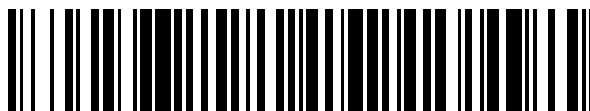


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 732 153**

51 Int. Cl.:

C07C 69/635 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.10.2014 PCT/US2014/061368**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15058191**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.10.2014 E 14793391 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2019 EP 3057934**

54 Título: **Ésteres halogenados de ácidos grasos insaturados ciclopropanados para su utilización en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas**

30 Prioridad:

18.10.2013 US 201361892727 P
29.10.2013 US 201361896735 P
09.01.2014 US 201461925441 P
09.01.2014 US 201461925449 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.11.2019

73 Titular/es:

**BLANCHETTE ROCKEFELLER NEUROSCIENCES
INSTITUTE (100.0%)**
8 Medical Center Drive
Morgantown, WV 26505-3409 , US

72 Inventor/es:

NELSON, THOMAS J. y
ALKON, DANIEL L.

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 732 153 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

- Ésteres halogenados de ácidos grasos insaturados ciclopropanados para su utilización en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas.
- 5 La PKC es una de las familias más grandes de enzimas proteína cinasa y está compuesta por una variedad de isoformas. Las isoformas convencionales incluyen α , β I, β II, γ ; las nuevas isoformas incluyen δ , ϵ , η , θ ; y las isoformas atípicas incluyen ξ , y ι/λ .
- 10 Las enzimas PKC son principalmente citosólicas, pero cuando se activan se traslocan a la membrana. En el citoplasma, PKC es fosforilada por otras cinasas o autofosforilatos. Para activarse, algunas isoformas de la PKC (por ejemplo, PKC- ϵ) requieren una molécula para unirse al sitio de unión del diacilglicerol ("DAG") o al sitio de unión de la fosfatidilserina ("PS"). Otras pueden activarse sin ninguno de los mensajeros de enlace secundario.
- 15 Los activadores de la PKC que se unen al sitio DAG incluyen, pero no se limitan a, briostatina, picólogos, ésteres de forbol, aplisiatoxina y gnidimacrina. Los activadores de la PKC que se unen al sitio PS incluyen, pero no se limitan a, ácidos grasos insaturados y sus derivados.
- 20 Una vez activada y traslocada, la PKC se ancla en la membrana mediante la proteína de anclaje RACK1. Ver, por ejemplo, Mochly-Rosen et al., (1991) Proc Natl Acad Sci USA 88, 3997-4000; Nishizuka, Y. (1995) FASEB J 9, 484-496; Sklan et al., (2006) Prog Neurobiol 78, 117-134. RACK1 localiza la PKC con sus sustratos correspondientes para la fosforilación, por lo tanto, hace que la PKC sea funcionalmente activa y fisiológicamente relevante.
- 25 La PKC activada participa en una variedad de vías biológicas. Por ejemplo, la PKC activa las proteínas estabilizadoras del ARNm de ELAV y las proteínas de unión al elemento de respuesta c-CAMP ("CREB"). Las isoformas PKC desempeñan además un papel regulador en el procesamiento de la proteína precursora de amiloide ("APP") y la acumulación de amiloide. Por ejemplo, la PKC- α y PKC- ϵ regulan el procesamiento de APP mediante la vía no amiloidogénica, lo que sugiere que la disminución de estas enzimas puede conducir a aumentos en la síntesis y acumulación de A-beta. Por lo tanto, los activadores de la PKC pueden ser capaces de reducir los niveles de A-beta soluble y aumentar los niveles de APP- α soluble. Los activadores de la PKC pueden además reducir o eliminar las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares.
- 30 Los activadores de la PKC se han asociado con la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades y afecciones. Por ejemplo, los activadores de la PKC pueden permitir la prevención y el tratamiento de enfermedades y afecciones neurodegenerativas, enfermedades y trastornos neuroafectivos, deficiencias cognitivas y enfermedades y afecciones asociadas con la pérdida neuronal o sináptica. De hecho, se ha encontrado que los activadores de la PKC inducen la formación de sinapsis. Además, los activadores de la PKC se han asociado con mejoras en, por ejemplo, la memoria y el aprendizaje, que incluye la memoria a largo plazo.
- 35 En un ejemplo específico, los activadores de la PKC han demostrado actividad neuroprotectora en los modelos animales de la enfermedad de Alzheimer ("AD"). Ver Etcheberrigaray et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1992, 89: 7184-7188. La AD es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza clínicamente por un deterioro progresivo de la memoria, la cognición, el razonamiento, el juicio y la estabilidad emocional que gradualmente conduce a un deterioro mental profundo y, en última instancia, a la muerte.
- 40 Patológicamente, la AD se asocia con la acumulación de β -amiloide ("A β "), un péptido de 4 kDa producido por la escisión proteolítica de la proteína precursora de amiloide ("APP") mediante las secretasas β y γ . Como se describe en la presente invención, los oligómeros de A β se consideran los más tóxicos, mientras que el A β fibrilar es en gran medida inerte. De manera interesante, el A β monomérico se encuentra en los pacientes normales y tiene una función aún no determinada.
- 45 Los activadores de la PKC pueden reducir los niveles de A β y prolongar la supervivencia de los ratones transgénicos AD. Ver Etcheberrigaray et al, 1992, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 89: 7184-7188. PKC- ϵ demostró ser más efectiva para suprimir la producción de A β . Ver Zhu et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 2001, 285: 997-1006. En consecuencia, los activadores de la PKC específicos de las isoformas son altamente deseables como posibles fármacos anti-AD y otras afecciones asociadas con la producción de A β .
- 50 El cambio citopatológico consistente más temprano en AD es la pérdida de sinapsis. Ver Scheff et al., Neurobiol. Aging, 2006, 27: 1372-1384; y Marcello et al., Eur. J. Pharmacol. 2008, 585: 109-118. De hecho, la pérdida sináptica parece ser el único hallazgo patológico en el cerebro que está estrechamente relacionado con el grado de demencia en los pacientes con AD. Ver Terry et al., Ann. Neurol., 1991, 30: 572-580. Con ese fin, la evidencia sugiere que A β está involucrado en la pérdida sináptica.
- 55 Los activadores de la PKC pueden usarse además para tratar y prevenir otras enfermedades y afecciones asociadas con la pérdida sináptica y/o A β . Por ejemplo, los cambios en la densidad de la espina dendrítica forman
- 60
- 65

la base de los cambios inducidos por el aprendizaje y la memoria en la estructura sináptica que aumenta la fuerza sináptica. La memoria a largo plazo, por ejemplo, está mediada, en parte, por el crecimiento de nuevas espinas dendríticas para reforzar una vía neural en particular. Al fortalecer la conexión entre dos neuronas, se potencia la capacidad de la célula presináptica para activar la célula postsináptica. Varios otros mecanismos participan además en los cambios inducidos por el aprendizaje y la memoria en la estructura sináptica, incluidos los cambios en la cantidad de neurotransmisores liberados en una sinapsis y los cambios con que las células responden eficazmente a esos neurotransmisores (Gaiarsa et al., 2002). Debido a que la memoria se produce por redes de sinapsis interconectadas en el cerebro, tales cambios proporcionan los fundamentos neuroquímicos del aprendizaje y la memoria.

Se han observado anomalías en el número y la morfología de las espinas dendríticas en los trastornos cognitivos, que incluyen el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el autismo, el retraso mental y el síndrome de X frágil. Por ejemplo, los cerebros de los pacientes esquizofrénicos y las personas que sufren trastornos cognitivos del estado de ánimo muestran un número reducido de espinas dendríticas en las áreas del cerebro asociadas con estas enfermedades. En el retraso mental y el autismo, la forma de las espinas dendríticas es más larga y parece más inmadura. Del mismo modo, la única anomalía microscópica del cerebro que se encuentra en el síndrome de X frágil, la forma hereditaria más común de retraso mental y autismo, es la presencia de espinas dendríticas inmaduras delgadas y alargadas.

El síndrome X frágil resulta de una mutación en el gen FMR1 que se encuentra en el cromosoma X, lo que resulta en la falla del gen para expresar una proteína requerida para el desarrollo neuronal normal (proteína de retraso mental X frágil; FMRP). La FMRP es una proteína de unión a ARN selectiva implicada en la regulación de la transmisión del ARNm a las dendritas. La maduración tardía de la espina dendrítica se encontró en los pacientes con retraso mental X frágil, así como en ratones suprimidos en *Fmr1*, lo que indica el requisito funcional de la FMRP en el desarrollo sináptico. Lu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2008, 101(42):15201-06; y Comery et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1997, 94 (10):5401-4. Los resultados de la autopsia en varios pacientes con X frágil han indicado que la densidad de la espina dendrítica inmadura (número por unidad de longitud de dendrítica) fue mayor en las muestras de pacientes, lo que sugiere un mayor número de entradas excitadoras para estas neuronas. Greenough et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2001, 98(13):7101-7106. Esto sugiere que la formación de la espina dendrítica en el síndrome de X frágil no sigue el patrón de maduración normal de eliminar las sinapsis subutilizadas y de alterar las sinapsis retenidas a una forma más madura de espinas más cortas y completas.

La FMRP también se ha vinculado con la enfermedad de Alzheimer. La beta-amiloide, la proteína predominante encontrada en las placas seniles de la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down, es elevada en los ratones X frágiles y en pacientes. Estudios recientes indican que la FMRP se asocia con el mismo elemento de la región de codificación del ARNm que la proteína precursora amiloide (APP), es decir, la proteína que se escinde en placas de beta-amiloide, y que silencia a FMRP promueve la expresión de la proteína APP. Lee et al., Nat Struct Mol Biol., 2010, 17(6):732-9. Además, se ha demostrado que dos micro-ARN (ARN cortos no codificantes que suprimen la traducción de ARNm específicos) que afectan fuertemente la estructura y función sináptica interactúan con la FMRP. Edbauer et al., Neuron, 2010, 65(3):373-84.

Como otro ejemplo, las personas que han sufrido una lesión cerebral muestran un aumento en la síntesis y expresión de APP y su producto proteolítico A β . Ver, por ejemplo, Zohar et al., Neurobiology of Disease, 2011, 41: 329-337; Roberts et al., Lancet, 1991, 1422-1423; Gentleman et al., NeuroReport, 1997, 8: 1519-1522; Iwata et al., J. Neuropathol. Exp. Neurol., 2002, 61: 1056-1068. En los modelos animales, se demostró que el activador de la PKC Briostatina-1 protege contra los déficits de aprendizaje y memoria inducidos por las lesiones cerebrales traumáticas. Ver Zohar et al., Neurobiology of Disease, 2011, 41: 329-337. Por lo tanto, los activadores PKC pueden mejorar la memoria y otras funciones cognitivas.

Además, algunas formas de accidente cerebrovascular son causadas por A β , tales como las asociadas con la angiopatía amiloide cerebral ("CAA"). Ver la solicitud de patente US n° 2010/0022645 A1. Este trastorno es una forma de angiopatía en la que se acumulan los mismos depósitos de A β que se encuentran en la AD en las paredes de las leptomeninges y en los vasos sanguíneos corticales cerebrales superficiales del cerebro. La deposición de amiloide predispone a estos vasos sanguíneos al fracaso, lo que aumenta el riesgo de un derrame cerebral hemorrágico. La CAA se asocia además con ataques isquémicos transitorios, hemorragia subaracnoidea, síndrome de Down, necrosis postirradiación, esclerosis múltiple, leucoencefalopatía, encefalopatía espongiiforme y demencia pugilística.

Tanto PKC- α como PKC- ϵ son importantes para la sinaptogénesis, es decir, la formación de sinapsis. La gran abundancia de la PKC- ϵ en las fibras nerviosas presinápticas sugiere un papel en el crecimiento de las neuritas, la formación sináptica y la liberación de neurotransmisores. Ver Shirai et al., FEBS, 2008, 29: 1445-1453. Los fármacos no tóxicos que activan PKC- α y PKC- ϵ pueden promover la sinaptogénesis en condiciones no patológicas y, de hecho, prevenir la pérdida sináptica en condiciones patológicas. Ver Nelson et al., Trends Biochem. Sci., 2009, 34: 136-145; Hongpaisan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007, 104: 19571-19576; Sun et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2008, 105: 13620-13625; Sun et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2009, 106: 14676-14680.

Por ejemplo, los activadores de la PKC demostraron actividad neuroprotectora en los modelos animales de accidente cerebrovascular. Ver Sun et al., Eur. J. Pharmacol., 2005, 512: 43-51. Varias isoformas de la PKC desempeñan un papel central en la mediación del daño isquémico y de reperfusión después de un accidente cerebrovascular. Estudios con modelos experimentales de accidente cerebrovascular, genética de ratones e inhibidores y activadores selectivos de péptidos han demostrado que la PKC- ϵ participa en la inducción de tolerancia isquémica y previene el daño, mientras que PKC- δ y PKC- γ están implicados en las lesiones. Ver Takayoshi et al., Stroke, 2007, 38(2): 375-380; y Bright et al., Stroke, 2005;36: 2781. El tratamiento postisquémico/hipóxico con briostatina-1 rescató eficazmente los déficits inducidos por la isquemia en la sinaptogénesis, la actividad neurotrófica y el aprendizaje espacial y la memoria. Ver Sun et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2008, 105(36): 13620-13625.

La activación de la PKC tiene un papel crucial en el aprendizaje y la mejora de la memoria, y se ha demostrado que los activadores de la PKC aumentan la memoria y el aprendizaje. Ver Sun et al., Eur. J. Pharmacol. 2005, 512: 43-51; Alkon et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2005, 102: 16432-16437. Por ejemplo, la briostatina aumentó la tasa de aprendizaje en roedores, conejos e invertebrados. Ver Sun et al., Eur. J. Pharmacol., 2005, 512: 43-51; Wang et al., Behav. Pharmacol., 2008, 19: 245-256; y Kuzirian et al., Biol. Bull., 2006, 210: 201-214. Además, se demostró que la sinaptogénesis inducida por la briostatina para la memoria asociativa a largo plazo estaba regulada por la activación de la PKC. Hongpaisan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2007, 104: 19571-19576.

La activación de la PKC se ha asociado con una variedad de otras afecciones. Por ejemplo, los activadores de la PKC han demostrado actividad neuroprotectora en los modelos animales de depresión. Ver Sun et al., Eur. J. Pharmacol., 2005, 512: 43-51. Los activadores de la PKC se asocian además con la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, el trastorno bipolar y la esquizofrenia, el retraso mental (y enfermedades relacionadas como el autismo).

La enfermedad de Niemann-Pick (NP) se refiere a un grupo de trastornos metabólicos hereditarios conocidos como enfermedades de almacenamiento de lípidos. Los lípidos (materiales grasos como ceras, ácidos grasos, aceites y colesterol) y las proteínas generalmente se descomponen en componentes más pequeños para proporcionar energía al cuerpo. En la enfermedad de Niemann-Pick, se acumulan cantidades dañinas de lípidos en, por ejemplo, el bazo, el hígado, los pulmones, la médula ósea y el cerebro. Los síntomas pueden incluir falta de coordinación muscular, degeneración cerebral, parálisis ocular, problemas de aprendizaje, pérdida del tono muscular, aumento de la sensibilidad al tacto, espasticidad, dificultades para comer y tragar, lenguaje mal articulado, y agrandamiento del hígado y el bazo. Puede haber nubosidad de la córnea y se desarrolla un halo característico rojo cereza alrededor del centro de la retina.

La enfermedad presenta cuatro tipos relacionados. El tipo A, la forma más grave, se presenta temprano en la infancia. Se caracteriza por un agrandamiento del hígado y el bazo, ganglios linfáticos inflamados y daño cerebral profundo con seis meses de edad. Los niños con este tipo rara vez viven más de 18 meses. El tipo B involucra un agrandamiento del hígado y el bazo, que generalmente ocurre en los años preadolescentes. El cerebro no resulta afectado. En los tipos A y B, la actividad insuficiente de una enzima llamada *esfingomielinasa* provoca la acumulación de cantidades tóxicas de *esfingomielina*, una sustancia grasa presente en cada célula del cuerpo. Los tipos C y D pueden aparecer temprano en la vida o desarrollarse en la adolescencia o edad adulta. Los individuos afectados solo tienen un aumento moderado del bazo y el hígado, pero el daño cerebral puede ser extenso y causa una incapacidad para mirar hacia arriba y hacia abajo, dificultad para caminar y tragar, y pérdida progresiva de la visión y audición. Los tipos C y D se caracterizan por un defecto que interrumpe el transporte de colesterol entre las células del cerebro. El tipo D usualmente ocurre en personas con antecedentes ancestrales en Nova Scotia. Los tipos C y D son causados por la carencia de las proteínas NPC1 o NPC 2. Página de información de la enfermedad de Niemann-Pick NINDS, disponible en <http://www.ninds.nih.gov/disorders/niemann/niemann.htm>.

Se ha informado de que el filamento intermedio de vimentina está hipofosforilado en las células enfermas de Niemann-Pick en comparación con las células silvestres y que esta hipofosforilación resulta de una actividad PKC reducida, en particular, las isoformas α , ϵ y β II. El aumento de la expresión de la PKC α , ϵ y/o β II puede aumentar los niveles de vimentina soluble en las células enfermas de Niemann-Pick, mejorando el bloqueo del transporte de colesterol derivado de LDL de sus lisosomas al retículo endoplásmico para la esterificación. Tamari et al., PKC Activation in Niemann Pick C1 Cells Restores Subcellular Cholesterol Transport, PLOS ONE, Vol. 8, Núm. 8 (2013).

Los activadores de la PKC pueden ser activadores de amplio espectro, que actúan sobre múltiples isoformas de la PKC, o pueden ser selectivos para ciertas isoformas. Si bien todos los tipos de activadores de la PKC son interesantes, los activadores selectivos de la PKC pueden ofrecer ventajas únicas debido a que diferentes isoformas realizan diferentes funciones, y algunas veces funciones opuestas. Por ejemplo, se considera frecuentemente que las PKC- δ y PKC- θ tienen una función proapoptótica porque son componentes de la vía de la apoptosis de la caspasa. PKC- ϵ , por el contrario, tiene un papel opuesto: su activación promueve la proliferación y la supervivencia celular, e inhibe la apoptosis. Ver Nelson et al., Trends in Biochemical Sciences, 2009, 34(3): 136-145.

Como se expone anteriormente, los activadores de la PKC- ϵ han demostrado tener en numerosos modelos animales actividad neuroprotectora y podrían ser agentes terapéuticos útiles contra una multitud de enfermedades, afecciones o trastornos neurológicos, que incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, depresión y accidente cerebrovascular.

Los ácidos grasos poliinsaturados ("PUFA"), tales como el ácido araquidónico y el ácido 2-hidroxi-9-cis-octadecenoico (es decir, minerval), y los ácidos grasos monoinsaturados ("MUFA") son conocidos como activadores de la PKC- ϵ . Los PUFA y MUFA son moléculas interesantes porque son componentes esenciales del sistema nervioso. Es conocido que aumentan la fluidez de la membrana, se oxidan rápidamente a productos altamente bioactivos, producen una variedad de efectos inflamatorios y hormonales, y se degradan y metabolizan rápidamente. Además, son de bajo peso molecular y pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Además, los PUFA y los MUFA son estables al ácido y base, lo que los hace potencialmente efectivos para la administración oral.

Al igual que los PUFA y los MUFA, se ha demostrado que ciertos derivados de los PUFA y los MUFA son activadores de la PKC- ϵ . Por ejemplo, los PUFA ciclopropanados, tales como el éster metílico de DCPLA (es decir, el derivado del ácido linoleico), el éster metílico de AA-CP4 (es decir, el derivado del ácido araquidónico), el éster metílico del DHA-CP6 (es decir, el derivado del ácido docosahexaenoico) y el éster metílico de EPA-CP5 (es decir, el derivado del ácido eicosapentaenoico) pueden ser capaces de activar selectivamente la PKC- ϵ . Ver *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(50): 34514-34521; ver además la publicación de la solicitud de patente US nº 2010/0022645 A1; la publicación de la solicitud internacional nº WO 2013/071281.

La potencia, por ejemplo, es parte de los criterios para determinar la utilidad de un fármaco para el tratamiento de los trastornos neurológicos. Un fármaco altamente potente implica que los efectos deseados pueden lograrse a dosis más bajas en comparación con la dosis requerida de un fármaco menos potente. Por lo tanto, un fármaco altamente potente administrado en dosis más bajas puede resultar en menos efectos secundarios debido, por ejemplo, a la unión no específica a otros objetivos y a una mayor especificidad en el cerebro. Sin embargo, muchos de los activadores PKC- ϵ conocidos tienen varios inconvenientes, entre los que se incluyen una baja especificidad y/o una baja potencia.

La presente divulgación está dirigida a nuevas entidades químicas que presentan una alta potencia y especificidad para la PKC- ϵ . Más específicamente, estas nuevas entidades químicas son ésteres halogenados de ácidos grasos insaturados o sus derivados. Como potentes activadores específicos de la PKC- ϵ , los ésteres halogenados descritos en la presente invención pueden ser adecuados para su utilización como agentes terapéuticos contra enfermedades, afecciones y trastornos neurológicos, tales como la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

En un aspecto, la presente divulgación incluye un compuesto seleccionado de entre un éster alquilo o arilo halogenado de un ácido graso insaturado, en el que el ácido graso insaturado es el ciclopropanado, y en el que el grupo alcoxi o arilo del éster presenta por lo menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un átomo de flúor. Se describen además en la presente los compuestos seleccionados de entre un éster halogenado de un ácido graso poliinsaturado, ácido graso monoinsaturado o sus derivados. En un aspecto adicional, se describe el éster alquilo o arilo halogenado del ácido 8-[2-(2-pentilciclopropilmetil)-ciclopropil]-octanoico (DCPLA) para su utilización en el tratamiento de una o más enfermedades, afecciones y trastornos, que comprenden administrar para un paciente que lo necesite una cantidad eficaz del éster; en el que el grupo alcoxi o arilo del éster tiene por lo menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un átomo de flúor, y las enfermedades, afecciones y trastornos son enfermedades o afecciones neurodegenerativas, trastornos neuroafectivos, accidente cerebrovascular, retraso mental y lesión cerebral; opcionalmente, en el que las enfermedades o afecciones neurodegenerativas son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, X frágil, Niemann-Pick C, la demencia de Parkinson, la demencia frontotemporal y la demencia vascular, y en el que los trastornos neuroafectivos son depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia y trastorno de estrés posttraumático. Se describe además en la presente memoria un éster halogenado del ácido 8-[2-(2-pentilciclopropilmetil)-ciclopropil]-octanoico (DCPLA).

Se describe además en la presente memoria una composición que comprende por lo menos un éster halogenado de un ácido graso poliinsaturado, ácido graso monoinsaturado, o un derivado del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Se describe además en la presente divulgación una composición que comprende un éster halogenado de DCPLA y un portador farmacéuticamente aceptable.

En la presente memoria se describe además un método para tratar una o más enfermedades, afecciones y trastornos, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de por lo menos un éster halogenado de un ácido graso poliinsaturado, ácido graso monoinsaturado o derivado de los mismos, las enfermedades, afecciones y trastornos son enfermedades o afecciones neurodegenerativas, trastornos neuroafectivos, accidente cerebrovascular, retraso mental y lesión cerebral. Se describe además en la presente memoria un método para tratar una o más enfermedades, afecciones y trastornos, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un éster halogenado de DCPLA, en el que las enfermedades,

afecciones y trastornos son enfermedades o afecciones neurodegenerativas, trastornos neuroafectivos, accidente cerebrovascular, retraso mental y lesión cerebral.

5 Se describe además en la presente memoria la utilización de los ésteres halogenados descritos en la presente memoria como agentes de tomografía por emisión de positrones (PET) para la obtención de imágenes *in vivo* de los niveles de la PKC y, por lo tanto, de la función neurológica.

Breve descripción de las figuras

10 La figura 1 representa la activación de la PKC- ϵ por DCPLA-EtF3 frente al éster metílico de DCPLA.
La figura 2 representa la activación de la PKC- ϵ por el éster 1,1,1-trifluoropropan-2-ílico de DCPLA.

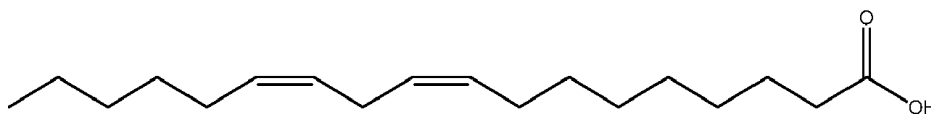
Descripción

15 Como se usan en la presente memoria, las formas singulares "un", "uno/una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

20 Como se usa en la presente memoria, "activador de la proteína cinasa C" o "activador de la PKC", o específicamente "activador de la PKC- ϵ ", se refiere a una sustancia que aumenta la velocidad de la reacción catalizada por la proteína cinasa C, o específicamente la PKC- ϵ , mediante la unión a la proteína cinasa C, o específicamente la PKC- ϵ . Como se usa en la presente en la presente memoria, la "activación selectiva" significa la activación de una isozima de la PKC, por ejemplo, la PKC- ϵ , en una mayor extensión detectable que otra isozima de la PKC.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "ácido graso" se refiere a un compuesto que se compone de una cadena de hidrocarburo y que termina en ácido libre.

30 Los ácidos grasos pueden ser saturados o insaturados, ramificados o no ramificados, y de origen natural o sintéticos. El ácido linoleico es un ejemplo de un ácido graso (que se muestra a continuación en forma de ácido libre).

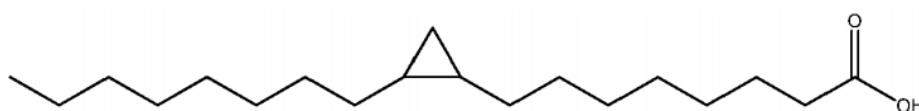


35 Un "ácido graso insaturado" es un ácido graso que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono dentro de la cadena de hidrocarburo. Cada doble enlace puede estar en forma cis o trans.

40 Un "ácido graso monoinsaturado" o "MUFA" contiene un doble enlace carbono-carbono. El ácido oleico es un ejemplo de un ácido graso monoinsaturado. Un "ácido graso poliinsaturado" o "PUFA" contiene más de un doble enlace carbono-carbono. El ácido linoleico es un ejemplo de un ácido graso poliinsaturado.

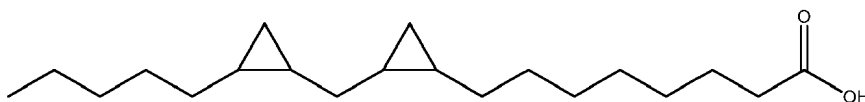
45 Como se usa en la presente memoria, el término "ciclopropanado" o "CP" se refiere a un compuesto en el que por lo menos un doble enlace carbono-carbono en la molécula se ha reemplazado con un grupo ciclopropano. El grupo ciclopropilo puede estar en la configuración cis o trans. A menos que se indique lo contrario, debe entenderse que el grupo ciclopropilo se encuentra en la configuración cis.

50 Los términos "ácido graso monoinsaturado ciclopropanado" o "MUFA ciclopropanado" se refieren por lo tanto, a los compuestos en los que el doble enlace carbono-carbono se reemplaza con un grupo ciclopropilo. Un ejemplo de un MUFA ciclopropanado es el ácido 8-(2-octilciclopropil)octanoico (que se muestra a continuación en forma de ácido libre).



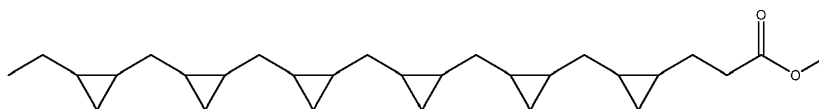
ácido oleico ciclopropanado

55 De manera similar, los términos "ácido graso poliinsaturado ciclopropanado" o "PUFA ciclopropanado" se refieren a compuestos en los que por lo menos uno de los dobles enlaces carbono-carbono en el ácido graso poliinsaturado se reemplaza por un grupo ciclopropilo. Un ejemplo de un PUFA ciclopropanado es el ácido 8-[2-(2-pentilciclopropilmetil)-ciclopropil]-octanoico ("DCPLA") (que se muestra a continuación en la forma de ácido libre).

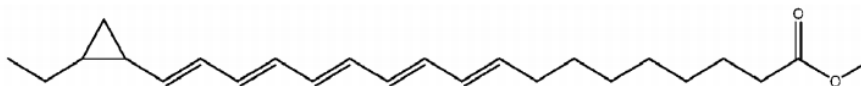


5 Los compuestos con múltiples enlaces dobles carbono-carbono tienen muchas formas ciclopropanadas. Por ejemplo, podría decirse que un compuesto poliinsaturado en el que solo un doble enlace ha sido ciclopropanado está en "forma CP1." De manera similar, la "forma CP6" indica que seis enlaces dobles son ciclopropanados.

10 Por ejemplo, el éster metílico del ácido docosahexaenoico ("DHA") tiene seis dobles enlaces carbono-carbono y, por lo tanto, puede tener de uno a seis anillos de ciclopropano. Se muestran a continuación las formas CP1 y CP6. Con respecto a los compuestos que no están completamente ciclopropanados (por ejemplo, DHA-CP1), el(los) grupo(s) de ciclopropano(s) pueden aparecer en cualquiera de los dobles enlaces carbono-carbono.



DHA-CP6



Ejemplo de un compuesto de DHA-CP1

15 Los ésteres de ácidos grasos insaturados pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Journal of Biological Chemistry, 2009, 284(50): 34514-34521. Por ejemplo, el ácido linoleico puede esterificarse con el uso de SOCl_2 en metanol y piridina. El éster posterior puede ciclopropanarse con el uso de una reacción modificada de Simmons-Smith con cloriodometano y dietilcinc. Los expertos en la materia entienden que ciertas expresiones son intercambiables. Por ejemplo, "metil éster de DCPLA" es similar a "éster metílico de DCPLA", que es lo mismo que "DCPLA en forma de éster metílico."

20 El ácido linoleico y sus ésteres están generalmente disponibles comercialmente. Alternativamente, los ácidos y ésteres pueden aislarse de fuentes naturales (por ejemplo, aceite vegetal) o sintetizarse (por ejemplo, mediante reacciones químicas). La esterificación del ácido linoleico puede realizarse de acuerdo con los métodos conocidos. Por ejemplo, el ácido linoleico puede esterificarse con un alcohol en presencia de un ácido.

25 Como se usa en la presente memoria, el término "grupo halogenado" significa un grupo químico que tiene por lo menos un hidrógeno reemplazado con un halógeno, tales como flúor, cloro, bromo, etc.

30 Como se usa en la presente memoria el término "éster halogenado" significa un éster en el que el grupo alcoxi o ariloxi del éster tiene por lo menos un hidrógeno reemplazado con un halógeno, tales como flúor, cloro, bromo, etc. El grupo alcoxi o ariloxi puede contener más de un halógeno. Por ejemplo, el éster halogenado puede ser monofluoro, difluoro, trifluoro, tetrafluoro, etc.

35 Los PUFA son componentes esenciales del sistema nervioso y tienen numerosos beneficios para la salud. En general, los PUFA aumentan la fluidez de la membrana, se oxidan rápidamente a productos altamente bioactivos, producen una variedad de efectos inflamatorios y hormonales, y se degradan y metabolizan rápidamente. Los efectos inflamatorios y el metabolismo rápido son probablemente el resultado de sus dobles enlaces de carbono-carbono activos. Estos compuestos pueden ser activadores potentes de la PKC, muy probablemente al unirse al sitio PS.

40 Una clase de la PKC- ϵ que activa los ácidos grasos son los PUFA omega-3. En una forma de realización, los PUFA omega-3 se seleccionan de entre ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido rumelénico, ácido parinarico y ácido linolénico.

45 Otra clase de la PKC- ϵ que activa los ácidos grasos son los PUFA omega-6. En una forma de realización, los PUFA omega-6 se seleccionan de entre ácido linoleico, ácido araquidónico, ácido eicosadienoico, ácido dihomogammalinolénico, ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido caléndico, ácido docosapentaenoico, ácido jacárico, ácido pinolénico, ácido podocárpico, ácido tetracosatetraenoico y ácido tetracosapentaenoico.

50 Otra clase de ácidos grasos que activan PKC- ϵ son los PUFA Omega-9. En una forma de realización, los derivados de PUFA Omega-9 se seleccionan de entre ácido eicosenoico, ácido de Mead, ácido erúxico, y ácido nervónico.

Una clase adicional de ácidos grasos que activan la PKC-ε son los PUFA Omega-5 y Omega-7. En una forma de realización, los derivados de PUFA Omega-5 y Omega-7 se seleccionan de entre ácido ruménico, ácido alfaelosteárico, ácido catalpico y el ácido puníco.

5 Otra clase de ácidos grasos que activan la PKC-ε son los ácidos grasos monoinsaturados ("MUFA"). En una forma de realización, los MUFA se seleccionan de entre ácido oleico y ácido elaídico.

10 Una clase adicional de ácidos grasos que activan la PKC-ε son los derivados de PUFA y MUFA, y particularmente los derivados ciclopropanados. Al igual que sus moléculas parentales, se cree que los derivados de PUFA activan la PKC-ε mediante la unión al sitio PS. Los ácidos grasos ciclopropanados exhiben baja toxicidad y se importan fácilmente al cerebro, donde exhiben una larga vida media ($t_{1/2}$). La conversión de los dobles enlaces en anillos de ciclopropano previene la oxidación y el metabolismo a subproductos inflamatorios y crea una estructura 3D en forma de U más rígida que puede resultar en una mayor activación de la PKC. Además, esta forma de U puede resultar en una mayor especificidad de la isoforma. Por ejemplo, los ácidos grasos ciclopropanados pueden exhibir una activación potente y selectiva de la PKC-ε.

20 La reacción de ciclopropanación de Simmons-Smith es una forma eficaz de convertir los dobles enlaces a grupos de ciclopropano. Esta reacción, que actúa a través de un producto intermedio carbenoide, preserva la estereoquímica *cis* de la molécula parental. Así, las propiedades de activación de la PKC se aumentan mientras se previene el metabolismo en otras moléculas como los eicosanoides biorreactivos, los tromboxanos, o las prostaglandinas.

25 Los derivados de PUFA y MUFA incluyen, por ejemplo, derivados ciclopropanados de los ácidos grasos descritos anteriormente. En una forma de realización, los derivados de PUFA Omega-3 se seleccionan de entre ácido docosahexaenoico ciclopropanado, ácido eicosapentaenoico ciclopropanado, ácido rumelénico ciclopropanado, ácido parinárico ciclopropanado, y ácido linolénico ciclopropanado (la forma CP3 se muestra a continuación).

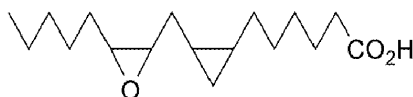


En otra forma de realización, los derivados de PUFA Omega-6 se seleccionan de entre ácido linoleico ciclopropanado ("DCPLA", la forma CP2 se muestra a continuación),



35 ácido araquidónico ciclopropanado, ácido eicosadienoico ciclopropanado, ácido dihomo-gamma-linolénico ciclopropanado, ácido docosadienoico ciclopropanado, ácido adrénico ciclopropanado, ácido caléndico ciclopropanado, ácido docosapentaenoico ciclopropanado, ácido jacárico ciclopropanado, ácido pinolénico ciclopropanado, ácido podocárpico ciclopropanado, ácido tetracosatetraenoico ciclopropanado, y ácido tetracosapentaenoico ciclopropanado.

40 El ácido vernólico es un compuesto de origen natural. Sin embargo, es un derivado epoxílico del ácido linoleico y, por lo tanto, como se usa en la presente memoria, se considera un derivado de PUFA Omega-6. Además del ácido vernólico, el ácido vernólico ciclopropanado (que se muestra a continuación) es un derivado de PUFA Omega-6.



50 En otra forma de realización, los derivados de PUFA Omega-9 se seleccionan de entre ácido eicosenoico ciclopropanado, ácido de Mead ciclopropanado, ácido erúxico ciclopropanado, y ácido nervónico ciclopropanado.

En una forma de realización adicional, los derivados de PUFA Omega-5 y Omega-7 se seleccionan de entre ácido ruménico ciclopropanado, ácido alfa-elosteárico ciclopropanado, ácido catalpico ciclopropanado, y ácido puníco ciclopropanado.

55 En una forma de realización adicional, los derivados de MUFA se seleccionan de ácido oleico ciclopropanado (se muestra a continuación),



y ácido eláidico ciclopropanado (se muestra a continuación).

5



Los derivados de MUFA que activan PKC-ε incluyen compuestos epoxidados, tales como el ácido trans-9,10-epoxiesteárico (se muestra a continuación).

10



La presente divulgación se refiere a ésteres halogenados de los PUFA y MUFA, así como a ésteres halogenados de los derivados de PUFA y MUFA, que incluyen, pero no se limitan a, ésteres halogenados de los PUFA, MUFA, y derivados de estos descritos anteriormente. La presente divulgación incluye el descubrimiento de que los ésteres halogenados de los PUFA, MUFA y derivados de estos pueden activar particularmente PKC, y PKC-ε. Los ésteres halogenados pueden ser activadores de la PKC-ε aún más selectivos y/o más potentes que la forma ácida correspondiente o bien la forma éster sin halogenación.

15

En una forma de realización, el éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo puede estar fluorado, clorado, bromado, yodado o sus combinaciones. En ciertas formas de realización, el éster halogenado es un éster fluorado.

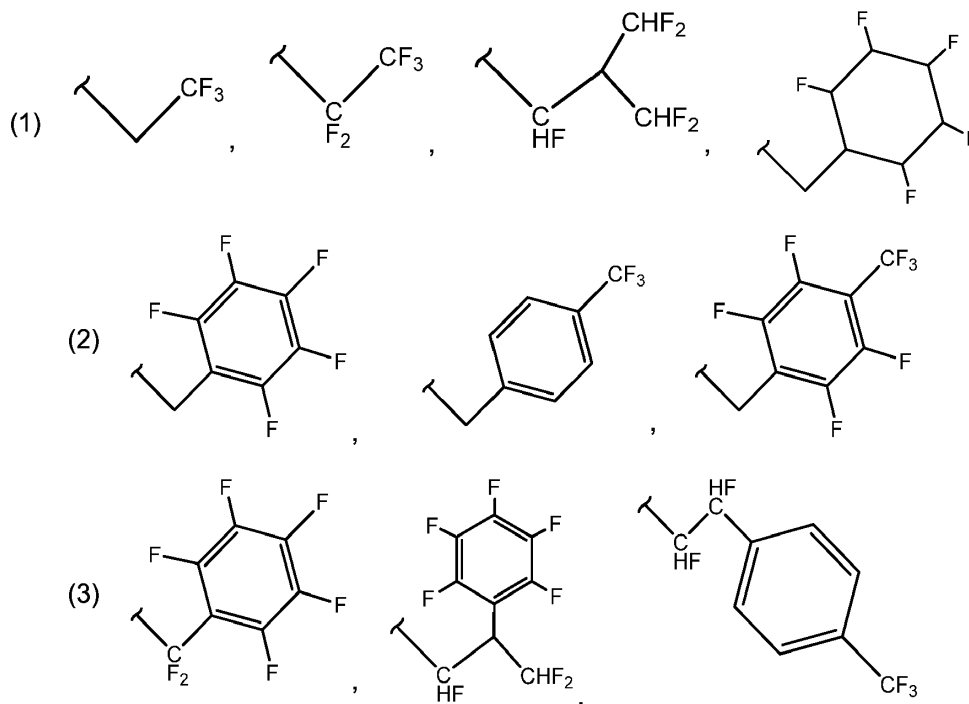
20

En una forma de realización, el éster halogenado se selecciona de entre los ésteres de alquilo halogenados. El grupo alquilo de los ésteres de alquilo halogenados puede ser lineal, ramificado y/o cíclico. Los grupos alquilo pueden ser saturados o insaturados. Si el grupo alquilo es insaturado, puede ser ciclopropanado.

25

El grupo alquilo de los ésteres de alquilo halogenados puede halogenarse (1) al sustituir un hidrógeno con por lo menos un hidrógeno en el grupo alquilo lineal, ramificado, o cíclico (los ejemplos se muestran a continuación); (2) al sustituir un grupo funcional, *por ejemplo*, un grupo arilo, con por lo menos un hidrógeno en el grupo alquilo lineal, ramificado, o cíclico, en donde el grupo funcional se sustituye con un halógeno y/o un grupo halogenado (los ejemplos se muestran a continuación); o (3) por una combinación de (1) y (2) (los ejemplos se muestran a continuación).

30



35

En una forma de realización, además de sustituir cualquier halógeno con por lo menos un hidrógeno en el grupo alquilo lineal, ramificado, o cíclico, el grupo alquilo puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos funcionales, tales como un grupo arilo, un grupo hidroxilo, un grupo éter, y/o un grupo carboxilo. Un ejemplo de un

40

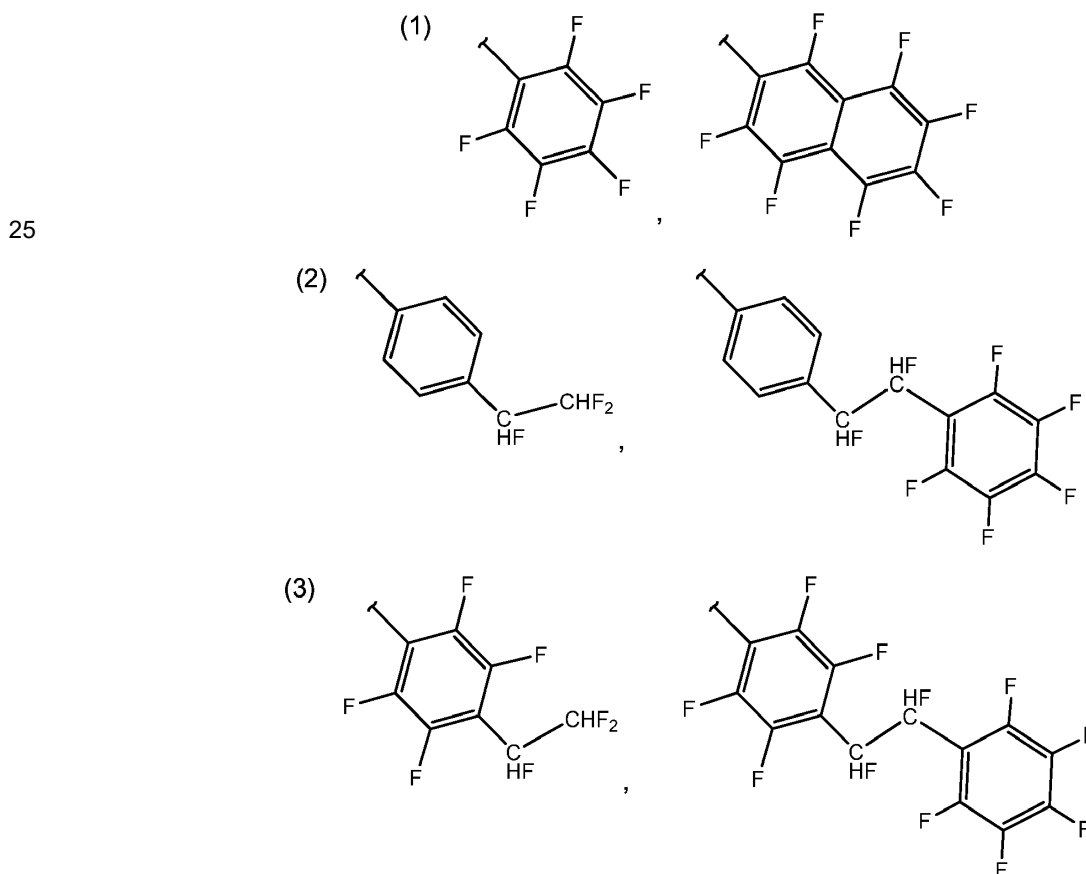
grupo alquilo sustituido con arilo es bencilo. El por lo menos un grupo funcional puede sustituirse, por ejemplo, con un halógeno o un grupo halogenado como se expone anteriormente. Un ejemplo de un grupo funcional arilo que está sustituido con un grupo halogenado es el (trifluorometil)fenilo (ver (2) anteriormente).

5 En una forma de realización, el éster de alquilo halogenado se selecciona de entre éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster terc-butílico, y éster bencílico halogenado. En una forma de realización, el éster halogenado es un éster de alquilo fluorado. En una forma de realización adicional, el éster halogenado es un éster de trifluoroalquilo.

10 En una forma de realización, el éster de alquilo halogenado se prepara con el uso de un alcohol de alquilo lineal, ramificado o cíclico halogenado. Un ejemplo de un alcohol lineal halogenado es el 2,2,2-trifluoroetanol. Un ejemplo de un alcohol de alquilo ramificado halogenado es el 1,1,1-trifluoro-2-propanol. Un ejemplo de alcohol de alquilo cíclico halogenado es el 2,3,4,5,6-pentafluorociclohexanol. En otra forma de realización, el éster de alquilo halogenado se prepara con el uso de un alcohol bencílico halogenado, tal como 4-(trifluorometil)alcohol bencílico.

15 En otra forma de realización, el éster halogenado se selecciona de entre ésteres de arilo halogenados. El grupo arilo de los ésteres de arilo halogenados puede ser monocíclico o multicíclico.

20 El grupo arilo de los ésteres de arilo halogenados puede halogenarse (1) al sustituir un hidrógeno con por lo menos un hidrógeno en el grupo arilo (los ejemplos se muestran a continuación); (2) al sustituir un grupo funcional, *por ejemplo*, un grupo alquilo, con por lo menos un hidrógeno en el grupo arilo, en donde el grupo funcional se sustituye con un halógeno y/o un grupo halógeno (los ejemplos se muestran a continuación); o (3) por una combinación de (1) y (2) (los ejemplos se muestran a continuación).

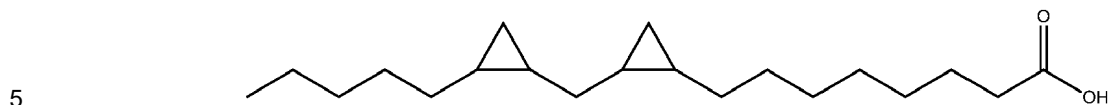


30 En una forma de realización, además de sustituir cualquier halógeno con por lo menos un hidrógeno en el grupo arilo, el grupo arilo puede además sustituirse con uno o más grupos funcionales, tal como un grupo alquilo, un grupo hidroxilo, un grupo éter, y/o un grupo carboxilo. El por lo menos un grupo funcional puede sustituirse, por ejemplo, con un halógeno o un grupo halogenado como se expone anteriormente.

35 En una forma de realización, el éster halogenado es un éster de arilo fluorado.

En una forma de realización, el éster de arilo halogenado se prepara con el uso de un alcohol aromático halogenado. Un ejemplo de un alcohol aromático halogenado es el 2,3,4,5,6-pentafluorofenol.

En una forma de realización particular, la presente divulgación incluye un éster halogenado de ácido 8-[2-(2-pentilciclopropilmetil)-ciclopropil]-octanoico ("DCPLA") (que se muestra a continuación en la forma de ácido libre).

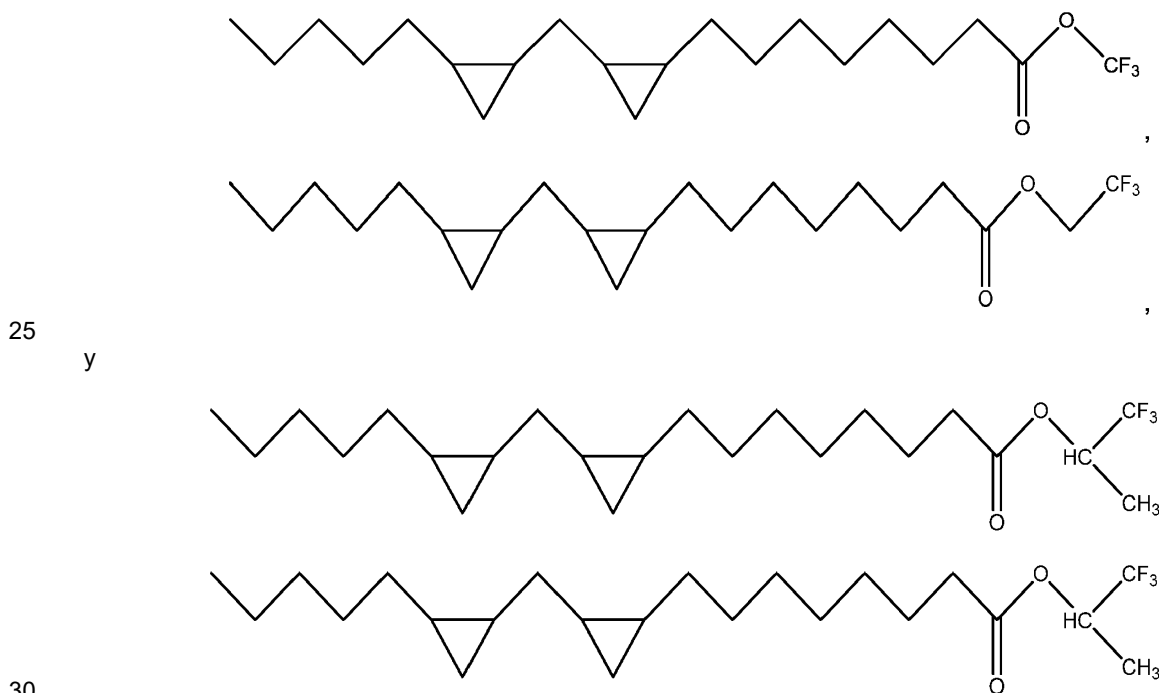


En una forma de realización, el éster halogenado de DCPLA puede estar fluorado, clorado, bromado, yodado o sus combinaciones. En ciertas formas de realización, el éster halogenado de DCPLA es un éster fluorado.

10 En una forma de realización, el éster halogenado de DCPLA es un éster de alquilo halogenado. En otra forma de realización, el éster halogenado de DCPLA es un éster de arilo halogenado. En algunas formas de realización, los grupos alquilo de los ésteres de alquilo halogenados y los grupos arilo de los ésteres de arilo halogenados se seleccionan como se describió anteriormente.

15 En una forma de realización, el éster halogenado de DCPLA se selecciona de entre éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster terc-butílico, y éster bencílico halogenado.

20 En una forma de realización, el éster halogenado de DCPLA es un éster de alquilo fluorado. En una forma de realización adicional, el éster halogenado de DCPLA es un éster trifluoroalquilo. En una forma de realización adicional, el éster halogenado de DCPLA se selecciona de entre



35 La presente divulgación además incluye composiciones que comprenden por lo menos un activador de la PKC-ε. Por ejemplo, la presente divulgación incluye una composición que comprende por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. El por lo menos un éster halogenado puede ser un éster halogenado como se describe en la presente divulgación.

40 Por ejemplo, en una forma de realización, el PUFA se selecciona de entre el ácido linoleico, ácido araquidónico, ácido eicosadienoico, ácido dihomogammalinolénico, ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido caléndico, ácido docosapentaenoico, ácido jacárico, ácido pinolénico, ácido podocárpico, ácido tetracosatetraenoico, ácido tetracosapentaenoico, ácido vernólico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido rumelénico, ácido parinárico, ácido linolénico, ácido eicosenoico, ácido de Mead, ácido erúxico, ácido nervónico, ácido ruménico, ácido alfa-elosteárico, ácido catalpico, y ácido punícico y los MUFA pueden ser ciclopropanados.

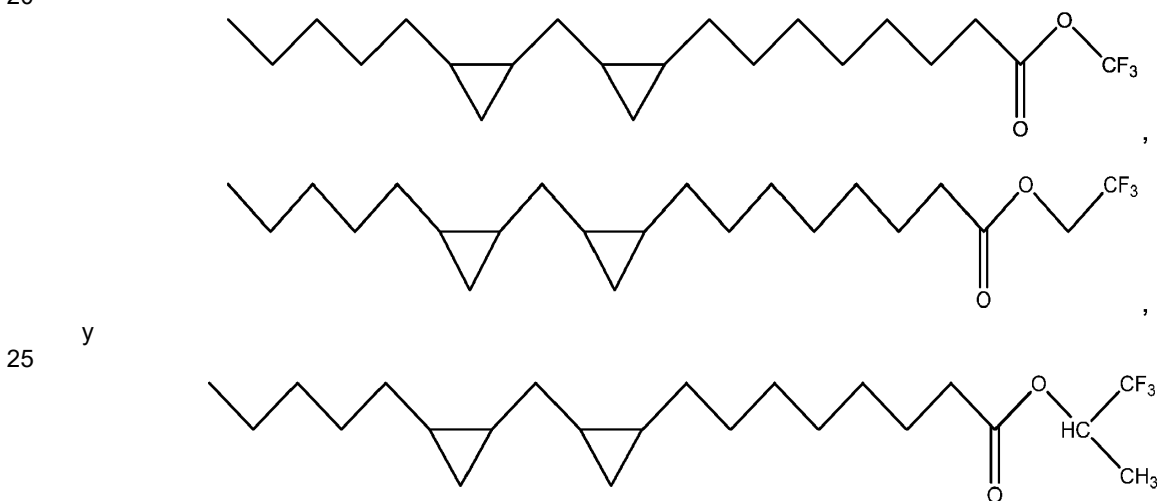
45 En una forma de realización, el MUFA se selecciona de entre ácido oleico y ácido elaídico.

En otra forma de realización, el PUFA, MUFA, o su derivado es un PUFA o MUFA ciclopropanado, como se describe en la presente divulgación.

En una forma de realización, el éster halogenado para su uso en las composiciones descritas es un éster fluorado. En una forma de realización, el éster halogenado para su uso en las composiciones descritas es un éster de alquilo halogenado, como se describe en la presente divulgación. En otra forma de realización, el éster halogenado es un éster de arilo halogenado, como se describe en la presente divulgación. En una forma de realización adicional, el éster halogenado es un éster de alquilo fluorado.

En una forma de realización particular, la presente divulgación incluye una composición que comprende por lo menos un éster halogenado de DCPLA y un portador farmacéuticamente aceptable. El éster halogenado de DCPLA para su uso en la composición actualmente descrita puede seleccionarse como se describe en la presente memoria.

Por ejemplo, el éster halogenado de DCPLA para su uso en las composiciones descritas puede ser un éster fluorado. En una forma de realización, el éster halogenado de DCPLA es un éster de alquilo halogenado, como se describe en la presente divulgación. En otra forma de realización, el éster halogenado es un éster de arilo halogenado, como se describe en la presente divulgación. En una forma de realización adicional, el éster halogenado de DCPLA para su uso en las composiciones descritas es un éster de alquilo fluorado. En una forma de realización adicional, el éster halogenado de DCPLA es un éster trifluoroalquilo. En una forma de realización adicional, el éster halogenado de DCPLA se selecciona de entre



Las formulaciones de las composiciones descritas en la presente divulgación pueden prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica de farmacología. Generalmente, tales métodos de preparación incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con un portador o uno o más de otros ingredientes auxiliares, después, si es necesario o conveniente, dar forma o empaquetar el producto en una unidad de dosis única o múltiple deseada.

Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente divulgación se refieren principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración ética a seres humanos, el experto comprenderá que tales composiciones son adecuadas generalmente para la administración en animales de todo tipo. La modificación de composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a seres humanos o para hacer que las composiciones sean adecuadas para la administración a diversos animales se entiende bien, y el farmacólogo veterinario experto puede diseñar y realizar tal modificación con experimentación meramente habitual, en caso de ser necesaria. Los individuos a los que se contempla la administración de las composiciones farmacéuticas de la divulgación incluyen, pero no se limitan a, seres humanos y otros primates, y otros mamíferos.

En una forma de realización, las composiciones descritas en la presente divulgación pueden formularse con un portador farmacéuticamente aceptable para la administración. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: excipientes; agentes tensioactivos; agentes dispersantes; diluyentes inertes; agentes granuladores y desintegrantes; agentes aglutinantes; agentes lubricantes; agentes edulcorantes; agentes saborizantes; agentes colorantes; conservantes; composiciones fisiológicamente degradables, tales como gelatina; vehículos acuosos y disolventes; vehículos oleosos y disolventes; agentes de suspensión; agentes dispersantes o humectantes; agentes emulsionantes, demulcentes; tampones sales; agentes espesantes; rellenos; agentes emulsionantes; antioxidantes; antibióticos; agentes antifúngicos; agentes estabilizantes; y materiales poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables. Otros ingredientes adicionales que pueden incluirse en las composiciones farmacéuticas de la divulgación son generalmente conocidos en la técnica y pueden describirse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical

Sciences, Genaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, y Remington's Pharmaceutical Sciences, 20ma Ed., Mack Publishing Co. 2000, ambas incorporadas en la presente memoria como referencia.

5 En una forma de realización, el portador es un portador acuoso o hidrófilo. En una forma de realización adicional, el portador puede ser agua, solución salina o dimetilsulfóxido. En otra forma de realización, el portador es un portador hidrófobo. Los portadores hidrófobos incluyen complejos de inclusión, dispersiones (tales como micelas, microemulsiones, y emulsiones), y liposomas. Los portadores hidrófobos ilustrativos incluyen complejos de inclusión, micelas, y liposomas. *Ver, por ejemplo*, Remington's: The Science and Practice of Pharmacy, 20ma ed., ed. Gennaro, Lippincott: Philadelphia, PA 2003, que se incorpora en la presente memoria como referencia.
10 Además, pueden incluirse otros compuestos ya sea en el portador hidrófobo o en la solución, por ejemplo, para estabilizar la formulación.

15 Las composiciones descritas en la presente memoria pueden administrarse por cualquier vía adecuada, que incluyen las vías oral, parenteral, transmucosa, intranasal, por inhalación o transdérmica. Las vías parenterales incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intramuscular, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular, intratecal, e intracraneal. Puede seleccionarse una vía de administración adecuada para permitir cruzar la barrera hematoencefálica. *Ver por ejemplo*, J. Lipid Res. (2001) vol. 42, págs. 678-685, que se incorpora en la presente memoria como referencia.

20 En una forma de realización, las composiciones descritas en la presente memoria pueden formularse en formas de dosificación oral. Para la administración oral, la composición puede adoptar la forma de un comprimido o cápsula preparada por medios convencionales con, por ejemplo, portadores tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón sódico); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos generalmente conocidos en la técnica.
25

30 En otra forma de realización, las composiciones de la presente memoria se formulan en una preparación líquida. Tales preparaciones líquidas para la administración oral pueden adoptar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o bien pueden presentarse como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usar. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con, por ejemplo, portadores farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones además pueden comprender sales de tampones, agentes saborizantes, colorantes, y edulcorantes según sea apropiado. En una forma de realización, la preparación líquida es para la administración oral.
35

40 En otra forma de realización de la presente divulgación, las composiciones en la presente divulgación pueden formularse para la administración parenteral tal como inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitarias, por ejemplo, en ampollas, o en contenedores de dosis múltiples, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, dispersiones, o emulsiones en vehículos acuosos o aceitosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes, y/o dispersantes.
45

50 En otra forma de realización, las composiciones en la presente memoria pueden formularse como preparaciones de depósito. Tales formulaciones pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse con un material polimérico o hidrófobo adecuado (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resina de intercambio iónico, o como un derivado moderadamente soluble, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble.

55 En otra forma de realización, por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo puede suministrarse en una vesícula, tal como una micela, liposoma o una partícula de lipoproteína artificial de baja densidad (LDL). *Ver, por ejemplo*, la patente US n° 7.682.627.

60 En una forma de realización, el por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo, tal como por lo menos un éster halogenado de DCPLA, está presente en las composiciones descritas en una cantidad eficaz para uno o más de los siguientes: mejorar el aprendizaje, mejorar la memoria, reducir los niveles de β -amiloides, tratar una enfermedad asociada con pérdida sináptica o daño sináptico, tratar una o más enfermedades o afecciones neurodegenerativas, tratar uno o más trastornos neuroafectivos, tratar el accidente cerebrovascular, tratar el retraso mental, y tratar la lesión cerebral.

65 En una forma de realización, las enfermedades o afecciones neurodegenerativas son la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, X frágil, Niemann-Pick (por ejemplo, Niemann-Pick C), y las afecciones de demencia (por ejemplo, demencia de Parkinson, demencia frontotemporal, y demencia vascular). En una forma de

realización, los trastornos neuroafectivos son depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, y trastorno por estrés posttraumático (PTSD).

5 En una forma de realización, el éster o los ésteres halogenados pueden estar presentes en las composiciones descritas en la presente divulgación en una cantidad con intervalo de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 100%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 60%, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30% en peso, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% en peso de la composición final. En otra forma de realización, el éster o los ésteres halogenados pueden estar presentes en la composición en una cantidad con intervalo de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 100%,
10 de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 95%, de aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, de aproximadamente 5%, a aproximadamente 85%, de aproximadamente 10% a aproximadamente 80%, y de aproximadamente 25% a aproximadamente 75%, en peso de la composición final.

15 La presente divulgación incluye además kits que pueden utilizarse para preparar y/o administrar a un sujeto composiciones farmacéuticas de por lo menos un éster halogenado descrito en la presente memoria.

20 Los kits pueden comprender dispositivos para almacenamiento y/o administración. Por ejemplo, los kits pueden comprender jeringa(s), aguja(s), dispositivo(s) de inyección sin aguja, almohadilla(s) estéril(es), hisopo(s), vial(es), ampolla(s), cartucho(s), botella(s), y similares. Los dispositivos de almacenamiento y/o administración pueden graduarse para permitir, por ejemplo, medir volúmenes. En una forma de realización, los dispositivos, jeringas, ampollas, cartuchos, botellas u otros de tales recipientes para almacenar y/o mezclar posteriormente las composiciones de por lo menos un éster halogenado descrito en la presente divulgación pueden, o no presentar más de una cámara.

25 En una forma de realización adicional, los kits pueden comprender composiciones farmacéuticas de por lo menos un éster halogenado descrito en la presente divulgación almacenado dentro de ampollas, viales, jeringas, cartuchos, botellas u otros recipientes similares de otros componentes del sistema. Los kits además pueden incluir tampones adicionales, agujas, dispositivos de inyección sin aguja, almohadillas estériles o hisopos.

30 Los kits además pueden comprender uno o más anestésicos, tales como los anestésicos locales. En una forma de realización, los anestésicos están en una formulación preparada para su utilización, por ejemplo, una formulación inyectable (opcionalmente en una o más jeringas precargadas), o una formulación que puede aplicarse tópicamente. Las formulaciones tópicas de anestésicos pueden ser en forma de anestésico aplicado a una almohadilla, hisopo, toallita, servilleta desechable, tela, parche, vendaje, gasa, algodón, Q-tip™, pomada, crema,
35 gel, pasta, líquido, o cualquier otra formulación de aplicación tópica. Los anestésicos para su utilización con la presente divulgación pueden incluir, pero no se limitan a lidocaína, marcaína, cocaína, y xilocaína.

40 Los kits además pueden contener instrucciones relacionadas con el uso de las composiciones farmacéuticas de por lo menos un éster halogenado descrito en la presente memoria y procedimientos para mezclar, diluir o combinar formulaciones de por lo menos un éster halogenado. Las instrucciones además pueden contener instrucciones para diluir adecuadamente una formulación de por lo menos un éster halogenado descrito en la presente memoria para obtener un pH o intervalos de pH y/o una actividad específica y/o concentración de proteína deseadas después de la mezcla pero antes de la administración. Las instrucciones además pueden contener información de la dosificación. Las instrucciones además pueden contener material dirigido a métodos para seleccionar sujetos para el tratamiento con las composiciones farmacéuticas descritas de por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo, como se describe en la presente memoria.
45

50 La presente divulgación además se refiere a métodos de tratamiento que usan por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, la presente divulgación proporciona un método para mejorar el aprendizaje, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo. En otra forma de realización, la presente divulgación incluye métodos para mejorar la memoria, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo.
55

60 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método para reducir los niveles de β -amiloide, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo. La presente divulgación incluye además un método para tratar una enfermedad asociada con pérdida sináptica o daño sináptico, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo.

65 La presente divulgación incluye además un método para tratar una o más enfermedades, afecciones, y trastornos, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad eficaz de por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo, en el que las enfermedades, afecciones, y trastornos son enfermedades o afecciones neurodegenerativas, trastornos neuroafectivos, accidente cerebrovascular, retraso mental y lesión cerebral. En una forma de realización, las enfermedades o afecciones neurodegenerativas son la

5 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, X frágil, Niemann-Pick (por ejemplo, Niemann-Pick C), y las afecciones de demencia (por ejemplo, demencia de Parkinson, demencia frontotemporal, y demencia vascular). En una forma de realización, los trastornos neuroafectivos son depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, y trastorno por estrés postraumático (PTSD). Las enfermedades o afecciones neurodegenerativas pueden ser
causadas por, por ejemplo, la exposición a por lo menos un producto químico neurotóxico tal como un metal
pesado. La lesión cerebral puede ser una lesión cerebral traumática o una lesión cerebral inducida por la
irradiación.

10 En otra forma de realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar la isquemia y/o la hipoxia como un resultado de una cirugía a corazón abierto que comprende administrar a un paciente que lo necesite, por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo, con la administración siendo antes o después de la cirugía.

15 En algunas formas de realización, el por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo se administra como una composición descrita en la presente divulgación. Los ésteres halogenados pueden administrarse por métodos convencionales tales como administración oral, parenteral, transmucosa, intranasal, por inhalación, o transdérmica. La administración parenteral incluye intravenosa, intraarterial, intramuscular, intradérmica, subcutánea, intraperitoneal, intraventricular, intratecal, e intracraneal.

20 En una forma de realización adicional, las dosis para la administración pueden prepararse adecuadamente para administrar de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 g, tal como de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 5 g, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2 g, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1,5 g, de aproximadamente 150 mg a aproximadamente 1 g, o de aproximadamente 250 mg a
25 aproximadamente 500 mg de por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o derivado del mismo, tal como un éster halogenado de DCPLA.

El por lo menos un éster halogenado de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo para su uso en los métodos descritos puede ser un éster halogenado como se describe en la presente memoria.

30 Un aspecto adicional de la divulgación es la utilización de por lo menos un éster de un PUFA, MUFA, o un derivado del mismo en la preparación de un medicamento para mejorar el aprendizaje, para mejorar la memoria, para reducir los niveles de β -amiloides, para tratar una enfermedad asociada con pérdida sináptica o daño sináptico, para tratar enfermedades o afecciones neurodegenerativas, para tratar trastornos neuroafectivos, para tratar la depresión, para tratar el accidente cerebrovascular, y para tratar lesiones cerebrales.

35 Otro aspecto de la presente divulgación incluye utilizar ésteres halogenados como se describe en la presente divulgación como agentes de tomografía por emisión de positrones (PET) para obtener imágenes *in vivo* de los niveles de la PKC y, por lo tanto, de la función neurológica, tal como la adquisición de memoria. Por ejemplo, en este aspecto, la presente divulgación incluye ésteres halogenados como se describe en la presente divulgación, y las composiciones y sus métodos de utilización, en donde por lo menos un halógeno en el éster halogenado es un halógeno radiactivo o isótopo halógeno radiactivo. El isótopo halógeno radiactivo ^{18}F , por ejemplo, sufre una desintegración nuclear espontánea por emisión de un positrón. El isótopo ^{18}F tiene una vida media de 110 minutos, y se usa comúnmente en el escaneo de PET.

45 Así, se divulga un método para obtener imágenes de los niveles de la PKC en el cerebro de un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de por lo menos un éster halogenado como se describe en la presente memoria, en el que por lo menos un halógeno en el éster halogenado contiene por lo menos un halógeno radioactivo o isótopo halógeno radiactivo. En una forma de realización, por lo menos un halógeno en el éster halogenado es el isótopo ^{18}F .

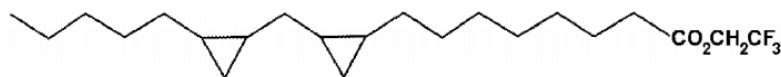
50 Además se divulga un método para monitorear la función neurológica en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de por lo menos un éster halogenado como se describe en la presente memoria, en el que por lo menos un halógeno en el éster halogenado contiene por lo menos un halógeno radiactivo o isótopo de halógeno radiactivo. En una forma de realización, por lo menos un halógeno en el éster halogenado es el isótopo ^{18}F . En una forma de realización, la función cerebral es la adquisición de memoria.

Los compuestos, composiciones, kits, y métodos descritos en la presente memoria se describirán además mediante los siguientes ejemplos.

60 Ejemplos

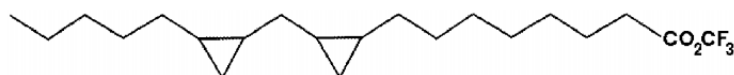
Los PUFA y MUFA están generalmente disponibles comercialmente y la ciclopropanación de estos compuestos es conocida en la técnica. Ver, por ejemplo, Nelson et al., (2009) J Biol Chem 274, 34514-34521. Los ésteres pueden prepararse como se conoce en la técnica, por ejemplo, a través de la esterificación de un alcohol y un ácido carboxílico. Para los alcoholes que son inestables en ácido, pueden usarse enzimas para realizar la esterificación.

Ejemplo 1: Síntesis de éster trifluoroetílico de DCPLA (DCPLA-EtF3). Se preparó DCPLA-EtF3 mediante transesterificación de bases. Se mezclaron dos gramos de éster metílico de DCPLA con 0,5 gramos de KOH, 2 gramos de tamices moleculares, y 10 ml de 2,2,2-trifluoroetanol en un matraz de fondo redondo. La mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas y se probó la formación del producto mediante TLC en gel de sílice con el uso de como disolvente acetato de etilo al 10% en hexano. La reacción se detuvo mediante la adición de 20 ml de hexano, 1 ml de ácido acético, y 10 ml de agua. El producto se extrajo en hexano, se lavó con agua, y se evaporó. El producto se aisló después mediante TLC preparativa en gel de sílice con el uso de acetato de etilo al 10% en hexano.



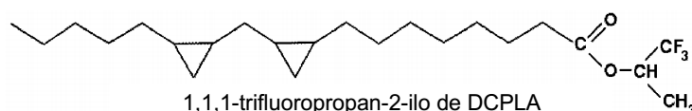
Éster trifluoroetílico de DCPLA

Ejemplo 2: Síntesis de éster trifluorometílico de DCPLA (DCPLA-MeF3). El éster metílico de DCPLA (50 μ l) se mezcló con 1 ml de trifluoroetanol, 30 mg de TBD (1,5,7-triazabicyclo [4.4.0]dec-5-eno) y 0,2 g de tamices moleculares en un vial de reacción de 10 ml. La mezcla se reaccionó en una incubadora durante 3 días a 70°C. Después se añadieron 0,2 ml de ácido acético glacial, 2 ml de cloroformo, y 5 ml de agua. La mezcla se agitó en vórtex para extraer y se centrifugó. La fase orgánica se lavó con 5 ml de agua y el producto (49,97 mg) se evaporó a sequedad.



Éster trifluorometílico de DCPLA

Ejemplo 3: Síntesis de 1,1,1-trifluoropropan-2-il DCPLA. El éster metílico de DCPLA (30 μ l) se mezcló con 1 ml de 1,1,1-trifluoro-2-propanol, 30 mg de TBD (1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno) y 0,2 g de tamices moleculares en un vial de reacción de 10 ml. La mezcla se reaccionó en una incubadora durante 3 días a 70°C. Después se añadieron 0,2 ml de ácido acético glacial, 2 ml de cloroformo, y 5 ml de agua. La mezcla se agitó en vórtex para extraer y se centrifugó. La fase orgánica se lavó con 5 ml de agua y se transfirió a un tubo de centrifuga de polipropileno de fondo redondo de 15 ml. El producto crudo se evaporó a sequedad. El producto se aisló por cromatografía en gel de sílice. Una columna de vidrio i.d. 15 mm x 12 mm de gel de sílice se equilibró con hexano. El producto crudo se disolvió en hexano y se aplicó a la columna, que se lavó con 30 ml de hexano. El producto se eluyó mediante adición de 30 ml de acetato de etilo al 10% en hexano. El producto (14,95 mg) se evaporó a sequedad.



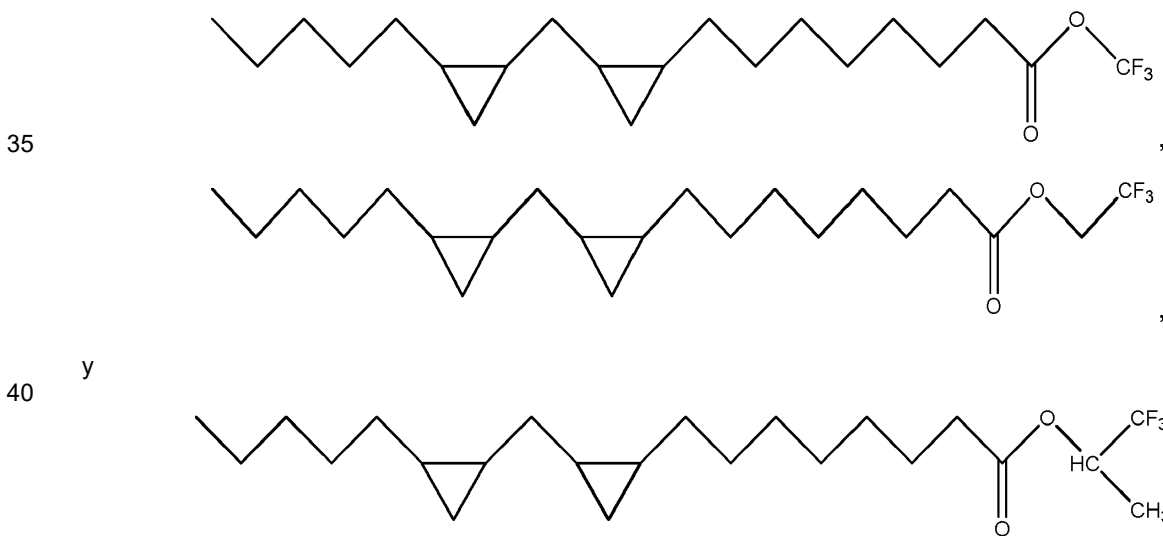
1,1,1-trifluoropropan-2-ilo de DCPLA

Ejemplo 4: Activación de la PKC- ϵ por DCPLA-EtF3 frente a éster metílico de DCPLA. Investigaciones anteriores demostraron que el éster metílico de DCPLA es aproximadamente 100 veces más potente que un activador de la PKC- ϵ que el DCPLA no esterificado, con una activación máxima de 0.1 μ M. Sen A, Alkon DL, Nelson TJ, J. Biol. Chem. 287(19): 15947-58 (2012). La activación de la PKC- ϵ por DCPLA-EtF3 se midió por la medición de la incorporación de 32P-fosfato inorgánico de gamma-32P-ATP por PKC- ϵ humana recombinante. Los resultados se compararon con la activación de la PKC- ϵ por el éster metílico de DCPLA y se muestran en la figura 1. Como se muestra en la figura 1, DCPLA-EtF3 tuvo un pico de activación de la PKC- ϵ a 0,1-1 nM, aproximadamente 1000 veces más potente que el éster metílico de DCPLA. Esta es una potencia aproximadamente igual a la de la briostatina-1, que es uno de los activadores de la PKC más potentes conocidos anteriormente. Además, DCPLA-EtF3 produjo aproximadamente el mismo grado de activación que el éster metílico de DCPLA, mientras exhibía esta mayor potencia.

Ejemplo 5: Activación de la PKC- ϵ por 1,1,1-trifluoropropan-2-il DCPLA. Activación de la PKC- ϵ por 1,1,1-trifluoropropan-2-il DCPLA se midió por la medición de la incorporación de 32P-fosfato inorgánico de gamma-32P-ATP por la PKC- ϵ humana recombinante. Los resultados, que se muestran en la figura 2, muestran una potencia superior en comparación con el DCPLA no modificado. La activación se extendió a 0,01 nM y fue bifásica, lo que concuerda con un sitio de unión de alta y baja afinidad para DCPLA.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de entre un éster de alquilo o arilo halogenado de un ácido graso insaturado, en el que el ácido graso insaturado está ciclopropanado, y en el que el grupo alcoxi o ariloxi del éster presenta por lo menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un átomo de flúor.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el ácido graso insaturado es un ácido graso poliinsaturado seleccionado de entre ácido linoleico, ácido araquidónico, ácido eicosadienoico, ácido dihomo-gamma-linolénico, ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido caléndico, ácido docosapentaenoico, ácido jacárico, ácido pinolénico, ácido podocárpico, ácido tetracosatetraenoico, ácido tetracosapentaenoico, ácido vernólico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido rumelénico, ácido parinárico, ácido linolénico, ácido eicosenoico, ácido de Mead, ácido erúxico, ácido nervónico, ácido ruménico, ácido alfa-elosteárico, ácido catalpico, y ácido puníxico; o
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el ácido graso insaturado es un ácido graso monoinsaturado seleccionado de entre ácido oleico y ácido elaídico.
4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el éster es un éster de alquilo halogenado seleccionado de entre éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster terc-butílico y éster bencílico halogenado.
5. Éster de alquilo o arilo halogenado del ácido 8-[2-(2-pentilciclopropilmetil)-ciclopropil]-octanoico (DCPLA), en el que el grupo alcoxi o ariloxi del éster presenta por lo menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un átomo de flúor.
6. Éster de alquilo o arilo halogenado según la reivindicación 5, en el que el éster es un éster de alquilo halogenado seleccionado de entre éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster terc-butílico, y éster bencílico.
7. Éster de alquilo o arilo halogenado según la reivindicación 5, en el que el éster es un éster de alquilo monofluoro, difluoro o trifluoro.
8. Éster de alquilo o arilo halogenado según la reivindicación 7, en el que el éster se selecciona de entre



9. Composición que comprende por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un portador farmacéuticamente aceptable.
10. Composición según la reivindicación 9, en la que por lo menos un compuesto está presente en la composición en una cantidad eficaz para uno o más de los siguientes: mejorar el aprendizaje, mejorar la memoria, reducir los niveles de β -amiloide, tratar una enfermedad asociada con la pérdida sináptica o el daño sináptico, tratar una o más enfermedades o afecciones neurodegenerativas, tratar uno o más trastornos neuroafectivos, tratar el accidente cerebrovascular, tratar el retraso mental, y tratar una lesión cerebral, opcionalmente

en la que las enfermedades o afecciones neurodegenerativas son la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, X frágil, Niemann-Pick C, demencia de Parkinson, demencia frontotemporal, y demencia vascular, y en

la que los trastornos neuroafectivos son depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, y trastorno por estrés postraumático.

5 11. Por lo menos un éster de alquilo o arilo halogenado de un ácido graso insaturado para una utilización en el tratamiento de una o más enfermedades, afecciones, y trastornos, que comprende administrar una cantidad eficaz del éster a un paciente que lo necesite;

10 en el que el ácido graso insaturado está ciclopropanado, el grupo alcoxi o ariloxi del éster presenta por lo menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un átomo de flúor y las enfermedades, afecciones y trastornos son enfermedades o afecciones neurodegenerativas, trastornos neuroafectivos, accidente cerebrovascular, retraso mental y lesión cerebral; opcionalmente

15 en el que las enfermedades o afecciones neurodegenerativas son la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, X frágil, Niemann-Pick C, demencia de Parkinson, demencia frontotemporal y demencia vascular, y en el que los trastornos neuroafectivos son depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno por estrés postraumático (PTSD).

20 12. Compuesto para su utilización según la reivindicación 11, en el que el ácido graso insaturado es un ácido graso poliinsaturado seleccionado de entre ácido linoleico, ácido araquidónico, ácido eicosadienoico, ácido dihomogammalinolénico, ácido docosadienoico, ácido adrenico, ácido caléndico, ácido docosapentaenoico, ácido jacárico, ácido pinolénico, ácido podocárpico, ácido tetracosatetraenoico, ácido tetracosapentaenoico, ácido vernólico, ácido docosahexaenoico, ácido eicosapentaenoico, ácido rumelénico, ácido parinárico, ácido linolénico, ácido eicosenoico, ácido de Mead, ácido erúxico, ácido nervónico, ácido ruménico, ácido alfa-elosteárico, ácido catálpico, y ácido puníxico; o

25 en el que el ácido graso insaturado es un ácido graso monoinsaturado seleccionado de entre ácido oleico y ácido elaídico.

30 13. Compuesto para su utilización según la reivindicación 11, en el que el éster es un éster de alquilo halogenado seleccionado de entre éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster terc-butílico y éster bencilico.

14. Compuesto para su utilización según la reivindicación 11, en el que el éster es un éster de alquilo monofluoro, difluoro o trifluoro.

35 15. Por lo menos un éster de alquilo o arilo halogenado de ácido 8-[2-(2-pentilciclopropilmetil)-ciclopropil]-octanoico (DCPLA) para su utilización en el tratamiento de una o más enfermedades, afecciones y trastornos, que comprende administrar a un paciente que necesite el mismo una cantidad eficaz del éster;

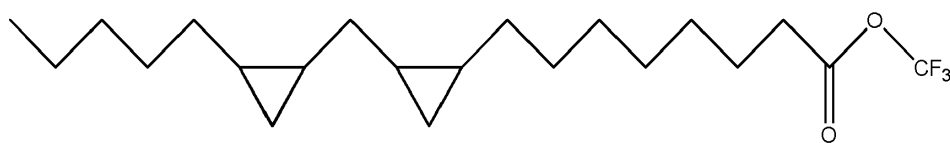
40 en el que el grupo alcoxi o ariloxi del éster presenta por lo menos un átomo de hidrógeno reemplazado con un átomo de flúor y las enfermedades, afecciones y trastornos son enfermedades o afecciones neurodegenerativas, trastornos neuroafectivos, accidente cerebrovascular, retraso mental y lesión cerebral; opcionalmente

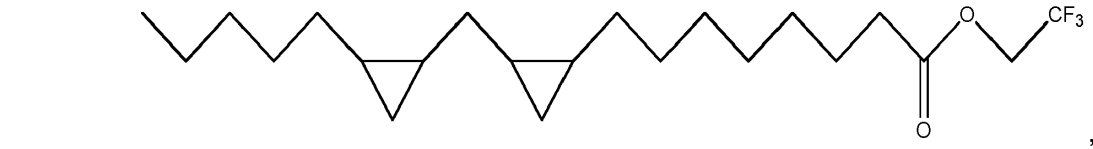
45 en el que las enfermedades o afecciones neurodegenerativas son la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, X frágil, Niemann-Pick C, demencia de Parkinson, demencia frontotemporal y demencia vascular, y en el que los trastornos neuroafectivos son depresión, trastorno bipolar, esquizofrenia y trastorno por estrés postraumático.

50 16. Compuesto para su utilización según la reivindicación 15, en el que el éster es un éster de alquilo halogenado seleccionado de entre éster metílico, éster etílico, éster isopropílico, éster terc-butílico, y éster bencilico.

17. Compuesto para su utilización según la reivindicación 15, en el que el éster es un éster de alquilo monofluoro, difluoro o trifluoro.

55 18. Compuesto para su utilización según la reivindicación 17, la que el éster se selecciona de entre





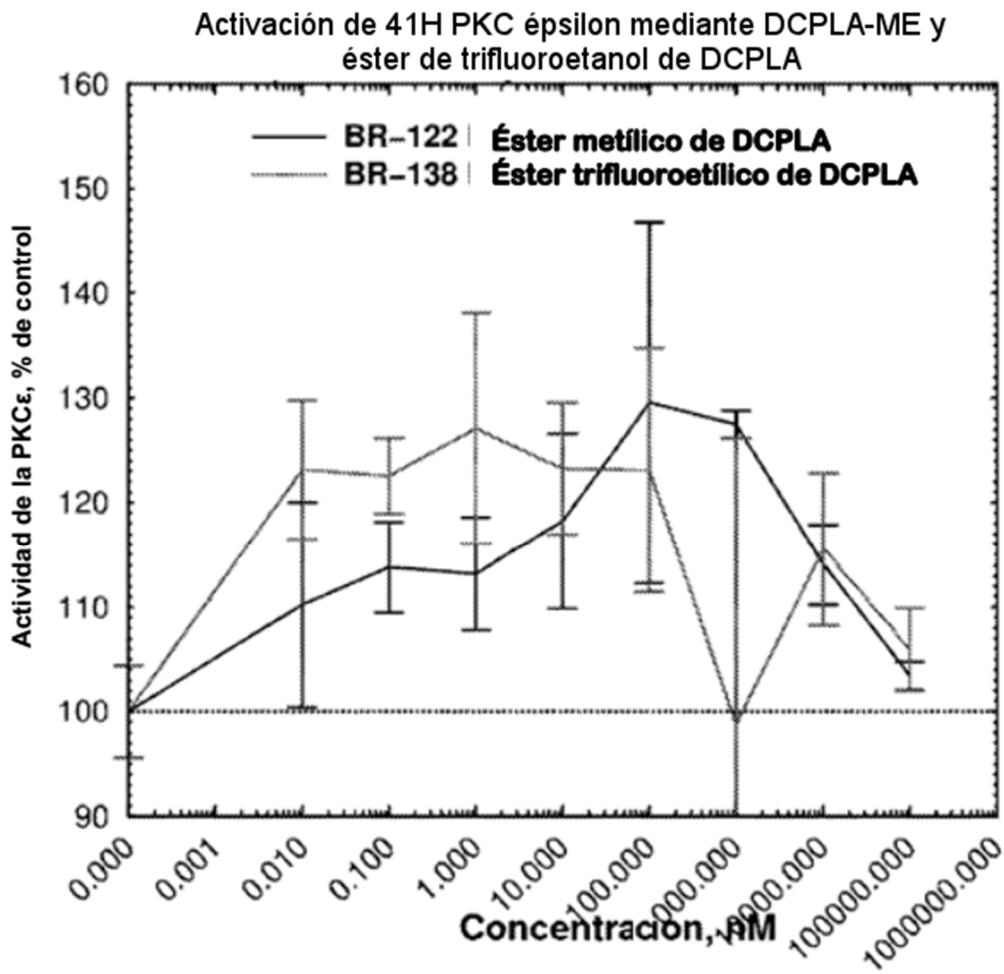


FIGURA 1

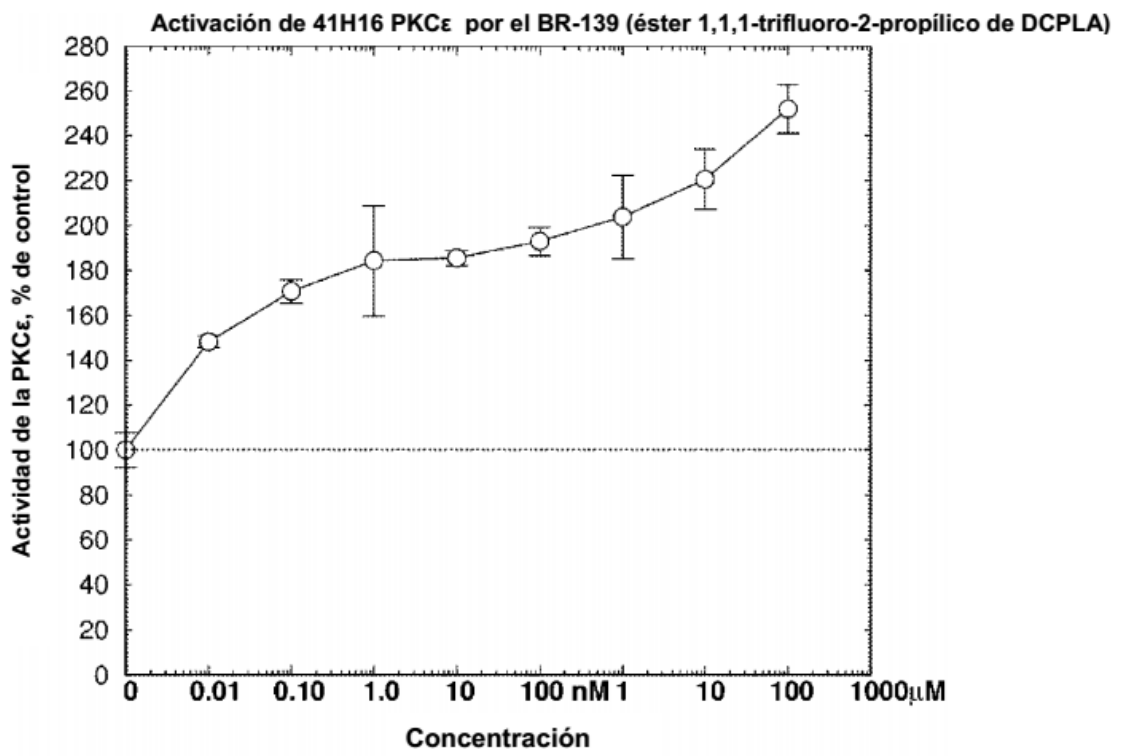


FIGURA 2