



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 364 087**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/215 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **07118561 .5**
(96) Fecha de presentación : **06.02.2004**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1900365**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.03.2008**

(54) Título: **Compuestos similares a endocannabinoides y su uso para el tratamiento de dermatitis.**

(30) Prioridad: **07.02.2003 IT MI03A0210**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.08.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.08.2011

(73) Titular/es: **RESEARCH & INNOVATION S.p.A.**
Via Svizzera 16
Padua, IT

(72) Inventor/es: **Leon, Alberta;**
Dalle Carbonare, Maurizio;
Berto, Fiorenzo;
Fusco, Maria;
Del Giudice, Elda;
Terrazzino, Salvatore;
Facchinetti, Fabrizio;
D'Arrigo, Antonello y
Fabris, Michele

(74) Agente: **Ruo Null, Alessandro**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos similares a endocannabinoides y su uso para el tratamiento de dermatitis

5 **Campo de aplicación**

10 [0001] La presente invención se refiere al uso de acil-derivados grasos de amida con actividad similar a cannabinoides para la preparación de composiciones para la prevención o el tratamiento de afecciones y trastornos patológicos humanos o animales en los que pueden ser útiles compuestos con actividad similar a cannabinoides o endocannabinoides, concretamente dermatitis.

Estado de la técnica

15 [0002] Se sabe desde hace mucho que los cannabinoides, tales como delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC), el principal constituyente activo de Cannabis sativa, poseen, además de efectos psicoactivos, también propiedades farmacológicas beneficiosas de interés terapéutico potencial en la prevención o el tratamiento de muchas afecciones y enfermedades patológicas (Ameri A., 1999 Progress in Neurobiol. 58: 315-348). Cada vez más pruebas indican que los cannabinoides, tales como cannabidiol u otros derivados de Δ -9-THC, ejercen efectos anti-inflamatorios y analgésicos en diferentes estados inflamatorios agudos y crónicos, incluyendo aquellos de naturaleza autoinmune, tales como artritis y artritis reumatoide, dolor inflamatorio, radiculopatías, asma, colitis ulcerosa y dermatitis (Ameri A. 1999 ref. cit.). Curiosamente, pruebas recientes también apoyan el uso terapéutico potencial de derivados de Δ -9-THC en Esclerosis Múltiple (EM) no solamente por su efecto anti-inflamatorio sino también por su acción anti-espástica observada en modelos experimentales de EM (encefalitis alérgica experimental, EAE), un resultado que sugiere, a su vez, su capacidad para modular el control motor (Baker D. et. al. 2000, Nature 404, 84-87; Ameri A. 1999 ref. cit.). Además, en vista de los efectos neuroprotector y anti-convulsivo de derivados de Δ -9-THC, también se ha postulado que la aplicación terapéutica potencial de derivados cannabino-miméticos es útil en infarto cerebral así como en traumatismo medular o cerebral. Además, se ha formulado la hipótesis de que su uso, en solitario o en asociación con otros fármacos (por ejemplo, opioides), es útil también para el tratamiento de otros trastornos que afectan al sistema nervioso central (SNC), particularmente dolor neuropático crónico (Mas-Nieto M. et al. 2001, Brit. J. Pharmacol. 132: 1809-16).

35 [0003] También es digno de mención que se ha sugerido que el uso de derivados de cannabinoides, en vista de sus acciones broncodilatadoras y antihipertensora, es útil en afecciones asociadas con insuficiencia respiratoria, deficiencias cardiovasculares e hipertensión (Ameri A., 1999 ref. cit.), mientras que su capacidad para modular la muerte celular (efectos anti-proliferativo y pro-apoptótico) sugiere su potencial utilidad en el tratamiento del cáncer (Ameri A., 1999 ref. cit.). Además, el uso beneficioso de cannabinoides se ha descrito en trastornos asociados con pérdida del apetito o náuseas; de hecho, se ha demostrado que el Δ -9-THC y sus derivados estimulan el apetito en pacientes afectados por el síndrome SIDA en su fase terminal (Ameri A., 1999 ref. cit.) así como reducen la náusea y la emesis que se producen después del tratamiento quimioterapéutico en pacientes oncológicos (Ameri A., 1999 ref. cit.). Finalmente, las moléculas similares a cannabinoides tales como palmitoiletanolamida (PEA) han demostrado inhibir la liberación de mediadores pro-inflamatorios a partir de mastocitos, lo que sugiere su potencial implicación en la modulación de reacciones alérgicas (Facci L. et al. 1995 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92: 3376-80).

45 [0004] Sin embargo, a pesar de estas y otras pruebas que sugieren un potencial terapéutico de Δ -9-THC y sus derivados en una gran diversidad de afecciones patológicas diferentes, hasta la fecha el único uso clínico aprobado de estas sustancias es para rebajar la presión intraocular en sujetos con glaucoma (Ameri A., 1999 ref. cit.). Aunque esto sugiere, por un lado, dificultades intrínsecas en la comprensión y el desarrollo de una nueva farmacología basada en nociones que se derivan del campo cannabinérgico, es digno de mención, no obstante, que el descubrimiento en los últimos años de receptores de cannabinoides específicos en diferentes especies y tejidos, junto con la aparición de moléculas de origen endógeno, denominadas endocannabinoides, capaces de ejercer efectos cannabino-miméticos después de la unión a estos receptores, ha suscitado un gran interés en el área de la "farmacología de cannabinoides", cuyo objetivo final es el desarrollo de nuevas estrategias y moléculas farmacológicas beneficiosas útiles en una o más de las afecciones patológicas ejemplificadas anteriormente.

55 [0005] Hasta la fecha, se han identificado dos receptores de cannabinoides diferentes: el llamado receptor CB1 central que se expresa de forma predominante en el SNC así como en algunos tejidos periféricos (Piomelli D. et al. 2000, TIPS 21: 218-24); el llamado receptor CB2 periférico, identificado en 1993, que se expresa en tejidos periféricos, principalmente en diferentes células inmunitarias, pero no en el SNC normal adulto (Piomelli D. et al. 2000). Sin embargo, aunque actualmente existen cada vez más pruebas experimentales que apoyan la existencia de otros receptores de cannabinoides, estos receptores todavía han de identificarse o caracterizarse completamente (Wiley J.L, Martin B.R. 2002, Chem. Phys. Lipids 121: 57-63).

65 [0006] Por otro lado, la primera molécula endógena capaz de unirse a receptores de cannabinoides se aisló de cerebro de cerdo en 1992: esta molécula, llamada anandamida, es N-araquidoniletanolamina, es decir la amida entre ácido araquidónico y etanolamina, cuya presencia en las membranas celulares se desconoce; su identificación y

capacidad para unirse a los receptores de CB conocidos ha conducido, junto con otras pruebas, a la sugerencia de que las N-acilamidas que se encuentran en tejidos o células puedan actuar como mediadores cannabino-miméticos endógenos (Martin et al. 1999, Life Sci. 65, 573-595). En lo sucesivo, un intermedio del metabolismo de mono-acilglicerol, concretamente el 2-araquidonilglicerol, con actividad cannabino-mimética y afinidad por receptores de cannabinoides también se ha aislado a partir de tejidos de mamífero (Martin et al. 1999 ref. cit). Más recientemente, además, otra molécula de origen endógeno, similar a 2-araquidonilglicerol (2-AG) pero con un enlace éter entre el radical araquidónico y el C2 del glicerol, que posee actividad endocannabinoide se aisló y se caracterizó (Hanus L. et al. 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 98, 3662-5). Al igual que anandamida, ambos de estos derivados de ácido graso se unen, aunque con diferente afinidad, a los receptores CB1 y CB2 (Martin et al. 1999 ref. cit.). Sin embargo, aunque esto es análogo a los cannabinoides obtenidos de plantas tales como Δ -9-THC o sus derivados sintéticos, cada vez más pruebas demuestran que la anandamida es, a diferencia de estos compuestos, también capaz de unirse al receptor de vaniloides VR1 (De Petrocellis et al. 2000, Chem. Phys Lipids, 108, 191-209). De hecho, aunque hasta la fecha no hay pruebas de que los amino-alkil-indoles, tales como WIN 55.212, se unan a los receptores VR1, estos interactúan sin embargo, además de con receptores de cannabinoides, también con otros receptores conocidos tales como 5-HT3a (Barann M. et al 2002, Brit. J. Pharmacol., 137, 589-96). Por lo tanto, aunque se ha descrito que los endocannabinoides, al igual que los cannabinoides obtenidos de plantas, se unen a receptores CB, no puede excluirse que los endocannabinoides puedan interactuar con otros receptores o, como alternativa, mediante otros mecanismos por ejemplo sistemas enzimáticos. Además, aunque todo esto ha dado un gran impulso a los esfuerzos de investigación enfocados a comprender mejor el significado patofisiológico y terapéutico del sistema endocannabinoide en diferentes tejidos y órganos, el descubrimiento de los endocannabinoides ha dado paso a intentos que ya no están enfocados solamente en el desarrollo de derivados capaces de interactuar con receptores específicos (por ejemplo, receptores CB) sino, en su lugar, capaces de aumentar los efectos de los endocannabinoides de origen endógeno interfiriendo en sistemas enzimáticos implicados en su síntesis y degradación o, en caso contrario, en su captación y liberación celulares. A continuación se representan ejemplos de sustancias que se ha descrito que ejercen actividad similar a cannabinoides: a) derivados de THC por ejemplo HU-210, CP 55940 (Patel S. e Hillard C. J. 2001, J. Pharmacol. Exp. Ther., 297, 629-37); b) aminoalkilindoles por ejemplo WIN 55.212 (Patel S. e Hillard C.J. 2001, ref. cit.); c) derivados de endocannabinoides saturados o insaturados por ejemplo oleiletanolamida (OEA), palmitoiletanolamida (PEA), metandamida, olvanil, alvanil y NADE (Ca-lignano A. et al. 2001, Eur. J. Pharmacol., 419, 191-198); d) inhibidores de la enzima amino-hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), por ejemplo AM374 (Gifford A.N. et al. 1999, Eur. J. Pharmacol., 383, 9-14); e) inhibidores de la captación de endocannabinoides en células, por ejemplo AM404 (Giuffrida A. et al. 2001, J. Pharmacol. Exp. Ther., 298, 7-14). Además, se han desarrollado antagonistas del receptor de cannabinoides, por ejemplo SR141716 y SR144528 (Francisco M.E. et al. 2002, J. Med. Chem., 45, 2708-19).

[0007] Aunque lo anterior ejemplifica claramente la gran cantidad de recursos de investigación en el área de la "farmacología de cannabinoides" dedicados actualmente a la búsqueda de nuevas estrategias y moléculas farmacológicas terapéuticas en diferentes patologías humanas, es digno de mención que, aunque las moléculas que se comportan como antagonistas del receptor de cannabinoides (CB1) están actualmente en la fase de investigación clínica, los otros derivados cannabino-miméticos, mencionados anteriormente, siguen estando en una fase pre-clínica de desarrollo. De hecho, a pesar de las demostraciones de su eficacia farmacológica en uno o más modelos animales experimentales de trastornos de mamíferos, su desarrollo se ha visto dificultado, entre diferentes problemas, por la aparición de efectos secundarios centrales no deseados correlacionados con su activación de los receptores CB1 centrales. Además, aunque esto ha conducido a intentos de desarrollar compuestos desprovistos de actividad similar al agonista de CB1, la mayoría de los intentos enfocados a desarrollar un agonista específico para el receptor CB2 periférico han sido insatisfactorios. De hecho, la mayor parte de los derivados sintéticos disponibles actualmente interactúan con los receptores CB1 y CB2 y, por lo tanto, no están desprovistos de efectos centrales (Lambert D.M., Di Marzo V. 1999, Curr. Med. Chem., 6, 757-73).

[0008] Finalmente, es digno de mención que, entre los diferentes compuestos similares a endocannabinoides obtenidos de la condensación de ácidos grasos con aminoalcoholes, aromáticos o no, sintetizados, solamente se ha descrito que los compuestos caracterizados por un grupo hidroxilo alcohólico o fenólico ejercen efectos farmacológicos en uno o más modelos animales experimentales, lo que sugiere, por lo tanto, que este grupo funcional es necesario por sus acciones biológica y farmacológica. De hecho, aunque los derivados de N-acilo de ácido araquidónico u otros ácidos grasos (es decir, ácido palmítico) con aminas primarias, por ejemplo iso-propil y n-propil-amina, que no poseen grupo hidroxilo ya se han descrito, actualmente no existe ninguna prueba que muestre que estas moléculas ejercen acciones farmacológicas in vivo. Además, aunque los estudios experimentales in vitro han demostrado que el derivado de araquidonilo posee mayor afinidad por el receptor CB1 (Martin et al. 1999 ref. cit.), y, de hecho, es de dudoso interés farmacológico in vivo en vista de sus potenciales potentes efectos psicoactivos, los derivados de palmitoilo han demostrado, por el contrario, estar desprovistos de afinidad de unión al receptor CB significativa. Por lo tanto, aunque estos compuestos han demostrado hasta la fecha ser de cierto interés como herramientas útiles para definir relaciones de estructura-actividad in vitro, hasta la fecha no existe ninguna prueba que apoye la posibilidad de efectos farmacológicos de interés de estos u otros compuestos similares in vivo.

Sumario

[0009] La síntesis de moléculas similares a endocannabinoides, enfocada a obtener moléculas con actividades farmacológicas beneficiosas pero sin los efectos secundarios no deseados de este tipo de compuestos, ha permitido al Solicitante identificar una familia de moléculas, que poseen una actividad similar a cannabinoides in vivo pero están desprovistas del efecto central de cannabinoides, tal como por ejemplo hipotermia, hipomotilidad y catalepsia.

[0010] Los compuestos, objeto de la presente invención, comprenden derivados amídicos con restos acilo saturados unidos a amina primaria que, a pesar de la falta del grupo hidroxílico, sorprendentemente mantienen algunos de los efectos de cannabinoides y pierden los efectos secundarios cannabinomiméticos centrales. El descubrimiento de que estas sustancias no activaban los receptores CB1 centrales no significa necesariamente que no puedan interactuar con otros, aún no identificados, receptores de cannabinoides centrales no CB1/2.

[0011] Entonces, el objeto de la presente invención es el uso de compuestos similares a endocannabinoides, que portan grupos amida, con la fórmula general (I)

$$R-CO-NH-R_1, \text{ donde } R \text{ y } R_1, \text{ se definen}$$

de acuerdo con las reivindicaciones, para el tratamiento de dermatitis, dermatitis de contacto y dermatitis atópica.

[0012] Los compuestos similares a endocannabinoides de fórmula (I) pueden usarse para la preparación de una composición para el tratamiento preventivo o terapéutico de afecciones o trastornos patológicos que pueden tratarse de forma útil mediante la actividad similar a cannabinoides/endocannabinoides de estos compuestos, concretamente dermatitis, dermatitis de contacto y dermatitis atópica.

[0013] El Solicitante ha descubierto ahora sorprendentemente que después de la administración in vitro o in vivo, los compuestos objeto de la presente invención mostraban actividad farmacológica similar a cannabinoides/endocannabinoides. En los experimentos in vivo, los compuestos no mostraban los efectos centrales no deseados característicos de compuestos cannabinoides/endocannabinoides.

[0014] Estos compuestos, desprovistos de efectos psicotrópicos no deseados de los derivados de cannabinoides/endocannabinoides, pueden ser útiles como fármacos en afecciones patológicas que pueden experimentar mejoría clínica después de la administración del compuesto similar a cannabinoides/endocannabinoides.

Descripción detallada de la invención

[0015] Los objetivos y las ventajas del uso terapéutico de los derivados amídicos obtenidos a partir de restos acílicos saturados condensados con aminas primarias, objeto de la presente invención, en condiciones o trastornos patológicos que pueden experimentar una mejoría clínica después de la administración de cannabinoides, endocannabinoides o moléculas similares, concretamente dermatitis, dermatitis de contacto y dermatitis atópica, se entenderán mejor a lo largo de la siguiente descripción. El Solicitante ha descubierto sorprendentemente, de hecho, que después del tratamiento in vitro de una línea celular tumoral humana con los compuestos objeto de la presente invención, los compuestos indujeron efectos pro-apoptóticos de una manera similar a la descrita para los cannabinoides sintéticos (por ejemplo, HU210, WIN 55.212, etc.) o moléculas similares a endocannabinoides conocidas que se caracterizan por la presencia de al menos un grupo hidroxil-alquílico o hidroxil-arílico en la parte amina de la molécula (por ejemplo, metanandamida, estearoil-etanolamida, palmitoil-dopamina, etc.). A diferencia de cannabinoides o endocannabinoides sintéticos, cuando se administran in vivo, los compuestos objeto de la presente invención no ejercen los efectos psicotrópicos centrales no deseados característicos de las moléculas similares a cannabinoides/endocannabinoides (por ejemplo, hipotermia). Además, el Solicitante también ha descubierto que en diferentes modelos de inflamación in vivo, el tratamiento de los animales con los compuestos objeto de la presente invención indujo una marcada y significativa reducción de los parámetros de inflamación tales como edema y extravasación de plasma incluso usando diferentes estímulos inflamatorios, lo que indica que los compuestos están dotados de potente actividad anti-inflamatoria. Estos nuevos e inesperados resultados muestran por primera vez que los derivados acílicos saturados condensados con aminas primarias, objeto de la presente invención, tienen efectos similares a cannabinoides/endocannabinoides sin mostrar los efectos psicotrópicos no deseados de los derivados de cannabinoides/endocannabinoides.

[0016] Los compuestos similares a endocannabinoides y sales de los mismos de la presente invención se definen mediante la fórmula general (I)

$$R-CO-NH-R_1$$

- en la que el radical R se selecciona entre el grupo formado por restos mirístico, palmítico, esteárico, araquídico, alquilo y R_1 tiene los significados que se define a continuación; concretamente

- es la cadena de una amina primaria seleccionada entre el grupo formado por 2-amino-propano, ciclopropilamina.

5 [0017] Los compuestos descritos en este documento pueden prepararse de diversas maneras. Por ejemplo, los compuestos con la fórmula (I) pueden prepararse añadiendo la amina al ácido fundido y calentando hasta que se forma la amida correspondiente;

10 [0018] Los compuestos objeto de la presente invención se sintetizaron en nuestro laboratorio o, por el contrario en unos pocos casos (por ejemplo, estearilamida), se obtuvieron de fuentes comerciales. A continuación se describen, como ilustración, algunos ejemplos de derivado sintetizado.

[0019] Los ejemplos 3, 5, 7-18, 21-42 son ejemplos de referencia.

15 Ejemplo 1. Preparación de N-isopropil-miristoil amida

[0020] 25 mmoles de isopropilamina, disueltos de 30 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de miristoilo disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

[0021] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 90%.

25 [0022] Propiedades físico-químicas de N-isopropil-miristoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{17}H_{35}NO$
peso molecular	269,47
análisis elemental	C = 75,70%; H = 13,09; N = 5,20; O = 5,94
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	90-92°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,61

Ejemplo 2. Preparación de N-isopropil-palmitoil amida

30 [0023] 20 mmoles de isopropilamina, disueltos en 25 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 8 mmoles de cloruro de palmitoilo disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

[0024] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 88%.

40 [0025] Propiedades físico-químicas de N-isopropil-palmitoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{19}H_{39}NO$
peso molecular	297,53
análisis elemental	C = 76,83%; H = 13,37; N = 4,71; O = 5,38
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	80-82°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,59

Ejemplo 3. Preparación de N-isopropil-palmitoleil amida

45 [0026] Una mezcla compuesta por ácido palmitoleico (1 g; 3,93 mmoles) e isopropilamina (0,348 g; 5,89 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de 50 ml cerrado con un refrigerador y calentado a 140°C durante un periodo de tiempo apropiado. La mezcla de reacción se enfrió y, una vez solidificada, se disolvió en cloroformo y se anhidró con sulfato sódico anhidro.

50 [0027] Después de la filtración, el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluida con acetato de

etilo. Las fracciones que contenían N-isopropil-palmitoleil amida se recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

[0028] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 80%.

[0029] Propiedades físico-químicas de N-isopropil-palmitoleil amida:

aspecto	líquido incoloro
fórmula	$C_{19}H_{37}NO$
peso molecular	295,51
análisis elemental	C = 77,24%; H = 12,61; N = 4,75; O = 5,40
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,39

Ejemplo 4. Preparación de N-isopropil-estearoil amida

[0030] 15 mmoles de isopropilamina, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 7 mmoles de cloruro de estearoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 90 minutos después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

[0031] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 85%.

[0032] Propiedades físico-químicas de N-isopropil-estearoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{21}H_{43}NO$
peso molecular	325,58
análisis elemental	C = 77,45%; H = 13,30; N = 4,30; O = 4,95
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	85-87°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,52

Ejemplo 5. Preparación de N-isopropil-oleil amida

[0033] 20 mmoles de isopropilamina, disueltos en 25 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 8 mmoles de cloruro de estearoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 150 minutos después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

[0034] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 85%.

[0035] Propiedades físico-químicas de N-isopropil-oleil amida:

aspecto	Líquido incoloro
fórmula	$C_{21}H_{41}NO$
peso molecular	323,57
análisis elemental	C = 77,95%; H = 12,77; N = 4,33; O = 4,95
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,56

Ejemplo 6. Preparación de N-isopropil-araquidil amida

[0036] Una mezcla compuesta por anhídrido araquídico (1 g; 1,65 mmoles) e isopropilamina (0,292 g; 4,94 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de 50 ml cerrado con un refrigerador y calentado a 150°C durante un periodo de tiempo apropiado. La mezcla de reacción se enfrió y, una vez solidificada, se cristalizó a partir de etanol absoluto. Los cristales sólidos se lavaron tres veces con etanol absoluto frío y a continuación se secaron al

vacío.

[0037] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 85%.

5 **[0038]** Propiedades físico-químicas de N-isopropil-araquidil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{23}H_{47}NO$
peso molecular	353,64
análisis elemental	C = 78,12%; H = 13,39; N = 3,96; O = 4,53
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	85-87°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,30

Ejemplo 7. Preparación de N-β-feniletil-estearoil amida

10 **[0039]** Una mezcla compuesta por ácido esteárico (2,85 g; 10 mmoles) y β-feniletilamina (1,82 g; 15 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml cerrado con un refrigerador y calentado a 150°C durante un periodo de tiempo apropiado. La mezcla de reacción se enfrió y, una vez solidificada, se cristalizó a partir de etanol absoluto. Los cristales sólidos se lavaron tres veces con etanol absoluto frío y a continuación se secaron al vacío.

15 **[0040]** El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 80%.

[0041] Propiedades físico-químicas de N-p-feniletil-estearoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{26}H_{45}NO$
peso molecular	387,65
análisis elemental	C = 80,56%; H = 11,70; N = 3,61; O = 4,13
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	89-91°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,55

20 Ejemplo 8. Preparación de palmitato de n-propilo

[0042] 10 mmoles de n-propanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluida con cloroformo. Las fracciones que contenían palmitato de n-propilo se recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

30 **[0043]** El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 80%.

[0044] Propiedades físico-químicas de palmitato de n-propilo:

aspecto	líquido incoloro
fórmula	$C_{19}H_{38}O_2$
peso molecular	298,51
análisis elemental	C = 76,45%; H = 12,83; O = 10,72
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	Apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,64

35 Ejemplo 9. Preparación de estearato de n-propilo

[0045] 7 mmoles de n-propanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 7 mmoles de cloruro de estearoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluida con cloroformo. Las fracciones que contenían estearato de n-propilo se recogieron y el

disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

[0046] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 85%.

5 **[0047]** Propiedades físico-químicas de estearato de n-propilo:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{21}H_{42}O_2$
peso molecular	326,57
análisis elemental	C = 77,24%; H = 12,96; O = 9,80
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	Apenas soluble
punto de fusión	26-28°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,80

Ejemplo 10. Preparación de palmitato de isopropilo

10 **[0048]** 10 mmoles de isopropanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoilo disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

15 sílice de fabricación propia eluída con cloroformo. Las fracciones que contenían palmitato de isopropilo se recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

[0049] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 90%.

20 **[0050]** Propiedades físico-químicas de palmitato de isopropilo:

aspecto	Líquido incoloro
fórmula	$C_{19}H_{38}O_2$
peso molecular	298,51
análisis elemental	C = 76,45%; H = 12,83; O = 10,72
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,82

Ejemplo 11. Preparación de estearato de isopropilo

25 **[0051]** 7 mmoles de isopropanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 7 mmoles de cloruro de estearoilo disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluída con cloroformo. Las fracciones que contenían estearato de isopropilo se recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

30

[0052] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 90%.

35 **[0053]** Propiedades físico-químicas de estearato de isopropilo:

aspecto	Líquido incoloro
fórmula	$C_{21}H_{42}O_2$
peso molecular	326,57
análisis elemental	C = 77,24%; H = 12,96; O = 9,79
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,81

Ejemplo 12. Preparación de N-hexadecil-acetil-amida

40 **[0054]** 8,3 mmoles de hexadecilamina, disueltos en 10 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se les añadieron 4 mg de acetato sódico disuelto en cloroformo. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 6,5 mmoles de anhídrido acético disuelto en diclorometano

anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cristalización a partir de hexano.

5 [0055] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 85%.

[0056] Propiedades físico-químicas de N-hexadecil-acetil-amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{18}H_{37}NO$
peso molecular	283,50
análisis elemental	C = 76,30%; H = 13,16; N = 4,94; O = 5,60
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	72-74°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,37

10 Ejemplo 13. Preparación de N-octadecil-acetil-amida

[0057] 7,5 mmoles de octadecilamina, disueltos en 10 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 50 ml y se les añadieron 4 mg de acetato sódico disuelto en cloroformo. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 6 mmoles de anhídrido acético disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó mediante cristalización a partir de hexano.

20 [0058] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 90%.

[0059] Propiedades físico-químicas de N-octadecil-acetil-amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{20}H_{41}NO$
peso molecular	311,55
análisis elemental	C = 77,11%; H = 13,26; N = 4,50; O = 5,13
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	74-76°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,40

25 Ejemplo 14. Preparación de N-ciclopentil-palmitoil amida

[0060] Una mezcla compuesta por ácido palmítico (1,80 g; 7 mmoles) y ciclopentilamina (0,894 g; 10,5 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml cerrado con un refrigerador y calentado a 150°C durante un periodo de tiempo apropiado. La mezcla de reacción se enfrió y, una vez solidificada, se cristalizó a partir de etanol absoluto. Los cristales sólidos se lavaron tres veces con etanol absoluto frío y a continuación se secaron al vacío.

30 [0061] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 88%.

[0062] Propiedades físico-químicas de N-ciclopentil-palmitoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{21}H_{44}NO$
peso molecular	326,59
análisis elemental	C = 76,46%; H = 13,45; N = 4,20; O = 5,89
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	65-68°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,48

35 Ejemplo 15. Preparación de N-ciclohexil-palmitoil amida

[0063] Una mezcla compuesta por ácido palmítico (2,56 g; 10 mmoles) y ciclohexilamina (1,49 g; 15 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml cerrado con un refrigerador y calentado a 130°C durante un periodo de tiempo apropiado. La mezcla de reacción se enfrió y, una vez solidificada, se cristalizó a partir de etanol absoluto. Los cristales sólidos se lavaron tres veces con etanol absoluto frío y a continuación se secaron al vacío.

40

[0064] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 90%.

[0065] Propiedades físico-químicas de N-ciclohexil-palmitoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{22}H_{46}NO$
peso molecular	340,62
análisis elemental	C = 75,80%; H = 13,20; N = 3,99; O = 7,01
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	73-75°C
TLC	eluyente: cloroformo; $R_f = 0,42$

5

Ejemplo 16. Preparación de N-ciclohexil-estearoil amida

[0066] Una mezcla compuesta por ácido esteárico (2 g; 7 mmoles) y ciclohexilamina (1,04 g; 10,5 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml cerrado con un refrigerador y calentado a 130°C durante un periodo de tiempo apropiado. La mezcla de reacción se enfrió y, una vez solidificada, se cristalizó a partir de etanol absoluto. Los cristales sólidos se lavaron tres veces con etanol absoluto frío y a continuación se secaron al vacío.

10

[0067] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 87%.

15 [0068] Propiedades físico-químicas de N-ciclohexil-estearoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{24}H_{47}NO$
peso molecular	365,65
análisis elemental	C = 77,80%; H = 13,25; N = 3,79; O = 5,16
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	80-83°C
TLC	eluyente: cloroformo; $R_f = 0,35$

Ejemplo 17. Preparación de N-propil-palmitoil amida

[0069] 25 mmoles de n-propilamina, disueltos en 30 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

25

[0070] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 90%.

[0071] Propiedades físico-químicas de N-propil-palmitoil amida:

30

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{19}H_{39}NO$
peso molecular	297,53
análisis elemental	C = 76,10%; H = 13,35; N = 4,70; O = 5,85
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	74-76°C
TLC	eluyente: cloroformo; $R_f = 0,51$

Ejemplo 18. Preparación de N-propil-estearoil amida

[0072] Una mezcla compuesta por ácido esteárico (2,56 g; 10 mmoles) y n-propilamina (0,88 g; 15 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml cerrado con un refrigerador y calentado a 140°C durante un periodo de tiempo apropiado. La mezcla de reacción se enfrió y, una vez solidificada, se cristalizó a partir de etanol absoluto. Los cristales sólidos se lavaron tres veces con etanol absoluto frío y a continuación se secaron al vacío.

35

[0073] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 89%.

40

[0074] Propiedades físico-químicas de N-propil-estearoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{21}H_{43}NO$
peso molecular	325,58
análisis elemental	C = 77,00%; H = 13,20; N = 4,30; O = 5,50
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	81-83°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,47

Ejemplo 19. Preparación de N-ciclopropil-palmitoil amida

[0075] 20 mmoles de ciclopropilamina, disueltos en 25 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 8 mmoles de cloruro de palmitoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

[0076] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 90%.

[0077] Propiedades físico-químicas de N-ciclopropil-palmitoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{19}H_{39}NO$
peso molecular	295,51
análisis elemental	C = 77,40%; H = 12,50; N = 4,76; O = 5,34
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	87-89°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,43

Ejemplo 20. Preparación de N-ciclopropil-estearoil amida

[0078] Una mezcla compuesta por ácido esteárico (2,56 g; 10 mmoles) y ciclopropilamina (0,86 g; 15 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml cerrado con un refrigerador y calentado a 130°C durante un periodo de tiempo apropiado. La mezcla de reacción se enfrió y, una vez solidificada, se cristalizó a partir de etanol absoluto. Los cristales sólidos se lavaron tres veces con etanol absoluto frío y a continuación se secaron al vacío.

[0079] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 86%.

[0080] Propiedades físico-químicas de N-ciclopropil-estearoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{21}H_{41}NO$
peso molecular	323,57
análisis elemental	C = 77,50%; H = 12,70; N = 4,30; O = 5,50
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	81-83°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,35

Ejemplo 21. Preparación de palmitato de ciclopropilo

[0081] 10 mmoles de ciclopropanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluida con cloroformo. Las fracciones que contenían palmitato de ciclopropilo se recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

[0082] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 80%.

[0083] Propiedades físico-químicas de palmitato de ciclopropilo:

aspecto	líquido incoloro
fórmula	$C_{19}H_{38}O_2$
peso molecular	298,51
análisis elemental	C = 75,80%; H = 12,80; O = 11,40
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,78

Ejemplo 22. Preparación de estearato de ciclopropilo

- 5 **[0084]** 7 mmoles de ciclopropanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 7 mmoles de cloruro de estearoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluida con cloroformo. Las fracciones que contenían estearato de ciclopropilo se recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

[0085] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 85%.

- 15 **[0086]** Propiedades físico-químicas de estearato de ciclopropilo:

aspecto	líquido incoloro
fórmula	$C_{21}H_{42}O_2$
peso molecular	326,57
análisis elemental	C = 77,50%; H = 12,98; O = 9,52
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,75

Ejemplo 23. Preparación de N-butil-palmitoil amida

- 20 **[0087]** 25 mmoles de butilamina, disueltos en 30 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

[0088] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 93%.

- 30 **[0089]** Propiedades físico-químicas de N-butil-palmitoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{20}H_{41}NO$
peso molecular	311,55
análisis elemental	C = 77,30%; H = 13,30; N = 4,50; O = 4,90
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	72-74°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,47

Ejemplo 24. Preparación de N-butil-estearoil amida

- 35 **[0090]** Una mezcla compuesta por ácido esteárico (2,56 g; 10 mmoles) y butilamina (1,10 g; 15 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml cerrado con un refrigerador y calentado a 150°C durante un periodo de tiempo apropiado. La mezcla de reacción se enfrió y, una vez solidificada, se cristalizó a partir de etanol absoluto. Los cristales sólidos se lavaron tres veces con etanol absoluto frío y a continuación se secaron al vacío.

[0091] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 89%.

- 40 **[0092]** Propiedades físico-químicas de N-butil-estearoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{22}H_{45}NO$
peso molecular	339,61
análisis elemental	C = 77,70%; H = 13,35; N = 4,15; O = 4,80
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	79-81°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,54

Ejemplo 25. Preparación de N-isobutil-palmitoil amida

[0093] 20 mmoles de isobutilamina, disueltos en 25 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 8 mmoles de cloruro de palmitoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

[0094] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 90%.

[0095] Propiedades físico-químicas de N-isobutil-palmitoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{20}H_{41}NO$
peso molecular	311,55
análisis elemental	C = 77,20%; H = 13,28; N = 4,52; O = 5,00
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	78-80°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,53

Ejemplo 26. Preparación de N-isobutil-estearoil amida

[0096] 25 mmoles de isobutilamina, disueltos en 30 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

[0097] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 86%.

[0098] Propiedades físico-químicas de N-isobutil-estearoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{22}H_{45}NO$
peso molecular	339,61
análisis elemental	C = 77,92%; H = 13,41; N = 4,14; O = 4,53
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	83-85°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,57

Ejemplo 27. Preparación de N-ciclobutil-palmitoil amida

[0099] 25 mmoles de ciclobutilamina, disueltos en 30 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

[0100] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 90%.

[0101] Propiedades físico-químicas de N-ciclobutil-palmitoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{20}H_{39}NO$
peso molecular	309,54
análisis elemental	C = 77,70%; H = 12,70; N = 4,54; O = 5,06
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	77-79°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,48

Ejemplo 28. Preparación de N-ciclobutil-estearoil amida

[0102] 20 mmoles de ciclobutilamina, disueltos en 25 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 8 mmoles de cloruro de palmitoilo disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

[0103] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 86%.

[0104] Propiedades físico-químicas de N-ciclobutil-estearoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{22}H_{43}NO$
peso molecular	337,59
análisis elemental	C = 78,30%; H = 12,85; N = 4,16; O = 4,69
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	83-85°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,55

Ejemplo 29. Preparación de palmitato de n-butilo

[0105] 10 mmoles de n-butanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoilo disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluída con cloroformo. Las fracciones que contenían palmitato de n-butilo se recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

[0106] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 80%.

[0107] Propiedades físico-químicas de palmitato de n-butilo:

aspecto	líquido incoloro
fórmula	$C_{20}H_{40}O_2$
peso molecular	312,54
análisis elemental	C = 76,90%; H = 13,00; O = 10,10
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,56

Ejemplo 30. Preparación de estearato de n-butilo

[0108] 7 mmoles de n-butanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 7 mmoles de cloruro de estearoilo disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluída con cloroformo. Las fracciones que contenían estearato de n-butilo se recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

[0109] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 85%.

[0110] Propiedades físico-químicas de estearato de n-butilo:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{22}H_{44}O_2$
peso molecular	340,59
análisis elemental	C = 76,90%; H = 13,00; O = 10,10
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,61

Ejemplo 31. Preparación de palmitato de isobutilo

[0111] 10 mmoles de isobutanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoilo disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluida con cloroformo. Las fracciones que contenían palmitato de isobutilo se recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

[0112] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 85%.

[0113] Propiedades físico-químicas de palmitato de isobutilo:

aspecto	líquido incoloro
fórmula	$C_{20}H_{40}O_2$
peso molecular	312,54
análisis elemental	C = 76,80%; H = 12,89; O = 10,31
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,78

Ejemplo 32. Preparación de estearato de isobutilo

[0114] 7 mmoles de isobutanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 7 mmoles de cloruro de estearoilo disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluida con cloroformo. Las fracciones que contenían estearato de isobutilo se recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

[0115] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 88%.

[0116] Propiedades físico-químicas de estearato de isobutilo:

aspecto	líquido incoloro
fórmula	$C_{22}H_{44}O_2$
peso molecular	340,59
análisis elemental	C = 77,60%; H = 13,10; O = 9,30
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,80

Ejemplo 33. Preparación de N-pentil-palmitoilo amida

[0117] 25 mmoles de pentilamina, disueltos en 30 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoilo disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

[0118] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 90%.

[0119] Propiedades físico-químicas de N-pentil-palmitoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{21}H_{43}NO$
peso molecular	325,58
análisis elemental	C = 77,30%; H = 13,40; N = 4,92; O = 4,38
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	74-76°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,68

5

Ejemplo 34. Preparación de N-pentil-estearoil amida

[0120] Una mezcla compuesta por ácido esteárico (2,56 g; 10 mmoles) y pentilamina (1,10 g; 15 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de 100 ml cerrado con un refrigerador y calentado a 150°C durante un periodo de tiempo apropiado. La mezcla de reacción se enfrió y, una vez solidificada, se cristalizó a partir de etanol absoluto. Los cristales sólidos se lavaron tres veces con etanol absoluto frío y a continuación se secaron al vacío.

10

[0121] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 85%.

[0122] Propiedades físico-químicas de N-pentil-estearoil amida:

15

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{23}H_{47}NO$
peso molecular	353,64
análisis elemental	C = 78,20%; H = 13,40; N = 3,98; O = 4,42
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	83-85°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,74

Ejemplo 35. Preparación de N-isopentil-palmitoil amida

[0123] 20 mmoles de isopentilamina, disueltos en 25 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 8 mmoles de cloruro de palmitoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

20

25

[0124] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 86%.

[0125] Propiedades físico-químicas de N-isopentil-palmitoil amida:

30

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{21}H_{43}NO$
peso molecular	325,58
análisis elemental	C = 77,50%; H = 13,35; N = 4,32; O = 4,83
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	85-87°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,68

Ejemplo 36. Preparación de N-isopentil-estearoil amida

[0126] 25 mmoles de isopentilamina, disueltos en 30 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

35

40

[0127] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 80%.

[0128] Propiedades físico-químicas de N-isopentil-estearoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{23}H_{47}NO$
peso molecular	353,64
análisis elemental	C = 77,90%; H = 13,40; N = 3,94; O = 4,76
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	87-89°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,73

Ejemplo 37. Preparación de N-ciclopentil-palmitoil amida

[0129] 25 mmoles de ciclopentilamina, disueltos en 30 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

[0130] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 87%.

[0131] Propiedades físico-químicas de N-ciclopentil-palmitoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{21}H_{41}NO$
peso molecular	323,57
análisis elemental	C = 78,00%; H = 12,90; N = 4,35; O = 4,75
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	83-85°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,56

Ejemplo 38. Preparación de N-ciclopentil-estearoil amida

[0132] 20 mmoles de ciclopentilamina, disueltos en 25 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 8 mmoles de cloruro de palmitoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y dos horas después la reacción se interrumpió con la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se separó, se recogió y se anhidró con sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo sólido se cristalizó a partir de n-hexano.

[0133] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 83%.

[0134] Propiedades físico-químicas de N-ciclopentil-estearoil amida:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{23}H_{45}NO$
peso molecular	351,62
análisis elemental	C = 77,90%; H = 12,80; N = 3,96; O = 5,34
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	85-87°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,61

Ejemplo 39. Preparación de palmitato de n-pentilo

[0135] 10 mmoles de n-pentanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoil disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluida con cloroformo. Las fracciones que contenían palmitato de n-pentilo se recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

[0136] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 80%.

[0137] Propiedades físico-químicas de palmitato de n-pentilo:

aspecto	líquido incoloro
fórmula	$C_{21}H_{42}O_2$
peso molecular	326,57
análisis elemental	C = 76,80%; H = 12,90; O = 10,30
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,62

5 Ejemplo 40. Preparación de estearato de n-pentilo

[0138] 7 mmoles de n-pentanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 7 mmoles de cloruro de estearoilo disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluida con cloroformo. Las fracciones que contenían estearato de n-pentilo se recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

[0139] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 88%.

[0140] Propiedades físico-químicas de estearato de n-pentilo:

aspecto	polvo cristalino blanco
fórmula	$C_{23}H_{46}O_2$
peso molecular	354,62
análisis elemental	C = 78,50%; H = 13,10; O = 8,40
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,60

20 Ejemplo 41. Preparación de palmitato de ciclopentilo

[0141] 10 mmoles de ciclopentanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 10 mmoles de cloruro de palmitoilo disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluida con cloroformo. Las fracciones que contenían palmitato de ciclopentilo se recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

[0142] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 85%.

[0143] Propiedades físico-químicas de palmitato de ciclopentilo:

aspecto	líquido incoloro
fórmula	$C_{21}H_{40}O_2$
peso molecular	324,55
análisis elemental	C = 77,80%; H = 12,48; O = 9,72
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,55

35 Ejemplo 42. Preparación de estearato de ciclopentilo

[0144] 7 mmoles de ciclopentanol, disueltos en 20 ml de diclorometano anhidro, se colocaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se les añadieron 1,5 ml de trietilamina. A esta solución se le añadieron, gota a gota, a través de un embudo de carga, 7 mmoles de cloruro de estearoilo disuelto en diclorometano anhidro. La reacción se mantuvo a 0-4°C en agitación continua y 2 horas después la reacción se interrumpió. El disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio. El residuo se purificó usando una columna cromatográfica de sílice de fabricación propia eluida con cloroformo. Las fracciones que contenían estearato de ciclopentilo se

recogieron y el disolvente se retiró, a presión reducida, usando un evaporador rotatorio.

[0145] El rendimiento de la reacción fue de aproximadamente el 90%.

5 **[0146]** Propiedades físico-químicas de estearato de ciclopentilo:

aspecto	líquido incoloro
fórmula	$C_{22}H_{40}O_2$
peso molecular	348,57
análisis elemental	C = 78,80%; H = 11,48; O = 9,72
solubilidad en disolventes orgánicos	> 10 mg/ml en DMSO y en cloroformo
solubilidad en agua	apenas soluble
punto de fusión	< 20°C
TLC	eluyente: cloroformo; R_f = 0,54

A) Efectos similares a cannabinoides in vitro.

10 **[0147]** En todos los siguientes ensayos, solamente los ejemplos 1, 2, 4, 6, 19, 20 forman parte de la invención.

Evaluación de la viabilidad celular por medio de ensayo con MTT.

Modelo experimental

15 **[0148]** Se usó Jurkat, una línea celular de leucemia linfoblástica aguda de células T generada a partir de un varón de 14 años de edad. El cultivo celular se cultivó en medio de cultivo RPMI-1640 que contenía FBS al 10%.

Programa experimental

20 **[0149]** Se cultivaron células Jurkat a 1×10^5 células/ml en medio RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10%, L-glutamina 2 mM y 100 U/ml de penicilina + 100 ug/ml de estreptomicina.

25 **[0150]** Para detectar el efecto del fármaco in vitro, se usó el ensayo con MTT [bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio] como se ha descrito (Carmichael J et al., 1987 Cancer Res. 47, 936-42). En resumen, se sembraron las células por triplicado en placas de cultivo de 96 pocillos a una densidad de 20000 células/pocillo. Se añadieron los fármacos para tener la concentración final de 10 μ M (1 μ l de una solución 10 mM en DMSO) y se incubaron durante 18-24 horas. A continuación se añadió MTT (0,5 mg/ml) a cada pocillo, y las placas se incubaron durante de 1 a 3 horas adicionales en la oscuridad a 37°C. Después de este período, la solución de MTT se aspiró de los pocillos y se añadieron 0,1 ml de DMSO. Se dejó reposar a las placas durante 10 minutos, y a continuación se determinó la absorbancia en un lector de microplacas SpectraCount (Packard) a 570 nm. El efecto del fármaco se determinó comparando las absorbancias de células tratadas y no tratadas.

Resultados.

35 **[0151]** Los resultados relativos a la muerte celular se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Inhibición de la viabilidad celular en células Jurkat.

MOLÉCULAS	Inhibición del crecimiento (% del control)	MOLÉCULAS	Inhibición del crecimiento (% del control)
CONTROL	0	Ejemplo 27	29,2
Ejemplo 1	55,0	Ejemplo 28	31,6
Ejemplo 2	55,6	Ejemplo 29	15,2
Ejemplo 3	60,5	Ejemplo 30	11,3
Ejemplo 4	45,3	Ejemplo 31	8,7
Ejemplo 5	66,6	Ejemplo 32	6,5
Ejemplo 6	41,0	Ejemplo 33	33,3
Ejemplo 7	47,3	Ejemplo 34	34,2
Ejemplo 8	22,2	Ejemplo 35	29,2
Ejemplo 9	18,7	Ejemplo 36	30,2

Ejemplo 10	20,4	Ejemplo 37	32,1
Ejemplo 11	17,6	Ejemplo 38	31,8
Ejemplo 12	64,8	Ejemplo 39	6,6
Ejemplo 13	67,2	Ejemplo 40	7,3
Ejemplo 14	52,6	Ejemplo 41	7,6
Ejemplo 15	63,2	Ejemplo 42	7,2
Ejemplo 16	18,2	Estearilamida	35,2
Ejemplo 17	21,4	Oleilamida	22,1
Ejemplo 18	17,3	Palmitoilamida	33,9
Ejemplo 19	56,2	ANANDAMIDA	89,0
Ejemplo 20	64,2	2-ARAQUIDONIL GLICEROL	18,8
Ejemplo 21	22,1	HU-210	89,0
Ejemplo 22	13,2	CP55940	89,6
Ejemplo 23	36,0	WIN 55.212	79,2
Ejemplo 24	32,1	JWH 133	2,0
Ejemplo 25		SR141716	87,0
Ejemplo 26		SR144528	8,1

[0152] Los resultados obtenidos mostraron que las moléculas objeto de la presente invención, similares a cannabinoides naturales o sintéticos, son capaces de inducir la muerte celular in vitro.

5 B) Efectos similares a cannabinoides in vivo.

Modelo experimental

10 **[0153]** El modelo de Arthus (RPA) es un modelo de daño tisular mediado por el complejo inmunitario que implica la introducción subcutánea pasiva de un anticuerpo y la administración sistémica del antígeno correspondiente. Este modelo inflamatorio se usó para ensayar la actividad in vivo de las moléculas sintetizadas.

15 **[0154]** La reacción de Arthus pasiva inversa se induce, en el pabellón auricular del ratón, mediante la inyección subcutánea de un exceso de IgG anti-albúmina humana seguida de la administración por vía intravenosa del Ag correspondiente (es decir, albúmina humana) junto con azul de Evans, 2 mg para cada ratón, para la evaluación de la extravasación.

20 **[0155]** Las moléculas ensayadas se disolvieron en DMSO, cremophor y PBS en una proporción de 1:1:18 y se administraron habitualmente por vía intraperitoneal a la dosificación de 10 mg/kg 1 hora antes de la inducción de la reacción anafiláctica. Los animales fueron sacrificados 3 horas después de la administración de la molécula.

25 **[0156]** El edema y las extravasaciones se evalúan tres horas después de la administración por vía intravenosa del antígeno. El edema se evalúa como el aumento de peso del área de la oreja lesionada diseccionada mediante un punzón para biopsia de 8 mm en comparación con los tejidos auriculares contralaterales no lesionados. La extravasación se mide determinando la densidad del azul de Evans a 620 nm en los sobrenadantes obtenidos de homogenizados de oreja después del centrifugado a 10000 x g durante 20 minutos.

Resultados

30 **[0157]** La administración de cannabinoides, endocannabinoides y moléculas que son objeto de la presente invención causa una reducción significativa del desarrollo de edema inducido por PCA (véase la tabla 2).

TABLA 2. Formación de edema en la oreja de ratón después de la reacción de PCA en animales que han sido tratados con cannabinoides, endocannabinoides o moléculas que son objeto de la presente invención.

	Edema (mg)	P
Vehículo	49,8 ± 1,2	
Sin experimentación previa	23,7 ± 1,2	< 0,0001
Ejemplo 1	39,9 ± 2,1	< 0,001
Ejemplo 2	31,8 ± 1,8	< 0,0001
Ejemplo 4	26,5 ± 0,9	< 0,0001
Ejemplo 12	41,5 ± 1,9	< 0,1
Ejemplo 13	43,3 ± 0,6	< 0,1
Ejemplo 14	39,5 ± 0,8	< 0,1
Ejemplo 15	47,5 ± 4,2	< 0,1
Ejemplo 16	48,2 ± 1,8	< 0,1
Ejemplo 17	32,3 ± 2,7	< 0,01
Ejemplo 18	33,3 ± 0,2	< 0,001
Ejemplo 19	31,8 ± 3,6	< 0,001
Ejemplo 20	33,1 ± 0,9	< 0,001
Ejemplo 23	35,2 ± 1,7	< 0,01
Ejemplo 24	33,6 ± 1,2	< 0,01
Ejemplo 25	42,4 ± 2,4	< 0,1
Ejemplo 26	40,3 ± 0,7	< 0,1
Ejemplo 27	38,5 ± 0,9	< 0,1
Ejemplo 28	40,6 ± 2,6	< 0,1
Ejemplo 33	43,9 ± 2,4	< 0,1
Ejemplo 34	42,5 ± 3,5	< 0,1
Ejemplo 35	38,3 ± 1,8	< 0,1
Ejemplo 36	33,7 ± 3,2	< 0,01
Ejemplo 37	36,2 ± 0,9	< 0,01
Ejemplo 38	32,3 ± 3,3	< 0,01
Estearilamida	30,8 ± 0,5	< 0,01
Oleilamida	43,5 ± 2,6	< 0,1
Palmitoilamida	33,2 ± 0,7	< 0,01
ANANDAMIDA	35,5 ± 2,7	< 0,001
WIN 55.212	33,7 ± 4,6	< 0,05

- 5 **[0158]** Junto con la reducción de edema, los cannabinoides, endocannabinoides y las moléculas que son objeto de la presente invención, cuando se administran por vía intraperitoneal, también inducen una reducción significativa del desarrollo de extravasación inducida por PCA (véase la tabla 3).

TABLA 3. Desarrollo de la extravasación en oreja de ratón después de la reacción de PCA en animales que fueron tratados con cannabinoides, endocannabinoides o moléculas que son objeto de la presente invención.

	Extravasación	P	% de reducción
Vehículo	0,90 ± 0,06		0
Sin experimentación previa	0,04 ± 0,01	< 0,0001	
Ejemplo 1	0,57 ± 0,03	< 0,05	36,7
Ejemplo 2	0,37 ± 0,07	< 0,0001	58,9
Ejemplo 4	0,20 ± 0,03	< 0,0001	77,8
Ejemplo 12	0,72 ± 0,03	> 0,1	20,0
Ejemplo 13	0,74 ± 0,07	> 0,1	17,2
Ejemplo 14	0,52 ± 0,06	< 0,05	32,3
Ejemplo 15	0,58 ± 0,16	> 0,1	35,5
Ejemplo 16	0,66 ± 0,09	> 0,1	26,7
Ejemplo 17	0,52 ± 0,12	> 0,1	32,3
Ejemplo 18	0,54 ± 0,03	< 0,05	40,0
Ejemplo 19	0,32 ± 0,02	< 0,001	64,6
Ejemplo 20	0,35 ± 0,06	< 0,001	61,2
Ejemplo 23	0,59 ± 0,08	< 0,05	34,5
Ejemplo 24	0,55 ± 0,07	< 0,05	38,9
Ejemplo 25	0,72 ± 0,07	> 0,1	20,0
Ejemplo 26	0,81 ± 0,05	> 0,1	10,0
Ejemplo 27	0,39 ± 0,11	< 0,001	56,7
Ejemplo 28	0,31 ± 0,12	< 0,001	65,6
Ejemplo 33	0,72 ± 0,06	> 0,1	20,0
Ejemplo 34	0,62 ± 0,08	> 0,1	31,2
Ejemplo 35	0,58±0,09	< 0,05	35,6
Ejemplo 36	0,52 ± 0,05	< 0,05	42,7
Ejemplo 37	0,64 ± 0,13	< 0,001	52,5
Ejemplo 38	0,51 ± 0,14	< 0,05	43,4
Estearilamida	0,31 ± 0,08	< 0,001	65,6
Oleilamida	0,65 ± 0,12	> 0,1	21,8
Palmitoilamida	0,35 ± 0,05	< 0,001	61,2
ANANDAMIDA	0,65 ± 0,09	> 0,1	27,8
WIN 55.212	0,51 ± 0,02	> 0,01	43,5

- 5 **[0159]** La administración de cannabinoides sintéticos tales como Win 55.212 o el endocannabinoide Anandamida produce una reducción drástica de la temperatura rectal, mientras que las moléculas que son objeto de la presente invención no indujeron alteración alguna (véase la tabla 4).

TABLA 4. Temperatura rectal en animales que fueron tratados con cannabinoides, endocannabinoides o moléculas que son objeto de la presente invención. Nótese una profunda hipotermia inducida por el cannabinoide sintético tal como Win 55.212 o el endocannabinoide Anandamida mientras que las moléculas que son objeto de la presente invención no indujeron alteración alguna.

5

	ΔT (°C)
Vehículo	$0,1 \pm 0,2$
Sin experimentación previa	$0,1 \pm 0,2$
Ejemplo 1	$0,2 \pm 0,3$
Ejemplo 2	$0,1 \pm 0,1$
Ejemplo 4	$0,2 \pm 0,1$
Ejemplo 12	$0,2 \pm 0,2$
Ejemplo 15	$0,1 \pm 0,1$
Ejemplo 25	$0,3 \pm 0,1$
Ejemplo 27	$0,1 \pm 0,1$
Ejemplo 34	$0,1 \pm 0,1$
Ejemplo 35	$0,3 \pm 0,2$
Ejemplo 36	$0,1 \pm 0,1$
Ejemplo 38	$0,2 \pm 0,2$
Estearilamida	$0,3 \pm 0,2$
Palmitoilamida	$0,2 \pm 0,1$
Ejemplo	$0,2 \pm 0,2$
ANANDAMIDA	$-4,2 \pm 1,2$
WIN 55.212	$-5,1 \pm 1,3$

10 [0160] Los resultados obtenidos in vivo demuestran que la administración de derivados saturados o de acilamida es capaz de reducir significativamente tanto la formación de edema como la extravasación que se produce después de la reacción de PCA. Es importante señalar que estos resultados demuestran que esta clase de moléculas están dotadas de actividad anti-inflamatoria. Más interesante es que estos efectos parecen estar mediados por un mecanismo periférico, dado que las moléculas ensayadas, a la concentración usada, no indujeron ningún efecto central.

15 [0161] La presente invención describe un efecto similar a cannabinoides de las moléculas seleccionadas en un receptor periférico, probablemente un receptor de cannabinoides no identificado, diferente de CB2 dado que el agonista selectivo de CB2, JWH133 es incapaz de inducir muerte celular in vitro y de reducir el edema y la extravasación in vivo. La falta de implicación del receptor CB2 también es apoyada por el descubrimiento de que el antagonista selectivo de CB2, SR144528 no antagonizaba el efecto anti-inflamatorio de cannabinoides, endocannabinoides o moléculas objeto de la presente invención. Estos datos apoyan el cada vez mayor conjunto de
20 pruebas que sugieren la existencia de receptores CB no identificados.

25 [0162] Los compuestos objeto de la presente invención pueden usarse en solitario o en combinación con otros fármacos para tratar afecciones patológicas humanas o animales en las que puede estar implicado el sistema endocannabinoide. En base a los efectos similares a cannabinoides in vitro e in vivo mostrados por los compuestos objeto de la presente invención y la ausencia de efectos centrales mediados por CB1, estas sustancias podrían usarse para la preparación de composiciones farmacéuticas para la prevención o el tratamiento, en solitario o en combinación con otros agentes terapéuticos específicos, de un estado o trastorno patológico específico. Las moléculas con actividad similar a cannabinoides podrían estar, de hecho, asociadas a fármacos anti-epilépticos, neurolépticos, neurolépticos atípicos, anti-depresivos, dopaminérgicos, agonistas de dopamina y agonistas de GABA; además estas moléculas, en solitario o en combinación con fármacos específicos, podrían ser útiles para
30 controlar el aumento de peso o para mejorar déficits de memoria; finalmente, pueden usarse como anti-inflamatorios y analgésicos y, por lo tanto, en asociación con opioides, salicilatos, pirazoles, antranilatos de arilo, propionatos de arilo, acetatos de arilo, oxicams, pirazonas, glucocorticoides, inhibidores de cox2, nimesulida y para-aminofenoles. Las afecciones patológicas que pueden beneficiarse de un efecto similar a endocannabinoides incluyen:

- dado su efecto anti-inflamatorio y analgésico, pueden ser útiles en el tratamiento de artritis, incluyendo artritis reumatoide, u otras afecciones inflamatorias crónicas así como afecciones inflamatorias de origen autoinmune o no (por ejemplo, dolor crónico, radiculopatías, asma, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, dermatitis, etc.);
- 5 • dados los efectos neuroprotector y anti-ataques, pueden ser útiles en caso de ictus o traumatismo medular o cerebral;
- dados sus efectos antinociceptivos, pueden ser útiles en asociación con fármacos analgésicos tales como opioides;
- 10 • dada la capacidad broncodilatadora y la acción anti-hipertensora, pueden ser útiles en caso de insuficiencia respiratoria, deficiencia cardíaca e hipertensión;
- dada su capacidad para inhibir el crecimiento celular in vitro, pueden ser útiles en la terapia del cáncer;
- dada su capacidad para estimular la ingesta de alimentos pueden ser útiles en pacientes caquéticos (por ejemplo, pacientes con síndrome SIDA en fase terminal u oncológicos);
- 15 • dada su capacidad para reducir las náuseas y la emesis, pueden ser útiles para el tratamiento de náuseas o emesis en pacientes sometidos a quimioterapia;
- dada su capacidad para inhibir la liberación de mediadores pro-inflamatorios de mastocitos, pueden ser útiles para el tratamiento de afecciones alérgicas (por ejemplo, dermatitis atópica, asma);
- dada su capacidad para rebajar la presión intraocular, pueden ser útiles en sujetos con glaucoma.
- 20 **[0163]** Solamente el tratamiento de dermatitis, dermatitis de contacto y atópica forma parte de la presente invención.
- 25 **[0164]** Los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante diferentes vías para tratamiento preventivo o terapéutico de una afección patológica específica; estas vías de administración incluyen, de hecho, oral, parenteral, intramuscular, subcutánea, tópica, transdérmica, intravenosa, rectal, sublingual e intranasal. Los compuestos, de acuerdo con el uso terapéutico como moléculas similares a cannabinoides pueden administrarse en composiciones farmacéuticas en combinación con excipientes, dispersantes y diluyentes compatibles con los usos farmacéuticos conocidos o incluso nuevos, con objeto de obtener una administración mejorada del ingrediente activo al sitio de acción y de obtener un efecto rápido, o sostenido o retardado en el tiempo. Las dosificaciones dependen de la gravedad de la patología o trastorno y de la vía de administración seleccionada, así como del estado (edad, peso corporal, estado de salud general) del paciente. Para fines ilustrativos, aunque sin limitarse a esto, las dosificaciones de moléculas incluidas en la presente invención podrían variar entre 1 y 50 mg/kg en administración diaria repetida o durante un periodo que varía entre 2 y 16 semanas.
- 30 **[0165]** Para administración oral, son adecuadas composiciones en forma de polvos granulares dispersables, comprimidos, píldoras, cápsulas de gelatina dura y blanda, suspensiones, emulsiones o soluciones; para administración parenteral por vía intramuscular, por vía sub-cutánea, por vía intravenosa o por vía peridural, pueden ser adecuadas composiciones en forma de soluciones acuosas tamponadas, suspensiones oleosas o polvos liofilizados dispersables en disolventes apropiados en el momento de la administración; para administración tópica por vía transdérmica, por vía rectal, por vía intranasal o por vía sublingual, pueden ser adecuadas composiciones en excipientes o dispersantes apropiados en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, geles, pomadas, cremas, parches, supositorios, comprimidos vaginales, aerosoles, pulverizaciones y comprimidos.
- 40 •

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)

5 R-CO-NH-R₁ (I)

en la que

R₁, es la cadena de una amina primaria seleccionada entre el grupo constituido por 2-amino-propano y ciclopropilamina; y

10 R es el resto alquilo de un ácido carboxílico seleccionado entre el grupo constituido por ácidos mirístico, palmítico, esteárico y araquídico,

para su uso como compuestos activos en el tratamiento terapéutico o preventivo de afecciones o trastornos patológicos que pueden tratarse de forma útil con moléculas que tienen actividad similar a cannabinoides/endocannabinoides, donde dichas patologías se seleccionan entre el grupo constituido por

15 dermatitis, dermatitis de contacto y dermatitis atópica.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es el resto alquilo de ácido mirístico y R₁ es el resto alquilo de 2-amino-propano.

20 3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es el resto alquilo de ácido palmítico y R₁ es el resto alquilo de 2-amino-propano.

4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R es el resto alquilo de ácido esteárico y R₁ es el resto alquilo de 2-amino-propano.

25 5. Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, como ingrediente activo para la preparación en combinación con excipientes y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables, de composiciones para el tratamiento terapéutico o preventivo de afecciones o trastornos patológicos que pueden tratarse de forma útil con moléculas que tienen actividad similar a cannabinoides/endocannabinoides, en el que dichas patologías se seleccionan entre el

30 grupo constituido por dermatitis, dermatitis de contacto y dermatitis atópica.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dichas composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración oral en forma de polvo granular dispersable, comprimidos, píldoras, cápsulas de gelatina blanda o dura, suspensiones, emulsiones y soluciones.

35 7. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dichas composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración por vía parenteral, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía endovenosa, en forma de soluciones acuosas u oleosas tamponadas, suspensiones acuosas u oleosas o polvo liofilizado dispersable en disolventes apropiados en el momento de la administración.

40 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dichas composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración por vía tópica, por vía transdérmica, por vía rectal, por vía intranasal o por vía sublingual, en excipientes o dispersantes apropiados en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones, geles, pomadas, cremas, parches, supositorios, comprimidos vaginales, aerosol, pulverización y comprimidos.

45 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que en dichos estados patológicos, dichas composiciones terapéuticas que comprenden dichos compuestos de fórmula (I) que tienen actividad similar a cannabinoides/endocannabinoides se usarán en solitario o en asociación con otros medicamentos específicos para la patología o el trastorno a tratar.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

- 5 Esta lista de referencias citadas por el solicitante es sólo para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tomado especial cuidado en la compilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad a este respecto.

Documentos de patentes no citados en la descripción

- 10 • **AMERI A.** Progress in Neurobiol, 1999, vol. 58, 315-348 **[0002]**
 • **BAKER D.** Nature, 2000, vol. 404, 84-87 **[0002]**
 • **MAS-NIETO M et al.** Brit. J. Pharmacol, 2001, vol. 132, 1809-16 **[0002]**
 • **FACCI L. et al.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, vol. 92, 3376-80 **[0003]**
 • **PIOMELLI D. et al.** TIPS, 2000, vol. 21, 218-24 **[0005]**
 15 • **WILEY J.L ; MARTIN B.R.** Chem. Phys. Lipids, 2002, vol. 121, 57-63 **[0005]**
 • **MARTIN et al.** Life Sci, 1999, vol. 65, 573-595 **[0006]**
 • **HANUS L. et al.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2001, vol. 98, 3662-5 **[0006]**
 • **DE PETROCELLIS et al.** Chem. Phys Lipids, 2000, vol. 108, 191-209 **[0006]**
 • **BARANN M. et al.** Brit. J. Pharmacol, 2002, vol. 137, 589-96 **[0006]**
 20 • **PATEL S. E ; HILLARD C. J.** J. Pharmacol. Exp. Ther, 2001, vol. 297, 629-37 **[0006]**
 • **CALIGNANO A. et al.** Eur. J. Pharmacol., 2001, vol. 419, 191-198 **[0006]**
 • **GIFFORD A.N. et al.** Eur. J. Pharmacol., 1999, vol. 383, 9-14 **[0006]**
 • **GIUFFRIDA A. et al.** J. Pharmacol. Exp. Ther, 2001, vol. 298, 7-14 **[0006]**
 • **FRANCISCO M.E et al.** J. Med. Chem., 2002, vol. 45, 2708-19 **[0006]**
 25 • **Lambert D.M. ; Di Marzo V.** Curr. Med. Chem., 1999, vol. 6, 757-73 **[0007]**
 • **CARMICHAEL J et al.** Cancer Res., 1987, vol. 47, 936-42 **[0150]**