(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 692 291**

(51) Int. Cl.:

C07C 205/50	(2006.01)
A61K 31/201	(2006.01)
A61P 7/00	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)
A61P 13/00	(2006.01)
A61P 15/00	(2006.01)
A61P 17/00	(2006.01)
A61P 19/00	(2006.01)
A61P 25/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2009** **PCT/US2009/002628**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2009** **WO09134383**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2009** **E 09739186 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018** **EP 2280928**

(54) Título: **Ácidos grasos vinil sustituidos**

(30) Prioridad:

01.05.2008 US 49649

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2018

(73) Titular/es:

COMPLEXA INC. (50.0%)
1055 Westlakes Drive, Suite 200
Berwyn, PA 19312, US y
UNIVERSITY OF PITTSBURGH - OF THE COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER EDUCATION (50.0%)

(72) Inventor/es:

FREEMAN, BRUCE, A. y
BRANCHAUD, BRUCE

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 692 291 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

Ácidos grasos vinil sustituidos

A. Antecedentes

Descripción de la técnica relacionada:

El óxido nítrico (NO) es una molécula de señalización lipófila generada endógenamente que se ha implicado en el mantenimiento de la homeostasia vascular, modulación de reacciones radicalarias de oxígeno, función de las células inflamatorias, modificación de las proteínas posterior a la traducción, y regulación de la expresión génica. Además, las especies derivadas de óxido nítrico presentan propiedades farmacológicas independientes y únicas, específicamente pueden mediar en la oxidación y nitración de biomoléculas tales como, por ejemplo, ácidos grasos insaturados.

Varias reacciones proporcionan productos capaces de una oxidación concertada, nitrosación y nitración de moléculas diana. Por ejemplo, el óxido nítrico puede reaccionar con superóxido (O_2^-) para producir peroxinitrito ($ONOO^-$) y su ácido conjugado, ácido peroxinitritroso (ONOOH), el último de los cuales puede experimentar la escisión homolítica para formar dióxido de nitrógeno ($\bullet NO_2$) y radical hidroxilo (•OH). En algunos casos, las condiciones biológicas pueden favorecer la reacción de $ONOO^-$ con CO_2 que produce nitrosoperoxicarbonato ($ONOOCO_2^-$), que rápidamente produce radicales $\bullet NO_2$ y carbonato ($\bullet CO_3^-$) mediante homolisis o reordenamiento para dar NO_3^- y CO_2. Durante la inflamación, la mieloperoxidasa de neutrófilos y las proteínas hemo tales como mioglobina y el citocromo c catalizan la oxidación dependiente del H_2O_2 del nitrito (NO_2^-) al $\bullet NO_2$, dando como resultado la oxidación de la biomolécula y la nitración que está alterada por la distribución espacial de las proteínas hemo catalíticas. La reacción de •NO con O_2 también puede dar como resultado productos que pueden ser sustratos o reactivos de la nitrosación y la nitración. Por ejemplo, el radio de la molécula pequeña, la naturaleza no cargada y la lipofilia de •NO y O_2 facilitan la concentración de estas especies en membranas biológicas en un proceso denominado como el efecto de "lente molecular". El aumento en la concentración inducida por la solvatación del •NO y O_2 en compartimentos de células hidrófobas acelera la reacción normalmente lenta de •NO con O_2 para producir N_2O_3 y N_2O_4. Finalmente, las fuentes ambientales también producen $\bullet NO_2$ como producto de la contaminación fotoquímica del aire y el humo del tabaco.

La nitración de los ácidos grasos por el $\bullet NO_2$ se puede producir por diferentes procedimientos. Por ejemplo, tanto durante la señalización de células basales como en dolencias de tejidos inflamatorios, $\bullet NO_2$ puede reaccionar con lípidos de la membrana y lipoproteínas. En sistemas tanto *in vivo* como *in vitro*, $\bullet NO_2$ ha demostrado iniciar la cadena de autooxidación radicalaria de ácidos grasos poliinsaturados mediante la eliminación de un hidrógeno del átomo de carbono bis-alílico para forma ácido nitroso y un radical bis-alílico estabilizado por resonancia. Dependiendo del entorno radicalario, las especies radicalarias lipídicas pueden reaccionar con oxígeno molecular para formar un radical peroxilo, que puede reaccionar adicionalmente para formar hidroperóxidos lípidos y después lípidos oxidados. Durante la inflamación, o la isquemia, cuando los niveles de O_2 son menores, los radicales lipídicos pueden reaccionar en una extensión incluso mayor con $\bullet NO_2$ para generar productos de nitración múltiple incluidos aductos de ácido graso nitrados y de nitrohidroxi-ácido graso y dinitro-ácido graso. Estos productos se pueden generar por retirada de hidrógeno, adición directa de $\bullet NO_2$ a través del doble enlace, o ambos, o en algunos casos, dichas reacciones pueden ir seguidas de reacciones adicionales de los productos intermedios que se forman. La retirada de hidrógeno produce una reordenación de los dobles enlaces forman un dímero conjugado; sin embargo, la adición de $\bullet NO_2$ mantiene una configuración de dieno interrumpido por metileno para dar ácidos grasos poliinsaturados mononitrados. Esta disposición es similar a los productos de nitración generados por el ion nitronio (NO_2^+), que se puede producir mediante la reacción de $ONOO^-$ con proteínas hemo o mediante productos secundarios de la reacción de CO_2 con $ONOO^-$.

La reacción de ácidos grasos poliinsaturados con nitrito acidificado (HNO_2) puede generar una compleja mezcla de productos similares a los formados mediante la reacción directa con $\bullet NO_2$, incluida la formación de productos monitrados que mantienen el reordenamiento bis-alílico. La acidificación de NO_2^- puede crear especies lábiles, HNO_2, que está en equilibrio con productos secundarios, incluidos N_2O_3, •NO y $\bullet NO_2$, todos los cuales pueden participar en reacciones de nitración. La relevancia de esta ruta como mecanismo de nitración de ácido graso se ilustra por las condiciones fisiológicas y patológicas en las que el NO2- se expone a un pH bajo (por ejemplo, <pH 4,0). Se puede pensar que esto se produce en el compartimento gástrico, tras la adificación endosómicica o fagolisosómica o en tejidos después de la reperfusión post-isquémica.

Se ha demostrado que el ácido linoleico nitrado (LNO_2) presenta actividades de señalización celular sólida que por lo general son de tipo antiinflamatorio. El LNO_2 sintético puede inhibir la función de las plaquetas humanas por mecanismos dependientes del AMPc e inhibe la generación de neutrófilos O_2^-, la entrada de calcio, la liberación de elastasa, la expresión de CD11b y la desgranulación mediante mecanismos no dependientes de AMPc y GMPc. LNO_2 también puede inducir la relajación de vasos, en parte según mecanismos dependientes de GMPc. En su conjunto, estos data, derivados de un ácido graso sintético, infieren que los nitroderivados de ácidos grasos (NO_2-FA) representan una nueva clase de mediadores de señalización derivados de lípidos. Hasta la fecha, un hueco en la detección clínica y caracterización estructural de los ácidos grasos nitrados ha limitado la definición de los

derivados de NO_2-FA como mediadores de la señalización de lípidos biológicamente relevante que convergen en las rutas de señalización de •NO y lípido oxigenado. Gorczynski, M. J., y col., Organic Letters (2006), Vol. 8, páginas 2305-2308 desvela la preparación de dos regioisómeros de ácido nitrooleico a partir de cis-cicloocteno y azelato de monometilo, respectivamente. El documento WO 02/022559 (Pharmacia Corporation) desvela derivados de ácido 2-amino-2-alquil-4 hexenoico y ácido hexinoico y su uso en terapia, en particular su uso como inhibidores de la óxido nítrico sintasa. El documento WO 01/79156 (Pharmacia Corporation) desvela derivados de ácido 2-amino-4,5 heptenoico haloganados y su uso en terapia, en particular su uso como inhibidores de la óxido nítrico sintasa. El documento WO 01/78719 (Pharmacia Corporation) desvela derivados de ácido 2-amino-5,6 heptenoico halogenados y su uso en terapia, en particular su uso como inhibidores de la óxido nítrico sintasa. El documento WO 01/78654 (Pharmacia Corporation) desvela derivados de ácido 2-amino-3,4 heptenoico halogenados y su uso en terapia, en particular su uso como inhibidores de la óxido nítrico sintasa. Ma, S., y col., Synthesis (2001), Vol. 5, páginas 713-730 desvela un estudio de la reacción de hidrohalogenación de ácidos carboxílicos 1,2-alénicos, ésteres, amidas, nitrilos, y óxidos de difenilfosfina con HX o MX (X = I, Br, Cl; M = Na, Li) en diferentes disolventes tales como HOAc, CF_3CO_2H y CF_3CO_2H-HOAc (1:1).

B. Breve resumen de la invención:

La presente invención proporciona un compuesto que comprende un ácidos grasos insaturados o poliinsaturados que tiene una cadena alifática que comprende un número impar de átomos de carbono y uno o más grupos supresores de electrones seleccionados entre el grupo que consiste en aldehído (-COH), acilo (-COR), carbonilo (-CO), ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR), 1°, 2° y 3° amonio ($-NR_3^+$), y nitro ($-NO_2$), en la que R es un átomo de hidrógeno, metilo o alquilo C_2-C_6, y en la que al menos un grupo supresor de electrones se coloca en un átomo de carbono alfa, beta o gamma de al menos un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El uno o más grupos supresores de electrones de las diferentes realizaciones pueden incluir, aldehído (-COH), acilo (-COR), carbonilo (-CO), ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR), 1°, 2° y 3° amonio ($-NR_3^+$), o nitro ($-NO_2$), en la que R es un átomo de hidrógeno, metilo o alquilo C_2-C_6, y en realizaciones particulares, el uno o más grupos supresores de electrones pueden ser un grupo nitro ($-NO_2$). El uno o más grupos supresores de electrones pueden estar situados en un átomo de carbono alfa de al menos un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado; o el uno o más grupos supresores de electrones pueden estar situados en al menos un átomo de carbono beta de un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado; o el uno o más grupos supresores de electrones pueden estar situados en un átomo de carbono gamma al menos un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado. En determinadas realizaciones, al menos uno del uno o más grupos supresores de electrones puede ser un grupo vinilo supresor de electrones o un grupo alílico supresor de electrones. En algunas realizaciones, el doble enlace carbono-carbono que tiene uno o más grupos supresores de electrones situados en el átomo de carbono alfa, beta o del doble enlace carbono-carbono puede estar en la configuración *cis*, y en otros, el doble enlace carbono-carbono que tiene uno o más grupos supresores de electrones situados en el átomo de carbono alfa, beta o del doble enlace carbono-carbono puede estar en la configuración *trans*. En otras realizaciones más, el uno o más grupos supresores de electrones puede estar en la estereoquímica absoluta de R en un centro quiral/estereogénico sp^3, y en algunas otras realizaciones, el uno o más grupos supresores de electrones puede estar en la estereoquímica absoluta de S en un centro quiral/estereogénico sp^3.

En varias realizaciones, un doble enlace carbono-carbono puede encontrarse en cualquier átomo de carbono de la cadena alifática del ácido graso insaturado o poliinsaturado. En algunas realizaciones, el ácido graso insaturado o poliinsaturado puede ser un ácido graso con dos o más dobles enlaces carbono-carbono conjugados y, en realizaciones particulares, al menos uno del uno o más grupos supresores de electrones puede estar en cualquier átomo de carbono del dos o más dobles enlaces carbono-carbono conjugados. En determinadas realizaciones, al menos uno del uno o más grupos supresores de electrones puede estar situado en C-9, C-10, C-12, C-13 o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, uno o más enlaces no carbono-carbono tales como, por ejemplo, un enlace éster, un enlace éter, y un enlace vinil éter pueden estar sustituidos sobre la cadena alifática del ácido graso insaturado o poliinsaturado, y en otras realizaciones, el ácido graso insaturado o poliinsaturado puede incluir además uno o más grupos funcionales distintos al grupo supresor de electrones situado en cualquier átomo de carbono de la cadena alifática del ácido graso insaturado o poliinsaturado.

En realizaciones particulares, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención y un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más de diluyentes, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, vehículos hidrófobos, vehículos solubles en agua, emulsionantes, tampones, humectantes, hidratantes, solubilizantes, antioxidantes, conservantes o combinaciones de los mismos. En otras realizaciones más, la composición que incluye un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable se puede formular como, por ejemplo, un sólido, solución, polvo, emulsión fluido, suspensión fluida, semisólido o polvo seco.

Varias realizaciones de la invención incluyen además un compuesto de la invención que comprende un ácidos

grasos insaturados o poliinsaturados que tiene una cadena alifática que comprende un número impar de átomos de carbono y uno o más grupos supresores de electrones seleccionados entre el grupo que consiste en aldehído (-COH), acilo (-COR), carbonilo (-CO), ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR), 1°, 2° y 3° amonio ($-NR_3^+$), y nitro ($-NO_2$), en la que R es un átomo de hidrógeno, metilo o alquilo C_2-C_6, y en la que al menos un grupo supresor de electrones está situado en un átomo de carbono alfa, beta o gamma de al menos un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia con la condición de que el grupo supresor de electrones no sea un grupo nitro ($-NO_2$).

En algunas realizaciones, el al menos un grupo supresor de electrones se puede situar en la posición C-9, C-10, C-12, C-13 o una combinación de los mismos, y en otras realizaciones, el ácido graso insaturado o poliinsaturado puede incluir uno o más enlaces no carbono-carbono seleccionados entre un enlace éster, un enlace éter, un enlace vinil éter, o una combinación de los mismos.

En varias realizaciones, el uno o más grupos supresores de electrones pueden ser, por ejemplo, aldehído (-COH), acilo (-COR), carbonilo (-CO), ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR),y 1°, 2° y 3° amonio ($-NR_3^+$), en la que R es un átomo de hidrógeno, metilo o alquilo C_2-C_6. En algunas realizaciones, el uno o más grupos supresores de electrones están situados en un átomo de carbono alfa de un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado. En otras realizaciones, o el uno o más grupos supresores de electrones están situados en un átomo de carbono beta de un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado, y en otras realizaciones más, el uno o más grupos supresores de electrones están situados en un átomo de carbono gamma de un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado. En algunas otras realizaciones, el al menos uno del uno o más grupos supresores de electrones puede ser un grupo vinilo supresor de electrones o un grupo alílico supresor de electrones.

En determinadas realizaciones, el doble enlace carbono-carbono que tiene uno o más grupos supresores de electrones situados en el átomo de carbono alfa, beta o del doble enlace carbono-carbono puede estar en la configuración *cis*, y en algunas configuraciones, el doble enlace carbono-carbono que tiene uno o más grupos supresores de electrones situados en el átomo de carbono alfa, beta o del doble enlace carbono-carbono puede estar en la configuración *trans*. En otras realizaciones, el uno o más grupos supresores de electrones puede estar en la estereoquímica absoluta de R en un centro quiral/estereogénico sp^3, y en otras realizaciones adicionales, el uno o más grupos supresores de electrones puede estar en la estereoquímica absoluta de S en un centro quiral/estereogénico sp^3.

Un doble enlace carbono-carbono puede encontrarse en cualquier átomo de carbono de la cadena alifática del ácido graso insaturado o poliinsaturado en algunas realizaciones, de la invención. En algunas realizaciones, el ácido graso insaturado o poliinsaturado puede ser un ácido graso con dos o más dobles enlaces carbono-carbono conjugados, y en otras realizaciones, al menos uno del uno o más grupos supresores de electrones puede estar en cualquier átomo de carbono del dos o más dobles enlaces carbono-carbono conjugados.

El ácido graso insaturado o poliinsaturado que tiene uno o más grupos supresores de electrones situados en un átomo de carbono alfa, beta o gamma de al menos un doble enlace carbono-carbono o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede incluir además un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable. El ácido graso insaturado o poliinsaturado que tiene uno o más grupos supresores de electrones situados en un átomo de carbono alfa, beta o gamma de al menos un doble enlace carbono-carbono o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede incluir además uno o más de diluyentes, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, vehículos hidrófobos, vehículos solubles en agua, emulsionantes, tampones, humectantes, humectantes, solubilizantes, antioxidantes, conservantes o combinaciones de los mismos, y en otras realizaciones, el ácido graso insaturado o poliinsaturado que tiene uno o más grupos supresores de electrones situados en un átomo de carbono alfa, beta o gamma de al menos un doble enlace carbono-carbono o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede incluir además un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable se puede formular en forma de sólido, solución, polvo, emulsión fluido, suspensión fluida, semisólido o polvo seco.

Algunas realizaciones de la invención se dirigen a un compuesto de la invención para su uso en terapia con la condición de que el grupo supresor de electrones no sea nitro ($-NO_2$) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En dicha realización, el uno o más grupos supresores de electrones se seleccionan entre aldehído (-COH), acilo (-COR), carbonilo (-CO), ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR),y 1°, 2°, y 3° amonio ($-NR_3^+$), en la que R es un átomo de hidrógeno, metilo o alquilo C_2-C_6. En dichas realizaciones, el ácido graso insaturado o poliinsaturado puede ser un ácido graso ω-2, ω-3, ω-4, ω-5, ω-6, ω-7, ω-8, o ω-9.

En algunas realizaciones, el uno o más grupos supresores de electrones están situados en un átomo de carbono alfa de un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado. En otras realizaciones, o el uno o más grupos supresores de electrones están situados en un átomo de carbono beta de un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado, y en otras realizaciones más, el uno o más grupos supresores de electrones están situados en un átomo de carbono gamma de un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado. En realizaciones particulares, al menos uno del uno o más grupos supresores de electrones puede ser un grupo vinilo supresor de electrones o un grupo alílico supresor de electrones. En algunas realizaciones, el doble enlace carbono-carbono que tiene uno o más grupos supresores de electrones situados en el

átomo de carbono alfa, beta o del doble enlace carbono-carbono puede estar en la configuración *cis*, y en algunas configuraciones, el doble enlace carbono-carbono que tiene uno o más grupos supresores de electrones situados en el átomo de carbono alfa, beta o del doble enlace carbono-carbono puede estar en la configuración *trans*. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz puede incluir una mezcla de ácidos grasos insaturados o poliinsaturados que tienen uno o más grupos supresores de electrones situados en el átomo de carbono alfa, beta, y gamma de dobles enlaces carbono-carbono de los ácidos grasos insaturados o poliinsaturados.

En varias realizaciones, el compuesto de la invención puede ser para su uso en el tratamiento de una dolencia y la dolencia puede ser estenosis arterial, quemaduras, hipertensión, obesidad, trastornos neurodegenerativos, trastornos cutáneos, artritis, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades autoinflamatorias, lupus, enfermedad de Lyme, gota, septicemia, hipertermia, úlceras, enterocolitis, osteoporosis, infecciones víricas o bacterianas, citomegalovirus, enfermedad periodontal, glomerulonefritis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar, lesión pulmonar crónica, dificultad respiratoria, inflamación pulmonar, fibrosis del pulmón, asma, síndrome de dificultad respiratoria adquirida, enfermedad pulmonar inducida por el tabaquismo, formación de granulomas, fibrosis del hígado, enfermedad de injerto contra hospedador, inflamación postquirúrgica, restenosis coronaria y de los vasos periféricos después de angioplastia, colocación de endoprótesis vascular o injerto de derivación, leucemia aguda y crónica, leucemia de linfocitos B, enfermedades neoplásicas, arteriosclerosis, aterosclerosis, inflamación del miocardio, psoriasis, inmunodeficiencia, coagulación intravascular diseminada, esclerosis sistémica, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad del Alzheimer, encefalomielitis, edema, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome hiper IgE, metástasis o crecimiento del cáncer, terapia inmunitaria adoptiva, síndrome por reperfusión, quemaduras por radiación, y alopecia.

Varias realizaciones de la invención se dirigen a una composición farmacéutica que puede incluir cualquiera del ácido graso insaturado o poliinsaturado o una sal farmacéuticamente aceptable descrito en el presente documento, y un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, dichas composiciones farmacéuticas pueden incluir además uno o más de diluyentes, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, vehículos hidrófobos, vehículos solubles en agua, emulsionantes, tampones, humectantes, hidratantes, solubilizantes, antioxidantes, conservantes o combinaciones de los mismos. En otras realizaciones, la composición farmacéutica se puede formular como, por ejemplo, un sólido, solución, polvo, emulsión fluido, suspensión fluida, semisólido o polvo seco.

También se describen en el presente documento procedimientos para preparar un ácido graso insaturado o poliinsaturado de origen no natural que tenga al menos un grupo supresor de electrones que incluye, por ejemplo, las etapas de poner en contacto un ácido graso insaturados con una sal mercúrica y un compuesto de selenio, poner en contacto un compuesto intermedio resultante de la primera etapa con un reactivo donante de grupos supresores de electrones, y hacer reaccionar el compuesto intermedio resultante de la segunda etapa con un agente oxidante. El compuesto de selenio puede ser, por ejemplo, PhSeBr, PhSeCl, $PhSeO_2CCF_3$, $PhSeO_2H$ y PhSeCN, y la sal mercúrica puede ser, por ejemplo, $HgCl_2$, $Hg(NO_3)_2$ y $Hg(OAc)_2$. el reactivo donante de grupos supresores de electrones puede ser, por ejemplo, $NaNO_2$, $AgNO_2$ y HSO_2OH.

También se desvelan en el presente documento procedimientos para preparar un ácido graso insaturado que tenga al menos un grupo supresor de electrones que puede incluir las etapas de combinar un primer componente que comprende al menos un hidrocarburo alifático que tiene un grupo supresor de electrones en un extremo, un segundo componente que comprende al menos una cadena de hidrocarburo alifático que tiene un aldehído en un extremo, y una base para formar una mezcla de reacción, generando un primer compuesto intermedio, en el que el primer intermedio comprende el primer componente unido covalentemente al segundo componente para formar un alcano y en el que el grupo supresor de electrones forma un primer grupo funcional y un hidroxilo formado a partir del aldehído forma un segundo grupo funcional, y realizar una deshidratación del primer intermedio para generar un alqueno. El hidrocarburo alifático del primer componente y el hidrocarburo alifático del segundo componente pueden tener de 2 a 20 átomos de carbono de longitud. Uno del primer componente o del segundo componente puede incluir además un grupo en el extremo unido covalentemente al hidrocarburo alifático y el extremo opuesto del grupo supresor de electrones o el aldehído, y en el que el grupo funcional no es un grupo supresor de electrones o un aldehído. El grupo funcional puede ser, por ejemplo, ácido carboxílico, carbohidrato, un éster de fosfato, glicerol y colesterol, y en otras realizaciones adicionales, uno del primer componente o del segundo componente incluyen además un reactivo funcionalizado seleccionado entre iluro de fósforo, carbanión fosfonato, carbanión de α-sililo, fenilsulfona, heteroarilalquilosulfonas metaladas, haluro, o pseudohaluro. Los procedimientos incluyen la etapa de proporcionar un catalizador a la mezcla de reacción, el primer intermedio o combinaciones de los mismos y, en algunas divulgaciones, el catalizador puede ser un catalizador de paladio. El al menos un grupo supresor de electrones puede ser aldehído (-COH), acilo (-COR), carbonilo (-CO), ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR),y 1°, 2° y 3° amonio ($-NR_3^+$), y nitro ($-NO_2$), en la que R es un átomo de hidrógeno, metilo o alquilo C_2-C_6.

C. Descripción detallada

Salvo que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la materia.

Se debe indicar también que, tal como se utiliza en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las

formas singulares "un", "uno" y “el” incluyen las referencias plurales salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a una "célula" es una referencia a una o más células y equivalentes de los mismos conocidos de los expertos en la técnica, y así sucesivamente.

Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" significa más o menos el 10 % del valor numérico del número para el que se está utilizando. Por lo tanto, aproximadamente un 50 % significa en el intervalo de 45 %-55 %.

"Administrar" cuando se usa junco con una sustancia terapéutica significa administrar una sustancia terapéutica directamente en o sobre un tejido diana o para administrar una sustancia terapéutica a un paciente, por lo cual una sustancia terapéutica altera positivamente el tejido al que se dirige. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, el término "administrar", cuando se usa con un lípido nitrado puede incluir, aunque no de forma limitante, proporcionar un lípido nitrado sistémicamente a un sujeto mediante, por ejemplo, inyección intravenosa, por lo cual la sustancia terapéutica alcance el tejido diana. La "administración" de una composición se puede llevar a cabo mediante, por ejemplo, inyección, administración oral, administración tópica, o mediante estos procedimientos junto con otras técnicas conocidas. Dichas técnicas de combinación incluyen calentamiento, radiación, ultrasonidos el uso de agentes de administración.

El término "animal" tal como se usa en el presente documento incluye, aunque no de forma limitante, seres humanos y vertebrados no humanos tales como animales salvajes, domésticos y de granja.

El término "mejora" se usa para transmitir que la presente invención cambia bien las características y/o los atributos físicos del tejido al que se proporciona, aplica o administra. El término "mejora" también se puede usar junto con una patología tal como cuando una patología tiene una "mejora" en los síntomas o características físicas asociadas con la patología están disminuidos, reducidos o eliminados.

El término "inhibir" incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir el inicio de los síntomas, aliviar los síntomas, o eliminar la enfermedad, dolencia o trastorno.

Por "farmacéuticamente aceptable", se entiende que el transportador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para su destinatario.

Como se usa en el presente documento, el término "terapéutico" significa un agente utilizado para tratar, combatir, mejorar, evitar o mejorar una dolencia o enfermedad indeseada de un paciente. En parte, las realizaciones de la presente invención se dirigen al tratamiento de la inflamación, enfermedades relacionadas con la obesidad, enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades cerebrovasculares y neurodegenerativas, cáncer o la proliferación anómala de células.

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" de una composición es una cantidad predeterminada calculada para conseguir el efecto deseado, *es decir,* para inhibir, bloquear, o invertir la activación, migración, o proliferación de células. La actividad contemplada por los procedimientos presentes incluyen el tratamiento tanto terapéuticos como profiláctico, según sea adecuado. La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con la presente invención para obtener efectos terapéuticos y/o profilácticos, por supuesto, se determinará pro las circunstancias concretas que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la vía de administración, y la dolencia que se está tratando. Sin embargo, se entenderá que el médico determinará la cantidad eficaz administrada a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la dolencia que se va a tratar, la selección del compuesto que se va a administrar, y la vía de administración seleccionada y, por tanto, no se pretende que los intervalos de dosificación anteriores limiten el ámbito de la invención en forma alguna. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención es, de forma típica, una cantidad tal que, cuando se administra en una composición fisiológicamente tolerable, es suficiente conseguir una concentración sistémica eficaz o una concentración local en el tejido.

Los términos "tratar", "tratado", o "tratamiento", como se usa en la presente memoria, se refiere a medidas de tratamiento tanto como terapéutico como profiláctico, cuyo objeto es prevenir o ralentizar (disminuir) una dolencia, trastorno o enfermedad fisiológica indeseada, o para obtener resultados clínicos deseados o beneficiosos. Para los fines de la presente invención, los beneficios o resultados clínicos deseados incluyen el alivio de los síntomas; la disminución de la extensión de la dolencia, trastorno o enfermedad; estabilización (es decir, no empeoramiento) de la patología o la dolencia, trastorno o enfermedad; retraso en el inicio o ralentización de la evolución de la dolencia, trastorno o enfermedad; mejora de la dolencia, trastorno o patología; y remisión (tanto total o parcial), ya sea detectable o indetectable, o potenciación o mejora de la dolencia, trastorno o enfermedad. El tratamiento incluye despertar una respuesta clínicamente significativa sin niveles excesivos de efectos secundarios. El tratamiento también incluye prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibiera tratamiento.

Hablando de manera general, el término "tejido" se refiere a cualquier agregación de células especializadas de forma similar que están unidas en el comportamiento de una función en particular.

Las realizaciones de la invención presentadas en el presente documento se dirigen a ácidos grasos activados y, en

particular, ácidos grasos insaturados activados. Como se usa en la presente memoria un "ácido graso activado" se refiere a un ácido graso que tiene al menos un grupo supresor de electrones unido covalentemente a un átomo de carbono de la cadena alifática insaturada de un ácido graso. Dichos ácidos grasos insaturados pueden estar sustituidos por cualquier número de grupos supresores de electrones en cualquiera de las numerosas posiciones de la cadena de hidrocarburo y dichos grupos supresores de electrones pueden estar asociados o no con un doble enlace carbono-carbono. De forma similar, los ácidos grasos activados descritos en el presente documento pueden incluir cualquier número de dobles enlaces que pueden estar asociados o no con un grupo supresor de electrones. Sin embargo, en las diferentes realizaciones de la invención, al menos un grupo supresor de electrones es sitúa en un átomo de carbono alfa, beta o gamma de al menos un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado. En dichas realizaciones, el grupo supresor de electrones se puede situar en cualquiera de las posiciones *cis* o *trans* en un doble enlace o en cualquiera de las estereoquímicas absolutas R o S en un centro quiral/estereoquímico sp^3. Por ejemplo, en una realización, un ácido graso activado puede tener un grupo supresor de electrones, y en otro, un ácido graso activado puede estar sustituido con múltiples grupos supresores de electrones en múltiples posiciones a lo largo de la cadena de hidrocarburo. Aunque los ácidos grasos activados de la invención pueden tener un grupo supresor de electrones situado en cualquier átomo de carbono a lo largo de la cadena de hidrocarburo alifático entre el átomo de carbono del extremo carboxi al metilo del extremo (ω) que está en un átomo de carbono alfa, beta o gamma de al menos un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado, en algunas realizaciones, el grupo supresor de electrones puede estar situado a aproximadamente 1 átomo de carbono desde el carbono del extremo carboxi y a aproximadamente 1 átomo de carbono desde el metilo del extremo. En otras realizaciones, el grupo supresor de electrones puede estar situado a aproximadamente 3 átomos de carbono de cualquiera del átomo de carbono del extremo carboxi y/o el átomo de carbono del extremo metilo y, en otras realizaciones adicionales, el grupo supresor de electrones puede estar situado a 5 átomos de carbono de cualquiera del átomo de carbono del extremo carboxi y/o el átomo de carbono del extremo metilo.
En determinadas realizaciones, el grupo supresor de electrones puede estar situado en un átomo de carbono unido directamente a un doble enlace del ácido graso activado, formando un grupo "vinilo supresor de electrones". El grupo supresor de electrones de dichos grupos vinilo puede estar en cualquier lado del doble enlace. Los ácidos grasos abarcados por las realizaciones de la invención pueden tener más de un grupo vinilo supresor de electrones en cualquier átomo de carbono de la cadena de hidrocarburo alifático, y donde hay varias formas en las que un ácido graso insaturado puede tener un grupo supresor de electrones. Los ácidos grasos poliinsaturados, con 3, 4, 5, 6 o más dobles enlaces, pueden tener un grupo supresor de electrones en cualquier posición de cualquiera de los átomos de carbono del doble enlace, incluidas todas las posibles permutaciones de las posiciones de grupos supresores de electrones.

En otras realizaciones, un ácido graso monoinsaturado o poliinsaturado puede tener dos grupos supresores de electrones, y hay varias formas en las que un ácido graso insaturado puede tener dos grupos supresores de electrones. En analogía con las anteriores descripciones de los compuestos con un grupo supresor de electrones o dos grupos supresores de electrones, es también posible tener tres, cuatro, cinco o más grupos supresores de electrones. Siguiendo la misma lógica anterior, en las anteriores descripciones de compuestos con un grupo supresor de electrones o dos grupos supresores de electrones, los ácidos grasos poliinsaturados, con 3, 4, 5, 6 o más dobles enlaces, pueden tener múltiples grupos supresores de electrones (tres, cuatro, cinco o más, como posiciones disponibles para un permiso de sustitución) en cualquiera de las posiciones en cualquiera de los átomos de carbono del doble enlace, incluidas todas las posibles permutaciones de las posiciones de grupos supresores de electrones. Adicionalmente, en cualesquiera de las realizaciones tales como las anteriormente descritas, cualquier número de grupos no supresores de electrones puede estar unido covalentemente a los átomos de carbono de la cadena alifática del ácido graso activado. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los ácidos grasos activados de la invención pueden incluir uno o más metilo, alquilo, alquenilo, o alquinilo C_2-C_6 o amino unido covalentemente a uno o más ácido graso de cadena de la cadena alifática de un ácido graso activado.

El término "grupo supresor de electrones" está reconocido en la técnica y representa la tendencia de un sustituyente para atraer electrones de valencia de los átomos vecinos del anillo, es decir, el sustituyente es electronegativo con respecto a los átomos vecinos del anillo. Una cuantificación del nivel de la capacidad de electroatracción viene dado por la constante de Hammett sigma (σ) (véase, por ejemplo, J. March, Advanced Organic Chemistry, McGraw Hill Book Company, Nueva York, (edición de 1977) pp. 251-259). Los valores de la constante de Hammet son generalmente negativos para los grupos donantes de electrones y positivos para los grupos supresores de electrones. Por ejemplo, la constante de Hammet para un NH_2 sustituido (σ[P]) es de aproximadamente -0,7 y el σ[P] de un grupo nitro es de aproximadamente 0,8.

Los grupos supresores de electrones pueden incluir aldehído (-COH), acilo (-COR), carbonilo (-CO), ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR), 1°, 2° y 3° amonio ($-NR_3^+$), y nitro($-NO_2$) donde cada R puede ser, independientemente, hidrógeno, metilo, o alquilo, alquenilo, o alquinilo C_2 a C_6. En algunas realizaciones, el grupo supresor de electrones puede ser un grupo supresor de electrones fuerte que tenga un valor σ de al menos aproximadamente 0,2 y, en determinadas realizaciones, el grupo supresor de electrones puede formar un dipolo. Por ejemplo, en realizaciones particulares, el grupo supresor de electrones puede ser un nitro o amonio. En otras realizaciones, los ácidos grasos activados de la invención pueden estar adicionalmente sustituidos por grupos no supresores de electrones o grupos donantes de electrones incluidos, por ejemplo, alcohol (-OH), éster inverso (-OOCR), alquilo, alquenilo, alquinilo, aminas 1° y 2° ($-NR_2$), nitrato ($-ONO_2$), y nitrito (-ONO).

Los ácidos grasos de realizaciones pueden ser cualesquiera ácido graso insaturado y poliinsaturado conocidos en la materia que tenga una cadena alifática que comprende un número impar de átomos de carbono. El término "ácido graso" describe ácidos alifáticos monocarboxílicos. Se van a describir en el presente documento ácidos grasos activados que tienen una cadena de hidrocarburo alifático idéntica o similar a los ácidos grasos de origen natural identificados. Por ejemplo, las cadenas de hidrocarburo alifático de los ácidos grasos de origen natural conocidos no suelen estar ramificadas, y contienen un número par de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 átomos de carbono, y otros incluyen ácidos grasos que tienen de 12 a 18 átomos de carbono en la cadena de hidrocarburo alifático. En otras realizaciones más, los ácidos grasos pueden tener más de 24 átomos de carbono en la cadena de hidrocarburo alifático. Tanto los ácidos grasos de origen natural como los ácidos grasos de origen no natural, que pueden contener un número impar de átomos de carbono y/o un enlazador de origen no natural se describen en el presente documento. Las realizaciones de la invención incluyen ácidos grasos que tienen un número impar de átomos de carbono, por ejemplo, de 5 a 23 átomos de carbono y, en otras realizaciones, de 11 a 17 átomos de carbono. En algunas otras realizaciones, los ácidos grasos de las realizaciones pueden tener más de 23 átomos de carbono. Los ácidos grasos de origen natural y de origen no natural descritos en el presente documento también pueden estar ramificados en una o más localización a lo largo de la cadena de hidrocarburo y, en varias realizaciones, cada rama puede incluir una cadena de hidrocarburo alifático de 1 a 24 átomos de carbono, de 2 a 20 átomos de carbono o de 4 a 18 átomos de carbono en la que cada rama puede tener un número par o impar de átomos de carbono.

La cadena de hidrocarburo alifático de los ácidos grasos de las diferentes realizaciones puede estar insaturada o poliinsaturada. El término "insaturado" se refiere a un ácido graso que tiene una cadena de hidrocarburo alifático que incluye al menos un doble enlace y/o sustituyente. En cambio, una cadena de hidrocarburo "saturada" no incluye ningún doble enlace ni sustituyentes. Por lo tanto, cada átomo de carbono de la cadena de hidrocarburo está 'saturado' y tiene el número máximo de átomos de hidrógeno. "Poliinsaturado", generalmente, se refiere a ácidos grasos que tienen cadenas de hidrocarburo con más de un doble enlace. Los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados o poliinsaturados de varias realizaciones pueden estar en cualquier situación a lo largo de la cadena de hidrocarburo alifático y pueden estar en cualquier configuración *cis* o *trans*. El término *"cis*"se refiere a un doble enlace en el que los átomos de carbono adyacentes al doble enlace están en el mismo lado, y el término "trans" se refiere a un doble enlace en que los átomos de carbono adyacentes al doble enlace están en lados opuestos. Típicamente "cis" es lo mismo que *Z,* y "trans" es lo mismo que *E* pero, a veces, las reglas de la IUPAC para denominar compuestos dirán lo contrario a esto, lo que suele ser el caso habitual en los nitroalquenos. Por ejemplo, un nitroalqueno puede tener dos grupos de carbono "cis" pero los dos grupos que tienen prioridad para denominar los compuestos (un grupo nitro en un átomo de carbono del alqueno y un grupo carbono en el otro átomo de carbono del alqueno) están en lados opuestos y por tanto son *E.* Sin embargo, el análogo nitroalqueno de un doble enlace "cis" es realmente un nitroalcano *E*. De forma similar, el análogo nitroalqueno de un doble enlace "trans" es realmente un nitroalqueno *Z*. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, dobles enlaces en configuración *cis* a lo largo de la cadena de carbono (cadena de carbono cis pero nitroalqueno *E*) pueden inducir una flexión en la cadena de hidrocarburo. Los dobles enlaces en configuración *"trans*" a lo largo de la cadena de carbono (carbono trans pero nitroalqueno *Z*) pueden no producir flexiones en la cadena de hidrocarburo. Las realizaciones de la invención pueden incluir ácidos grasos activados que tengan dobles enlaces en configuración cis o trans, y abarcan composiciones que pueden incluir combinaciones de ácidos grasos activados que contienen cis y trans y regioisómeros de los ácidos grasos activados.

Muchos ácidos grasos insaturados o poliinsaturados se han identificado y se sabe que tienen origen natural. Dichos ácidos grasos insaturados o poliinsaturados de origen natural, generalmente, incluyen un número impar de átomos de carbono en su cadena de hidrocarburo. Por ejemplo, un ácido graso insaturado o poliinsaturado de origen natural puede tener, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22 y así sucesivamente, átomos de carbono, y pueden incluir ácidos grasos omega (ω)-3, ω-5, ω-6, ω-7, ω-9. Cualquiera de estos ácidos grasos está fuera del ámbito de las reivindicaciones. El símbolo 'ω' se usa para referirse al átomo de carbono del extremo metilo de la cadena de hidrocarburo alifático. La situación del doble enlace de ácido graso ω-X es el enlace carbono-carbono a X número de átomos de carbono desde el carbono ω. Por ejemplo, un ácido graso ω-6 tiene un doble enlace entre el 6º y el 7º átomos de carbono a contar hacia atrás desde el carbono ω y un ácido graso ω-3 tiene un doble enlace entre el 3º y el 4º átomos de carbono a contar hacia atrás dese del carbono ω. Por supuesto, los ácidos grasos de la invención también se pueden nombrar usando la nomenclatura de la IUPAC en la que la situación del doble enlace se determina contando a partir del átomo de carbono del ácido carboxílico, y 'C-X' representa el átomo de carbono de los hidrocarburos alifáticos usando la nomenclatura IUPAC en la que X es el número del carbono contando desde el ácido carboxílico. Las realizaciones de la invención también incluyen equivalentes sintéticos de los ácidos grasos de origen natural y derivados de los mismos.

Algunas realizaciones de la invención incluyen ácidos grasos insaturados o poliinsaturados de origen no natural que tienen un número impar de átomos de carbono tales como, por ejemplo, 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 20, 21. Análogamente a los ácidos grasos de origen natural, el uno o más dobles enlaces asociados con los ácidos grasos de origen no natural pueden estar en cualquier posición a lo largo de la cadena de hidrocarburo alifático, y los dobles enlaces pueden estar en configuración *cis* o *trans*. En algunas otras realizaciones, los ácidos grasos de origen no natural pueden incluir uno o más grupos enlazadores, que interrumpen la cadena de hidrocarburo alifático. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los ácidos grasos activados pueden tener uno o más enlaces no carbono-carbono

tales como, por ejemplo, éster, éter, vinil éter, amino, e imina, en cualquier posición de la cadena de hidrocarburo alifático.
Varias realizaciones de la invención incluyen ácidos grasos insaturados o poliinsaturados que pueden tener un doble enlace carbono-carbono entre cualesquiera dos carbonos de la cadena alifática del ácido graso, y cualquier número de dobles enlaces carbono-carbono puede estar presentes en dichos ácidos grasos poliinsaturados. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los ácidos grasos poliinsaturados pueden tener 2, 3, 4, 5, 6 o más dobles enlaces carbono-carbono. En dichas realizaciones, cada uno del más de un doble enlace carbono-carbono puede individualmente estar en configuración cis o trans. En realizaciones de la invención, al menos uno de los dobles enlaces carbono-carbono de un ácido graso poliinsaturado tiene un grupo supresor de electrones en el carbono alfa, beta o gamma del doble enlace carbono-carbono y, en otras realizaciones, más de uno de los dobles enlaces carbono-carbono de dichos ácidos grasos poliinsaturados tienen un grupo supresor de electrones en el carbono alfa, beta o gamma de los dobles enlaces carbono-carbono. En dichas realizaciones, el grupo supresor de electrones está asociado con cualquier carbono del doble enlace carbono-carbono o un carbono directamente adyacente a cualquier carbono del doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un grupo supresor de electrones está unido al carbono alfa (α) del doble enlace carbono-carbono y, en otras realizaciones, un grupo supresor de electrones está asociado al carbono beta (β) del doble enlace carbono-carbono. En otras realizaciones más, un grupo supresor de electrones está asociado con el carbono gamma (γ), el átomo directamente adyacente a, y unido a, un doble enlace carbono-carbono. En realizaciones donde un ácido graso poliinsaturado incluye dos o más dobles enlaces carbono-carbono a lo largo de la cadena alifática y un grupo supresor de electrones está asociado con cualquiera de los dos o más dobles enlaces carbono-carbono o cada uno de los dos o más de los dobles enlaces carbono-carbono, un grupo supresor de electrones puede estar unido al carbono (α), el carbono beta (β), o el carbono gamma (γ) de cada doble enlace. En otras realizaciones, algunos de los dobles enlaces pueden tener unido un grupo supresor de electrones y algunos de los dobles enlaces no tendrán unidos grupos supresores de electrones, y dichos dobles enlaces que tienen unidos grupos supresores de electrones tienen grupos supresores de electrones unidos en cualquier del carbono (α), el carbono beta (β), o el carbono gamma (γ) de cada doble enlace.

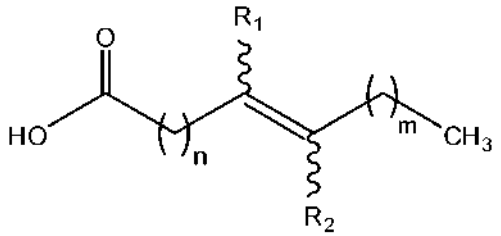
En realizaciones particulares, un ácido graso insaturado que tiene al menos un grupo supresor de electrones puede ser un ácido graso conjugado. En dichas realizaciones, dos dobles enlaces carbono-carbono de una cadena alifática son adyacentes entre sí de forma que no hay un grupo metileno entre ellos. Dichos compuestos conjugados se denominan normalmente 1,3-dienos o ácidos grasos conjugados. Dichos 1,3-dienos pueden incluir uno o más grupos supresores de electrones en cualesquiera de las 6 posiciones, en las posiciones 1, 2, 3, y/o 4 de los 1,3-dienos y en los dos átomos de carbono adyacentes al dieno (en las posiciones 0 y 5, con respecto al procedimiento 1, 2, 3, 4 para identificar los átomos de carbono en un 1,3-dieno). Por ejemplo, un grupo supresor de electrones asociado puede estar unido a cualesquiera de las 6 posiciones anteriormente identificadas, es decir, a cualquiera de las posiciones 1, 2, 3 o 4 del dieno o a cualquiera de los átomos de carbono adyacentes al 1,3-dieno (en las posiciones 0 o 5, como se ha descrito anteriormente). En realizaciones adicionales, dos grupos supresores de electrones asociados podrían estar unidos en dos cualesquiera de las 6 posiciones posibles, tres grupos supresores de electrones asociados podrían estar unidos en dos cualesquiera de las 6 posiciones posibles, cuatro grupos supresores de electrones asociados podrían estar unidos en dos cualesquiera de las 6 posiciones posibles, cinco grupos supresores de electrones asociados podrían estar unidos en dos cualesquiera de las 6 posiciones posibles, y seis grupos supresores de electrones asociados podrían estar unidos en dos cualesquiera de las 6 posiciones posibles. En resumen, cualquier configuración de los grupos supresores de electrones unidos a cualquiera de las 6 posiciones anteriormente descritas de un 1,3-dieno están abarcadas en las realizaciones de la invención.

En determinadas realizaciones, los ácidos grasos activados de la invención pueden experimentar isomerización después de su preparación de forma que cualquiera de la configuración cis/trans del doble enlace, la ubicación del doble enlace en la cadena de carbono, o ambos, puede cambiar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, un ácido graso activado se puede preparar con un doble enlace carbono-carbono que tenga un grupo supresor de electrones unido a un carbono gamma de un doble enlace carbono-carbono. Después de la preparación, el doble enlace carbono-carbono puede experimentar isomerización de forma que el grupo supresor de electrones quede ahora conjugado con el doble enlace carbono-carbono después de la isomerización. Dichas isomerizaciones pueden suceder espontáneamente en cualquier momento después de la preparación, y pueden dar como resultado una composición que inicialmente puede haberse preparado para incluir una sola especie de ácido graso activado para posteriormente incluir una combinación de isómeros del primer ácido graso activado preparado originalmente producido. En otras realizaciones, un ácido graso activado se puede preparar con un grupo supresor de electrones unido a un carbono. gamma de un doble enlace carbono-carbono, y este doble enlace carbono-carbono puede experimentar isomerización después de la administración de forma que se produzca un ácido graso activado que tenga el grupo supresor de electrones conjugado con el doble enlace carbono-carbono.

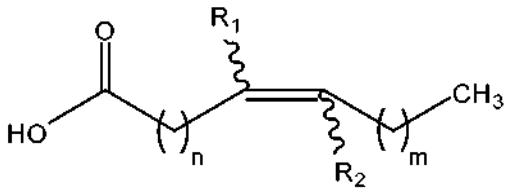
En otras realizaciones más, el extremo carboxi del ácido graso activado se puede modificar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el ácido graso puede incluir un glicerol asociado con el extremo carboxi del ácido graso para crear un glucerolípido, y dichos glicerolípidos pueden ser monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos en los que al menos uno de los ácidos grasos de un diglicérido o triglicérido puede ser un ácido graso activado y cualesquiera ácidos grasos remanentes puede ser un ácido graso saturado o insaturado. De forma similar, en otras realizaciones, un carbohidrato puede estar asociado con el extremo carboxi de un ácido graso activado para formar un glicolípido. En dichas realizaciones, cualquier carbohidrato conocido en la técnica puede ser un resto carbohidrato de un glicolípido,

incluidos galactosa y glucosa. En algunas otras realizaciones, un carbohidrato puede estar asociado con un glicérido que está asociado con el extremo carboxi de un ácido graso activado para formar un gliceroglicolípido, que puede tener uno o dos ácidos grasos activados asociados con la parte glicerol del gliceroglicolípido y, en realizaciones en las que solamente un ácido graso activado está asociado con el gliceroglicolípido, al posición restante del glicerol puede incluir un ácido graso saturado o insaturado o hidrógeno, alquilo, o un grupo funcional tal como, por ejemplo, alcohol, amina, fosfato, ácido fosfónico, y tiol, ácido sulfónico. En determinadas realizaciones, el extremo carboxilo de los ácidos grasos activados de la invención puede estar asociado con un fosfato para formar un fosfolípido. En dichas realizaciones, el fosfato puede estar directamente asociado con el ácido graso a través del extremo carboxilo, o bien el fosfato puede estar asociado con un diglicérido en el que uno o dos ácidos grasos activados están unidos al resto de glicerol y, en realizaciones donde solamente un ácido graso activado está unido al glicerol, la posición restante del glicerol puede incluir un ácido graso saturado o insaturado o hidrógeno, alquilo, o un grupo funcional tal como, por ejemplo, alcohol, amina, fosfato, ácido fosfónico, tiol y ácido sulfónico. En realizaciones adicionales, el extremo carboxilo del ácido graso activado puede estar asociado con un colesterol u otro resto esterol. En algunas otras realizaciones, el extremo carboxi puede estar modificado por la unión covalente de un agente activo secundario. En las realizaciones particulares, las modificaciones del extremo carboxilo que incluyen un glicerol pueden no incluir un grupo nitro. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, la modificación del extremo carboxilo de los ácidos grasos activados puede potenciar el reparto del ácido graso activado tras su administración y también puede mejorar la resiliencia del ácido graso activado inhibiendo la beta-oxidación de la mitocondria después de la administración.

Por ejemplo, las realizaciones de la invención incluyen compuestos de las fórmulas generales I y II en las que el compuesto comprende un ácido graso insaturado o poliinsaturado que tiene una cadena alifática que comprende un número impar de átomos de carbono:

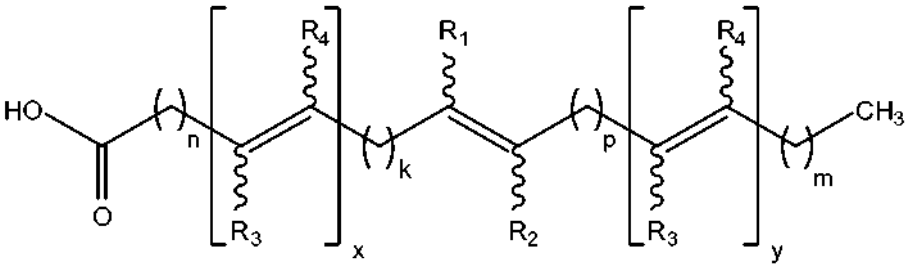


I



II

en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente entre -H y cualesquiera grupos supresores de electrones incluidos -COH, -COR, -CO, -COOH, -COOR, $-NH_3^+$,$-NH_2R^+$, $-NHR_2^+$, $-NR_3^+$ y $-NO_2^-$ en las que al menos uno de R_1 y R_2 es un grupo supresor de electrones y m y n son, independientemente, 1-20. Algunas realizaciones incluyen compuestos de fórmula general III en la que el compuesto comprende un ácido graso insaturado o poliinsaturado que tiene una cadena alifática que comprende un número impar de átomos de carbono:



III

en la que R_1, R_2, m y n son como se han descrito anteriormente, R_3 y R_4 se seleccionan, independientemente, de -H, -COH, -COR, -CO, -COOH, -COOR, $-NH_3^+$,$-NH_2R^+$, $-NHR_2^+$, $-NR_3^+$ y $-NO_2^-$, k y p son, independientemente, 0 a 5 y x e y son independientemente, 0 a 3, y en la que cada doble enlace está en la configuración *cis* o *trans*. En otras realizaciones más, cualquier átomo de carbono asociado con m, n, k o p puede estar sustituido.

Los compuestos abarcados por las fórmulas anteriormente descritas incluyen, por ejemplo, ácido (E)-9-nitro-

pentadec-9-enoico, ácido (E)-10-nitro-pentadec-9-enoico, ácido (E)-8-nitro-pentadec-9-enoico, ácido (E)-11-nitro-pentadec-9-enoico, ácido (E)-10-acetilheptadec-9-enoico, ácido (E)-9-acetilheptadec-9-enoico, ácido (E)-11-acetiloctahepta-9-enoico, ácido (E)-8-acetilhep-tadec-9-enoico, ácido (E)-10-cloro-pentadec-9-enoico, ácido (E)-9-cloro-pentadec-9-enoico, ácido (E)-11-cloro-pentadec-9-enoico, ácido (E)-8-cloro-pentadec-9-enoico, ácido (E)-10-metilsulfonilnonadec-9-enoico, ácido (E)-9-metilsulfonilnonadec-9-enoico, ácido (E)-11-metilsulfonilnonadec-9-enoico, ácido (E)-8-metilsulfonilnonadec-9-enoico y los (Z)-isómeros de los mismos. Otras realizaciones adicionales incluyen, por ejemplo, ácido (E)-10-acetilnonadec-10,13-ienoico, ácido (E)-9-acetilnonadec-9,12-enoico, ácido (E)-11-acetilnonadec-10,13-ienoico, ácido (E)-8-acetilnonadec-9,12-enoico, ácido (E)-10-cloroheptadec-9,11-ienoico, ácido (E)-9-cloro-hetpadec-10,12-ienoico, ácido (E)-11-cloro-heptadec-9,11-ienoico, ácido (E)-8-cloro-heptadec-10,11-ienoico, ácido (E)-10-metilsulfonilpentadec-9,11-ienoico, ácido (E)-9-metilsulfonilpentadec-8,9-ienoico, ácido (E)-11-metilsulfonilpentadec-9,10-ienoico, y ácido (E)-8-metilsulfonilpentadec-8,9-ienoico y los (Z)-isómeros de los mismos. Como se ha indicado en la lista anterior, los ácidos grasos de cualquier longitud con cualquier número de dobles enlaces carbono-carbono en cualquier posición a lo largo de la cadena alifática se pueden preparar y se describen en el presente documento.

Los ácidos grasos activados anteriormente descritos se puede preparar como formulación farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable" se usa en el presente documento para denotar que el compuesto es adecuado para su uso en un producto farmacéutico. Por ejemplo, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen iones metálicos e iones orgánicos. Los iones metálicos más preferidos incluyen sales de metal alcalino adecuadas, sales de metales alcalinotérreos y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables. Los iones ilustrativos incluyen aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc en sus valencias habituales. Los iones orgánicos preferidos incluyen aminas terciarias protonadas y cationes de amonio cuaternario, incluidos en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los ácidos farmacéuticamente aceptables ilustrativos incluyen, sin limitación, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido málico, ácido cítrico, ácido isocítrico, ácido succínico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido pirúvico, ácido oxalacético, ácido fumárico, ácido propiónico, ácido aspártico, ácido glutámico y ácido benzoico.

Las formas isoméricas y tautoméricas de ácidos grasos activados de la invención así como las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos también quedan abarcadas por la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas se preparan a partir de los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, toluenosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, algénico, .beta.-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas relacionadas con los ácidos grasos activados de la invención incluyen sales de iones metálicos y sales de iones orgánicos. Las sales de iones metálicos ilustrativos incluyen sales adecuadas de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa) y otros iones metálicos fisiológicamente aceptables. Dichas sales se pueden preparar a partir de los iones de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales orgánicas preferidas se pueden preparar a partir de aminas terciarias y sales de amonio cuaternario, incluidos en parte, trimetilamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los experta en la materia pueden preparar todas las sales anteriores por medios convencionales a partir del correspondiente compuesto de la presente invención.

Los ácidos grasos activados que se describen en varias realizaciones de la invención anterior, se pueden administrar a los individuos para tratar, mejorar y/o prevenir numerosas dolencias inflamatorias y metabólica tanto agudas como crónicas. En realizaciones particulares, los ácidos grasos activados se pueden usar para tratar dolencias agudas, incluida inflamación general, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades autoinflamatorias, estenosis arterial, rechazo de trasplante de órgano y quemaduras, y dolencias crónicas tales como, lesión pulmonar crónica y dificultad respiratoria, diabetes, hipertensión, obesidad, artritis, trastornos neurodegenerativos y varios trastornos cutáneos. Sin embargo, en otras realizaciones, los ácidos grasos activados se pueden usar para tratar cualquier dolencia que tenga síntomas incluida la inflamación crónica o la inflamación aguda, tales como, por ejemplo, artritis, lupus, enfermedad de Lyme, gota, septicemia, hipertermia, úlceras, enterocolitis, osteoporosis, infecciones víricas o bacterianas, citomegalovirus, enfermedad periodontal, glomerulonefritis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar, inflamación pulmonar, fibrosis del pulmón, asma, síndrome de dificultad respiratoria adquirida, enfermedad pulmonar inducida por el tabaquismo, formación de granulomas, fibrosis del hígado, enfermedad de injerto contra hospedador, inflamación postquirúrgica, restenosis coronaria y de los vasos periféricos después de angioplastia, colocación de endoprótesis vascular o injerto de derivación, injerto de derivación de la arteria coronaria (CABG), leucemia aguda y crónica, leucemia de linfocitos B, enfermedades neoplásicas, arteriosclerosis, aterosclerosis, inflamación del miocardio, psoriasis, inmunodeficiencia, coagulación intravascular diseminada, esclerosis sistémica, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad del Alzheimer, encefalomielitis, edema, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome hiper IgE, metástasis o crecimiento del cáncer, terapia inmunitaria adoptiva, síndrome por reperfusión, quemaduras por radiación, y alopecia.

Cuando se administran, los ácidos grasos activados pueden interactuar con numerosos receptores celulares y/o proteínas que median en la inflamación, bien inhibiendo o estimulando su actividad, inhibiendo o reduciendo de esta forma la inflamación. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los ácidos grasos activados pueden modular actividades de señalización importantes que incluyen, por ejemplo, neurotransmisión, transmisión génica, función vascular y respuestas inflamatorias, y las propiedades químicas de los ácidos grasos activados que pueden facilitar estas actividades incluyen la fuerte y reversible naturaleza electrófila del carbono β adyacente al grupo vinilo supresor de electrones, una capacidad para experimentar reacciones ácido-base de tipo Nef para liberar NO, una capacidad de repartirse en ambos compartimentos hidrófobo e hidrófilo, y una fuerte afinidad por los receptores acoplados a la proteína G y a los receptores nucleares.

Por ejemplo, en una realización, los ácidos grasos activados se pueden administrar para mediar la señalización celular mediante múltiples receptores acoplados a la proteína G y a los receptores nucleares, tales como los receptores activados por el proliferador del peroxisoma (PPAR) incluidos PPARα, PPARγ, y PPARδ. PPAR es un receptor nuclear que se expresa en la totalidad de un organismo, incluido en monocitos/macrófagos, neutrófilos, células endoteliales, adipocitos, células epiteliales, hepatocitos, células mesangiales, células del músculo liso vascular, células neuronales, y cuando "activado" induce la transcripción de numerosos genes diana. Se ha demostrado que la activación de PPAR tiene varios papeles en la regulación de la homeostasia de los tejidos, incluidos, por ejemplo, aumenta de la sensibilidad a la insulina, suprime de los procesos inflamatorios crónicos, reduce los niveles en circulación de ácidos grasos libres, corrige la disfunción endotelial, reduce la formación de picos ácidos, retrasa la formación de placas, limita el engrosamiento de las paredes de los vasos sanguíneos, y mejora la estabilización y la regresión de la placa. Los ácidos grasos activados realizados en el presente documento pueden realizar cada una de dichas funciones asociadas con la activación de PPAR.

Además, los ácidos grasos activados pueden realizar dichas funciones sin alterar significativamente los procesos celulares normales. Por ejemplo, en una realización, un ácido graso activado se puede administrar para tratar la hipertensión disminuyendo la tensión arterial hasta los niveles normales sin reducir la tensión arterial del individuo por debajo de los niveles normales, incluso si el ácido graso activado se administrada en exceso. Por lo tanto, sin desear quedar ligado a teoría alguna, los ácidos grasos activados de la invención pueden proporcionar tratamiento a un individuo sin los efectos negativos asociados con una administración en exceso o un tratamiento en exceso usando medicaciones tradicionales.

La activación de PPAR ha demostrado estar inducida bien directamente o en parte por una reacción de bloqueo en la que un tiol crítico en una cisteína fuertemente conservada (Cys 285 del PPARγ humano) que está situada en un dominio de unión a ligando de PPAR. Se ha mostrado que la activación parcial de PPAR se produce cuando concentraciones relativamente elevadas de compuestos conocidos que reaccionan con tiol, tal como 15-deoxi-$\Delta^{12,14}$-prostaglandina J_2 (15-d PGJ_2), se administran. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, los ácidos grasos activados se pueden unir a PPAR covalentemente en el tiol reactivo del dominio de unión a ligando de PPAR. Además, los ácidos grasos activados pueden inducir un cambio conformacional en PPAR. Más específicamente, la unión del ácido graso activado puede dar como resultado que el extremo C del dominio de unión a ligando (α-hélice 12) adopte una conformación activa que puede fomentar un patrón beneficioso de liberación de correpresores y el reclutamiento de coactivadores. Por lo tanto, los ácidos grasos activados pueden mejorar la activación de PPAR y la transcripción de los genes regulados por PPAR más allá de los compuestos activantes de PPAR conocidos.

Además de la activación de PPAR, la administración de ácidos grasos activados puede ser útil para activar otros numerosos factores importantes para la señalización celular. Por ejemplo, en una realización, los ácidos grasos activados se pueden administrar para inducir la expresión génica y la activación tisular de la hemeoxigenasa-1 (HO-1) para la que se ha demostrado que media las respuestas adaptativas y protectoras durante la inflamación, y la activación de una respuesta inflamatoria adaptativa o protectora mediada por HO puede ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como aterosclerosis, insuficiencia renal aguda, restenosis vascular, rechazo al trasplante, y septicemia. En otra realización, los ácidos grasos activados pueden inducir una modificación posterior a la traducción reversible de las proteínas, tales como, por ejemplo, glutatión (GSH) y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) mediante la unión covalente a las cisteínas catalíticas de dichas proteínas. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, la modificación covalente de estas proteínas mediante los ácidos grasos activados puede aumentar la hidrofobia de dichas proteínas, induciendo la traslocación a las membranas, lo que sugiere un papel en la regulación redox de la función enzimática, señalización celular y tráfico de proteínas. En otra realización más, los ácidos grasos activados se pueden administrar para reprimir la expresión génica dependiente de NF-κB y la expresión inducida por el factor de necrosis tumoral α de las moléculas de adhesión celular en monocitos y macrófagos que da como resultado l inhibición del enrollamiento y la adhesión durante la inflamación. Por lo tanto, los ácidos grasos activados pueden ser útiles para tratar la inflamación general resultado de cirugía, lesión o infección. En una realización adicional, los ácidos grasos activados se pueden administrar para limitar la lesión inflamatoria en el tejido e inhibir la proliferación de células del músculo liso vascular aumentando los niveles celulares del factor relacionado con el factor nuclear eritroideo 2 (Nrf-2) que puede ser útil en el tratamiento de numerosas enfermedades vasculares. En algunas realizaciones, los ácidos grasos activados se pueden administrar para modificar la actividad de los canales de potencial receptor transitorio (TRP) tales como TRPA1 y TRPV1 y pueden ser capaces de modificar la señalización del dolor y la inflamación. En otras realizaciones, los ácidos grasos activados se pueden usar para inducir proteínas del factor de choque térmico (HSF) e inhibir las proteína tirosina fosfatasas (PTP), y en otras realizaciones adicionales, los ácidos grasos activados se pueden administrar para

activar las proteína quinasas activadas por mitógeno (quinasas MAP).

En otra realización adicional, los ácidos grasos activados pueden ser útiles para el preacondicionamiento isquémico. Por ejemplo, los ácidos grasos nitrados producidos por las mitocondrias en células en condiciones isquémicas producen numerosos cambios fisiológicos dentro de la célula que aumenta la supervivencia celular en condiciones isquémicas. Al proporcionar ácidos grasos activados a una persona, se puede conseguir un preacondicionamiento isquémico similar para mejorar la supervivencia de, por ejemplo, el tejido cardiaco en condiciones isquémica o de los órganos que se van a preservar para optimizar la viabilidad y el funcionamiento después del trasplante.

Los ácidos grasos activados de la invención se pueden administrar en cualquier forma convencional por cualquier vía mientras están activos. La administración puede ser sistémica o local. Por ejemplo, la administración puede ser por las vías parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, oral, bucal, u ocular, o por vía intravaginal, mediante inhalación, mediante inyecciones de depósito, o mediante implantes. En determinadas realizaciones, la administración puede ser parenteral o intravenosa, todo en presencia o ausencia de aditivos estabilizantes que favorecen la recaptación sistémica extendida, la semivida en el tejido, y la administración intracelular. Por lo tanto, los modos de administración de los compuestos de la presente invención (tanto individualmente como junto con otras sustancias farmacéuticas) pueden ser inyectables (incluidas formas de acción a corto plazo, depósito, implante y gránulos inyectados por vía subcutánea o intramuscular). En algunas realizaciones, una formulación inyectable que incluye un ácido graso activado se puede depositar en un sitio de lesión o inflamación, tales como, por ejemplo, el sitio de una incisión quirúrgica o un sitio de inflamación debido a una artroscopia, angioplastia, colocación de prótesis endovascular, cirugía de derivación, y así sucesivamente.

En algunas otras realizaciones, los compuestos de la invención se pueden aplicar localmente como una pomada o loción aplicada directamente a un área de inflamación. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una loción o pomada que incluye ácidos grasos activados de la invención se puede preparar y aplicarse a una quemadura, quemadura por radiación, sitio de trastorno cutáneo, edema, o articulación artrósica.

Diversas realizaciones, de la invención también están dirigidas a un procedimiento para administrar ácidos grasos activados. Los modos de administración específicos pueden variar y pueden depender de la indicación. La selección de la vía de administración específica, y del régimen terapéutico, se pueden ajustar o escalar por el médico de acuerdo con procedimientos conocidos en medicina para obtener la respuesta clínica óptima. La cantidad de compuesto a administrar es una cantidad que sea terapéuticamente eficaz. La dosificación a administrar dependerá de las características del sujeto en tratamiento, *por ejemplo,* el animal concreto tratado, edad, peso, salud, tipos de tratamiento concurrente, de existir, y la frecuencia de los tratamiento, y el experto en la técnica puede determinarlo con facilidad (por ejemplo, el médico a cargo del paciente). Los expertos en la materia apreciará que las dosis se pueden determinar con la guía, por ejemplo, de Goodman & Goldman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Novena Edición (1996), Apéndice II, pp. 1707-1711 o de Goodman & Goldman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Décima Edición (2001), Apéndice II, pp. 475-493. Con respecto a los inhibidores convencionales de la enzima de prenilación, se puede obtener una guía a partir de las cantidades de dosificación reconocidas en la materia que se describen, por ejemplo, en J. E. Karp, y col., Blood, 97(11):3361-3369 (2001) y A. A. Adjei, y col., Cancer Research, 60:1871-1877 (2000).

En varias realizaciones, una cantidad eficaz de un ácido graso activado administrado durante cada ciclo de administración puede estar comprendido de aproximadamente 10 mg/m^2/día a aproximadamente 1000 mg/m^2/día. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz puede ser de aproximadamente 20 mg/m^2/día a aproximadamente 700 mg/m^2/día, y en otras, una cantidad eficaz puede ser de aproximadamente 30 mg/m^2/día a aproximadamente 600 mg/m^2/día. En realizaciones particulares, una cantidad eficaz puede ser de aproximadamente 50 mg/m^2/día, de aproximadamente 400 mg/m^2/día, de aproximadamente 500 mg/m^2/día, o de aproximadamente 600 mg/m^2/día. En algunas otras realizaciones, una cantidad eficaz de un ácido graso activado puede variar a medida que el tratamiento evoluciona. Por ejemplo, un régimen de dosificación se puede aumentar o disminuir a medida que el tratamiento evoluciona a través de ciclos de administración, o la dosis diaria puede aumentar o disminuir durante la administración. En realizaciones adicionales, se pueden administrar más de 1000 mg/m^2/día ya que incluso dosis altas del ácido graso activado son generalmente tolerables por el paciente y pueden no producir efectos fisiológicos no deseados.

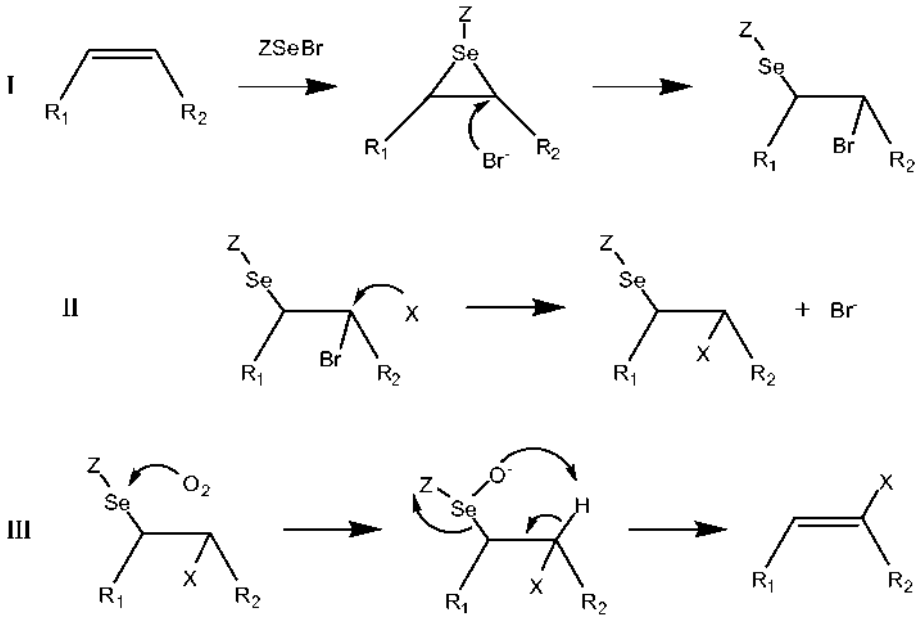
En algunas realizaciones, el régimen de dosificación que se ha descrito anteriormente se puede combinar con una forma secundaria de tratamiento o con un agente secundario.

Los ácidos grasos activados de diversas realizaciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica. Por ejemplo, en una realización, un ácido graso activado se puede preparar a partir de:

i) poner en contacto un ácido graso insaturados con una sal mercúrica y un compuesto de selenio;
ii) poner en contacto el intermedio resultante de la etapa a) con un reactivo o reactante que pueda introducir un grupo supresor de electrones; y
iii) hacer reaccionar el intermedio resultante de la etapa b) con un agente oxidante.

Sin desear quedar ligado a teoría alguna, un compuesto de selenio, tales como, por ejemplo, PhSeBr, PhSeCl,

$PhSeO_2CCF_3$, $PhSeO_2H$, PhSeCN puede reaccionar con uno o más dobles enlaces carbono-carbono del ácido graso insaturado para formar un anillo intermedio de tres miembros sobre el ácido graso en una reacción que puede facilitarse mediante la sal mercúrica tal como, por ejemplo, $HgCl_2$, $Hg(NO_3)_2$, $Hg(OAc)_2$ como se representa gráficamente en la etapa I de la reacción siguiente:



La fuente del grupo supresor de electrones puede ser cualquier compuesto conocido en la técnica que sea capaz de generar un grupo supresor de electrones que se pueda incorporar al ácido graso activado, tales como, por ejemplo, $NaNO_2$, $AgNO_2$, HSO_2OH. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, el grupo supresor de electrones (X en el esquema de reacción anterior) puede quedar unido a la cadena de hidrocarburo mediante desplazamiento, por ejemplo, del bromo que quedó asociado al compuesto de selenio como se representan gráficamente en la etapa II del esquema de reacción anteriormente proporcionado. Se indica que los grupos supresores de electrones también pueden reaccionar directamente con el anillo de tres miembros de ion episelenonio mostrado etapa I en la posición donde el bromo se muestra como atacante. Finalmente, como se representa gráficamente en la etapa III del esquema de reacción anteriormente proporcionado, el agente oxidante forma un grupo funcional de selenio-oxo reactivo, que experimente reordenamiento molecular y eliminación del ZSeOH que conduce a la formación del vinilo supresor de electrones (como se representa gráficamente como un nitrovinilo) en la cadena de hidrocarburo. Z en el esquema de reacción anterior puede tener cualquier número de grupos. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, Z puede ser un grupo fenilo.

En otras realizaciones, un ácido graso activado se puede preparar usando una condensación de aldol modificada tal como la reacción de Henry. Una revisión de la reacción de Henry y de los procedimientos relacionados con el procedimiento de Henry puede encontrarse, por ejemplo, en Frederick A. Luzzio, F. A. "The Henry reaction: recent examples" Tetrahedron 2001, 57, 915-945. También se pueden utilizar variaciones conocidas de la reacción de Henri que pueden ser útiles para preparar ácidos grasos activados y todos dichos procedimientos se realizan en el presente documento. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las variaciones de la reacción de Henry incluida la variación de tipo Wittig de la reacción de Henry, la variación Horner-Wadsworth-Emmons de la reacción de Henry, y la olefinación de Peterson como variación de la reacción de Henry. En dichos procedimientos, se forman dobles enlaces usando la ayuda de grupos temporalmente incluidos en los reactivos, pero que no quedan incluidos en el producto. Por ejemplo, la reacción de Wittig utiliza iluros de fósforo como auxiliar en las reacciones de condensación carbonilos y en la reacción de deshidratación para formar alquenos. La reacción Horner-Wadsworth-Emmons utiliza ésteres de fosfonato, y la olefinación de Peterson utiliza reactivos de silicio en las etapas de condensación y deshidratación. Una revisión de las principales reacciones de formación de alquenos por nombre mediante la reacción de un reactivo funcionalizado con un compuesto de carbonilo incluida la reacción de Wittig, Horner-Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons se pueden encontrar, por ejemplo, en las reacciones de Peterson, Johnson, y Julia. Blakemore, P. R. "The modified Julia olefination: alquene synthesis via the condensation of metallated heteroarilalquilosulfonas con carbonil compounds J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 2563-2585.

La reacción del "nitro-aldol" de Henry es la condensación de un nitroalcano con un compuesto que contiene un carbonilo de aldehído o cetona para formar un producto nitro-aldol con el grupo beta-hidroxinitroalquilo de nueva formación. La deshidratación (pérdida de agua) de los productos de nitro-aldol conduce a la formación de nitroalquenos. Existen muchos procedimientos para realizar la reacción de condensación nitroalcano-carbonilo para fabricar nitro-aldoles y hay muchos procedimientos para que la reacción de deshidratación forme nitroalquenos. Se

pueden encontrar ejemplos de dichos procedimientos en, por ejemplo, Woodcock, S. R.; Marwitz, A. J. V. Bruno, P.; Branchaud, B. P. "Synthesis of Nitrolipids. All Four Possible Diastereomers of Nitrooleic Acids: (E)- and (Z)-, 9- and 10-Nitro-octadec-9-enoic Acids" Organic Letters, 2006, 8, 3931-3934 que proporciona un regioisómero y habitualmente uno de dos posibles alquenos cis/trans o diastereómeros Z/E, con alta pureza y habitualmente con elevado rendimiento químico.

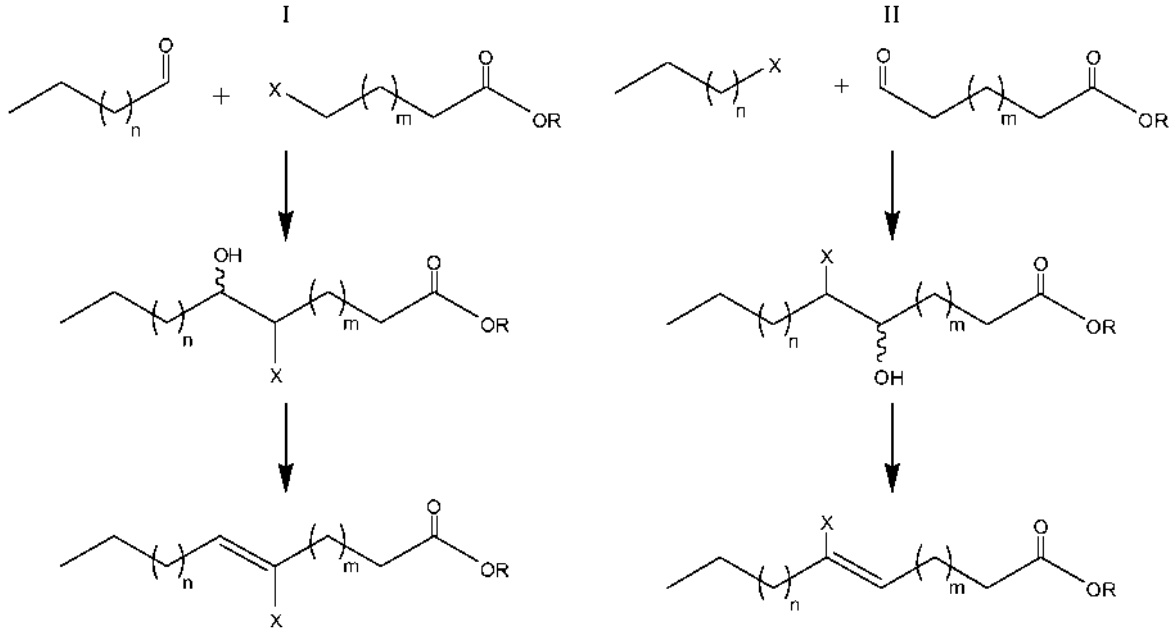
Son también posibles reacciones de Henry enantioselectivas, y pueden requerir el uso de uno o más catalizadores para la reacción, y las realizaciones de la invención, incluyen el uso de dichos procedimientos para preparar isómeros estereoespecíficos de nitroalquenos. Por ejemplo, Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia,P.P.; y Barua, N. C. "Catalytic Asymmetric Henry Reaction" Tetrahedron: Asymmetry 2006, 17, 3315-3326 que se ha incorporado al presente documento por referencia en su totalidad, describe procedimientos para preparar isómeros estereoespecíficos de nitoralquenos.

En otras realizaciones más, los alquenos (olefinas) se pueden preparar mediante reacción de acoplamiento cruzado mediadas por metales (que reúnen dos moléculas para fabricar una molécula nueva) por condensación sobre un compuesto de carbonilo. Dichos procedimientos no se han aplicado a la formación de nitroalquenos ni a la formación de otros alquenos con sustituyentes supresores de electrones, pero dichos procedimientos se podrían adaptar a la síntesis de alquenos con sustituyentes supresores de electrones. Por ejemplo, las reacciones de acoplamiento cruzado con nombre tales como los acoplamientos de Heck, Suzuki y Stille, junto con otros, se pueden usar para preparar ácidos grasos activados. Dichos procedimientos son bien conocidos en la técnica. Se puede encontrar una revisión de dichas reacciones en, por ejemplo, Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions de Meijere, Armin / Diederich, Francois (eds.) Wiley-VCH, Weinheim 2004. XXII, ISBN-10: 3-527-30518-1 e ISBN-13: 978-3-527-30518-6.

Los ejemplos de varias realizaciones de procedimientos para preparar ácidos grasos activados pueden incluir al menos la siguiente etapas:

i) combinar un primer componente que incluye al menos un hidrocarburo alifático que tiene un grupo supresor de electrones en un extremo con un segundo componente que incluye una cadena de hidrocarburo alifático que tiene un aldehído en un extremo en presencia de una base para formar un primer intermedio; y
ii) generar un alqueno a partir del primer intermedio.

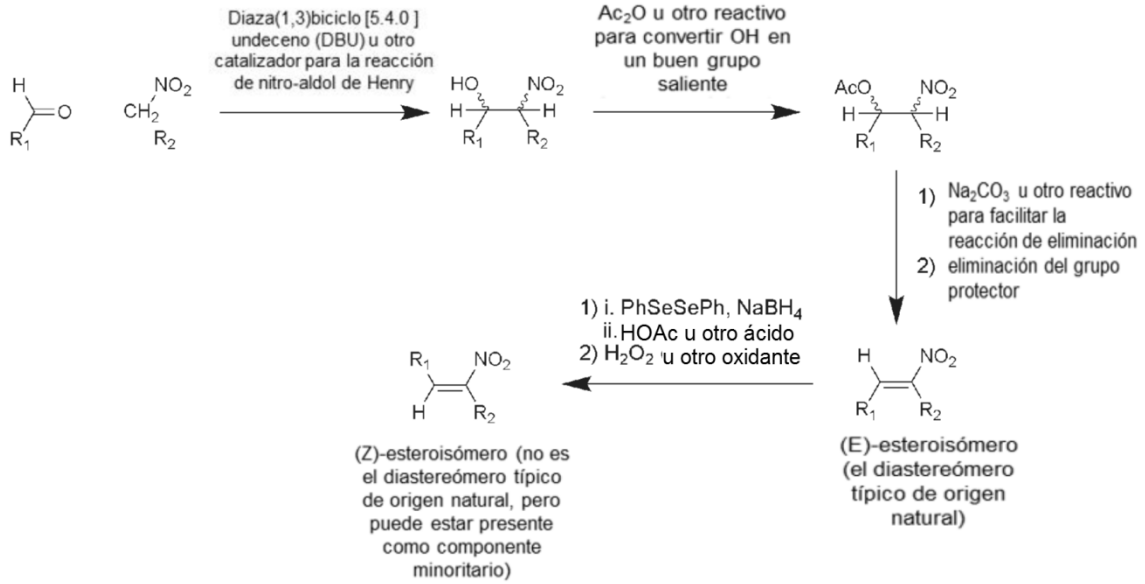
Las reacciones ilustrativas se presentan en los Esquemas I y II siguientes:



En los Esquemas de reacción I y II, la variable X representa un grupo supresor de electrones y puede ser cualquier grupo supresor de electrones analizado anteriormente en el presente documento o conocido en la materia. Las variables n y m representan un número de átomos de carbono en la cadena de hidrocarburo alifático, y n y m pueden ser cualquier número. Por ejemplo, las cadenas de hidrocarburos alifáticos de cualquiera de los compuestos de partida pueden tener de 2-20 átomos de carbono de longitud. Además, la posición del doble enlace y la reordenación del grupo supresor de electrones con respecto al doble enlace se puede determinar específicamente, y los ácidos grasos activados concretos se pueden crear con alto rendimiento. Por ejemplo, un ácido oleico se puede producir según la reacción del esquema I combinando un primer sustrato donde m es 10 y un segundo sustrato donde n es 2.

Cualquier ácido graso se puede producir usando el procedimiento presentado anteriormente, y se pueden sintetizar

análogos tanto naturales como no naturales. Por ejemplo, la síntesis de ácidos grados nitrados ilustrativos se puede producir como se ilustra en el procedimiento sintético general mostrado en III, a continuación.



En dichas realizaciones, R_1 y R_2 pueden incluir cualquier número de átomos de carbono. Por ejemplo en una realización, Un ácido graso que tiene un número impar de átomos de carbono (19 carbonos en total, en este caso) se puede preparar a partir de componentes donde R_2 es CH_2CH_3 y R_1 es $(CH_2)_{14}CO_2R_3$, donde R_3 es un grupo protector del grupo funcional ácido carboxílico que se encuentra en los ácidos grasos. El procedimiento ilustrado en el esquema III se puede aplicar a la síntesis de prácticamente cualquier lípido nitrado que tenga cualquier número impar de átomos de carbono mediante la incorporación de diferentes grupos R_1 y R_2. Por ejemplo, cada uno de R_1 y R_2 puede ser una cadena de carbono alifático o una cadena de carbono alifático sustituido que tenga de 1 a 20 átomos de carbono, aunque también es posible cualquier número de átomos de carbono superior. Además, los grupos R_1 y/o R_2 individuales pueden incluir cualquier número de dobles enlaces carbono-carbono, que pueden incluir grupos supresores de electrones asociados unidos a un átomo de carbono alfa, beta, o gamma del doble enlace carbono-carbono. De forma similar, los grupos R_1 y R_2 individuales pueden incluir cadenas ramificadas. En dichas realizaciones, los dobles enlaces carbono-carbono adicionales asociados con R_1 y/o R_2 pueden estar conjugados, no conjugados, o parcialmente conjugados con otro o quedarán conjugados con un doble enlace carbono-carbono creado como resultado de la reacción. Como se ha indicado anteriormente, la reacción representada gráficamente en el esquema III puede realizarse secuencialmente para crear un ácido graso activado que tenga más de un doble enlace carbono-carbono con grupos supresores de electrones asociados. En dichas realizaciones, los grupos R_1 y R_2 individuales de cada reacción de la secuencia pueden tener de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, aunque también es posible cualquier número de átomos de carbono superior.

En algunas realizaciones, los grupos R_1 y R_2 individuales pueden contener grupos funcionales adicionales diferentes a los dobles enlaces, que pueden estar asociados o no con un doble enlace carbono-carbono que bien exista antes de realizar la reacción o después de la reacción ilustrada en el Esquema III. Por ejemplo, los grupos R_1 y R_2 individuales pueden incluir grupos funcionales tales como alquinos, como parte de la cadena, con el alquino en la cadena, alcoholes, aldehído carbonilos, cetona carbonilos, derivados de carbonil aldehídos y cetonas, tales como, oximas, hidrazonas y cualquier otro derivado de carbonilo conocido en la técnica, aminas, aminas con otros grupos conocidos en la materia unidos a la amina, tioles, tioles con otros grupos conocidos en la materia unidos a los tioles, cualquier otro grupo funcional conocido en la técnica, tanto como el grupo funcional simple o bien el grupo funcional con otra cadena o grupo unido al mismo. Dichos grupos funcionales pueden estar unidos a un átomo de carbono de la cadena lineal o ramificada. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, la adición de grupos funcionales adicionales puede alterar el direccionamiento y la biodisponibilidad de los ácidos grasos activados de las realizaciones, de forma que se pueden alcanzar células específicas o dianas dentro de las células.

En algunas otras realizaciones, las moléculas pueden contener más de una cadena de carbono, con dos o más cadenas de carbono unidas entre sí por un grupo no de carbono y, en algunas realizaciones, cada una de las cadenas de carbono puede ser ramificada o lineal. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, los grupos funcionales no de carbono que pueden unir dos o más cadenas de carbono entre sí incluyen las que se encuentran en los grupos funcionales muy habituales relacionados a continuación:

Éteres R_1-O-R_2,

Aminas R_1-NR_3-R_2,
Ésteres R_1-C(=O)-O-R_2,
Amidas R_1-C(=O)-NR_3-R_2
Tioésteres R_1-C(=S)-O-R_2 o R_1-C(=O)-S-R_2
Tioamidas R_1-C(=S)-NR_3-R_2

Además de los elementos multivalentes no de carbono comunes encontrados en los compuestos orgánicos y anteriormente mostrados (oxígeno, nitrógeno y azufre), otros grupos funcionales conocidos en la materia, y basados en cualquier otro elemento multivalente no de carbono se pueden usar en las realizaciones de la invención. En varias realizaciones, cualquiera de las cadenas no de carbono anteriormente descritas podrían incorporarse a los ácidos grasos activados usando el enfoque sintético general mostrado en III, anteriormente, en el que las cadenas no de carbono son R_1, R_2 o ambas.

Las formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención y un transportador adecuado pueden estar en varias formas incluidas las de sólidos, soluciones, polvos, emulsiones fluidas, suspensiones fluidas, semisólidos, y polvo secos, que incluyen una cantidad eficaz de un ácido graso activado de la invención. Es también conocido en la técnica que los principios activos pueden estar contenidos en dichas formulaciones con diluyentes, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, vehículos hidrófobos, vehículos solubles en agua, emulsionantes, tampones, humectantes, hidratantes, solubilizantes, antioxidantes y conservantes farmacéuticamente aceptables. Los medios y procedimientos de administración son conocidos en la técnica y un técnico puede consultar varias referencias farmacológicas para encontrar una guía. Por ejemplo, Modern Pharmaceutics, Banker & Rhodes, Marcel Dekker, Inc. (1979); y Goodman & Gilman's, The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, 6ª Edición, MacMillan Publishing Co., Nueva York (1980).

Los compuestos se pueden formular para administración parenteral o intravenosa mediante inyección, *por ejemplo,* mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar como forma de dosificación unitaria, *por ejemplo,* en ampollas o envases multidosis, con adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes adecuados que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede usarse cualquier aceite suave no volátil incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los aceites grasos diluyentes tales como ácido oleico son de utilidad en la preparación de sustancias inyectables. Los diluyentes de ácido graso que pueden ser útiles en realizaciones de la invención incluyen, por ejemplo, uno o más de ácido esteárico, estearato metálico, estearil fumarato de sodio, ácido graso, alcohol graso, éster de ácido graso, behenato de glicerilo, aceite mineral, aceite vegetal, parafina, leucina, sílice, ácido silícico, talco, éster de ácido graso de propilenglicol, aceite de ricino hidrogenado, polietilenglicol, polipropilenglicol, polialquilenglicol, éster de ácido graso de glicerol polioxietilenado, éter de alcohol graso polioxietilenado, esterol polietoxilado, aceite de ricino polietoxilado, y aceite vegetal polietoxilado. En algunas realizaciones, el diluyente de ácido graso puede ser una mezcla de ácidos grasos. En algunas realizaciones, el ácido graso puede ser un éster de ácido graso, un éster de azúcar de un ácido graso, un glicérido de ácido graso, o un éster de ácido graso etoxilado, y en otras realizaciones, el diluyente de ácido graso puede ser un alcohol graso tal como, por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol laurílico, alcohol palmitílico, ácido de palmitolilo, alcohol cetílico, alcohol caprílico, alcohol de caprililo, alcohol oleílico, alcohol linolenílico, alcohol araquidónico, alcohol behenílico, alcohol isobehenílico, alcohol selaquílico, alcohol quimílico, y alcohol de linoleílo, y mezclas de los mismos.

Otras realizaciones de la invención incluyen ácido graso activado preparado como se ha descrito anteriormente que se formula como una forma de dosificación sólida para la administración oral que incluye cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En dichas realizaciones, el principio activo se puede premezclar con uno o más diluyentes inertes tales como sacarosa, lactosa, o almidón. Dichas formas de dosificación pueden comprender también, como en la práctica normal, sustancias adicionales diferentes a los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también comprenden agentes tamponantes y se pueden preparar con revestimientos entéricos, adicionalmente.

La preparación de un ácido graso activado en una forma de dosificación sólida puede variar. Por ejemplo, en una realización, una formulación del ácido graso activado en forma líquida o de gelatina se puede preparar combinando el ácido graso activado con uno o más diluyentes de ácido graso, tales como los que se han descrito anteriormente, y añadir un agente espesante a la mezcla líquida para formar una gelatina. La gelatina se puede encapsular después en la forma de dosificación unitaria para formar una cápsula. En otra realización ilustrativa, una preparación oleosa de un ácido graso activado preparado como se ha descrito anteriormente se puede liofilizar para formar un sólido

que se puede mezclar con uno o más excipientes, transportadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables para formar un comprimido, y en otra realización adicional, el ácido graso activado de una preparación oleosa se puede cristalizar para formar un sólido que se puede combinar con un excipiente, transportador o diluyente farmacéuticamente aceptable para formar un comprimido.

Realizaciones adicionales que pueden ser útiles para la administración oral de ácidos grasos activados incluyen formas de dosificación líquidas. En dichas realizaciones, una dosis líquida puede incluir una emulsión, solución, suspensión, jarabe, y elixir farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tal como agua. Dichas composiciones también comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

En otras realizaciones adicionales, los ácidos grasos activados de la invención se pueden formular como preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante un implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Las inyecciones de depósito se pueden administrar de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 meses o intervalos más prolongados. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos (por ejemplo, en forma de emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados muy poco solubles, por ejemplo, en forma de una sal muy poco soluble.

Otros diluyentes adecuados para formulaciones inyectables incluyen los descritos a continuación:

Aceite vegetal: Como se usa en el presente documento, el término "aceite vegetal" se refiere a un compuesto, o mezcla de compuestos, formado a partir de la etoxilación de aceite vegetal, en el que al menos una cadena de polietilenglicol está unida covalentemente al aceite vegetal. En algunas realizaciones, los ácidos grasos tienen de aproximadamente doce átomos de carbono a aproximadamente dieciocho átomos de carbono. En algunas realizaciones, la cantidad de etoxilación puede variar de aproximadamente 2 a aproximadamente 200, de aproximadamente 5 a 100, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80, de aproximadamente 20 a aproximadamente 60, o de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 de unidades de repetición de etilenglicol. El aceite vegetal puede estar hidrogenado o no hidrogenado. Los aceites vegetales adecuados incluyen aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de soja, benzoato de bencilo, aceite de sésamo, aceite de semillas de algodón, y aceite de palma. Otros aceites vegetales adecuados incluyen aceites sintéticos comercialmente disponibles tales como Miglyol™ 810 y 812 (disponibles de Dynamit Nobel Chemicals, Sweden) Neobee™ M5 (disponible de Drew Chemical Corp.), Alofine™ (disponible de Jarchem Industries), la serie Lubritab™ (disponible de JRS Pharma), la Sterotex™ (disponible de Abitec Corp.), Softisan™ 154 (disponible de Sasol), Croduret™ (disponible de Croda), Fancol™ (disponible de the Fanning Corp.), Cutina™ HR (disponible de Cognis), Simulsol™ (disponible de CJ Petrow), EmCon™ CO (disponible de Amisol Co.), Lipvol™ CO, SES, y HS-K (disponible de Lipo), y Sterotex™ HM (disponible de Abitec Corp.). Otros aceites vegetales adecuados, incluidos los aceites de sésamo, ricino, maíz, y semillas de algodón, incluidos los relacionados en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (2006), 5ª ed. Los aceites vegetales polioxietilados adecuados, incluyen las series Cremaphor™ EL o RH (disponibles de BASF), Emulphor™ EL-719 (disponible de Stepan products), y Emulphor™ EL-620P (disponible de GAF).

Aceites minerales: Como se usa en el presente documento, el término "aceite mineral" se refiere a aceite mineral tanto no refinado como refinado (ligero). Los aceites minerales adecuados incluyen las calidades Avatech™ (disponible de Avatar Corp.), calidades Drakeol™ (disponible de Penreco), calidades Sirius™ (disponible de Shell), y las calidades Citation™ (disponible de Avater Corp.).

Aceites de ricino: Como se usa en el presente documento, el término "aceite de ricino", se refiere a un compuesto formado a partir de la etoxilación de aceite de ricino, en el que al menos una cadena de polietilenglicol está unida covalentemente al aceite de ricino. El aceite de ricino puede estar hidrogenado o no hidrogenado. Los sinónimos de aceite de ricino polietoxilado incluyen aceite de ricino polioxilado, aceite de ricino hidrogenado polioxilado, mcrogolgliceroli ricinoleas, macrogolgliceroli hidroxistearas, aceite de ricino polioxilado 35, y aceite de ricino hidrogenado polioxilado 40. Los aceites de ricino polietoxilados adecuados incluyen la serie Nikkol™ HCO (disponible de Nikko Chemicals Co. Ltd.), tal como Nikkol HCO-30, HC-40, HC-50, y HC-60 (aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-30, aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-40, aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-50, y aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-60, Emulphor™ EL-719 (aceite de ricino etoxilado con 40 moles, disponible de Stepan Products), la serie Cremophore™ (disponible de BASF), que incluye Cremophore RH40, RH60, y EL35 (aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-40, aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-60 y aceite de ricino hidrogenado polietilenglicol-35, respectivamente), y las series Emulgin® RO y HRE (disponibles de Cognis PharmaLine). Otros derivados de aceite de ricino polioxietilenado adecuados incluyen los relacionados en R. C. Rowe and P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (2006), 5ª ed.

Esterol: Como se usa en el presente documento, el término "esterol" se refiere a un compuesto, o mezcla de compuestos, derivados de la etoxilación de una molécula de esterol. Los esteroles polietoxilados adecuados incluyen el éster de colesterol PEG-24, Solulan™ C-24 (disponible de Amerchol); PEG-30 colestanol, Nikkol™ DHC (disponible de Nikko); Fitosterol, serie GENEROL™ (disponible de Henkel); fitosterol PEG-25, Nikkol™ BPSH-25 (disponible de Nikko); esterol de soja PEG-5, Nikkol™ BPS-5 (disponible de Nikko); esterol de soja PEG-10, Nikkol™ BPS-10 (disponible de Nikko); esterol de soja PEG-20, Nikkol™ BPS-20 (disponible de Nikko);

y esterol de soja PEG-30, Nikkol™ BPS-30 (disponible de Nikko). Como se usa en el presente documento, el término "PEG" se refiere a polietilenglicol.

Polietilenglicol: Como se usa en el presente documento, el término "polietilenglicol" o "PEG" se refiere un polímero que contiene unidades monoméricas de etilenglicol de fórmula $-O-CH_2-CH_2-$. Los polietilenglicoles adecuados pueden tener un grupo hidroxilo libre a cada extremo de la molécula de polímero, o pueden tener uno o más grupos hidroxilo eterificados con un alquilo inferior, por ejemplo, un grupo metilo. Son también adecuados los derivados de polietilenglicoles que tienen grupos carboxilo esterificables. Los polietilenglicoles útiles en la presente invención pueden ser polímeros de cualquier longitud de cadena o peso molecular, y pueden incluir ramificaciones. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 9000. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 5000. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 200 a aproximadamente 900. En algunas realizaciones, el peso molecular promedio del polietilenglicol es de aproximadamente 400. Los polietilenglicoles adecuados incluyen polietilenglicol-200, polietilenglicol-300, polietilenglicol-400, polietilenglicol-600, y polietilenglicol-900. El número que sigue al guión en el nombre se refiere al peso molecular promedio en peso del polímero. En algunas realizaciones, el polietilenglicol es polietilenglicol-400. Los polietilenglicoles adecuados incluyen las series Carbowax™ y Carbowax™ Sentry (disponibles de Dow), la serie Lipoxol™ (disponible de Brenntag), la serie Lutrol™ (disponible de BASF), y la serie Pluriol™ (disponible de BASF).

Éster de ácido graso de propilenglicol: Como se usa en el presente documento, el término "éster de ácido graso de propilenglicol" se refiere a un monoéter o diéster, o mezclas de los mismos, formado entre propilenglicol o polipropilenglicol y un ácido graso. Los ácidos grasos que son útiles para derivar éteres de alcohol graso de propilenglicol incluyen los definidos en el presente documento. En algunas realizaciones, el monoéster o diéster se deriva de propilenglicol. En algunas realizaciones, el monoéster o diéster tiene de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 unidades de oxipropileno. En algunas realizaciones, la parte de polipropilenglicol de la molécula tiene de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 unidades de oxipropileno. En algunas realizaciones, el monoéster o diéster tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 50 unidades de oxipropileno. En algunas realizaciones, el monoéster o diéster tiene de aproximadamente 4 a aproximadamente 30 unidades de oxipropileno. Los ésteres de ácido graso de propilenglicol incluyen lauratos de propilenglicol: Lauroglicol™ FCC y 90 (disponibles de Gattefosse); caprilatos de propilenglicol: Capryol™ PGMC y 90 (disponibles de Gatefosse); y dicaprilocapratos de propilenglicol: Labrafac™ PG (disponible de Gatefosse).

Glicérido de estearoilmacrogogol: El glicérido de estearoilmacrogogol se refiere a un glicérido poliglicolizado sintetizado predominantemente a partir de ácido esteárico o a partir de compuestos derivados predominantemente de ácido esteárico, aunque otros ácidos grasos o compuestos derivados de otros ácidos grasos se pueden usar también en la síntesis. Los glicéridos de estearoilmacrogogol adecuados incluyen Gelucire® 50/13 (disponible de Gattefossé).

En algunas realizaciones, el componente diluyente comprende uno o más de manitol, lactosa, sacarosa, maltodextrina, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, carboxietilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, almidón, glicolato de almidón de sodio, almidón pregelatinizado, un fosfato de calcio, un carbonato metálico, un óxido metálico, o un aluminosilicato metálico.

Los excipientes o transportadores ilustrativos para su uso en formas de dosificación sólidas y/o líquidas incluyen:

Sorbitol: Los sorbitoles adecuados incluyen PharmSorbidex E420 (disponible de Cargill), Liponic 70-NC y 76-NC (disponibles de Lipo Chemical), Neosorb (disponible de Roquette), Partech SI (disponible de Merck), y Sorbogem (disponible de SPI Polyols).

Almidón, almidón glicolato sódico, y almidón pregelatinizado incluyen los descritos en R. C. Rowe y P. J. Shesky, Handbook of Pharmaceutical Excipients, (2006), 5ª ed.

Disgregante: El disgregante puede incluir uno o más de croscarmelosa de sodio, carmelosa de calcio, crospovidona, ácido algínico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, una resina de intercambio iónico, un sistema efervescente basado en ácidos alimentarios y un componente de carbonato alcalino, arcilla, talco, almidón, almidón pregelatinizado, glicolato de almidón de sodio, flóculos de celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, silicato cálcico, un carbonato metálico, bicarbonato de sodio, citrato de calcio, o fosfato de calcio.

Otras realizaciones adicionales de la invención incluyen ácidos grasos activados administrados junto con otro principio activo tal como, por ejemplo, adyuvantes, inhibidores de proteasas, u otros fármacos o compuestos compatibles donde se considere que dicha combinación es deseable o ventajosa para conseguir los efectos deseados de los procedimientos descritos en el presente documento.

La presente invención y las realizaciones que ilustran el procedimiento y los materiales utilizados se puede comprender mejor por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Preparación de ácido (E)-9-nitro-octadec-9-enoico

El 9-bromononanol comercialmente disponible se oxidó usando el reactivo de Jones, trióxido de cromo (CrO_3) en ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4), 67 %, para formar un ácido carboxílico protegido en forma de éster de alilo (rendimiento del 92 %) y se nitró usando el procedimiento de Kornblum, nitrato de plata ($AgNO_2$) en éter dietílico (Et_2O), para formar ácido 9-nitro-nonanoico, éster de alilo, con un rendimiento global del 42 %. A continuación se llevó a cabo la condensación del nitroaldol combinando este intermedio con nonil aldehído comercialmente disponible en presencia de una cantidad catalítica de (10% en moles) de DBU para producir β-hidroxinitro (rendimiento del 81 %) como mezcla 1:1 de diastereómeros. El intermedio de éster de β-hidroxinitro se acetiló en anhídrido acético con una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico para producir un intermedio de éster β-acetoxinitro con elevado rendimiento, y el nitroalqueno se generó a partir del intermedio de éster de β-acetoxinitro mediante eliminación inducida por base con eliminación azeotrópica del agua en 0,5 equivalentes de carbonato sódico. El (E)-isómero de nitroalqueno estereoselectivamente limpio se produjo con un rendimiento del 84 % y no requirió isomerización ni desconjugación de dobles enlaces para formar nitroalcanos alílicos. Un ácido libre del nitroalqueno producido se llevó a cabo mediante isomerización catalizada por paladio en presencia de ácido fórmico para producir el ácido libre ácido (E)-9-nitro-octadec-9-enoico con un rendimiento del 95 %. El rendimiento global a partir de productos de partida comercialmente disponibles fue del 56 %. Debido a la sensibilidad a bases de los nitroalquenos, las condiciones ácidas fueron consistentemente posible durante la totalidad de la reacción y la elaboración.

Ejemplo 2

Producción de (Z)-isómeros

(Z)-9-nitro-octadec-9-enoico se formó a partir del ácido (E)-9-nitro-octadec-9-enoico usando el procedimiento Ono como se describe en Ono, N, y col. J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 1551-1551 y Sharpless y col., Am. Chem. Soc. 1973, 95, 2697-2699, on un rendimiento de aproximadamente 80 % a aproximadamente un 90 %.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende un ácido graso insaturado o poliinsaturado que tiene una cadena alifática que comprende un número impar de átomos de carbono y uno o más grupos supresores de electrones seleccionados entre el grupo que consiste en aldehído (-COH), acilo (-COR), carbonilo (-CO), ácido carboxílico (-COOH), éster (-COOR), 1°, 2° y 3° amonio ($-NR_3^+$), y nitro ($-NO_2$), en la que R es un átomo de hidrógeno, metilo o alquilo C_2-C_6, y en la que al menos un grupo supresor de electrones se coloca en un átomo de carbono alfa, beta o gamma de al menos un doble enlace carbono-carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la cadena alifática tiene 5, 7, 9, 11, 13, 15, 17, 19, 21 o 23 átomos de carbono.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno del uno o más grupos supresores de electrones es un grupo vinilo supresor de electrones o un grupo alílico supresor de electrones.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el doble enlace carbono-carbono que tiene uno o más grupos supresores de electrones situados en un carbono alfa, beta o gamma del doble enlace carbono-carbono está en configuración *cis* y se encuentra en cualquier átomo de carbono de la cadena alifática del ácido graso insaturado o poliinsaturado.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el doble enlace carbono-carbono que tiene uno o más grupos supresores de electrones situados en un carbono alfa, beta o gamma del doble enlace carbono-carbono está en configuración *trans* y se encuentra en cualquier átomo de carbono de la cadena alifática del ácido graso insaturado o poliinsaturado.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el uno o más grupos supresores de electrones puede estar en la estereoquímica absoluta de R o S en un centro quiral/estereogénico sp^3.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el ácido graso insaturado o poliinsaturado es un ácido graso con dos o más dobles enlaces carbono-carbono conjugados, en el que al menos uno del uno o más grupos supresores de electrones está en cualquier átomo de carbono del dos o más dobles enlaces carbono-carbono conjugados.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno del uno o más grupos supresores de electrones está situado en C-9, C-10, C-12, C-13 o una combinación de los mismos.

9. El compuesto de la reivindicación 1, que comprende además uno o más grupos funcionales distintos al grupo supresor de electrones situado en cualquier átomo de carbono del ácido graso insaturado o poliinsaturado.

10. Una composición que comprende el compuesto de la reivindicación 1, y que comprende además un transportador o excipiente farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más de diluyentes, cargas, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, vehículos hidrófobos, vehículos solubles en agua, emulsionantes, tampones, humectantes, hidratantes, solubilizantes, antioxidantes, conservantes, o combinaciones de los mismos.

11. La composición de la reivindicación 10, en la que la composición se formula como un sólido, solución, polvo, emulsión fluido, suspensión fluida, semisólido o polvo seco.

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en terapia.

13. El compuesto de la reivindicación 12, para uso en terapia con la condición de que el grupo supresor de electrones no sea nitro ($-NO_2$).

14. El compuesto de la reivindicación 12 o 13, para su uso en el tratamiento de una dolencia seleccionada entre el grupo que consiste de estenosis arterial, quemaduras, hipertensión, obesidad, trastornos neurodegenerativos, trastornos cutáneos, artritis, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades autoinflamatorias, lupus, enfermedad de Lyme, gota, septicemia, hipertermia, úlceras, enterocolitis, osteoporosis, infecciones víricas o bacterianas, citomegalovirus, enfermedad periodontal, glomerulonefritis, sarcoidosis, enfermedad pulmonar, lesión pulmonar crónica, dificultad respiratoria, inflamación pulmonar, fibrosis del pulmón, asma, síndrome de dificultad respiratoria adquirida, enfermedad pulmonar inducida por el tabaquismo, formación de granulomas, fibrosis del hígado, enfermedad de injerto contra hospedador, inflamación postquirúrgica, restenosis coronaria y de los vasos periféricos después de angioplastia, colocación de endoprótesis vascular o injerto de derivación, leucemia aguda y crónica, leucemia de linfocitos B, enfermedades neoplásicas, arteriosclerosis, aterosclerosis, inflamación del miocardio, psoriasis, inmunodeficiencia, coagulación intravascular diseminada, esclerosis sistémica, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad del Alzheimer, encefalomielitis, edema, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome hiper IgE, metástasis o crecimiento del cáncer, terapia inmunitaria adoptiva, síndrome por reperfusión, quemaduras por radiación, alopecia, enfermedad inflamatoria, diabetes, y síndrome metabólico.