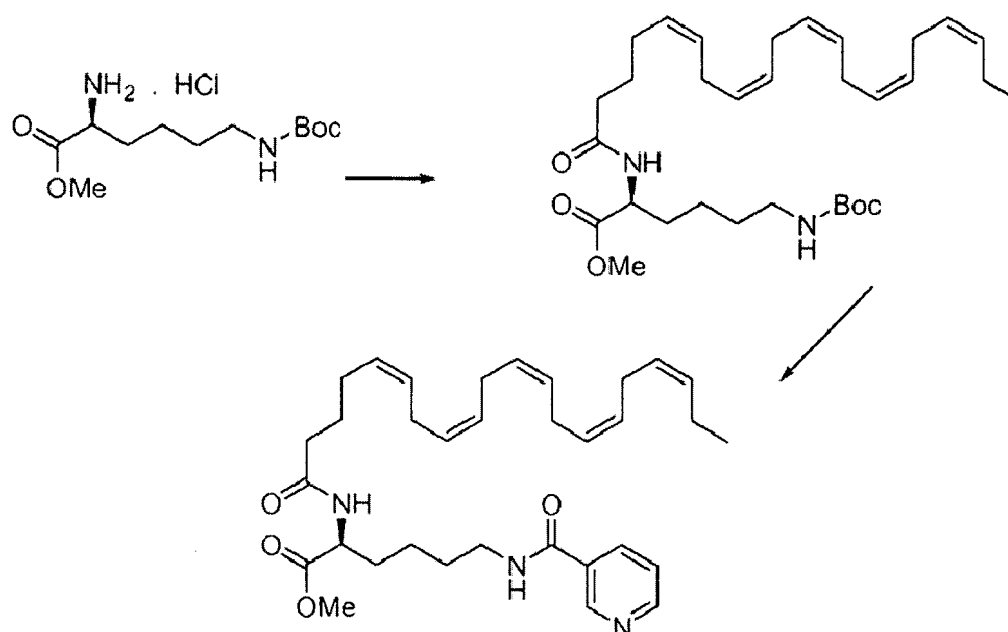


El (S)-metilo 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-2-(nicotinamida)hexanoato (40 mg, 0.0695 mmol) fue colocado en 2 mL de THF junto con 80 μ L de una solución de NaOH 5M. La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 2 hs. Luego fue acidificada a pH=4 con HCl 2N y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron desecadas (Na_2SO_4) y concentradas bajo presión reducida para obtener 31 mg de ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19hexanamida)-2-(nicotinamida)hexanoico. MS calculado para $C_{34}H_{47}N_3O_4$: 561.36; encontrados: $[M+H]^+$ 562.

Ejemplo 12

Preparación de (S)-metilo 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-(nicotinamida)hexanoato (I-13)

000052



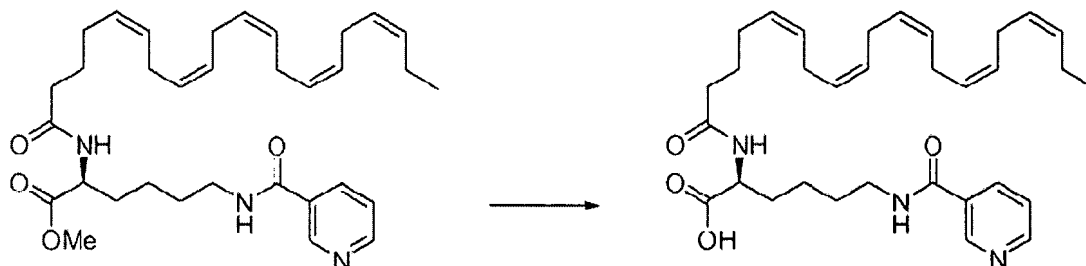
El compuesto H-lisina-(BOC)-OMe clorhidrato (500 mg, 1,68 mmol) fue colocado en 25 mL de CH₃CN junto con ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanoico (EPA, 509 mg, 1,68 mmol), HATU (702 mg, 1,85 mmol) y DIEA (880 µL, 5,04 mmol). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura durante 2 hs. Luego fue diluida con EtOAc (70 mL) y lavada con salmuera (20 mL). La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice (CH₂Cl₂, elución por gradiente con 90% CH₂Cl₂, 10%MeOH) para obtener 870 mg de 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanamida)hexanoato de (S)-metilo (95% de rendimiento). MS calculado para C₃₂H₅₂N₂O₅: 544,39; encontrados: [M+H]⁺ 545.

El 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanamida)hexanoato de (S)-metilo (870 mg, 1,60 mmol) fue colocado en 4 mL de HCl 4N en dioxano y se dejó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con 10 mL de EtOAc y concentrada bajo presión reducida para obtener la sal HCl de 6-amino-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanamida)hexanoato de (S)-metilo. Este residuo fue colocado en 5 mL de CH₃CN junto con ácido nicotínico (197 mg, 1,60 mmol), HATU (669 mg, 1,76 mmol) y DIEA (836 mL, 4,8 mmol). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 2 hs y diluida con EtOAc (20 mL). La capa orgánica fue lavada con salmuera (20 mL), secada (Na₂SO₄) y concentrada a presión reducida. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía (95% CH₂Cl₂, 5% MeOH) para obtener 300 mg de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanamida)-6-(nicotinamida)hexanoato de (S)-metilo. MS calculado para C₃₃H₄₇N₃O₄: 549,36; encontrados: [M+H]⁺ 550.

000053

Ejemplo 13

Preparación de ácido (S)-2-((5Z,8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-(nicotinamida) hexanoico (I-14)



El compuesto 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanamida)-6-(nicotinamida)hexanoato de (S)-metilo (140 mg, 0,225 mmol) fue colocado en 2 mL de THF junto con una solución acuosa de NaOH (35 mg en 2 mL de H₂O). La mezcla de reacción resultante fue batida a temperatura ambiente durante 2 hs. Fue entonces acidificada a pH=4 con HCl 2 N y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener 31 mg de ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanamida)-6-(nicotinamida)hexanoico. MS calculado para C₃₄H₄₇N₃O₄: 561,36; encontrados: [M+H]⁺ 562. MS calculado para C₃₂H₄₅N₃O₄: 535,34; encontrados: [M+H]⁺ 536.

[0256] La presente invención no ha de ser limitada en alcance por las realizaciones específicas divulgadas en los ejemplos que están destinadas a ilustrar algunos aspectos de la invención y cualquier realización que sea funcionalmente equivalente se encuentra dentro del alcance de esta invención. En efecto, diversas modificaciones de la invención además de las aquí descritas serán aparentes para aquellas personas especializadas en la técnica y pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones anexadas.

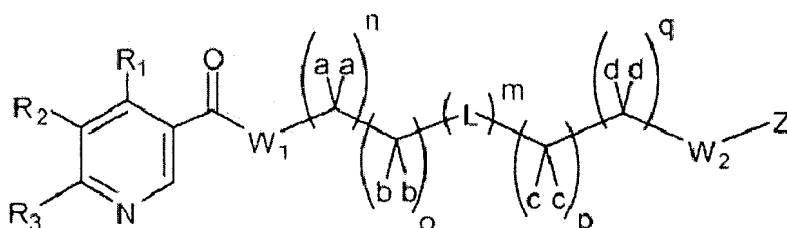
EQUIVALENTES

[0257] Aquellas personas especializadas en la técnica podrán reconocer, o ser capaces de determinar, mediante no más que experimentación de rutina, los numerosos equivalentes a las realizaciones específicas que se describen en la presente divulgación. Tales equivalentes están destinados a ser comprendidos en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

000054

REIVINDICACIONES:

1. Un conjugado molecular que comprende niacina y un ácido graso, seleccionado a partir de ácidos grasos omega-3 o ácidos grasos metabolizado *in vivo* en ácidos grasos omega-3, y donde el conjugado comprende al menos una amida.
2. Un compuesto de la **Fórmula (I)**:

**Fórmula I**

o una sal, hidrato, solvato, prodroga, enantiomero o estereoisomero del mismo aceptable en términos farmacéuticos.

en donde

R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre -H, -D, -Cl, -F, -CN, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)₂, -NH(alquilo C(O)C₁-C₃), -N(alquilo C(O)C₁-C₃)₂, -C(O)H, alquilo -C(O)C₁-C₃, alquilo -C(O)OC₁-C₃, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁-C₃), -C(O)N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilo -C₁-C₃, alquilo -O-C₁-C₃, alquilo -S(O)-C₁-C₃, y alquilo -S(O)₂-C₁-C₃;

W_1 y W_2 son cada uno por separado O, S, NH, NR, o W_1 y W_2 pueden tomarse juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina, con la salvedad de que W_1 y W_2 no pueden ser O simultáneamente;

cada a, b, c y d es por separado -H, -D, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃ o -C(O)OR, -O-Z, o bencilo, o dos cualesquiera de a, b, c, y d pueden formar un anillo con el carbono al cual están unidos para formar un cicloalquilo o un heterociclo;

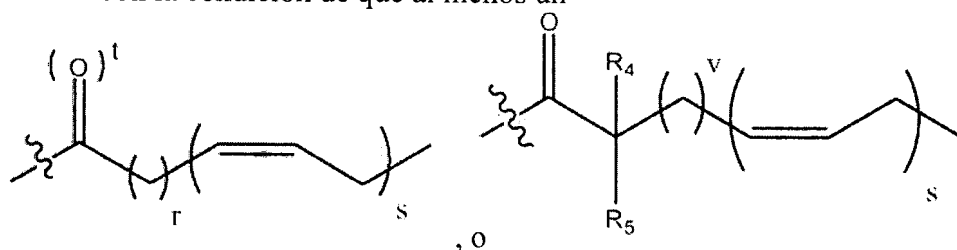
cada n, o, p y q es por separado 0 o 1;

cada L es por separado -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-;

000055

000056

con la condición de que al menos un



esté en el compuesto;

cada r es por separado 2, 3 o 7;

cada s es por separado 3, 5 o 6;

cada t es por separado 0 o 1;

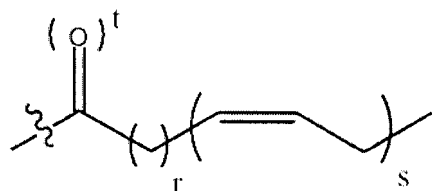
cada v es por separado 1, 2 o 6;

R_4 y R_5 son cada uno por separado hidrogeno, deuterio, alquilo $-C_1-C_4$, -halogeno, -OH, alquilo $-C(O)C_1-C_4$, -O-arilo, -O-bencilo, alquilo $-OC(O)C_1-C_4$, alqueno $-C_1-C_3$, alquino C_1-C_3 , alquilo $-C(O)C_1-C_4$, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_1-C_3), $-N$ (alquilo C_1-C_3)₂, $-NH$ (alquilo $C(O)C_1-C_3$), $-N$ (alquilo $C(O)C_1-C_3$)₂, $-SH$, $-S$ (alquilo C_1-C_3), alquilo $-S(O)C_1-C_3$, alquilo $-S(O)_2-C_1-C_3$ y

cada R es independientemente $-H$ o alquilo C_1-C_3 ;

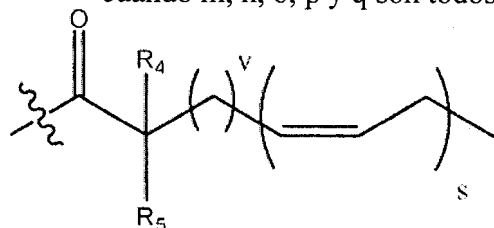
siempre que

cuando m, n, o, p y q son todos 0, y W_1 y W_2 son ambos nulos y Z es



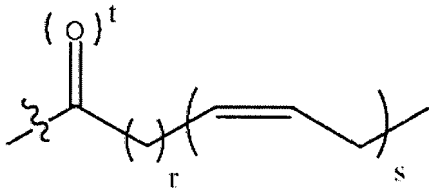
entonces t debe ser 0; y

cuando m, n, o, p y q son todos 0, y W_1 y W_2 son ambos nulos, entonces Z no debe ser



000057

3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde Z es

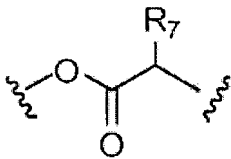


4. El compuesto de la reivindicación 3, en donde t es 1.
5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde r es 2 y s es 6.
6. El compuesto de la reivindicación 4, en donde r es 3 y s es 5.
7. El compuesto de la reivindicación 4, en donde r es 7 y s es 3.

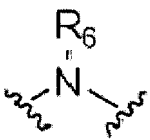
8. El compuesto de la reivindicación 5, en donde L es -S-S-.

9. El compuesto de la reivindicación 5, en donde L es -O-.

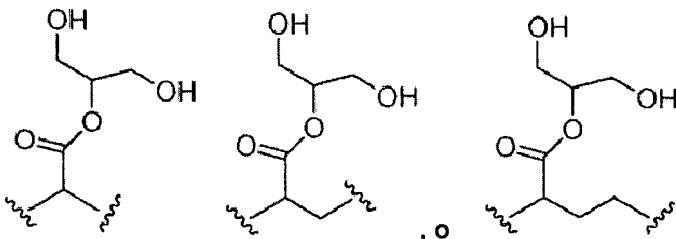
10. El compuesto de la reivindicación 5, en donde L es



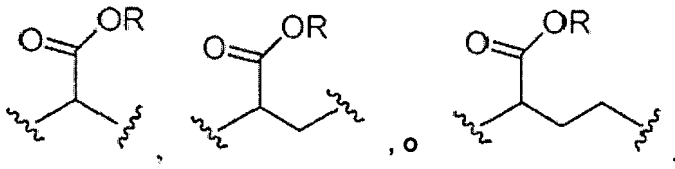
11. El compuesto de la reivindicación 5, en donde L es



12. El compuesto de la reivindicación 5, en donde L es



13. El compuesto de la reivindicación 5, en donde L es



14. El compuesto de la reivindicación 5, en donde n, o, p y q son todos 1.

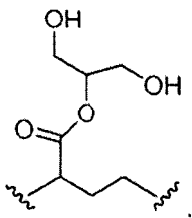
15. El compuesto de la reivindicación 5, en donde dos de n, o, p y q son cada uno 1.

16. El compuesto de la reivindicación 5, en donde W_1 y W_2 son cada uno NH.

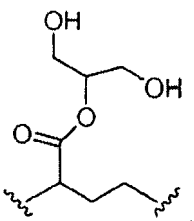
17. El compuesto de la reivindicación 5, en donde m es 1, n, o, p y q son todos 1, y L es O.

18. El compuesto de la reivindicación 5, en donde m es 1, n, o, p y q son todos 1, y L es -S-S-.

19. El compuesto de la reivindicación 5, en donde m es 1, n y o son ambos 0, p y q son ambos 1, y L es

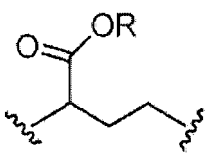


20. El compuesto de la reivindicación 5, en donde m es 1, n, o, p y q son todos 0, y L es



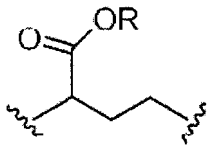
21. El compuesto de la reivindicación 5, en donde m, n y o son todos 0 y p y q son ambos 1.

22. El compuesto de la reivindicación 5, en donde m es 1, n y o son ambos 0, y p y q son ambos 1, y L es

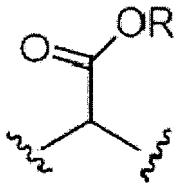


000059

23. El compuesto de la reivindicación 5, en donde m es 1, n y o son ambos 1, y p y q son ambos 0, y L es



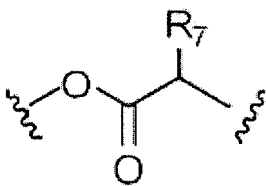
24. El compuesto de la reivindicación 5, en donde m es 1, n, o, p y q son todos 1, y L es



25. El compuesto de la reivindicación 5, en donde m es 1, n, o, p y q son todos 1, y L es NR_6 .

26. El compuesto de la reivindicación 5, en donde m, n y o son todos 0, p y q son ambos 1 y una c es $-\text{CH}_3$ y la otra c es $-\text{CH}_3$.

27. El compuesto de la reivindicación 5, en donde m es 1, n y o son ambos 1, p y q son ambos 0, y L es



28. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: *N*-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,9Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamidaetoxi)etil)nicotinamida; *N*-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamidaetil)disulfanil)etil)nicotinamida; y *N*-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)etil)nicotinamida.

29. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 6-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamida-2-(nicotinamida)hexanoato de 1,3-dihidroxypropan-2-ilo y 4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamida-2-(nicotinamida)butanoato de 1,3-dihydroxypropan-2-ilo

30. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: *N*-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamidaetil)nicotinamida; *N*-(2-

000060

(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanamidaetil)nicotinamida; y *N*-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamida-2-metilpropan-2-il)nicotinamida.

31. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamida)-2-(nicotinamida)hexanoico, ácido, (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamida)-6-(nicotinamida)hexanoico, ácido (S)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanamida)-2-(nicotinamida)hexanoico; ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanamida)-6-(nicotinamida)hexanoico y ácido 2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexanamidaetil)-4-(nicotinamid)butanoico .
32. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en: 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanamida)propanoato de (S)-(R)-1-(nicotinamida)propan-2-ilo y 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentanamida)-3-metilbutanoato de (S)-(R)-1-(nicotinamida)propan-2-ilo)
33. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 2 y un transportador farmacéutico aceptable.
34. Un método para el tratamiento de una enfermedad metabólica que comprende administrar a un paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 2
35. El método de la reivindicación 34, en donde la enfermedad metabólica es seleccionada entre hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hígado graso, aterosclerosis, enfermedad coronaria, diabetes Tipo 2, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, síndrome metabólico o enfermedades cardiovasculares.

000061

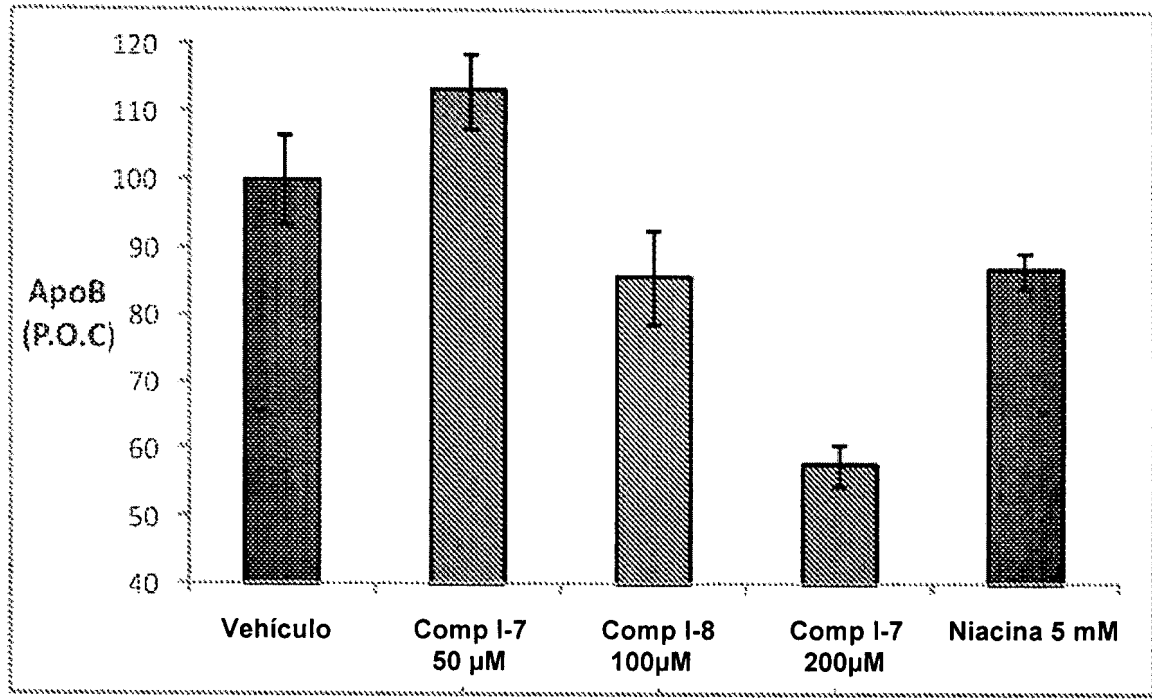
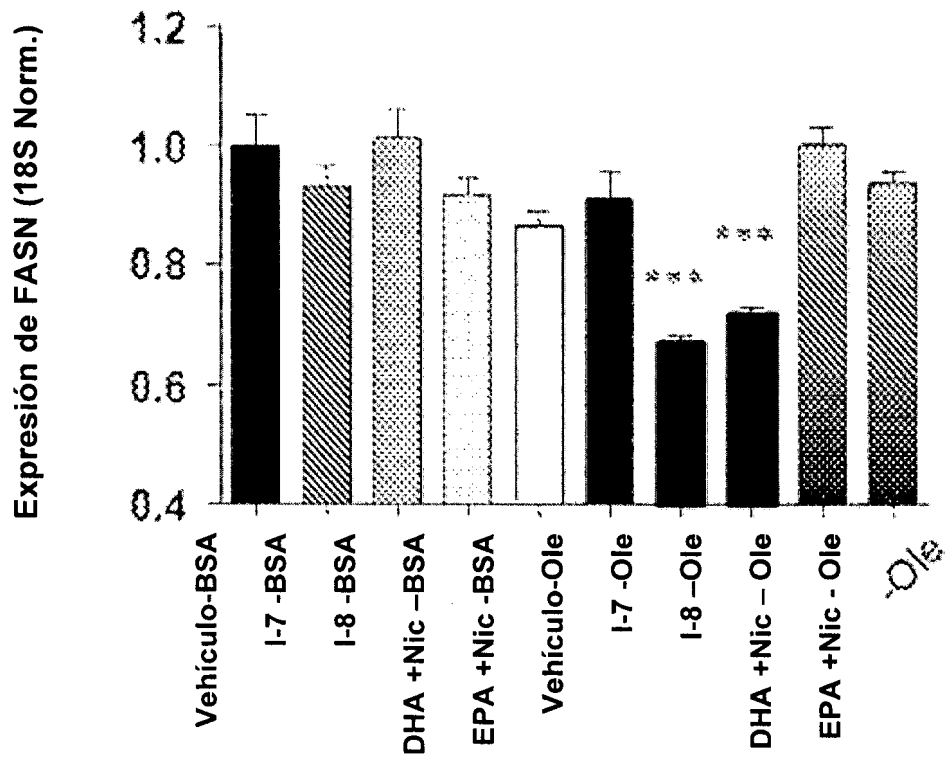


FIGURA 1

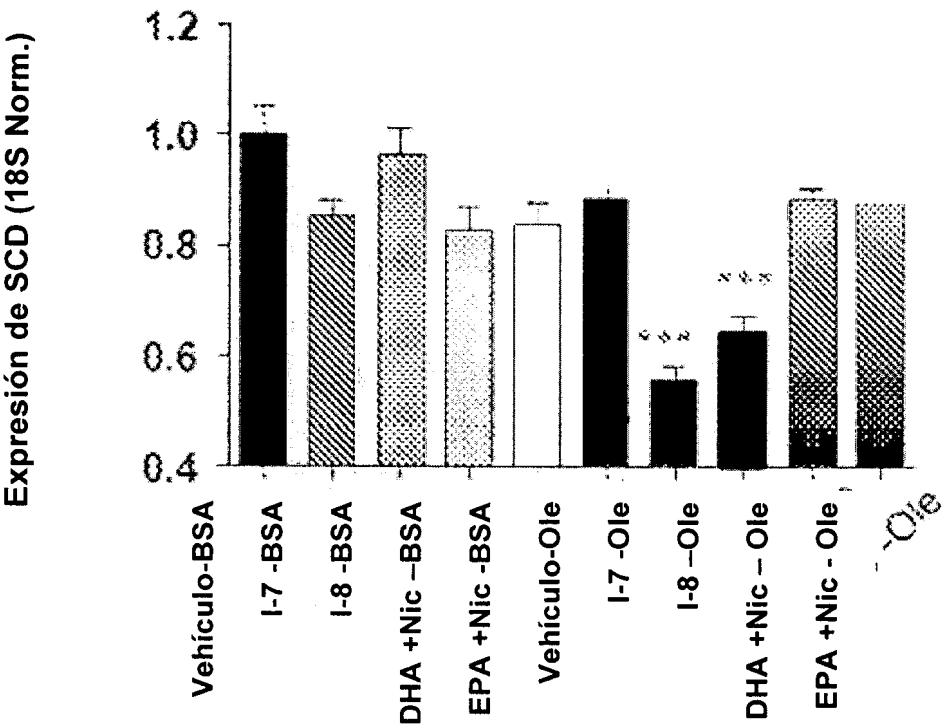
FIGURA 2

Expresión del gen FASN

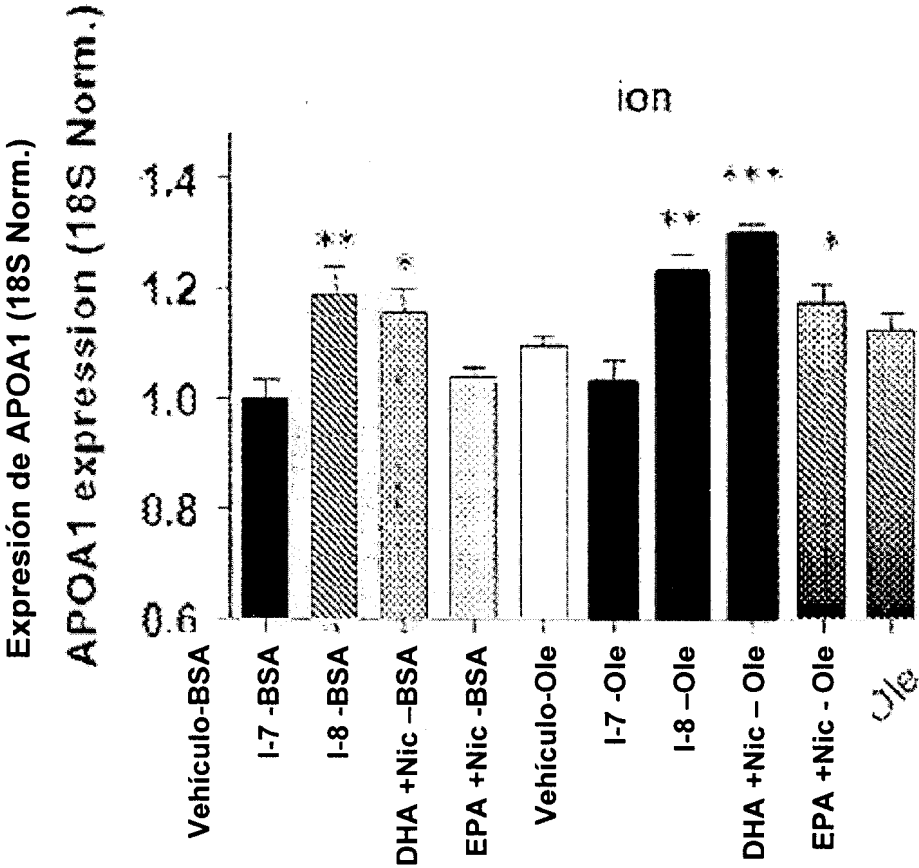


Expresión del gen SCD

000062



Expresión del gen APOA1



*** p < 0.005, ** p, 0.01 * < 0.05 evaluado por ANOVA de un sólo factor con la prueba de Dunnett.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 March 2011 (10.03.2011)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2011/028689 A1

- (51) International Patent Classification:
A01N 43/40 (2006.01) *A61K 31/44* (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/047262
- (22) International Filing Date:
31 August 2010 (31.08.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/238,903 1 September 2009 (01.09.2009) US
61/308,524 26 February 2010 (26.02.2010) US
61/310,952 5 March 2010 (05.03.2010) US
- (71) Applicant (*for all designated States except US*):
CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC. [US/US];
161 First Street, Suite 1A, Cambridge, Massachusetts
02142 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (*for US only*): MILNE, Jill C.
[US/US]; 169 Mason Terrace, Brookline, Massachusetts
02446 (US). JIROUSEK, Michael R. [US/US]; 350
Third Street #2204, Cambridge, Massachusetts 02142
(US). BEMIS, Jean E. [US/US]; 256 Appleton Street,
Arlington, Massachusetts 02476 (US). VU, Chi B.
[US/US]; 79 Bay State Road, Arlington, Massachusetts
02474 (US).
- (74) Agents: TUSCAN, Michael S. et al.; Cooley LLP, 777
6th St, NW, Suite 1100, Washington, District of
Columbia 20001 (US).

- (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).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

(54) Title: FATTY ACID NIACIN CONJUGATES AND THEIR USES

(57) Abstract: The invention relates to fatty acid niacin conjugates; compositions comprising an effective amount of a fatty acid niacin conjugate; and methods for treating or preventing a metabolic disease comprising the administration of an effective amount of a fatty acid niacin conjugate.

WO 2011/028689 A1

000064



No. 12-036477- -00000-0000

Fecha: 2012-03-01 15:43:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 64

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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 ☐