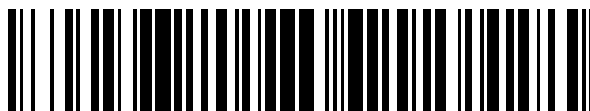


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 599 626**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/82** (2006.01)

**A01N 43/40** (2006.01)

**A61K 31/44** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2010 PCT/US2010/047262**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.03.2011 WO11028689**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2010 E 10814349 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2473045**

54 Título: **Conjugados de ácido graso y niacina y sus usos**

30 Prioridad:

**01.09.2009 US 238903 P**

**26.02.2010 US 308524 P**

**05.03.2010 US 310952 P**

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

**02.02.2017**

73 Titular/es:

**CATABASIS PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
161 First Street Suite 1A  
Cambridge, Massachusetts 02142, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 599 626 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Conjugados de ácido graso y niacina y sus usos

**5 Prioridad**

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. n.º 61/238.903, presentada el 1 de septiembre de 2009, la solicitud provisional de EE.UU. n.º 61/308.524, presentada el 26 de febrero de 2010, y la solicitud provisional de EE.UU. n.º 61/310.952, presentada el 10 de marzo de 2010.

10

**Campo de la invención**

La invención se refiere a conjugados de ácido graso y niacina, a composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un conjugado de ácido graso y niacina y a métodos de tratamiento o de prevención de una enfermedad metabólica, que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un conjugado de ácido graso y niacina.

15

**Antecedentes de la invención**

El pescado azul de agua fría tales como el salmón, la trucha, el arenque y el atún son fuente de ácidos grasos omega-3 marinos en la dieta, siendo el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) los ácidos grasos omega-3 marinos clave. Tanto la niacina como los ácidos grasos omega-3 marinos (EPA y DHA) han demostrado reducir la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cardíaca coronaria y la aterosclerosis, y reducir la mortalidad en los pacientes con dislipidemia, hipercolesterolemia o diabetes de tipo 2 y enfermedad metabólica. La niacina a dosis alta (1,5 a 4 gramos al día) ha demostrado mejorar los niveles de la lipoproteína de muy baja densidad ("VLDL") a través de la reducción de la apolipoproteína B ("ApoB"), y aumentar la lipoproteína de alta densidad ("HDL") mediante el aumento de la apolipoproteína A1 ("ApoA1") en el hígado. La niacina también puede inhibir la diacilglicerol aciltransferasa 2, una enzima clave para la síntesis de TG (Kamanna, V. S.; Kashyap, M. L. *Am. J. Cardiol.* 2008, 101 (8A), 20B-26B). Por desgracia, la niacina tiene muchas acciones fuera del hígado que van en detrimento de su utilidad terapéutica. El efecto secundario más común de la niacina es la dilatación, que puede limitar la dosis que un paciente puede tolerar. Se cree que la dilatación ocurre a través del receptor GPR109 en la vasculatura.

20

25

30

Los ácidos grasos omega-3 han demostrado mejorar la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en varones normoglucémicos y en personas obesas. 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 observado que el metabolismo de los lípidos, de la glucosa y de la insulina mejora en sujetos hipertensos con sobrepeso mediante el tratamiento con ácidos grasos omega-3. Los ácidos grasos omega-3 (EPA/DHA) también han demostrado reducir los triglicéridos y reducir el riesgo de muerte súbita provocada por las arritmias cardíacas, además de mejorar la mortalidad en pacientes con riesgo de sufrir un accidente cardiovascular. Los ácidos grasos omega-3 también se han adoptado como parte de la porción de suplementos dietéticos del tratamiento usado para tratar la dislipidemia.

35

40

La capacidad de proporcionar los efectos de la niacina y del ácido graso omega-3 de una manera sinérgica proporcionaría un gran beneficio en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente.

**45 Sumario de la invención**

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de los conjugados de ácido graso y niacina, y de sus efectos demostrados en mejorar tratamientos que no se pueden lograr mediante la administración de la niacina o de los ácidos grasos solos o en combinación. Estos nuevos conjugados son útiles en el tratamiento o en la prevención de enfermedades metabólicas, incluyendo la aterosclerosis, dislipidemia, enfermedad cardíaca coronaria, hipercolesterolemia, diabetes de tipo 2, colesterol elevado, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

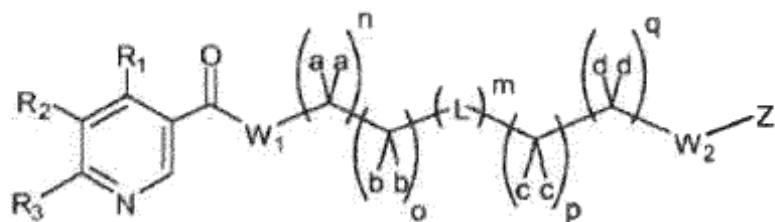
50

Por consiguiente, se describe un conjugado molecular que comprende una niacina unida covalentemente a un ácido graso, en el que el ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácidos grasos omega-3 y ácidos grasos que se metaboliza *in vivo* a ácidos grasos omega-3, conjugado que comprende al menos una amida, y conjugado que es capaz de someterse a hidrólisis para producir niacina libre y ácido graso libre.

55

Se describen compuestos de Fórmula I:

60



**Fórmula I**

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

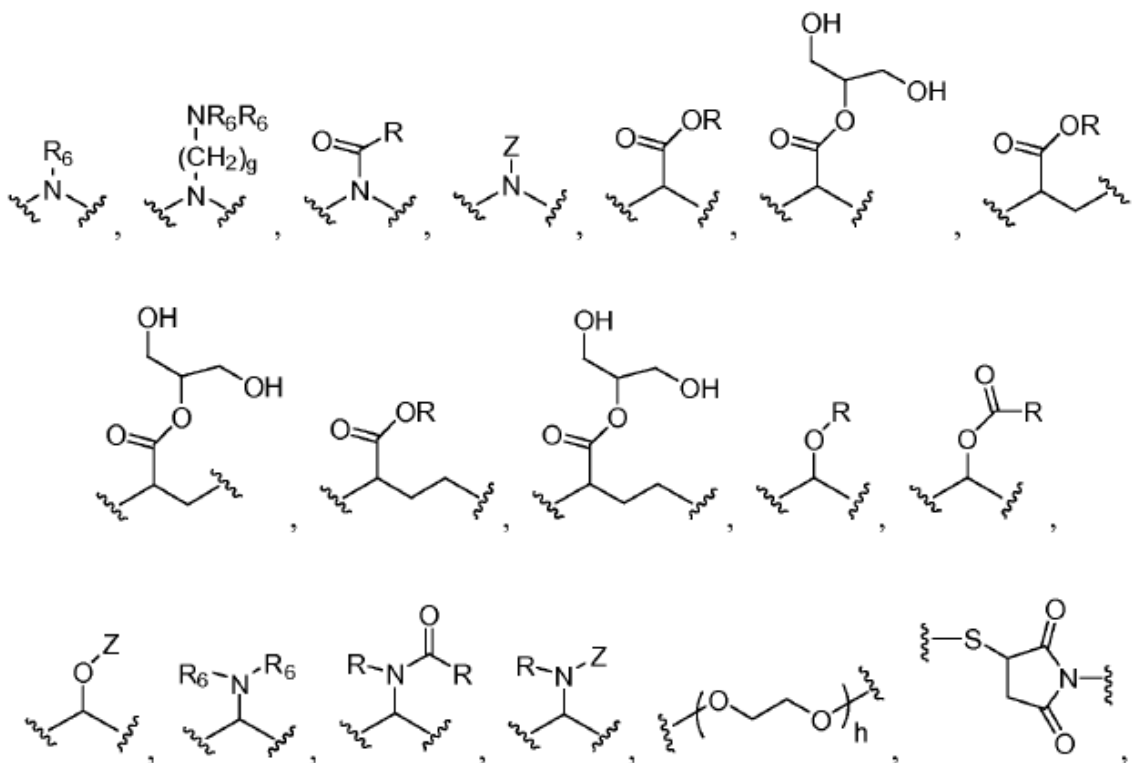
10 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -D, -Cl, -F, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)H, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo)<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -S(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

15 W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> son cada uno independientemente O, S, NH, NR, o W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> se pueden tomar conjuntamente para formar un grupo imidazolidina o piperazina, con la condición de que W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> no pueden ser simultáneamente O;

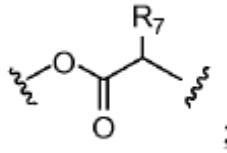
20 cada a, b, c y d es independientemente -H, -D, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)OR u -O-Z, o bencilo, o dos de a, b, c y d se pueden tomar conjuntamente, junto con el único átomo de carbono al que están unidos, para formar un cicloalquilo o heterociclo;

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

cada L es independientemente -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S-S-,



25 0



en la que la representación de L no se limita direccionalmente de izquierda a derecha como se representa, sino que el lado izquierdo o el lado derecho de L se puede unir al lado de W<sub>1</sub> del compuesto de Fórmula I;

5 cada g es independientemente 2, 3 o 4;

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

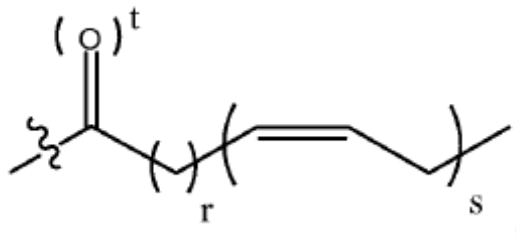
10 m es 0, 1, 2 o 3;

cada R<sub>6</sub> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o ambos grupos R<sub>6</sub>, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo;

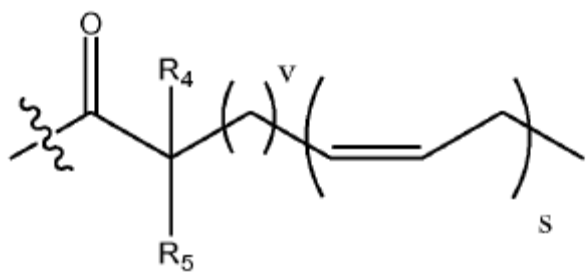
15 cada R<sub>7</sub> es independientemente e, H, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido con OH, NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, fenilo, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH, imidazol o arginina;

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

20 cada Z es independientemente -H o

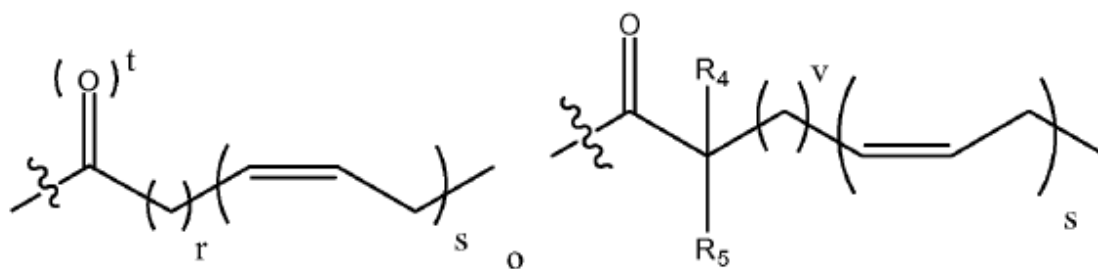


o



con la condición de que haya al menos un

25



en el compuesto;

5 cada r es independientemente 2, 3 o 7;

cada s es independientemente 3, 5 o 6;

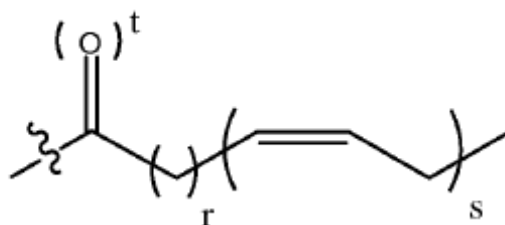
cada t es independientemente 0 o 1;

10 cada v es independientemente 1, 2 o 6;

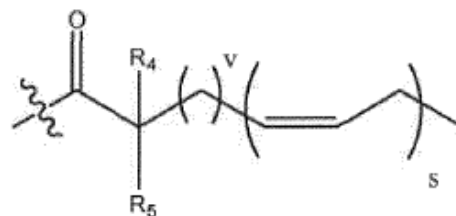
15 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente -H, -D, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -halógeno, -OH, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -alquino C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -S(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y

20 cada R es independientemente -H, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> lineal o ramificado opcionalmente sustituido con OR, NR<sub>2</sub> o halógeno;

25 siempre que cuando m, n, o, p y q sean cada uno 0, W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> sean cada uno 0, y Z sea



entonces t debe ser 0; y cuando cada m, n, o, p y q sea 0 y W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> sean cada uno 0, entonces Z no debe ser



25 En la Fórmula I, uno cualquiera o más de H puede estar sustituido con un deuterio. También se entiende en la Fórmula I que un sustituyente metilo se puede sustituir con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

30 También se describen formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos un derivado de ácido graso y niacina.

También se describen en el presente documento métodos de tratamiento de una enfermedad susceptible de tratarse con un derivado de ácido graso y niacina en un paciente que lo necesita mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de un derivado de ácido graso y niacina.

35 También se describen en el presente documento métodos de tratamiento de enfermedades metabólicas mediante la administración a un paciente que lo necesita de una cantidad eficaz de un derivado de ácido graso y niacina.

También se desvelan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un derivado de ácido graso y niacina, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones son útiles para tratar o prevenir una enfermedad metabólica. Se desvela un derivado de ácido graso y niacina como un profármaco, un hidrato, una sal, un enantiómero, un estereoisómero farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos.

5 Los detalles de la invención se exponen en la descripción adjunta que se presenta a continuación. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o el ensayo de la presente invención, se describen ahora métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetivos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular también incluyen el plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención.

#### 15 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 es una representación del efecto del compuesto 1-7 sobre la secreción de ApoB en las células HepG2.

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

#### **Descripción detallada de la invención**

La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas.

25 Las enfermedades metabólicas son una amplia variedad de trastornos médicos que interfieren en el metabolismo de un sujeto. El metabolismo es el proceso que usa el organismo de un sujeto para transformar los alimentos en energía. El metabolismo de un sujeto con una enfermedad metabólica se ve afectado de alguna manera. Los derivados de ácido graso y niacina poseen la capacidad de tratar o prevenir enfermedades metabólicas.

30 Los derivados de ácido graso y niacina se han diseñado para unir análogos de niacina y ácidos grasos omega-3 en un solo conjugado molecular. La actividad de los derivados de ácido graso y niacina es esencialmente superior a la suma de los componentes individuales del conjugado molecular, lo que sugiere que la actividad inducida por los derivados de ácido graso y niacina es sinérgica.

#### 35 **Definiciones**

Las siguientes definiciones se usan en relación con los derivados de ácido graso y niacina.

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

45 Los artículos "un" y "una" se usan en la presente divulgación 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" significa un elemento o más de un elemento.

50 El término "y/o" se usa en la presente divulgación para referirse bien a "y" o a "o", a menos que se indique lo contrario.

A menos que se defina específicamente de otra manera, el término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburos cíclicos, aromáticos, que tienen de 1 a 2 anillos aromáticos, incluyendo grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden estar unidos en un solo punto (por ejemplo, bifenilo) o condensados (por ejemplo, naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, de 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los propios sustituyentes pueden estar opcionalmente sustituidos.

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

"Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y *terc*-butilo.

65 "Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>" se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 5 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo,

isopropilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, isopentilo y neopentilo.

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

El término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo cíclico que contiene de 3 a 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 átomos de hidrógeno sustituibles en un cicloalquilo puede estar sustituido con grupos halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, alcoxi y ciano.

El término "heterociclo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo cíclico que contiene de 3 a 6 átomos en el que al menos uno de los átomos es un O, N o S. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, tetrahidropirano, tiano, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, dioxolano, ditiolano, piperazina, oxazina, ditiatio y dioxano.

La expresión "una cualquiera de las cadenas laterales de los aminoácidos de origen natural", como se usa en el presente documento, significa una cadena lateral de uno 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.

El término "ácido graso", como se usa en el presente documento, significa un ácido graso omega-3 y ácidos grasos que son metabolizados *in vivo* en los ácidos grasos omega-3. Los ejemplos no limitantes de ácidos grasos son un ácido *all-cis*-7,10,13-hexadecatrienoico, ácido  $\alpha$ -linolénico (ALA o ácido *all-cis*-9,12,15-octadecatrienoico), ácido estearidónico (STD o ácido *all-cis*-6,9,12,15-octadecatetraenoico), ácido eicosatrienoico (ETE o ácido *all-cis*-11,14,17-eicosatrienoico), ácido eicosatetraenoico (ETA o ácido *all-cis*-8,11,14,17-eicosatetraenoico), ácido eicosapentaenoico (EPA o ácido *all-cis*-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico), ácido docosapentaenoico (DPA, ácido clupanodónico o ácido *all-cis*-7,10,13,16,19-docosapentaenoico), ácido docosahexaenoico (DHA o ácido *all-cis*-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico), ácido tetracosapentaenoico (ácido *all-cis*-9,12,15,18,21-docosahexaenoico) o ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico o ácido *all-cis*-6,9,12,15,18,21-tetracosenoico).

El término "niacina", como se usa en el presente documento, significa la molécula conocida como niacina y cualquier derivado de la misma.

Un "sujeto" es un mamífero, por ejemplo, ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo o primate no humano, tal como mono, chimpancé, babuino o rhesus, y los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento.

La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un derivado de ácido graso y niacina, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención incluye un derivado de ácido graso y niacina proporcionado como un hidrato farmacéuticamente aceptable, una sal tal como una sal farmacéuticamente aceptable, enantiómeros, estereoisómeros o mezclas de los mismos.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" representativas incluyen, por ejemplo, sales hidrosolubles y no hidrosolubles tales como sales acetato, amonato (4,4-diaminoestilben-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de *N*-metilglucamin-amonio, 3-hidroxi-2-naftoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-meten-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, *p*-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, subsalicilato, suramato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietiduro y valerato.

La expresión "enfermedad metabólica", como se usa en el presente documento, se refiere a trastornos, enfermedades y síndromes relacionados con la dislipidemia, y las expresiones trastorno metabólico, enfermedad metabólica y síndrome metabólico se usan indistintamente en el presente documento.

Una "cantidad eficaz" cuando se usa en relación con un derivado de ácido graso y niacina es una cantidad eficaz para tratar o prevenir una enfermedad metabólica.

El término "vehículo", como se usa en la presente divulgación, engloba vehículos, excipientes y diluyentes, y significa un material, una composición o un vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, implicado en llevar o transportar un agente farmacéutico desde un órgano o parte del cuerpo a otro órgano u otra parte del cuerpo.

El término "tratar", con respecto a un sujeto, se refiere a la mejora de al menos un síntoma del trastorno del sujeto. El tratamiento puede curar, mejorar o aliviar al menos parcialmente el trastorno.

5 El término "trastorno" se usa en la presente divulgación para referirse a, y se usa indistintamente con, los términos enfermedad o afección, a menos que se indique lo contrario.

10 El término "administrar" o "administración", como se usa en la presente divulgación, se refiere bien a administrar directamente un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una composición a un sujeto, o a la administración de un derivado o análogo profarmacológico del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una composición al sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del organismo del sujeto.

15 El término "profármaco", como se usa en la presente divulgación, significa un compuesto que se puede convertir *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) en un derivado de ácido graso y niacina.

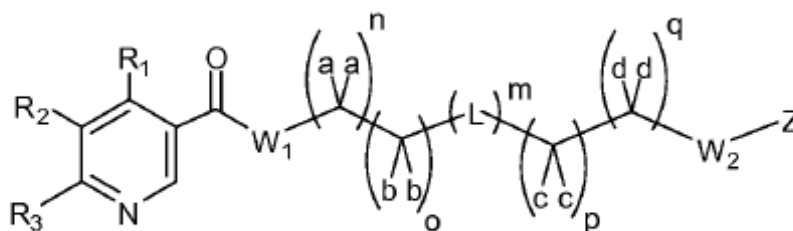
20 Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento y tienen las definiciones indicadas: Boc y BOC son *tert*-butoxicarbonilo, BoC<sub>2</sub>O es dicarbonato de di-*tert*-butilo, BSA es albúmina de suero bovino, CDI es 1,1'-carbonildiimidazol, DCC es *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida, DIEA es *N,N*-diisopropiletilamina, DMAP es 4-dimetilaminopiridina, DMEM es medio de Eagle modificado por Dulbecco, DMF es *N,N*-dimetilformamida, DOSS es dioctilsulfosuccinato de sodio, EDC y EDCI son clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, ELISA es ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, EtOAc es acetato de etilo, FBS es suero bovino fetal, h es hora, HATU es hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, VIH es el virus de la inmunodeficiencia humana, HPMC es hidroxipropilmetilcelulosa, oxona es peroximonosulfato de potasio, Pd/C es paladio sobre carbono, TFA es ácido trifluoroacético, TGPS es succinato de tocoferol-propilenglicol y THF es tetrahidrofurano.

### **COMPUESTOS**

30 La presente memoria descriptiva describe un conjugado molecular que comprende una niacina y un ácido graso unido covalentemente, en el que el ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácidos grasos omega-3 y ácidos grasos que se metabolizan *in vivo* en ácidos grasos omega-3, conjugado que comprende al menos una amida, y conjugado que es capaz de someterse a hidrólisis para producir niacina libre y ácido graso libre.

35 En algunas realizaciones, el ácido graso se selecciona del grupo que consiste en ácido *all-cis*-7,10,13-hexadecatrienoico, ácido  $\alpha$ -linolénico, ácido estearidónico, ácido eicosatrienoico, ácido eicosatetraenoico, ácido eicosapentaenoico (EPA), ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico (DHA), ácido tetracosapentaenoico y ácido tetracosahexaenoico. En otras realizaciones, el ácido graso se selecciona entre ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico. En algunas realizaciones, la hidrólisis es enzimática.

40 La presente invención proporciona derivados de ácido graso y niacina de acuerdo con la Fórmula I:



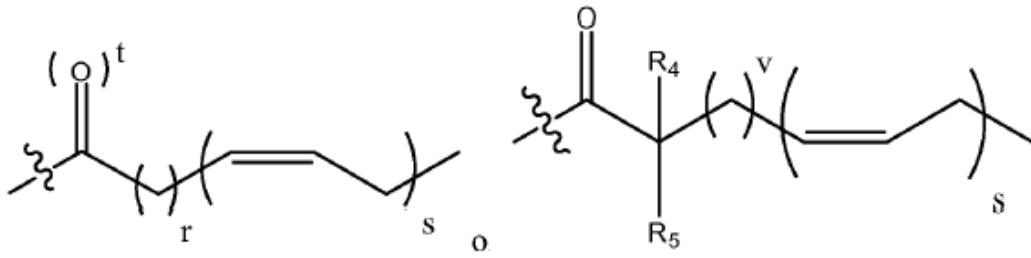
**Fórmula I**

45 y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, enantiómeros y estereoisómeros de los mismos;

en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R, W<sub>1</sub>, W<sub>2</sub>, L, a, c, b, d, e, g, h, m, n, o, p, q, Z, r, s, t y v son como se han definido anteriormente para la **Fórmula I**,

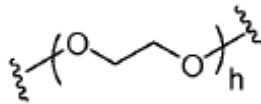
50 con la condición de que haya al menos un



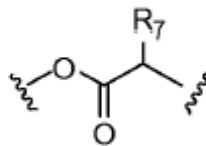


en el compuesto.

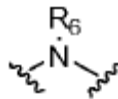
- 5 En algunas realizaciones,  $R_3$  es  $C_1$ , F o CN.  
 En algunas realizaciones,  $R_3$  es  $-CH_3$  o  $-CH_2CH_3$ .  
 En algunas realizaciones,  $W_1$  es NH.
- 10 En algunas realizaciones,  $W_2$  es NH.  
 En algunas realizaciones, a y c son cada uno independientemente H o  $CH_3$ .  
 En algunas realizaciones, m es 0.  
 15 En otras realizaciones, m es 1.  
 En algunas realizaciones, L es  $-S$  o  $-S-S-$ .
- 20 En algunas realizaciones, L es  $-O-$ ,  
 En algunas realizaciones, L es



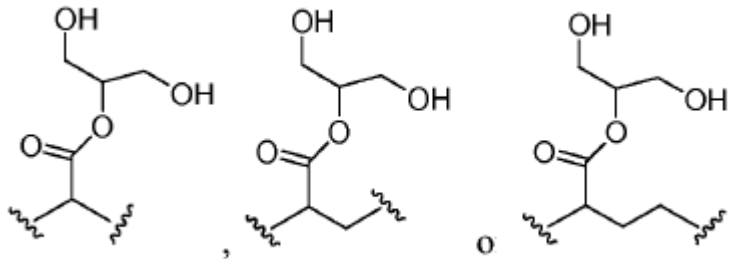
- 25 En algunas realizaciones, L es



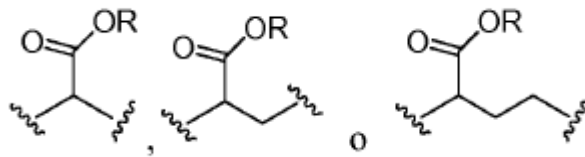
En algunas realizaciones, L



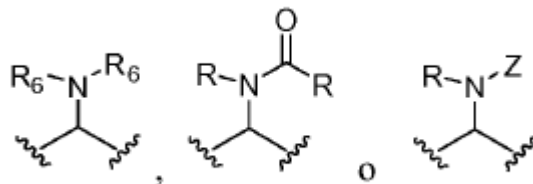
- 30 En algunas realizaciones, L es



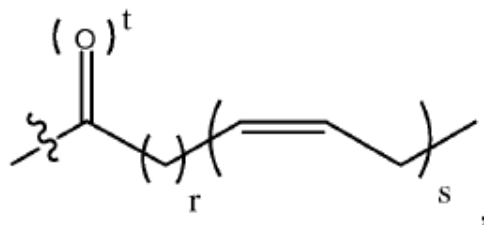
En algunas realizaciones, L es



5 En algunas realizaciones, L es



En algunas realizaciones, un b es O-Z, Z es



10 y t es 1.

En algunas realizaciones, un d es C(O)OR.

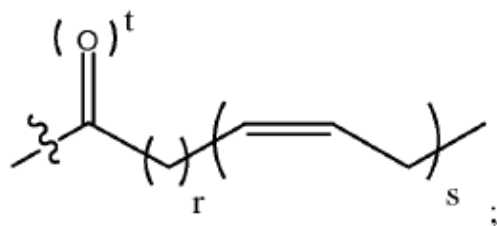
En algunas realizaciones n, o, p y q son cada uno 1.

15

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

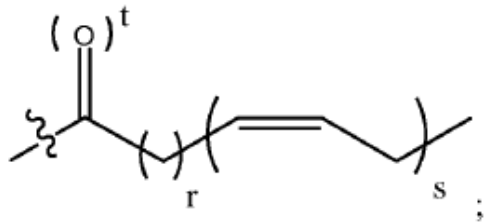
En otras realizaciones, tres de n, o, p y q son cada uno 1.

20 En algunas realizaciones, Z es



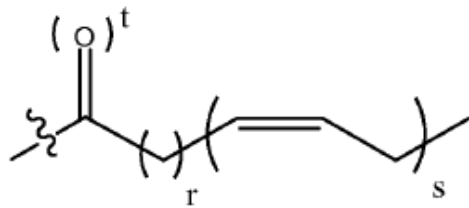
y r es 2.

En algunas realizaciones, un Z es



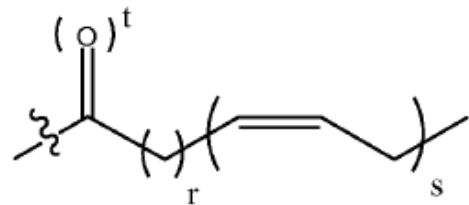
y r es 3.

En algunas realizaciones, un Z es



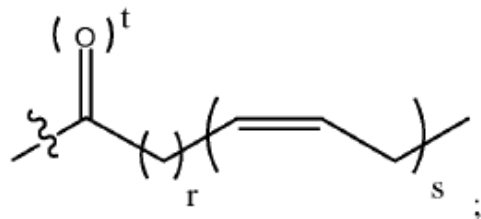
5 y r es 7.

En otras realizaciones, un Z es



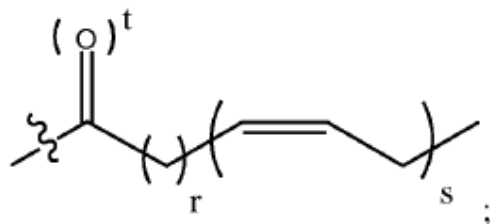
10 y s es 3.

En algunas realizaciones, un Z es



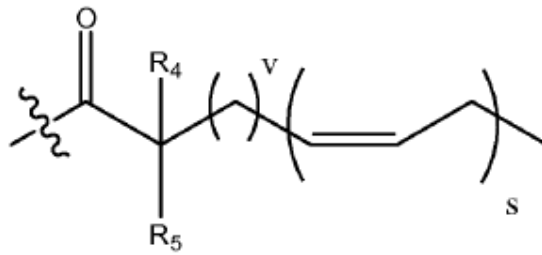
15 y s es 5.

En algunas realizaciones, un Z es



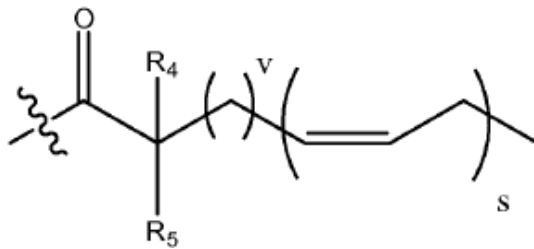
20 y s es 6.

En algunas realizaciones, un Z es



y v es 1.

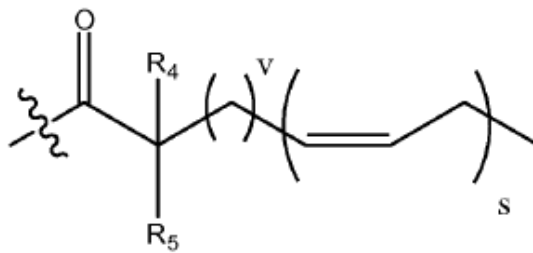
En otras realizaciones, un Z es



5

y v es 2.

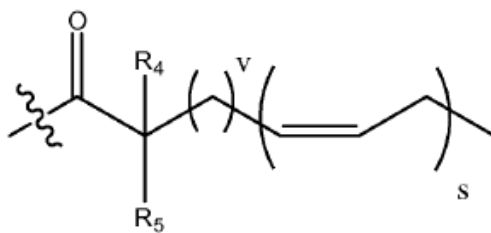
En algunas realizaciones, un Z es



10

y v es 6.

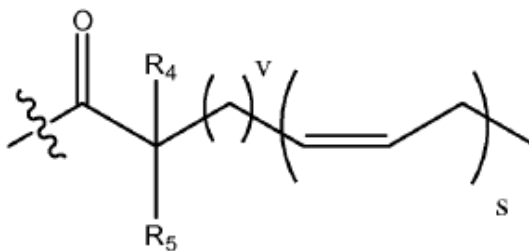
En algunas realizaciones, un Z es



15

y s es 3.

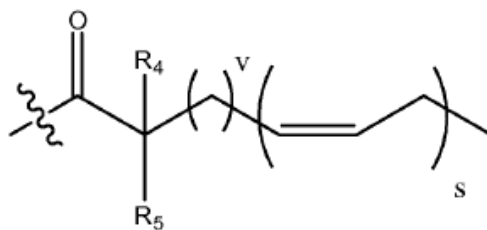
En algunas realizaciones, un Z es



20

y s es 5.

En otras realizaciones, un Z es



y s es 6.

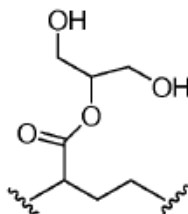
En algunas realizaciones, t es 1.

5

En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1, y L es O.

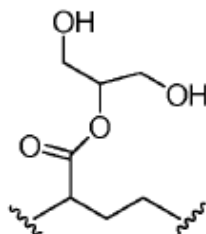
En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1, y L es -S-S-.

10 En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> son cada uno NH, m es 1, n y o son cada uno 0, p y q son cada uno 1, y L es



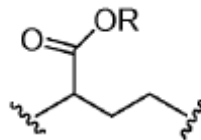
En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 0, y L es

15



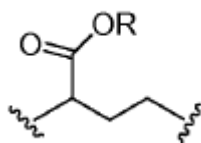
En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> son cada uno NH, m, n y o son cada uno 0, y p y q son cada uno 1.

20 En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> son cada uno NH, m es 1, n y o son cada uno 0, p y q son cada uno 1, y L es

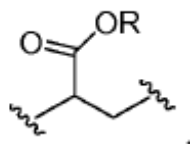


En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> son cada uno NH, m es 1, n y o son cada uno 1, p y q son cada uno 0, y L es

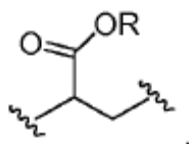
25



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

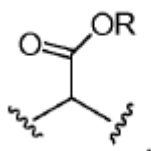


En algunas realizaciones, r es 2, s es 6, m es 1, n y o son cada uno 1, p y q son cada uno 0, y L es



5

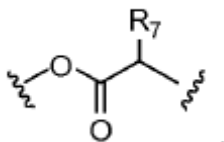
En algunas realizaciones, r es 2, s es 6,  $W_1$  y  $W_2$  son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1, y L



10 En algunas realizaciones, r es 2, s es 6,  $W_1$  y  $W_2$  son cada uno NH, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1, y L es  $NR_6$ .

En algunas realizaciones, r es 2, s es 6,  $W_1$  y  $W_2$  son cada uno NH, m, n y o son cada uno 0, y p y q son cada uno 1, y un c es  $-CH_3$  y el otro c es  $-CH_3$ .

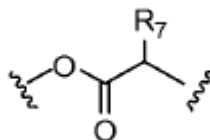
15 En algunas realizaciones, r es 2, s es 6,  $W_1$  y  $W_2$  son cada uno NH, m es 1, n y o son cada uno 1, p y q son cada uno 0, y L es



20 En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y L es  $-S-S-$ .

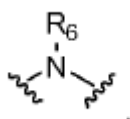
En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y L es  $-O-$ .

En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y L es



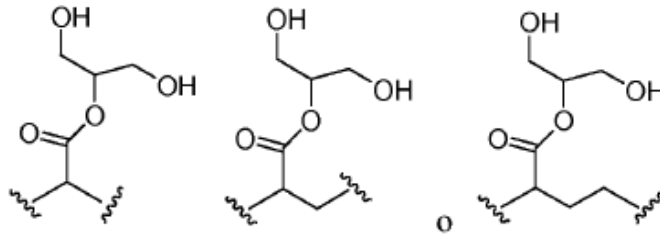
25

En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y L es

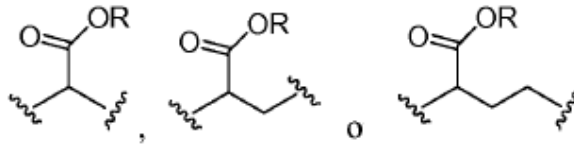


En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y L es

ES 2 599 626 T3



En algunas realizaciones, r es 3, s es 5 y L es



5

En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, y n, o, p y q son cada uno 1.

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

10

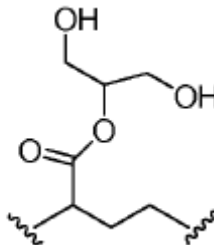
En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, y  $W_1$  y  $W_2$  son cada uno NH.

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

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

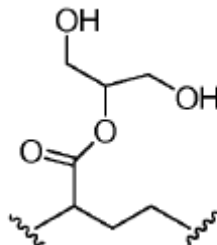
15

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



20

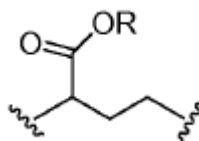
En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m es 1, n, o, p y q son cada uno 0, y L es



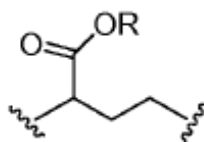
En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m, n y o son cada uno 0, y p y q son cada uno 1.

25

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

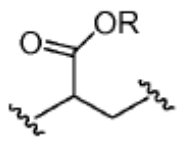


En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m es 1, n y o son cada uno 0, p y q son cada uno 1, y L es

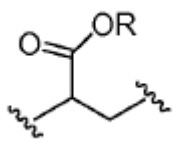


5

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



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

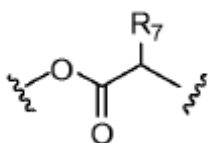


10

En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m es 1, n, o, p y q son cada uno 1, y L es NR<sub>6</sub>.

15 En algunas realizaciones, r es 3, s es 5, m, n y o son cada uno 0, y p y q son cada uno 1, y un c es -CH<sub>3</sub> y el otro c es -CH<sub>3</sub>.

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



20 En la Fórmula I, uno cualquiera o más de H puede estar sustituido con un deuterio. También se entiende en la **Fórmula I** que un sustituyente metilo puede estar sustituido con un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otras realizaciones ilustrativas, los compuestos de **Fórmula I** son como se expone a continuación:

- 25 *N*-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etil)nicotinamida (**1-1**);  
*N*-(2-((2-(4Z,7Z,11OZ,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etil)nicotinamida (**1-2**);  
*N*-(2-(2-(2-(4Z,7Z,11OZ,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)disulfanil)etil)nicotinamida (**1-3**);  
*N*-(2-(1-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-2,5-dioxopirrolidin-3-iltio)etil)nicotinamida (**1-4**);
- 30 3-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoacetoxi)-2-(nicotinamido)butanoato metílico (**1-5**);  
 6-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-(nicotinamido)hexanoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (**1-6**);  
*N*-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)nicotinamida (**1-7**);
- 35 *N*-(2-(SZ,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)nicotinamida (**1-8**);  
 3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propanoiloxi)-2-(nicotinamido)butanoato (2S,3R)-metílico (**1-9**);  
 3-((S)-2-((SZ,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)propanoiloxi)-2-(nicotinamido)butanoato



- (2S,3R)-metílico (1-10);  
6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(nicotinamido)hexanoato (S)-metílico (1-11);  
5 ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(nicotinamido)hexanoico (1-12);  
2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-(nicotinamido)hexanoato (S)-metílico (1-13);  
ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-(nicotinamido)hexanoico (1-14);  
6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-(nicotinamido)hexanoato (S)-metílico (1-15);  
ácido (S)-6-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-(nicotinamido)hexanoico (1-16);  
10 ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-(nicotinamido)hexanoico (1-17);  
ácido (S)-5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(nicotinamido)pentanoico (1-18);  
ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-(nicotinamido)pentanoico (1-19);  
ácido 4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(nicotinamido)butanoico (1-20);  
ácido 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-4-(nicotinamido)butanoico (1-21);  
15 ácido 3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(nicotinamido)propanoico (1-22);  
ácido 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-3-(nicotinamido)propanoico (1-23);  
ácido 2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-4-(nicotinamido)butanoico (1-24);  
2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-(nicotinamido)hexanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (1-25);  
20 5-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(nicotinamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (1-26);  
2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-5-(nicotinamido)pentanoato de (S)-1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (1-27);  
4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(nicotinamido)butanoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (1-28);  
25 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-4-(nicotinamido)butanoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (1-29);  
3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(nicotinamido)propanoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (1-30);  
30 2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-3-(nicotinamido)propanoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (1-31);  
2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-4-(nicotinamido)butanoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo (1-32);  
N-(4-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)butil)nicotinamida (1-33);  
N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propil)nicotinamida (1-34);  
35 N-(1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-metilpropan-2-il)nicotinamida (1-35);  
N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-metilpropil)nicotinamida (1-36);  
N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)etil)nicotinamida (1-37);  
N-(3-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)propil)nicotinamida (1-38);  
N-(2-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propilamino)etil)nicotinamida (1-39);  
40 N-(2-((3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propil)(etil)amino)etil)nicotinamida (1-40);  
N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)etil)(isobutil)amino)etil)nicotinamida (1-41);  
N-(2-(N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)etil)acetamido)etil)nicotinamida (1-42);  
45 N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)etil)(2-morfolinoetil)amino)etil)nicotinamida (1-43);  
N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)etil)(3-(piperazin-1-il)propil)amino)etil)nicotinamida (1-44);  
N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-oxopropil)nicotinamida (1-45);  
50 N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-morfolinopropil)nicotinamida (1-46);  
N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(piperazin-1-il)propil)nicotinamida (1-47);  
N-(3-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(4-metilpiperazin-1-il)propil)nicotinamida (1-48);  
N-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-3-hidroxi)pentil)nicotinamida (1-49);  
55 N-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-3-morfolinopentil)nicotinamida (1-50);  
N-(5-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-3-(piperazin-1-il)pentil)nicotinamida (1-51);  
2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)propanoato de (S)-((R)-1-(nicotinamido)propan-2-ilo) (1-52);  
2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-3-metilbutanoato de (S)-((R)-1-(nicotinamido)propan-2-ilo) (1-53);  
60 N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)etoxi)etoxi)etil)nicotinamida (1-54);  
N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)etil)etil)nicotinamida (1-55);  
(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-1-(nicotinamido)propan-2-il docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoato (1-56);  
(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-4-metoxi-3-(nicotinamido)-4-oxobutan-2-il docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoato (1-57);  
65 N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)etil)-6-metilnicotinamida (1-58);  
N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)etil)-6-metilnicotinamida (1-59);

- N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-6-etilnicotinamida (1-60);  
 6-etil-N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)nicotinamida (1-61);  
 6-cloro-N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)nicotinamida (1-62);  
 6-cloro-N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)nicotinamida (1-63);  
 5 N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-6-fluoronicotinamida (1-64);  
 6-fluoro-N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)nicotinamida (1-65);  
 6-ciano-N-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)nicotinamida (1-66);  
 6-ciano-N-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)nicotinamida (1-67);  
 10 ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(2-metilnicotinamido)hexanoico (1-68);  
 ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-(2-metilnicotinamido)hexanoico (1-69);  
 ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(2-etilnicotinamido)hexanoico (1-70);  
 15 ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-(2-etilnicotinamido)hexanoico (1-71);  
 ácido (S)-2-(2-cloronicotinamido)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)hexanoico (1-72);  
 ácido (S)-6-(2-cloronicotinamido)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)hexanoico (1-73);  
 20 ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(2-fluoronicotinamido)hexanoico (1-74);  
 ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-(2-fluoronicotinamido)hexanoico (1-75);  
 25 ácido (S)-2-(2-cianonicotinamido)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)hexanoico (1-76);  
 ácido (S)-6-(2-cianonicotinamido)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)hexanoico (1-77);  
 N-(2-(2-(4Z,7Z,110Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etil)-6-metilnicotinamida (1-78);  
 30 N-(2-((2-(4Z,7Z,110Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etil)-6-metilnicotinamida (1-79);  
 N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,110Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)disulfanil)etil)-6-metilnicotinamida (1-80);  
 N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etil)-6-etilnicotinamida (1-81);  
 35 N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etil)-6-etilnicotinamida (1-82);  
 N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)disulfanil)etil)-6-etilnicotinamida (1-83);  
 6-cloro-N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etil)nicotinamida (1-84);  
 40 6-cloro-N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etil)nicotinamida (1-85);  
 6-cloro-N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)disulfanil)etil)nicotinamida (1-86);  
 6-ciano-N-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etil)nicotinamida (1-87);  
 45 6-ciano-N-(2-((2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etil)nicotinamida (1-88);  
 6-ciano-N-(2-(2-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)disulfanil)etil)nicotinamida (1-89);

#### 50 *Métodos para el uso de derivados de ácido graso y niacina*

La memoria descriptiva también describe métodos de tratamiento de enfermedades metabólicas tales como el tratamiento o la prevención de enfermedades metabólicas, incluyendo aterosclerosis, dislipidemia, enfermedad cardiaca coronaria, hipercolesterolemia, diabetes de tipo 2, colesterol elevado, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

En una realización, el método comprende poner en contacto una célula con un derivado de ácido graso y niacina en una cantidad suficiente para disminuir la liberación de los triglicéridos, o VLDL o LDL, o causar un aumento en el transporte del colesterol inverso o aumentar las concentraciones de HDL.

También se describe en el presente documento un método de inhibición, prevención o tratamiento de una enfermedad metabólica o los síntomas de una enfermedad metabólica, en un sujeto. Los ejemplos de dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, aterosclerosis, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hipertensión, insuficiencia cardiaca, arritmias cardíacas, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, muerte súbita, angina de pecho estable, enfermedad cardiaca coronaria, infarto de miocardio agudo, prevención secundaria de infarto de miocardio, miocardiopatía, endocarditis, diabetes de tipo 2, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa,

hipercolesterolemia, apoplejía, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, enfermedad renal crónica, claudicación intermitente, hiperfosfatemia, aterosclerosis carotídea, enfermedad arterial periférica, nefropatía diabética, hipercolesterolemia en la infección por VIH, síndrome coronario agudo (SCA), enfermedad del hígado graso no alcohólico, enfermedades oclusivas arteriales, arteriosclerosis cerebral, trastornos cerebrovasculares, isquemia miocárdica y neuropatía autonómica diabética.

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

La invención también incluye composiciones farmacéuticas útiles para tratar o prevenir una enfermedad metabólica o para inhibir una enfermedad metabólica, o más de una de estas actividades. Las composiciones pueden ser adecuadas para su uso interno y comprender una cantidad eficaz de un derivado de ácido graso y niacina, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los derivados de ácido graso y niacina son especialmente útiles en tanto en cuanto demuestran una toxicidad periférica muy baja o ninguna toxicidad periférica.

Los derivados de ácido graso y niacina se pueden administrar cada uno en cantidades que sean suficientes para tratar o prevenir una enfermedad metabólica o prevenir el desarrollo de la misma en sujetos.

La administración de los derivados de ácido graso y niacina se puede realizar a través de cualquier modo de 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.

Dependiendo del modo de administración pretendido, las composiciones pueden estar en forma de dosificación sólida, semisólida o líquida, tales como, por ejemplo, inyectables, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación prolongada, elixires, tintes, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, a veces en dosificaciones unitarias y coherentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Del mismo modo, también se pueden administrar en forma intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, todas ellas formas usando bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son comprimidos y cápsulas de gelatina que comprenden un derivado de ácido graso y niacina, y un vehículo farmacéuticamente aceptable tal como: a) un diluyente, por ejemplo, agua purificada, aceites de triglicéridos tales como aceite vegetal hidrogenado o parcialmente hidrogenado, o mezclas de los mismos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado tales como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos, o mezclas de los mismos, ácidos grasos omega-3 o sus derivados, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; para comprimidos también; c) un aglutinante, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un desintegrante, por ejemplo, almidones, agar, metilcelulosa, bentonita, goma de xantano, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, saborizante y edulcorante; f) un agente emulsionante o dispersante tal como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproil 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutil, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que mejore la absorción del compuesto tal como ciclodextrina, hidroxipropilciclodextrina, PEG400, PEG200.

Las composiciones líquidas, particularmente inyectables, se pueden preparar, por ejemplo, mediante disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el derivado de ácido graso y niacina se disuelve en o se mezcla con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar de este modo una solución o suspensión isotónica inyectable. Se pueden usar proteínas tales como albúmina, partículas de quilomicrones o proteínas séricas para disolver los derivados de ácido graso y niacina.

Los derivados de ácido graso y niacina también se pueden formular como un supositorio que se puede preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas; usando polialquilenglicoles tales como propilenglicol, como vehículo.

Los derivados de ácido graso y niacina también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de varios fosfolípidos que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas realizaciones, se hidrata una película de componentes lipídicos con una solución acuosa de fármaco para formar una capa lipídica que encapsule el fármaco, según lo descrito en la patente de EE.UU. n.º 5.262.564.

Los derivados de ácido graso y niacina también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplen los derivados de ácido graso y niacina. Los derivados de ácido graso y niacina también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol,

polihidroxiethylaspanamidofenol o polietilenoidepolilisina sustituida con restos de palmitoílo. Además, los derivados de ácido graso y niacina se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxi-butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles. En una realización, los derivados de ácido graso y niacina no están unidos covalentemente a un polímero, por ejemplo, un polímero de ácido policarboxílico o un poliácrlato.

La administración inyectable parenteral se usa, en general, para las inyecciones e infusiones subcutáneas, intramusculares o intravenosas. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, bien como soluciones o suspensiones líquidas, o en formas sólidas adecuadas para la disolución en un líquido antes de la inyección.

Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con métodos de mezcla, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener del aproximadamente 0,1 % al aproximadamente 80 %, del aproximadamente 5 % al aproximadamente 60 % o del aproximadamente 1 % al aproximadamente 20 % del derivado de ácido graso y niacina en peso o volumen.

La pauta posológica que utiliza el derivado de ácido graso y niacina se selecciona de acuerdo con varios factores incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la afección que se va a tratar; la vía de administración; la función renal o hepática del paciente; y el derivado de ácido graso y niacina empleado en particular. Un médico o veterinario experto habitual en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

Las cantidades de dosificación eficaces de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, varían de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 5.000 mg del derivado de ácido graso y niacina al día. Las composiciones para el 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 o 5.000 mg del derivado de ácido graso y niacina. En una realización, las composiciones están en forma de un comprimido que se puede marcar. Los niveles eficaces en plasma del derivado de ácido graso y niacina pueden variar de aproximadamente 0,002 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal al día. Las dosis apropiadas de los derivados de ácido graso y niacina se pueden determinar como se establece en Goodman, L. S.; Gilman, A. "The Pharmacological Basis of Therapeutics", 5ª ed.; MacMillan: Nueva York, 1975, pág. 201-226.

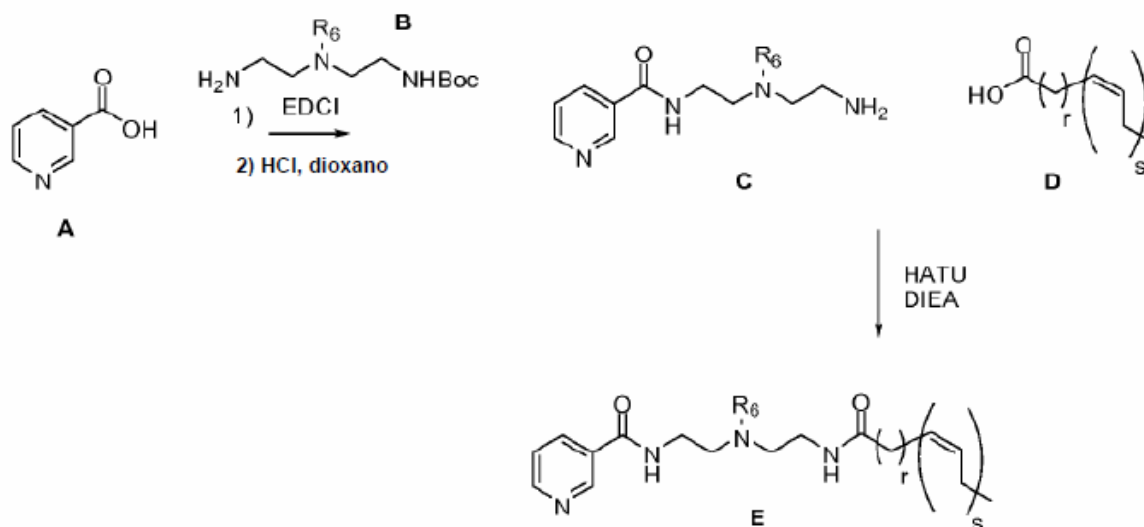
Los derivados de ácido graso y niacina se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los derivados de ácido graso y niacina se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o por vías transdérmicas, usando las formas de parches para la piel transdérmicos bien conocidas por los expertos habituales en la materia. Para su administración en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis puede ser continua en lugar de intermitente durante toda la pauta posológica. Otros preparados tópicos ilustrativos incluyen cremas, pomadas, lociones, aerosoles y geles, en los que la concentración de los derivados de ácido graso y niacina varía del aproximadamente 0,1 % al aproximadamente 15 %, p/p o p/v.

## MÉTODOS DE PREPARACIÓN

*Métodos de preparación de los derivados de ácido graso y niacina*

Los ejemplos de vías de síntesis útiles para la fabricación de derivados de ácido graso y niacina de Fórmula I se indican en los ejemplos que se presentan más adelante y se generalizan en los **Esquemas 1-9**.

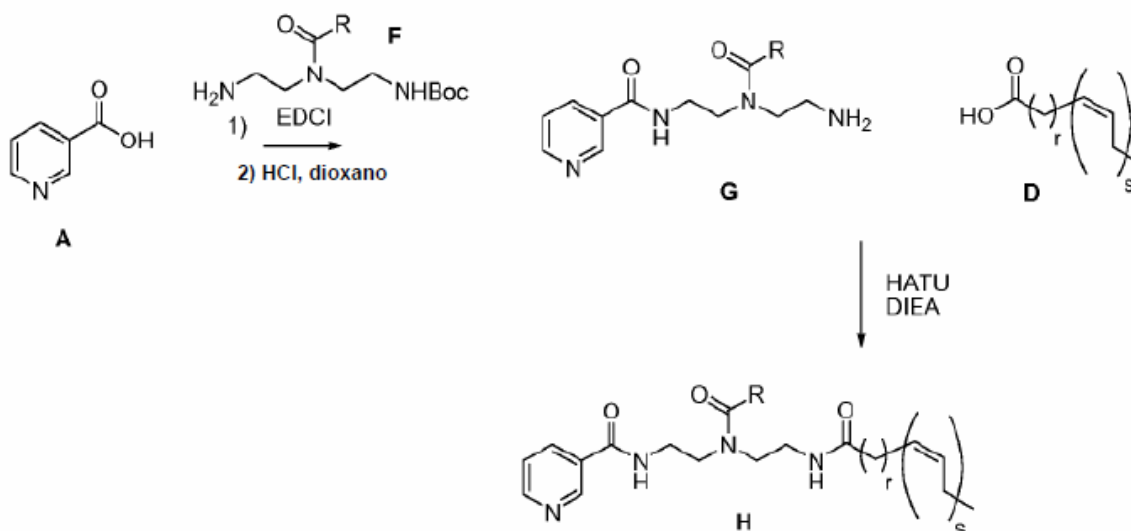
## Esquema 1



en el que  $R_6$ ,  $r$  y  $s$  son como se han definido anteriormente.

- 5 La amina protegida con mono-BOC de fórmula **B** se puede obtener de fuentes comerciales o prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en Krapcho *et al.* "Synthetic Communications" 1990, 20, 2559-2564. El compuesto **A** se puede amidar con la amina **B** usando un reactivo de acoplamiento tal como DCC, CDI, EDC u opcionalmente con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, seguido de la desprotección del grupo BOC con ácidos tales como TFA o HCl en un disolvente tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o dioxano para producir el compuesto **C** acoplado. La activación del compuesto **C** con un agente de acoplamiento tal como HATU en presencia de una amina tal como DIEA seguida de la adición de un ácido graso de fórmula **D** proporciona compuestos de la **E**.
- 10

## Esquema 2



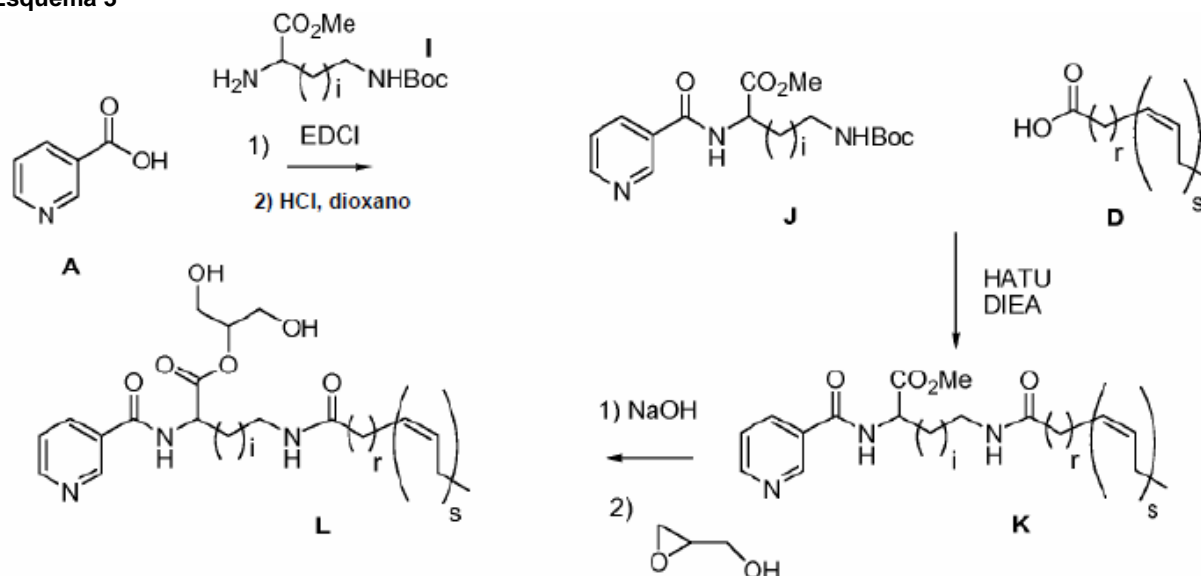
- 15 en el que  $R$ ,  $r$  y  $s$  son como se han definido anteriormente.

La amina acilada de la fórmula **F** se puede preparar usando los procedimientos descritos en Andruszkiewicz *et al.* "Synthetic Communications" 2008, 38, 905-913. El compuesto **A** se puede amidar con la amina **F** usando un reactivo de acoplamiento tal como DCC, CDI, EDC u, opcionalmente, con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, seguido de la desprotección del grupo BOC con ácidos tales como TFA o HCl en un disolvente tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o dioxano para producir el compuesto acoplado **G**. La activación del compuesto **G** con un agente de acoplamiento tal como HATU en presencia de una amina tal como DIEA, seguida de la adición de un ácido graso de fórmula **D** proporciona los compuestos de fórmula **H**.

20

25

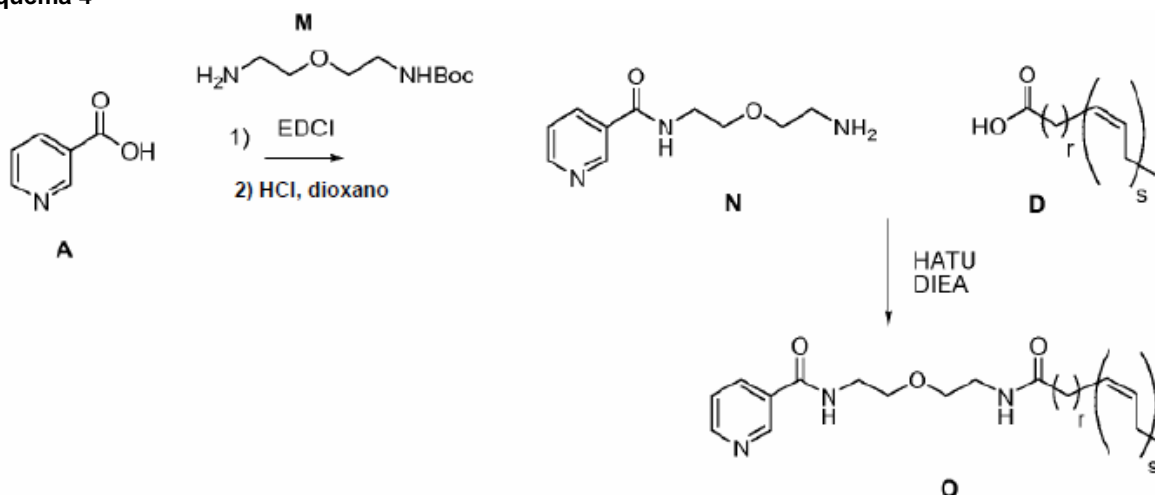
## Esquema 3



en el que r y s son como se han definido anteriormente.

- 5 El compuesto **A** se puede amidar con la amina correspondiente **I** (donde  $i = 0, 1, 2$  o  $3$ ), usando un reactivo de acoplamiento tal como DCC, CDI, EDC u, opcionalmente, con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, seguido de la desprotección del grupo BOC con ácidos tales como TFA o HCl en un disolvente tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o dioxano para producir el compuesto acoplado **J**. La activación del compuesto **J** con un agente de acoplamiento tal como HATU en presencia de una amina tal como DIEA, seguida de la adición de un ácido graso de fórmula **D** proporciona compuestos de fórmula **K**. La hidrólisis del éster en condiciones básicas tales como NaOH o LiOH produce el ácido correspondiente, que se puede acoplar con glicidol, proporcionando compuestos de fórmula **L**.

## Esquema 4

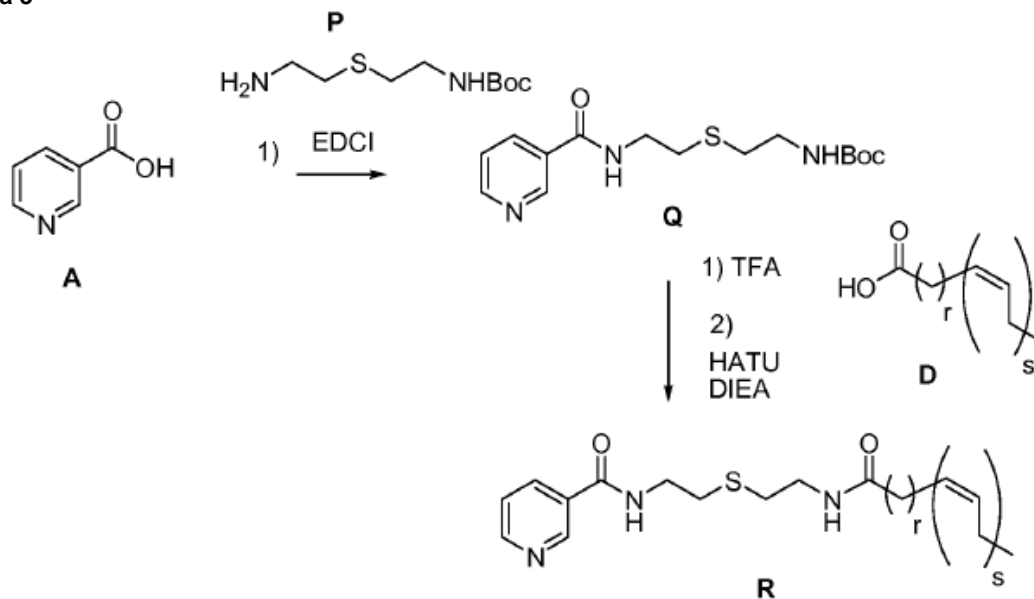


- 15 en el que r y s son como se han definido anteriormente.

- El amina **M** se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en Dahan *et al.* *J. Org. Chem.* 2007, 72, 2289-2296. El compuesto **A** se puede acoplar con el amina **M** usando un reactivo de acoplamiento tal como DCC, CDI, EDC u, opcionalmente, con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, seguido de la desprotección del grupo BOC con ácidos tales como TFA o HCl en un disolvente tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o dioxano para producir el compuesto acoplado **N**. La activación del compuesto **N** con un agente de acoplamiento tal como HATU en presencia de una amina tal como DIEA, seguida de la adición de un ácido graso de fórmula **D** proporciona los compuestos de fórmula **O**.

25

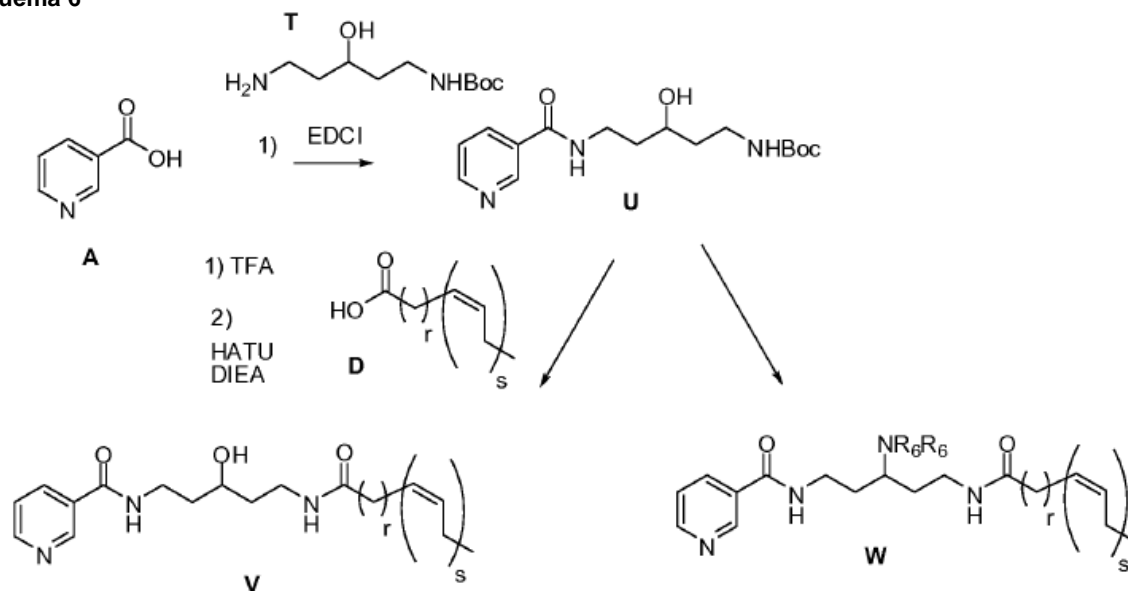
Esquema 5



en el que r y s son como se han definido anteriormente.

- 5 El compuesto **A** se puede amidar con la amina **P** disponible en el mercado usando un reactivo de acoplamiento tal como DCC, CDI, EDC u, opcionalmente, con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP,, proporcionando el compuesto **Q**. El grupo BOC del compuesto **Q** se puede retirar con ácidos tales como TFA o HCl en un disolvente tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o dioxano, y la amina resultante se puede acoplar con un ácido graso de fórmula **D** usando un agente de acoplamiento tal como HATU en presencia de una amina tal como DIEA, proporcionando compuestos de fórmula **R**. Para los expertos en la materia, el grupo de azufre de la fórmula **Q** se puede oxidar en el sulfóxido o en la sulfona correspondiente usando un agente oxidante tal como  $\text{H}_2\text{O}_2$  u oxona.

Esquema 6

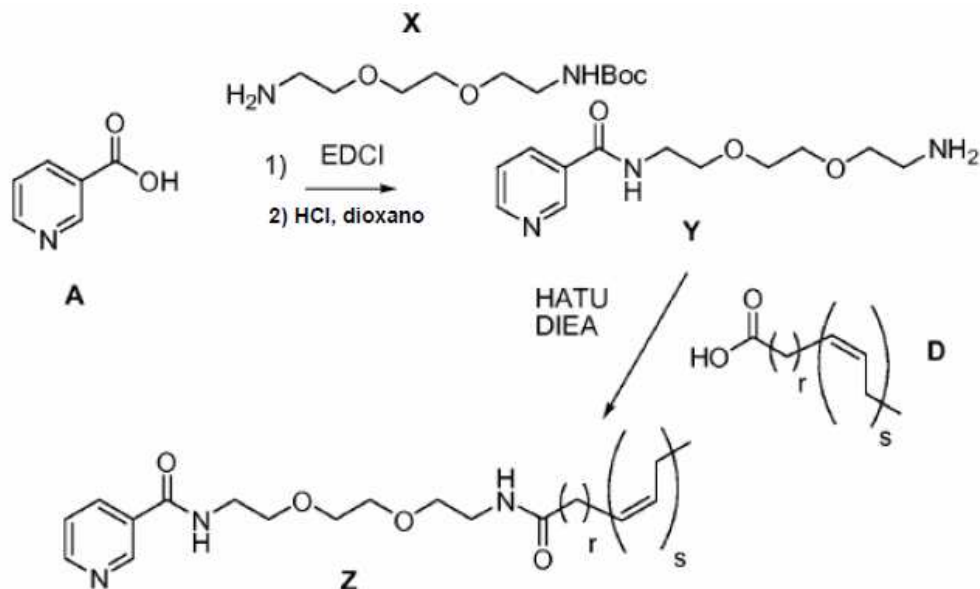


- 15 en el que  $\text{R}_6$ , r y s son como se han definido anteriormente.

La amina **T** puede prepararse a partir de la diamina disponible en el mercado de acuerdo con los procedimientos descritos en Dahan *et al.* *J. Org. Chem.* 2007, 72, 2289-2296. El compuesto **A** se puede amidar con la amina **T** usando un reactivo de acoplamiento tal como DCC, CDI, EDC u, opcionalmente, con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, proporcionando el compuesto **U**. El grupo BOC del compuesto **U** se puede retirar con ácidos tales como TFA o HCl en un disolvente tal como  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o dioxano y la amina resultante se puede acoplar con un ácido graso de fórmula **D** usando HATU en presencia de una amina tal como DIEA, proporcionando los compuestos de fórmula **V**. Para los expertos en la materia, el grupo hidroxilo del compuesto **U** se puede acilar adicionalmente o convertir en un grupo amino mediante química de mesilación convencional, seguida del

desplazamiento con azida de sodio y la hidrogenación sobre un catalizador tal como Pd/C. La amina se puede acilar o alquilar adicionalmente, seguido de la eliminación del grupo BOC. La amina resultante se puede acoplar con un ácido graso de fórmula **D**, proporcionando los compuestos de fórmula **W**.

5 **Esquema 7**

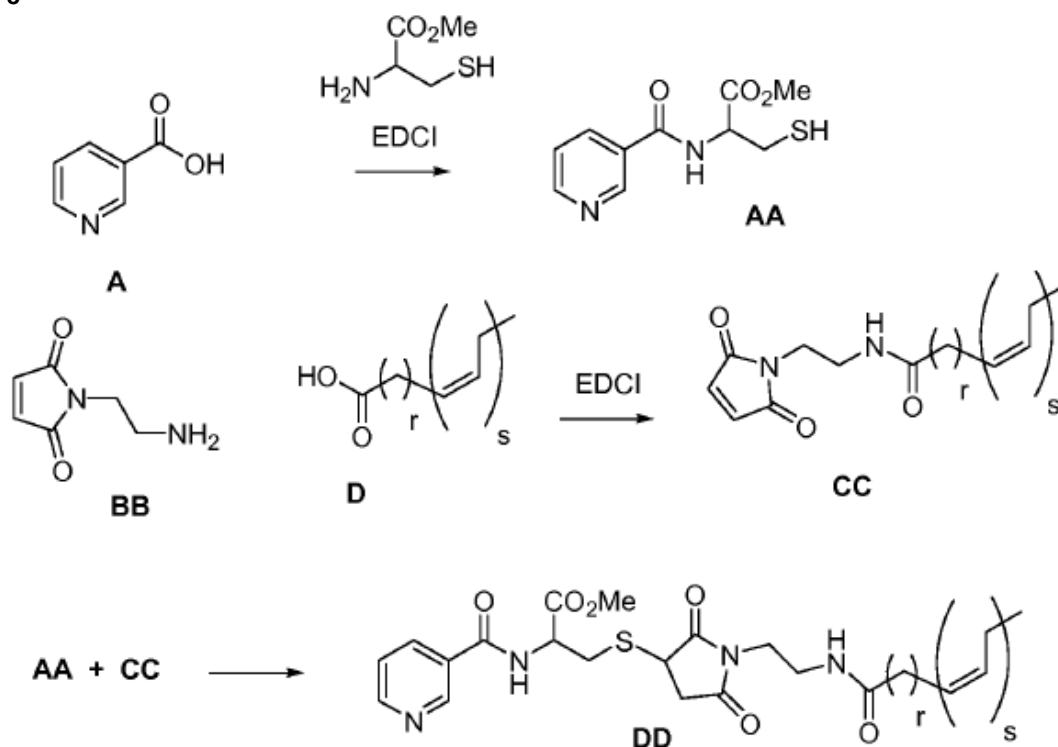


en el que r y s son como se han definido anteriormente.

- 10 El compuesto **A** se puede amidar con la amina **X** disponible en el mercado usando un reactivo de acoplamiento tal como DCC, CDI, EDC, opcionalmente, con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, proporcionando el compuesto **Y**. El grupo BOC del compuesto **Y** se puede retirar con ácidos tales como TFA o HCl en un disolvente tal como CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o dioxano. La amina resultante se puede acoplar con un ácido graso de fórmula **D** usando un agente de acoplamiento tal como HATU en presencia de una amina tal como DIEA, proporcionando los compuestos de fórmula **Z**.

15

**Esquema 8**

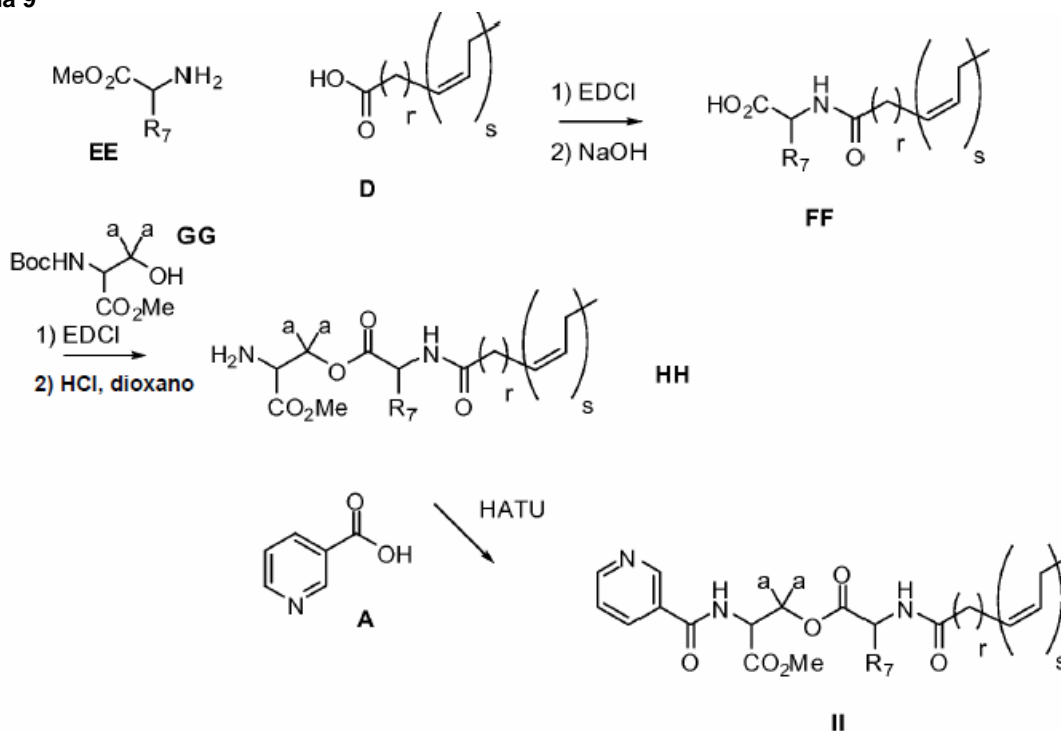


en el que r y s son como se han definido anteriormente.



El compuesto **A** se puede amidar con el metiléster de cisteína disponible en el mercado usando un reactivo de acoplamiento tal como DCC, CDI, EDC u, opcionalmente, con una base de amina terciaria y/o un catalizador, por ejemplo, DMAP, proporcionando el compuesto **AA**. El derivado de maleimida **BB** disponible en el mercado se puede acoplar con un ácido graso de fórmula **D** usando un agente de acoplamiento tal como HATU o EDCI, proporcionando los compuestos de fórmula **CC**. El compuesto **AA** se puede acoplar a los compuestos de fórmula **CC** en un disolvente tal como acetonitrilo, proporcionando los compuestos de fórmula **DD**.

### Esquema 9



10 en el que R<sub>7</sub>, a, r y s son como se han definido anteriormente.

Los ésteres de aminoácidos **EE** disponibles en el mercado se pueden acoplar con un ácido graso de fórmula **D** usando un agente de acoplamiento tal como EDCI o HATU, seguido de la hidrólisis alcalina del metiléster, proporcionando los compuestos de fórmula **FF**. Los compuestos de fórmula **FF** se pueden acoplar con los derivados de aminoácido-BOC **GG** disponibles en el mercado usando un agente de acoplamiento tal como EDCI o HATU. El grupo BOC se puede retirar mediante el tratamiento con ácidos tales como TFA o HCl, proporcionando los compuestos de fórmula **HH** que luego se pueden acoplar con el compuesto **A**, proporcionando los compuestos de fórmula **II**.

### 20 Ejemplos

La divulgación se ilustra además mediante los siguientes ejemplos. Se ha de entender que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones y que, con ellos, no se pretende ninguna limitación del alcance de la divulgación. Los ejemplos que no pertenecen al alcance de las reivindicaciones tienen una finalidad meramente ilustrativa.

#### Ejemplo 1

#### **Efecto de los derivados de ácido graso y niacina sobre la secreción de ApoB en células HepG2**

30 Se ha publicado que la niacina aumenta los niveles en suero del colesterol HDL con respecto al colesterol LDL *in vivo*. Del mismo modo, se ha publicado que la niacina aumenta la secreción de ApoA1 (Jin, F-Y. *et al. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997, 17 (10), 2020-2028), mientras inhibe la secreción de ApoB (Jin, F-Y. *et al. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1999, 19, 1051-1059) en los sobrenadantes de los medios de los cultivos de HepG2. De manera independiente, el DHA también ha demostrado reducir la ApoB (Pan, M. *et al. J. Clin. Invest.* 2004, 113, 1277-1287) mediante un mecanismo muy diferente. Por lo tanto, la secreción de ApoB a partir de células HepG2 posee utilidad como lectura basada en células para los conjugados de niacina-DHA, así como los derivados de los mismos.

40 Se siembran células HepG2 (ATCC) a 10.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Tras la adhesión durante la noche, se retira el medio de crecimiento (FBS al 10 % en DMEM) y se priva a las células de suero durante 24

horas en DMEM que contiene albúmina de suero bovina exenta de ácido graso al 0,1 % (BSA, Sigma). Las células se tratan después con un compuesto. Como control positivo, se usa niacina a 5 mM. Todos los tratamientos se realizan por triplicado. De manera simultánea al tratamiento con el compuesto, se estimula la secreción de ApoB con la adición de oleato 0,1 complejado con BSA exenta de ácido graso en una relación molar de 5:1. Se realiza la incubación con un compuesto y oleato durante 24 horas. Se retiran los sobrenadantes de los medios y se miden las concentraciones de ApoB usando kits de ELISA (Mabtech AB). Se determina el porcentaje de inhibición de la secreción de ApoB mediante la normalización de los datos con respecto a los pocillos tratados con vehículo. Para un compuesto dado, también se puede determinar una  $CI_{50}$  (concentración a la que se inhibe el 50 % de la secreción de ApoB) mediante el uso de un modelo de curva de inhibición de ajuste de 4 parámetros (Graph Pad Prism®). En cada experimento, se determina la viabilidad celular usando el kit de 1 etapa ATPlite (Perkin Elmer), de modo que se pueden controlar los efectos del compuesto debidos a la citotoxicidad. Se evaluó el conjugado de ácido graso-niacina **1-7** en las células HepG2 a 3 concentraciones (50, 100 y 200  $\mu$ M). Se comparó el nivel de secreción de ApoB con el de la niacina, evaluado a una concentración de 5 mM. En comparación con la niacina, el conjugado de ácido graso y niacina **1-7** demostró una inhibición significativa de la ApoB a una concentración de fármaco mucho más baja.

## Ejemplo 2

### Efecto de los derivados de ácido graso y niacina sobre genes diana SREBP-1c

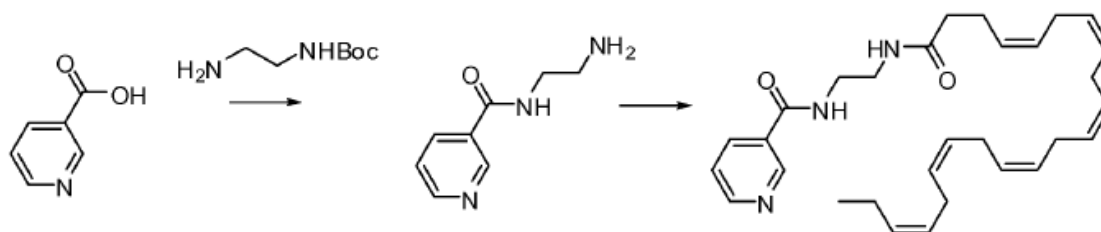
Se sembraron células HepG2 (ATCC) a 20.000 células por pocillo en placas de 96 pocillos. Tras la adhesión durante una noche, se retiró el medio de crecimiento (FBS al 10 % en DMEM) y se privaron las células de suero durante 24 horas en DMEM que contenía albúmina de suero bovina exenta de ácido graso al 1 % (BSA, Sigma). Entonces, se tratan las células con una de las cuatro sustancias a una concentración final de 50  $\mu$ M en BSA al 1 % u oleato al 0,1 % complejado con BSA exento de ácidos grasos en una relación molar de 5:1 (las cuatro sustancias fueron compuesto **1-7**, compuesto **1-8**, una combinación de niacina libre y DHA libre, o una combinación de niacina libre y EPA libre). Se incubaron las células durante 6 horas y después se lavaron con PBS. Se transcribió a la inversa el ARN usando las células en reactivos de ADNc de acuerdo con los protocolos convencionales (descritos en los protocolos de PCR en tiempo real StepOne de Applied Biosystem). Se realizó la PCR en tiempo real de las transcripciones con los ensayos Taqman para los tres genes específicos FASN (ácido graso sintasa), SCD (steroil CoA desaturasa) y ApoA1 (apolipoproteína A1). En los tres casos, se usó 18S-VIC® como un control de normalización. Como se muestra en la Figura 2, se observaron la inhibición estadísticamente significativa de la expresión génica de FASN y SCD, y un aumento en la expresión del gen ApoA1 al estimular las células HepG2 con oleato en presencia de 50  $\mu$ M de compuesto **1-7** y compuesto **1-8**. Los dos grupos que contienen una combinación bien de niacina libre y DHA libre o de niacina y EPA libre no produjeron cambios significativos en la expresión de estos tres genes específicos a una concentración final de 50  $\mu$ M.

### Compuestos

Los ejemplos de los siguientes compuestos no limitantes sirven para ilustrar realizaciones adicionales de los derivados de ácido graso y niacina. Se ha de entender que cualquiera de las realizaciones enumeradas en el apartado de ejemplos son realizaciones de los derivados de ácido graso y niacina y que, como tales, son adecuadas para su uso en los métodos y en las composiciones que se han descrito anteriormente.

## Ejemplo 3

### Preparación del *N*-(2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)nicotinamida (**1-7**)



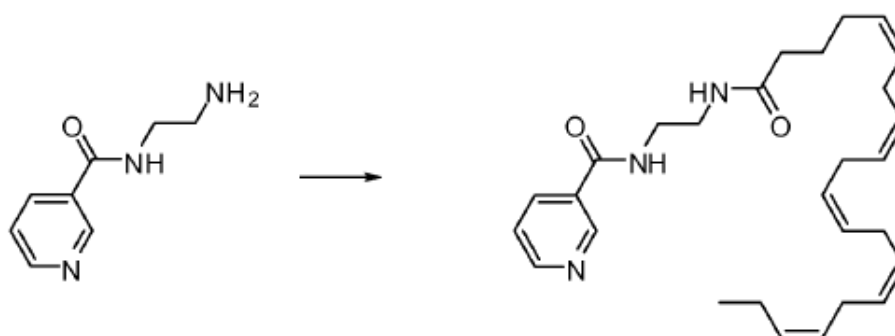
En una serie típica, se recogió ácido nicotínico (2,0 g, 16,2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (20 ml) junto con cloruro de oxalilo (1,4 ml, 16,2 mmol). Tras añadir unan cuantas gotas de DMF, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se hubieron disuelto y hubo cesado todo el desprendimiento de gas (1 h). Se añadió gota a gota esta solución recién preparada del cloruro de ácido a 0 °C a una solución que contenía de 2-aminoetilcarbamato de *tert*-butilo (2,6 g, 16,2 mmol) y  $Et_3N$  (3,4 ml, 24,2 mmol) en  $CH_2Cl_2$  (200 ml). Se calentó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. A continuación, se lavó con salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice ( $CH_2Cl_2$ ) proporcionó 2-(nicotinamido)etilcarbamato de *tert*-butilo (3,1 g, 74 %).

Se recogió 2-(nicotinamido)etilcarbamato de *tert*-butilo (3,1 g, 11,7 mmol) en TFA al 25 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Se dejó en reposo la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h. En este momento, se formó una cantidad considerable de precipitado y se retiró la sustancia filtrada transparente. Se secaron los sólidos restantes, proporcionando de la sal de TFA de *N*-(2-aminoetil)nicotinamida (1,6 g).

5 Se recogió la sal de TFA de *N*-(2-aminoetil)nicotinamida (5,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) junto con ácido (4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (5,0 mmol), HATU (5,5 mmol) y DIEA (15 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5 %-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó *N*-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)nicotinamida. MS calculado para C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 475,32; encontrado: [M + H]<sup>+</sup> 476.

#### Ejemplo 4

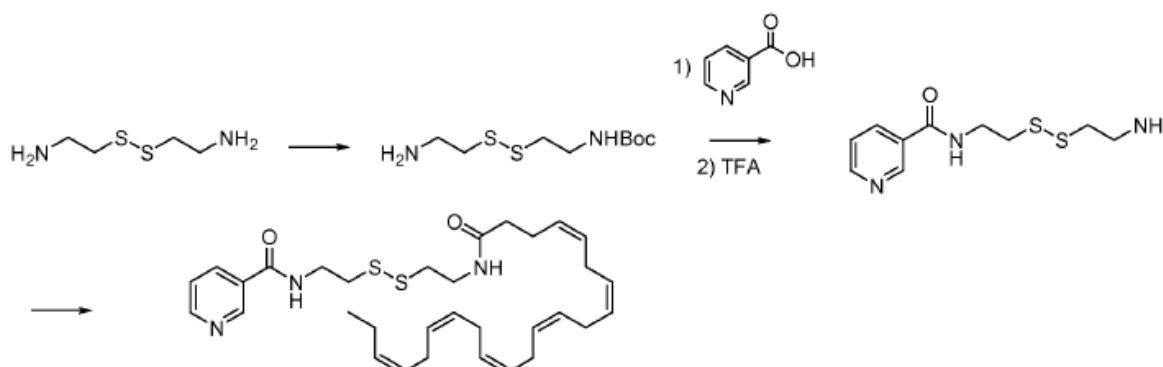
#### Preparación del *N*-(2-(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)nicotinamida (1-8)



20 Se recogió la sal de TFA de *N*-(2-aminoetil)nicotinamida (1,6 g, 5,7 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (15 ml) junto con ácido (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico (1,7 g, 5,7 mmol), HATU (2,4 g, 6,3 mmol) y DIEA (3 ml, 17 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5 %-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó *N*-(2-(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)nicotinamida (1,6 g, 62 %). MS calculado para C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 449,3; encontrado: [M + H]<sup>+</sup> 450.

#### Ejemplo 5

#### Preparación de *N*-(2-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)disulfanil)etil)nicotinamida (1-3)



35 Se disolvió diclorhidrato de cistamina (1,0 g, 4,44 mmol) en MeOH (50 ml). Se añadió gota a gota trietilamina (1,85 ml, 3 eq) a temperatura ambiente, seguida de la adición de Boc<sub>2</sub>O (0,97 g, 4,44 mmol) en forma de una solución en MeOH (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Después, se concentró a presión reducida y se recogió el residuo resultante en solución acuosa de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1 M (20 ml). Se lavó la capa acuosa con una solución 1:1 de pentano/EtOAc (10 ml), se basificó a pH 9 con solución acuosa de NaOH 1 M y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando 2-(2-(2-aminoetil)disulfanil)etilcarbamato

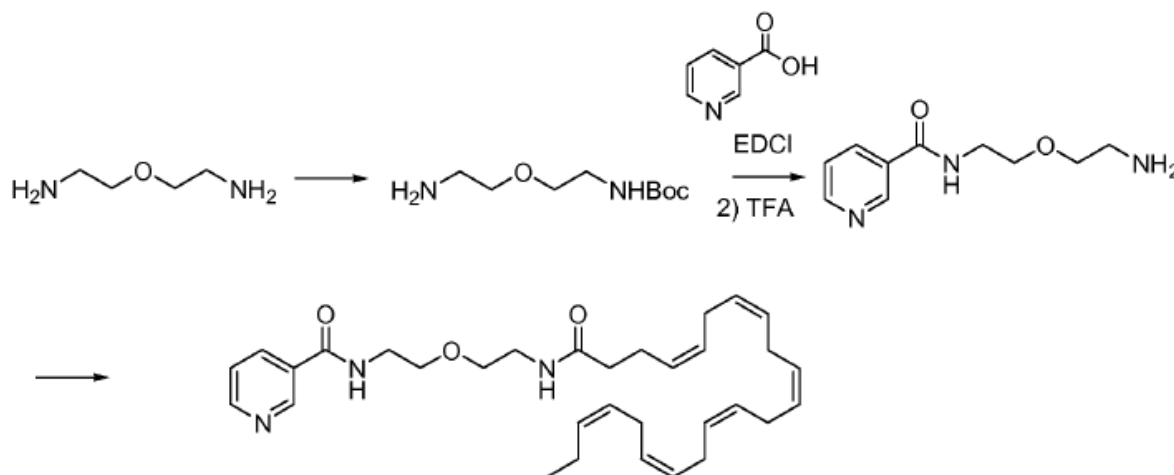
de *tert*-butilo (500 mg, 44 %).

Por otra parte, se recogió el ácido nicotínico (246 mg, 2,0 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) junto con 2-(2-(2-aminoetil)disulfanil)etilcarbamato de *tert*-butilo (503 mg, 2,0 mmol), EDCI (422 mg, 2,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 4 h y después se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa diluida de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó 2-(2-(2-(nicotinamido)etil)disulfanil)etilcarbamato de *tert*-butilo (400 mg, 56 %).

Se recogió el 2-(2-(2-(nicotinamido)etil)disulfanil)etilcarbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,56 mmol) en TFA al 25 % en solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, proporcionando la sal de TFA de *N*-(2-(2-(2-aminoetil)disulfanil)etil)nicotinamida. Se recogió este material en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) junto con ácido (4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (184 mg, 0,56 mmol), HATU (234 mg, 0,62 mmol) y DIEA (0,30 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Después se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5 %-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó *N*-(2-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)disulfanil)etil)nicotinamida (300 mg, 86 %). MS calculado para C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 567,3; encontrado: [M + H]<sup>+</sup> 568.

### Ejemplo 6

#### Preparación de *N*-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etil)nicotinamida (1-1)



En una serie típica, se disolvió hidróxido de sodio (400 mg, 10 mmol) en MeOH (70 ml), y se añadió diclorhidrato de 2-(2-aminoetoxi)etanamina (1,0 g, 5,65 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución que contenía Boc<sub>2</sub>O (740 mg, 3,40 mmol) en THF (15 ml), a temperatura ambiente, durante un periodo de 15 min. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se concentró bajo presión reducida. Se recogió el residuo resultante en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h. Se filtró la mezcla y la sustancia filtrada se concentró a presión reducida, proporcionando 2-(2-aminoetoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo (850 mg, 74 %).

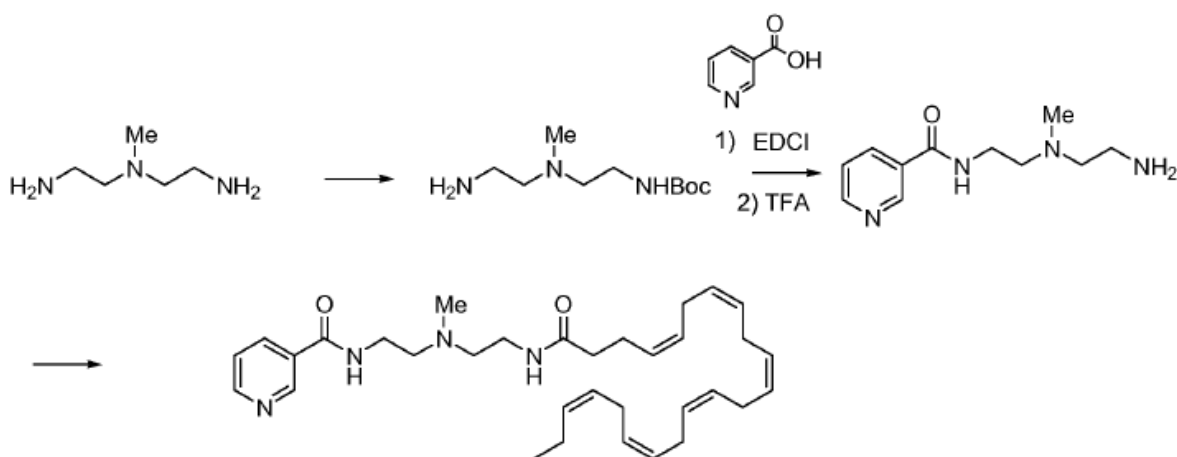
Entonces, se recogió el 2-(2-aminoetoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo (420, 2,06 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) junto con ácido nicotínico (253 mg, 2,06 mmol) y EDCI (434 mg, 2,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1), proporcionando 2-(2-(nicotinamido)etoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo (280 mg, 44 %). MS calculado para C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 309,17; encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 310.

Se recogió el 2-(2-(nicotinamido)etoxi)etilcarbamato de *tert*-butilo (140 mg, 0,453 mmol) en TFA al 25 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Se dejó reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y después se concentró a presión reducida, proporcionando la sal de TFA de *N*-(2-(2-aminoetoxi)etil)nicotinamida. Se recogió este material en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) junto con ácido (4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (148 mg, 0,453 mmol), HATU (190 mg, 0,498 mmol) y DIEA (0,24 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Después se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por

cromatografía en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1) proporcionó *N*-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetoxi)etil)nicotinamida (75 mg, 31 %). MS calculado para C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 526,34; encontrado: [M + H]<sup>+</sup> 527.

## 5 Ejemplo 7

**Preparación de *N*-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etil)nicotinamida (1-2)**



10

Se disolvió *N*1-(2-aminoetil)-*N*1-metiletan-1,2-diamina (5,0 g, 42,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), y se enfrió hasta 0 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de Boc<sub>2</sub>O (0,93 g, 4,27 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) a 0 °C durante un período de 15 min. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 0 °C durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (3 x 25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 2-(2-(2-aminoetil)(metil)amino)etilcarbamato de *tert*-butilo (1,1 g).

15

Se recogió el 2-(2-(2-aminoetil)(metil)amino)etilcarbamato de *tert*-butilo (400 mg, 1,84 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) junto con ácido nicotínico (227 mg, 1,84 mmol) y EDCI (353 mg, 2,02 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h y después se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa saturada NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5 %-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), proporcionando 2-(metil(2-(nicotinamido)etil)amino)etilcarbamato de *tert*-butilo (180 mg, 30 %). MS calculada para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: 322,2; encontrado: [M + H]<sup>+</sup> 323.

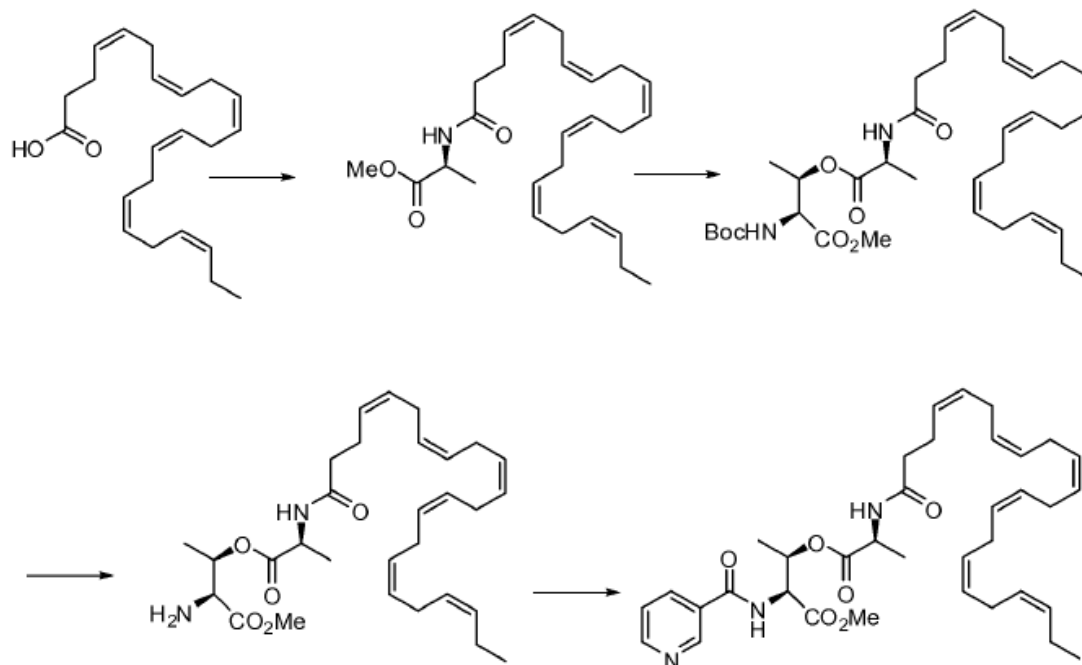
25

Se recogió el 2-(metil(2-(nicotinamido)etil)amino)etilcarbamato de *tert*-butilo (90 mg, 0,279 mmol) en una solución de TFA al 25 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, proporcionando la sal de TFA de *N*-(2-(2-(2-(nicotinamido)etil)amino)etil)nicotinamida. Se recogió este material en CH<sub>3</sub>CN (10 ml) junto con ácido (4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (90 mg, 0,279 mmol), HATU (117 mg, 0,31 mmol) y DIEA (0,15 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Después se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (MeOH al 5 %-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó *N*-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)(metil)amino)etil)nicotinamida (30 mg, 20 %). MS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>: 532,38; encontrado: [M + H]<sup>+</sup> 533.

35

## Ejemplo 8

## Preparación de 3-((S)-2-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propanoiloxi)-2-(nicotinamido)butanoato de (2S,3R)-metilo (1-9)



5

Se recogió clorhidrato de metiléster de L-alanina (0,85 g, 6,1 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 ml) junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (2,0 g, 60,1 mmol), EDCI (1,3 g, 6,72 mmol) y DIEA (1,3 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Después se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa diluida de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propanoato de (S)-metilo (2,0 g, 79 %).

10

Se recogió el 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propanoato de (S)-metilo (2,0 g, 4,8 mmol) en THF (8 ml) junto con solución acuosa de NaOH 5M (5 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se concentró a presión reducida. A continuación, se añadió suficiente HCl 6N como para ajustar el pH a 2. Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secan las capas orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando ácido (S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propanoico. Se recogió este en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (15 ml) junto con éster de metiléster de N-Boc-L-treonina (1,11 g, 4,78 mmol), HATU (2,0 g, 5,3 mmol) y DIEA (1,2 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 6 h y se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionó 2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propanoiloxi)butanoato de (2S,3R)-metilo (1,0 g).

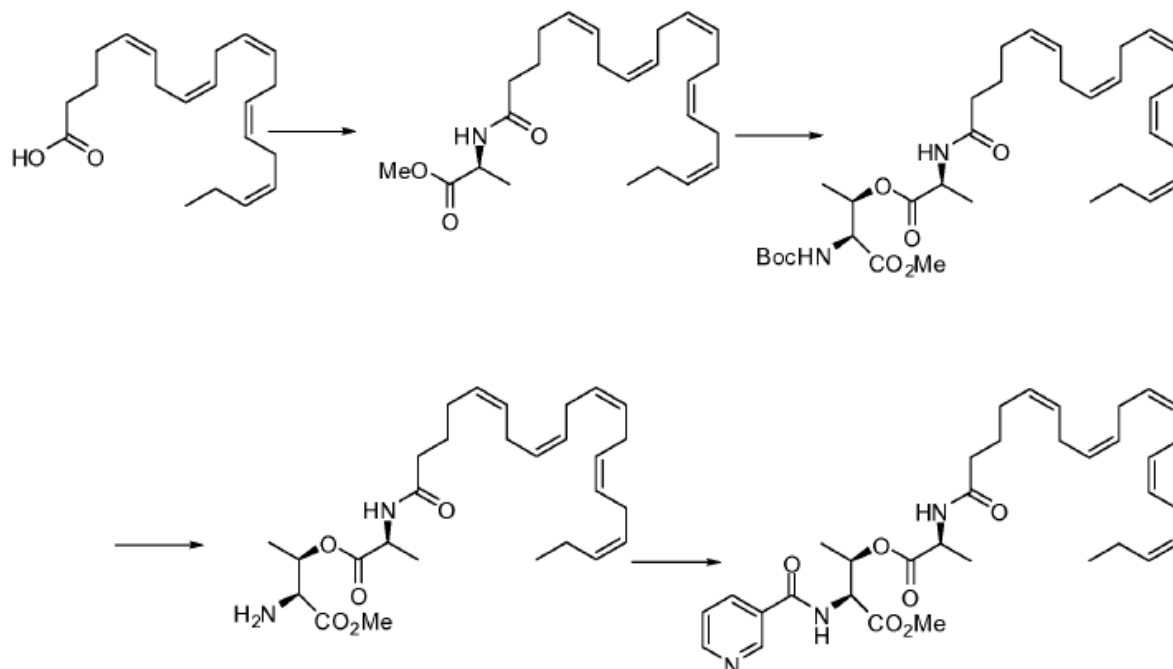
25

Se recogió el 2-(*tert*-butoxicarbonil)-3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propanoiloxi)butanoato de (2S,3R)-metilo (300 mg, 0,488 mmol) en HCl 4 M en dioxano (2 ml), y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 min. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se concentró a presión reducida, proporcionando la sal de HCl de 2-amino-3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propanoiloxi)butanoato de (2S,3R)-metilo. Se recogió este material en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 ml) junto con ácido nicotínico (60 mg, 0,488 mmol), HATU (204 mg, 0,54 mmol) y DIEA (0,25 ml, 1,46 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo oleoso resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1), proporcionando 3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propanoiloxi)-2-(nicotinamido)butanoato de (2S,3R)-metilo (120 mg, 40 %). MS calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_6$ : 619,36; encontrado:  $[\text{M} + \text{H}]^+$  620.

35

## Ejemplo 9

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



5

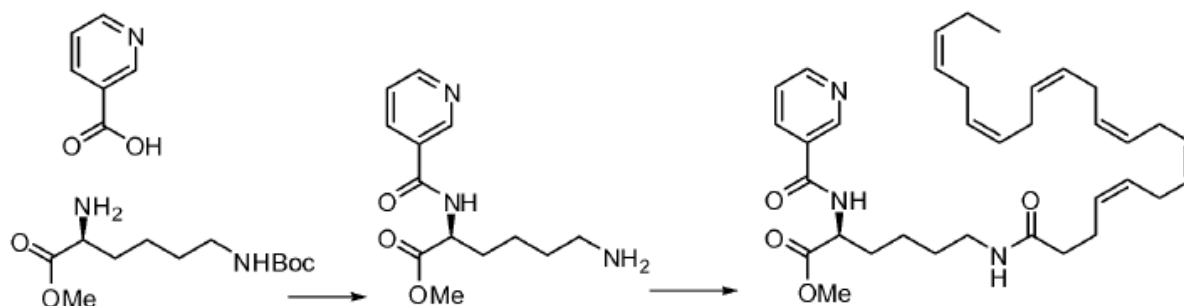
Se usó la misma secuencia de síntesis descrita anteriormente para la preparación de 3-((S)-2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)propanoiloxi)-2-(nicotinamido)butanoato de (2S,3R)metilo, a excepción de que se usó ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico (EPA) en lugar de DHA. MS calculado para  $C_{34}H_{47}N_3O_6$ : 593,35; encontrado:  $[M + H]^+$  594.

10

## Ejemplo 10

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

15



Se recogió clorhidrato de H-Lisina-(BOC)-OMe (500 mg, 1,68 mmol) en  $CH_3CN$  (10 ml) junto con el ácido nicotínico (207 mg, 1,68 mmol), EDCI (354 mg, 1,85 mmol) y DIEA (0,90 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 18 h y se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa diluida de  $NaHCO_3$  y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice ( $CH_2Cl_2$ ) proporcionó 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(nicotinamido)hexanoato de (S)-metilo (520 mg, 85 %).

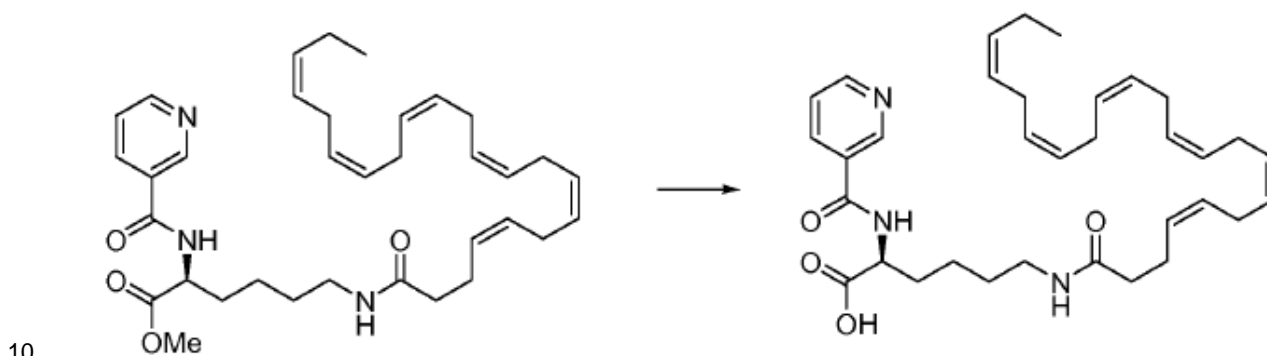
20

Se recogió el 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2-(nicotinamido)hexanoato de (S)-metilo (260 mg, 0,71 mmol) en HCl 4 M en dioxano (2 ml) y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se concentró a presión reducida, proporcionando la sal de HCl de 6-amino-2-(nicotinamido)hexanoato de (S)-metilo. Se recogió este material en  $CH_3CN$  (5 ml) junto con ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico (233 mg, 0,71 mmol), HATU (297 mg, 0,78 mmol) y DIEA (0,4 ml). Se agitó la mezcla de reacción

25

5 resultante a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa diluida de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1) proporcionó 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(nicotinamido)hexanoato de (S)-metilo (280 mg, 72 %). MS calculado para C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 575,37; encontrado: [M + H]<sup>+</sup> 576.

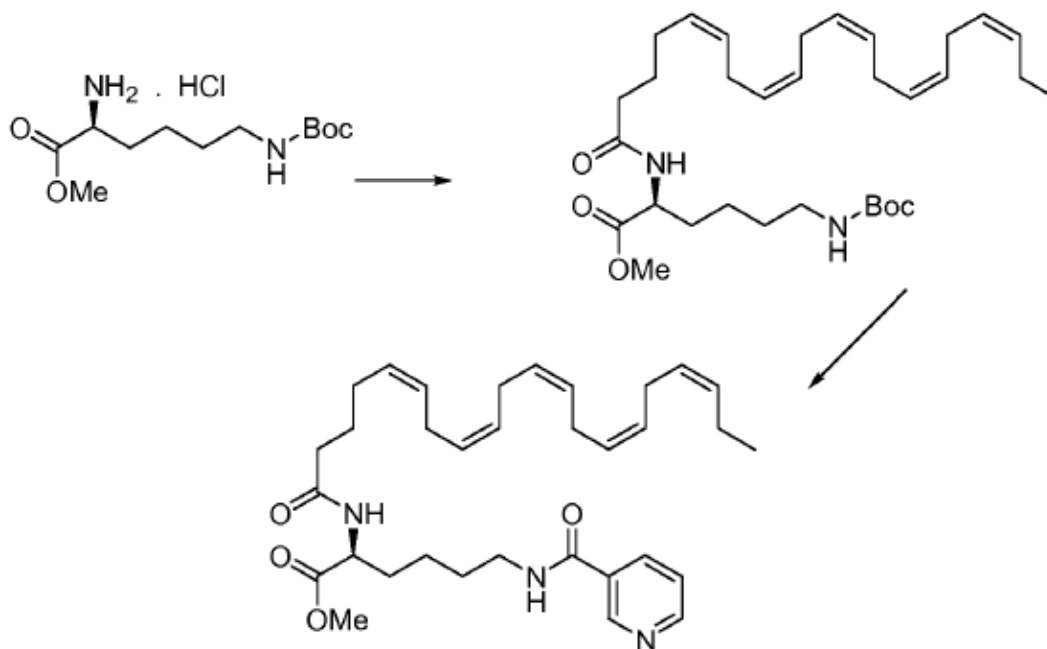
**Ejemplo 11**  
**Preparación de ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(nicotinamido)hexanoico (1-12)**



15 Se recogió 6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(nicotinamido)hexanoato de (S)-metilo (40 mg, 0,0695 mmol) en 2 ml de THF junto con 80 µl de una solución de NaOH 5 M. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se acidificó a pH 4 con HCl 2 N y después se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida, proporcionando 31 mg de ácido (S)-6-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(nicotinamido)hexanoico. MS calculado para C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 561,36; encontrado: [M+H]<sup>+</sup> 562.

**Ejemplo 12**

20 **Preparación de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-(nicotinamido)hexanoato de (S)-metilo (1-13)**



30 Se recogió clorhidrato de H-Lisina-(BOC)-OMe (500 mg, 1,68 mmol) en 25 ml de CH<sub>3</sub>CN, junto con ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenoico (EPA, 509 mg, 1,68 mmol), HATU (702 mg, 1,85 mmol) y DIEA (880 µl, 5,04 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Después se diluyó con EtOAc (70 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). Se secó la capa orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, elución en gradiente de

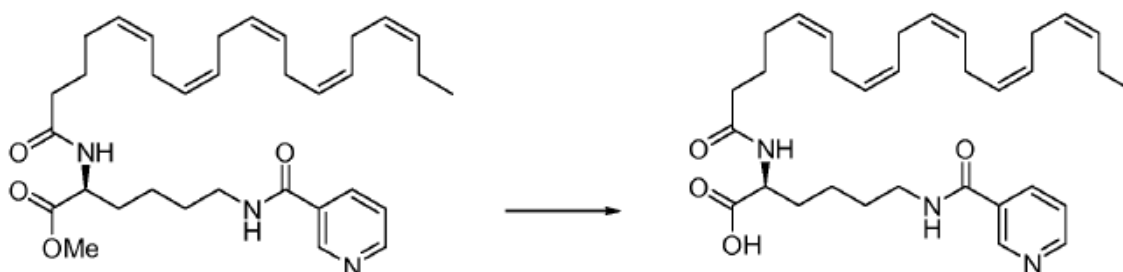


CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 90 %, MeOH al 10 %), proporcionando 870 mg de 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoato de (S)-metilo (rendimiento del 95 %). MS calculado para C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: 544,39; encontrado: [M + H]<sup>+</sup> 545.

- 5 Se recogió 6-(*tert*-butoxicarbonil)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoato de (S)-metilo (870 mg, 1,60 mmol) en 4 ml de HCl 4 N en dioxano y se dejó reposar a temperatura ambiente durante 10 min. Se diluyó la mezcla de reacción con 10 ml de EtOAc y se concentró a presión reducida, proporcionando la sal de HCl de 6-amino-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)hexanoato de (S)-metilo. Se recogió este residuo en 5 ml de CH<sub>3</sub>CN junto con el ácido nicotínico (197 mg, 1,60 mmol), HATU (669 mg, 1,76 mmol) y DIEA (836 ml, 4,8 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h y se diluyó con EtOAc (20 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (20 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 95 %, MeOH al 5 %), dando 300 mg de 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-(nicotinamido)hexanoato de (S)-metilo. MS calculado para C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 549,36; encontrado: [M + H]<sup>+</sup> 550.

### Ejemplo 13

Preparación de ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-(nicotinamido)hexanoico (1-14)



- 20 Se recogió 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-(nicotinamido)hexanoato de (S)-metilo (140 mg, 0,225 mmol) en 2 ml de THF junto con una solución acuosa de NaOH (35 mg en 2 ml de H<sub>2</sub>O). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se acidificó a pH 4 con HCl 2 N y después se extrajo con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida, proporcionando 31 mg de ácido (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-(nicotinamido)hexanoico. MS calculado para C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 561,36; encontrado: [M + H]<sup>+</sup> 562. MS calculado para C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: 535,34; encontrado: [M + H]<sup>+</sup> 536.

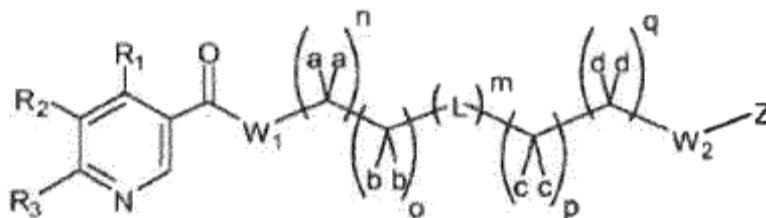
- 30 La presente invención no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas desveladas en los ejemplos, que pretenden ser ilustrativas de unos cuantos aspectos de la invención.

### EQUIVALENTES

- 35 Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar, usando tan solo la experimentación de rutina, numerosos equivalentes a las realizaciones específicas descritas en concreto en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

Fórmula I

10 o una sal, un hidrato, un solvato, un enantiómero o un estereoisómero del mismo farmacéuticamente aceptables; en la que

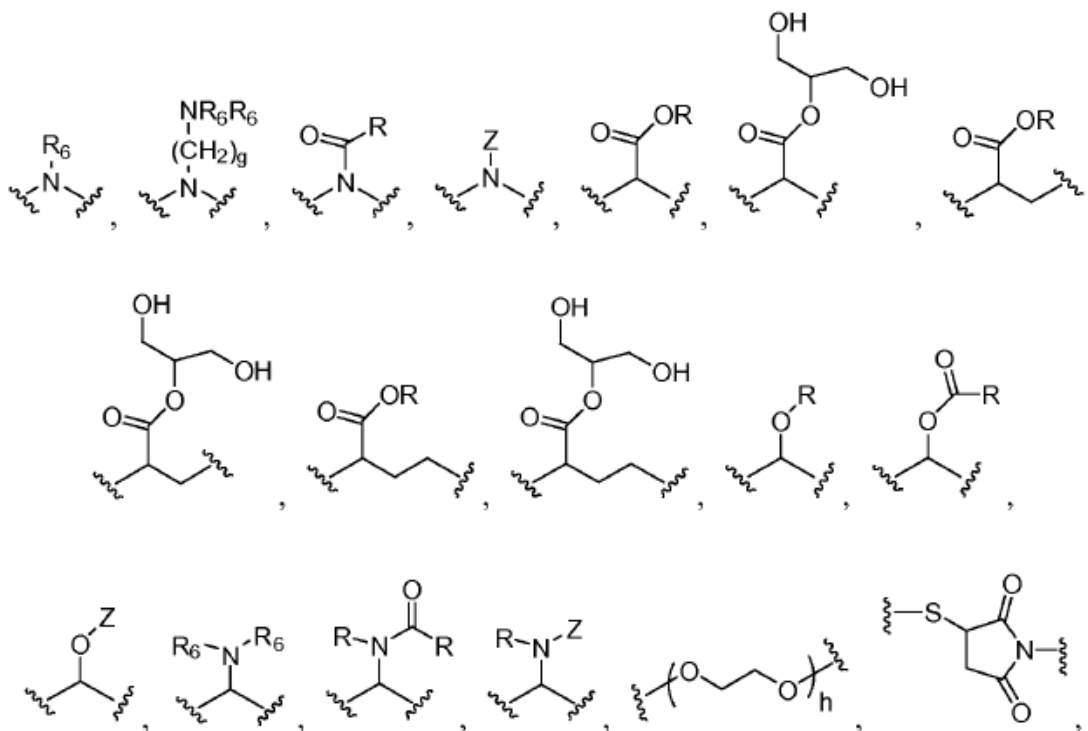
15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en -H, -D, -Cl, -F, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)H, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo)<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -S(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

20 W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> son cada uno independientemente -NH, S, NR, o W<sub>1</sub> y W<sub>2</sub> se pueden tomar conjuntamente para formar un grupo imidazolidina o piperazina;

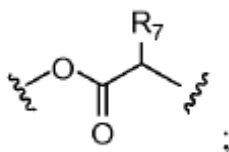
cada a, b, c y d es independientemente -H, -D, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(O)OR u -O-Z o bencilo, o dos de a, b, c y d se pueden tomar conjuntamente, junto con el único átomo de carbono al que están unidos, para formar un cicloalquilo - opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, hidroxilo, alcoxi y/o ciano - o un heterociclo;

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

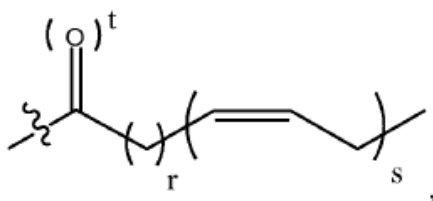
cada L es independientemente -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S-S-,



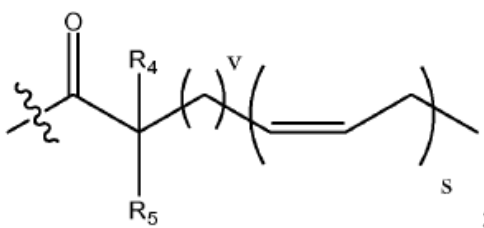
25 o



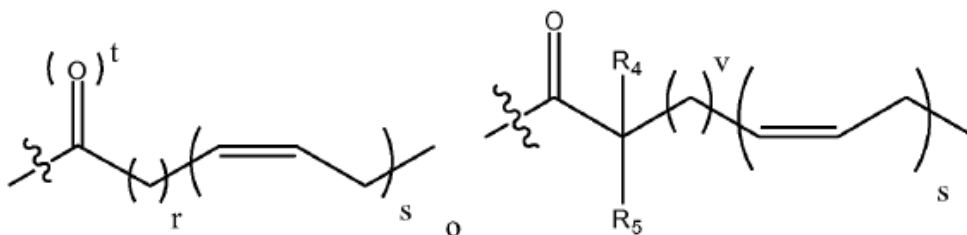
- 5 cada g es independientemente 2, 3 o 4;  
 cada h es, independientemente, 1, 2, 3 o 4;  
 m es 0, 1, 2 o 3;  
 cada R<sub>6</sub> es independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o ambos grupos R<sub>6</sub>, cuando se toman junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden formar un heterociclo;  
 cada R<sub>7</sub> es independientemente e, H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> lineal o ramificado que puede estar opcionalmente sustituido con OH, NH<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R, CONH<sub>2</sub>, fenilo, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OH, imidazol o arginina;  
 10 cada e es independientemente H o una cualquiera de las cadenas laterales de un aminoácido de origen natural;  
 cada Z es independientemente -H o



o



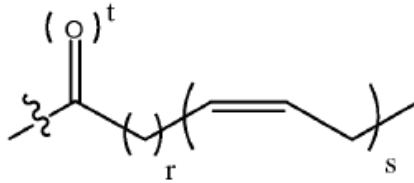
- 15 con la condición de que haya al menos un



- 20 en el compuesto;  
 cada r es independientemente 2, 3 o 7;  
 cada s es independientemente 3, 5 o 6;  
 cada t es independientemente 0 o 1;  
 cada v es independientemente 1, 2 o 6;  
 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -halógeno, -OH, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-arilo, -O-bencilo, -OC(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, -alquino C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -N(C(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -S(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), -S(O)alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; y  
 25 cada R es independientemente -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

30

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es:



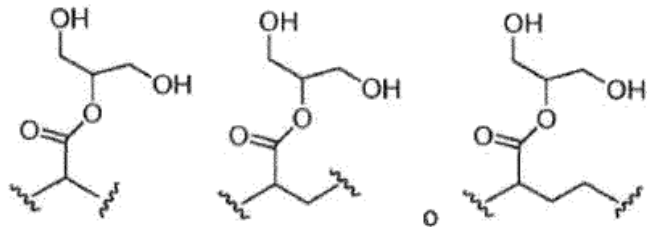
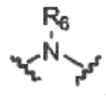
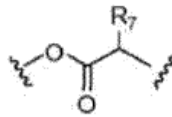
5 3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que t es 1.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que:

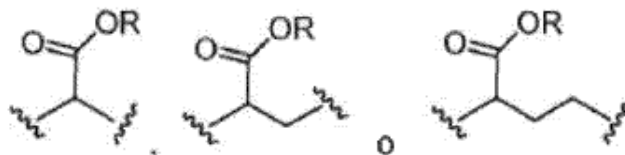
- 10 r es 2 y s es 6;  
r es 3 y s es 5; o  
r es 7 y s es 3.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que r es 2 y s es 6, y L se selecciona entre:

- 15 -S-S-;  
-O-;



y



20 6. El compuesto de la reivindicación 4, en el que r es 2 y s es 6, y:

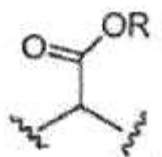
- n, o, p y q son cada uno 1; o  
dos de n, o, p y q son cada uno 1.

25 7. El compuesto de la reivindicación 4, en el que r es 2 y s es 6, y  $W_1$  y  $W_2$  son cada uno NH.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que m es 1, n, o, p y q son cada uno 1, y L se selecciona del grupo que

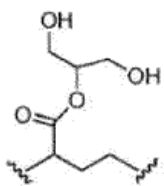
30

-S-S-;  
-O-;



5 y  
-NR<sub>6</sub>-.

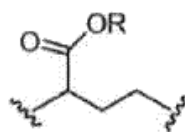
9. El compuesto de la reivindicación 4, en el que r es 2 y s es 6, L es:



10 e (i) m es 1, n y o son cada uno 0, p y q son cada uno 1, o (ii) m es 1, n, o, p y q son cada uno 0.

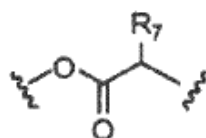
10. El compuesto de la reivindicación 4, en el que r es 2 y s es 6, y m, n y o son cada uno 0, y p y q son cada uno 1 y, opcionalmente, un c es -CH<sub>3</sub> y el otro c es -CH<sub>3</sub>.

15 11. El compuesto de la reivindicación 4, en el que r es 2 y s es 6, L es:



20 e (i) m es 1, n y o son cada uno 0, p y q son cada uno 1, o (ii) m es 1, n y o son cada uno 1, p y q son cada uno 0.

12. El compuesto de la reivindicación 4, en el que r es 2 y s es 6, y m es 1, n y o son cada uno 1, p y q son cada uno 0, y L es:

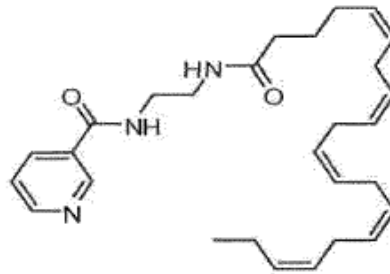


25 13. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 30 *N*-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)nicotinamida);  
*N*-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)disulfanil)etil)nicotinamida;  
*N*-(2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetilamino)etil)nicotinamida;  
 6-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-(nicotinamido)hexanoato de 1,3-  
 dihidroxipropan-2-ilo;  
 4-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-(nicotinamido)butanoato de 1,3-  
 dihidroxipropan-2-ilo;  
 35 *N*-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)nicotinamida;  
*N*-(2-(5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)nicotinamida;  
*N*-(1-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido-2-metilpropan-2-il)nicotinamida;  
 ácido (S)-6-((4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-2-(nicotinamido)hexanoico;  
 ácido (S)-2-((4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamido)-6-(nicotinamido)hexanoico;  
 40 ácido (S)-6-((5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-2-(nicotinamido)hexanoico;  
 ácido (S)-2-((5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-6-(nicotinamido)hexanoico;  
 ácido 2-(2-(4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenamidoetil)-4-(nicotinamido)butanoico;

2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)propanoato de (S)-((R)-1-(nicotinamido)propan-2-ilo);  
 y 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamido)-3-metilbutanoato de (S)-((R)-1-(nicotinamido)propan-2-ilo).

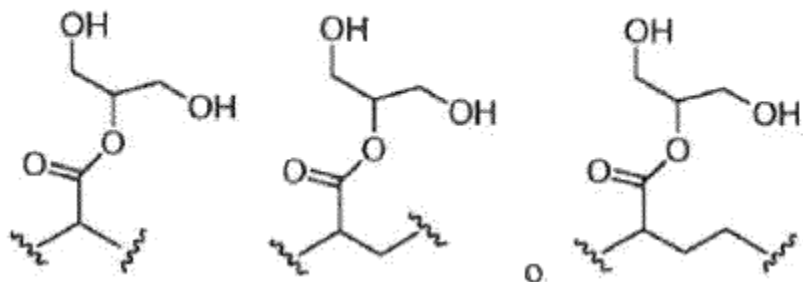
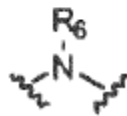
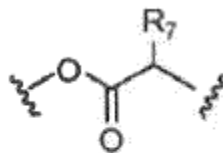
- 5 14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es *N*-(2-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaenamidoetil)nicotinamida de **Fórmula I-8**:



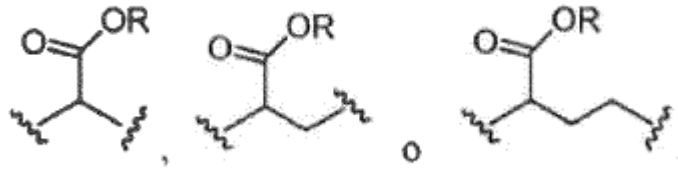
**Fórmula I-8.**

- 10 15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 0.  
 16. El compuesto de la reivindicación 1, en el que n, o, p y q son cada uno 1.  
 15 17. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dos de n, o, p y q son cada uno 1.  
 18. El compuesto de la reivindicación 1, en el que r es 3, s es 5 y dos de n, o, p y q son cada uno 1.  
 20 19. El compuesto de la reivindicación 1, en el que r es 3, s es 5 y  $W_1$  y  $W_2$  son cada uno NH.  
 20. El compuesto de la reivindicación 2, en el que r es 3 y s es 5, y L se selecciona entre:

- 25 -S-S-;  
 -O-;



y



21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o la composición de la reivindicación 21, para su uso en un método de tratamiento.

10 23. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o la composición de la reivindicación 21, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad metabólica tal como una enfermedad metabólica seleccionada entre hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, enfermedad del hígado graso, aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, diabetes de tipo 2, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.

15

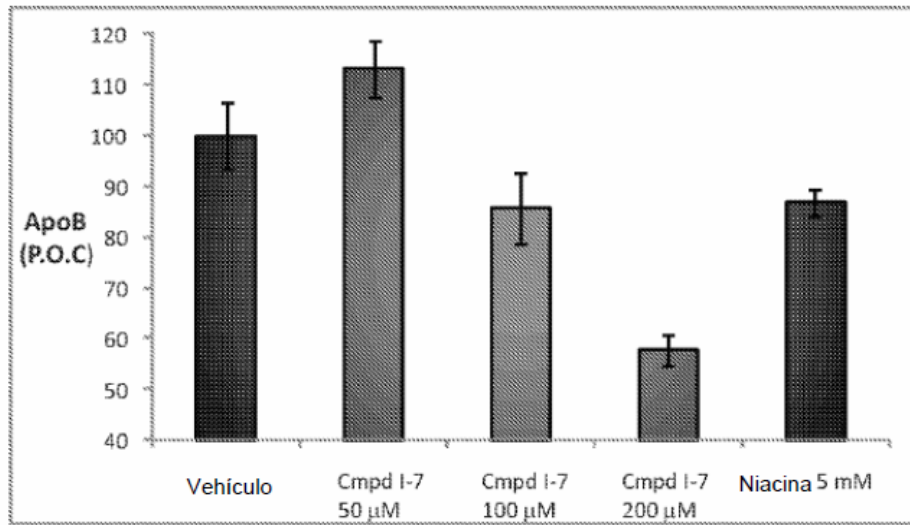


FIGURA 1



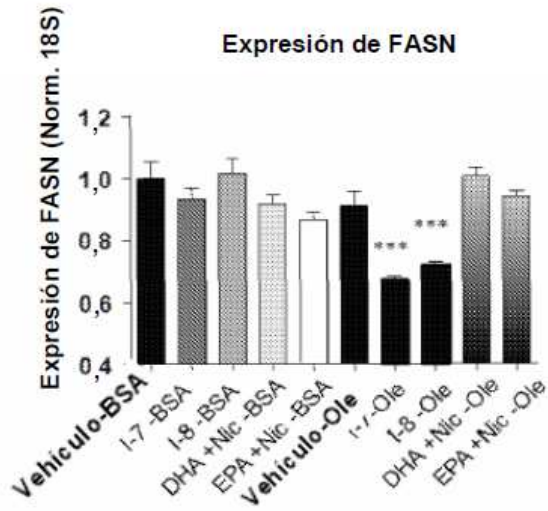
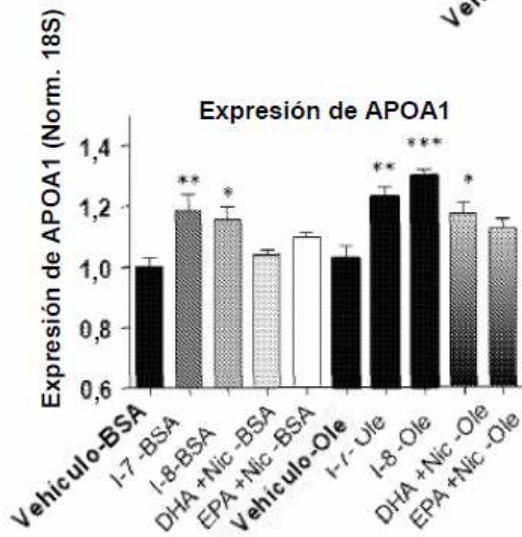
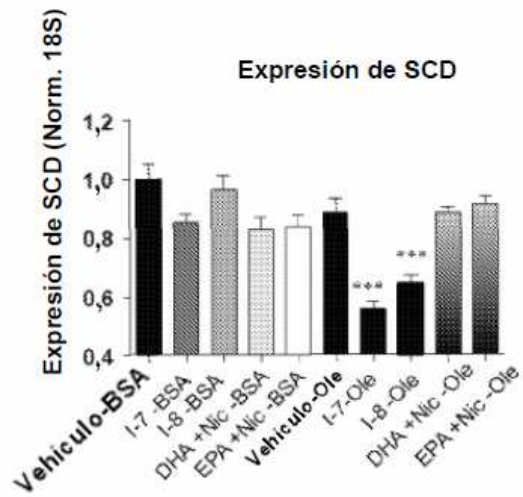


FIGURA 2



\*\*\* p < 0,005, \*\* p, 0,01, \* < 0,05 mediante ANOVA 1 vía con el test de Dunnett post hoc