



No. 12-133089- -00000-0000

Fecha: 2012-08-08 14:58:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: DERIVADOS DE FUMARATO DE ÁCIDO GRASO
Y SUS USOS.

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A01N 37/00

71. SOLICITANTE: CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO: Massachusetts, Estados Unidos de América.

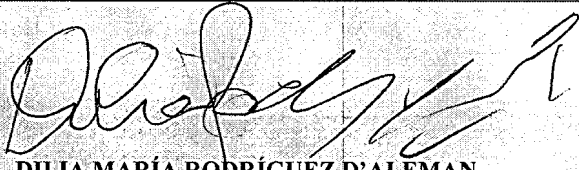
74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-133089- -00000-0000 Fecha: 2012-08-08 14:58:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 137	ción
---	---	------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2011/020534	Fecha 07 de Enero de 2011
Publicación Internacional No.		WO 2011/085211 A1	Fecha 14 de Julio de 2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
DERIVADOS DE FUMARATO DE ÁCIDO GRASO Y SUS USOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A01N 37/00		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC.			TIPO
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 350 Third Street #2204 Cambridge, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Massachusetts 02142, CORREO ELECTRONICO:			
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América de América LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
VU,		Chi B.	Estadounidense
BEMIS,		Jean E.	Estadounidense
JIROUSEK,		Michael R.	Estadounidense
MILNE,		Jill C.	Estadounidense
SMITH,		Jesse J.	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Estados Unidos de América	Massachusetts 02474,	Arlington,	79 Bay State Road,
2. Estados Unidos de América	Massachusetts 02476,	Arlington,	256 Appleton Street,
3. Estados Unidos de América	Massachusetts 02142,	Cambridge,	350 Third Street #2204,
4. Estados Unidos de América	Massachusetts 02446,	Brookline,	169 Mason Terrace,
5. Estados Unidos de América	Massachusetts 02453,	Waltham,	226 Beal Road,
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
RODRIGUEZ D'ALEMAN		DILIA MARIA	C.C.41.654.882 T.P.20824 CSJ
DIRECCIÓN	Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6	No. TELÉFONO	6181088
CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRONICO	clarkemodet@clarkemodet.com.co
PAÍS	Colombia		
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
1. Estados Unidos de América	US	61/293.396	2010/01/08
2. Estados Unidos de América	US	61/294.578	2010/01/13

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 12-68325 // 12-48852	Fecha 06/07/2012 17/05/2012
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 98		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 20		10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. Regla 4.17	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 4		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	
		P-3456	

DERIVADOS DE FUMARATO DE ÁCIDO GRASO Y SUS USOSREIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

La presente solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional U. S. 61/293.396 presentada el 8 de enero de 2010 y la solicitud provisional U. S. 61/294.578 presentada el 13 de enero de 2010, cuyas descripciones completas se basan en ellas y que se incorporan en esta solicitud por referencia para todos los fines.

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a derivados de fumarato de ácido graso, a composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un derivado de fumarato de ácido graso, y a métodos para tratar o prevenir cáncer y trastornos metabólicos, autoinmunes o neurodegenerativos, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un derivado de fumarato de ácido graso. Todas las patentes, solicitudes de patente y publicaciones mencionadas en la presente se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los peces de agua fría aceitosos como el salmón, la trucha, el arenque y el atún son la fuente de ácidos grasos omega-3 dietarios marinos, siendo el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) los ácidos grasos omega-3 marinos derivados clave. Los ácidos grasos omega-3 han anteriormente demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en hombres normoglucémicos y en los individuos obesos. Los ácidos grasos omega-3 también han demostrado mejorar la resistencia a la insulina en pacientes obesos y no obesos con un fenotipo inflamatorio. Se ha comprobado que el metabolismo de los lípidos, de la glucosa y la insulina mejora en sujetos hipertensos con sobrepeso mediante el tratamiento con ácidos grasos omega-3 ácidos. Los ácidos grasos omega-3 (EPA/DHA) también han demostrado disminuir los triglicéridos y reducir el riesgo de muerte súbita causada por arritmias cardíacas, además de mejorar la mortalidad en pacientes con riesgo de un accidente

000002

cardiovascular. Los ácidos grasos omega-3 también se han ingerido como parte de suplementos dietéticos de terapia utilizados para tratar la dislipidemia, además de tener propiedades antiinflamatorias. Una mayor ingesta de niveles bajos de ácidos grasos omega-3 de TNF- α e IL-6 circulantes, dos de las citoquinas que aumentan notablemente durante los procesos de inflamación (Chapkin et al, *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty Acids* **2009**, 81, p. 187-191; Duda et al, *Cardiovasc Res* **2009**, 84, p. 33-41). Además, una elevada ingesta de ácidos grasos omega-3 ha demostrado incrementar los niveles de la citoquina IL-10 antiinflamatoria, bien caracterizada (Bradley et al, *Obesity (Silver Spring)* **2008**, 16, p. 938-944). Un estudio reciente (Wang et al, *Molecular Pharmaceutics* **2010**, 7, p. 2185-2193) ha demostrado que el DHA también podría inducir la hemooxigenasa 1 (HO-1) de los genes objetivo Nrf2 y Nrf2, y que esta trayectoria podría desempeñar un rol significativo en la supresión de la inflamación medida por LPS.

Tanto el DHA como el EPA se caracterizan como ácidos grasos de cadena larga (porción alifática entre 12-22 carbonos). Los ácidos grasos de cadena media se caracterizan como aquellos que tienen la porción alifática entre 6-12 carbonos. El ácido lipoico es un ácido graso de cadena media que se encuentra naturalmente en el cuerpo. Desempeña muchas funciones importantes, tales como captadora de radicales libres, agente quelante para los metales pesados y mediador de transducción de señales en varias trayectorias inflamatorias y metabólicas, incluyendo la trayectoria NF-kB ((Shay, K. P. et al. *Biochim. Biophys. Acta* **2009**, 1790, 1149-1160). Se ha comprobado que el ácido lipoico es útil en el tratamiento de una cantidad de enfermedades crónicas que están asociadas con el estrés oxidante (para una revisión, véase Smith, A. R. et al *Curr. Med. Chem.* **2004**, 11, p. 1135-46). En tiempos recientes se ha evaluado el ácido lipoico para su uso clínico en la trayectoria de la diabetes (Morcos, M. et al *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2001**, 52, p. 175-183) y de la neuropatía diabética (Mijnhout, G. S. et al *Neth. J. Med.* **2010**, 110, p. 158-162). También se ha comprobado que el ácido lipoico es potencialmente útil en el tratamiento de enfermedades

000003

cardiovasculares (Ghibu, S. et al, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2009**, 54, p. 391-8), enfermedad de Alzheimer (Maczurek, A. et al, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2008**, 60, p. 1463-70) y esclerosis múltiple (Yadav, V. *Multiple Sclerosis* **2005**, 11, p. 159-65; Salinthon, S. et al, *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* **2008**, 8, p. 132-42).

El ácido fumárico y sus derivados éster, ya sea los monoalquilhidrógeno-fumaratos o los dialquilfumaratos, se han utilizado como agentes terapéuticos para el tratamiento de la psoriasis, una enfermedad de la piel autoinmune y mediada por Th1. (Altmeyer et al, *J. of the American Academy of Dermatology* **1994**, 30, p.977-981).

En estudios clínicos con pacientes con psoriasis a los que se ha administrado fumaratos, se ha observado una reducción de linfocitos T periféricos CD4+ y CD8+. Se ha informado que estos agentes inhiben la activación de NF- κ B, inducida por LPS, en las células dendríticas y en las células endoteliales *in vitro* (Loewe et al., *J. Immunol.* **2004**, 168, 4781-4787; Litjens et al., *Eur. J. Immunol.* **2004**, 34, 565-575). Los dialquil- y monoalquilfumaratos también han demostrado la eficacia oral en el modelo ratón crónica con encefalomiелitis autoinmune (EAE, experimental autoimmune encephalomyelitis) para la esclerosis múltiple (MS, multiple sclerosis). En este modelo en particular, unos ratones C57BL/6 fueron expuestos al inmuno péptido MOG 35-55 con el fin de inducir discapacidades que fueran equivalentes a las presentadas por los pacientes con EM. El tratamiento oral con dialquil- o monoalquilfumarato tuvo como resultado una mejora significativa en la puntuación de la discapacidad. La citoquina antiinflamatoria IL-10 fue particularmente elevada en la sangre entre los animales tratados con dialquil- o monoalquilfumarato. Además, el análisis histológico de la médula espinal de los animales tratados con dialquil- o monoalquilfumarato mostró una inflamación por macrófagos fuertemente reducida (Schilling et al., *Clinical and Experimental Immunology* **2006**, 145, 101-107). Los dialquil- y monoalquilfumarato ésteres también se han utilizado en una serie de estudios publicados con pacientes que presentan la forma de recaída-remisión de esclerosis múltiple.

000004

Unos pacientes tratados con 720 mg de ésteres de fumarato diariamente durante 70 semanas presentaron una reducción significativa en las lesiones inflamatorias del cerebro, como se señaló mediante la reducción de nuevas lesiones realizadas con gadolinio (Gd+) en diversos RM tomadas durante el curso del tratamiento (Schimrigk et al., *Eur. J. Neurology* **2006**, 13, 604-610). Más recientemente, los fumaratos han demostrado que activar el Nrf2, que es un factor de transcripción que es responsable de la inducción de un número de importantes enzimas antioxidantes y de desintoxicación que protegen las células de mamíferos contra las especies reactivas de oxígeno/nitrógeno y contra los electrófilos Lukashev, M. E. "Nrf2 screening assays and related methods and compositions" WO 08097596 A2; Wilms et al, *Journal of Neuroinflammation* 2010, 7:30).

El estrés oxidativo y la inflamación crónicos han sido actualmente relacionados con el desarrollo y la progresión de una serie de enfermedades debilitantes, más allá de la esclerosis múltiple. Algunas de estas enfermedades incluyen la insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, osteoporosis, cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. La activación de la trayectoria del Nrf2 con el fin de resolver este estrés oxidativo y la inflamación crónicos parece ser un enfoque terapéutico nuevo y particularmente prometedor (Para una revisión, véase Gozzelino, R. et al *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2010**, 50, p. 323-54). Por ejemplo, los activadores moléculas pequeñas del Nrf2 han demostrado ser efectivos en el modelo ratón de nefrotoxicidad inducida por cisplatina (Aleksunes et al, *J. Pharmacology & Experimental Therapeutics* **2010**, 335, p. 2-12). El modelo de ratón transgénico Tg19959 de la enfermedad de Alzheimer (Dumont et al, *J. Neurochem.* **2009**, 109, p. 502-12), el modelo de ratón para el EPOC (Sussan, T. E. et al *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, 106, p. 250-5), y el modelo de ratón 4T1 de tumor de mama (Ling, X. et al *Cancer Res.* **2007**, 67, p. 4210-8).

La capacidad de proporcionar los efectos de los ácidos grasos y fumaratos de una manera sinérgica proporcionaría

000005

beneficios en el tratamiento de una variedad de enfermedades de cáncer, metabólicas, autoinmunes y neurodegenerativas.

SÍNTESIS DE LA INVENCION

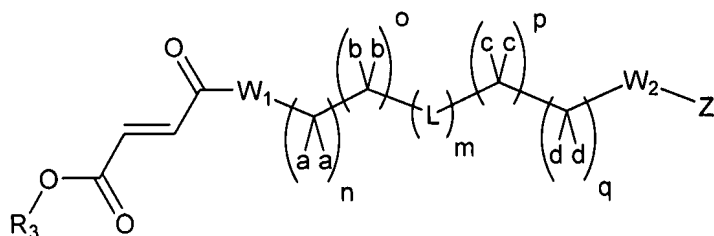
La invención se basa en parte en el descubrimiento de derivados de fumarato de ácido graso y sus efectos demostrados para lograr mejor tratamiento que no se puede lograr por administración de fumaratos o ácidos grasos solos o combinados. Estos nuevos compuestos son de utilidad en el tratamiento o la prevención de trastornos metabólicos que incluyen aterosclerosis, dislipidemia, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterimia, diabetes de tipo 2, colesterol elevado, síndrome metabólico, nefropatía diabética, nefropatía de IgA, enfermedad renal crónica (CKD) y enfermedad cardiovascular. Además, son de utilidad en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoidea, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, enfermedades intestinales inflamatorias (incluyendo colitis y enfermedad de Crohn), enfermedades respiratorias tales como asma, fibrosis quística, EPOC y enfermedades neurodegenerativas tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS) y distrofia muscular. Los compuestos descritos en la presente también son de utilidad en el tratamiento de una variedad de cáncer tales como carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, seminoma y cáncer de vejiga, sangre, huesos, cerebro, mama, sistema nervioso central, colon, endometrio, esófago, tracto genitourinario, cabeza, laringe, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, testículo, bazo, intestino delgado, intestino grueso o estómago.

Conforme a ello, en un aspecto, se describe un conjugado molecular que comprende un fumarato y un ácido graso, en donde el ácido graso está seleccionado del grupo que consiste en ácidos grasos omega-3, ácidos grasos que se metabolizan in vivo en ácidos grasos omega-3 y ácido lipoico y el conjugado es capaz de hidrólisis para producir fumarato libre y ácido graso libre. En algunas formas de realización, el ácido graso está seleccionado

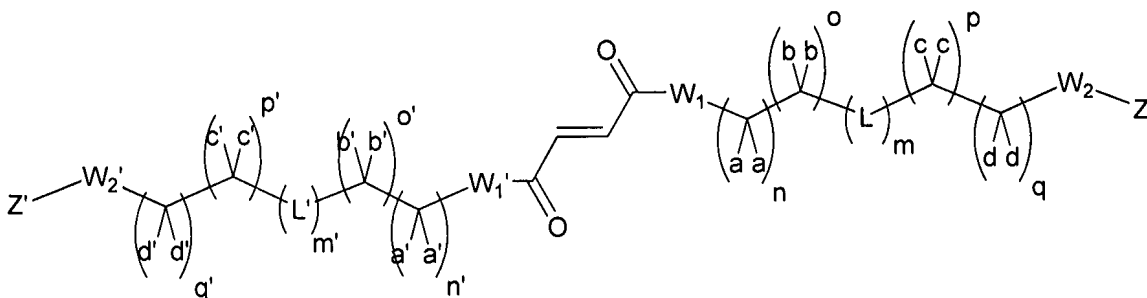
. 000006

del grupo que consiste en 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, ácido tetracosahexaenoico y ácido lipoico. En otras formas de realización, el ácido graso está seleccionado de ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y ácido lipoico. En algunas formas de realización, la hidrólisis es enzimática.

En otro aspecto, se describen los compuestos de la **fórmula I** y la **fórmula II**:



I



II

y sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

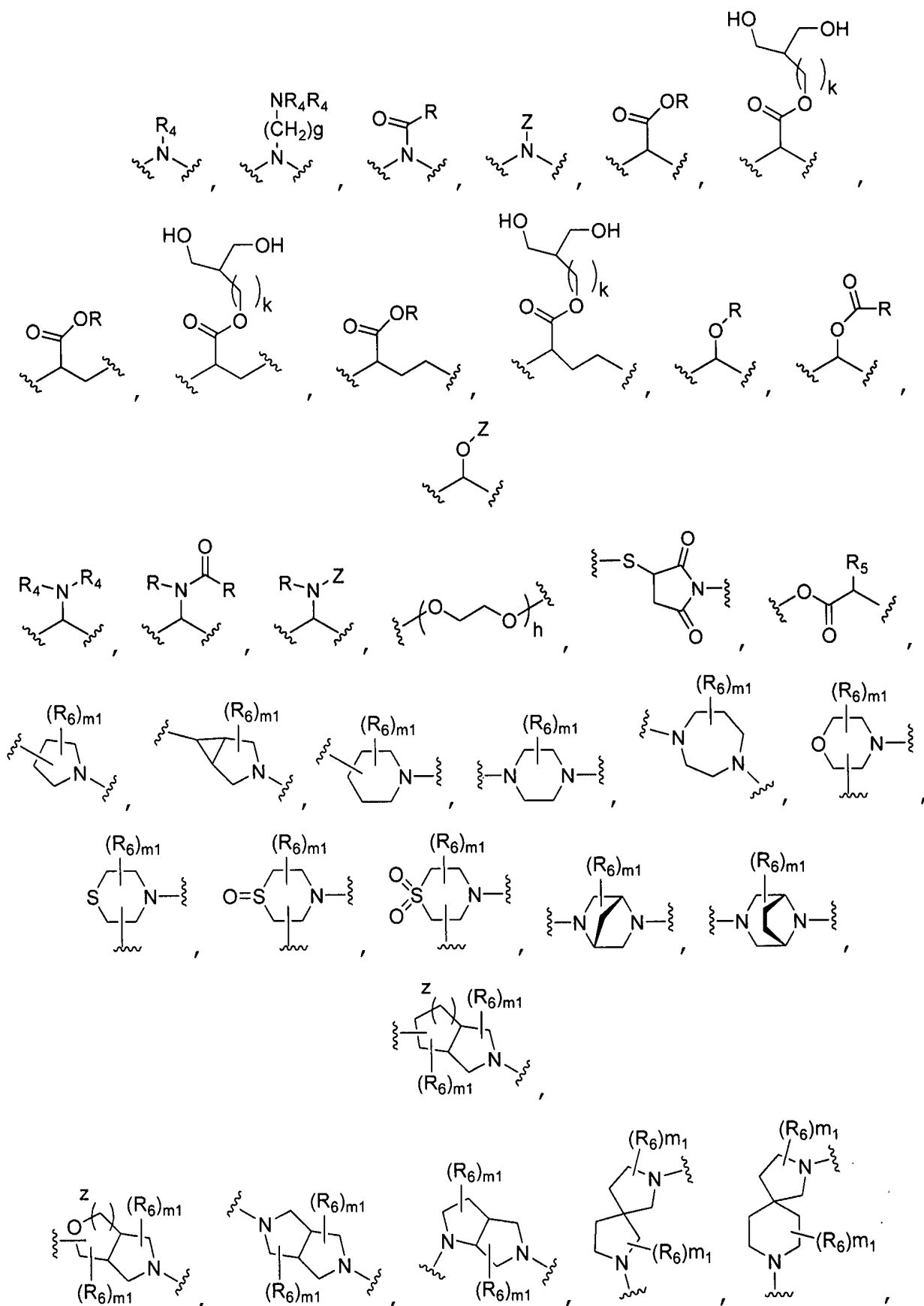
cada W_1, W_2, W_1' y W_2' es, de modo independiente, cero, O, S, NH o NR o W_1 y W_2 o W_1' y W_2' se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina opcionalmente sustituido;

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

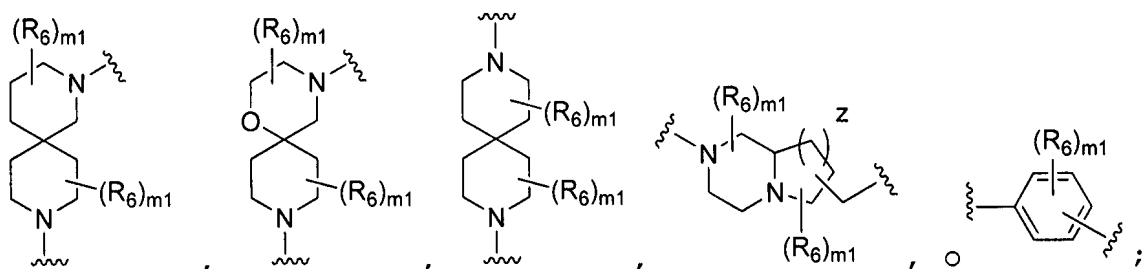
cada n, o, p, q, n', o', p' y q' es, de modo independiente, 0, 1 ó 2;

000007

cada L y L' es, de modo independiente, cero, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C1-C6)-, -(cicloalquilo C3-C6)-, un heterociclo, un heteroarilo,



000009



en donde la representación de L y L' no está limitada direccionalmente de izquierda a derecha como se indica, más bien el lado izquierdo o el lado derecho de L y L' se pueden unir con el lado W₁ o W₁' del compuesto de la **fórmula I** o la **fórmula II**, respectivamente;

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

cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

cada m y m' es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m o m' es más de 1, entonces L o L' pueden ser iguales o diferentes;

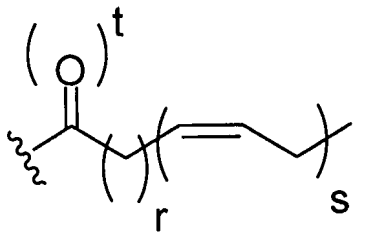
cada m₁ es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

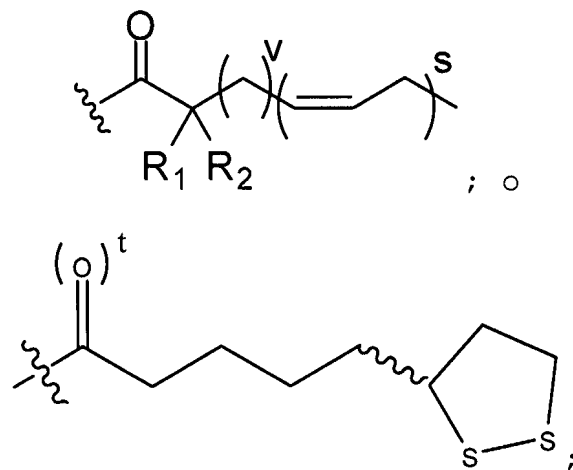
z es 1, 2 ó 3;

cada R₄ es, de modo independiente, H o alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, en donde una unidad de metileno del alquilo C₁-C₆ se puede sustituir opcionalmente con O o NR y en NR₄R₄, ambos R₄, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico tales como una pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

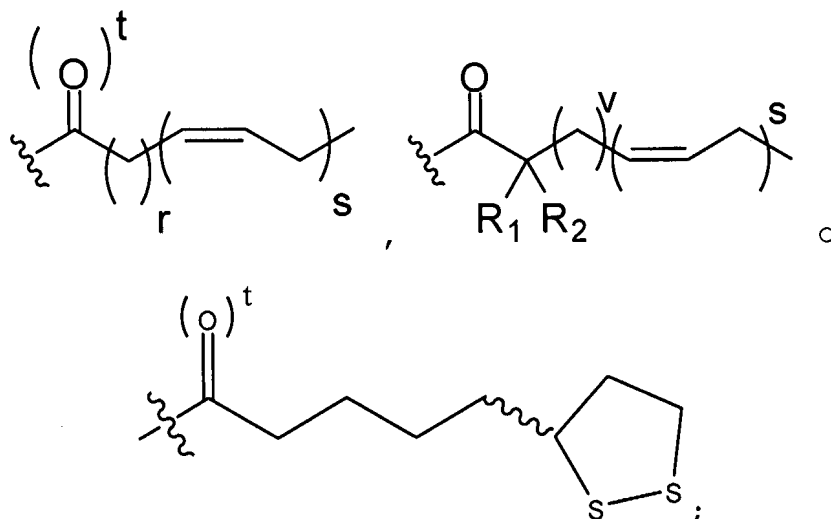
cada Z y Z' es, de modo independiente, H,



000009



siempre que haya al menos un



en el compuesto;

cada t es, de modo independiente, 0 ó 1;

cada r es, de modo independiente, 2, 3 ó 7;

cada s es, de modo independiente, 3, 5 ó 7;

cada v es, de modo independiente, 1, 2 ó 6;

cada R_1 y R_2 es, de modo independiente, -H, -D, -alquilo C_1-C_4 , -halógeno, -OH, -C(O)alquilo C_1-C_4 , -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)alquilo C_1-C_4 , -alqueno C_1-C_3 , -alquino C_1-C_3 , -C(O)alquilo C_1-C_4 , -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)₂, -NH(C(O)alquilo C_1-C_3), -N(C(O)alquilo C_1-C_3)₂, -SH, -S(alquilo C_1-C_3), -S(O)alquilo C_1-C_3 , -S(O)₂alquilo C_1-C_3 ;

cada R_3 es, de modo independiente, H, -alquilo C_1-C_6 o -C(CH₂OH)₂;

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

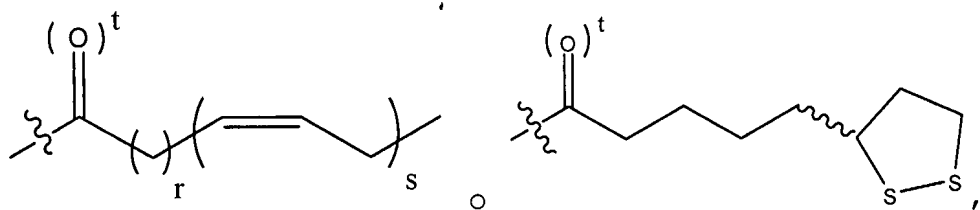
000010

cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

cada R es, de modo independiente, -H o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH o halógeno;

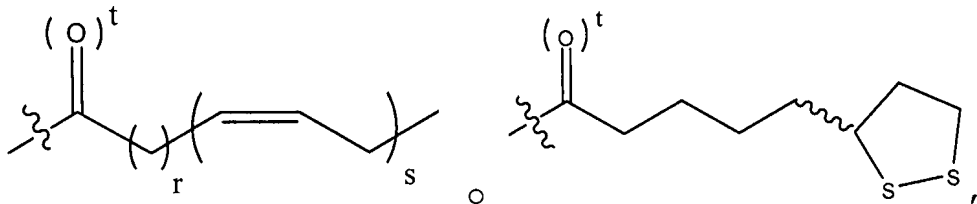
siempre que

cuando cada uno de m, n, o, p y q, es 0, W₁ y W₂ es cero y Z es



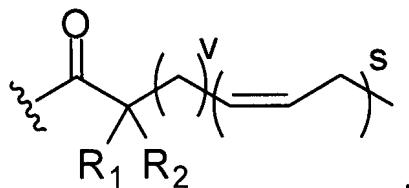
entonces t debe ser 0;

cuando cada uno de m', n', o', p' y q', es 0, W₁' y W₂' es cada uno cero y Z' es



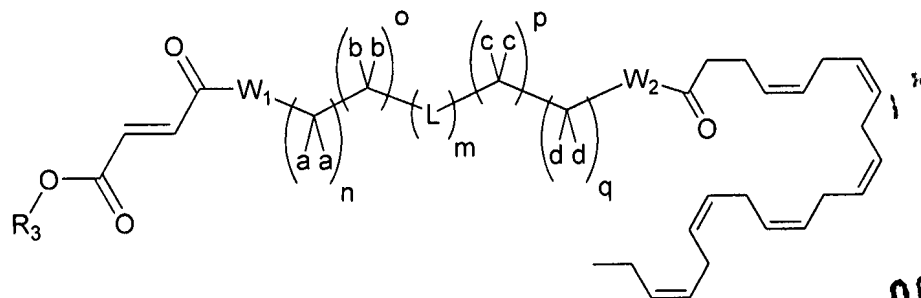
entonces t debe ser 0; y

cuando cada uno de m, n, o, p y q es 0 y W₁ y W₂ es cada uno cero o cuando cada uno de m', n', o', p' y q', es 0, W₁' y W₂' es cada uno cero, entonces Z o Z' no debe ser



En otro aspecto, se describen los compuestos de la fórmula

IA:



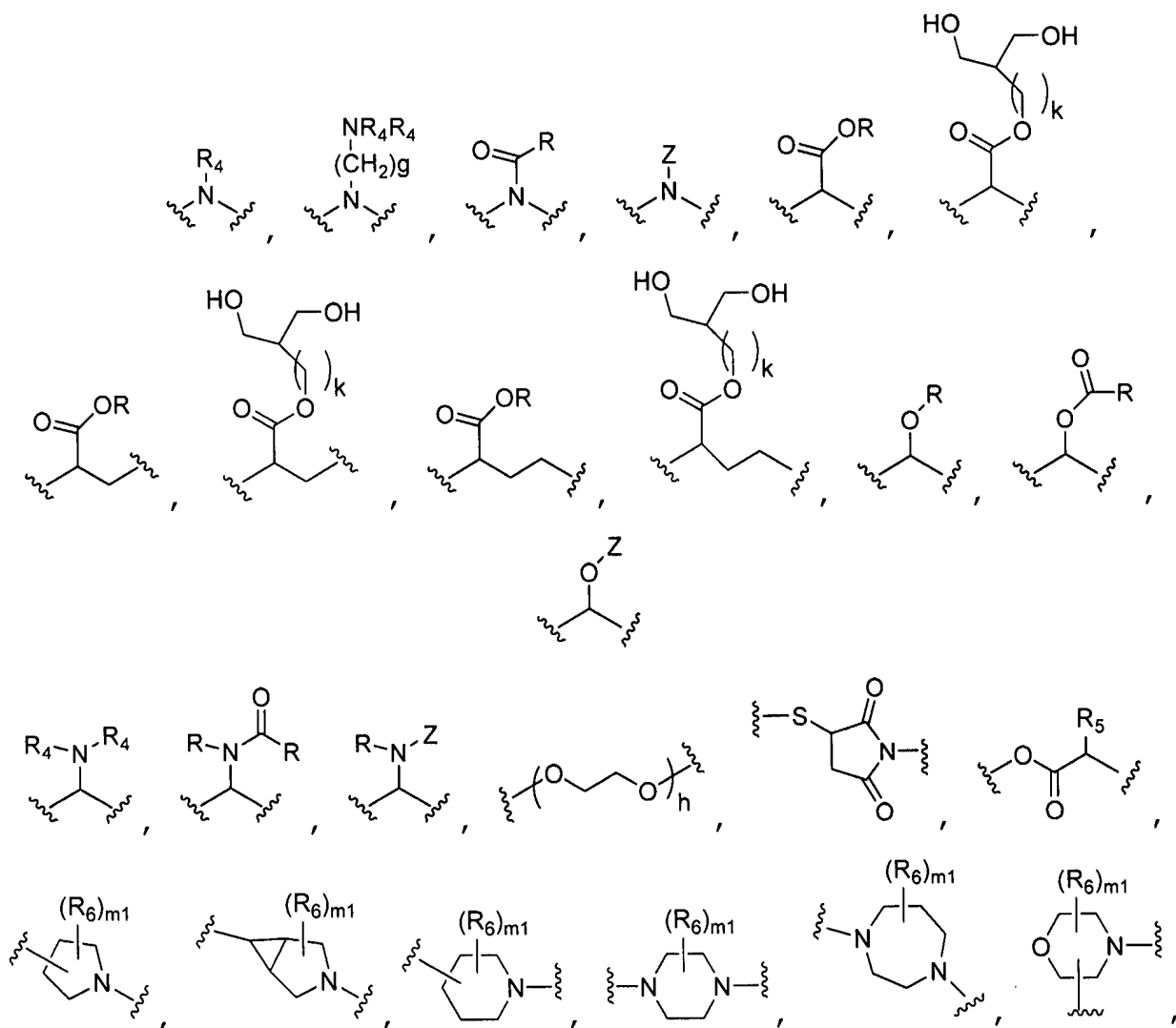
IA

000011

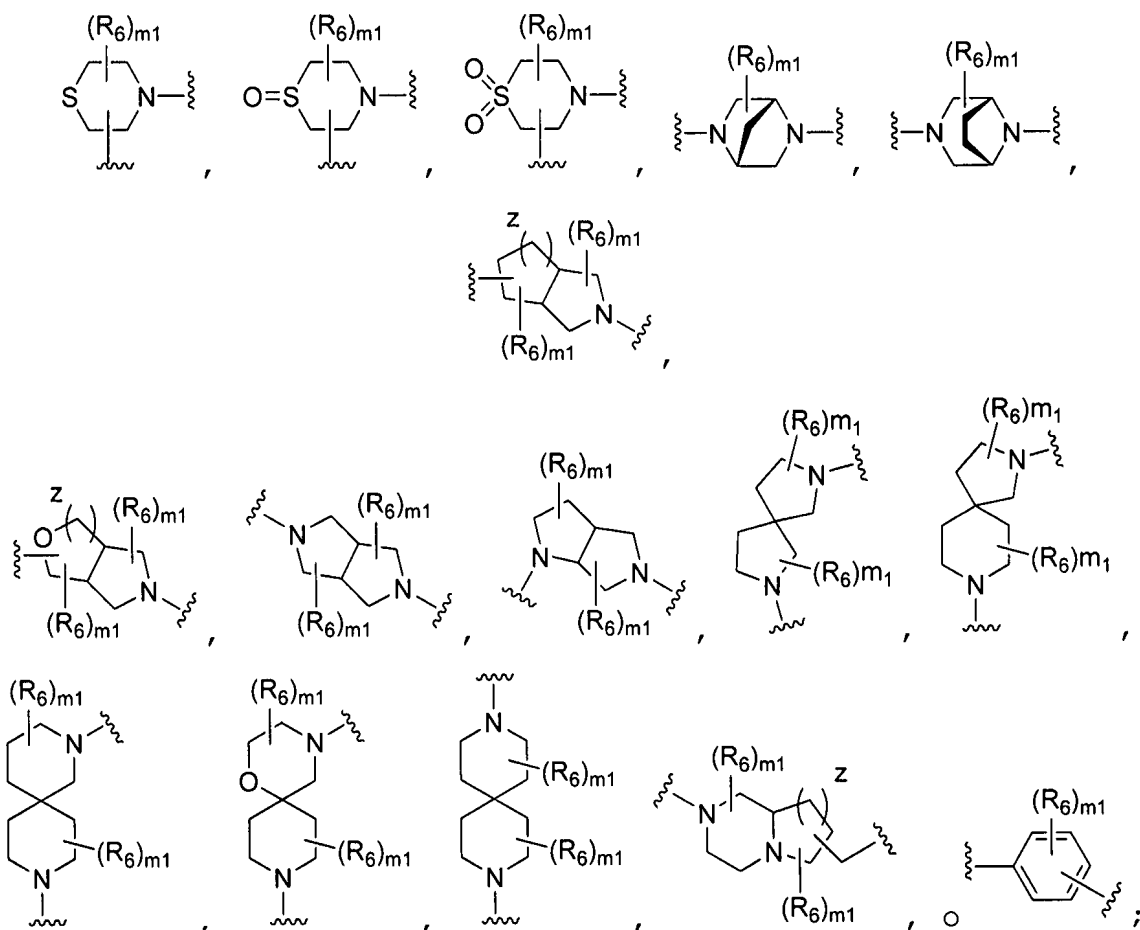
cada W_1 y W_2 es, de modo independiente, cero, O, S, NH o NR o W_1 y W_2 se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina opcionalmente sustituido;

cada n , o , p y q es, de modo independiente, 0 , 1 ó 2 ;

cada L es, de modo independiente, cero, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆)-, -(cicloalquilo C₃-C₆)-, un heterociclo, un heteroarilo,



000012



en donde la representación de L no está limitada direccionalmente de izquierda a derecha tal como se representa, más bien del lado izquierdo o el lado derecho de L se puede unir con el lado W_1 del compuesto de la **fórmula IA**;

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

cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

cada m es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m es más de 1, entonces L pueden ser iguales o diferentes;

cada m_1 es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

z es 1, 2 ó 3;

cada R_4 es, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, en donde una unidad de metileno del alquilo C_1-C_6 se puede sustituir opcionalmente con O o NR y en

000013

NR_4R_4 , ambos R_4 , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico tales como una pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

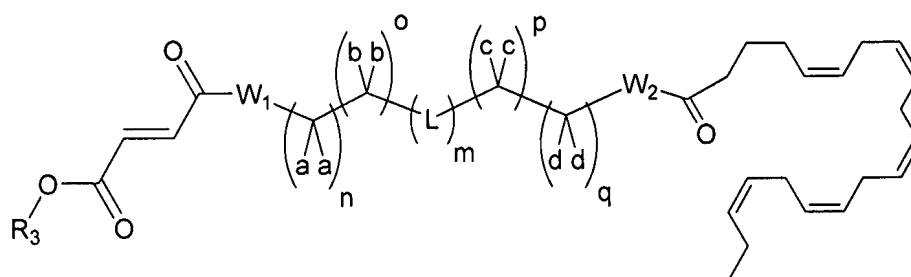
cada R_3 es, de modo independiente, H, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_2$;

cada R_5 es, de modo independiente, e, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido con OH, NH_2 , CO_2R , CONH_2 , fenilo, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$, imidazol o arginina;

cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

cada R es, de modo independiente, -H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH o halógeno.

En otro aspecto, se describen los compuestos de la **fórmula IB**:



IB

y sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

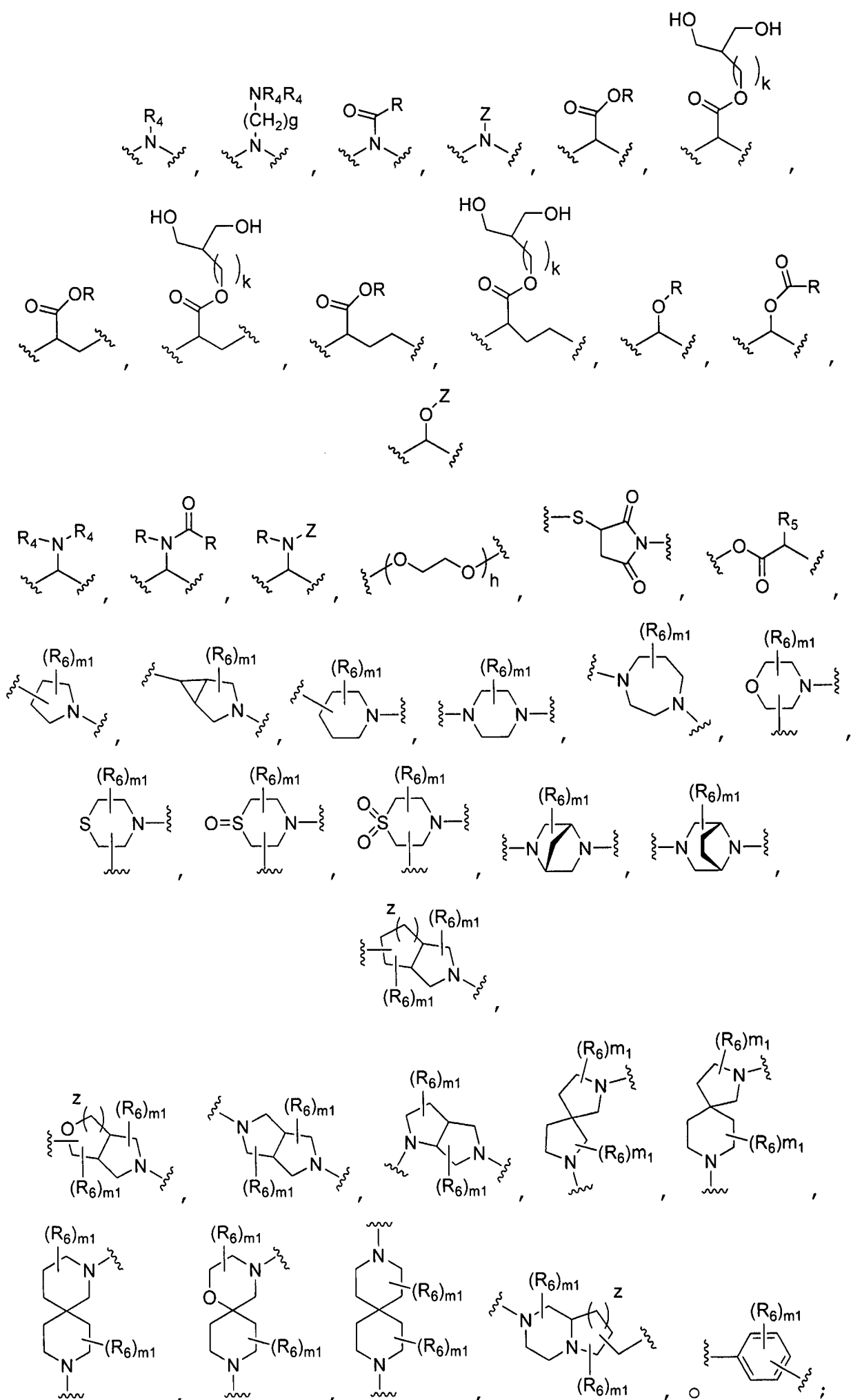
cada W_1 y W_2 es, de modo independiente, cero, O, S, NH o NR o W_1 y W_2 se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina opcionalmente sustituido;

cada a, b, c y d es, de modo independiente, -H, -D, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ o bencilo o dos de a, b, c y d se pueden tomar juntos, junto con el carbono individual al que están unidos, para formar un cicloalquilo o heterociclo;

cada n, o, p y q es, de modo independiente, 0, 1 ó 2;

cada L es, de modo independiente, cero, -O-, $-\text{C}(\text{O})-$, -S-, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, -S-S-, $-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)-$, $-(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_6)-$, un heterociclo, un heteroarilo,

000014



000015

en donde la representación de L no está limitada direccionalmente de izquierda a derecha tal como se representa, más bien del lado izquierdo o el lado derecho de L se puede unir con el lado W_1 del compuesto de la **fórmula IB**;

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

cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

cada m es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m es más de 1, entonces L pueden ser iguales o diferentes;

cada m_1 es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

z es 1, 2 ó 3;

cada R_4 es, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, en donde una unidad de metileno del alquilo C_1-C_6 se puede sustituir opcionalmente con O o NR y en NR_4R_4 , ambos R_4 , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico tales como una pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

cada R_3 es, de modo independiente, H, -alquilo C_1-C_6 o -C(CH₂OH)₂;

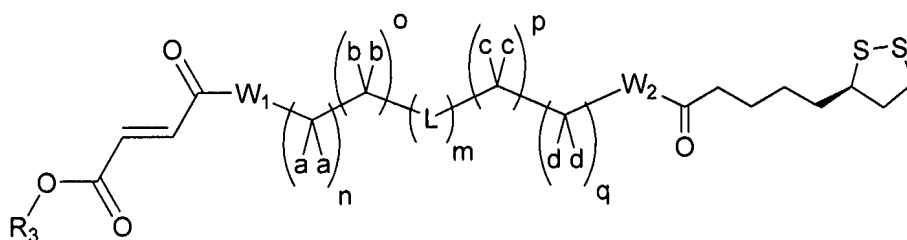
cada R_5 es, de modo independiente, e, H o alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido con OH, NH₂, CO₂R, CONH₂, fenilo, C₆H₄OH, imidazol o arginina;

cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

cada R es, de modo independiente, -H o alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH o halógeno.

En otro aspecto, se describen los compuestos de la **fórmula IC**:

000016



IC

y sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

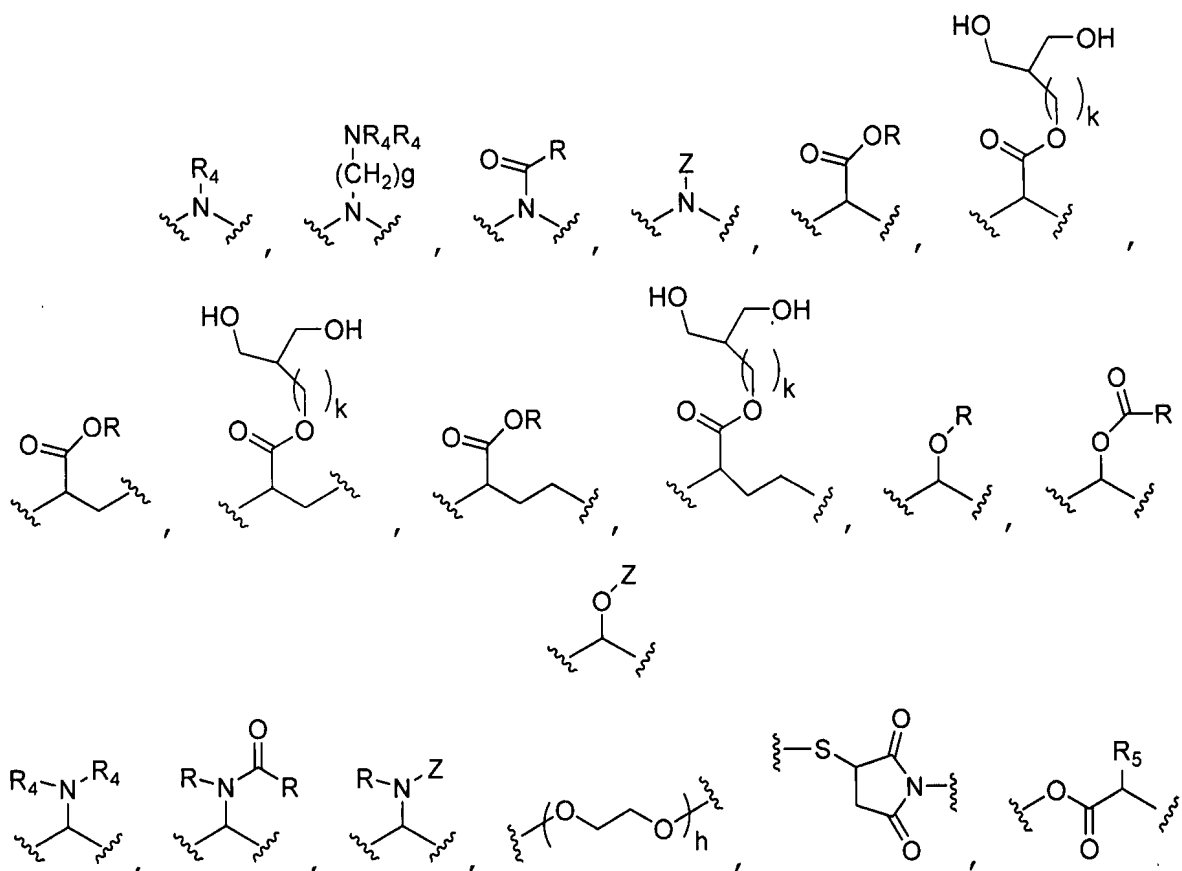
en donde

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

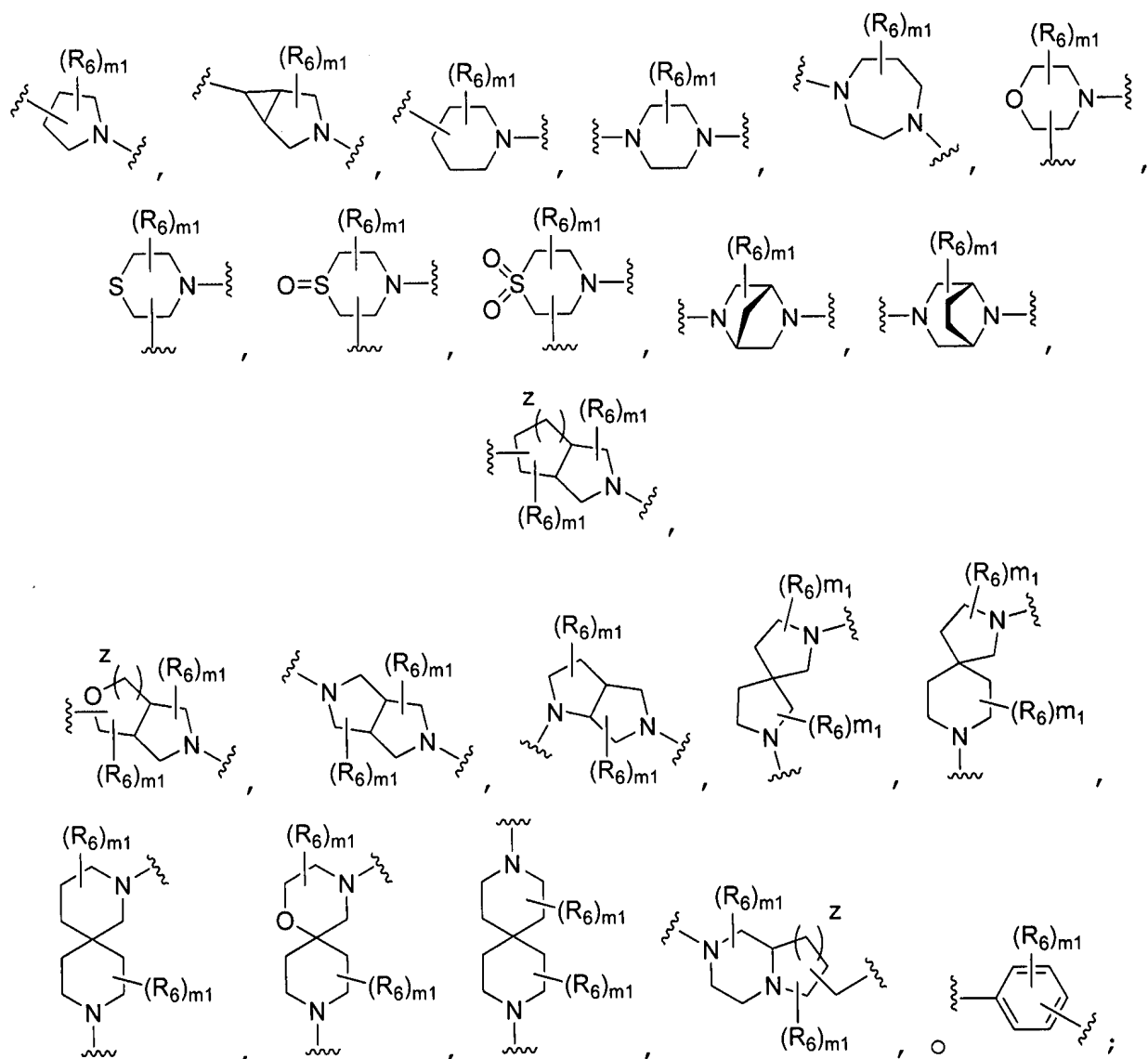
cada a, b, c y d es, de modo independiente, -H, -D, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)OR o bencilo o dos de a, b, c y d se pueden tomar juntos, junto con el carbono individual al que están unidos, para formar un cicloalquilo o heterociclo;

cada n , o , p y q es, de modo independiente, 0, 1 ó 2;

cada L es, de modo independiente, cero, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆)-, -(cicloalquilo C₃-C₆)-, un heterociclo, un heteroarilo,



000017



en donde la representación de L no está limitada direccionalmente de izquierda a derecha tal como se representa, más bien del lado izquierdo o el lado derecho de L se puede unir con el lado W_1 del compuesto de la **fórmula IC**;

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

cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

cada m es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m es más de 1, entonces L pueden ser iguales o diferentes;

cada m_1 es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

000018

z es 1, 2 ó 3;

cada R_4 es, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, en donde una unidad de metileno del alquilo C_1-C_6 se puede sustituir opcionalmente con O o NR y en NR_4R_4 , ambos R_4 , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico tales como una pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

cada R_3 es, de modo independiente, H, -alquilo C_1-C_6 o $-C(CH_2OH)_2$;

cada R_5 es, de modo independiente, e, H o alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido con OH, NH_2 , CO_2R , $CONH_2$, fenilo, C_6H_4OH , imidazol o arginina;

cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

cada R es, de modo independiente, -H o alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH o halógeno.

En compuestos de la **fórmula I, IA, IB, IC y II**, uno o varios de H se pueden sustituir con un deuterio. También se entiende que, en los compuestos de la **fórmula I, IA, IB, IC y II**, un sustituyente de metilo se puede sustituir con un alquilo C_1-C_6 .

También se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos un derivado de fumarato de ácido graso.

También se describen en la presente métodos de tratamiento de una enfermedad susceptible de tratamiento con un derivado de fumarato de ácido graso en un paciente que lo necesita por administración al paciente de una cantidad efectiva de un derivado de fumarato de ácido graso.

También se describen en la presente métodos de tratamiento de trastornos metabólicos o enfermedad autoinmune o enfermedades neurodegenerativas por administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un derivado de fumarato de ácido graso.

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

000013

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

La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de un derivado de fumarato de ácido graso y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son de utilidad para tratar o prevenir un trastorno metabólico, enfermedades neurodegenerativas y cáncer. La invención incluye un derivado de fumarato de ácido graso cuando se proporciona como un profármaco, un hidrato, una sal farmacéuticamente aceptables, tales como una sal, enantiómero, estereoisómero farmacéuticamente aceptables o sus mezclas.

Los detalles de la invención se establecen en la siguiente descripción acompañante. A pesar de que se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente en la práctica o los ensayos de la presente invención, se describen ahora métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán obvios de la descripción y las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, las formas singulares también incluyen el plural, a menos que el contexto claramente dictamine otra cosa. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por los expertos en el arte al que pertenece esta invención. Todas las patentes y publicaciones mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente por referencia en su totalidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

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

Figura 2 es una representación gráfica del nivel sérico de TNF- α de ratones machos suizos Webster dosificados con el compuesto **I-1** o dexametasona 90 minutos antes de la estimulación con LPS.

000020

Figura 3 es una representación gráfica de la expresión génica objeto de Hmox1 en macrófagos RAW264.7 que se trataron con el compuesto **I-1**.

Figura 4 es una representación gráfica de la expresión génica objeto de IL-1 β y Hmox1 en macrófagos RAW264.7 que se trataron ya sea con control o con dos concentraciones diferentes del compuesto **I-105** (50 μ M y 100 μ M).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los trastornos metabólicos son una amplia variedad de trastornos médicos que interfieren con el metabolismo de un sujeto. El metabolismo es el proceso que usa el cuerpo de un sujeto para transformar comida en energía. El metabolismo en un sujeto con un trastorno metabólico se disrumpe de algún modo. Las enfermedades autoinmunes surgen de una respuesta inmune hiperactiva del cuerpo contra tejidos normalmente presentes en el cuerpo. Las enfermedades neurodegenerativas resultan del deterioro de neuronas o sus cubiertas mielínicas, que eventualmente llevarían a una variedad de disfunciones relacionadas con el SNC. Los derivados de fumarato de ácido graso poseen la capacidad de tratar o prevenir los trastornos metabólicos, enfermedades autoinmunes o enfermedades neurodegenerativas. Además, los derivados de fumarato de ácido graso también se pueden usar para tratar una variedad de cánceres tales como carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple, seminoma y cáncer de vejiga, sangre, huesos, cerebro, mama, sistema nervioso central, colon, endometrio, esófago, tracto genitourinario, cabeza, laringe, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata, testículo, bazo, intestino delgado, intestino grueso o estómago.

Se diseñaron los derivados de fumarato de ácido graso para combinar ácido fumárico y sus análogos de éster y ácidos grasos en un conjugado molecular individual. La actividad de los derivados de fumarato de ácido graso es sustancialmente mayor que la suma de los componentes que sugieren que la actividad inducida por los derivados de fumarato de ácido graso es sinérgica.

000021

DEFINICIONES

Se usan las siguientes definiciones en conexión con los derivados de fumarato de ácido graso:

La expresión "derivados de fumarato de ácido graso" incluye cada uno y todos los posibles isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos y profármacos de los derivados de fumarato de ácido graso descritos en la presente.

Los artículos "un" y "una" se usan en esta descripción para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" implica un elemento o más de un elemento.

La expresión "y/o" se usa en esta descripción para implicar "y" u "o", a menos que se indique otra cosa.

A menos que se defina específicamente de otra forma, el término "arilo" se refiere a grupos hidrocarbonados aromáticos cíclicos que tienen 1 a 2 anillos aromáticos, incluyendo grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contiene dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo se pueden unir en un punto único (por ejemplo, bifenilo) o fusionar (por ejemplo, naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes, por ejemplo, 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes en sí pueden estar opcionalmente sustituidos.

"Alquilo C_1-C_3 " se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-3 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C_1-C_3 incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo e isopropilo.

"Alquilo C_1-C_4 " se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C_1-C_4 incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo.

"Alquilo C_1-C_5 " se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-5 átomos de carbono.

000022

Los ejemplos de un grupo alquilo C_1-C_5 incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y ter-butilo, isopentilo y neopentilo.

"Alquilo C_1-C_6 " se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C_1-C_6 incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, ter-butilo, isopentilo y neopentilo.

La expresión "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico que contiene 3-6 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se entiende que cualquiera de los hidrógenos sustituibles en un cicloalquilo se puede sustituir con grupos halógeno, alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, alcoxi y ciano.

La expresión "heterociclo" tal como se usa en la presente se refiere a un hidrocarburo monocíclico o bicíclico que contiene 3-12 átomos de carbono, en donde al menos uno de los átomos de carbono está sustituido con un O, N o S. Los ejemplos de un heterociclo incluyen, pero sin limitación, aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, tetrahidropirano, tiano, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, dioxolano, ditiolano, piperazina, oxazina, ditiano, dioxano, diazabiccicloheptano y diazabicciclooctano.

La expresión "heteroarilo" tal como se usa en la presente se refiere a una estructura de anillo monocíclico o bicíclico que tiene 5 a 12 átomos de anillo, en donde uno o varios de los átomos de anillo es un heteroátomo, por ejemplo, N, O o S y en donde uno o varios anillos de la estructura de anillo bicíclico es aromático. Algunos ejemplos de heteroarilo son piridilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, tetrazolilo, benzofurilo, xantenos y dihidroindol. Se entiende que cualquiera de los hidrógenos sustituibles en un heteroarilo se puede sustituir con grupos halógeno, alquilo C_1-C_3 , hidroxilo, alcoxi y ciano.

000023

La expresión "cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales" tal como se usa en la presente implica una cadena lateral de cualquiera de los siguientes aminoácidos: Isoleucina, Alanina, Leucina, Asparagina, Lisina, Aspartato, Metionina, Cisteína, Fenilalanina, Glutamato, Treonina, Glutamina, Triptófano, Glicina, Valina, Prolina, Arginina, Serina, Histidina y Tirosina.

La expresión "ácido graso" tal como se usa en la presente implica un ácido graso omega-3, ácidos grasos que se metabolizan in vivo en ácidos grasos omega-3 y ácido lipoico. Los ejemplos no limitativos de ácidos grasos son ácido *all-cis*-7,10,13-hexadecatrienoico, ácido α -linolénico (ALA o ácido *all-cis*-9,12,15-octadecatrienoico), ácido estearidónico (STD o ácido *all-cis*-6,9,12,15-octadecatetraenoico), ácido eicosatrienoico (ETE o ácido *all-cis*-11,14,17-eicosatrienoico), ácido eicosatetraenoico (ETA o ácido *all-cis*-8,11,14,17-eicosatetraenoico), ácido eicosapentaenoico (EPA o ácido *all-cis*-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico), ácido docosapentaenoico (DPA, ácido clupanodónico o ácido *all-cis*-7,10,13,16,19-docosapentaenoico), ácido docosahexaenoico (DHA o ácido *all-cis*-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico), ácido tetracosapentaenoico (ácido *all-cis*-9,12,15,18,21-docosahexaenoico), ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico o ácido *all-cis*-6,9,12,15,18,21-tetracosenoico) y estereoisómeros de ácido lipoico.

Un "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, un humano, ratón, rata, conejo de Indias, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tales como un mono, chimpancé, mandril o rhesus.

La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprende una cantidad efectiva de un derivado de fumarato de ácido graso y un portador farmacéuticamente aceptable. La invención incluye un derivado de fumarato de ácido graso cuando se proporciona como un profármaco, hidrato, sal farmacéuticamente aceptables, tales como una sal, enantiómeros, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables o sus mezclas.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" representativas incluyen, por ejemplo, sales solubles en agua y sales insolubles

000024

en agua, tales como sales de acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbeno-2,2-disulfonato), bencensulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariato, dihidrhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meten-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluensulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

La expresión "trastorno metabólico", tal como se usa en la presente, se refiere a trastornos, enfermedades y síndromes que implican dislipidemia y los términos trastorno metabólico, enfermedad metabólica y síndrome metabólico se usan de modo intercambiable en la presente.

Una "cantidad efectiva" cuando se usa en conexión con un derivado de fumarato de ácido graso es una cantidad efectiva para tratar o prevenir un trastorno metabólico.

La expresión "portador" tal como se usa en esta descripción comprende portadores, excipientes y diluyentes y significa un material, composición o vehículo, tales como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material encapsulante, implicados en portar o transportar un agente farmacéutico de un órgano o parte del organismo a otro órgano o parte del organismo.

La expresión "tratamiento" con respecto a un sujeto se refiere a mejorar al menos un síntoma del trastorno del sujeto. El tratamiento se puede curar, mejorar o al menos mejorar parcialmente el trastorno.

000025

La expresión "trastorno" se usa en esta descripción para implicar y usar de modo indistinto los términos enfermedad, condición o patología, a menos que se indique otra cosa.

La expresión "administrar", "administrando" o "administración" tal como se usa en esta descripción se refiere a administrar directamente un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una composición a un sujeto o administración un derivado profarmacológico o análogo del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

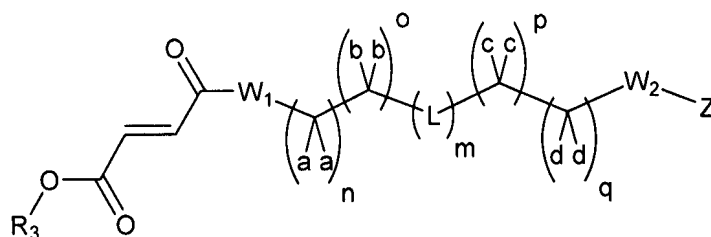
La expresión "profármaco", tal como se usa en esta descripción, implica un compuesto que es convertible in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) en un derivado de fumarato de ácido graso.

Se usan las siguientes abreviaturas en la presente y tienen las definiciones indicadas: BSA es una albúmina de suero bovino, DCC es diciclohexilcarbodiimida, CDI es 1,1'-carbonildiimidazol, DMEM es medio Eagle modificado con Dulbecco, EDC es clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida, EtOAc es acetato de etilo, HATU es hexafluorofosfato de 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y metanaminio, TA es temperatura ambiente, TFA es ácido trifluoroacético y h es hora.

COMPUESTOS

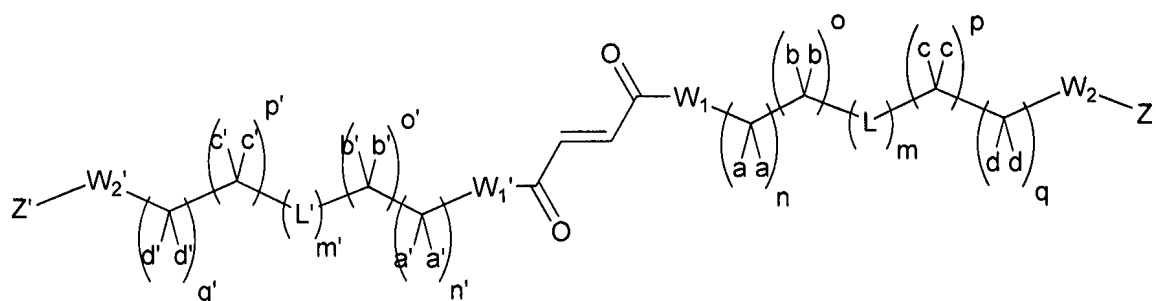
La presente invención proporciona derivados de fumarato de ácido graso de acuerdo con la **fórmula I**, **IA**, **IB**, **IC** y **II**, tal como se establece más abajo.

Se describen en la presente los compuestos de la **fórmula I** y la **fórmula II**:



I

000026



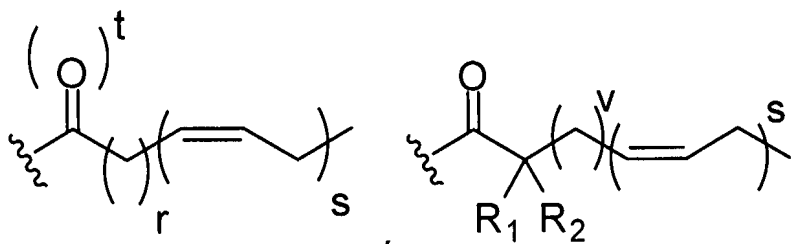
II

y sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

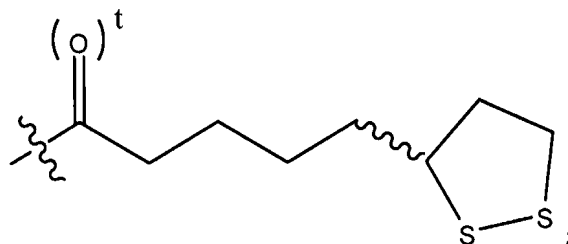
en donde

W_1 , W_2 , a , b , c , d , m , m_1 , n , o , p , q , L , Z , r , s , t , v , R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , W_1' , W_2' , a' , c' , b' , d' , n' , o' , p' , q' , m_1' , L' y Z' es como se definió con anterioridad para la **fórmula I** y la **fórmula II**,

siempre que haya al menos un

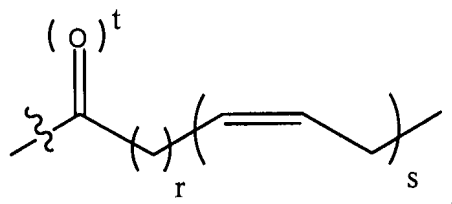


o



en el compuesto.

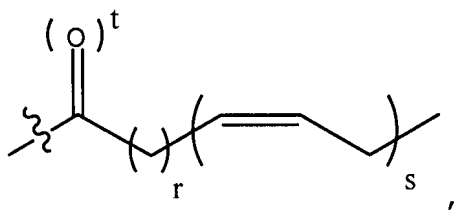
En algunas formas de realización, un Z es



y r es 2.

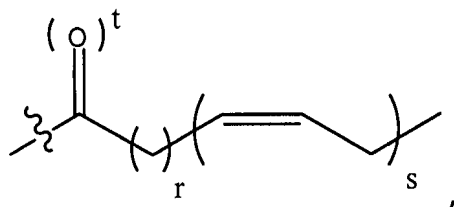
En algunas formas de realización, un Z es

000027



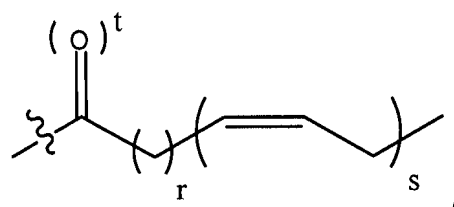
y r es 3.

En algunas formas de realización, un Z es



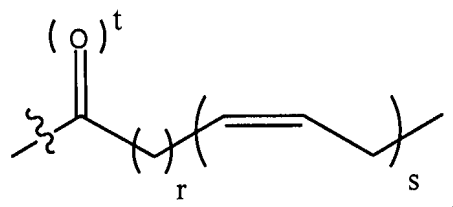
y r es 7.

En otras formas de realización, un Z es



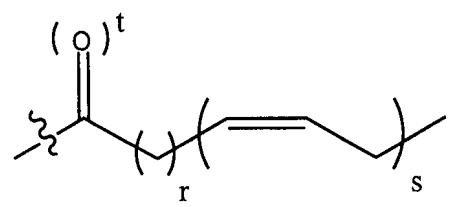
y s es 3.

En algunas formas de realización, un Z es



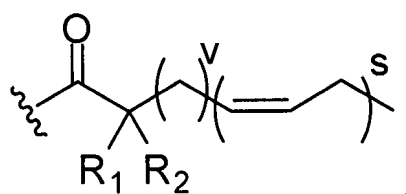
y s es 5.

En algunas formas de realización, un Z es



y s es 6.

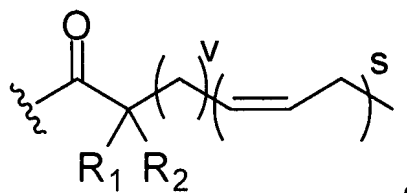
En algunas formas de realización, un Z es



y v es 1.

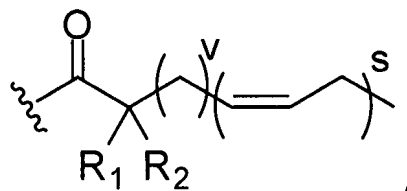
En otras formas de realización, un Z es

000028



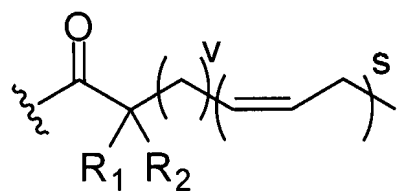
y v es 2.

En algunas formas de realización, un Z es



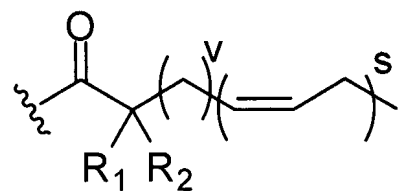
y v es 6.

En algunas formas de realización, un Z es



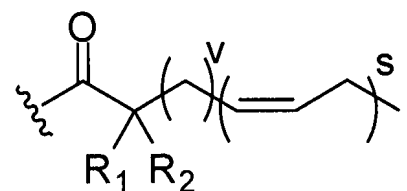
y s es 3.

En algunas formas de realización, un Z es



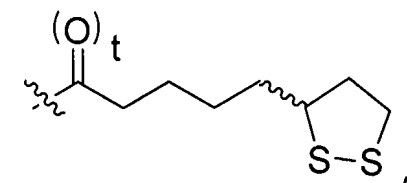
y s es 5.

En otras formas de realización, un Z es



y s es 6.

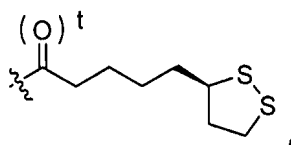
En otras formas de realización, Z es



y t es 1.

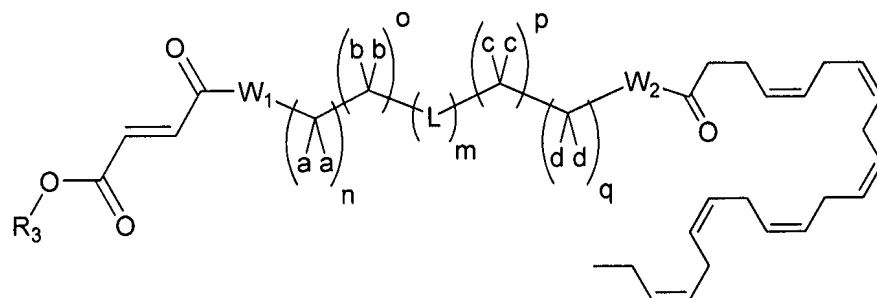
En algunas formas de realización, Z es

000029



y t es 1.

En otro aspecto, se describen los compuestos de la **fórmula IA**:



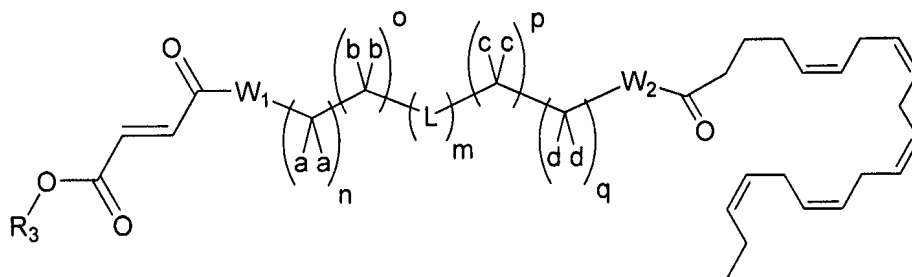
IA

y sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

W_1 , W_2 , a , b , c , d , m , ml , n , o , p , q , L , R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 son como se definieron con anterioridad para la **fórmula IA**.

En otro aspecto, se describen los compuestos de la **fórmula IB**:



IB

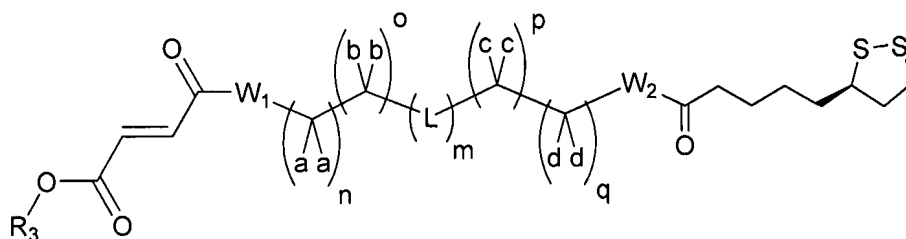
y sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

W_1 , W_2 , a , b , c , d , m , ml , n , o , p , q , L , R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 son como se definieron con anterioridad para la **fórmula IB**.

En otro aspecto, se describen los compuestos de la **fórmula IC**:

000030

**IC**

y sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

W_1 , W_2 , a, b, c, d, m, n, o, p, q, L, R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se definieron con anterioridad para la fórmula **IC**.

Las siguientes formas de realización son ilustrativas de los compuestos de la fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC** y **II**.

En algunas formas de realización, R_3 es CH_3 .

En algunas formas de realización, R_3 es $-CH_2CH_3$.

En algunas formas de realización, R_3 es H.

En algunas formas de realización, W_1 es NH.

En algunas formas de realización, W_2 es NH.

En algunas formas de realización, W_1 es O.

En algunas formas de realización, W_2 es O.

En algunas formas de realización, W_1 es cero.

En algunas formas de realización, W_2 es cero.

En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH.

En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno cero.

En algunas formas de realización, W_1 es O y W_2 son NH.

En algunas formas de realización, W_1 y W_2 es NR y R son CH_3 .

En algunas formas de realización, m es 0.

En otras formas de realización, m es 1.

En otras formas de realización, m es 2.

En algunas formas de realización, L es -S- o -S-S-.

En algunas formas de realización, L es -O-.

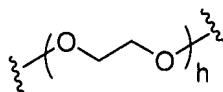
En algunas formas de realización, L es $-C(O)-$.

En algunas formas de realización, L es heteroarilo.

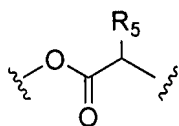
En algunas formas de realización, L es heterociclo.

En algunas formas de realización, L es

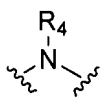
000031



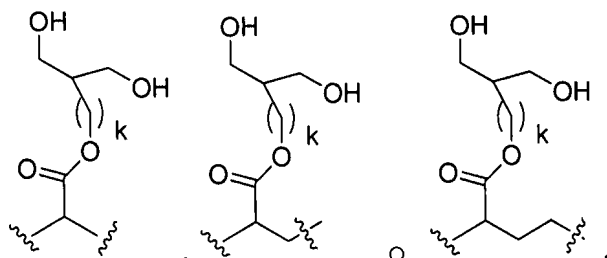
En algunas formas de realización, L es



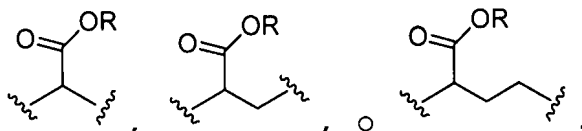
En algunas formas de realización, L es



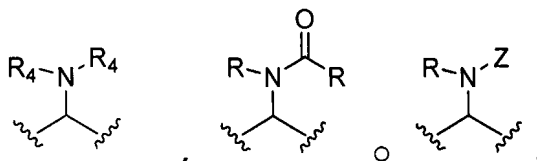
En algunas formas de realización, L es



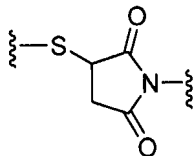
En algunas formas de realización, L es



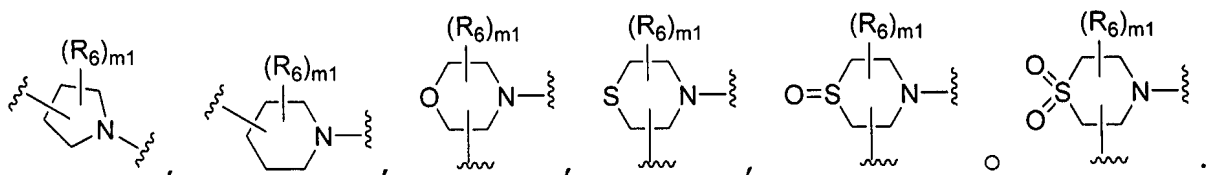
En algunas formas de realización, L es



En algunas formas de realización, L es

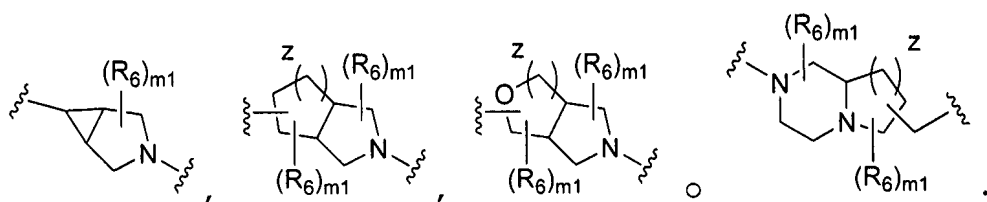


En algunas formas de realización, L es

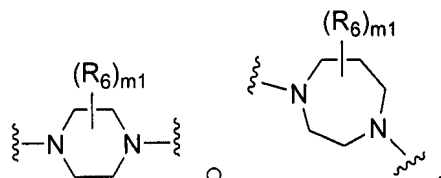


En algunas formas de realización, L es

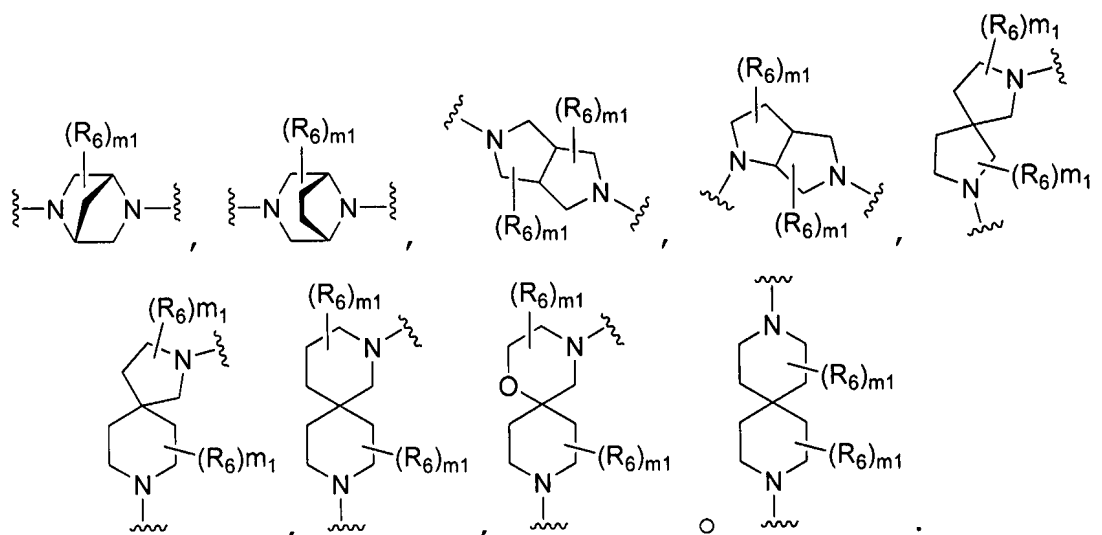
000032



En algunas formas de realización, L es



En algunas formas de realización, L es



En otras formas de realización, uno de n, o, p y q es 1.

En algunas formas de realización, dos de n, o, p y q son cada uno 1.

En otras formas de realización, tres de n, o, p y q son cada uno 1.

En algunas formas de realización n, o, p y q son cada uno 1.

En algunas formas de realización, dos de n, o, p y q son cada uno 1 y los otros dos son cada uno 0.

En algunas formas de realización, r es 2 y s son 6.

En algunas formas de realización, r es 3 y s son 5.

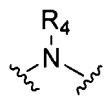
En algunas formas de realización, t es 1.

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

En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1 y L es 0.

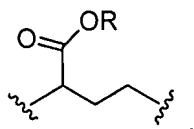
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1 y L es

000033

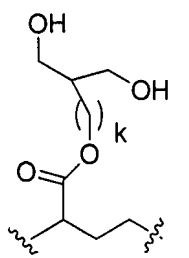


En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n , o , p y q son cada uno 1 y L es -S-S-.

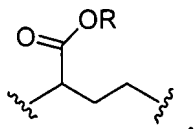
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n y o son cada uno 0, p y q son cada uno 1 y L es



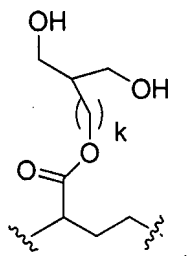
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, k es 0, n y o son cada uno 0, p y q son cada uno 1 y L es



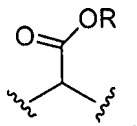
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n y o son cada uno 1, p y q son cada uno 0 y L es



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

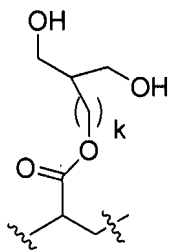


En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n , o y p son cada uno 0 y q es 1 y L es

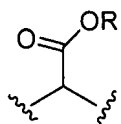


En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, k es 1, n , o y p son cada uno 0 y q es 1 y L es

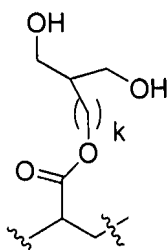
000034



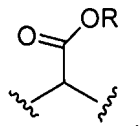
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n es 1 y o , p y q son cada uno 0 y L es



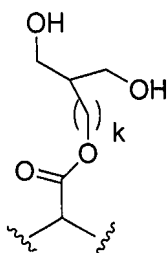
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, k es 1, o , p y q son cada uno 0 y L es



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



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



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

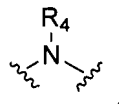
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 0, n , o , p y q son cada uno 1.

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

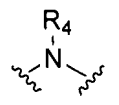
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 0, n y o son cada uno 1, p y q son cada uno 0 y cada b es CH_3 .

000035

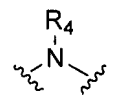
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1, R_4 es H y L es



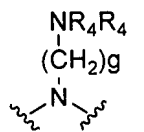
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, p y q son cada uno 1 y o es 2, R_4 es H y L es



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

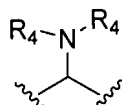


En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1 y L es

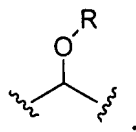


En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n y p son cada uno 1 y o y q son cada uno 0 y L es $-C(O)-$.

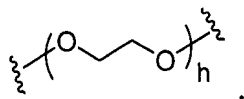
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n y p son cada uno 1 y o y q son cada uno 0 y L es



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



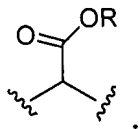
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1, h es 1 y L es



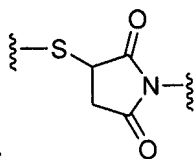
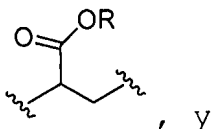
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1 y L es $-S-$.

000036

En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 1, n, o, p son cada uno 0, q es 1, un d es $-CH_3$ y L es



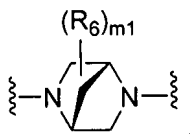
En algunas formas de realización, W_1 y W_2 son cada uno NH, m es 2, n, o, p y q son cada uno 0, un L es



un L es

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

En algunas formas de realización, m es 1, n, o, p y q son cada uno 0, W_1 y W_2 son cada uno cero y L es

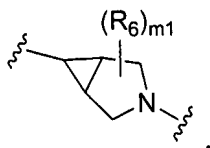


En algunas formas de realización, m es 1, n y p son cada uno 1, o y q son cada uno 0, W_1 y W_2 son cada uno NH y L es cicloalquilo C_3-C_6 .

En algunas formas de realización, m es 1, n es 1, o, p y q son cada uno 0, W_1 y W_2 son cada uno NH y L es cicloalquilo C_3-C_6 .

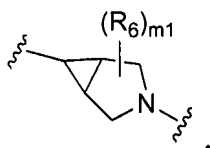
En algunas formas de realización, m es 1, n, o, p, son cada uno 0, q es 1, W_1 y W_2 son cada uno NH y L es cicloalquilo C_3-C_6 .

En algunas formas de realización, m es 1, n, o, p y q son cada uno 0, W_1 es NH, W_2 es cero y L es

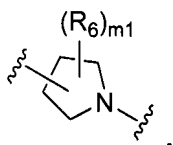


En algunas formas de realización, m es 1, n, o, p y q son cada uno 0, W_1 es cero, W_2 es NH y L es

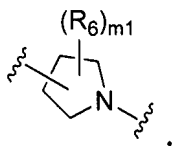
000037



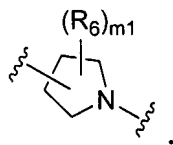
En algunas formas de realización, m es 1, n , o , p y q son cada uno 0, W_1 es NH, W_2 es cero y L es



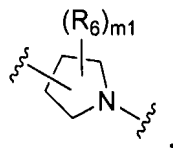
En algunas formas de realización, m es 1, n , o , p y q son cada uno 0, W_1 es cero, W_2 es NH y L es



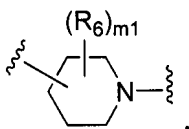
En algunas formas de realización, m es 1, n es 1, o , p y q son cada uno 0, W_1 es NH, W_2 es cero y L es



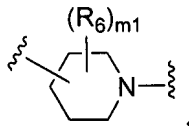
En algunas formas de realización, m es 1, n , o , p , son cada uno 0, q es 1, W_1 es cero, W_2 es NH y L es



En algunas formas de realización, m es 1, n , o , p y q son cada uno 0, W_1 es NH, W_2 es cero y L es

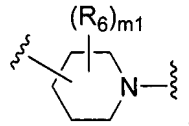


En algunas formas de realización, m es 1, n , o , p y q son cada uno 0, W_1 es cero, W_2 es NH y L es

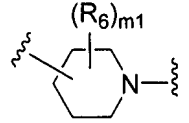


En algunas formas de realización, m es 1, n es 1, o , p y q son cada uno 0, W_1 es NH, W_2 es cero y L es

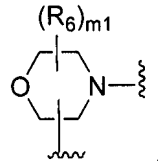
000038



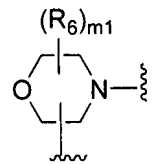
En algunas formas de realización, m es 1, n, o, p, son cada uno 0, q es 1, W₁ es cero, W₂ es NH y L es



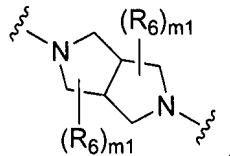
En algunas formas de realización, m es 1, n es 1, o, p y q son cada uno 0, W₁ es NH, W₂ es cero y L es



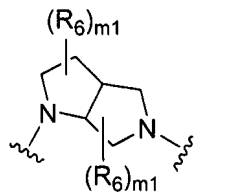
En algunas formas de realización, m es 1, n, o, p, son cada uno 0, q es 1, W₁ es cero, W₂ es NH y L es



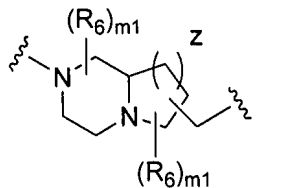
En algunas formas de realización, m es 1, n, o, p, q son cada uno 0, W₁ y W₂ es cero y L es



En algunas formas de realización, m es 1, n, o, p, q son cada uno 0, W₁ y W₂ es cero y L es

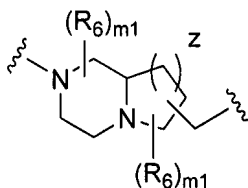


En algunas formas de realización, m es 1, n, o, p, q son cada uno 0, W₁ es NH, W₂ es cero y L es

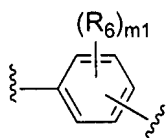


000039

En algunas formas de realización, m es 1, n, o, p, q son cada uno 0, W₁ es cero, W₂ es NH y L es



En algunas formas de realización, m es 1, n, o, p, son cada uno 0, q es 1, W₁ y W₂ son cada uno NH, es cero, L es

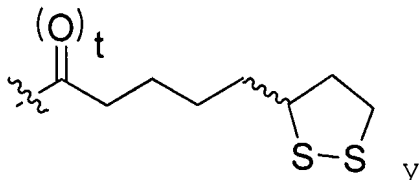


En algunas formas de realización, m es 1, n, o, p, son cada uno 0, q es 1, W₁ y W₂ son cada uno NH, es cero y L es un heteroarilo.

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

En algunas de las formas de realización anteriores, r es 3, s es 5 y t es 1.

En algunas de las formas de realización anteriores, Z es



t es 1.

En los compuestos de la **fórmula I**, **IA**, **IB**, **IC** y **II**, uno o varios de H se pueden sustituir con un deuterio.

En otras formas de realización ilustrativas, los compuestos de la **fórmula I**, **IA**, **IB**, **IC** y **II** son como se establece a continuación:

4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-1**);
 4-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-2**);
 4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-3**);

000040

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

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

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

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

6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-8)**;

2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-metilo **(I-9)**;

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

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

4-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-12)**;

ácido 3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)propanoico **(I-13)**;

4-(1-(1,3-dihidroxiopropan-2-iloxi)-3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-1-oxopropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-14)**;

4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-metoxi-3-oxopropilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-15)**;

ácido 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)propanoico **(I-16)**;

4-(3-(1,3-dihidroxiopropan-2-iloxi)-2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-oxopropilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-17)**;

000041

ácido 2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-4-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)butanoico (**I-18**);

4-(3-((1,3-dihidroxipropan-2-iloxi)carbonil)-5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidopentilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-19**);

4-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidopropilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-20**);

4-(4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidobutilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-21**);

4-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-metilpropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-22**);

4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-metilpropilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-23**);

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

4-(3-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)propilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-25**);

4-(2-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidopropilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-26**);

4-(2-((3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidopropil)(etil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-27**);

4-(2-(N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidopropil)acetamido)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-28**);

4-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(2-morfolinoetil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-29**);

4-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(3-(piperazin-1-il)propil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-30**);

4-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-oxopropilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-31**);

000042

4-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-morfolinopropilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-32)**;

4-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-(piperazin-1-il)propilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-33)**;

4-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-hidroxipentilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-34)**;

4-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-morfolinopentilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-35)**;

4-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-36)**;

4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetiltio)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-37)**;

4-(3-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoacetoxi)-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-38)**;

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

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

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

4-((1S,4S)-5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptan-2-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-42)**;

4-((2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidometil)ciclopropil)metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-43)**;

4-((4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidociclohexil)metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-44)**;

000043

4-(4-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidometil)ciclohexilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-45)**;

4-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-6-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-46)**;

4-(6-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-3-aza-biciclo[3,1,0]hexan-3-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-47)**;

4-((S)-1-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil)pirrolidin-3-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-48)**;

4-((S)-3-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)pirrolidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-49)**;

4-((1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilpirrolidin-2-il)metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-50)**;

4-(2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidometil)pirrolidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-51)**;

4-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilpiperidin-4-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-52)**;

4-(4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidopiperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-53)**;

4-((1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilpiperidin-4-il)metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-54)**;

4-(4-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidometil)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-55)**;

4-((1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilpiperidin-2-il)metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-56)**;

000044

4-(2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-57)**;

4-((4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilmorfolin-3-il)metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-58)**;

4-(3-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)morfolino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-59)**;

4-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-60)**;

4-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil-hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-61)**;

4-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoiloctahidropirrolo[1,2-a]pirazin-7-il)metilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-62)**;

4-(7-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-63)**;

4-(4-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)fenilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-64)**;

4-(6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)piridin-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo **(I-65)**;

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

4-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo **(I-67)**;

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

ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico **(I-69)**;

000045

ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico **(I-70)**;

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

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

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

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

4-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo **(I-75)**;

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

ácido (S)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoico **(I-77)**;

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

4-(2-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo **(I-79)**;

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

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

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

. 000046

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

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

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

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

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

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

ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico **(I-89)**;

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

2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-91)**;

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

ácido (S)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)pentanoico **(I-93)**;

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

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

000047

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

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

6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-98)**;

2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-99)**;

2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-100)**;

6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-101)**;

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

fumarato de 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilmetilo **(I-103)**;

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

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

ácido 6-(5-((R)-1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico **(I-106)**;

ácido 2-(5-((R)-1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico **(I-107)**;

4-(2-(2-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)etilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (R,E)-metilo **(I-108)**;

4-(2-((2-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)etil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (R,E)-metilo **(I-109)**;

000048

N¹, N⁴-bis(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)fumaramida **(II-1)**; y
 N¹-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-N⁴-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)fumaramida **(II-2)**.

Métodos para utilizar derivados de fumarato de ácido graso

En la presente invención también se provee un método para inhibir, prevenir, o tratar una inflamación o una enfermedad inflamatoria en un sujeto. La inflamación puede estar asociada con una enfermedad inflamatoria, o con una enfermedad en la que la inflamación contribuye a la enfermedad. Las enfermedades inflamatorias pueden surgir cuando existe una inflamación del tejido corporal. Estos incluyen respuestas inflamatorias locales y la inflamación sistémica. Los ejemplos de tales enfermedades incluyen, sin limitación; rechazo de trasplantes de órganos; lesiones por reoxigenación resultante de trasplantes de órganos (véase Grupp et al., J. Mol. Cell Cardiol. 31: 297-303 (1999)) lo que incluye, sin limitación, el transplante de los siguientes órganos: corazón, pulmones, hígado y riñones; enfermedades inflamatorias crónicas de las articulaciones, lo que incluye la artritis, la artritis reumatoide, osteoartritis y enfermedades de los huesos asociados con una mayor resorción ósea, las enfermedades inflamatorias intestinales como la ileítis, colitis ulcerosa, el síndrome de Barrett, y la enfermedad de Crohn; las enfermedades inflamatorias de los pulmones como el asma, el síndrome de distrés respiratorio del adulto, la enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, y la fibrosis quística, las enfermedades inflamatorias de los ojos, distrofia corneal, el tracoma, la oncocercosis, la uveítis, oftalmitis simpática y endoftalmitis, las enfermedades inflamatorias crónicas de las encías, lo que incluye la gingivitis y la periodontitis, la enfermedad renal crónica (ERC); la nefropatía por IgA, las enfermedades inflamatorias de los riñones, lo que incluye las complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis, las enfermedades inflamatorias de la piel que incluyen la esclerodermatitis, la psoriasis y el eczema, las enfermedades

000049

inflamatorias del sistema nervioso central que incluyen las enfermedades crónicas, desmielinizantes del sistema nervioso, la esclerosis múltiple, la neurodegeneración relacionada con el SIDA y la enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomiелitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y la encefalitis viral o autoinmune. Las enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo II, la prevención de la diabetes de tipo I; dislipedemia; hipertrigliceridemia; complicaciones de la diabetes, los que incluyen sin limitación: glaucoma, retinopatía, edema macular, la nefropatía tales como la microalbuminuria y la nefropatía diabética progresiva, polineuropatía, neuropatía diabética, enfermedad arterial coronaria aterosclerótica, la enfermedad arterial periférica, coma hiperglicémico hiperosmolar no cetósico, mononeuropatías, neuropatía autonómica, problemas en las articulaciones, y complicación en la piel o en las membranas mucosas, tales como una infección, un lugar de la espinilla, una infección por Candida o necrobiosis lipóidica diabética, vasculitis inmuno compleja, lupus eritematoso sistémico, enfermedades inflamatorias del corazón tales como la cardiomiopatía, la hipercolesterolemia cardiopatía isquémica y la aterosclerosis, así como otras enfermedades que pueden tener importantes componentes inflamatorios, que incluyen la preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, trauma de cerebro y de la médula espinal, y el cáncer. La enfermedad inflamatoria puede ser también una inflamación sistémica del cuerpo, ejemplificada por el shock gram positivo o gram negativo, shock hemorrágico o anafiláctico, o el shock inducido por la quimioterapia del cáncer en respuesta a las citoquinas proinflamatorias, por ejemplo, un shock asociado con citoquinas proinflamatorias. Un shock de este tipo puede ser inducido, por ejemplo, por un agente quimioterapéutico que se administra como un tratamiento para el cáncer. Otros trastornos incluyen la depresión, la obesidad, las enfermedades alérgicas, accidentes cardiovasculares agudos, arritmias, prevención de muerte súbita, enfermedades que deterioran los músculos tales como la distrofia muscular de Duchenne, miopatías inflamatorias, tales como

000050

dermatomiositis, miositis por cuerpos de inclusión, la polimiositis, y la caquexia del cáncer. También las inflamaciones resultantes de la cirugía y trauma pueden ser tratadas con un derivado fumarato de ácido graso.

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

En algunas formas de realización, al sujeto se le administra una cantidad efectiva de un derivado fumarato de ácido graso.

Las cantidades efectivas de dosificación de la presente invención, cuando se las utiliza para los efectos indicados, presentan un intervalo de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 5.000 mg del derivado fumarato de ácido graso por día. Las composiciones para uso *in vivo* o *in vitro* pueden contener aproximadamente 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1.000, 1.250, 2.500, 3.500 ó 5.000 mg del derivado fumarato de ácido graso. En una forma de realización, las composiciones están en forma de un comprimido que puede presentar una acanaladura para su división en dos partes. Los niveles efectivos del derivado fumarato de ácido graso en el plasma pueden variar desde aproximadamente 0,002 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día. Las dosificaciones apropiadas de los derivados de fumarato de ácido graso puede determinarse como se establece en Goodman, LS; Gilman, A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 5th ed.; MacMillan: New York, 1975, pp. 201-226.

La invención también incluye composiciones farmacéuticas útiles para tratar o prevenir un trastorno metabólico, o para inhibir un trastorno metabólico, o más de una de estas actividades. Las composiciones pueden ser adecuadas para uso interno y comprender una cantidad efectiva de un derivado fumarato de ácido graso y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los derivados de fumarato de ácido graso son

000051

especialmente útiles por cuanto presentan una toxicidad periférica muy baja o ninguna toxicidad periférica.

La administración de los derivados de fumarato de ácido graso puede lograrse a través de cualquier modo para la administración de agentes terapéuticos. Estos modos incluyen la administración sistémica o local, tales como los modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica.

En función de la vía de administración prevista, las composiciones pueden estar en forma de dosis sólida, semi-sólida o líquida, tal como, por ejemplo, los inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación prolongada, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones, o similares, a veces en dosis unitarias y compatibles con las prácticas farmacéuticas convencionales. Asimismo, también se las puede administrar en forma intravenosa (tanto en forma de bolo como en forma de infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, para lo cual se utilizan todas las formas bien conocidas por las personas con pericia en la especialidad.

Las composiciones farmacéuticas dadas a título de ejemplo abarcan los comprimidos y las capsulas de gelatina que comprenden un derivado fumarato de ácido graso y unidad vehículo farmacéuticamente aceptable, tales como: a) un diluyente, por ejemplo, agua purificada, aceites de triglicéridos, tales como aceite de maíz hidrogenado o aceite vegetal parcialmente hidrogenado, o mezclas de ellos, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de pescado, tales como la EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o sus mezclas, ácidos grasos omega-3 o sus derivados, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un agente lubricante, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y/o polietilenglicol; también para comprimidos; c) un aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa,

000052

carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como alginato de acacia, tragacanto o de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea, d) un agente desintegrante, por ejemplo, almidones, agar, metil celulosa, bentonita, goma de xantano, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; e) un agente absorbente, colorante, aromatizante y edulcorante; f) un agente emulsionante o agente dispersante, tal como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproílo 909, Labrafac, Labrafil, Peceol, Transcutol, MCM Capmul, Capmul PG-12, 355 Captex, Gelucire, vitamina E TGP's u otro agente emulsionante aceptable, y/o g) un agente que mejore la absorción del compuesto tal como ciclodextrina, hidroxipropil-ciclodextrina, PEG400, PEG200.

Los líquidos, especialmente las composiciones inyectables, pueden prepararse por ejemplo mediante disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el derivado fumarato de ácido graso se disuelve o se mezcla con un solvente farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar así una solución o suspensión inyectable isotónica. Las proteínas tales como albúmina, partículas de quilomicrones, o las proteínas de suero puede ser utilizada para solubilizar los derivados de fumarato de ácido graso.

Los derivados de fumarato de ácido graso también pueden ser formulados como un supositorio que se puede preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas; para lo cual se utilizan polialquilenglicoles tales como propilenglicol, como el portador.

Los derivados de fumarato de ácido graso también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas formas de realización, una película de componentes lipídicos se hidrata con una solución acuosa de fármaco de manera de formar una capa

000053

de lípidos que encapsula el fármaco, tal como se describe en la patente de los EE.UU. N.º 5.262.564.

Los derivados de fumarato de ácido graso también ser entregados mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que los derivados de fumarato de ácido graso están acoplados. Los derivados de fumarato de ácido graso también se puede acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármacos apuntables. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol-polihidroxipropilmetacrilamida, polihidroxietilaspanamida-fenol, o polietilenoxidepolilisia sustituida con residuos de palmitoílo. Además, los derivados de fumarato de ácido graso pueden ser acoplados a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, polihidroxí ácido butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles. En una forma de realización, los derivados de fumarato de ácido graso están unidos de manera no covalente a un polímero, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico, o un poliacrilato.

La administración por inyección parenteral se utiliza generalmente mediante inyecciones intravenosas e infusiones. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea en forma de soluciones líquidas o suspensiones o como formas sólidas adecuadas para ser disueltas en el líquido antes de la inyección.

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

El régimen de dosificación en el que se utiliza el derivado fumarato se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la gravedad de la condición a ser tratada, la vía

000054

de administración; la función renal o hepática del paciente, y el particular, el derivado fumarato de ácido graso empleado. Un médico o veterinario con la experiencia habitual en la tecnología puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva del fármaco requerido para prevenir, contrarrestar o detener la progresión de la enfermedad.

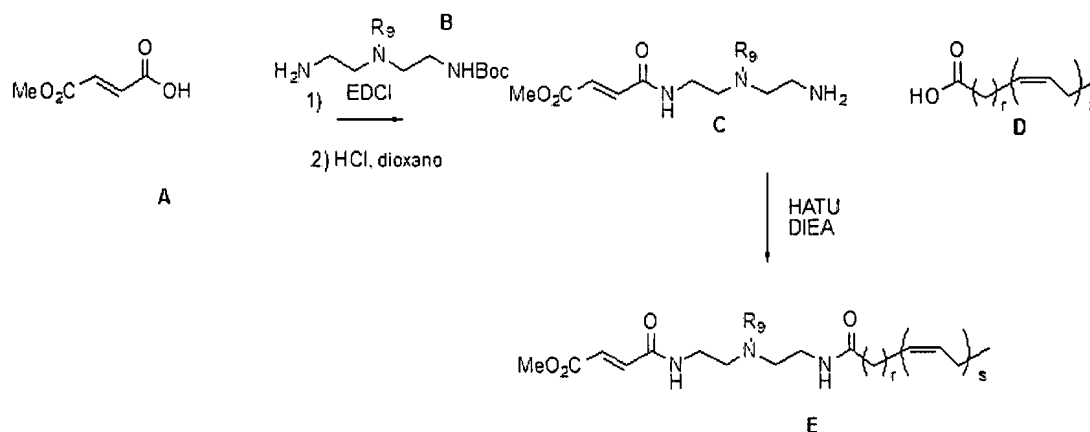
Los derivados de fumarato de ácido graso pueden ser administrados en una dosis diaria única, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los derivados de fumarato de ácido graso se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por vía transdérmica, utilizándose las formas de parches transdérmicos para la piel, bien conocidos por las personas con pericia en la especialidad. Para ser administrada en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosis puede ser continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación. Otras preparaciones tópicas ilustrativas incluyen cremas, ungüentos, lociones, aerosoles y geles, en donde la concentración del derivado fumarato de ácido graso varía entre aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15% en peso/peso o en volumen/volumen.

Métodos para preparar los derivados de fumarato de ácido graso

Los ejemplos de vías de síntesis de utilidad para preparar derivados de fumarato de ácido graso de la **fórmula I, IA, IB, IC y II** se establecen en los siguientes Ejemplos y se generalizan en los **Esquemas 1-11**.

000055

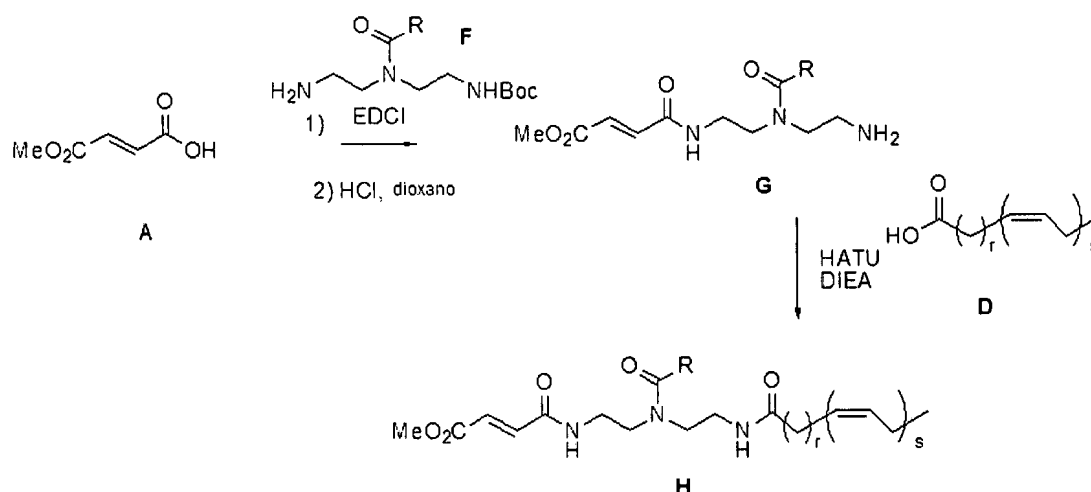
Esquema 1



La amina protegida con mono-BOC de la **fórmula B** se puede obtener de fuentes comerciales o se puede preparar de acuerdo con los procedimientos destacados en Krapcho et al, *Synthetic Communications* **1990**, *20*, p. 2559-2564. El compuesto **A** disponible en comercios se puede amidar con la amina **B** usando un reactivo de acoplamiento tales como DCC, CDI, EDC u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o catalizador, por ejemplo, DMAP, seguido de desprotección del grupo BOC con ácidos tales como TFA o HCl en un solvente tales como CH_2Cl_2 o dioxano para producir el compuesto acoplado **C**. La activación del compuesto **C** con un agente de acoplamiento como HATU en presencia de una amina como DIEA seguido de la adición de un ácido graso de la **fórmula D** da como resultado compuestos de la **fórmula E**. Los expertos reconocerán que el ácido lipoico se puede sustituir con ácido graso **D** en este y en posteriores esquemas.

000056

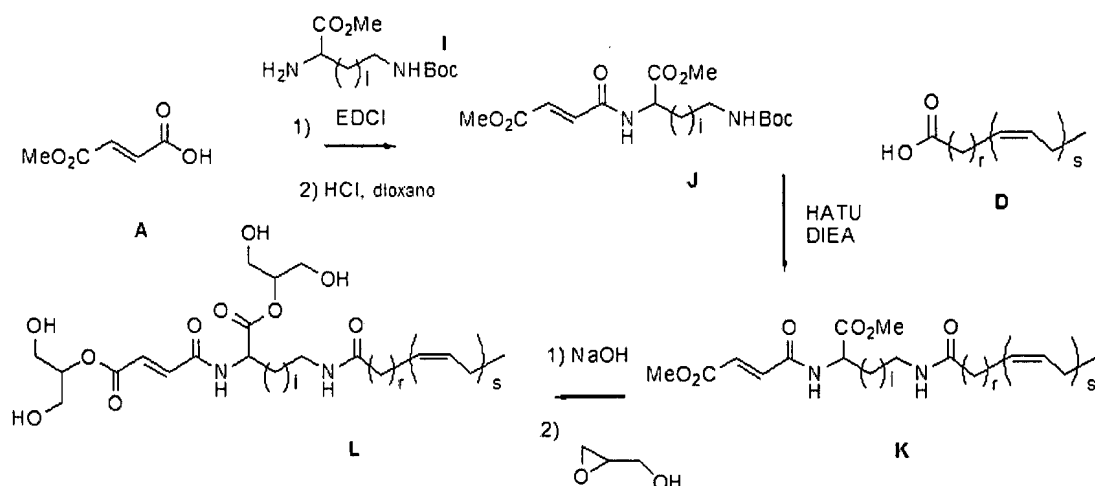
Esquema 2



La amina acilada de la **fórmula F** se puede preparar usando los procedimientos destacados en Andruszkiewicz et al, *Synthetic Communications*, **2008**, 38, p. 905-913. El compuesto **A** se puede amidar con la amina **F** usando un reactivo de acoplamiento tales como DCC, CDI, EDC u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o catalizador, por ejemplo, DMAP, seguido de desprotección del grupo BOC con ácidos tales como TFA o HCl en un solvente tales como CH₂Cl₂ o dioxano para producir el compuesto acoplado **G**. La activación de compuesto **G** con un agente de acoplamiento tales como HATU en presencia de una amina tales como DIEA seguido de la adición de un ácido graso de la **fórmula D** da como resultado compuestos de la **fórmula H**.

000057

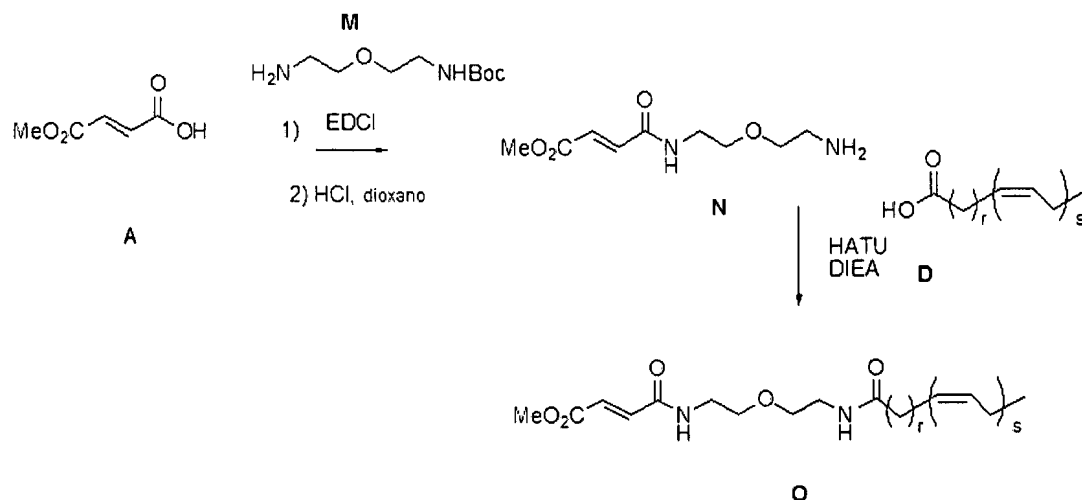
Esquema 3



El compuesto **A** se puede amidar con la amina correspondiente **I** (donde $y = 0, 1, 2$ ó 3) usando un reactivo de acoplamiento tales como DCC, CDI, EDC u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o catalizador, por ejemplo, DMAP, seguido de desprotección del grupo BOC con ácidos tales como TFA o HCl en un solvente tales como CH_2Cl_2 o dioxano para producir el compuesto acoplado **J**. La activación del compuesto **J** con un agente de acoplamiento tales como HATU en presencia de una amina tales como DIEA seguido de la adición de un ácido graso de la **fórmula D** da como resultado compuestos de la **fórmula K**. La hidrólisis del éster en condiciones básicas tales como NaOH o LiOH produce el correspondiente ácido que se puede acoplar con glicidilo para obtener los compuestos de la **fórmula L**.

000058

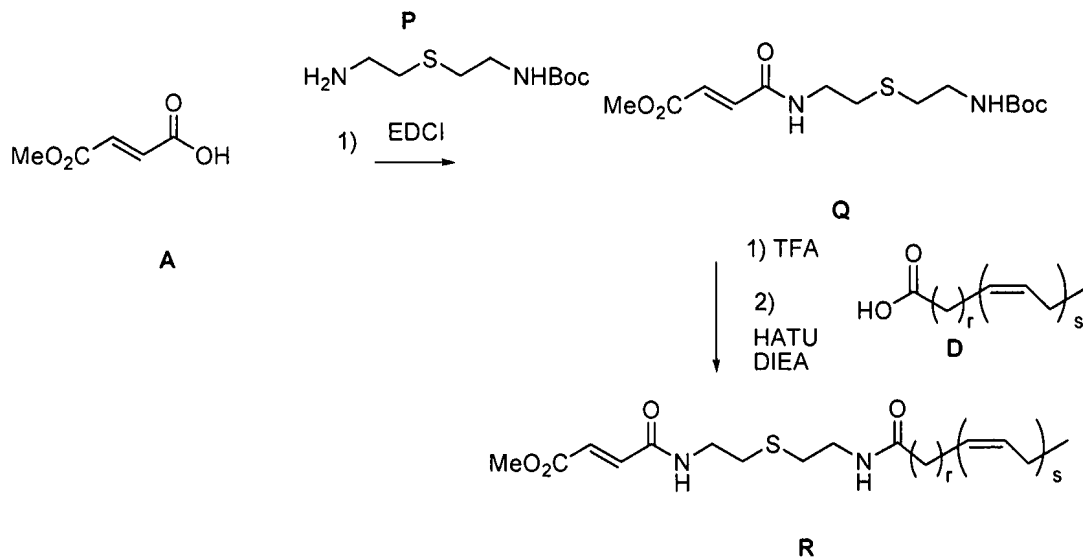
Esquema 4



La amina **M** se puede preparar de acuerdo con los procedimientos destacados en Dahan et al, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, p. 2289-2296. El compuesto **A** se puede acoplar con la amina **M** usando un reactivo de acoplamiento tales como DCC, CDI, EDC u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o catalizador, por ejemplo, DMAP, seguido de desprotección del grupo BOC con ácidos tales como TFA o HCl en un solvente tales como CH₂Cl₂ o dioxano para producir el compuesto acoplado **N**. La activación de compuesto **N** con un agente de acoplamiento tales como HATU en presencia de una amina tales como DIEA seguido de la adición de un ácido graso de la **fórmula D** da como resultado compuestos de la **fórmula O**.

000059

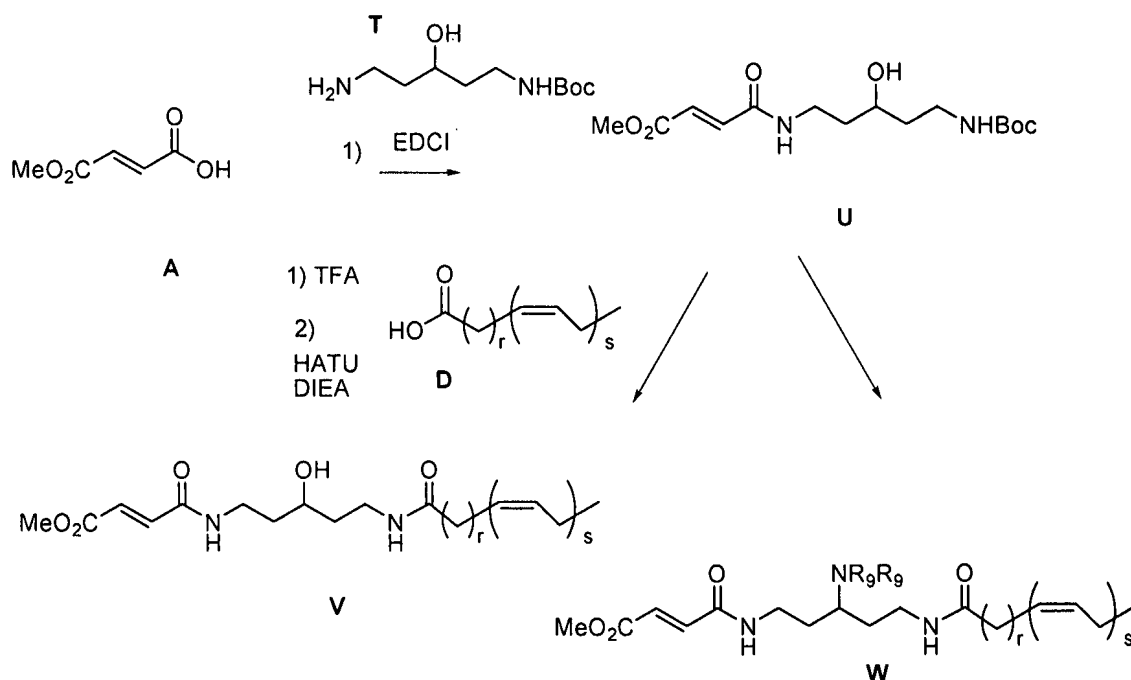
Esquema 5



El compuesto **A** se puede amidar con la amina **P** asequible en comercios usando un reactivo de acoplamiento tales como DCC, CDI, EDC u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o catalizador, por ejemplo, DMAP, para obtener el compuesto **Q**. El grupo BOC en el compuesto **Q** se puede eliminar con ácidos tales como TFA o HCl en un solvente tales como CH_2Cl_2 o dioxano y la amina resultante se puede acoplar con un ácido graso de la **fórmula D** usando un agente de acoplamiento tales como HATU en presencia de una amina tales como DIEA para obtener compuestos de la **fórmula R**. Para los expertos en el arte, el grupo azufre en la **fórmula Q** se puede oxidar en el correspondiente sulfóxido o sulfona usando un agente oxidante tales como H_2O_2 u oxona.

000060

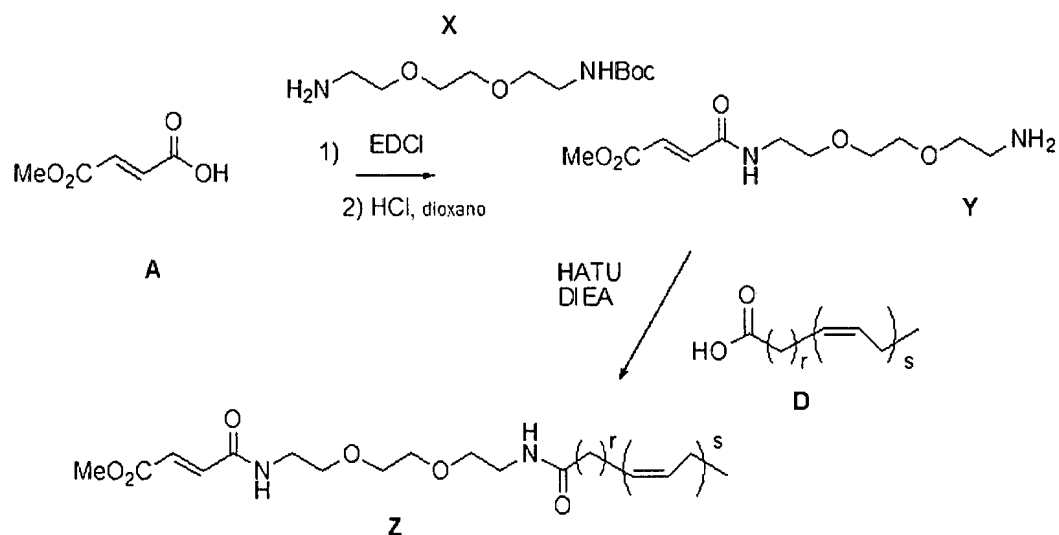
Esquema 6



La amina **T** se puede preparar a partir de diamina asequible en comercios de acuerdo con los procedimientos destacados en Dahan et al, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, p. 2289-2296. El compuesto **A** se puede amidar con la amina **T** usando un reactivo de acoplamiento tales como DCC, CDI, EDC u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o catalizador, por ejemplo, DMAP, para obtener el compuesto **U**. El grupo BOC del compuesto **U** se puede eliminar con ácidos tales como TFA o HCl en un solvente tales como CH₂Cl₂ o dioxano y la amina resultante se puede acoplar con un ácido graso de la **fórmula D** usando HATU en presencia de una amina tales como DIEA para obtener compuestos de la **fórmula V**. Para los expertos en el arte, el grupo hidroxilo en el compuesto **U** se puede acilar luego o convertir en un grupo amino por química de mesilación estándar seguido de desplazamiento con azida sódica e hidrogenación sobre un catalizador tales como paladio sobre carbón. La amina se puede luego acilar o alquilar, seguido de eliminación del grupo BOC. La amina resultante se puede acoplar con un ácido graso de la **fórmula D** para obtener compuestos de la **fórmula W**.

000061

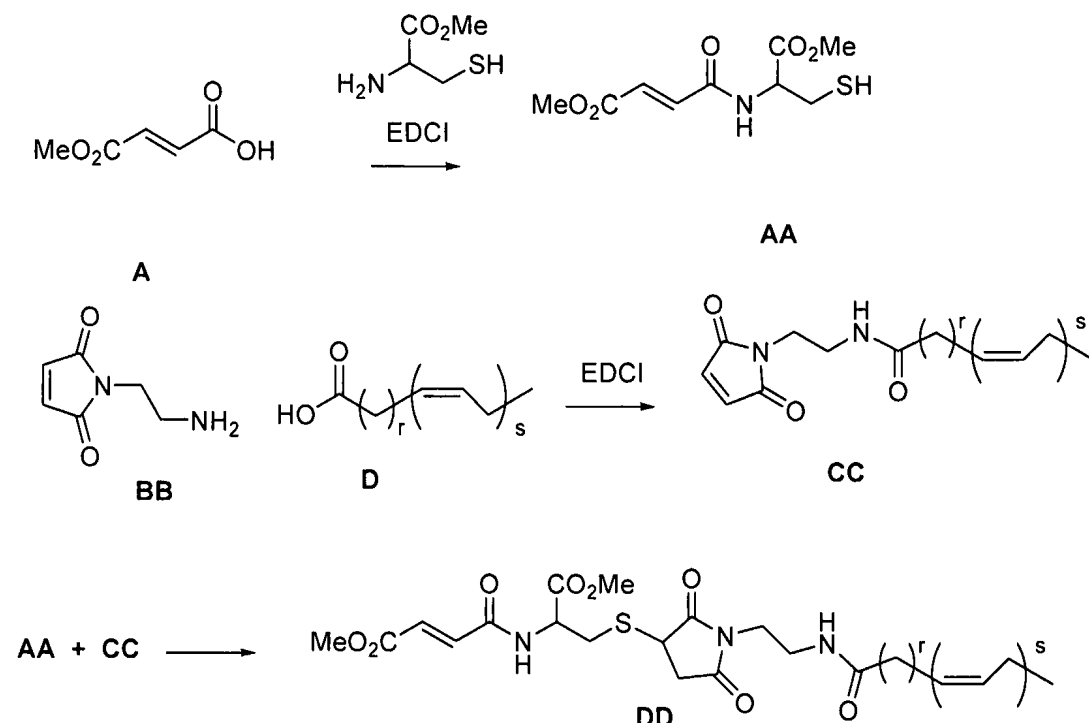
Esquema 7



El compuesto **A** se puede amidar con la amina **X** asequible en comercios usando un reactivo de acoplamiento tales como DCC, CDI, EDC, opcionalmente con una base de amina terciaria y/o catalizador, por ejemplo, DMAP para obtener el compuesto **Y**. El grupo BOC en el compuesto **Y** se puede eliminar con ácidos tales como TFA o HCl en un solvente tales como CH_2Cl_2 o dioxano. La amina resultante se puede acoplar con un ácido graso de la **fórmula D** usando un agente de acoplamiento tales como HATU en presencia de una amina tales como DIEA para obtener compuestos de la **fórmula Z**.

000062

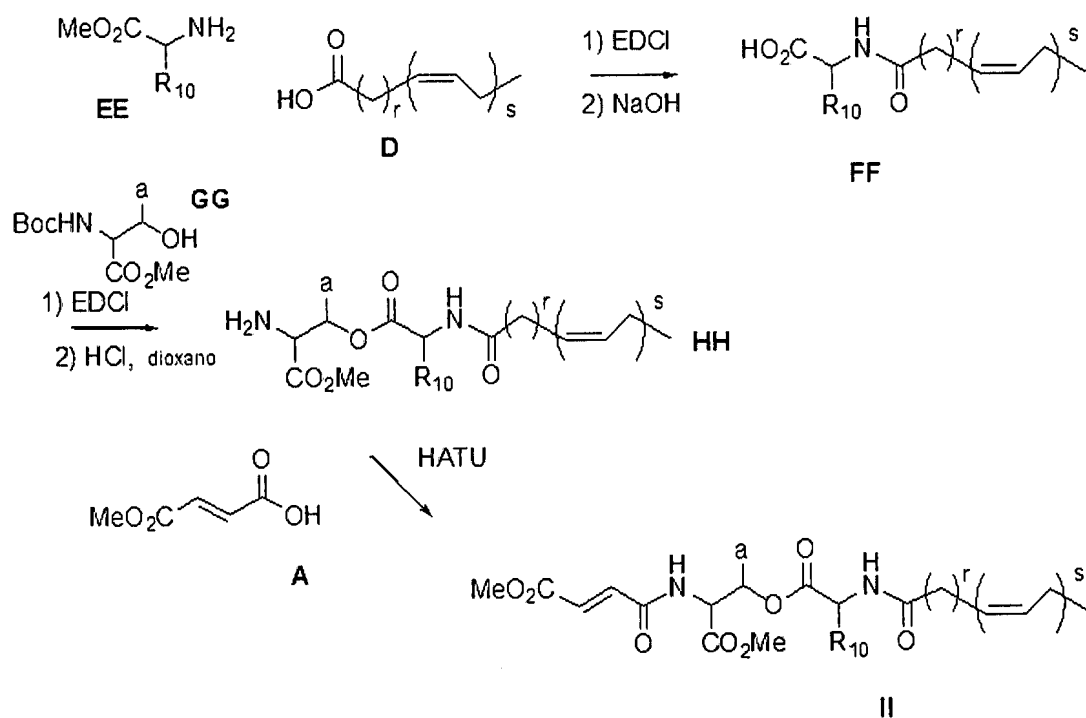
Esquema 8



El compuesto **A** se puede amidar con el éster metílico de cisteína asequible en comercios usando un reactivo de acoplamiento tales como DCC, CDI, EDC u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o catalizador, por ejemplo, DMAP, para obtener el compuesto **AA**. El derivado de maleimida **BB** asequible en comercios se puede acoplar con un ácido graso de la **fórmula D** usando un agente de acoplamiento tales como HATU o EDCI para obtener compuestos de la **fórmula CC**. El compuesto **AA** se puede acoplar a los compuestos de la **fórmula CC** en un solvente tales como acetonitrilo para obtener compuestos de la **fórmula DD**.

000063

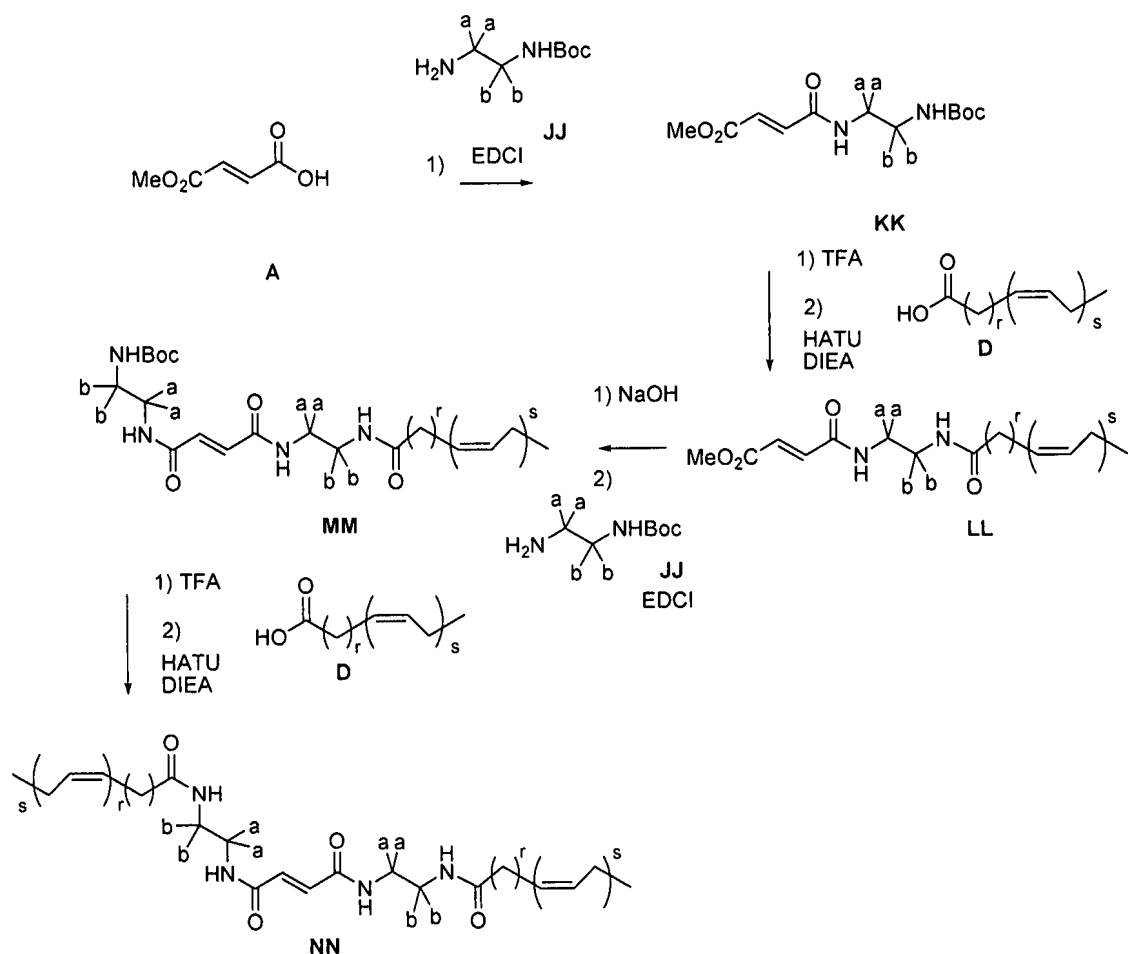
Esquema 9



Los ésteres de aminoácidos **EE** asequibles en comercios se puede acoplar con un ácido graso de la fórmula **D** usando un agente de acoplamiento tales como EDCI o HATU, seguido de hidrólisis alcalina del éster metílico para obtener compuestos de la **fórmula FF**. Los compuestos de la **fórmula FF** se pueden acoplar con los derivados de BOC-aminoácidos **GG** asequibles en comercios usando un agente de acoplamiento tales como EDCI o HATU. El grupo BOC se puede eliminar por tratamiento con ácidos tales como TFA o HCl para obtener compuestos de la **fórmula HH** que luego se puede acoplar con el compuesto **A** para obtener los compuestos de la **fórmula II**.

000064

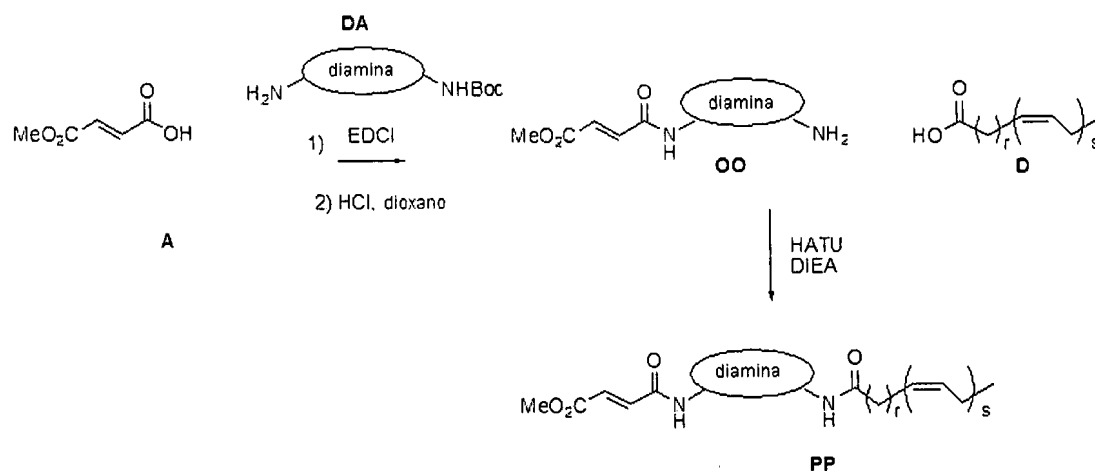
Esquema 10



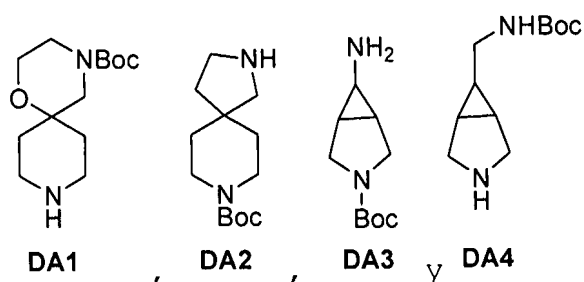
El compuesto **A** se puede acoplar con la amina de la **fórmula JJ** usando ya sea EDCI o HATU para obtener los compuestos de la **fórmula KK**. El grupo BOC se puede eliminar por tratamiento con ácidos tales como TFA o HCl y la amina resultante se puede acoplar con un ácido graso de la **fórmula D** para obtener el compuesto **LL**. El grupo éster metílico se puede hidrolizar por tratamiento con una base tales como LiOH o NaOH y el ácido resultante se puede acoplar con la amina **JJ** para obtener el compuesto **MM**. El grupo BOC se puede eliminar por tratamiento con ácidos tales como TFA o HCl y la amina resultante se puede acoplar con un ácido graso de la **fórmula D** usando ya sea EDCI o HATU para obtener el compuesto **NN**.

000065

Esquema 11



El compuesto **A** se puede acoplar con una diamina BOC-prottegida de la fórmula general **DA** para obtener el derivado de amida BOC-prottegido. Después del tratamiento con HCl en dioxano, la amina resultante **OO** se puede acoplar con un ácido graso de la fórmula **D** a fin de obtener los compuestos de la fórmula **PP**. Una variedad de diaminas BOC-prottegidas son asequibles en comercios. Las diaminas DA1, DA2, DA3 y DA4



y sus derivados, se puede preparar de acuerdo con los procedimientos destacados en las correspondientes referencias: diamina **DA1**, Stocks et al, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2010**, p. 7458; diamina **DA2**, Fritch et al, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **2010**, p. 6375; diamina **DA3 y DA4**, Moffat et al, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, p. 8663-8678), cuyas descripciones de la referencias anteriores se incorporan en la presente en su totalidad. Los procedimientos detallados para preparar una variedad de diaminas monoprottegidas también se pueden hallar en las siguientes referencias: documentos WO

000066

2004092172, WO 2004092171 y WO 2004092173, cuyas descripciones se incorporan en la presente en su totalidad.

EJEMPLOS

La descripción se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no han de ser considerados como limitantes de esta descripción en cuanto a los alcances o espíritu de los procedimientos específicos descritos aquí. Se ha de entender que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones y que con ello no se pretende establecer una delimitación de los alcances de la divulgación. Además, debe entenderse que puede recurrirse a otras diversas realizaciones, modificaciones y equivalentes de las mismas que se presenten por si mismos a las personas con pericia en la especialidad, sin alejarse del espíritu de la presente descripción ni de los alcances de las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1

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

Unas células RAW 264.7 que expresan establemente un informante luciferasa impulsor de elemento de respuesta 3x NFκB fueron sembradas en placas de 96 cavidades en un medio libre de suero (Optimem) 18 horas antes de la aplicación del compuesto. Los compuestos de la invención se prepararon preparando primero soluciones madre 100 mM en EtOH. Las soluciones madre se diluyeron seguidamente 1:100 en FBS de b ajo KLPS (punto de referencia Gemini 100-106), se mezcló vigorosamente y se dejó incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se prepararon soluciones seriadas 1:2 en FBS suplementado con EtOH al 1%, se mezcló vigorosamente, y de nuevo se dejó incubar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de añadir a las células informantes RAW 264.7 (concentraciones finales: 10% de FBS, 100 μm como la mayor dilución del compuesto, 0,1% de EtOH) durante un tratamiento preliminar antes de la estimulación con LPS. A continuación se estimularon las células con 200 ng/ml de LPS o con vehículo de control durante 3 horas en la presencia de los

000067

compuestos de la invención. Un conjunto de seis vehículos fue dejado sin estimular con LPS a fin de medir el piso del ensayo. Se añadió tinte de viabilidad AlamarBlue (Invitrogen) a las células simultáneamente con la entrega de LPS (concentración final de AlamarBlue: 10%). Después del período de incubación de 3 h con LPS, se midió la viabilidad celular mediante la lectura de la fluorescencia (excitación 550 nm, emisión 595 nm) con una lectora de placas Perkin Elmer Victor. Seguidamente se aspiró el medio de las células, de cada pocillo. A continuación se desarrolló la señal de luciferasa mediante la adición del reactivo Britelite Plus (Perkin Elmer). Se midió la actividad de la luciferasa mediante la lectora de placas Perkin Elmer Victor V. Se expresó la actividad de NF-kB como un porcentaje de las cavidades de control del vehículo (estimulado con LPS). Los compuestos se ensayaron con titulaciones de puntos de 6 dosis en triplicado para determinar los valores de IC₅₀.

En la Tabla 1, se resumen los valores de IC₅₀ para un número de conjugados fumarato de ácido graso en este ensayo de informante con NF-kB. En esta tabla, MMF = fumarato de monometilo. A (-) indica que el compuesto no mostró una actividad inhibidora $\leq 200 \mu\text{M}$. A (+) indica que el compuesto mostró una actividad inhibidora entre $> 50 \mu\text{M}$ y $\leq 200 \mu\text{M}$. A (+) indica que el compuesto mostró actividad inhibidora a $\leq 50 \mu\text{M}$.

Tabla 1

Compuesto	Actividad inhibidora de NF-kB
MMF	-
MMF + DHA	-
I-1	+ +
I-2	+ +
I-3	+ +
I-4	+ +
I-5	+
I-6	+ +

000068

I-22	+ +
I-39	+
I-40	+ +
I-41	+
I-66	+
I-67	+ +
I-72	+
I-102	-
I-103	+
I-104	-

Ejemplo 2

Efecto de los derivados de fumarato de ácido graso sobre IL-1 β y TNF- α

Unos macrófagos RAW264.7 fueron sembrados con una densidad de 100.000 células/cavidad en una placa de 96 cavidades en DMEM suplementado con FBS al 10% y Penn/estreptomicina. 16 horas más tarde, el medio fue aspirado y reemplazado con 90 μ L/cavidad de DMEM libre de suero. Un conjugado fumarato de ácido graso, DHA y fumarato de monometilo-(MMF) introducidos en 100% de EtOH hasta una concentración de 100 mM y después se diluyó 1:100 en 100% de FBS, con lo que se obtuvo una solución de reserva que consistía en compuesto 1 mM y 1% de EtOH. Estas soluciones de trabajo se diluyeron seguidamente 1:10 en FBS suplementado con 1% de EtOH para generar un conjugado de fumarato de ácido graso 100 μ M y 100 μ M de cada una de DHA y MMF. A continuación se añadió 10 μ L a las células RAW264.7 para generar concentraciones finales 10 μ M del conjugado fumarato de ácido graso o 10 μ M cada DHA y MMF, junto con vehículo de control sólo. Los compuestos se dejaron en preincubación durante 2 horas antes de la estimulación de 100 ng/ml de LPS (a cada cavidad se le añadieron 10 μ L de 1 μ g/ml LPS). Después de 3 horas de la estimulación por LPS, las células se lavaron una vez en PBS 1x, se las aspiró en seco, y se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido. A continuación, se aisló el ARN y se convirtió en ADNc mediante las células por intermedio de un kit de ADNc (Ambion) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Seguidamente se midieron los niveles de

000069

transcrito de IL-1 β y TNF- α mediante conjuntos de ensayo cebador/sonda de Taqman (Applied Biosystems), normalizado a GAPDH por intermedio del método deltaCt, y se expresaron los resultados con respecto a al control vehículo sólo. Los macrófagos tratados con el compuesto I-1 mostraron una mayor reducción de la expresión de genes IL-1 β y TNF- α que las células que fueron tratadas con una combinación de fumarato de monometilo (MMF) y DHA (Figura 1). Se llevó a cabo el análisis estadístico mediante ANOVA de una vía, ** p <0,05, *** p <0,005.

Ejemplo 3

Ensayo de Liberación de TNF α en RAW 264.7

El propósito de este ensayo es el de medir la capacidad de las moléculas pequeñas para inhibir la secreción de TNF α en macrófagos cultivados estimulados con lipopolisacárido (LPS). El tratamiento de los macrófagos con LPS activa las trayectorias de las citoquinas inflamatorias, principalmente a través del eje de la señalización de TLR4-NF κ B. Los compuestos de la invención inhiben la activación transcripcional de NF κ B y por lo tanto disminuyen la producción y liberación de la TNF α dexametasona, que es un potente agonista del receptor de glucocorticoides que se utiliza como un control positivo para la inhibición de la liberación de TNF α .

Día 1: sembrar macrófagos RAW 264.7 en placas de cultivo de 96 cavidades. Retirar el medio de cultivo de las células RAW 264.7 que se cultivan en un frasco de cultivo de tejidos de 75 mm². (Las células deberían tener una confluencia de ~70%) y agregar 10 mL de medio de cultivo completo caliente (DMEM + 10% de SFB + 1X pen/paso). Las células se raspan en suspensión utilizando un rascador de placa estéril y se homogeneizan mediante pipeta arriba y hacia abajo con una pipeta serológica de 10 mL. La concentración de las células se determina utilizando un hematocitómetro clínico Las células se diluyen entonces a 150.000 células por mL en medio de cultivo. Las células diluidas son seguidamente transferidas a un depósito de reactivo estéril y se pipetea 100 uL de suspensión de células en cada cavidad de una placa de cultivo de 96 cavidades, para lo cual se utiliza una

000070

pipeta multicanal (15.000 células por cavidad). Las placas son seguidamente incubadas a 37 °C bajo condiciones normales de cultivo de tejido de (37 °C, cámara de CO₂ humidificado).

Día 2: se prepara la placa de muestras del compuesto de ensayo. Se preparan los compuestos de ensayo en el medio de cultivo. Los compuestos son entregados al medio a partir de soluciones de trabajo 1.000 X en SMSO 100 % (por ejemplo, para una concentración final de 10 µM de compuesto de ensayo, entregar 2 uL de compuesto de ensayo 10 µM a 2 mL de medio). Por lo menos 150 uL de compuesto 1X en los medios se añade a placas de muestras de 96 cavidades. Las cavidades perimetrales de la placa de 96 cavidades no se utilizan, para evitar los efectos de borde. Se preparan doce cavidades de muestra con los medios más 0,1% de DMSO (estas muestras servirán como vehículos de control; estimulado con LPS y no estimulado; como control positivo se utiliza dexametasona 10 µM). Seguidamente se llevan de regreso las placas de cultivo a la incubadora de cultivo durante 2 horas. Seguidamente se estimulan las células mediante la adición de 25 uL de 50 ng/ml de LPS a cada cavidad (excepto los 6 cavidades de vehículo de control sin estimular: concentración final de 10 ng ml de LPS. Las placas se llevan de regreso a la incubadora durante 3 horas Posteriormente, se retiran 100 uL de medios sobrenadante se y se los transfiere a una placa de muestras de 96 cavidades con fondo en V. La placa con medio sobrenadante se centrifuga durante 5 minutos a 1.000 rpm en una centrifugadora basculante, con lo que pelletiza cualquier residuo celular que pueda permanecer en el material sobrenadante. Se retiran 80 uL de material sobrenadante se separa de la placa de muestras, y se transfiere a una placa fresca de 96 cavidades con fondo en V. Se mide la viabilidad de las células utilizando el CellTiter glo kit. Al medir la viabilidad de las células, los efectos de un compuesto dado sobre la secreción de TNF pueden determinar si los efectos son debidos a la citotoxicidad o una verdadera inhibición de la señalización inflamatoria. Añadir 100 uL de reactivo CellTiter-Glo a cada cavidad de la placa de cultivo celular, y después medir la señal de luminiscencia (CPS) de la placa utilizando la lectora de placas Victor 5 (0,3 segundo de lectura;

000071

60 de sacudidas de la placa antes de leer). La viabilidad de las células de un compuesto dado con una concentración dada se calcula como sigue:

$$\text{Viabilidad de las células} = \text{Muestra de CSP/ (controles no estimulados de CPS promedio)} * 100$$

Utilizar 20 µL de medio sobrenadante por cavidad para ELISA TNF α. Seguir el promotor del fabricante de Invitrogen/Biosource para ELISA TNF α de ratón. El desarrollo cromógeno se lleva a cabo típicamente durante 20-30 minutos como se describe en el protocolo del fabricante. Después de la adición de la solución de paro, medir OD nm utilizando la lectora de placas Victor 5 (0,1 segundo/escaneo de pocillo). Determinar el porcentaje de la secreción de TNF α de control. Se utiliza la siguiente fórmula para determinar el porcentaje de secreción de TNF α:

$$\frac{100 \times (\text{Muestra X de OD 450 nm}) - (\text{controles vehículo no estimulados de OD 450 nm, promedio})}{(\text{Controles vehículo estimulados de LPS OD 450 nm, promedio}) - (\text{Controles vehículo no estimulados OD 450 nm, promedio})}$$

Para cada compuesto de ensayo, es posible graficar el porcentaje de control de la secreción de TNFα como una función de la concentración del compuesto, para lo cual se utiliza una ecuación de calce de curva dosis-respuesta de cuatro parámetros (XLFIT Modelo # 205):

$$\begin{aligned} \text{calce} &= (A + ((B-A) / (1 + ((C/x)^D)))) \\ \text{inv} &= (C / (((B-A) / (y-A)) - 1)^{(1/D)}) \\ \text{res} &= (y - \text{calce}) \end{aligned}$$

Ejemplo 4

Efectos in vivo de compuestos de la invención en un modelo ratón de TBFα con exposición a LPS

Para medir los efectos de los compuestos sobre la secreción de TNFα in vivo, unos ratones macho Swiss Webster (n = 10 animales por grupo) se dosifican sea por cebado oral sea mediante inyección i.p. con cada compuesto de ensayo (el volumen de dosificación es 15 ml/kg). Todos los compuestos se formulan en los vehículos apropiados (los ejemplos de vehículos que pueden ser utilizados incluyen combinaciones de solventes tales como

000072

polietilenglicol y propilenglicol, lípidos tales como monooleato de glicerol y aceite de soja, y agentes tensoactivos tales como polisorbato 80 y Cremophor EL). Noventa minutos después de la administración del compuesto, los animales son tratados con 0,2 mg/kg de LPS (lipopolisacárido) mediante inyección por vía intraperitoneal (IP). Noventa minutos después de la exposición al LPS, los ratones son anestesiados y sangrados por punción cardíaca en tubos separadores de suero (con heparina sódica). Se dejan coagular los sangrados a temperatura ambiente durante 2 horas, y los tubos entonces se centrifugan durante 20 minutos a 2.000 xg. Se reúne el suero de los tubos (100-150 µL por animal) y se congela -70 °C. Se miden los niveles séricos de TNF α mediante kits de TNF α disponibles en el mercado de ELISA (* p < 0,05 con un ensayo t de dos colas). Como ejemplo representativo, se dosificó el compuesto I-1 a 300 mg/kg (i.p., formulado a 300 mg/g de compuesto en Tween al 42%, 16% de Cremophor, 31% de monooleato de glicerol, 10% de propilenglicol y se diluye con 6 mL de agua). En este experimento, como control positivo se utilizó dexametasona (dosificado a 0,5 mg/kg po, de formulación similar). Los datos se han resumido en la Figura 2. El análisis estadístico se realizó mediante un ANOVA de una sola vía, * p < 0,05.

Ejemplo 5

Efecto de los derivados de fumarato de ácido graso sobre el gen apuntado Hmox1 en los macrófagos RAW

Unos macrófagos RAW264.7 fueron sembrados con una densidad de 100.000 células/cavidad en una placa de 96 cavidades en DMEM suplementado con FBS al 10% y pen/estreptomicina. 16 horas más tarde, el medio fue aspirado y reemplazado con 90 µL/cavidad de DMEM libre de suero. Un conjugado de fumarato de ácido graso, DHA y EPA son introducidos en 100% de EtOH hasta una concentración de 100 mM y después se diluyó 1:100 en 100% de FBS para una solución madre de 20x consistente en compuesto 1 mM y 1% de EtOH. Estas soluciones madre 20 x de conjugado de fumarato de ácido graso se diluyen 1:2 en FBS suplementado con 1% de EtOH para una solución madre 10x de 500 uM, mientras iguales volúmenes de las soluciones

000073

madre 20x de DHA y EPA se mezclan para crear una solución madre 10x con 500 uM de DHA y EPA cada una. Las soluciones madre 10x se diluyen luego de forma serial 1:2 en FBS suplementado con 1% de EtOH y 10 uL de cada dilución se añaden a las células RAW246.7 para generar concentraciones finales de 50, 25, 12,5, 6,25, 3,12 y 1,6 μ M. Los compuestos se dejan en preincubación durante 2 horas antes de la estimulación de 100 ng/ml de LPS (a cada cavidad se le añaden 10 uL de 1 μ g/ml LPS). Después de 3 horas de la estimulación por LPS, las células se lavan una vez en PBS 1x, se las aspira en seco, y se congelan rápidamente en nitrógeno líquido. A continuación se aísla el ARN y se convierte en ADNc mediante las células a kit de ADNc (Ambion) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Seguidamente se miden los niveles de transcripción mediante conjuntos de ensayo cebador/sonda de Taqman, normalizado a GAPDH por intermedio del método deltaCt, y se expresan los resultados con respecto al control vehículo sólo.

En la siguiente Figura 3 se resumen los efectos positivos del compuesto I-1 sobre el gen apuntado Hmox1. En la Figura 4 se resume el efecto positivo del derivado fumarato de ácido graso I-105 sobre los genes apuntados HMox1 e IL--1 β (los protocolos para obtener la expresión del gen IL-1 β fueron detallados en el ejemplo 1).

Ejemplo 6

Efectos de los conjugados de fumarato de ácido graso en las ratas diabéticas por estreptozotocina

Para el estudio se utilizan ratas Sprague-Dawley hembra (8 semanas de edad, con un peso promedio de 150 g) se utilizan para el estudio. La diabetes es inducida mediante una inyección única en la vena caudal de estreptozotocina (STZ) en 0,1 mol/l de tampón citrato de sodio, pH 4,5. La diabetes es luego confirmada mediante la medición de los niveles de glucosa en sangre, a las dos y tres días después del tratamiento con STZ. Los animales diabéticos se clasifican como aquellos con glucosa en plasma superior a 16 nmol/l. Los animales diabéticos se dividen seguidamente en el grupo de vehículo de control y el grupo de tratamiento (cada grupo tiene de 12 animales). Todos los animales

000074

son alojados individualmente con un ciclo de luz - oscuridad de 12 horas cada uno, y los animales tienen acceso libre a comida y agua. Con el fin de mantener el peso corporal y para limitar la hiperglucemia, los animales diabéticos son tratados con 3 UI de insulina ultralente tres veces por semana en la tarde (aproximadamente a las 3 a 4 pm). Con el fin de mantener el control glucémico a medida que los animales aumentan de peso, la dosis de insulina se aumenta a 5 UI en la semana 15. Los animales reciben el tratamiento con el vehículo o con el conjugado fumarato de ácido graso durante un período de 28 semanas (los ejemplos de vehículos que pueden ser utilizados incluyen combinaciones de solventes tales como el polietilenglicol y propilenglicol, lípidos tales como monooleato de glicerol y aceite de soja, y los agentes tensoactivos tales como polisorbato 80 y Cremophor EL). La progresión de la enfermedad renal puede evaluarse por medio de mediciones mensuales de las concentraciones de albúmina urinaria y de creatinina en el plasma. Para las mediciones urinarias, se alojan las ratas en jaulas metabólicas de rata durante 24 horas. La albúmina urinaria puede ser cuantificada mediante un ensayo ELISA competitivo de acuerdo con los protocolos descritos en Degenhardt et al, *Kidney International* 2002, 61, Pág. 939-950. Las concentraciones plasmáticas de la creatinina pueden medirse mediante el procedimiento de ácido pícrico, de Jaffé, utilizándose el kit estándar de Sigma (Sigma cat. 555-A). Los análisis estadísticos pueden llevarse a cabo mediante SigmaStat V1.00 para Windows. Los valores de *P* pueden calcularse mediante el análisis por suma de rango, no paramétrico, de Mann-Whitney. En la semana 28, también es posible evaluar la dislipidemia mediante la medición de los niveles plasmáticos de triglicéridos y de colesterol total. Estos lípidos plasmáticos pueden medirse mediante kits enzimáticos, colorimétricos, de punto final, estandarizados, disponibles comercialmente. El colesterol total pueden analizarse mediante el kit de Sigma (cat # 352), y los triglicéridos pueden ser analizados mediante el kit de Sigma (cat # 37, GOP Grinder).

000075

Ejemplo 7

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

Para este estudio se utilizan ratones C57BL/6 de 10 a 12 semanas de edad, de aproximadamente 30 g de peso corporal. Después del período de aclimatación normal, los animales fueron mantenidos con una dieta estándar, y el agua está disponible libremente. Los ratones reciben seguidamente una única inyección intraperitoneal de ya sea el vehículo sea cisplatino (20 mg/kg, con una concentración de 1 mg/ml en solución salina). Por cada grupo de tratamiento se utilizan diez animales. Para el grupo de tratamiento con fármaco, comenzándose 24 horas antes de la inyección de cisplatino, los animales reciben una dosis de conjugado fumarato de ácido graso (formulada en combinaciones de solventes tales como el polietilenglicol y propilenglicol, lípidos tales como monooleato de glicerol y aceite de soja, y agentes tensoactivos tales como polisorbato 80 y Cremophor EL). Seguidamente se continúa con la dosificación a lo largo de un período de 72 horas. En este punto, los animales son sacrificados y se recuperan la sangre y los tejidos de los riñones. Se mide el BUN (blood urea nitrogen, nitrógeno en sangre y urea) y la creatinina. Los niveles de TNF- α en el suero pueden determinarse utilizando un ensayo inmunosorbente (ELISA) comercialmente disponible. Se procesan los tejidos para la histología y el aislamiento del ARN. Las lesiones tubulares pueden evaluarse en secciones teñidas con PAS, para lo cual se utiliza una escala semicuantitativa descrita en "G. Ramesh and W.B. Reeves, *Kidney International*, 2004, 65, p. 490-498"

Ejemplo 8

Modelo ratón de EAE (encefalomielitis autoinmune experimental) crónica, para MS (esclerosis múltiple)

Para el modelo EAE se utilizan ratones hembra eC57BL/6 de 8-12 semanas de edad con un peso corporal en el intervalo de 20-30 g. Para inducir la EAE, los ratones reciben una inyección s.c. en

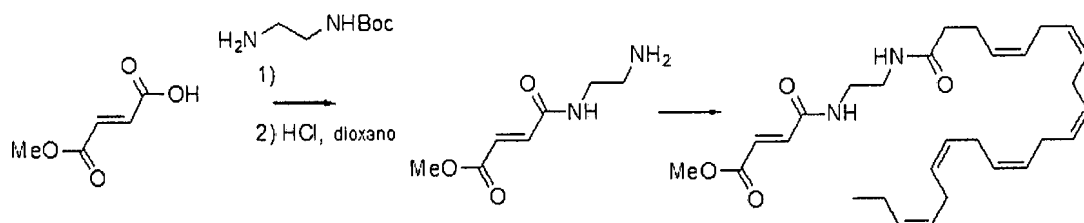
000076

los flancos y en la base de la cola con 50 µg de inmunopéptido MOG35-55 (disponible comercialmente de los laboratorios de Hooke, Lawrence, MA) en PBS emulsionado en un volumen igual de adyuvante completo de Freund (CFA) que contiene *Mycobacterium tuberculosis* H37RA con una concentración final de 0,5 mg/ml. Se aplican dos inyecciones de toxina de pertussis (200 ng por ratón, i.p.) en los días 0 y 2. La medicación se administra en el vehículo indicado mediante cebado oral a partir del día 3 después de la inmunización hasta la terminación del estudio. Cada grupo de tratamiento consiste en 8 animales; vehículo solo como un control negativo o el derivado fumarato de ácido graso. Se pesan los animales y se les asignó un puntaje en cuanto a signos clínicos de enfermedad sobre una base diaria durante el curso del estudio (28 días). La gravedad de la enfermedad puede ser evaluada utilizando una escala de 0 a 10, con las siguientes puntuaciones: 0 = normal, 1 = reducción del tono de la cola; 2 = cola de cojera, enderezamiento deteriorado, 3 = enderezamiento ausente; 4 = ataxia durante la marcha; 5 = paraparesia leve o paraplejía, 8 = tetraparesia = 9 = moribundo; 10 = muerte. Los ratones con puntuaciones de 7 o superior suelen ser sacrificados.

Los siguientes ejemplos no limitativos, de compuestos sirven para ilustrar otras formas de realización de los derivados de fumarato de ácido graso. Debe entenderse que todas las formas de realización enumeradas en el capítulo "Ejemplos" consisten en formas de realización de los derivados de fumarato de ácido graso y que, como tales, son adecuados para su uso en los métodos y composiciones descritos en lo que precede.

Ejemplo 9

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



000077

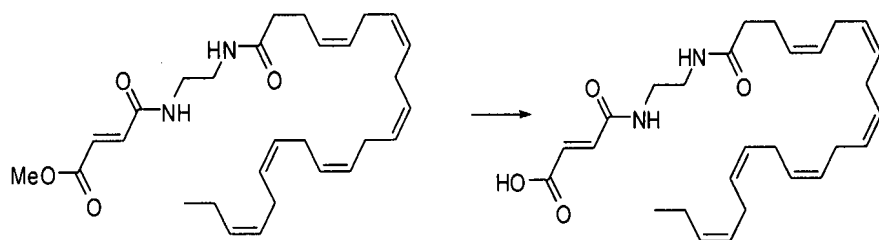
Se extrajo el fumarato de monometilo (1,7 g, 13,1 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 junto con cloruro de oxalilo (1,1 mL, 13,1 mmol). Tras añadir algunas gotas de DMF, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta disolver todos los sólidos y toda la producción de gas cesó (1 h). Esta solución recién preparada del cloruro de ácido se añadió gota a gota a 0 °C a una solución con 2-aminoetilcarbamato de ter-butilo (2,1 g, 13,1 mmol) y Et_3N (2,8 mL, 19,6 mmol) en 200 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Luego se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (CH_2Cl_2) dio como resultado 2,2 g de 4-(2-(ter-butoxicarbonil)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (62% de rendimiento). 4-(2-(ter-butoxicarbonil)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-Metilo (2,2 g, 8,1 mmol) se extrajo en 10 mL de HCl 4 M en dioxano. La mezcla de reacción resultante se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con 50 mL de EtOAc y se concentró a presión reducida para obtener la sal de HCl de 4-(2-aminoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo.

La sal de HCl de 4-(2-aminoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (8,1 mmol) se extrajo en 40 mL de CH_3CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 2,66 g, 8,1 mmol), HATU (3,4 g, 12,1 mmol) y DIEA (4,2 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95% de CH_2Cl_2 , 5% de MeOH) dio como resultado 1,4 g de 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. MS (EI) calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_4$: 482,31; exp. 483 (M + 1).

Ejemplo 10

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

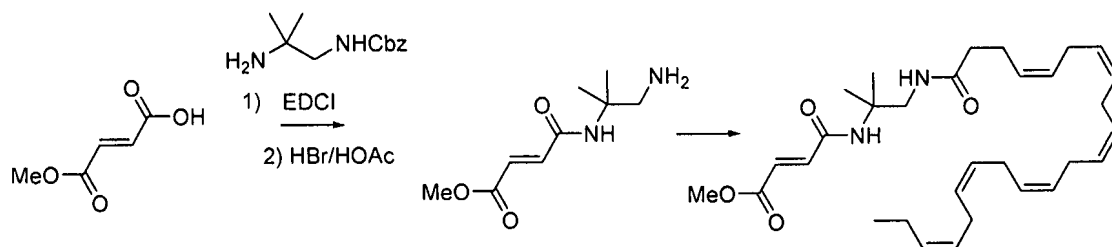
000078



4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-Metilo (200 mg, 0,41 mmol) se extrajo en 5 mL de THF junto con 2 mL de NaOH 5 N. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se concentró a presión reducida para eliminar el THF y se diluyó con agua (10 mL). La capa acuosa se acidificó hasta pH = 2 con HCl 3 N y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener 190 mg de ácido (E)-4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoico (97% de rendimiento). MS (EI) calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$: 468,30; exp. 469 (M + 1).

Ejemplo 11

Preparación de 4-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-metilpropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (compuesto I-22)



2-Metilpropan-1,2-diamina (1,52 g, 14,5 mmol) se disolvió en 50 mL de CH_2Cl_2 y se enfrió hasta 0 °C. El cloroformato de bencilo (2,0 mL, 14,5 mmol) luego se añadió gota a gota a 0 °C durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta temperatura ambiente, se agitó durante 4 h y luego se concentró a presión reducida para obtener 2-amino-2-metilpropilcarbamato de bencilo en forma de la sal de HCl.

El fumarato de monometilo (455 mg, 3,5 mmol) se extrajo en 10 mL de CH_3CN junto con la sal de HCl de 2-amino-2-metilpropilcarbamato de bencilo (3,5 mmol), DIEA (0,50 mL) y EDCI

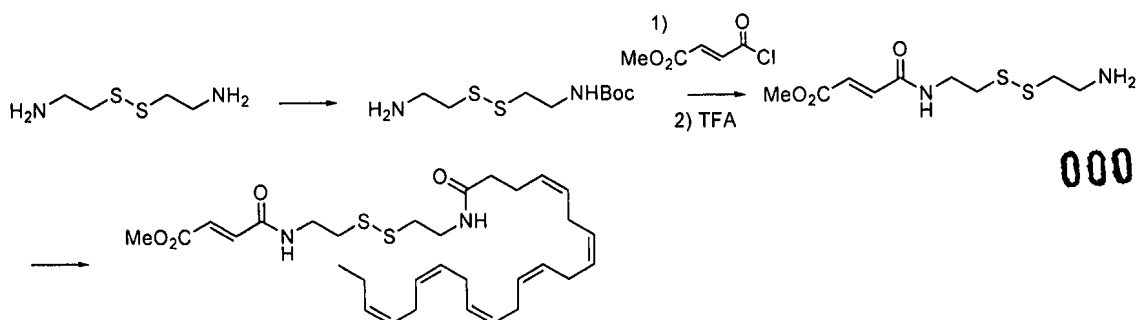
000079

(1,2 g). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95% de CH_2Cl_2 , 5% de MeOH) dio como resultado 400 mg de éster metílico de ácido 3-(2-ter-butoxicarbonilamino-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-acrílico (34% de rendimiento).

El éster metílico de ácido 3-(2-ter-Butoxicarbonilamino-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-acrílico (400 mg, 1,2 mmol) se extrajo en 3 mL de 33% de HBr en ácido acético glacial y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se concentró a presión reducida para obtener la sal de HBr de éster metílico de ácido 3-(2-amino-1,1-dimetil-etilcarbamoil)-acrílico. Este material se extrajo en 5 mL de CH_3CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 393 mg, 1,2 mmol), HATU (547 mmol, 1,3 mmol) y DIEA (0,63 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95% de CH_2Cl_2 , 5% de MeOH) dio como resultado 200 mg de 4-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-metilpropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (33% de rendimiento). MS (EI) calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$: 510,35; exp. 511 ($M + 1$).

Ejemplo 12

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



000080

Diclorhidrato de cistamina (1,0 g, 4,44 mmol) se disolvió en 50 mL de MeOH. Trietilamina (1,85 mL, 3 eq) se añadió a temperatura ambiente, seguido de la adición gota a gota de Boc_2O (0,97 g, 4,44 mmol) como una solución en 5 mL de MeOH. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se concentró a presión reducida y el residuo resultante se extrajo en 20 mL de NaH_2PO_4 1 M. La capa acuosa se lavó con 10 mL de una solución 1:1 de pentano/EtOAc, se alcalinizó hasta pH 9 con NaOH 1 M y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para obtener 500 mg de 2-(2-(2-aminoetil)disulfanil)etilcarbamato de ter-butilo (44 % de rendimiento).

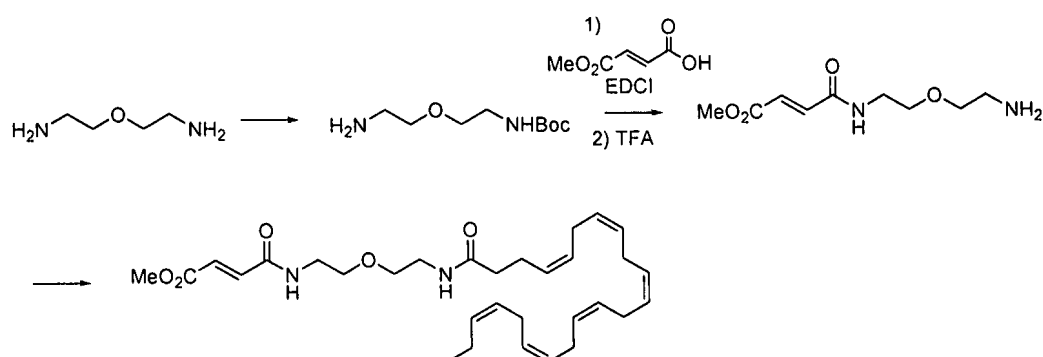
Por separado, fumarato de monometilo (263 mg, 2,02 mmol) se extrajo en 10 mL de CH_2Cl_2 junto con cloruro de oxalilo (170 μL , 2,02 mmol). Tras añadir algunas gotas de DMF, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta disolver todos los sólidos y toda la producción de gas cesó (1 h). Esta solución recién preparada del cloruro de ácido se añadió gota a gota a 0 °C a una solución que contiene 2-(2-(2-aminoetil)disulfanil)etilcarbamato de ter-butilo (500 mg) y Et_3N (420 μL , 3 mmol) en 20 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Luego se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (CH_2Cl_2) dio como resultado 450 mg de 4-(2-(2-(2-(ter-butoxicarbonil)etil)disulfanil)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. Este material se extrajo en 5 mL de una solución al 25% de TFA en CH_2Cl_2 y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para obtener la sal de TFA de 4-(2-(2-(2-aminoetil)disulfanil)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. Este material se extrajo en 10 mL de CH_3CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 403 mg, 1,23 mmol), HATU (517 mg, 1,35 mmol) y DIEA (0,640 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente

000081

con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95% de CH_2Cl_2 , 5% de MeOH) dio como resultado 200 mg de 4-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)disulfanil)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. MS (EI) calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$: 574,29; exp.: 575 (M + 1).

Ejemplo 13

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



El hidróxido de sodio (400 mg, 10 mmol) se disolvió en 70 mL de MeOH y se añadió diclorhidrato de 2-(2-aminoetoxi)etanamina (1,0 g, 5,65 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución con Boc_2O (740 mg, 3,40 mmol) en 15 mL de THF luego se añadió gota a gota, a temperatura ambiente, durante un período de 15 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se extrajo en 200 mL de CH_2Cl_2 y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 850 mg de 2-(2-aminoetoxi)etilcarbamato de ter-butilo (74% de rendimiento).

2-(2-aminoetoxi)etilcarbamato de ter-butilo (1,0 g, 4,90 mmol) luego se extrajo en 20 mL de CH_3CN junto con fumarato de monometilo (637 mg, 4,90 mmol) y EDCI (1,7 g, 5,39 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por

000082

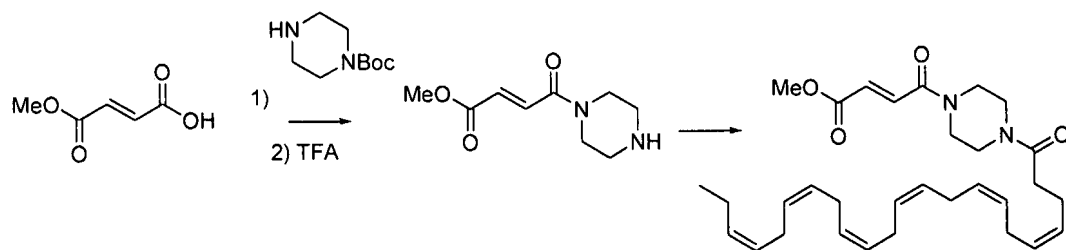
cromatografía (9:1 CH₂Cl₂/MeOH) para obtener 1,0 g de 4-(2-(2-(ter-butoxicarbonil)etoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (64% de rendimiento). MS (EI) calc. para C₁₄H₂₄N₂O₆: 316,16; exp.: 317 (M +1).

4-(2-(2-(ter-butoxicarbonil)etoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (1,0 g, 3,16 mmol) se extrajo en 10 mL de 25% de TFA en CH₂Cl₂. La mezcla de reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a presión reducida para obtener 4-(2-(2-aminoetoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo en forma de una sal de TFA. Este material luego se extrajo en 10 mL de CH₃CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 1,0 g, 3,16 mmol), HATU (1,30 g, 3,5 mmol) y DIEA (1,6 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera.

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

Ejemplo 14

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



El fumarato de monometilo (650 mg, 5,0 mmol) se extrajo en 10 mL de CH₂Cl₂ y se añadió cloruro de oxalilo (420 µL, 5,0 mmol). Después de añadir algunas gotas de DMF, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que cesara toda la

000083

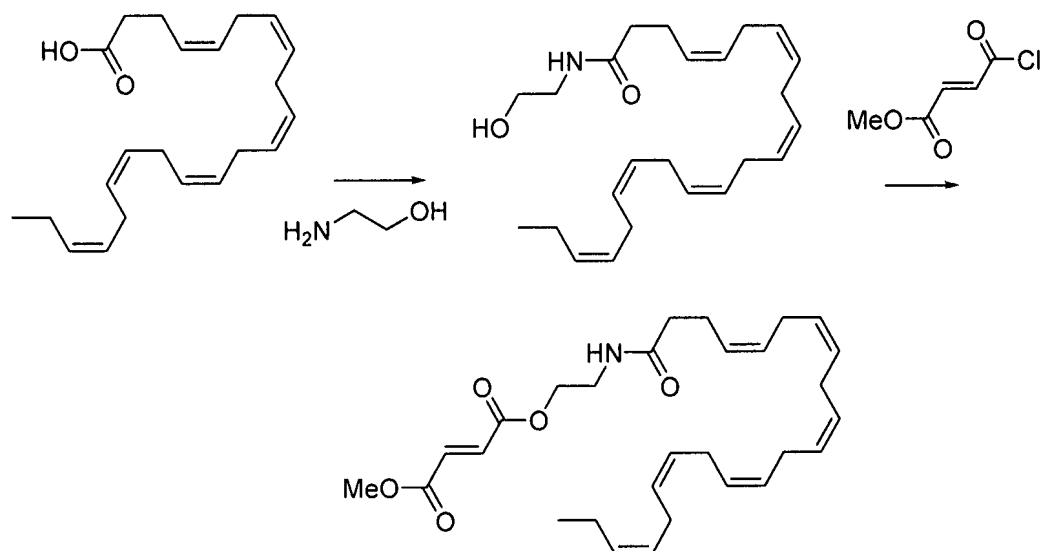
producción de gas (1 h). Esta solución recién preparada de cloruro de ácido luego se añadió gota a gota a 0 °C a una solución que contiene Boc-piperazina (930 mg) y trietilamina (1,0 mL, 7,5 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (CH₂Cl₂) dio como resultado 310 mg de 4-(4-metoxi-4-oxobut-2-enoil)piperazin-1-carboxilato de (E)-ter-butilo (21% de rendimiento).

El 4-(4-metoxi-4-oxobut-2-enoil)piperazin-1-carboxilato de (E)-ter-butilo (310 mg, 1,04 mmol) se extrajo en 5 mL de 25% de TFA en CH₂Cl₂ y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener la sal de TFA de 4-oxo-4-(piperazin-1-il)but-2-enoato de (E)-metilo. Este material se extrajo en 10 mL de CH₃CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 375 mg, 1,04 mmol), HATU (435 mg, 1,14 mmol) y DIEA (540 µL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (CH₂Cl₂) dio como resultado 80 mg de 4-(4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoilpiperazin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (15% de rendimiento). MS (EI) calc. para C₃₁H₄₄N₂O₄: 508,33; exp.: 509 (M +1).

Ejemplo 15

Preparación de fumarato de 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilmetilo (compuesto I-103)

. 000084

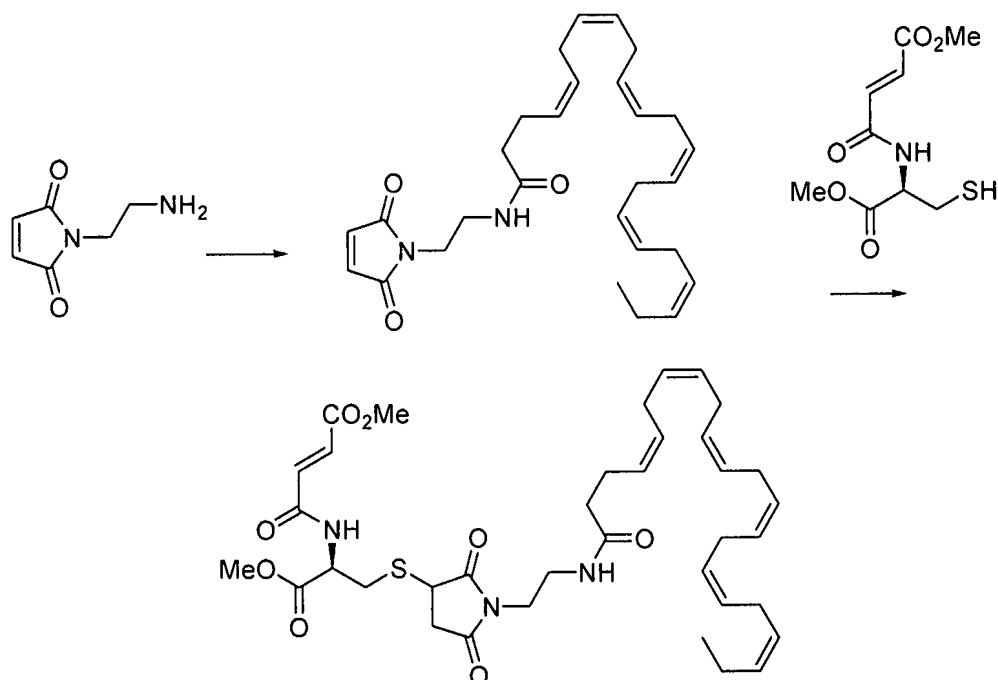


El ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-Docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 1,2 g, 3,66 mmol) se extrajo en 20 mL de CH₃CN junto con etanolamina (220 µL, 3,66 mmol), HATU (1,5 g, 4,0 mmol) y DIEA (950 µL, 5,49 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para obtener (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-hidroxietil)docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamida cruda. Este material se extrajo en 15 mL de CH₂Cl₂ junto con 4-cloro-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (3,66 mmol) y trietilamina (765 µL, 5,49 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (60% de EtOAc, 40% de pentano) dio como resultado 380 mg de fumarato de 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilmetilo (21% de rendimiento). MS (EI) calc. para C₂₉H₄₁NO₅: 483,3; exp.: 484 (M +1).

Ejemplo 16

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

000085



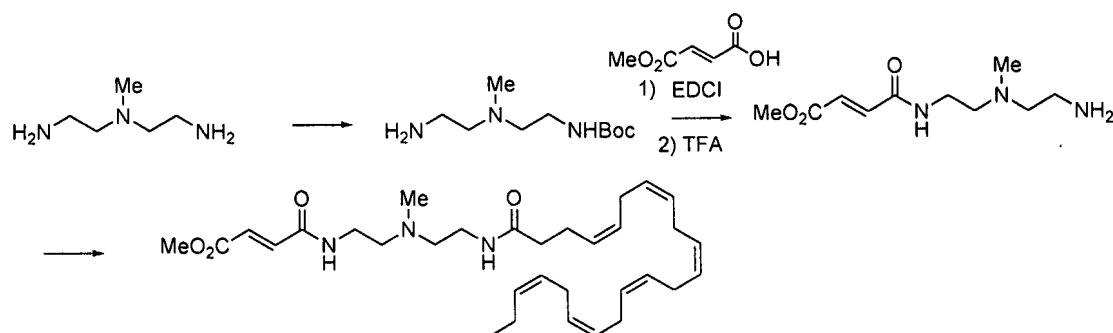
La sal de TFA de 1-(2-aminoetil)-1H-pirrol-2,5-diona (Aldrich, 280 mg, 1,10 mmol) se extrajo en 10 mL de CH_3CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 360 mg, 1,1 mmol), HATU (460 mg, 1,2 mmol) y DIEA (0,58 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (CH_2Cl_2) dio como resultado 350 mg de (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-(2,5-dioxo-2H-pirrol-1(5H)-il)etil)docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamida (70% de rendimiento).

Por separado, el fumarato de monometilo (100 mg, 0,77 mmol) se extrajo en 4 mL de CH_3CN junto con clorhidrato de éster metílico de L-cisteína (132 mg, 0,77 mmol), EDCI (245 mg, 0,77 mmol) y N-metilmorfolina (85 μL , 0,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para obtener 4-(3-mercapto-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (R,E)-metilo. Este material luego se extrajo en 3 mL de CH_3CN junto con (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-(2-(2,5-dioxo-2H-pirrol-1(5H)-il)etil)docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamida (173 mg, 0,38 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. La purificación

por cromatografía (CH_2Cl_2) dio como resultado 60 mg de (E)-metil 4-((R)-3-(1-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-2,5-dioxopirrolidin-3-iltio)-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilamino)-4-oxobut-2-enoato de (22%). MS (EI) calc. para $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}$: 697,34; exp.: 698 (M + 1).

Ejemplo 17

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



N1-(2-Aminoetil)-N1-metiletane-1,2-diamina (5,0 g, 42,7 mmol) se disolvió en 100 mL de CH_2Cl_2 y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de di-ter-butilcarbonato (0,93 g, 4,27 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) luego se añadió gota a gota a 0 °C durante un período de 15 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 25 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para obtener 1,1 g de 2-((2-aminoetil)(metil)amino)etilcarbamato de ter-butilo.

2-((2-aminoetil)(metil)amino)etilcarbamato de ter-butilo (500 mg, 2,3 mmol) se extrajo en 10 mL de CH_3CN junto con ácido salicílico (310 mg, 2,3 mmol) y EDCI (485 mg, 2,53 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (95% de CH_2Cl_2 , 5% de MeOH) para obtener 380 mg de 2-((2-(2-hidroxibenzamido)etil)(metil)amino)etilcarbamato de

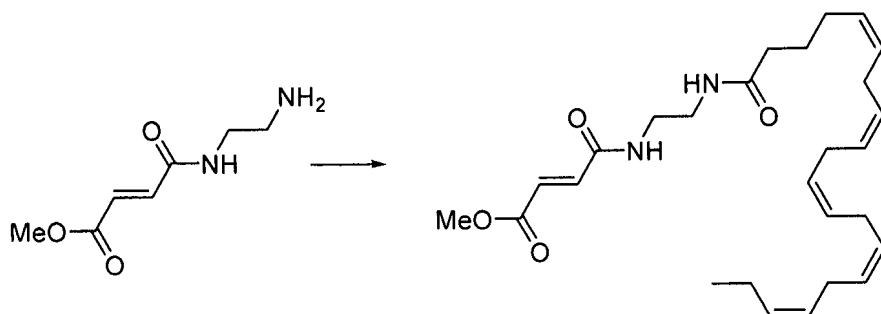
. 000087

ter-butilo (49% de rendimiento). MS (EI) calc. para $C_{17}H_{27}N_3O_4$: 337,2; exp.: 338 (M +1).

2-((2-(2-hidroxibenzamido)etil)(metil)amino)etilcarbamato de ter-butilo (380 mg, 1,13 mmol) se extrajo en 5 mL de 25% de TFA en CH_2Cl_2 y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener la sal de TFA de N-(2-((2-aminoetil)(metil)amino)etil)-2-hidroxibenzamida. Este material se extrajo en 10 mL de CH_3CN junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (DHA, 370 mg, 1,13 mmol), HATU (472 mg, 1,24 mmol) y DIEA (0,59 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95% de CH_2Cl_2 , 5% de MeOH) dio como resultado 420 mg de N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etil)-2-hidroxibenzamida. MS (EI) calc. para $C_{34}H_{49}N_3O_3$: 547,38; exp.: 548 (M +1).

Ejemplo 18

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



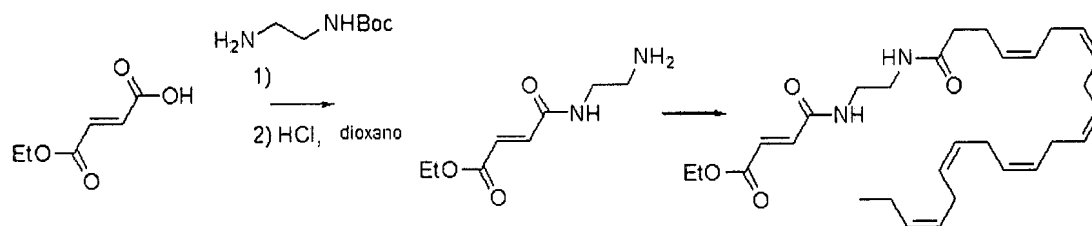
La sal de HCl de 4-(2-aminoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (0,735 mmol) se extrajo en 40 mL de CH_3CN junto con ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico (EPA, 222 mg, 0,735 mmol), HATU (307 mg, 0,81 mmol) y DIEA (380 μ L). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con

000088

NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95% de CH₂Cl₂, 5% de MeOH) dio como resultado 300 mg de 4-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (89% de rendimiento). MS (EI) calc. para C₂₇H₄₀N₂O₄: 456,3; exp.: 457 (M + 1).

Ejemplo 19

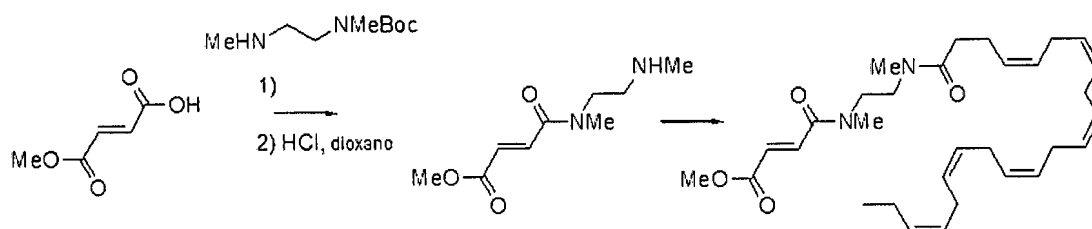
Preparación de 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo (compuesto I-66)



El fumarato de monoetilo (asequible en comercios) se sometió a las mismas condiciones de reacción destacadas con anterioridad en la preparación de 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. El producto deseado, a saber 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo, se obtuvo después de purificar por cromatografía en gel de sílice. MS (EI) calc. para C₃₀H₄₀N₂O₄: 496,33; exp. 497 (M + 1).

Ejemplo 20

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



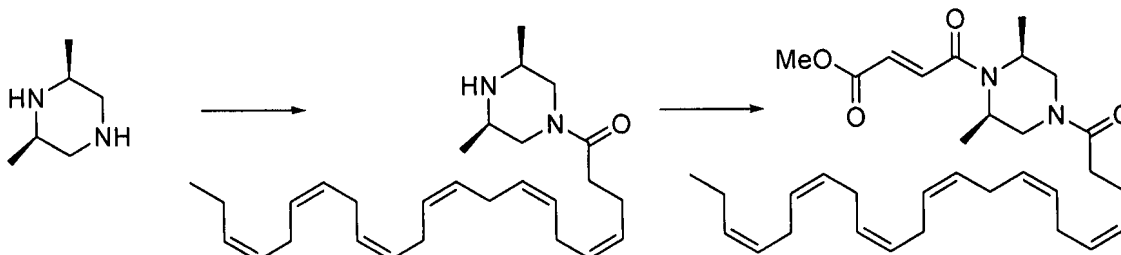
metil(2-(metilamino)etil)carbamato de ter-butilo se preparó de la siguiente manera: N¹,N²-dimetiletan-1,2-diamina (40 mmol)

000089

se disolvió en 100 mL de CH_2Cl_2 y se enfrió hasta 0 °C. Una solución de di-ter-butylcarbonato (4,0 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) luego se añadió gota a gota a 0 °C durante un período de 15 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 25 mL), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para obtener metil(2-(metilamino)etil)carbamato de ter-butilo. Esta amina se sometió a las mismas condiciones de reacción destacadas con anterioridad en la preparación de 4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. El producto deseado, a saber, 4-(metil(2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-N-metildocosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)etil)amino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo, se obtuvo después de purificar por cromatografía en gel de sílice. MS (EI) calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$: 510,35; exp. 511 (M + 1).

Ejemplo 21

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



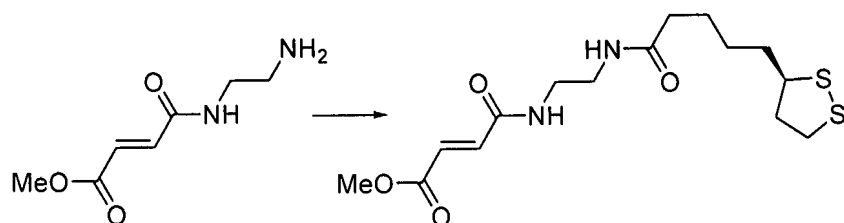
La (2R,6S)-2,6-Dimetilpiperazina (173 mg, 1,52 mmol) se extrajo en 8 mL de CH_3CN junto con DHA (500 mg, 1,52 mmol) y EDC (320 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se extrajo en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para obtener (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-1-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)docosa-4,7,10,13,16,19-hexaen-1-ona. Este material se extrajo

000090

en 10 mL de CH₃CN junto con fumarato de monometilo (198 mg, 1,52 mmol) y HATU (635 mg, 1,67 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (elución de gradiente, pentano al 80% de EtOAc, 20% de pentano) dio como resultado 180 mg de 4-((2R,6S)-4-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo. MS (EI) calc. para C₃₃H₄₈N₂O₄: 536,36; exp. 537 (M + 1).

Ejemplo 22

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

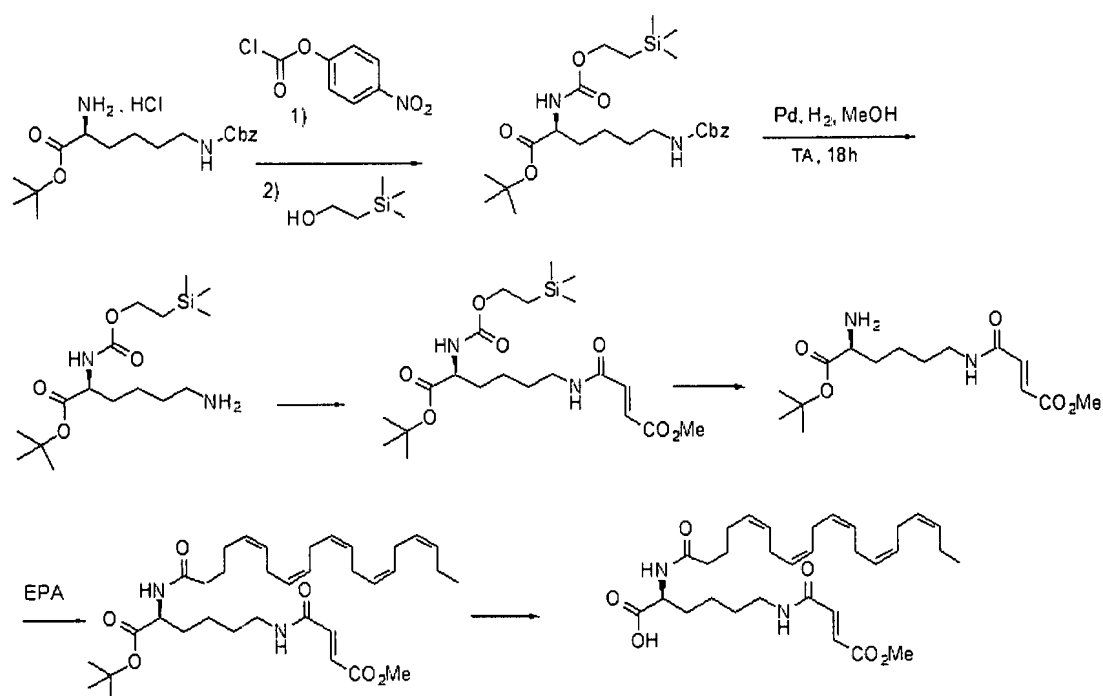


La sal de HCl de 4-(2-aminoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (0,515 mmol) se extrajo en 10 mL de CH₃CN junto con ácido R-lipoico (TCI, 106 mg, 0,515 mmol), HATU (215 mg, 0,567 mmol) y DIEA (270 µL, 1,55 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (95% de CH₂Cl₂, 5% de MeOH) dio como resultado 120 mg de 4-(2-(5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanamido)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (R,E)-metilo. MS (EI) calc. para C₁₅H₂₄N₂O₄S: 360,12; exp. 361 (M + 1).

Ejemplo 23

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

000091



En una corrida típica, el clorhidrato de Cbz-Lys(OtBu) NH₂ (10 g, 26,8 mmol) se extrajo en CH₂Cl₂ (100 mL) y se trató con N-metilmorfolina (6,18 mL, 56,3 mmol). Esta solución se añadió lentamente a una solución de clorformato de 4-nitrofenilo (5,66 g, 28,2 mmol) en 100 mL de CH₂Cl₂ a 0 °C. La reacción luego se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante la noche. Tras lavar con NaHCO₃ acuoso saturado (3 × 100 mL), salmuera, la solución se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10% de EtOAc/90% de pentano) para proporcionar el intermediario derivado de 4-nitrofenilo (11 g; 81%). Este intermediario derivado de 4-nitrofenilo (10 g, 20 mmol) se extrajo en 150 mL de THF anhidro junto con 2-(trimetilsilil)etanol (4,3 mL, 30 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. t-BuOK (2,9 g, 26 mmol) luego se añadió bajo una camisa de argón. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se dividió en EtOAc (300 mL) y salmuera (300 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (elución de gradiente usando una mezcla de EtOAc/pentano) para obtener 6-(benciloxicarbonil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S)-ter-butilo (4 g; 37%).

6-(benciloxicarbonil)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S)-ter-Butilo (4 g,

000092

8,33 mmol) se extrajo en 40 mL de MeOH junto con Pd/C (10%, 400 mg). La mezcla de reacción resultante se purgó cuidadosamente con nitrógeno y luego se agitó bajo 1 atm de H₂ a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (95% de CH₂Cl₂, 5% de MeOH) para obtener 6-amino-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S)-ter-butilo (2 g; 69%).

A una mezcla agitada de 6-amino-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S)-ter-butilo (800 mg, 2,31 mmol), fumarato de monometilo (361 mg, 2,77 mmol), DIEA (1,1 mL, 6,93 mmol) en 10 mL de acetonitrilo se añadió HATU (1,14 g, 3,00 mmol) en una porción a 0 °C bajo una atmósfera inerte de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/pentano) dio como resultado 6-(4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S,E)-ter-butilo (900 mg, 85%).

Este material sigilado (900 mg, 1,97 mmol) se extrajo en 15 mL de una solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de argón durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-amino-6-(4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S,E)-ter-butilo. Este material se usó como tal para la siguiente etapa sin ulterior purificación.

El 2-amino-6-(4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S,E)-ter-butilo puro preparado con anterioridad se extrajo en 40 mL de acetonitrilo junto con EPA (654 mg, 2,17 mmol), DIEA (1,6 mL, 9,85 mmol), HATU (973 mg, 2,56 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se extrajo en 50 mL de EtOAc y se lavó con agua, salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La

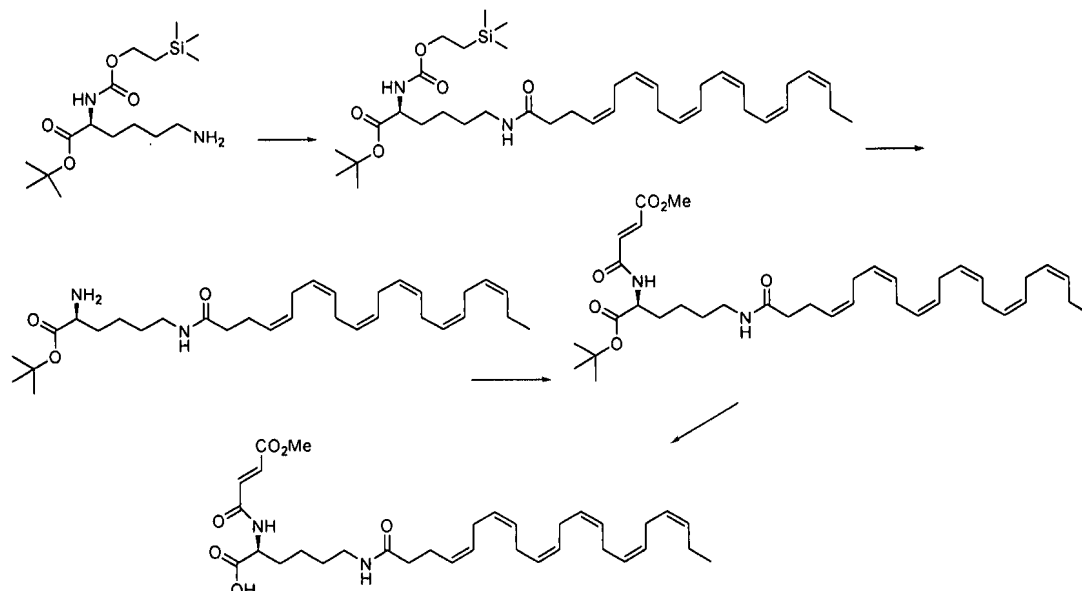
000093

purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/pentano) dio como resultado 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-ter-butilo (200 mg, 17% para las 2 etapas).

2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-ter-Butilo (200 mg, 0,334 mmol) se extrajo en 3 mL de una solución 4 N de HCl en dioxano y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de argón durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se dividió en 30 mL de EtOAc y 30 mL de agua. La capa orgánica luego se lavó con salmuera hasta que el pH de la capa acuosa fuera casi neutro, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa usando una mezcla de acetonitrilo acuoso que luego se tamponó con 0,1% de TFA dio como resultado ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico. (90 mg; 50%). MS (EI) calc. para C₃₁H₄₆N₂O₆: 542,34; exp. 543 (M + 1).

Ejemplo 24

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



En una corrida típica, el 6-amino-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S)-ter-butilo (2 g,

000094

5,78 mmol) se extrajo en 30 mL de acetonitrilo junto con HATU (3,29 g, 8,67 mmol), DHA (2,28 g, 6,94 mmol) y DIEA (2,9 mL, 17,4 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de argón durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se extrajo en 100 mL de EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/pentano) dio como resultado 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((2-trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S)-ter-butilo (2,8 g; 80%).

6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((2-trimetilsilil)etoxi)carbonil)hexanoato de (S)-ter-butilo (2,8 g, 4,26 mmol) se extrajo en 50 mL de una solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butilamonio en THF y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de argón durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto crudo resultante se usó como tal para la siguiente etapa sin ulterior purificación.

El 2-amino-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)hexanoato de (S)-ter-butilo preparado con anterioridad se extrajo en 40 mL de acetonitrilo junto con fumarato de monometilo (610 mg, 4,69 mmol), DIEA (3,0 mL, 18,8 mmol) y HATU (2,4 g, 6,39 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se extrajo en 100 mL de EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/pentano) dio como resultado 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-ter-butilo (500 mg, 30%).

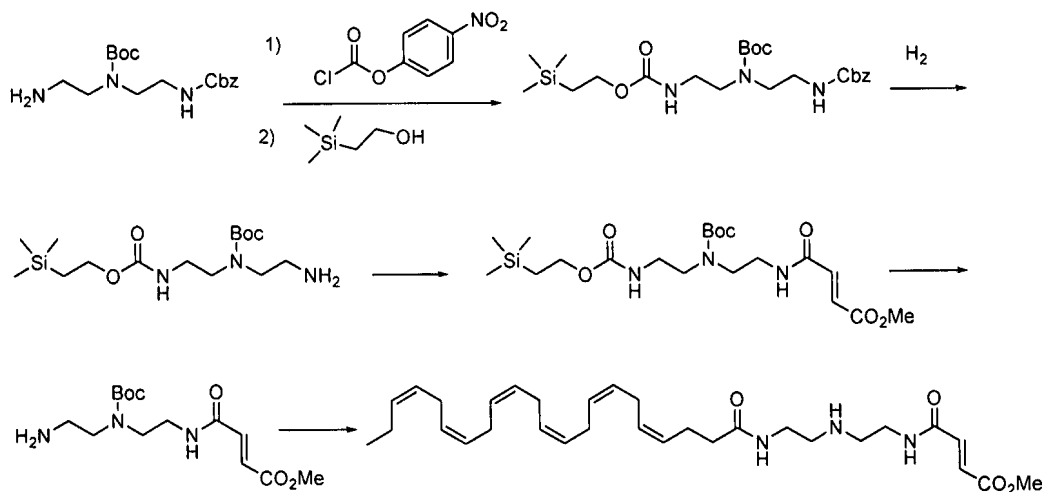
6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-ter-butilo (500 mg) se extrajo en 6 mL de una solución 4 N de HCl en dioxano y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera

000095

inerte de argón durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se dividió en 30 mL de EtOAc y 30 mL de agua. La capa orgánica luego se lavó con salmuera hasta que el pH de la capa acuosa fuera casi neutro, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa usando una mezcla de acetonitrilo acuoso que luego se tamponó con 0,1% de TFA dio como resultado ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico (160 mg; 35%). MS (EI) calc. para $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6$: 568,35; exp. 569 (M + 1).

Ejemplo 25

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



El éster ter-butílico del ácido (2-Amino-etil)-(2-benciloxycarbonilamino-etil)-carbámico se preparó a partir de 2-aminoetilcarbamato de bencilo usando la misma secuencia de reacciones destacada por Andruszkiewicz et al en *Synthetic Communications* **2008**, 38, p. 905-913 (reacción con acrilonitrilo, seguido de protección de la amina secundaria con el grupo BOC y conversión del grupo nitrilo en un grupo amino con una unidad de metileno menos del reordenamiento de Hoffmann). El éster ter-butílico del ácido (2-Amino-etil)-(2-benciloxycarbonilamino-etil)-carbámico (500 mg, 1,48 mmol) se extrajo en 15 mL de CH_2Cl_2 junto con 4-metilmorfolina (449 mg, 4,44 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. 4-Nitrofenilcloroformato (328 mg, 1,63 mmol) luego se

000096

añadió a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Luego se diluyó con agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía (95% de CH_2Cl_2 , 5% de MeOH) dio como resultado el intermediario nitrofenilcarbamato (480 mg; 64%).

El ter-butóxido de potasio (113 mg, 1,01 mmol) se añadió una mezcla que contiene el intermediario nitrofenilcarbamato (480 mg, 0,96 mmol) y 2-(trimetilsilil)etanol (136 mg, 1,15 mmol) en THF (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se dividió en EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (3:1 pentano/EtOAc) dio como resultado el derivado de triamina completamente protegida (190 mg; 41%). Esta triamina completamente protegida (190 mg, 0,40 mmol) se extrajo en MeOH (5 mL) sobre 5% de Pd/C (50 mg) y la mezcla resultante se agitó bajo 1 atm de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado claro se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (9:1 CH_2Cl_2 /MeOH) dio como resultado éster ter-butilico del ácido (2-amino-etil)-[2-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-etil]-carbámico (80 mg; 58%).

El éster ter-butilico del ácido (2-Amino-etil)-[2-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-etil]-carbámico (80 mg, 0,23 mmol) se extrajo en 5 mL de acetonitrilo junto con fumarato de monometilo (30 mg, 0,23 mmol), DIEA (90 mg, 0,69 mmol) y HATU (105 mg, 0,28 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se extrajo EtOAc y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Mg_2SO_4 y luego se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (3:1 pentano/EtOAc) dio como resultado el derivado de amida deseado en forma de un aceite (80 mg; 75%). Este material se extrajo en 3 mL de una solución 4 N de HCl en dioxano y se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera

000097

inerte de argón durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se dividió en 30 mL de EtOAc y 30 mL de agua. La capa orgánica luego se lavó con salmuera hasta que el pH de la capa acuosa fuera casi neutro, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa usando una mezcla de acetonitrilo acuoso que luego se tamponó con 0,1% de TFA dio como resultado 4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enolato de (E)-metilo. MS (EI) calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_4$: 525,36; exp. 526 (M + 1).

EQUIVALENTES

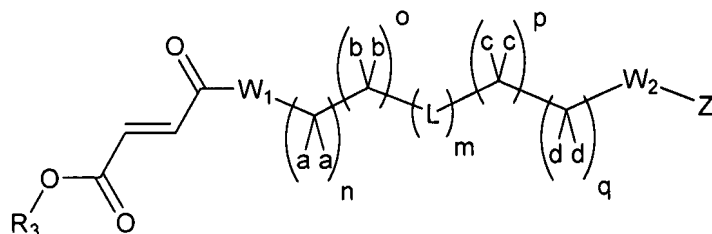
Los expertos en el arte reconocerán o serán capaces de cerciorarse, usando no más de experimentación, numerosos equivalentes a las formas de realización específicas descritas específicamente en la presente. Estos equivalentes pretenden estar comprendidos en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

. 000098

REIVINDICACIONES

1. Un conjugado molecular que comprende un fumarato y un ácido graso seleccionado de ácido lipoico, ácidos grasos omega-3 o ácidos grasos metabolizados in vivo en ácidos grasos omega-3.

2. Un compuesto de la fórmula I:



I

o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

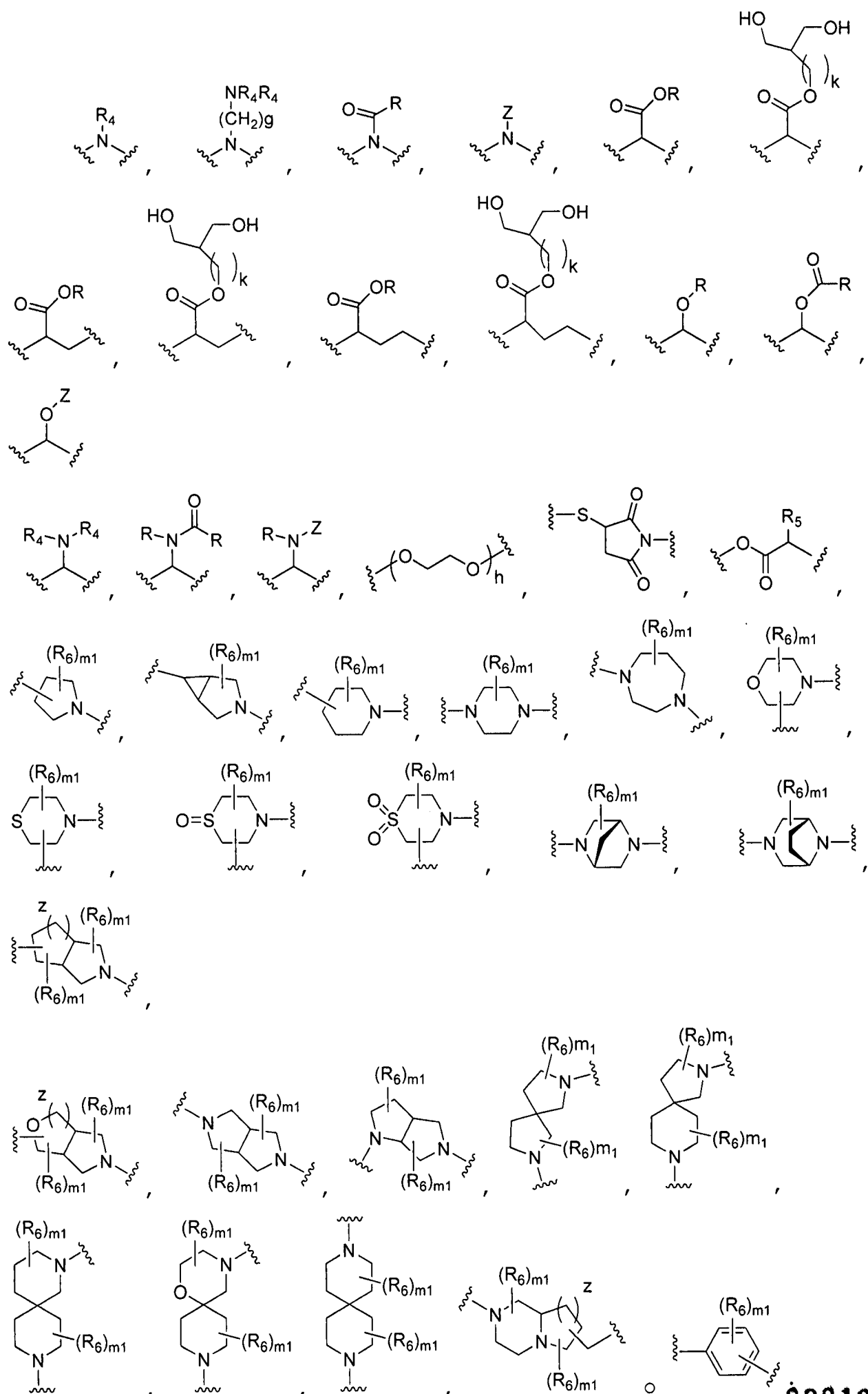
cada W_1 y W_2 es, de modo independiente, cero, O, S, NH o NR o W_1 y W_2 se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina opcionalmente sustituido;

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

cada n, o, p y q es, de modo independiente, 0, 1 ó 2;

cada L es, de modo independiente, cero, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆)-, -(cicloalquilo C₃-C₆)-, un heterociclo, un heteroarilo,

. 000099



000100

en donde la representación de L no está limitada direccionalmente de izquierda a derecha tal como se representa, más bien del lado izquierdo o el lado derecho de L se puede unir con el lado W_1 del compuesto de la fórmula I;

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

cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

cada m es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m es más de 1, entonces L pueden ser iguales o diferentes;

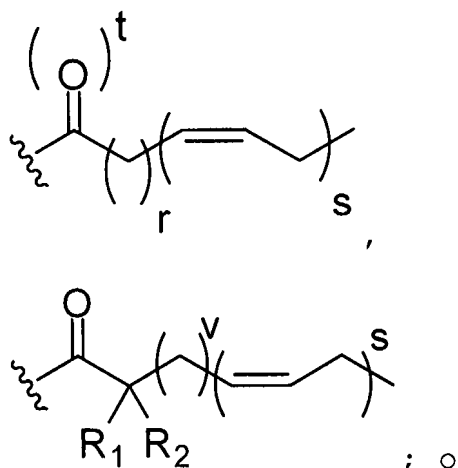
cada m_1 es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

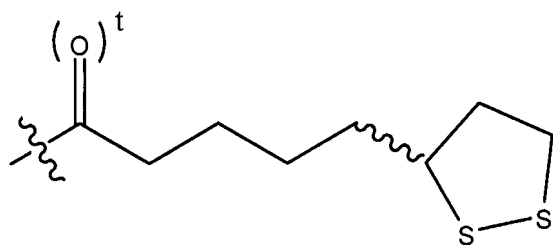
z es 1, 2 ó 3;

cada R_4 es, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, en donde una unidad de metileno del alquilo C_1-C_6 se puede sustituir opcionalmente con O o NR y en NR_4R_4 , ambos R_4 , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico tales como una pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

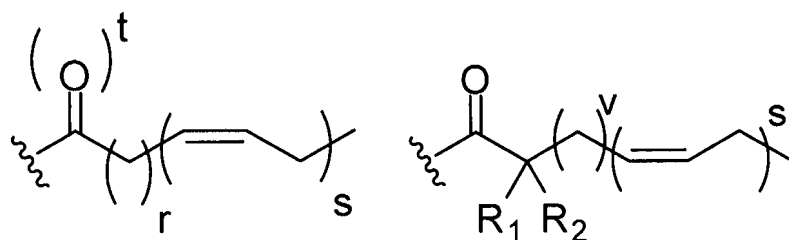
cada Z es, de modo independiente, H,



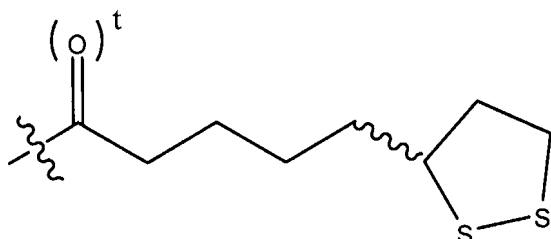
000101



siempre que
haya al menos un



o



en el compuesto;

cada t es, de modo independiente, 0 ó 1;

cada r es, de modo independiente, 2, 3 ó 7;

cada s es, de modo independiente, 3, 5 ó 6;

cada v es, de modo independiente, 1, 2 ó 6;

cada R_1 y R_2 es, de modo independiente, -H, -D, -alquilo C_1-C_4 , -halógeno, -OH, -C(O)alquilo C_1-C_4 , -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)alquilo C_1-C_4 , -alqueno C_1-C_3 , -alquino C_1-C_3 , -C(O)alquilo C_1-C_4 , -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)₂, -NH(C(O)alquilo C_1-C_3), -N(C(O)alquilo C_1-C_3)₂, -SH, -S(alquilo C_1-C_3), -S(O)alquilo C_1-C_3 , -S(O)₂alquilo C_1-C_3 ;

cada R_3 es, de modo independiente, H, -alquilo C_1-C_6 o -C(CH₂OH)₂;

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

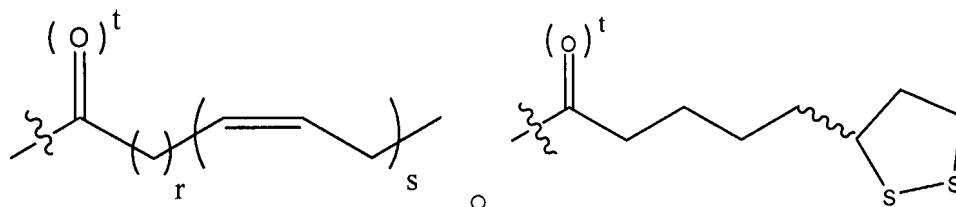
cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

000102

cada R es, de modo independiente, -H, -C₁-C₃ alquilo o alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH o halógeno;

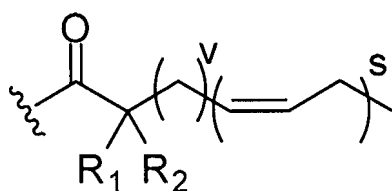
siempre que

cuando cada uno de m, n, o, p y q es 0, W₁ y W₂ son cada uno cero y Z es

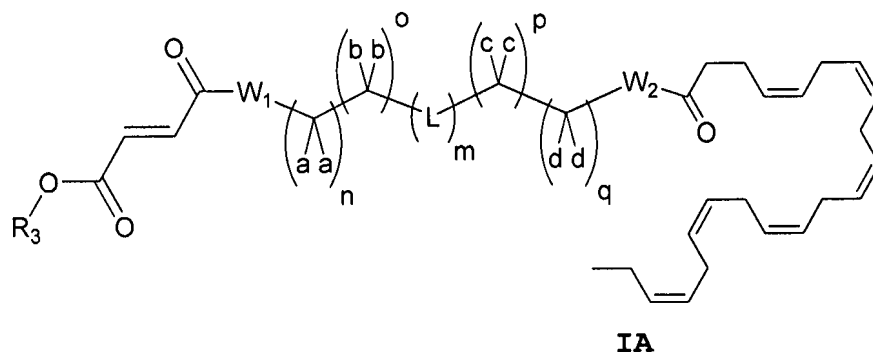


entonces t debe ser 0;

cuando cada uno de m, n, o, p y q es 0 y W₁ y W₂ son cada uno cero, entonces Z no debe ser



3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es de la fórmula **IA**:



o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

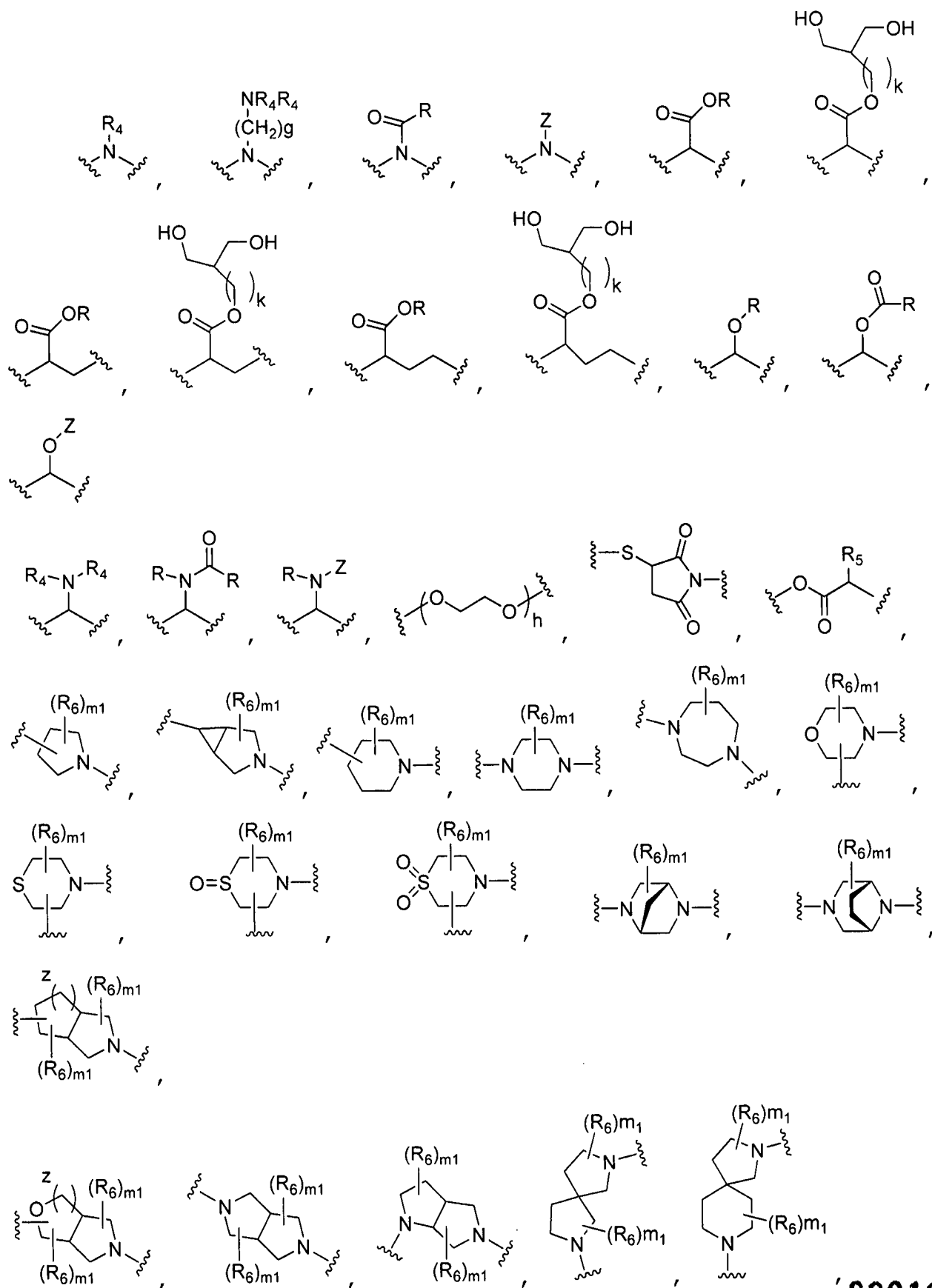
cada W₁ y W₂ es, de modo independiente, cero, O, S, NH o NR o W₁ y W₂, se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina opcionalmente sustituido;

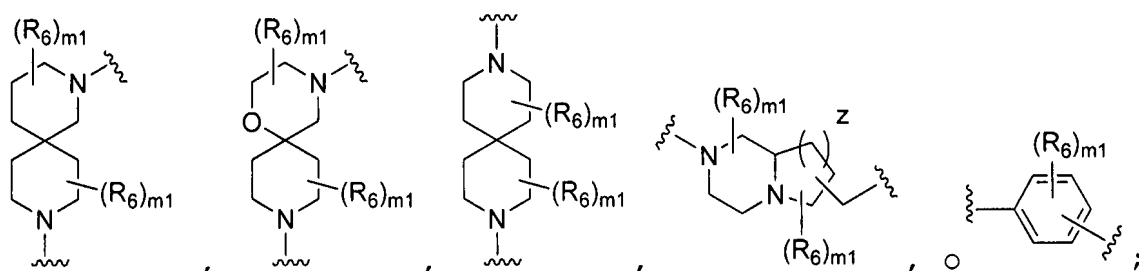
cada a, b, c y d es, de modo independiente, -H, -D, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)OR o bencilo o dos de a, b, c y d se pueden tomar juntos, junto con el carbono individual al que están unidos, para formar un cicloalquilo o heterociclo;

000103

cada n , o , p y q es, de modo independiente, 0 , 1 ó 2 ;

cada L es, de modo independiente, cero, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆)-, -(cicloalquilo C₃-C₆)-, un heterociclo, un heteroarilo,





en donde la representación de L no está limitada direccionalmente de izquierda a derecha tal como se representa, más bien del lado izquierdo o el lado derecho de L se puede unir con el lado W_1 del compuesto de la fórmula **IA**;

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

cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

cada m es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m es más de 1, entonces L pueden ser iguales o diferentes;

cada m_1 es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

z es 1, 2 ó 3;

cada R_4 es, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, en donde una unidad de metileno del alquilo C_1-C_6 se puede sustituir opcionalmente con O o NR y en NR_4R_4 , ambos R_4 , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico tales como una pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

cada R_3 es, de modo independiente, H, -alquilo C_1-C_6 o -C(CH₂OH)₂;

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

cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

cada R es, de modo independiente, -H o alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH o halógeno.

000105

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde W_1 y W_2 son cada uno NH.

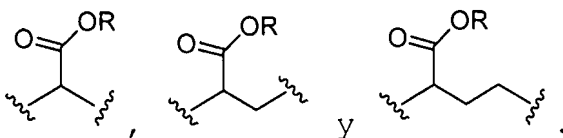
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde cada de n, o, p y q es 1.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dos de n, o, p y q son cada uno 1.

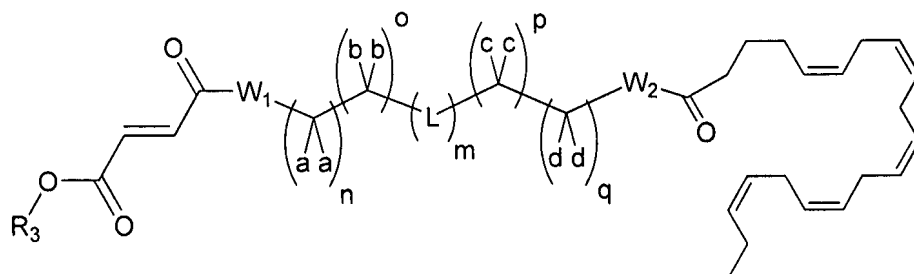
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dos de n, o, p y q cada 1 y los otros dos son cada uno 0.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde m es 1.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde L está seleccionado de -O-, -N(R₄)-,



10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es de la fórmula **IB**:



IB

o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

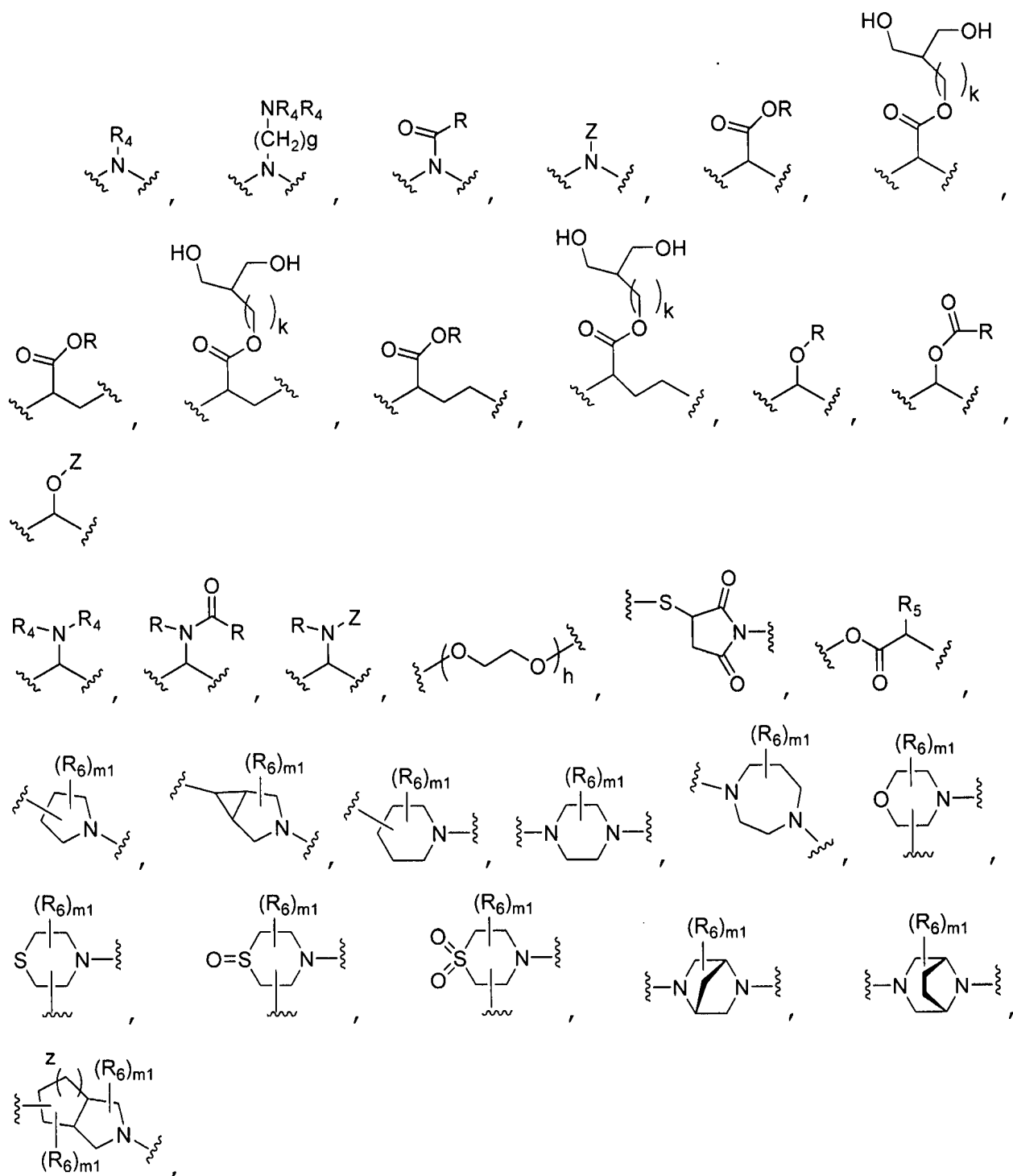
cada W_1 y W_2 es, de modo independiente, cero, O, S, NH o NR o W_1 y W_2 , se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina opcionalmente sustituido;

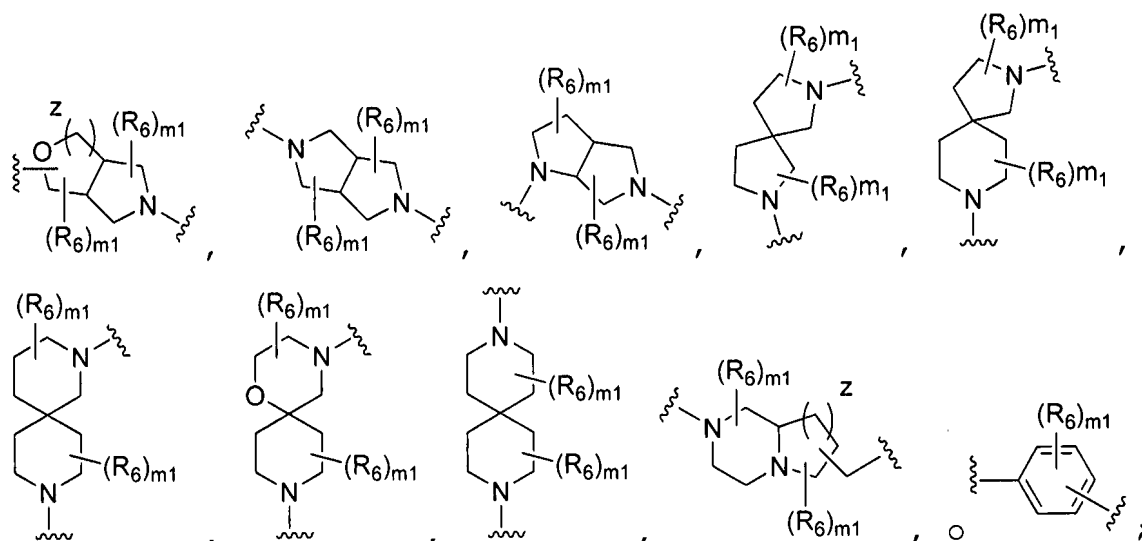
000106

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

cada n, o, p y q es, de modo independiente, 0, 1 ó 2;

cada L es, de modo independiente, cero, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆)-, -(cicloalquilo C₃-C₆)-, un heterociclo, un heteroarilo,





en donde la representación de L no está limitada direccionalmente de izquierda a derecha tal como se representa, más bien del lado izquierdo o el lado derecho de L se puede unir con el lado W_1 del compuesto de la fórmula **IB**;

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

cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

cada m es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m es más de 1, entonces L pueden ser iguales o diferentes;

cada m_1 es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

z es 1, 2 ó 3;

cada R_4 es, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, en donde una unidad de metileno del alquilo C_1-C_6 se puede sustituir opcionalmente con O o NR y en NR_4R_4 , ambos R_4 , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico tales como una pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

cada R_3 es, de modo independiente, H, -alquilo C_1-C_6 o -C(CH₂OH)₂;

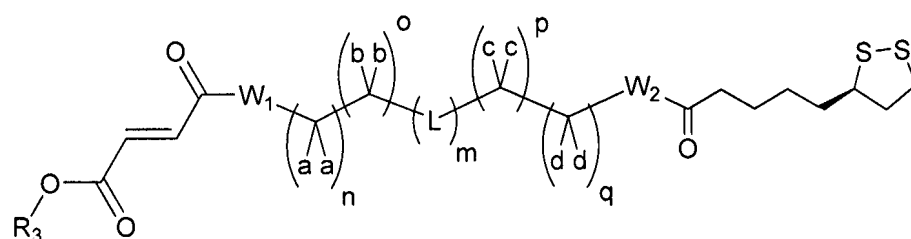
000108

cada R_5 es, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido con OH , NH_2 , CO_2R , $CONH_2$, fenilo, C_6H_4OH , imidazol o arginina;

cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

cada R es, de modo independiente, $-H$ o alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH o halógeno.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es de la fórmula **IC**:



IC

o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

en donde

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

cada a , b , c y d es, de modo independiente, $-H$, $-D$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)OR$ o bencilo o dos de a , b , c y d se pueden tomar juntos, junto con el carbono individual al que están unidos, para formar un cicloalquilo o heterociclo;

cada n , o , p y q es, de modo independiente, 0 , 1 ó 2 ;

cada L es, de modo independiente, cero, $-O-$, $-C(O)-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S-S-$, $-(\text{alquilo } C_1-C_6)-$, $-(\text{cicloalquilo } C_3-C_6)-$, un heterociclo, un heteroarilo,

000109

en donde la representación de L no está limitada direccionalmente de izquierda a derecha tal como se representa, más bien del lado izquierdo o el lado derecho de L se puede unir con el lado W_1 del compuesto de la fórmula **IC**;

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

cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

cada m es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m es más de 1, entonces L pueden ser iguales o diferentes;

cada m_1 es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

z es 1, 2 ó 3;

cada R_4 es, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, en donde una unidad de metileno del alquilo C_1-C_6 se puede sustituir opcionalmente con O o NR y en NR_4R_4 , ambos R_4 , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico tales como una pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

cada R_3 es, de modo independiente, H, -alquilo C_1-C_6 o -C(CH₂OH)₂;

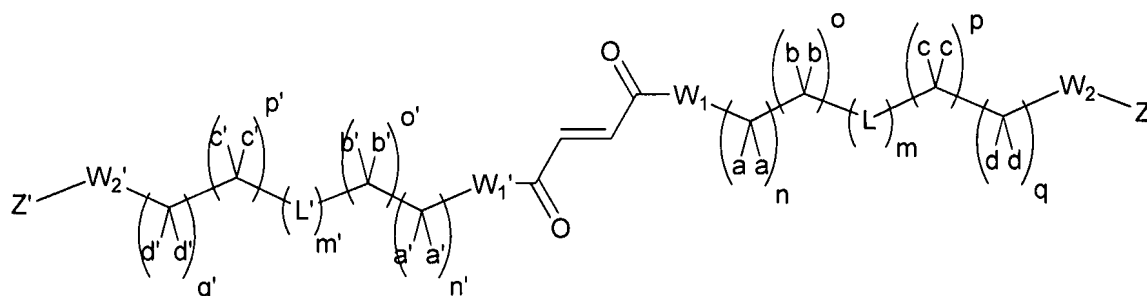
cada R_5 es, de modo independiente, e, H o alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido con OH, NH₂, CO₂R, CONH₂, fenilo, C₆H₄OH, imidazol o arginina;

cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

cada R es, de modo independiente, -H o alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH o halógeno.

12. Un compuesto de la fórmula **II**:

000111



II

o una de sus sales, hidratos, solvatos, profármacos, enantiómeros
o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables;

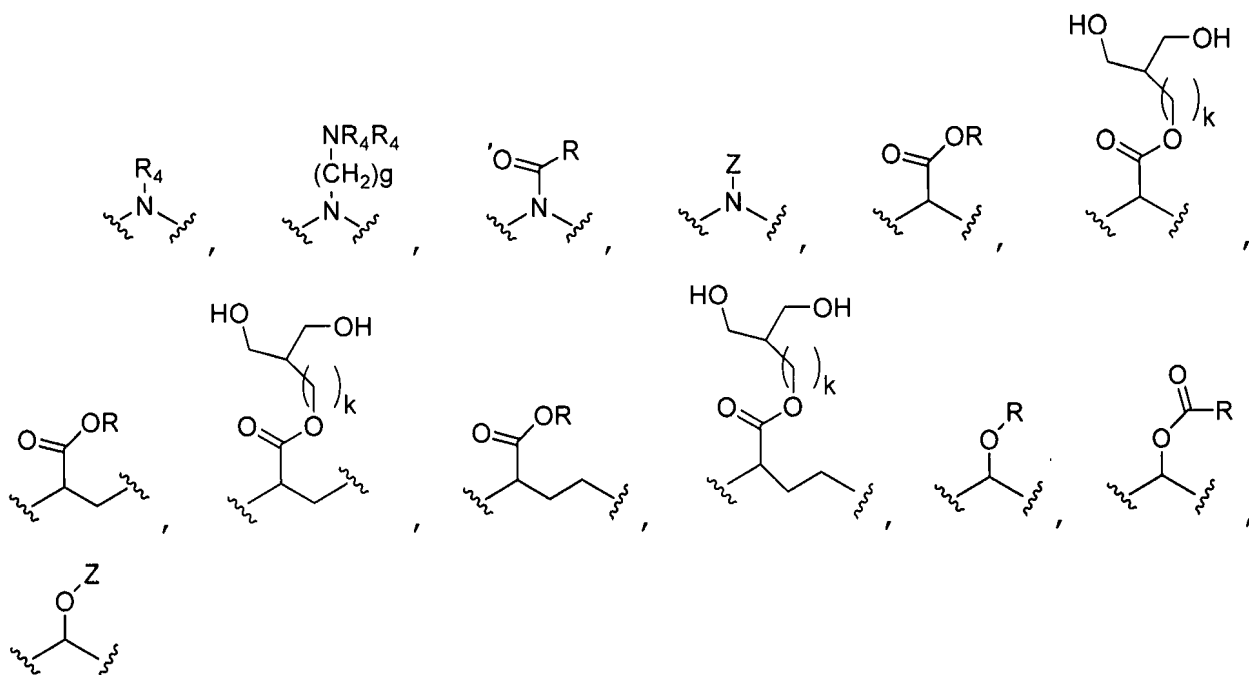
en donde

cada $W_1, W_2, W_1',$ y W_2' es, de modo independiente, cero, O, S, NH o NR o W_1 y W_2 o W_1' y W_2' se pueden tomar juntos para formar un grupo imidazolidina o piperazina opcionalmente sustituido;

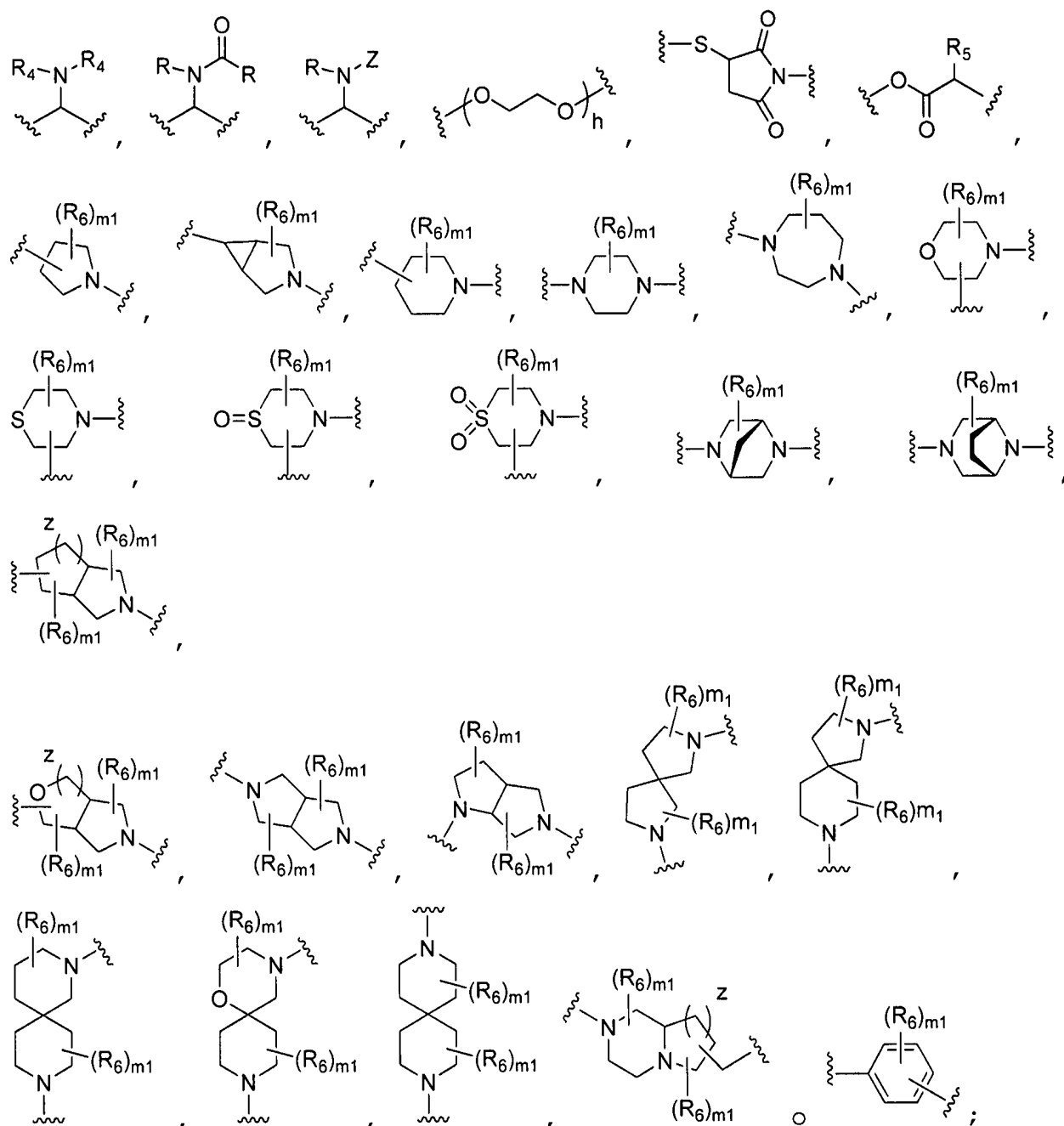
cada a, b, c, d, a', b', c' y d' es, de modo independiente, -H, -D, -CH₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -C(O)OR, -O-Z o bencilo o dos de a, b, c y d o dos cualesquiera de a', b', c' y d' se pueden tomar juntos, junto con el carbono individual al que están unidos, para formar un cicloalquilo o heterociclo;

cada n , o , p , q , n' , o' , p' y q' es, de modo independiente,
0, 1 ó 2;

cada L y L' es, de modo independiente, cero, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S-S-, -(alquilo C₁-C₆)-, -(cicloalquilo C₃-C₆)-, un heterociclo, un heteroarilo,



000112



en donde la representación de L y L' no está limitada direccionalmente de izquierda a derecha tal como se representa, más bien del lado izquierdo o el lado derecho de L y L' se puede unir con el lado W₁ o W₁' del compuesto de la fórmula **II**, respectivamente;

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

cada g es, de modo independiente, 2, 3 ó 4;

cada h es, de modo independiente, 1, 2, 3 ó 4;

000113

cada m y m' es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3; si m es más de 1, entonces L o L' pueden ser iguales o diferentes;

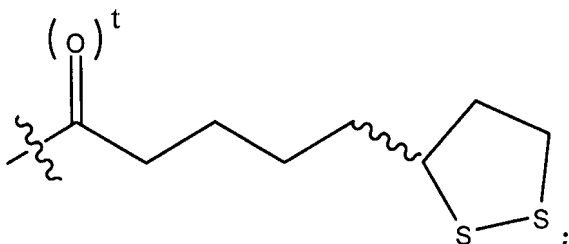
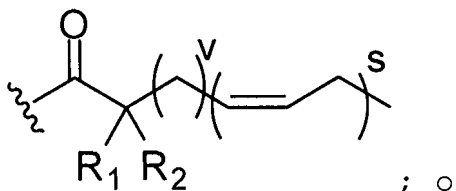
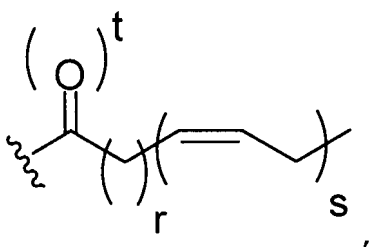
cada m_1 es, de modo independiente, 0, 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

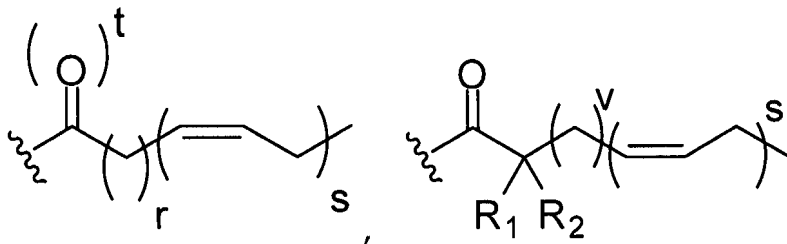
z es 1, 2 ó 3;

cada R_4 es, de modo independiente, H o alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, en donde una unidad de metileno del alquilo C_1-C_6 se puede sustituir opcionalmente con O o NR y en NR_4R_4 , ambos R_4 , cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico tales como una pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina o pirrol;

cada Z y Z' es, de modo independiente, H,

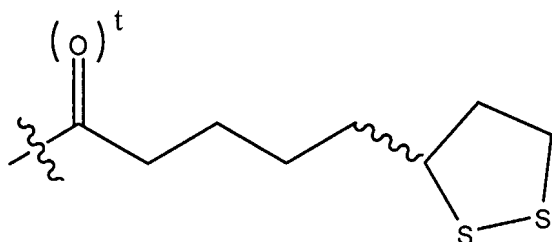


siempre que
haya al menos un



000114

o



en el compuesto;

cada t es, de modo independiente, 0 ó 1;

cada r es, de modo independiente, 2, 3 ó 7;

cada s es, de modo independiente, 3, 5 ó 6;

cada v es, de modo independiente, 1, 2 ó 6;

cada R_1 y R_2 es, de modo independiente, -H, -D, -alquilo C_1-C_4 , -halógeno, -OH, -C(O)alquilo C_1-C_4 , -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)alquilo C_1-C_4 , -alqueno C_1-C_3 , -alquino C_1-C_3 , -C(O)alquilo C_1-C_4 , -NH₂, -NH(alquilo C_1-C_3), -N(alquilo C_1-C_3)₂, -NH(C(O)alquilo C_1-C_3), -N(C(O)alquilo C_1-C_3)₂, -SH, -S(alquilo C_1-C_3), -S(O)alquilo C_1-C_3 , -S(O)₂alquilo C_1-C_3 ;

cada R_3 es, de modo independiente, H, -alquilo C_1-C_6 o -C(CH₂OH)₂;

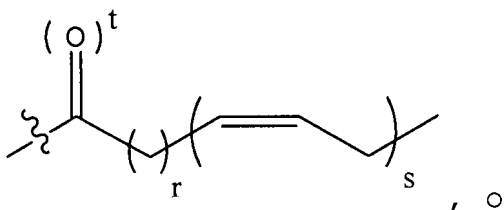
cada R_5 es, de modo independiente, e, H o alquilo C_1-C_{10} lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido con OH, NH₂, CO₂R, CONH₂, fenilo, C₆H₄OH, imidazol o arginina;

cada e es, de modo independiente, H o cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos naturales;

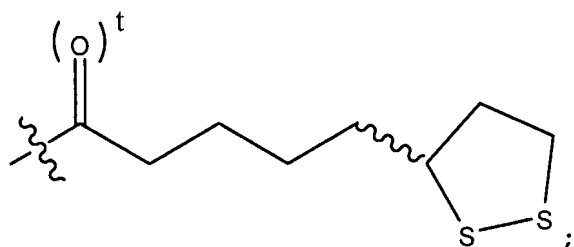
cada R es, de modo independiente, -H o alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OH o halógeno;

siempre que

cuando cada uno de m , n , o , p y q es 0, W_1 y W_2 son cada uno cero y Z es

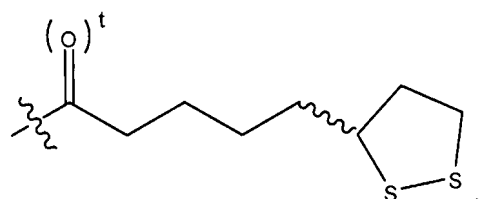
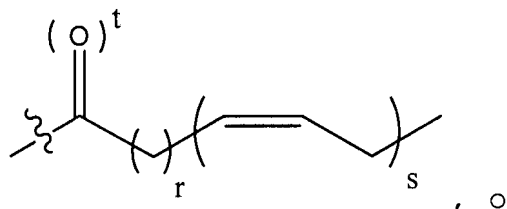


000115



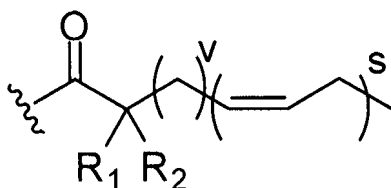
entonces t debe ser 0;

cuando cada uno de m' , n' , o' , p' y q' es 0, W_1' y W_2' son cada uno cero y Z' es



entonces t debe ser 0; y

cuando cada uno de m , n , o , p y q es 0 y W_1 y W_2 son cada uno cero o cuando cada uno de m' , n' , o' , p' y q' , es 0, W_1' y W_2' son cada uno cero, entonces Z o Z' no debe ser



13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:

4-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-

hexaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-1**);

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

pentaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-2**);

4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-

hexaenamidoetoxi)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-metilo (**I-3**);

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

000116

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

6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-metoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (I-8);

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

000117

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo **(I-75)**;

ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico **(I-69)**;

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

6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-98)**;

2-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-99)**;

. 000118

ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoico **(I-70)**;

ácido (S)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoico **(I-77)**;

2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-100)**;

6-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-101)**;

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

4-(2-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetilamino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo **(I-79)**;

4-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etilamino)-4-oxobut-2-enoato de (E)-etilo **(I-67)**;

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

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

ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoico **(I-89)**;

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

2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo **(I-91)**;

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

000119

ácido (S)-5-((E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enamido)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)pentanoico **(I-93)**;

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

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

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC** o **II** y un portador farmacéuticamente aceptable.

15. Un método de tratamiento de inflamación o una enfermedad inflamatoria, que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC** o **II**.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad inflamatoria está asociada con un trastorno metabólico.

17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el trastorno metabólico es diabetes de tipo II, insulinoresistencia, enfermedad cardiovascular, arritmia, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, hipertrigliceridemia, dislipidemia, retinopatía, neuropatía, edema macular, nefropatía diabética, nefropatía de IgA, enfermedad renal crónica (CKD), enfermedades inflamatorias del riñón incluyendo complicaciones urémicas, glomerulonefritis y nefrosis.

18. El método de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad inflamatoria es fibrosis quística, asma, esclerodermatitis, psoriasis o eczema.

000120

19. Un método de tratamiento de enfermedad neurodegenerativa, que comprende la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula **I**, **IA**, **IB**, **IC** o **II**.

20. El método de acuerdo con la reivindicación 19, en donde la enfermedad neurodegenerativa es esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Alzheimer o distrofia muscular.

000121

RESUMEN

La invención se refiere a derivados de fumarato de ácido graso, a composiciones que comprenden una cantidad efectiva de un derivado de fumarato de ácido graso y a métodos para tratar o prevenir cáncer, un trastorno metabólico o trastorno neurodegenerativo que comprende la administración de una cantidad efectiva de un derivado de fumarato de ácido graso.

000122

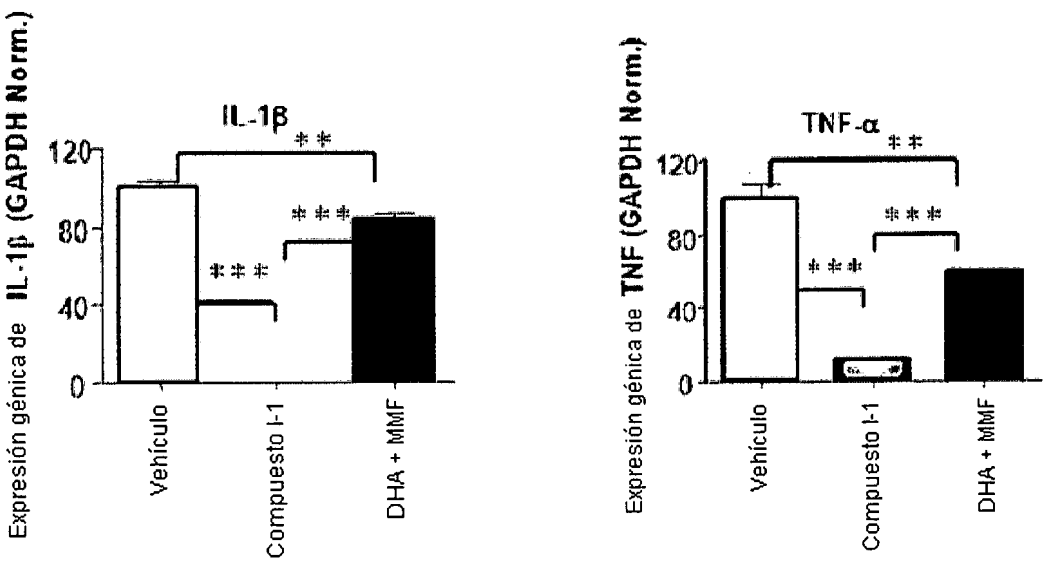


Figura 1

000123

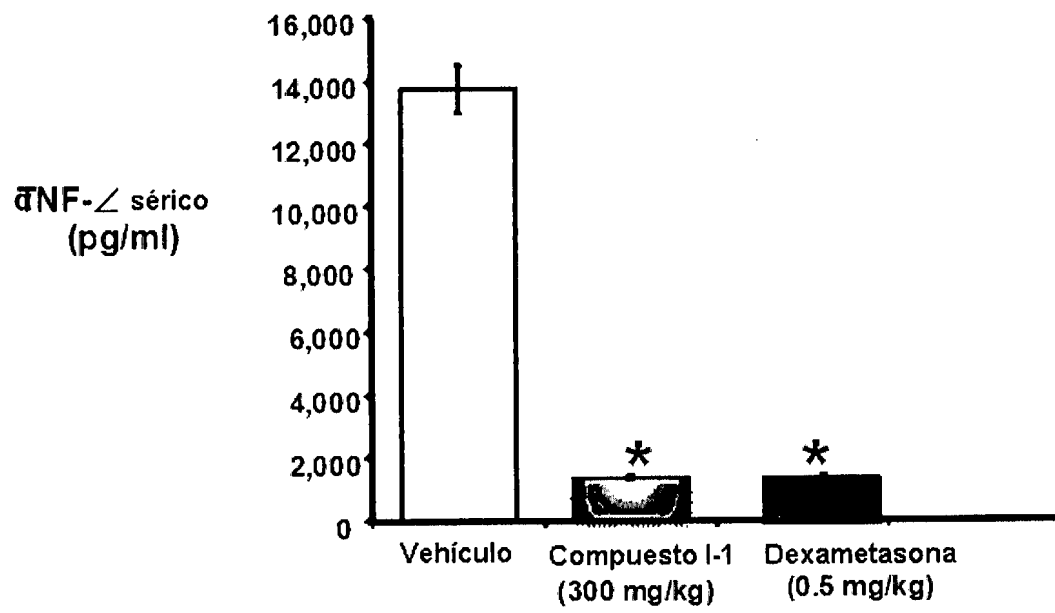


Figura 2

000124

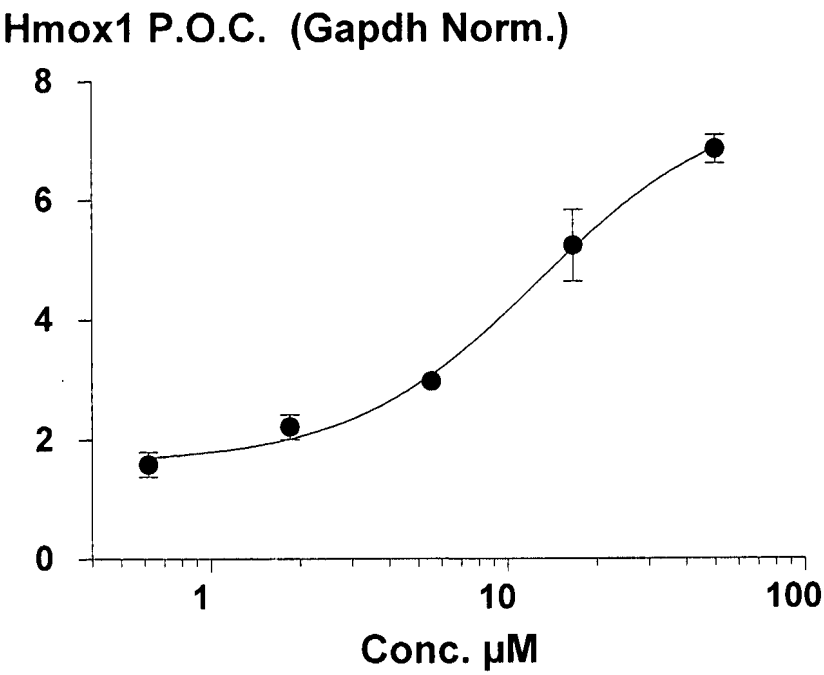


Figura 3

000125

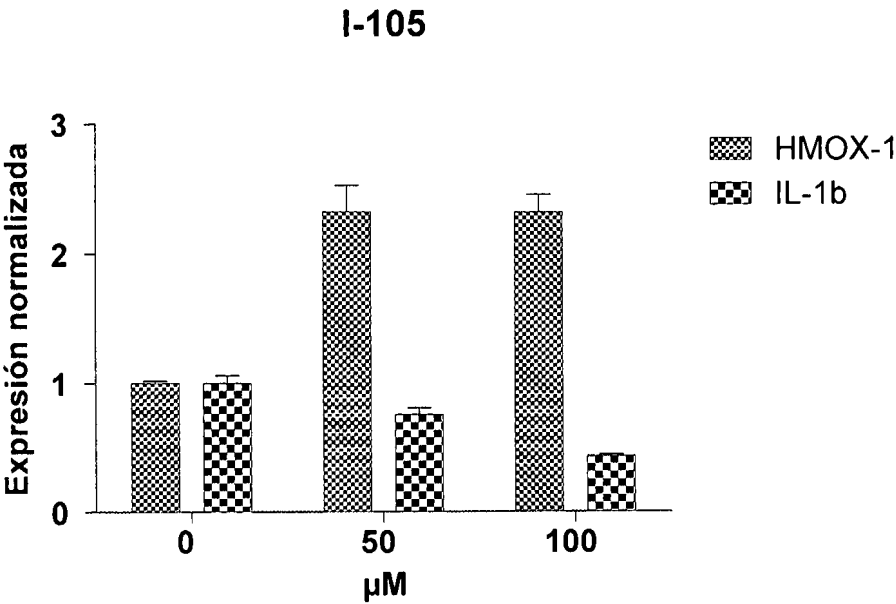


Figura 4

000126



(51) International Patent Classification:
A01N 37/00 (2006.01) A01N 37/18 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2011/020534

(22) International Filing Date:
7 January 2011 (07.01.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/293,396 8 January 2010 (08.01.2010) US
61/294,578 13 January 2010 (13.01.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC. [US/US];
350 Third Street, #2204, Cambridge, Massachusetts
02142 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): VU, Chi B.
[US/US]; 79 Bay State Road, Arlington, Massachusetts
02474 (US). BEMIS, Jean E. [US/US]; 256 Appleton
Street, Arlington, Massachusetts 02476 (US).
JIROUSEK, Michael R. [US/US]; 350 Third Street,
#2204, Cambridge, Massachusetts 02142 (US). MILNE,
Jill C. [US/US]; 169 Mason Terrace, Brookline, Mas-
sachusetts 02446 (US). SMITH, Jesse J. [US/US]; 226
Beal Road, Waltham, Massachusetts 02453 (US).

(74) Agents: TUSCAN, Michael S. et al.; Cooley LLP, 777
6th Street, 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, RS, 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))

[Continued on next page]

(54) Title: FATTY ACID FUMARATE DERIVATIVES AND THEIR USES

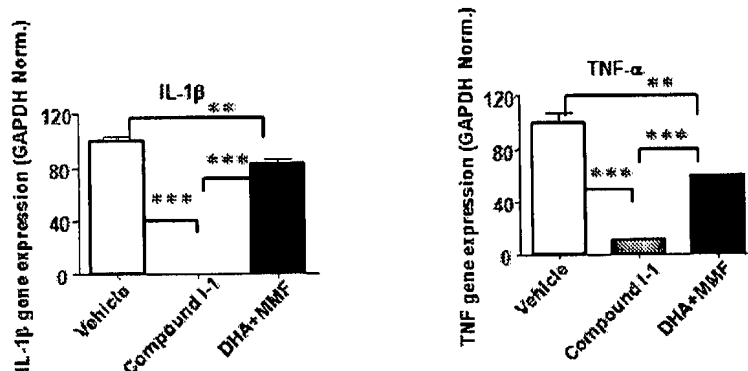


Figure 1

(57) Abstract: The invention relates to Fatty Acid Fumarate Derivatives; compositions comprising an effective amount of a Fatty Acid Fumarate Derivative; and methods for treating or preventing cancer, a metabolic disorder or neurodegenerative disorder comprising the administration of an effective amount of a Fatty Acid Fumarate Derivative.

WO 2011/085211 A1



Published:

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

. 000128

P-2799
IA

P-2799

C-10-162

The Commonwealth of Massachusetts

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by: Pamela L. Finan

3. acting in the capacity of: Notary Public

4. bears the seal/stamp of: Pamela L. Finan
whose commission expires on: June 3, 2016

Certified

5. at: Boston, Massachusetts

6. the: 18 February, 2011

7. by: the Secretary of the Commonwealth

8. No.: 1509397

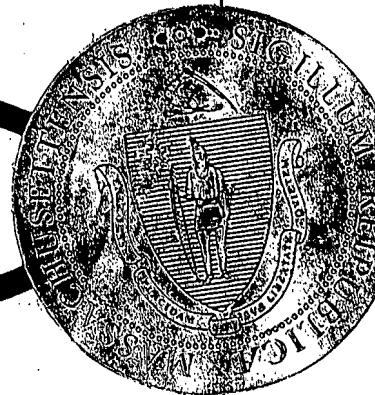
9. Seal/stamp:

Great Seal of the Commonwealth

10. Signature:

William Francis Galvin

William Francis Galvin
Secretary of the Commonwealth



COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

Jill C. Milne

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales CATABASIS
PHARMACEUTICALS, INC

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

Delaware

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 19
Blackstone Street, Cambridge, Massachusetts 02139, Estados Unidos
de América.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor
de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía
No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 147.463 y SILVANA MARIA
LOPEZ DIAS, con Cédula de Ciudadanía No. 22.468.787 de
Barranquilla, y tp. 147.463, con domicilio en Bogotá, Colombia, para
que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la)
representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente
ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial,
Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los
siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades
de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de
utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas,
nombres y enseññas comerciales y denominaciones de origen; así como
sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o
domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquie-
ra de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y
know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos
y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas,
transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración,
reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad,
protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos
industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos
derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia
desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias,
acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en
juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas
y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en
contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados
quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en
árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y
renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión,
admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para
recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales,
sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Jill C. Milne, CEO

legal representative(s) of CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC

an organization existing under the laws of

Delaware

and in present execution of its business activity, domiciled 19 Blackstone
Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ
D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824
and SILVANA MARIA LOPEZ DIAS, identification card No. 22.468.787
of Barranquilla, and tp 147.463 residing in Bogotá, Colombia, to act in the
order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority
and/or natural or juridical person, specially before those Administrative,
Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in
all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial
Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant
varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of
Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or
domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as
protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating
authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments,
changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration,
appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer,
granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with
rights derived from the above- mentioned matters and against the unfair
competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses,
recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil,
Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for
writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by
the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to:
conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and
take possession of the litigation related objet and waive or renounce the rights
granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive
notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute
this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Boston, Massachusetts

on this 4th day of February of 2011

Jill C. Milne
Firma / signature

000130

CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los 4 días del mes de Febrero 2011, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. Jill C. Milne
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en Massachusetts, EE.UU firmó de su puño y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de Presidente de la persona jurídica CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC

4. La citada persona jurídica con sede en 19 Blackstone Street, Cambridge, Massachusetts 02139, Estados Unidos de América, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consúl de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los días del mes de , el Notario que suscribe DA FE de que:

1. (nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en (firmó en su presencia) el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Consúl de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Consúl de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 4th day of February, 2011, the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Jill C. Milne
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled in Massachusetts, USA set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of CEO of the juridical CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC

4. The mentioned juridical person with place of 19 Blackstone Street, Cambridge, Massachusetts 02139, United States of America, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. The grantor has in fact the referred quality and that his/he representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.
6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic document which for such purpose were exhibited to me.



Notary Public
Commonwealth of Massachusetts
My Commission Expires June 3, 2011

Pamela A. Finca
Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is INDIVIDUALS)

On this day of the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. (name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at (signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.)

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before whom it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR
APOSTILLE.

000131

Traducción oficial de un documento que está originalmente en inglés

La certificación notarial del Poder de CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC. a Dilia MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN y SILVANA MARIA LOPEZ DIAS dada en Boston, Massachusetts el 4 de febrero de 2011, lleva el siguiente sello:

"Pamela L. Finan, Notario Público, Mancomunidad de Massachusetts. Mi nombramiento vence el 3 de junio de 2016".

Apostille Adjunta:



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

000132

Traducción oficial de un documento que está originalmente en inglés

La Mancomunidad de Massachusetts
William Francis Galvin
Secretario de la Mancomunidad

APOSTILLA: (Convention de La Haye du 5 octobre 1961)	
1. País:	Estados Unidos de América
<u>El presente documento público</u>	
2. Ha sido firmado por:	Pamela L. Finan
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello/estampilla de:	Pamela L. Finan
Cuyo nombramiento vence el:	3 de junio de 2016
<u>Certificado</u>	
5. En:	Boston, Massachusetts.
6. El:	18 de febrero de 2011
7. Por:	Secretario de la Mancomunidad
8. Bajo el No.:	1509397
9. Sello / estampilla:	Gran Sello de la Mancomunidad.
10. Firma:	William Francis Galvin, Secretario de la Mancomunidad.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ D.C.
JEFE DE LEGALIZACIONES
2011 JUN 23 P 1720
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
017489
Jorge E. Sierra
Cuya firma aparece en el
documento descrito en
estas funciones indizadas

FIN DE LA TRADUCCIÓN

Certificación:
Certifico que la presente es una traducción auténtica y completa del inglés al español del documento adjunto, la cual he elaborado según mi leal saber y entender.
Documento: "Sello -- Apostilla Boston, Massachusetts"
Fecha: 22 de junio 2011.
Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes (Sello y firma digital debidamente registrados ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia)
Licencia # 376 de 1993, expedida por el Ministerio de Justicia.
Dirección: Carrera 15 # 99-13 Of. 411, Bogotá, D.C.
Teléfonos: (571) 218 2308, (571) 623 2925.
E-mail: treser1@yahoo.com
Traducción # 16-381

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

000133

VIII-2-2	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-2(i v)		an assignment from VU, Chi B. to CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC., dated 11 February 2010 (11.02.2010)
VIII-2-2(i v)		an assignment from BEMIS, Jean E. to CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC., dated 11 February 2010 (11.02.2010)
VIII-2-2(i v)		an assignment from JIROUSEK, Michael R. to CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC., dated 11 February 2010 (11.02.2010)
VIII-2-2(i v)		an assignment from MILNE, Jill C. to CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC., dated 11 February 2010 (11.02.2010)
VIII-2-2(i v)		an assignment from SMITH, Jesse J. to CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC., dated 11 February 2010 (11.02.2010)

000134

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from VU, Chi B. to CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC., dated 10 February 2010 (10.02.2010)
VIII-2-1(i v)		an assignment from BEMIS, Jean E. to CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC., dated 10 February 2010 (10.02.2010)
VIII-2-1(i v)		an assignment from JIROUSEK, Michael R. to CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC., dated 10 February 2010 (10.02.2010)
VIII-2-1(i v)		an assignment from MILNE, Jill C. to CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC., dated 10 February 2010 (10.02.2010)
VIII-2-1(i v)		an assignment from SMITH, Jesse J. to CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC., dated 10 February 2010 (10.02.2010)

000135

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0068325

Bogotá D.C., Julio 06 de 2012 - 08:31:03

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	493493243	05/07/2012	97.751.500.00

*** 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. 12-133089- -00000-0000
Fecha: 2012-08-08 14:58:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

000136

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

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

Julio 6 de 2012 - 08:31:24

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



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0048852

Bogotá D.C., Mayo 17 de 2012 - 09:14:56

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	325032466	16/05/2012	21.500.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1611 TASA ANUAL A#OS 4 a 8 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE DE	310.000.00	310.000.00
				\$310.000.00

SON: **TRESCIENTOSDIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-133089- -00000-0000

Fecha: 2012-08-08 14:58:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 137

000137

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

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

Mayo 17 de 2012 - 09:15:02



No. 12-133089- -00000-0000

Fecha: 2012-08-08 14:58:05
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve. 378 FASENACIONALI
Folios: 137

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

☒	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 ☐	