

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 701**

51 Int. Cl.:

C07C 309/21	(2006.01)	A61K 31/661	(2006.01)
C07C 311/51	(2006.01)	A61P 9/06	(2006.01)
C07C 323/41	(2006.01)		
C07D 277/82	(2006.01)		
C07D 291/04	(2006.01)		
C07F 9/38	(2006.01)		
A61K 31/165	(2006.01)		
A61K 31/185	(2006.01)		
A61K 31/18	(2006.01)		
A61K 31/41	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.01.2015 PCT/EP2015/000105**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015 WO15110262**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.01.2015 E 15702370 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 3097076**

54 Título: **Nuevos derivados de CYP-eicosanoide**

30 Prioridad:

22.01.2014 US 201461930031 P

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

24.01.2020

73 Titular/es:

**MAX-DELBRÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE
MEDIZIN (50.0%)
Robert-Rössle-Strasse 10
13125 Berlin, DE y
BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF
TEXAS SYSTEM (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SCHUNCK, WOLF-HAGEN;
MÜLLER, DOMINIK;
FISCHER, ROBERT;
WALLUKAT, GERD;
KONKEL, ANNE y
FALCK, JOHN, RUSSELL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 738 701 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

Nuevos derivados de CYP-eicosanoide

5 La presente invención se refiere a compuestos según la fórmula general (I) que son análogos de epoximetabolitos producidos por enzimas del citocromo P450 (CYP) procedentes de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (n-3) (PUFAs). La presente invención se refiere además a composiciones que contienen uno o más de estos compuestos, y al uso de estos compuestos o composiciones para el tratamiento o prevención de una afección o enfermedad asociada con inflamación, proliferación, hipertensión, coagulación, función inmunitaria, angiogénesis patológica, insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas.

Antecedentes

10 Los ácidos grasos poliinsaturados omega-6 y omega-3 (PUFAs n-6 y n-3) son componentes esenciales de la dieta de los mamíferos. Los PUFAs n-3 biológicamente más importantes son ácido eicosapentanoico (EPA, 20:5 n-3) y ácido docosahexanoico (DHA, 22:6 n-3). Los PUFAs n-3 dietéticos tienen efectos sobre diversos procesos fisiológicos que impactan sobre la enfermedad crónica y la salud normal (para una revisión, véase, por ejemplo, Jump, D. B. (2002) *J. Biol. Chem.* 277, 8755-8758), tal como la regulación de los niveles de lípidos en el plasma (Rambjor, G. S., Walen, A. I., Windsor, S. L., y Harris, W. S. (1996) *Lipids* 31, S31-S49; Harris, W. S. (1997) *Am. J. Clin. Nutr.* 65, 1645S-1654S; Harris, W. S., Hustvedt, B-E., Hagen, E., Green, M. H., Lu, G., y Drevon, C. A. (1997) *J. Lipid Res.* 38, 503-515; Mori, T. A., Burke, V., Puddey, I. B., Watts, G. F., O'Neal, D. N., Best, J. D., y Beilen, L. J. (2000) *Am. J. Clin. Nutr.* 71, 1085-1094), cardiovascular (Nordoy, A. (1999) *Lipids* 34, 19-22; Sellmayer, A., Hrboticky, N., y Weber, P. C. (1999) *Lipids* 34, 13-18; Leaf, A. (2001) *J. Nutr. Health Aging* 5, 173-178) y la función inmunitaria (Hwang, D. (2000) *Annu. Rev. Nutr.* 20, 431-456), inflamación (Calder, P.C. (2012) *Mol. Nutr. Food Res.* 56, 1073-1080), la acción de la insulina (Storlien, L., Hulbert, A. J., y Else, P. L. (1998) *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 1, 559-563; Storlien, L. H., Kriketos, A. D., Calvert, G. D., Baur, L. A., y Jenkins, A. B. (1997) *Prostaglandins Leukotrienes Essent. Fatty Acids* 57, 379-385; Oh, D.Y., Talukadar, S., Bae, E.J., Imamura, T., Morinaga, H., Fan, W., Li, P., Lu, W.J., Watkins, S.M., Olefsky, J.M. (2010) *Cell* 142 (5), 687-98), y el desarrollo neuronal y la función visual (Salem, N., Jr., Litman, B., Kim, H-Y., y Gawrisch, K. (2001) *Lipids* 36, 945-959). La ingestión de PUFA n-3 dará lugar a su distribución a virtualmente cada célula en el cuerpo con efectos sobre la función y composición de la membrana, la síntesis de eicosanoides, y la señalización así como la regulación de la expresión génica (Salem, N., Jr., Litman, B., Kim, H-Y., y Gawrisch, K. (2001) *Lipids* 36, 945-959; Jump, D. B., and Clarke, S. D. (1999) *Annu. Rev. Nutr.* 19, 63-90; Duplus, E., Glorian, M., y Forest, C. (2000) *J. Biol. Chem.* 275, 30749-30752; Dubois, R. N., Abramson, S. B., Crofford, L., Gupta, R. A., Simon, L. S., Van De Putte, L. B. A., y Lipsky, P. E. (1998) *FASEB J.* 12, 1063-1073).

35 Los estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales demuestran que los PUFAs n-3 (EPA y DHA) de aceite de pescado protegen contra la enfermedad cardiovascular (Kris-Etherton PM, Harris WS, Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106 (21): 2747-57). Los PUFAs n-3 reducen la mortalidad por cardiopatía isquémica y la tasa de muerte súbita cardíaca (Mozaffarian D. Fish and n-3 fatty acids for the prevention of fatal coronary heart disease and sudden cardiac death. *Am J Clin Nutr* 2008;87(6):1991S-6S). La protección contra la arritmia ventricular es probablemente el primer factor responsable de la prevención de muerte súbita cardíaca por PUFAs n-3 tras infarto de miocardio y en pacientes con insuficiencia cardíaca (Leaf A, Kang JX, Xiao YF, Billman GE. Clinical prevention of sudden cardiac death by n-3 polyunsaturated fatty acids and mechanism of prevention of arrhythmias by n-3 fish oils. *Circulation* 2003; 107 (21): 2646-52, y Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105(16): 1897-903). Los efectos antiarrítmicos importantes de los PUFAs n-3 también se observaron en estudios humanos sobre fibrilación auricular (Calo L, Bianconi L, Colivicchi F, et al. N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(10):1723-8). Los beneficios cardíacos potenciales de los PUFAs n-3 se extienden además a la prevención y tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva y aterosclerosis, así como a la reducción de factores de riesgo generales tales como niveles plasmáticos elevados de triglicéridos y citocinas pro-inflamatorias (Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR, Ventura HO. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(7):585-94).

50 Adicionalmente, los estudios epidemiológicos y experimentales muestran que el consumo de PUFAs n-3 está asociado con un riesgo reducido de degeneración macular y una menor incidencia de cánceres de colon, mama, próstata y otros cánceres (Serini S, Piccioni E, Calviello G. Dietary PUFA n-3 vascular targeting and the prevention of tumor growth and age-related macular degeneration. *Curr Med Chem.* 2009; 16(34):4511-26). Un mecanismo habitual importante en la protección contra cáncer y degeneración macular consiste en la capacidad de los PUFAs n-3 para inhibir la angiogénesis patológica. EPA y DHA inhiben la neovascularización retiniana anormal, la permeabilidad vascular, y la inflamación (Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, Hong S, Pravda EA, Majchrzak S, Carper D, Hellstrom A, Kang JX, Chew EY, Salem N Jr, Serhan CN, Smith LE. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med.* 2007 Jul; 13 (7):868-73). La angiogénesis es una etapa esencial en el crecimiento tumoral y en la metástasis, que es promovida por los PUFAs n-6 y metabolitos derivados de PUFAs n-6 pero que es inhibida por PUFAs n-3 y metabolitos derivados de PUFAs n-3 (Kang JX, Liu A. The role of the tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio in regulating tumor angiogenesis. *Cáncer*

Metástasis Rev. 2013 Jun; 32(1-2):201-10).

Adicionalmente, uno de los papeles biológicos más importantes de los PUFAs es suministrar precursores para la producción de metabolitos de ácidos grasos bioactivos que pueden modular muchas funciones (Arm, J. P., y Lee, T. H. (1993) Clin. Sci. 84: 501-510). Por ejemplo, el ácido araquidónico (AA; 20:4, n-6) es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 (CYP) en diversas clases de metabolitos oxigenados con actividades biológicas potentes (Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev.* 2002; 82:131-85). Los metabolitos principales incluyen ácido 20-hidroxicicosatetraenoico (20-HETE) y una serie de ácidos epoxieicosatrienoicos regio- y estereoisoméricos (EETs). Las isoformas CYP4A y CYP4F producen 20-HETE, y las isoformas CYP2C y CYP2J, EETs.

Se sabe que EPA (20:5, n-3) y DHA (22:6, n-3) pueden servir como sustratos alternativos para las isoformas del CYP que metabolizan AA. Los miembros de la subfamilia CYP2C y CYP2J, que epoxidizan AA a EETs, metabolizan EPA a ácidos epoxieicosatetraenoicos (EEQs), y DHA a ácidos epoxidocosapentaenoico (EDPs). El doble enlace ω -3 que distingue EPA y DHA de AA es el sitio preferido de ataque por la mayoría de las epoxigenasas que dan como resultado la formación de 17,18-EEQ y 19,20-EDP como metabolitos principales. Las isoformas CYP4A y CYP4F, que hidroxilan AA a 20-HETE, metabolizan EPA a ácido 20-hidroxicicosapentaenoico (20-HEPE) y DHA a ácido 22-hidroxicicosahexaenoico (22-HDHA). CYP1A1, CYP2E1 y otras formas que convierten AA predominantemente en 19-HETE muestran actividades pronunciadas de ω -3 epoxigenasa con EPA y DHA (Theuer J, Shagdarsuren E, Muller DN, Kaergel E, Honeck H, Park JK, Fiebeler A, Dechend R, Haller H, Luft FC, Schunck WH. Inducible NOS inhibition, eicosapentaenoic acid supplementation, and angiotensin II-induced renal damage. *Kidney Int.* 2005; 67:248-58; Schwarz D, Kisselev P, Ericksen SS, Szklarz GD, Chernogolov A, Honeck H, Schunck WH, Roots I. Arachidonic and eicosapentaenoic acid metabolism by human CYP1A1: highly stereoselective formation of 17(R),18(S)-epoxieicosatetraenoic acid. *Biochem Pharmacol.* 2004; 67:1445-57; Schwarz D, Kisselev P, Chernogolov A, Schunck WH, Roots I. Human CYP1A1 variants lead to differential eicosapentaenoic acid metabolite patterns. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 336:779-83; Lauterbach B, Barbosa-Sicard E, Wang MH, Honeck H, Kargel E, Theuer J, Schwartzman ML, Haller H, Luft FC, Gollasch M, Schunck WH. Cytochrome P450-dependent eicosapentaenoic acid metabolites are novel BK channel activators. *Hipertensión.* 2002; 39:609-13; Barbosa-Sicard E, Markovic M, Honeck H, Christ B, Muller DN, Schunck WH. Eicosapentaenoic acid metabolism by cytochrome P450 enzymes of the CYP2C subfamily. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 329:1275-81). Una característica notable del metabolismo de PUFAs n-3 dependiente de CYP es la epoxidación preferida del doble enlace n-3, que distingue EPA y DHA de AA. Los metabolitos resultantes - 17,18-EEQ de EPA y 19,20-EDP de DHA - son únicos al no tener homólogos dentro de la serie de productos AA. En línea con la especificidad por el sustrato de las isoformas de CYP, la suplementación de EPA/DHA en la dieta provoca un cambio profundo de epoxi- y ω -hidroxi-metabolitos derivados de AA a los de EPA y DHA en todos los principales órganos y tejidos de la rata, y presumiblemente también en seres humanos (Arnold C, Markovic M, Blossey K, Wallukat G, Fischer R, Dechend R, Konkel A, von Schacky C, Luft FC, Muller DN, Rothe M, Schunck WH. Arachidonic acid-metabolizing cytochrome P450 enzymes are targets of ω -3 fatty acids. *J Biol Chem.* 2010 Oct 22; 285(43):32720-33, y Keenan AH, Pedersen TL, Fillaus K, Larson MK, Shearer GC, Newman JW. Basal omega-3 fatty acid status affects fatty acid and oxylipin responses to high-dose n3-HUFA in healthy volunteers. *J Lipid Res.* 2012 Aug;53(8):1662-9).

Los EETs y 20-HETE desempeñan papeles importantes en la regulación de diversas funciones cardiovasculares (Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev.* 2002; 82:131-85). Se ha mostrado que la hipertensión inducida por Ang II está asociada con una reducción de la regulación del metabolismo de AA dependiente de CYP (Kaergel E, Muller DN, Honeck H, Theuer J, Shagdarsuren E, Mullally A, Luft FC, Schunck WH. P450-dependent arachidonic acid metabolism and angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension.* 2002; 40:273-9) en un modelo de rata transgénica doble (dTGR) de hipertensión inducida por Ang II y daño a órganos principales (Luft FC, Mervaala E, Muller DN, Gross V, Schmidt F, Park JK, Schmitz C, Lippoldt A, Breu V, Dechend R, Dragun D, Schneider W, Ganten D, Haller H. Hypertension-induced end-organ damage: A new transgenic approach to an old problem. *Hypertension.* 1999; 33:212-8). Las ratas transgénicas albergan los genes de angiotensinógeno y renina humanos, producen Ang II localmente y desarrollan hipertensión importante, infarto de miocardio y albuminuria. Los animales mueren de insuficiencia renal y de miocardio antes de las ocho semanas de edad. El modelo muestra varias características de inflamación inducida por Ang II. Se generan especies de oxígeno reactivas, se activan los factores de transcripción NF- κ B y AP-1, y se activan genes que albergan sitios de unión para estos factores de transcripción.

Recientemente, se ha mostrado que la suplementación de ácido eicosapentaenoico (EPA) redujo de manera significativa la mortalidad de dTGR (Theuer J, Shagdarsuren E, Muller DN, Kaergel E, Honeck H, Park JK, Fiebeler A, Dechend R, Haller H, Luft FC, Schunck WH. Inducible NOS inhibition, eicosapentaenoic acid supplementation, and angiotensin II-induced renal damage. *Kidney Int.* 2005; 67:248-58). Adicionalmente, se ha mostrado que dTGR desarrolla arritmias ventriculares con base en el remodelado eléctrico inducido por Ang II (Fischer R, Dechend R, Gapelyuk A, Shagdarsuren E, Gruner K, Gruner A, Grätze P, Qadri F, Wellner M, Fiebeler A, Dietz R, Luft FC, Muller DN, Schirdewan A. Angiotensin II-induced sudden arrhythmic death and electrical remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 293:H1242-1253). El tratamiento de las ratas dTGR con un activador de PPAR-alfa indujo poderosamente la producción de EET dependiente de CYP2C23, y protegió frente a hipertensión y daño a órganos principales (Muller DN, Theuer J, Shagdarsuren E, Kaergel E, Honeck H, Park JK, Markovic M, Barbosa-Sicard E,

Dechend R, Wellner M, Kirsch T, Fiebeler A, Rothe M, Haller H, Luft FC, Schunck WH. A peroxisome proliferator-activated receptor- α activator induces renal CYP2C23 activity and protects from angiotensin II-induced renal injury. *Am J Pathol.* 2004; 164:521-32).

5 La alimentación a largo plazo de dTGR (desde la semana 4 hasta la 7 de vida) con una mezcla de ésteres de etilo puros de EPA y DHA (Omacor de Solvay Arzneimittel, Hannover, Alemania) mejoró el remodelado eléctrico del corazón en este modelo de hipertensión inducida por angiotensina II. En particular, EPA y DHA redujeron la mortalidad, suprimieron la capacidad de inducción de arritmias cardíacas, y protegieron frente al remodelado de uniones comunicantes o de hendidura de conexina 43 (Fischer R, Dechend R, Qadri F, Markovic M, Feldt S, Herse F, Park JK, Gapelyuk A, Schwarz I, Zacharzowsky UB, Plehm R, Safak E, Heuser A, Schirdewan A, Luft FC, Schunck WH, Muller DN. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and direct renin inhibition improve electrical remodeling in a model of high human renin hypertension. *Hypertension.* Feb 2008; 51(2):540-6). En general, los eicosanoides dependientes de CYP tienen que ser considerados como segundos mensajeros: EETs y 20-HETE son producidos por las enzimas del CYP tras la liberación, inducida por la señal extracelular, de AA a partir de los fosfolípidos de membrana (por fosfolipasa A2), y ejercen su función en el contexto de las rutas de señalización que modulan el transporte de iones, la proliferación celular y la inflamación. Dependiendo de la dieta, los PUFAs n-3 parcialmente reemplazan al AA en la posición sn2 de los fosfolípidos, y de este modo se pueden involucrar como moléculas alternativas en las rutas de señalización posteriores.

20 Los pocos estudios sobre las actividades biológicas de eicosanoides dependientes de CYP en el corazón indican papeles importantes para EETs y 20-HETE en la regulación de Ca^{2+} de tipo L y canales de potasio sensibles a ATP del sarcolema y mitocondrial (K_{ATP}). En miocitos cardíacos, las corrientes de Ca^{2+} de tipo L y la clasificación celular se reducen durante la inhibición de la generación de EET, y estos efectos pueden invertirse al añadir 11,12-EET (Xiao YF, Huang L, Morgan JP. Cytochrome P450: a novel System modulating Ca^{2+} channels and contraction in mammalian heart cells. *J Physiol.* 1998; 508 (Pt 3):777-92). También se mostró que los EETs activan los canales de K_{ATP} cardíacos. Este efecto es altamente estereoselectivo: únicamente el enantiómero S,R de 11,12-EET, pero no el R,S, fue efectivo (Lu T, VanRollins M, Lee HC. Stereospecific activation of cardiac ATP-sensitive $K(+)$ channels by epoxieicosatrienoic acids: a structural determinant study. *Mol Pharmacol.* 2002; 62:1076-83). La sobreexpresión de la CYP2J2 humana generadora de EET da como resultado una recuperación funcional postisquémica mejorada del corazón del ratón transgénico por medio de la activación de los canales de K_{ATP} (Seubert J, Yang B, Bradbury JA, Graves J, Degraff LM, Gabel S, Gooch R, Foley J, Newman J, Mao L, Rockman HA, Hammock BD, Murphy E, Zeldin DC. Enhanced postischemic functional recovery in CYP2J2 transgenic hearts involves mitochondrial ATP-sensitive $K+$ channels and p42/p44 MAPK pathway. *Circ Res.* 2004; 95:506-14). 20-HETE parece desempeñar un papel opuesto al actuar como un bloqueador de los canales de K_{ATP} endógeno (Gross ER, Nithipatikom K, Hsu AK, Peart JN, Falck JR, Campbell WB, Gross GJ. Cytochrome P450 omega-hidroxiolase inhibition reduces infarct size during reperfusion via the sarcolemmal K_{ATP} channel. *J Mol Cell Cardiol.* 2004; 37:1245-9; Nithipatikom K, Gross ER, Endsley MP, Moore JM, Isbell MA, Falck JR, Campbell WB, Gross GJ. Inhibition of cytochrome P450omega-hidroxiolase: a novel endogenous cardioprotective pathway. *Circ Res.* 2004; 95:e65-71).

40 Las actividades biológicas actualmente conocidas de metabolitos del CYP derivados de EPA y DHA se asemejan parcialmente a las de sus contrapartes derivadas de AA, en parte parecen únicas, o incluso pueden producir efectos opuestos (Westphal C, Konkell A, Schunck WH. Cyp-eicosanoids--a new link between omega-3 fatty acids and cardiac disease? *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2011; 96:99-108). Los epoxi-metabolitos de los tres PUFAs comparten propiedades vasodilatadoras, con lo que las potencias de EEQs y EDPs pueden exceder las de los EETs en algunos lechos vasculares (Lauterbach B, Barbosa-Sicard E, Wang MH, Honeck H, Kargel E, Theuer J, Schwartzman ML, Haller H, Luft FC, Gollasch M, Schunck WH. Cytochrome P450-dependent eicosapentaenoic acid metabolites are novel BK channel activators. *Hypertension.* 2002; 39:609-13). Los efectos antiinflamatorios se dieron a conocer por primera vez para 11,12- y 14,15-EET, pero también son ejercidos por epóxidos de EPA, como se ejemplifica mediante 17,18-EEQ (Morin C, Sirois M, Echave V, Albadine R, Rousseau E. 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid targets ppargamma and p38 mitogen-activated protein kinase to mediate its anti-inflammatory effects in the lung: Role of soluble epoxide hydrolase. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2010; 43:564-575). 17,18-EEQ y 19,20-EDP inhiben la contractibilidad incrementada, inducida por Ca^{2+} e isoproterenol, de cardiomiocitos neonatales, indicando que estos metabolitos pueden actuar como mediadores endógenos de los efectos antiarrítmicos de EPA y DHA descritos anteriormente (Arnold C, Markovic M, Blosssey K, Wallukat G, Fischer R, Dechend R, Konkell A, von Schacky C, Luft FC, Muller DN, Rothe M, Schunck WH. Arachidonic acid-metabolizing cytochrome P450 enzymes are targets of {omega}-3 fatty acids. *J Biol Chem.* 22 oct 2010; 285(43):32720-33). Se describió recientemente que los compuestos sintetizados químicamente comparten las propiedades antiarrítmicas de 17,18-EEQ en cardiomiocitos neonatales, y reducen la taquiarritmia ventricular en un modelo de rata de infarto de miocardio (Falck JR, Wallukat G, Puli N, Goli M, Arnold C, Konkell A, Rothe M, Fischer R, Müller DN, Schunck WH, 17(R),18(S)-epoxyeicosatetraenoic acid, a potent eicosapentaenoic acid (EPA) derived regulator of cardiomyocyte contraction: structure-activity relationships and stable analogues. *J Med Chem.* 23 de junio de 2011; 54(12):4109-18; documento WO 2010/081683 A1, también publicado como publicación de patente US 2012/0122972). La formación de 17,18-EEQ y 19,20-EDP puede contribuir adicionalmente a los efectos anti-trombóticos de PUFAs n-3 (Jung F, Schulz C, Blaschke F, Muller DN, Mrowietz C, Franke RP, Lendlein A, Schunck WH. Effect of cytochrome P450-dependent epoxyeicosanoids on Ristocetin-induced thrombocyte aggregation. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2012; 52(2-4):403-16). Además, hay pruebas de un papel importante de epoximetabolitos dependientes de CYP en la mediación de los efectos opuestos de PUFAs n-6 y n-3 en

los procesos de angiogénesis patológicas descritos anteriormente. De esta manera, EETs derivados de AA promueven la angiogénesis y metástasis tumoral (Panigrahy D, Edin ML, Lee CR, Huang S, Bielenberg DR, Butterfield CE, Barnes CM, Mammoto A, Mammoto T, Luria A, Benny O, Chaponis DM, Dudley AC, Greene ER, Vergilio JA, Pietramaggiore G, Scherer-Pietramaggiore SS, Short SM, Seth M, Lih FB, Tomer KB, Yang J, Schwendener RA, Hammock BD, Falck JR, Manthati VL, Ingber DE, Kaipainen A, D'Amore PA, Kieran MW, Zeldin DC. Epoxyeicosanoids stimulate multiorgan metastasis and tumor dormancy escape in mice. J Clin Invest. 2012; 122:178-191). Por el contrario, 19,20-EDP y otros epóxidos de DHA regioisoméricos inhiben estos sucesos cruciales en cancerogénesis (Zhang G, Panigrahy D, Mahakian LM, Yang J, Liu JY, Stephen Lee KS, Wettersten HI, Ulu A, Hu X, Tam S, Hwang SH, Ingham ES, Kieran MW, Weiss RH, Ferrara KW, Hammock BD. Epoxy metabolites of docosahexaenoic acid (dha) inhibit angiogenesis, tumor growth, and metastasis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:6530-6535).

Aunque los metabolitos de CYP derivados de PUFA n-3, tales como 17,18-EEQ y 19,20-EDP, desempeñan papeles importantes al mediar los efectos beneficiosos de PUFAs n-3 en el cuerpo del mamífero, no se usan como sustancias terapéuticas debido a su biodisponibilidad limitada, así como a su inestabilidad química y metabólica. Estos epoximetabolitos de PUFAs n-3 son propensos a autooxidación, a inactivación rápida por la epóxido hidrolasa soluble, y a degradación por β -oxidación. Finalmente, son de interés considerable nuevos agentes para el tratamiento o prevención de afecciones y enfermedades asociadas con inflamación, proliferación, angiogénesis patológica, hipertensión, coagulación, función inmunitaria, insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas, ya que estas afecciones dan cuenta de un número importante de muerte en pacientes, y la administración de muchos de los fármacos actualmente empleados se asocia con interacciones farmacéuticas complejas y muchos efectos secundarios adversos.

Por lo tanto, el problema subyacente a la presente invención es proporcionar nuevos análogos de metabolitos de PUFA n-3, los cuales son más estables frente a la desactivación por epóxido hidrolasa soluble y/o son menos propensos a la auto-oxidación, y los cuales tienen actividad anti-inflamatoria, anti-proliferativa, anti-hipertensión, anti-coagulación, anti-angiogénica, o inmunomoduladora, especialmente actividad cardioprotectora, incluyendo protección frente a arritmia ventricular y fibrilación auricular.

Breve descripción de la invención

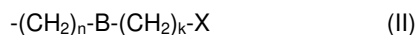
La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

P es un grupo representado por la fórmula general (II):



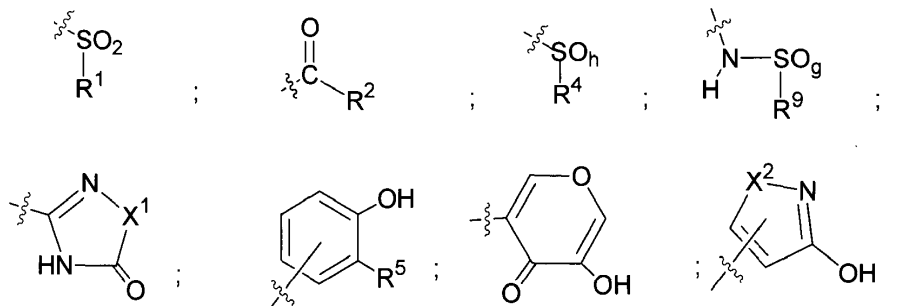
en la que

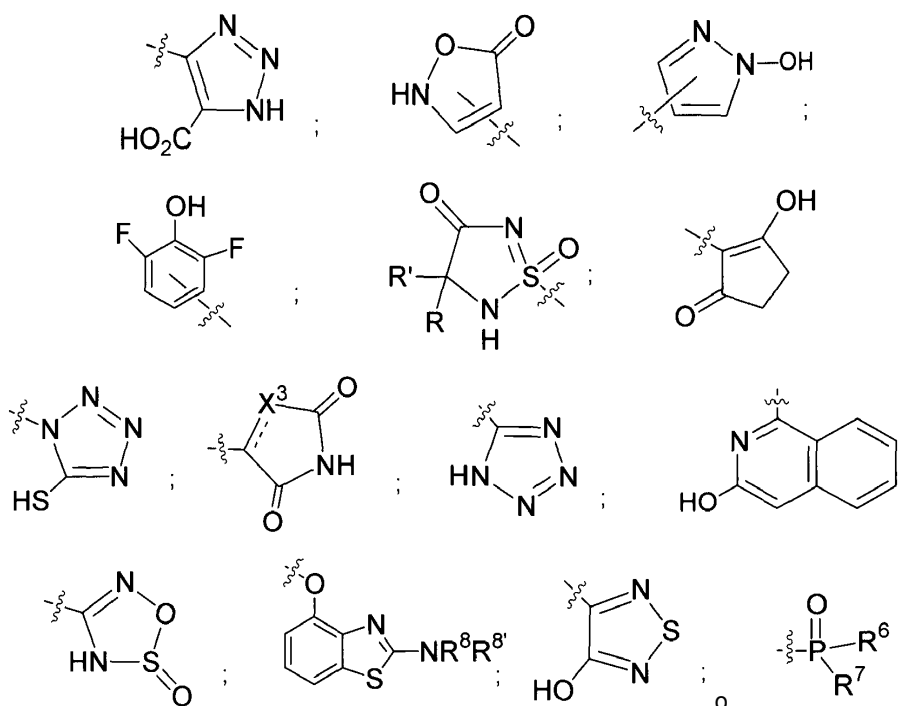
B representa un enlace carbono-carbono; -O-; o -S-;

n es 0 o un número entero de 3 a 8; y

k es 0 o 1; con la condición de que, cuando n es 0, k sea 1;

X representa un grupo:





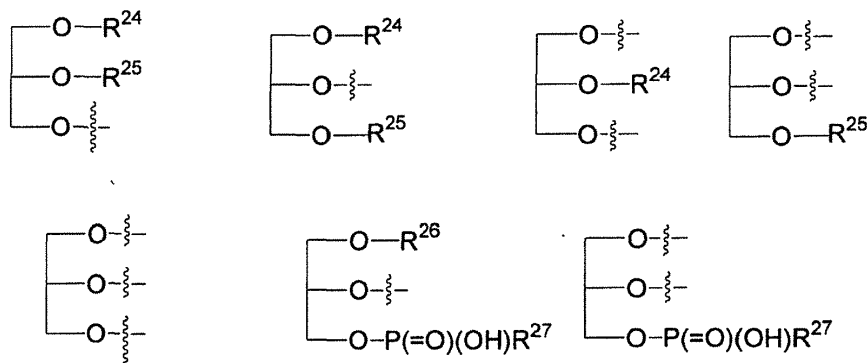
5 en los que

R y R' representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno; o un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro, o con grupo o grupos hidroxilo;

10 R¹ representa un grupo hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, -NHCN, -NH(alquilo de C₁-C₆), -NH(cicloalquilo de C₃-C₆), -NH(arilo), o -O(alquildiilo de C₁-C₆)-O(C=O)R¹¹; R¹¹ es un grupo alquilo de C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro; o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro o con grupo o grupos hidroxilo;

15 R² representa -NHR³; -NR²⁰R²¹; -OR²²; -(OCH₂-CH₂)_i-R²³; -Xaa_o; un mono-, o disacárido, que está unido a -C(O) mediante un enlace de éster vía la posición 1-O-, 3-O-, o 6-O del sacárido;

o se selecciona del grupo que consiste en:



en los que

20 R³ representa (SO₂R³⁰); (OR³¹); -alcanodiilo de C₁-C₆(SO₂R³²); o -alcanodiilo de C₁-C₆(CO₂H);

25 R³⁰ es un alquilo de C₁-C₆, o un grupo arilo, en el que el grupo alquilo de C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -NH₂, -NH-alquilo (C₁-C₆), -N-dialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carbonilítio-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo-, uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro, o un grupo hidroxilo; y en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆,

alquiltío de C₁-C₆, átomo de flúor o de cloro, grupo hidroxilo, grupo amino, -NH(alquilo de C₁-C₆), y -Ndialquilo (C₁-C₆);

5 R³¹ es un grupo alquilo de C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro, o con grupo o grupos hidroxilo; o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro, o con grupo o grupos hidroxilo;

10 R³² es un grupo alquilo de C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro, o con grupo o grupos hidroxilo; o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro, o con grupo o grupos hidroxilo;

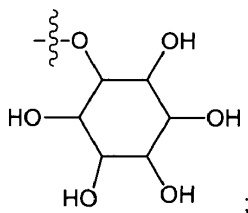
15 R²⁰ y R²¹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro o con grupo o grupos hidroxilo; un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro o con grupo o grupos hidroxilo; o -alquildíilo de C₁-C₆(CO₂H);

R²² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆; o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆; en el que el grupo alquilo de C₁-C₆ o el grupo cicloalquilo de C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con -NH₂, -NHalquilo de (C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆) -NHalquildíil(C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro, hidroxilo, o alcoxi de C₁-C₆;

R²³ es -OH, -Oalquilo (C₁-C₃), o -Ndialquilo (C₁-C₃); i es un número entero de 1 a 10;

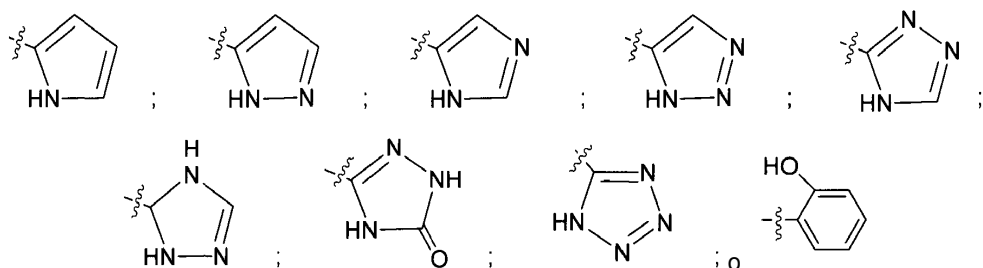
20 R²⁴, R²⁵, y R²⁶ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno; -C(=O)alquilo de C₁₁-C₂₁; o -C(=O)alqueno de C₁₁-C₂₁;

R²⁷ representa -OH; -O(CH₂)₂NH₂, -OCH₂-[CH(NH₂)(CO₂H)], -O(CH₂)₂N(CH₃)₃; o



25 Xaa representa Gly, un aminoácido D,L, D o L convencional, un aminoácido D,L, D o L no convencional, o un péptido 2 a 10-mero; y está unido a -C(O) mediante un enlace amídico; o es un número entero de 1 a 10;

R⁴ representa



30 h es 0, 1, o 2;

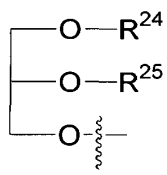
R⁵ representa un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor o de cloro; -CF₃; -C(=O)OR⁵¹; -NHC(=O)R⁵²; -C(=O)NR⁵³R⁵⁴; o -S(O₂)OH;

35 R⁵¹ representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C₁-C₆; o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆; en el que el grupo alquilo de C₁-C₆ o el grupo cicloalquilo de C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆) -NHalquildíil (C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro, hidroxilo, o alcoxi de C₁-C₆;

R⁵², R⁵³ y R⁵⁴ representan, cada uno independientemente, un grupo alquilo de C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro; un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro; o un grupo

arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltío de C₁-C₆, átomo de flúor o de cloro, grupo hidroxilo, grupo amino, -NH(alquilo de C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), y un sustituyente oxo;

5 R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un grupo hidroxilo; un grupo -Oalquilo (C₁-C₆), un grupo -Oalqueno (C₂-C₆), un grupo -Oalquildiil (C₁-C₆)-O(C=O)alquilo (C₁-C₆), o un grupo -Oalquildiil (C₁-C₆)-O(C=O)alqueno (C₂-C₆); en los que el grupo alquilo de C₁-C₆ y el grupo alqueno de C₂-C₆ pueden estar sustituidos con NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -N-dialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carbonilo-, alcoxi C₁-C₆carbonilo-, alquil C₁-C₆carboniltío-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, o uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro; o R⁶ representa un grupo hidroxilo y R⁷ representa un grupo:



15 R⁸ y R⁸ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C₁-C₆; -C(=O)alquilo de C₁-C₆; -C(=O)cicloalquilo de C₃-C₆; -C(=O)arilo; o -C(=O)heteroarilo; en los que el alquilo de C₁-C₆, el cicloalquilo de C₃-C₆, el arilo, o el grupo heteroarilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de flúor o de cloro, hidroxilo, -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), -NHalcanodiil (C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, y alcoxi de C₁-C₆;

20 R⁹ representa alquilo de C₁-C₆, o arilo; en el que el alquilo de C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), -NHalquildiil (C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, arilo, ariloxi, -C(=O)-arilo, -C(=O)alcoxi de C₁-C₆; y en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltío de C₁-C₆, átomo de flúor o de cloro, grupo hidroxilo, grupo amino, -NH(alquilo de C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), y un sustituyente oxo;

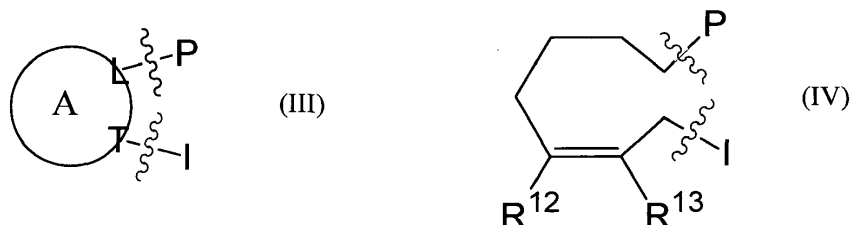
g es 1 o 2;

X¹ representa un átomo de oxígeno; átomo de azufre; o NH;

X² representa un átomo de oxígeno; átomo de azufre; NH; o N(CH₃);

30 X³ representa un átomo de oxígeno; átomo de azufre; átomo de nitrógeno; átomo de carbono; o C-OH; y la línea discontinua representa un enlace carbono-carbono o un enlace doble carbono-carbono;

E es un grupo representado por la fórmula general (III) o (IV):



en las que

35 el anillo A representa un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros que contiene al menos un doble enlace; y L y T representan, cada uno independientemente, un átomo anular, en el que L y T están adyacentes entre sí;

40 R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, hidroxilo, -NH₂, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, -C(=O)-arilo, -C(=O)alquilo de C₁-C₆, o -SO₂(alquilo de C₁-C₆); o -SO₂arilo; en los que cualquiera de los alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, o arilo anteriores están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -N-dialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carbonilo-, alcoxi C₁-C₆carbonilo-, alquil C₁-C₆carboniltío-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o de cloro, e

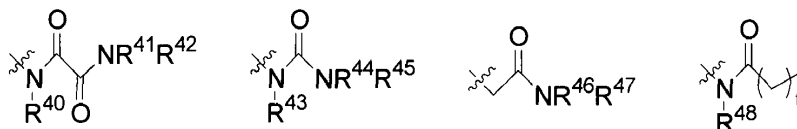
hidroxi; o R¹² y R¹³ se toman juntos para formar un anillo de 5 miembros o de 6 miembros, anillo el cual está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -N-dialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltío-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o de cloro, e hidroxi;

5

l es -(CH₂)_m-Y, en el que

m es un número entero de 3 a 6, con la condición de que m es un número entero de 3 a 5 cuando E es un grupo según la fórmula general (III);

Y representa un grupo:



10

en los que

R⁴⁰, R⁴¹, R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁶, y R⁴⁸ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno, hidroxi, -NH₂, -alquilo de C₁-C₆, -cicloalquilo de C₃-C₆, -alcoxi de C₁-C₆, -C(=O)arilo, o -C(=O)alquilo de C₁-C₆, en los que cualquiera de los alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alcoxi de C₁-C₆, o arilo anteriores están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltío-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o de cloro, e hidroxi; o R⁴⁰ y R⁴¹, o R⁴³ y R⁴⁴, se toman juntos para formar un anillo de 5 miembros o de 6 miembros, anillo el cual puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltío-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o de cloro, e hidroxi;

15

20

R⁴², R⁴⁵, y R⁴⁷ representan, cada uno independientemente, un -alquilo de C₁-C₆, en el que el alquilo de C₁-C₆ puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltío-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o de cloro, e hidroxi; o R⁴¹ y R⁴²; R⁴⁴ y R⁴⁵; o R⁴⁶ y R⁴⁷ se toman juntos para formar un anillo de 5 miembros o de 6 miembros, anillo el cual puede estar sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltío-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o de cloro, e hidroxi;

25

30

f es un número entero de 0 a 6;

35

con la condición de que

(i) cuando n es 3, B es O o S, k es 1, E es un grupo según la fórmula general (IV), y cada uno de R¹² y R¹³ es un átomo de hidrógeno; o cuando n es 5, 6, 7, o 8, B y k son como se definen anteriormente, E es un grupo según la fórmula general (IV), y cada uno de R¹² y R¹³ es un átomo de hidrógeno;

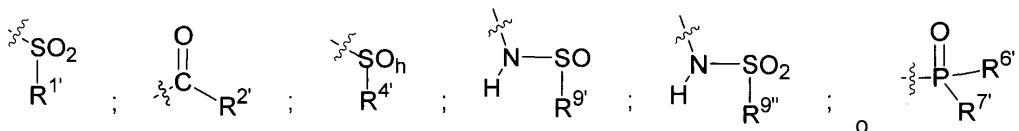
P representa un grupo:

40

-(CH₂)₃-O-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₅-O-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₃-S-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₅-S-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₅-O-X⁸²; -(CH₂)₇-O-X⁸²; -S-X⁸²; -O-X⁸²; -(CH₂)₅-X⁸³ o -(CH₂)₇-X⁸³;

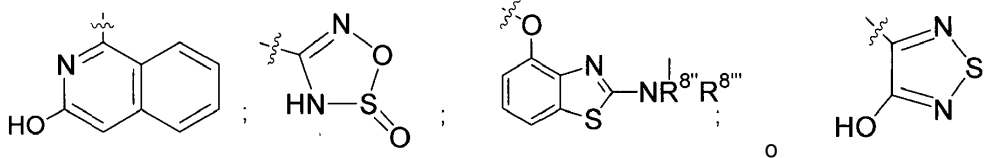
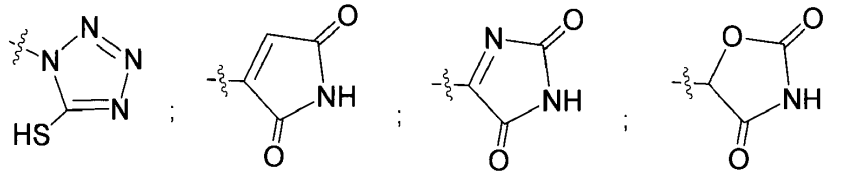
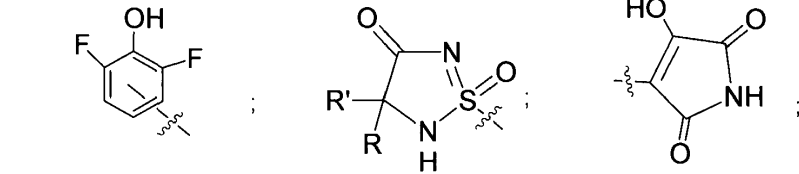
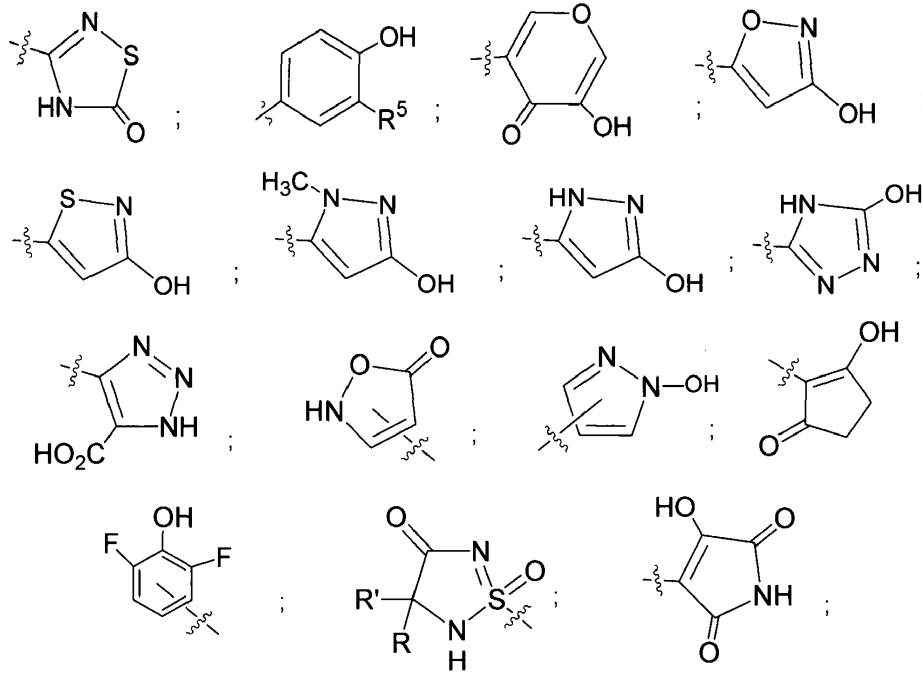
en los que

X⁸¹ representa un grupo:

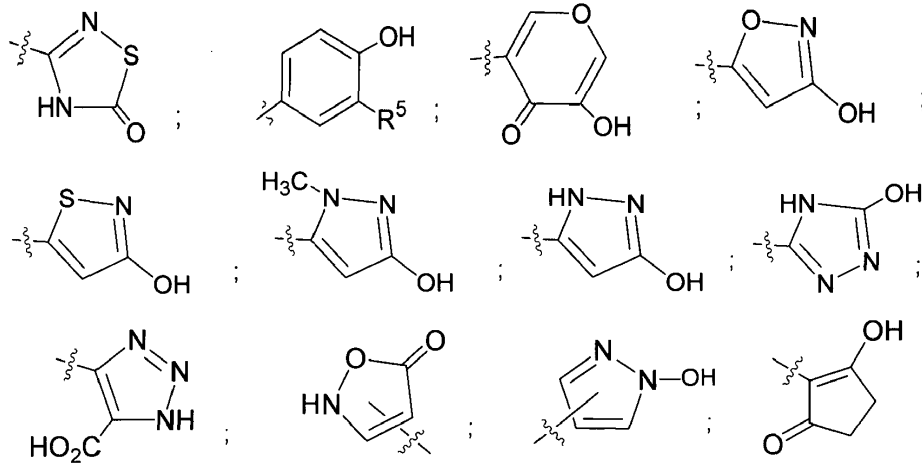
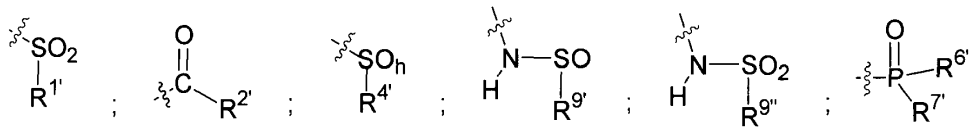


45

X⁸² representa un grupo:

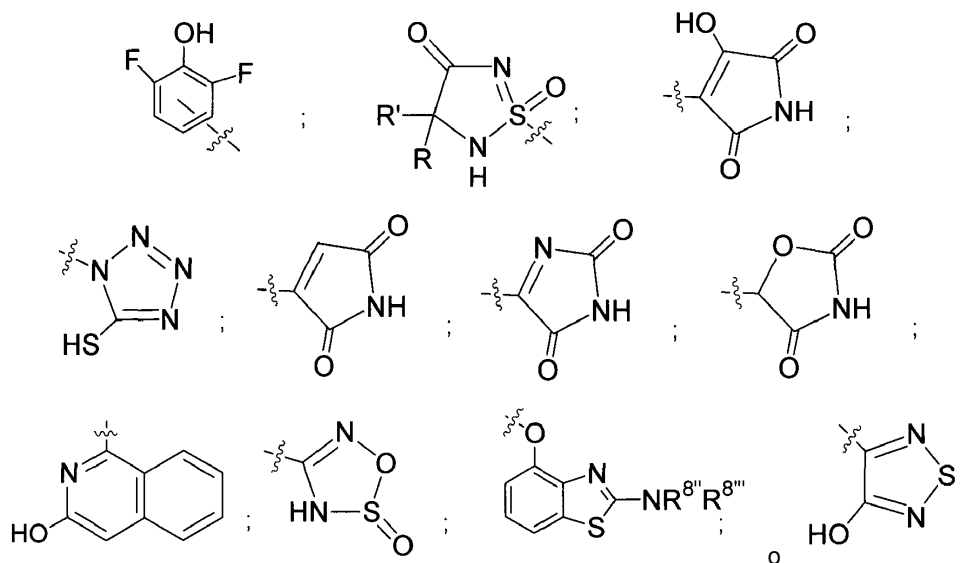


X⁸³ representa un grupo:



5

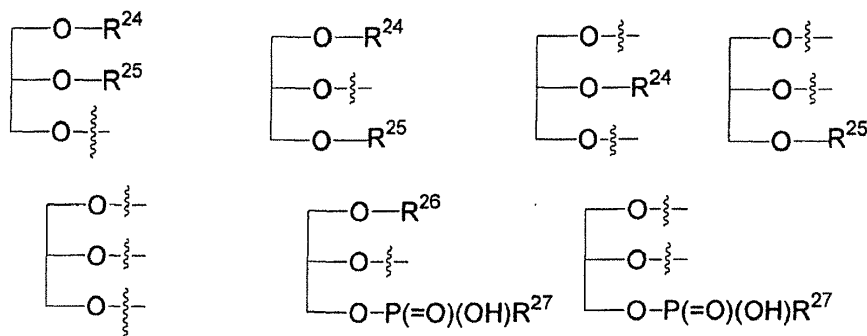
10



R y R' se definen como anteriormente;

5 R^{1'} se define como R¹ anteriormente;

R² representa -NHR³; -OR²²; -(OCH₂-CH₂)_i-R²³; un mono-, o disacárido, que está unido a -C(O) mediante un enlace de éster vía la posición 1-O-, 3-O-, o 6-O del sacárido; o se selecciona del grupo que consiste en:



10 en los que

R³ representa (SO₂R³⁰); (OR³¹); -alcanodiilo de C₁-C₆(SO₂R³²); o -alcanodiilo de C₂-C₆(CO₂H);

15 R²² es un grupo cicloalquilo de C₃-C₈, que está opcionalmente sustituido con -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -Ndiálquilo (C₁-C₆)-NHalquildiil (C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro, hidroxilo, o alcoxi de C₁-C₆;

R²³ e i son como se definen anteriormente, con la condición de que cuando i = 3, R²³ no es -OH;

R²⁴, R²⁵, R²⁶, y R²⁷ son como se definen anteriormente;

20 R⁴ se define como R⁴ anteriormente; y h se define como anteriormente;

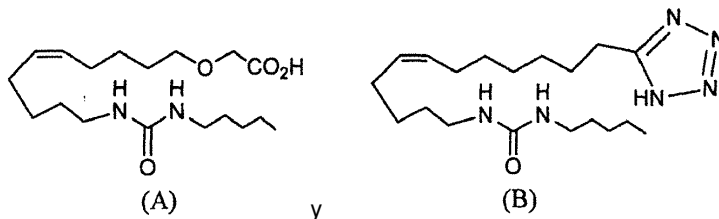
R⁶ y R⁷ se definen como R⁶ y R⁷ anteriormente;

R^{8''} y R^{8'''} se definen como R⁸ y R⁸ anteriormente;

R⁹ se define como R⁹ anteriormente;

25 R^{9''} representa arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltío de C₁-C₆, átomo de flúor o de cloro, grupo hidroxilo, grupo amino, -NH(alquilo de C₁-C₆), -Ndiálquilo (C₁-C₆) y un sustituyente oxo; y

(ii) se excluyen los compuestos (A) y (B) representados a continuación



Los compuestos se describen generalmente en la presente usando nomenclatura estándar. Para los compuestos que tienen centros asimétricos, deberá entenderse que, a menos que se especifique de otra manera, se abarcan todos de los isómeros ópticos y mezclas de los mismos. Los compuestos con dos o más elementos asimétricos también pueden presentarse como mezclas de diastereómeros. Además, los compuestos con enlaces dobles carbono-carbono pueden aparecer en las formas Z y E, estando incluidas en la presente invención todas las formas isoméricas de los compuestos, a menos que se especifique de otra manera. Cuando un compuesto existe en diversas formas tautoméricas, un compuesto citado no se limita a ningún tautómero específico, sino más bien se pretende abarcar todas las formas tautoméricas. Se pretende además que los compuestos citados abarquen compuestos en los cuales uno o más átomos se reemplazan por un isótopo, es decir, un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número de masa diferente. A título de ejemplo general, y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen ^{11}C , ^{13}C , y ^{14}C .

Los compuestos según las fórmulas proporcionadas en la presente, que tienen uno o más centros estereogénicos, tienen un exceso enantiomérico de al menos 50%. Por ejemplo, tales compuestos pueden tener un exceso enantiomérico de al menos 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 98%. Algunas realizaciones de los compuestos tienen un exceso enantiomérico de al menos 99%. Será manifiesto que los enantiómeros individuales (formas ópticamente activas) pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica, síntesis de precursores ópticamente puros, biosíntesis, por ejemplo usando CYP102 modificado (CYP BM-3), o por resolución de los racematos, por ejemplo resolución enzimática, o resolución por métodos convencionales, tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna HPLC quiral.

Ciertos compuestos se describen en la presente usando una fórmula general que incluye variables tales como, por ejemplo, P, E, I, B, $\text{R}^1\text{-R}^{54}$, X-X^{83} , e Y. A menos que se especifique de otra manera, cada variable dentro de tal fórmula se define independientemente de cualquier otra variable, y cualquier variable que aparezca más de una vez en una fórmula se define independientemente en cada aparición. De esta manera, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 R^* , el grupo puede estar no sustituido o sustituido con hasta dos grupos R^* , y R^* en cada aparición se selecciona independientemente de la definición de R^* . También, son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables únicamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables, es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y analizarse en busca de la actividad biológica.

Como se usa en la presente, "que comprende", "que incluye", "que contiene", "caracterizado por", y equivalentes gramaticales de los mismos, son términos inclusivos o de extremos abiertos, que no excluyen etapas de método o elementos adicionales, no citados. "Que comprende", etc., se ha de interpretar como que incluye la expresión más restrictiva "que consiste en".

Como se usa en la presente, "que consiste en" excluye cualquier elemento, etapa, o ingrediente no especificado en la reivindicación.

Cuando se usan nombres comerciales en la presente, se pretende incluir independientemente la formulación del producto del nombre comercial, el fármaco genérico, y el ingrediente o ingredientes farmacéuticos activos del producto del nombre comercial.

En general, a menos que se define de otra manera, los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen el mismo significado como se entiende comúnmente por alguien de experiencia normal en la técnica a la cual pertenece esta invención, y son consistentes con libros de textos y diccionarios generales.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto descrito en la presente es una sal de ácido o de base que se considera generalmente en la técnica que es adecuada para uso en contacto con los tejidos de los seres humanos o animales, sin toxicidad o carcinogenicidad excesiva, y preferiblemente sin irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación. Tales sales incluyen sales de ácidos minerales y orgánicos de restos básicos tales como aminas, así como sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos.

Las sales farmacéuticamente adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos tales como clorhídrico, fosfórico, bromhídrico, málico, glicólico, fumárico, sulfúrico, sulfámico, sulfanílico, fórmico, toluensulfónico, metanosulfónico, bencenosulfónico, etanodisulfónico, 2-hidroxietilsulfónico, nítrico, benzoico, 2-acetoxibenzoico, cítrico, tartárico, láctico, esteárico, salicílico, glutámico, ascórbico, pamoico, succínico, fumárico, maleico, propiónico, hidroximaleico, yodhídrico, fenilacético, alcanico, tales como acético, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$, en el que n es cualquier

número entero desde 0 hasta 6, es decir, 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, y similares. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio. Aquellos de pericia normal en la técnica reconocerán sales farmacéuticamente aceptables adicionales para los compuestos proporcionados en la presente. En general, una sal de ácido o de base farmacéuticamente aceptable puede sintetizarse a partir de un compuesto precursor que contiene un resto ácido o básico por cualquier método químico convencional. De manera breve, tales sales se pueden preparar al hacer reaccionar las formas de ácido o de base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido o base apropiado, en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefiere el uso de medios no acuosos, tales como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo.

Será manifiesto que cada compuesto de la fórmula (I) puede, pero no necesita, presentarse como un hidrato, solvato o complejo no covalente. Además, las diversas formas de cristal y polimorfos están dentro del alcance de la presente invención.

Un "sustituyente", como se usa en la presente, se refiere a un resto molecular que se enlaza covalentemente a un átomo dentro de una molécula de interés. Por ejemplo, un "sustituyente anular" puede ser un resto, tal como un halógeno, grupo alquilo, grupo haloalquilo, u otro sustituyente descrito en la presente, que se enlaza covalentemente a un átomo, preferiblemente un átomo de carbono o nitrógeno, que es un miembro del anillo.

El término "sustituido", como se usa en la presente, significa que uno cualquiera o más hidrógenos en el átomo designado se reemplaza por una selección de los sustituyentes indicados, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable, es decir, un compuesto que se puede aislar, caracterizar y ensayar en busca de la actividad biológica. Cuando un sustituyente es oxo, es decir, =O, entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Un grupo oxo que es un sustituyente de un átomo de carbono aromático da como resultado una conversión de -CH- en -C(=O)-, y una pérdida de aromaticidad. Por ejemplo, un grupo piridilo sustituido con oxo es una piridona.

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo en el cual uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno pueden haberse reemplazado independientemente uno del otro por los sustituyentes respectivos.

Como se usa en la presente, el término "aminoácido" se refiere a cualquier ácido orgánico que contiene uno o más sustituyentes amino, por ejemplo α -, β - o γ -amino, derivados de ácidos carboxílicos alifáticos. En la notación de polipéptidos usada en la presente, por ejemplo Xaa₅, es decir, Xaa₁Xaa₂Xaa₃Xaa₄Xaa₅, en el que Xaa₁ a Xaa₅ se seleccionan cada uno e independientemente de aminoácidos como se definen, la dirección a la izquierda es la dirección amino terminal, y la dirección a la derecha es la dirección carboxi terminal, según la convención y uso estándar.

La expresión "aminoácido convencional" se refiere a los veinte aminoácidos de origen natural, los cuales se seleccionan del grupo que consiste de glicina, leucina, isoleucina, valina, alanina, fenilalanina, tirosina, triptófano, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, cisteína, metionina, arginina, lisina, prolina, serina, treonina e histidina, y abarca todas las isoformas estereoméricas, es decir, D,L-, D- y L-aminoácidos de los mismos. Estos aminoácidos convencionales pueden referirse también en la presente por sus abreviaturas convencionales de tres letras o de una letra, y sus abreviaturas siguen el uso convencional (véase, por ejemplo, Immunology-A Synthesis, 2^a Edición, E. S. Golub and D. R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland Mass. (1991)).

La expresión "aminoácido no convencional" se refiere a aminoácidos no naturales o análogos de aminoácidos químicos, por ejemplo aminoácidos α,α -disustituidos, N-alquilaminoácidos, homo-aminoácidos, deshidroaminoácidos, aminoácidos aromáticos (distintos de fenilalanina, tirosina y triptófano), y ácido orto-, meta- o para-aminobenzoico. Los aminoácidos no convencionales también incluyen compuestos que tienen un grupo funcional amina y carboxilo separados en un patrón de sustitución de 1,3 o más grande, tal como β -alanina, ácido γ -aminobutírico, lactama de Freidinger, el dipéptido bicíclico (BTD), ácido amino-metilbenzoico, y otros bien conocidos en la técnica. También pueden usarse isoésteres similares a estatina, isoésteres de hidroxietileno, isoésteres de enlace de amida reducidos, isoésteres de tioamida, isoésteres de urea, isoésteres de carbamato, isoésteres de tioéter, isoésteres de vinilo, y otros isoésteres de enlace amina conocidos en la técnica. El uso de análogos o aminoácidos no convencionales puede mejorar la estabilidad y vida media biológica del péptido añadido, ya que son más resistentes a la ruptura en condiciones fisiológicas. La persona experta en la técnica será consciente de los tipos similares de sustitución que pueden hacerse. Una lista no limitante de aminoácidos no convencionales, que pueden usarse como bloques de construcción adecuados para un péptido, y sus abreviaturas estándar (en corchetes) es como sigue: un ácido α -aminobutírico (Abu), L-N-metilalanina (Nmala), α -amino- α -metilbutirato (Mgab), L-N-metilarginina (Nmarg), aminociclopropano carboxilato (Cpro), L-N-metilasparagina (Nmasn), ácido L-N-metilaspártico (Nmasp), ácido anilinoisobutírico (Aib), L-N-metilcisteína (Nmcys), aminonorbornil carboxilato (Norb), L-N-metilglutamina (Nmglu), ácido L-N-metilglutámico (Nmglu), ciclohexilalanina (Chexa), L-N-metilhistidina (Nmhis), ciclopentilalanina (Cpen), L-N-metilisoleucina (Nmile), L-N-metilleucina (Nmleu), L-N-metilisina (Nmlys), L-N-metilmetionina (Nmmt), L-N-metilmorleucina (Nmnl), L-N-metilnorvalina (Nmna), L-N-metilornitina (Nmorn), L-N-metilfenilalanina (Nmpe), L-N-metilprolina (Nmpro), L-N-metilserina (Nmser), L-N-metiltreonina (Nmthr), L-N-metiltriptófano (Nmtrp), D-ornitina (Dorn), L-N-metilrosina (Nmtyr), L-N-metilvalina (Nmval), L-N-metiletilglicina (Nmetg), L-N-metil-t-butilglicina (Nmtbug), L-norleucina (Nle), L-norvalina (Nva), α -metil-aminoisobutirato (Maib), α -metil- γ -aminobutirato (Mgab),

D- α -metilalanina (Dmala), α -metilciclohexilalanina (Mchexa), D- α -metilarginina (Dmarg), α -metilciclopentilalanina (Mcpen), D- α -metilasparagina (Dmasn), α -metil- α -naftilalanina (Manap), D- α -metilaspartato (Dmasp), α -metilpenicilamina (Mpen), D- α -metilcisteína (Dmcys), N-(4-aminobutil)glicina (Nglu), D- α -metilglutamina (Dmgln), N-(2-aminoetil)glicina (Naeg), D- α -metilhistidina (Dmhis), N-(3-aminopropil)glicina (Norn), D- α -metilisoleucina (Dmile), N-amino- α -metilbutirato (Nmaabu), D- α -metilleucina (Dmleu), α -naftilalanina (Anap), D- α -metilisina (Dmlys), N-bencilglicina (Nphe), D- α -metilmetionina (Dmmet), N-(2-carbamiletíl)glicina (Nglu), D- α -metilornitina (Dmorn), N-(carbamilmétíl)glicina (Nasn), D- α -metilfenilalanina (Dmphe), N-(2-carboxietíl)glicina (Nglu), D- α -metilprolina (Dmpro), N-(carboximétíl)glicina (Nasp), D- α -metilserina (Dmser), N-ciclobutilglicina (Ncbut), D- α -metiltreonina (Dmthr), N-cicloheptilglicina (Nchep), D- α -metiltriptófano (Dmtrp), N-ciclohexilglicina (Nchex), D- α -metiltirosina (Dmty), N-ciclododecilglicina (Ncdec), D- α -metilvalina (Dmval), N-ciclododecilglicina (Ncdod), D-N-metilalanina (Dnmala), N-ciclooctilglicina (Ncoct), D-N-metilarginina (Dnmarg), N-ciclopropilglicina (Ncpro), D-N-metilasparagina (Dnmasn), N-cicloundecilglicina (Ncund), D-N-metilaspartato (Dnmasp), N-(2,2-difeniletíl)glicina (Nbhbm), D-N-metilcisteína (Dnmcys), N-(3,3-difenilpropil)glicina (Nbhe), D-N-metilglutamina (Dnmglu), N-(3-guanidinopropil)glicina (Narg), D-N-metilglutamato (Dnmglu), N-(1-hidroxietíl)glicina (Ntbx), D-N-metilhistidina (Dnmhis), N-(hidroxietíl)glicina (Nser), D-N-metilisoleucina (Dnmile), N-(imidazoliletíl)glicina (Nhis), D-N-metilleucina (Dnmleu), N-(3-indoliletíl)glicina (Nhtrp), D-N-metilisina (Dnnlys), N-metil- γ -aminobutirato (Nmgabu), N-metilciclohexilalanina (Nmchexa), D-N-metilmetionina (Dnmmet), D-N-metilornitina (Dnmorn), N-metilciclopentilalanina (Nmcpen), N-metilglicina (Nala), D-N-metilfenilalanina (Dnmphe), N-metilaminoisobutirato (Nmaib), D-N-metilprolina (Dnmpro), N-(1-metilpropil)glicina (Nile), D-N-metilserina (Dnmser), N-(2-metilpropil)glicina (Nleu), D-N-metiltreonina (Dnmthr), D-N-metiltriptófano (Dnmtrp), N-(1-metiletíl)glicina (Nval), D-N-metiltirosina (Dnmtyr), N-metil-naftilalanina (Nmanap), D-N-metilvalina (Dnmval), N-metilpenicilamina (Nmpen), ácido γ -aminobutírico (Gabu), N-(p-hidroxifenil)glicina (Nh Tyr), L-/-butilglicina (Tbug), N-(tiometíl)glicina (Ncys), L-etilglicina (Etg), penicilamina (Pen), L-homofenilalanina (Hphe), L- α -metilalanina (Mala), L- α -metilarginina (Marg), L- α -metilasparagina (Masn), L- α -metilaspartato (Masp), L- α -metil-t-butilglicina (Mtbug), L- α -metilcisteína (Mcys), L-metiletíl)glicina (Metg), L- α -metilglutamina (Mgln), L- α -metilglutamato (Mglu), L- α -metilhistidina (Mhis), L- α -metilhomofenilalanina (Mhphe), L- α -metilisoleucina (Mile), N-(2-metiltoetil)glicina (Nmet), L- α -metilleucina (Mleu), L- α -metilisina (Mlys), L- α -metilmetionina (Mmet), L- α -metilnorleucina (Mnle), L- α -metilnorvalina (Mnva), L- α -metilornitina (Morn), L- α -metilfenilalanina (Mphe), L- α -metilprolina (Mpro), L- α -metilserina (Mser), L- α -metiltreonina (Mthr), L- α -metiltriptófano (Mtrp), L- α -metiltirosina (Mtyr), L- α -metilvalina (Mval), L-N-metilhomofenilalanina (Nmhphe), N-(N-(2,2-difeniletíl)carbamilmétíl)glicina (Nnbhm), N-(N-(3,3-difenilpropil)carbamilmétíl)glicina (Nnbhe), 1-carboxi-1-(2,2-difenil-etilamino)ciclopropano (Nmbc), L-O-metilserina (Omser), L-O-metil homoserina (Omhser).

La expresión alquilo se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificado, que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo un grupo n-octilo, especialmente de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6, átomos de carbono, por ejemplo un metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo, o 2,2-dimetilbutilo.

La expresión alqueno se refiere a un grupo hidrocarbonado al menos parcialmente insaturado, de cadena lineal o ramificado, que contiene de 2 a 21 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, es decir, 2, 3, 4, 5 o 6, átomos de carbono, por ejemplo un grupo etenilo (vinilo), propenilo (alilo), isopropenilo, butenilo, etinilo, propinilo, butinilo, acetilenilo, propargilo, isoprenilo, o hex-2-enilo, o de 11 a 21 átomos de carbono, es decir, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o 21 átomos de carbono, por ejemplo un grupo hidrocarbonado que comprende una cadena de metileno interrumpida por un doble enlace como se encuentra, por ejemplo, en ácidos grasos monoinsaturados, o un grupo hidrocarbonado que comprende polienos interrumpidos por metileno, por ejemplo grupos hidrocarbonados que comprenden dos o más de la siguiente unidad estructural $-\text{[CH=CH-CH}_2\text{]}-$, como se encuentran, por ejemplo, en ácidos grasos poliinsaturados. Los grupos alqueno tienen uno o más, preferiblemente 1, 2, 3, 4, 5, o 6 dobles enlaces.

La expresión alcoxi se refiere a un grupo alquilo enlazado de manera sencilla a oxígeno.

La expresión alquiltio se refiere a un grupo alquilo enlazado de manera sencilla a azufre.

Las expresiones cicloalquilo y anillo carbocíclico se refieren a un grupo cíclico saturado de hidrocarburos que contienen uno o más anillos, preferiblemente 1 o 2), y contienen de 3 a 14 átomos de carbono anulares, preferiblemente de 3 a 10, especialmente 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono anulares, por ejemplo un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, espiro[4,5]decanilo, norbornilo, ciclohexilo, decalinilo, biciclo[4.3.0]nonilo, tetralina, o ciclopentilciclohexilo.

La expresión arilo se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos que contienen de 6 a 14 átomos de carbono anulares, preferiblemente de 6 a 10, especialmente 6, átomos de carbono anulares.

La expresión heteroarilo se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos que contienen de 5 a 14 átomos anulares, preferiblemente de 5 a 10, especialmente 5 o 6, átomos anulares, y contienen uno o más, preferiblemente 1, 2, 3 o 4, átomos anulares de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre, preferiblemente O, S o N. Los ejemplos son grupos piridilo (por ejemplo 4-piridilo), imidazolilo (por ejemplo 2-imidazolilo), fenilpirrolilo (por ejemplo 3-fenilpirrolilo), tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, indazolilo, indolilo,

bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, purinilo, carbazolilo, acridinilo, pirimidilo, 2,3'-bifurilo, pirazolilo (por ejemplo 3-pirazolilo) e isoquinolinilo.

La expresión anillo heterocíclico se refiere a grupo heteroarilo como se define anteriormente, así como a un grupo cicloalquilo o anillo carbocíclico como se define anteriormente, en el que uno o más (preferiblemente 1, 2 o 3) átomos de carbono anulares, cada uno independientemente, se han reemplazado por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre, preferiblemente por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno. Un anillo heterocíclico tiene preferiblemente 1 o 2 anillos que contienen de 3 a 10, especialmente 3, 4, 5, 6 o 7 átomos anulares, preferiblemente seleccionados de C, O, N y S. Los ejemplos son un grupo aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, oxaziridinilo, dioxiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, diazetidinilo, dioxetanilo, ditietanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tiolanilo, fosfolanilo, silolanilo, azolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxolanilo, ditiolanilo, piperazinilo, morfolinilo, tiopmorfolinilo, trioxanilo, azepanilo, oxepanilo, tiepanilo, homopiperazinilo, o urotropinilo.

El término general anillo, como se usa en la presente, a menos que se defina de otra manera, incluye grupos cicloalquilo o anillos carbocíclicos, anillos heterocíclicos, grupos arilo, y grupos heteroarilo.

Las expresiones "halo", "halógeno" o "átomo de halógeno", como se usan en la presente, significan flúor, cloro, bromo, o yodo, preferiblemente flúor y/o cloro.

La expresión mono- o disacárido, como se usa en la presente, significa un hidrato de carbono o azúcar que pertenece a o deriva del grupo de monosacáridos o disacáridos.

Los ejemplos de mono-, disacáridos, y derivados, incluyen glucosa, 3-O-metil-glucosa, 1-desoxi-glucosa, 6-desoxi-glucosa, galactosa, manosa, fructosa, xilosa, ribosa, celobiosa, maltosa, lactosa, gentiobiosa, sacarosa, trehalosa y manitol, sorbitol y ribitol. Preferiblemente, los sacáridos son sacáridos de forma D, por ejemplo D-glucosa, 3-O-metil-D-glucosa, 1-desoxi-D-glucosa, o 6-desoxi-D-glucosa, D-galactosa, D-manosa.

Como se usa en la presente, una expresión que defina los límites de un intervalo de longitud, tal como, por ejemplo, "de 1 a 5", significa cualquier número entero de 1 a 5, es decir, 1, 2, 3, 4 y 5. En otras palabras, cualquier intervalo definido por dos números enteros explícitamente mencionados significa que comprende y describe cualquier número entero que define dichos límites y cualquier número entero comprendido en dicho intervalo.

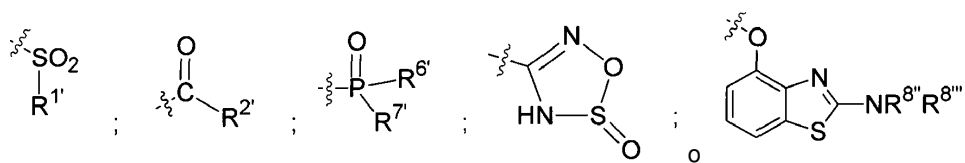
Según la invención, el compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto en el que E es un grupo representado por la fórmula general (IV); uno de R¹² y R¹³ representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un átomo de flúor, hidroxilo, -NH₂, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, -C(=O)-arilo, -C(=O)alquilo de C₁-C₆, o -SO₂(alquilo de C₁-C₆); o -SO₂arilo; en el que cualquiera de los anteriores alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, o arilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo(C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltio-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o cloro, e hidroxilo; o R¹² y R¹³ se toman juntos para formar un anillo de 5 miembros o 6 miembros, anillo el cual está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo(C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltio-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o cloro, e hidroxilo; y P e I se definen como antes.

Según la invención, el compuesto de fórmula (I) también puede ser un compuesto en el que E es un grupo representado por la fórmula general (IV); R¹² y R¹³, cada uno independientemente, representa un átomo de flúor, hidroxilo, -NH₂, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, -C(=O)-arilo, -C(=O)alquilo de C₁-C₆, o -SO₂(alquilo de C₁-C₆); o -SO₂arilo; en el que cualquiera de los anteriores alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, o arilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo(C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltio-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o cloro, e hidroxilo; o R¹² y R¹³ se toman juntos para formar un anillo de 5 miembros o 6 miembros, anillo el cual está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo(C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltio-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o cloro, e hidroxilo; y P e I se definen como antes.

Preferiblemente, el compuesto de fórmula (I) puede ser un compuesto en el que E es un grupo representado por la fórmula general (IV); I se define como antes; y P representa un grupo: -(CH₂)₃-O-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₅-O-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₃-S-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₅-S-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₅-O-X⁸²; -(CH₂)₇-O-X⁸²; -S-X⁸²; -O-X⁸²; -(CH₂)₅-X⁸³ o -(CH₂)₇-X⁸³; en los que X⁸¹, X⁸² y X⁸³ se definen como antes.

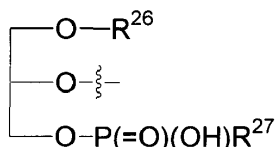
En el compuesto según la invención, P puede representar un grupo -(CH₂)₅-X⁸³ o -(CH₂)₇-X⁸³; en el que X⁸³ se define como antes.

El compuesto según la invención puede ser un compuesto en el que X⁸³ representa un grupo seleccionado de los grupos que consisten en:



en los que R¹, R², R⁶, R⁷, R⁸, and R^{8'} se definen como antes.

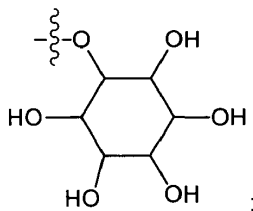
Preferiblemente, el compuesto de la invención puede ser un compuesto en el que R¹ es un grupo hidroxilo; y R² representa -NHR³ o el grupo



5

en el que

R³ es (SO₂R³⁰), R³⁰ es -alquilo de C₁-C₆ o fenilo; R²⁶ se define como antes; R²⁷ es -OCH₂-[CH(NH₂)(CO₂H)], -O(CH₂)₂N(CH₃)₃; o



10 R⁶ y R⁷ representan, cada uno independientemente, un grupo hidroxilo; un grupo -Oalquilo(C₁-C₆); o un grupo -O(CH₂)O(C=O)alquilo(C₁-C₆); y

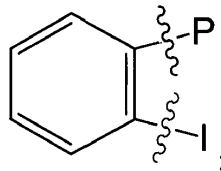
R⁸ es un átomo de hidrógeno; y R^{8'} es -C(=O)alquilo de C₁-C₆.

El compuesto de formula (I) también puede ser un compuesto en el que E es un grupo representado por la fórmula general (III); y P e I se definen como antes.

15 El compuesto de formula (I) puede ser un compuesto en el que E es un grupo representado por la fórmula general (III); L y T, cada uno independientemente, representan un átomo de carbono, nitrógeno, o azufre; al menos uno de L y T representa un átomo de carbono; P e I se definen como antes.

Preferiblemente, L y T, cada uno independientemente, representan un átomo de carbono o de nitrógeno, siendo al menos uno de L y T un átomo de carbono. L y T pueden representar ambos un átomo de carbono.

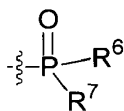
20 Preferiblemente, el compuesto de formula (I) puede ser un compuesto en el que E es



y

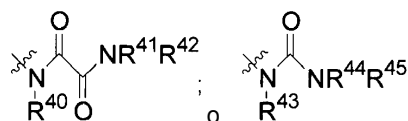
P e I se definen como antes; preferiblemente, P representa un grupo -(CH₂)₆-X, -(CH₂)₇-X, -(CH₂)₈-X, o -(CH₂)₉-X; más preferiblemente, P representa un grupo -(CH₂)₆-X, or -(CH₂)₉-X; y muy preferiblemente, P representa un grupo -(CH₂)₉-X; en los que X se define como antes; más preferiblemente, X es

25



definiéndose R⁶ y R⁷ como antes; más preferiblemente, R⁶ y R⁷ representan, cada uno independientemente, un grupo -O(CH₂)O(C=O)alquilo(C₁-C₆).

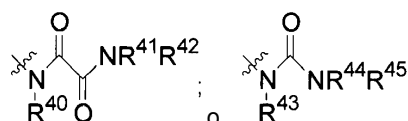
En el compuesto según la invención, I puede ser $-(CH_2)_m-Y$, siendo m 3; y representando Y un grupo:



en el que

- 5 R⁴⁰, R⁴¹, R⁴³, y R⁴⁴ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno; y R⁴² y R⁴⁵ representan, cada uno independientemente, un grupo -alquilo de C₁-C₆.

En un compuesto según la invención, en el que E es un grupo representado por la fórmula general (III); I es preferiblemente $-(CH_2)_m-Y$; m es 4; e Y representa un grupo:



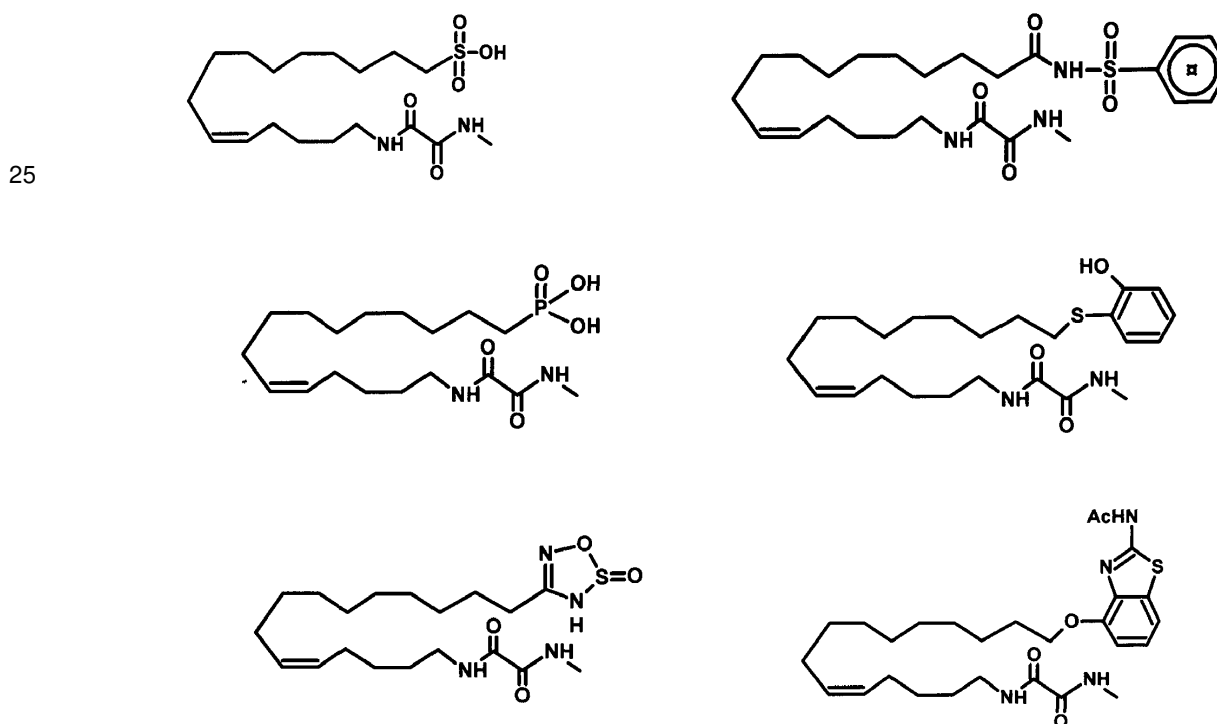
en el que

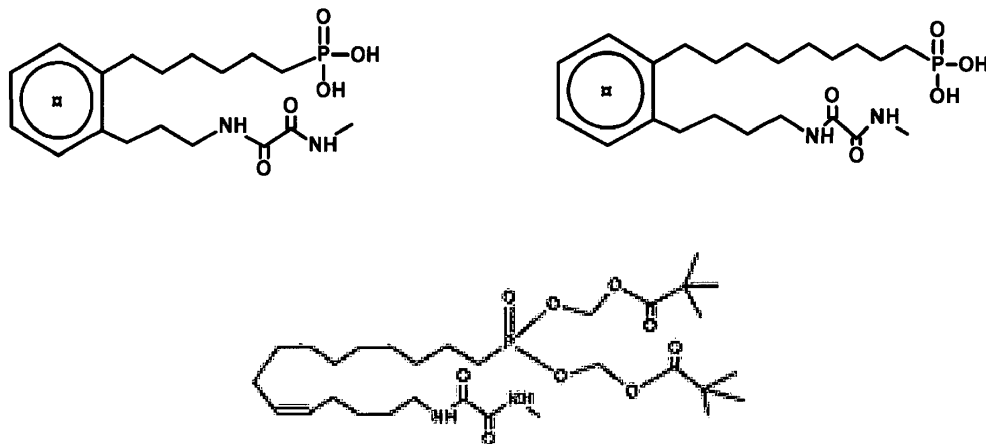
- 10 R⁴⁰, R⁴¹, R⁴³, y R⁴⁴ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno; y R⁴² y R⁴⁵ representan, cada uno independientemente, un grupo -alquilo de C₁-C₆.

En un compuesto según la invención, R⁴² puede ser preferiblemente un grupo metilo; y R⁴⁵ puede ser preferiblemente un grupo etilo.

- 15 En un compuesto según la invención, R²⁴, R²⁵, y R²⁶ pueden representar, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno; -C(=O)(CH₂)₁₀CH₃, -C(=O)(CH₂)₁₂CH₃, -C(=O)(CH₂)₁₄CH₃, -C(=O)(CH₂)₁₆CH₃, -C(=O)(CH₂)₁₈CH₃, -C(=O)(CH₂)₂₀CH₃; -C(=O)(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₃CH₃, -C(=O)(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₅CH₃, -C(=O)(CH₂)₄CH=CH(CH₂)₈CH₃, -C(=O)(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃, -C(=O)(CH₂)₉CH=CH(CH₂)₅CH₃, -C(=O)(CH₂)₁₁CH=CH(CH₂)₇CH₃, -C(=O)(CH₂)₇CH=CHCH₂CH=CH(CH₂)₄CH₃, -C(=O)(CH₂)₇(CH=CHCH₂)₃CH₃, -C(=O)(CH₂)₃(CH=CHCH₂)₄(CH₂)₃CH₃, -C(=O)(CH₂)₃(CH=CHCH₂)₅CH₃, o -C(=O)(CH₂)₂(CH=CHCH₂)₆CH₃.
 20 Preferiblemente, R²⁴, R²⁵, y R²⁶ pueden representar, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno; -C(=O)(CH₂)₁₀CH₃, -C(=O)(CH₂)₁₂CH₃, -C(=O)(CH₂)₁₄CH₃, -C(=O)(CH₂)₁₆CH₃; -C(=O)(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₅CH₃, -C(=O)(CH₂)₇CH=CH(CH₂)₇CH₃, -C(=O)(CH₂)₉CH=CH(CH₂)₅CH₃, -C(=O)(CH₂)₁₁CH=CH(CH₂)₇CH₃, -C(=O)(CH₂)₇CH=CHCH₂CH=CH(CH₂)₄CH₃, -C(=O)(CH₂)₇(CH=CHCH₂)₃CH₃, -C(=O)(CH₂)₃(CH=CHCH₂)₄(CH₂)₃CH₃, -C(=O)(CH₂)₃(CH=CHCH₂)₅CH₃, o -C(=O)(CH₂)₂(CH=CHCH₂)₆CH₃.

El compuesto según la invención puede ser un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



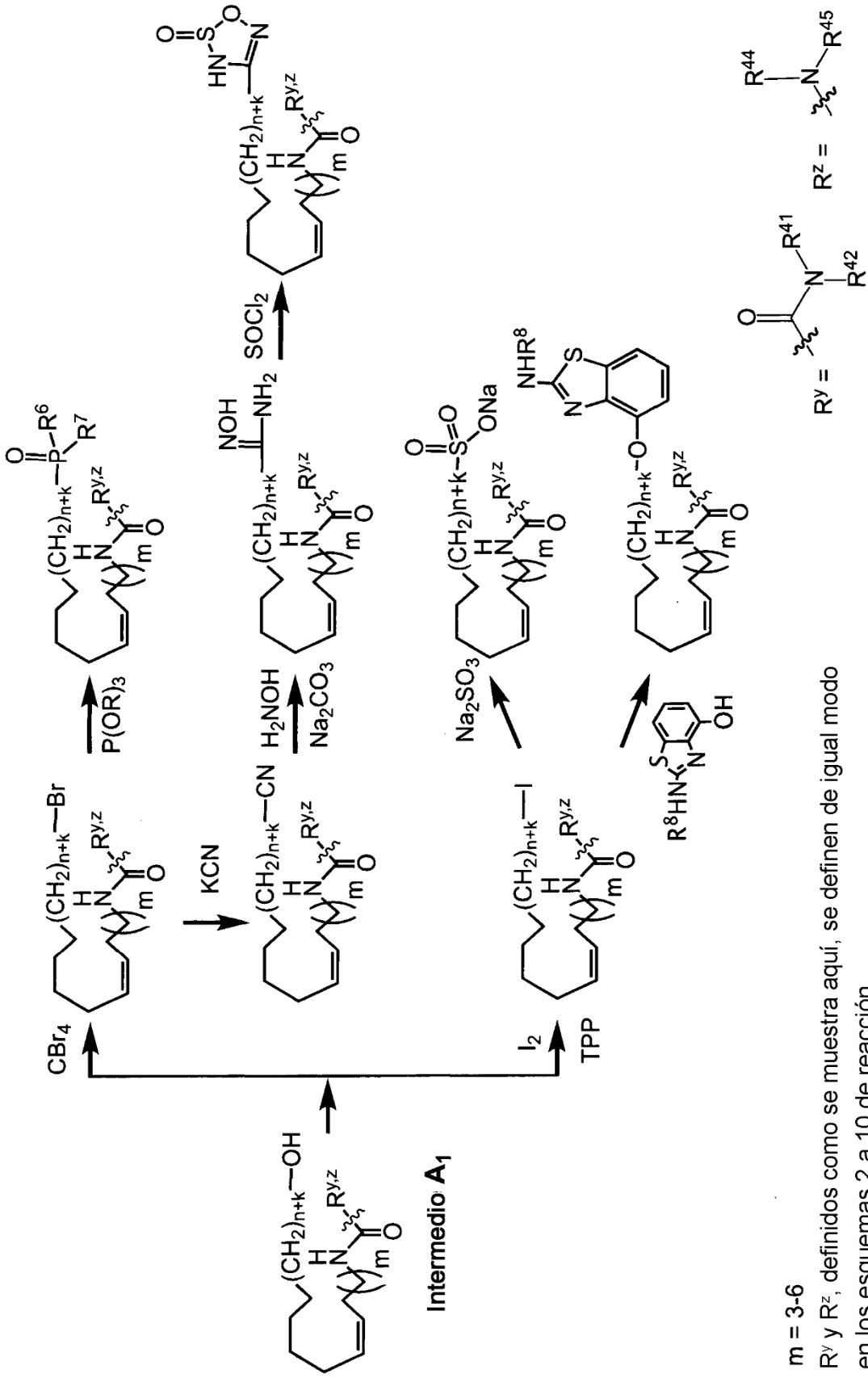


- 5 Se prefiere especialmente combinar de cualquier manera posible las realizaciones preferidas de los grupos genéricos individuales de fórmula (I).

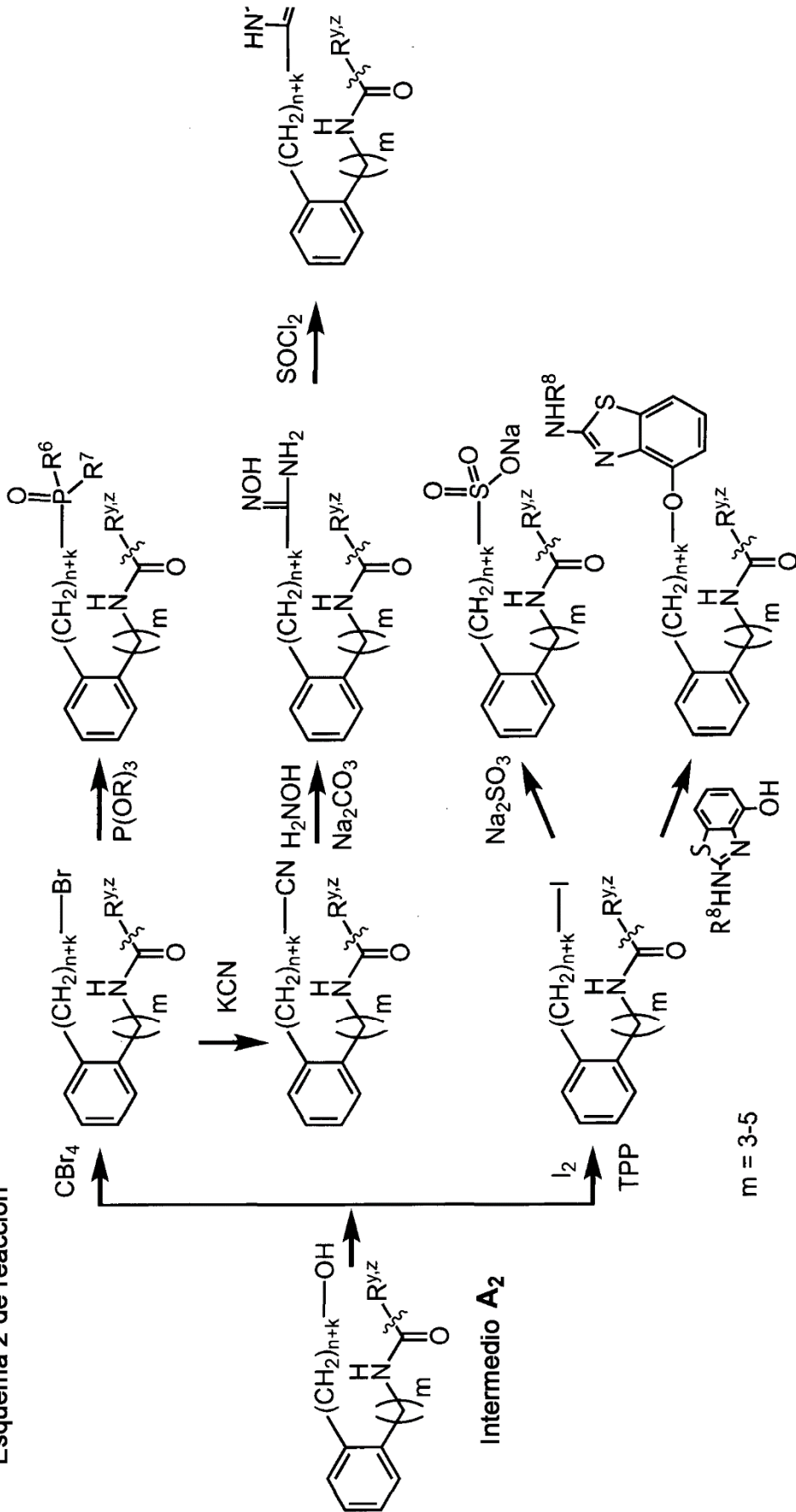
Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente que algunos de los análogos de PUFA n-3 de fórmula general (I) de la presente invención representan "bioisómeros" de los epoximetabolitos de origen natural producidos por enzimas del citocromo P450 (CYP) de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) omega-3 (n-3). Un bioisómero es un compuesto que resulta del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos por un átomo o grupo de átomos alternativo, ampliamente similar, creando de ese modo un nuevo compuesto con propiedades biológicas similares al compuesto precursor. El bioisosterismo, por ejemplo, se ha usado por químicos medicinales para mejorar las propiedades físicas o biológicas deseadas de un compuesto, por ejemplo para atenuar la toxicidad, modificar la actividad, alterar la farmacocinética y/o el metabolismo de un compuesto. Por ejemplo, el reemplazo de un átomo de hidrógeno por flúor en un sitio de oxidación metabólica en un compuesto puede prevenir que se lleve a cabo tal metabolismo. Debido a que el flúor es similar en tamaño al átomo de hidrógeno, la topología general de la molécula no se ve afectada significativamente, dejando la actividad biológica deseada sin afectarse. Sin embargo, con una ruta bloqueada para el metabolismo, dicho compuesto puede tener una vida media más larga. Otro ejemplo es el reemplazo bioisotérico de grupos de ácido carboxílico, lo que ha dado como resultado análogos que muestran biodisponibilidad mejorada, penetración aumentada de la barrera hematoencefálica, actividad incrementada, mejor estabilidad química y/o selectividad con respecto a la diana (véase, por ejemplo, el libro de texto "The practice of medicinal chemistry", editado por Camille Georges Wermuth, 3^a edición, Academic Press, 2008, por ejemplo p. 303-310; Ballatore C. et al. "Carboxylic Acid (Bio)Isosteres in Drug Design", ChemMedChem 8, 385-395 (2013)). Además, el bioisosterismo también puede usarse para proporcionar un "profármaco" de un compuesto, es decir, un compuesto que se administra inicialmente a un sujeto o paciente en una forma inactiva (o menos activa), y luego se modifica *in vivo* a su forma activa a través de los procesos metabólicos normales del cuerpo. Por ejemplo, la conjugación de un compuesto con unidades de lípido y/o azúcar ha dado como resultado análogos (profármacos) que muestran un mayor suministro de fármaco en comparación con el compuesto precursor (véase, por ejemplo, Wong A. y Toth I. "Lipid, Sugar and Liposaccharide Based Delivery Systems", Current Medicinal Chemistry 8, 1123-1136 (2001)).

30 Los análogos de PUFA n-3 de fórmula general (I) de la presente invención se pueden preparar en un número de formas bien conocidas para alguien experto en la técnica de síntesis orgánica. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse según los Esquemas de Reacción generales 1 a 4 mostrados a continuación, usando métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o variaciones de los mismos, como se aprecia por los expertos en la técnica. A menos que se indique de otra modo, todas las variables, por ejemplo n, k, R² (también se refiere como R₂), R⁶, R⁷, R⁸, R⁴¹, R⁴², R⁴⁴ y R⁴⁵, tienen el significado definido anteriormente. Como materiales de partida, pueden usarse reactivos de grado comercial estándar sin purificación adicional, o se pueden preparar fácilmente a partir de tales materiales por métodos habituales. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica reconocerán que los materiales de partida y las condiciones de reacción pueden variarse, incluyendo etapas adicionales empleadas para producir compuestos abarcados por la presente invención.

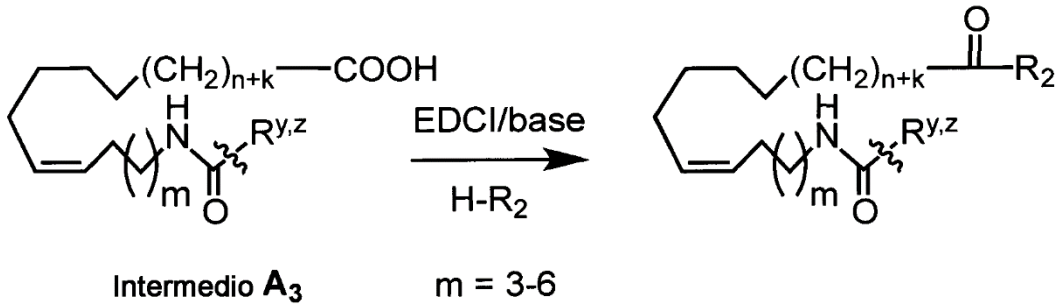
Esquema 1 de reacción



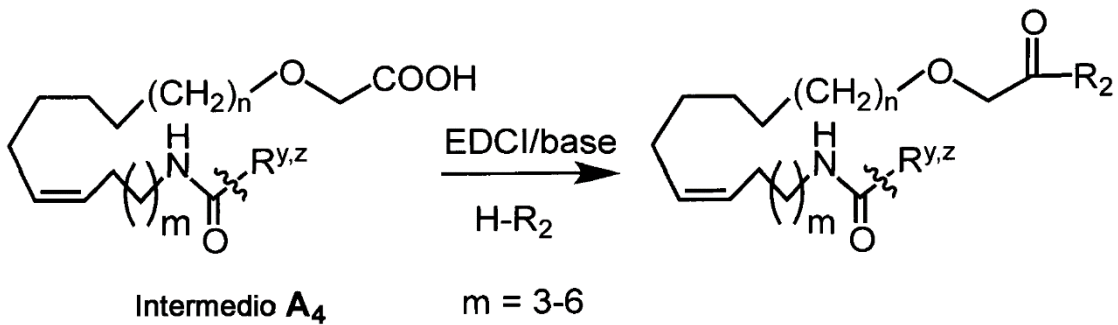
Esquema 2 de reacción



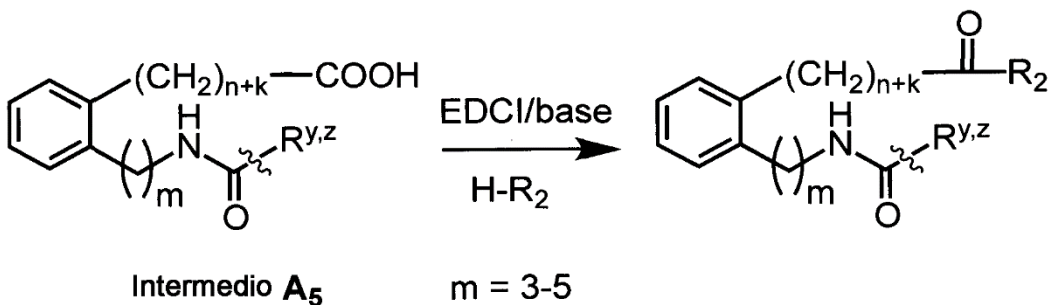
Esquema 3 de reacción



Esquema 4 de reacción

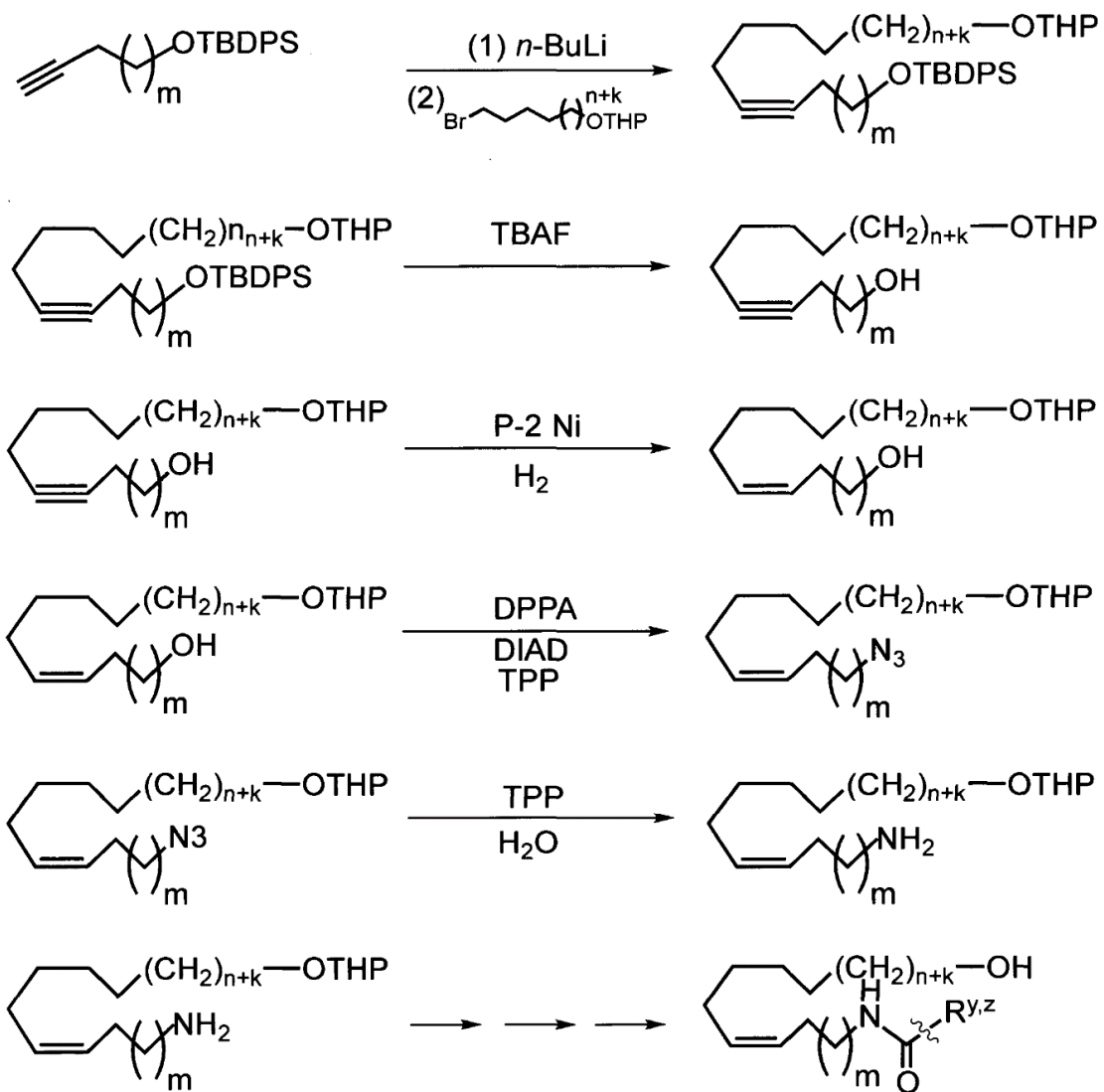


Esquema 5 de reacción



Los intermedios de arriba A₁ a A₅ pueden sintetizarse, por ejemplo, según los Esquemas de Reacción generales 6 a 10 mostrados a continuación, usando métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética, o variaciones de los mismos, como se aprecia por los expertos en la técnica.

Esquema 6 de Reacción

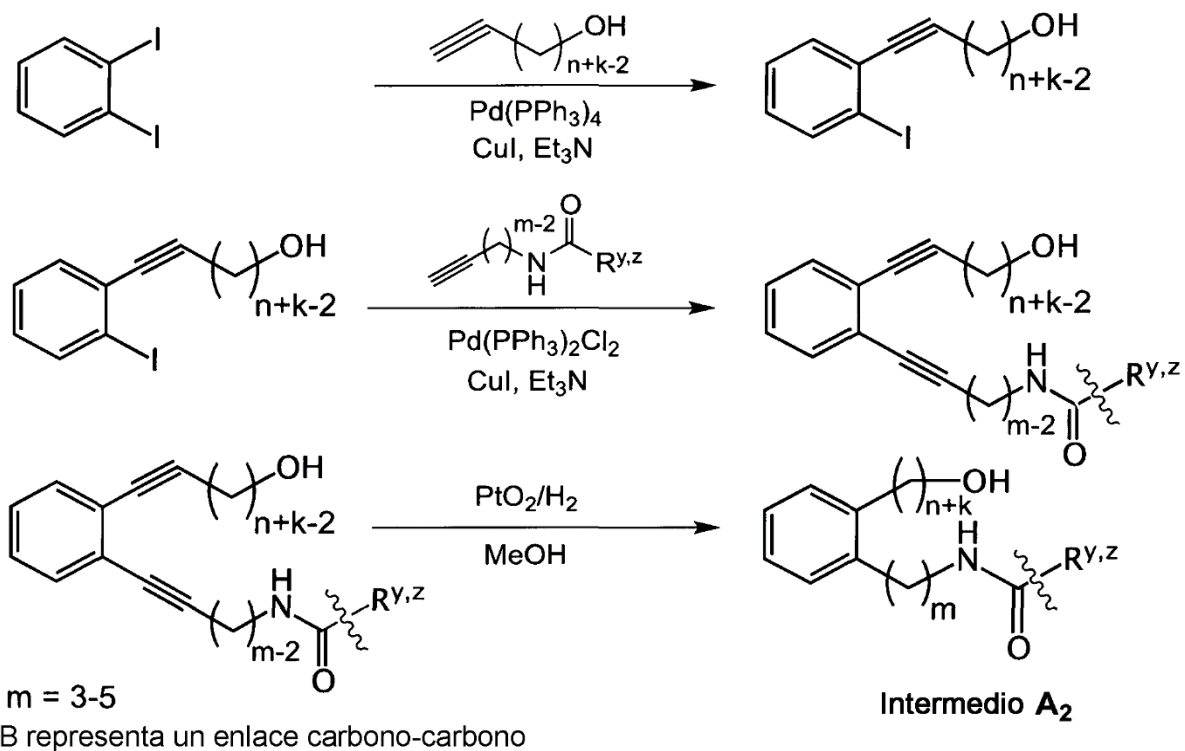


$m = 3-6$

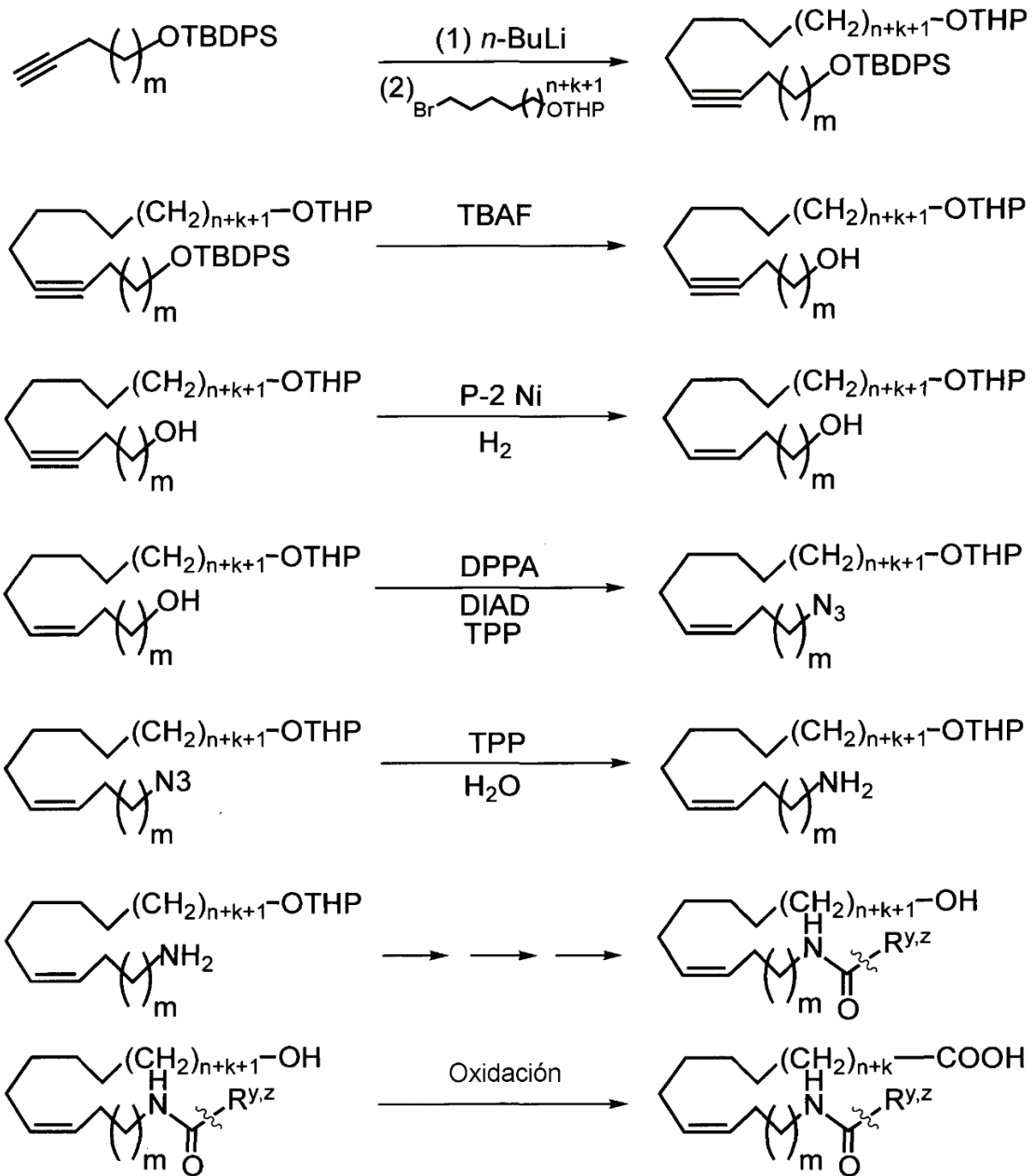
B representa un enlace carbono-carbono

Intermedio **A₁**

Esquema 7 de reacción



Esquema 8 de reacción

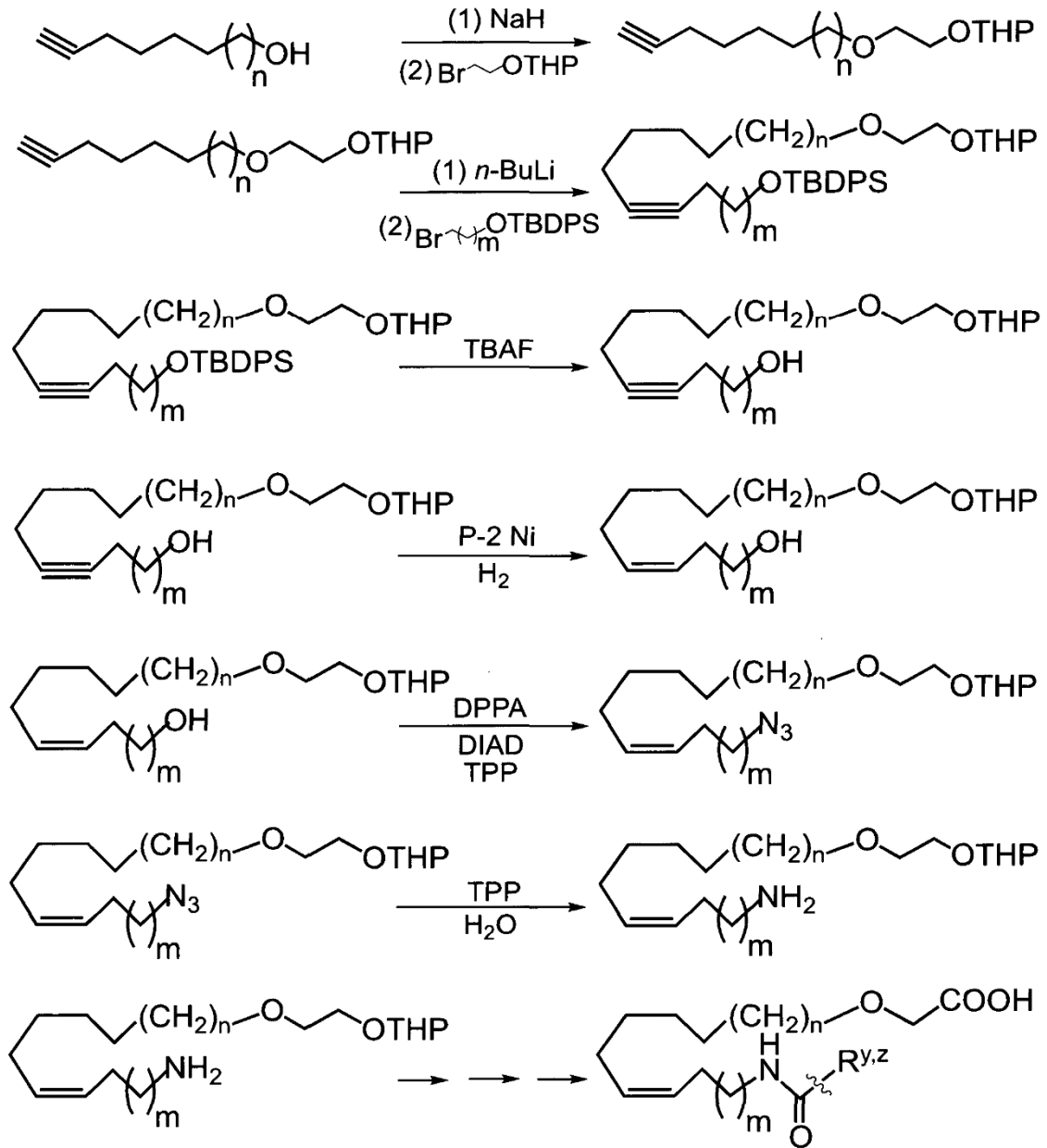


m = 3-6

B representa un enlace carbono-carbono

Intermedio **A₃**

Esquema 9 de reacción

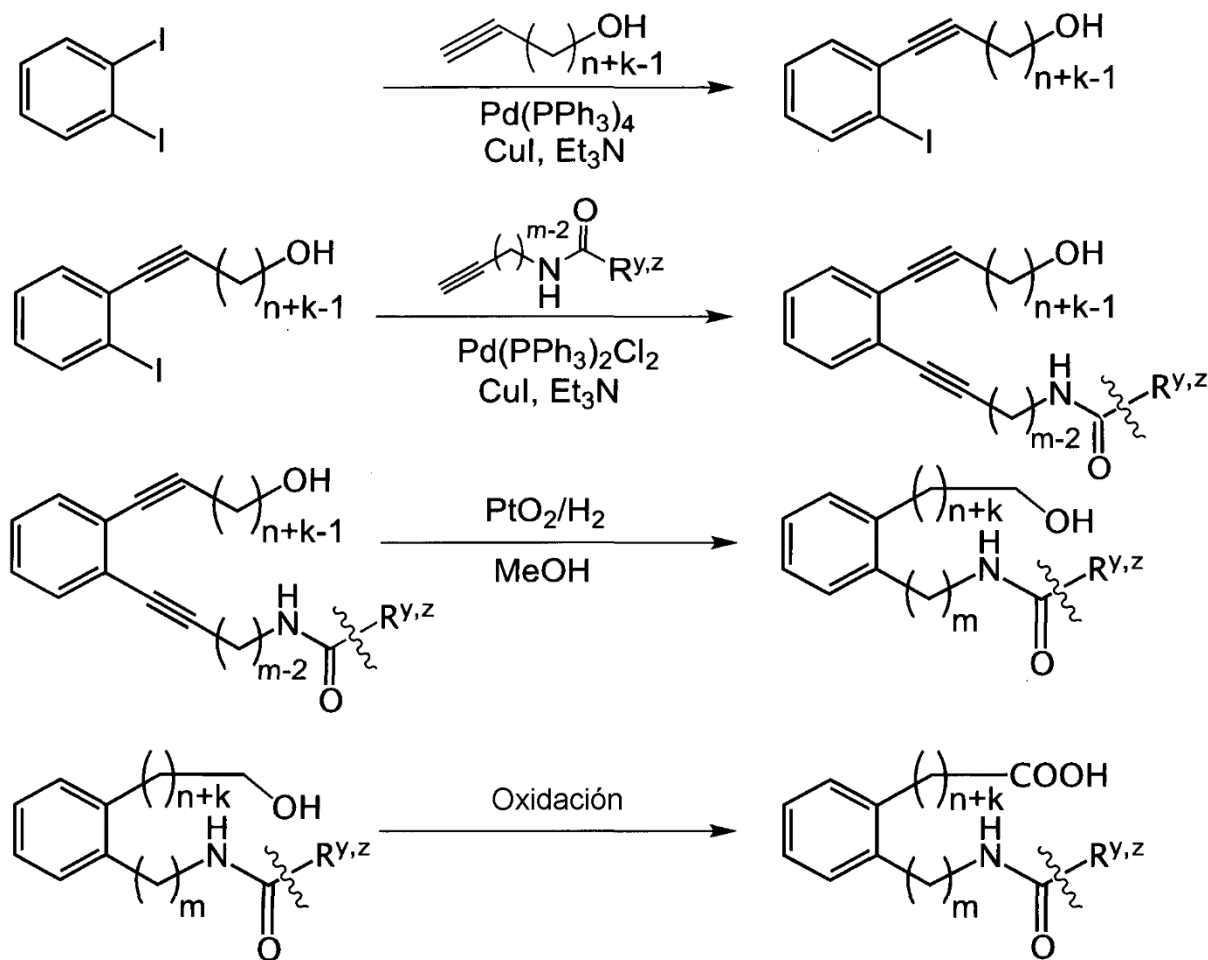


$m = 3-6$

B representa -O-

Intermedio **A₄**

Esquema 10 de reacción



$m = 3-5$

B representa un enlace carbono-carbono

Intermedio A₅

Los compuestos de fórmula (I) según la presente invención tienen preferiblemente propiedades mejoradas, especialmente, toxicidad baja, interacción baja fármaco-fármaco, biodisponibilidad mejorada, especialmente con respecto a la administración oral, estabilidad metabólica mejorada, y solubilidad mejorada. Por ejemplo, los compuestos proporcionados en la presente exhiben actividad cardioprotectora elevada en un modelo de rata transgénica doble de hipertensión inducida por Ang II y daño a órganos principales.

El uso terapéutico de compuestos de fórmula (I), sus sales farmacológicamente aceptables, solvatos o hidratos, y también formulaciones y composiciones farmacéuticas están dentro del alcance de la presente invención. La presente invención también se refiere al uso de aquellos compuestos de fórmula (I) como ingredientes activos en la preparación de medicamentos, y también a su uso, así como al uso de una composición farmacéutica según la invención en el tratamiento o prevención de una afección y/o enfermedad asociada con inflamación, proliferación, hipertensión, coagulación, función inmunitaria, angiogénesis patológica, o enfermedad cardíaca.

El compuesto o composición farmacéutica de la presente invención puede usarse en el tratamiento o prevención de una enfermedad cardíaca. La enfermedad cardíaca se puede seleccionar del grupo que consiste de insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, infarto de miocardio, daño cardíaco inflamatorio agudo y crónico, hipertrofia cardíaca de mala adaptación, y arritmias cardíacas.

Preferiblemente, el compuesto o composición farmacéutica de la presente invención puede usarse en el tratamiento o prevención de arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular y arritmia supraventricular. Más preferiblemente, el compuesto o composición farmacéutica de la presente invención puede usarse en el tratamiento o prevención de arritmia supraventricular, especialmente en el tratamiento o prevención de fibrilación auricular.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) y, opcionalmente, una o más sustancias portadoras, por ejemplo ciclodextrinas, tal como hidroxipropil β -ciclodextrina, micelas o liposomas, excipientes y/o adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender adicionalmente, por ejemplo, uno o más de agua, amortiguadores, tales como, por ejemplo, disolución salina amortiguada neutra o disolución salina amortiguada de fosfato, etanol, aceite mineral, aceite vegetal, dimetilsulfóxido, hidratos de carbono, tales como, por ejemplo, glucosa, manosa, sacarosa o dextranos, manitol, proteínas, adyuvantes, polipéptidos o aminoácidos, tales como glicina, antioxidantes, agentes quelantes, tales como EDTA o glutatona, y/o conservantes. Adicionalmente, uno o más de otros ingredientes activos pueden incluirse, aunque puede que no, en las composiciones farmacéuticas proporcionadas en la presente. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden emplearse de manera ventajosa en combinación con un antibiótico, anti-hongos, o agente anti-virico, una anti-histamina, un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, un fármaco antirreumático que modifica la enfermedad, un fármaco anti-inflamatorio para tratar una enfermedad autoinmunitaria, un fármaco citostático, un fármaco con actividad moduladora de la actividad del músculo liso, un fármaco antihipertensivo, un betabloqueante, un fármaco antiarrítmico, un fármaco para tratar la insuficiencia cardíaca, un fármaco antitrombótico, un fármaco antiplaquetas, o mezclas de los mencionados anteriormente. Preferiblemente, la invención se refiere a una preparación de combinación o kit de partes que comprende al menos un compuesto según la invención y al menos un fármaco del grupo que comprende un fármaco antihipertensivo, un betabloqueante, un fármaco antiarrítmico, un fármaco para tratar insuficiencia cardíaca, un fármaco antitrombótico, un fármaco antiplaquetas, un fármaco anti-reumático, y/o un fármaco anti-inflamatorio para tratar una enfermedad autoinmunitaria.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular por cualquier ruta apropiada de administración, incluyendo, por ejemplo, tópica, tal como, por ejemplo, administración transdérmica u ocular, oral, bucal, nasal, vaginal, rectal o parenteral. El término parenteral, como se usa en la presente, incluye inyección subcutánea, intradérmica, intravascular, tal como, por ejemplo, intravenosa, intramuscular, espinal, intracraneal, intratecal, intraocular, periocular, intraorbital, intrasinoval e intraperitoneal, así como cualquier técnica de infusión o inyección similar. En ciertas realizaciones, se prefieren las composiciones en una forma adecuada para uso oral. Tales forman incluyen, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o oleosas, gránulos o polvos dispersables, emulsión, cápsulas blandas o duras, o jarabes o elixires. Dentro de aún otras realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente se pueden formular como un liofilizado. La formulación para administración tópica puede preferirse para ciertas afecciones, tales como, por ejemplo, en el tratamiento de afecciones en la piel, tales como quemaduras o dermatitis.

Las composiciones destinadas al uso oral pueden comprender además uno o más componentes, tales como agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y/o agentes conservantes, con objeto de proporcionar preparaciones atractivas y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Tales excipientes incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio, agentes de granulación y disgregantes, tales como, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algiínico, agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no recubrirse, o se pueden recubrir mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tubo digestivo, y de ese modo proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material que retrasa el tiempo, tal como monoesterato de glicerilo o diesterato de glicerilo.

Las formulaciones para uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el ingrediente o ingredientes activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; y agentes de dispersión o humectantes, tales como, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina, productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, tales como estearato de polioxietileno, productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como heptadecaetilenoxicetanol, productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de polioxietileno sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de polietileno sorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden comprender uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y/o agentes saborizantes se pueden añadir para proporcionar preparaciones orales agradables al paladar. Tales suspensiones pueden

conservarse por adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los gránulos y polvos dispersables adecuados para preparación de una suspensión acuosa por adición de agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un agente humectante o dispersante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes humectantes o dispersantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, tales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como, por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como, por ejemplo, goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como, por ejemplo, lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol con óxido de etileno, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán. Una emulsión también puede comprender uno o más agentes edulcorantes y/o saborizantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, tales como glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden comprender uno o más demulcentes, conservantes, agentes saborizantes y/o agentes colorantes.

Los compuestos se pueden formular para administración local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel o a membranas mucosas, tal como en el ojo. Las formulaciones para administración tópica comprenden típicamente un vehículo tópico combinado con agente o agentes activos, con o sin componentes opcionales adicionales. Los vehículos tópicos y componentes adicionales adecuados son bien conocidos en la técnica, y será manifiesto que la elección de un vehículo dependerá de la forma física particular y modo de suministro. Los vehículos tópicos incluyen agua; disolventes orgánicos, tales como alcoholes, tales como, por ejemplo, etanol, o alcohol isopropílico, o glicerina; glicoles, tales como, por ejemplo, butilen-, isopren- o propilenglicol; alcoholes alifáticos, tales como, por ejemplo, lanolina; mezclas de agua y disolventes orgánicos y mezclas de disolventes orgánicos, tales como alcohol y glicerina; materiales basados en lípidos, tales como ácidos grasos, acilglicérols, incluyendo aceites, tales como, por ejemplo, aceite mineral, y grasas de origen natural o sintético, fosfoglicéridos, esfingolípidos y ceras; materiales con base en proteína, tales como colágeno y gelatina; materiales con base en silicona, tanto no volátiles como volátiles; y materiales con base en hidrocarburos, tales como microesponjas y matrices de polímeros. Una composición puede incluir además uno o más componentes adaptados para mejorar la estabilidad o efectividad de la formulación aplicada, tales como agentes estabilizantes, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, ajustadores de la viscosidad, agentes gelificantes, conservantes, antioxidantes, potenciadores de la penetración en la piel, hidratantes y materiales de liberación sostenida. Los ejemplos de tales componentes se describen en Martindale--The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, Londres 1993) y Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences. Las formulaciones pueden comprender microcápsulas, tales como microcápsulas de hidroximetilcelulosa o de gelatina, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas o nanocápsulas.

Una formulación tópica se puede preparar en una variedad de formas físicas, incluyendo, por ejemplo, sólidos, pastas, cremas, espumas, lociones, geles, polvos, líquidos acuosos, emulsiones, pulverizaciones, colirios para los ojos, y parches para la piel. La viscosidad y aspecto físico de tales formas pueden gobernarse por la presencia y cantidad de emulsionante o emulsionantes y ajustador o ajustadores de la viscosidad presentes en la formulación. Los sólidos son generalmente firmes y no vertibles, y comúnmente se formulan como barras o palitos, o en forma de partículas; los sólidos pueden ser opacos o transparentes, y opcionalmente pueden contener disolventes, emulsionantes, humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que incrementan o potencian la eficacia del producto final. Las cremas y lociones son a menudo similares entre sí, difiriendo principalmente en su viscosidad; tanto las lociones como las cremas pueden ser opacas, translúcidas o transparentes, y a menudo contienen emulsionantes, disolventes, y agentes que ajustan la viscosidad, así como humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que incrementan o potencian la eficacia del producto final. Los geles se pueden preparar con un intervalo de viscosidades, desde viscosidad espesa o elevada hasta viscosidad delgada o baja. Estas formulaciones, similares a las de lociones y cremas, también pueden contener disolventes, emulsionantes, humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes y otros ingredientes activos que incrementan o potencian la eficacia del producto final. Los líquidos son menos espesos que las cremas, lociones, o geles, y a menudo no contienen emulsionantes. Los productos tópicos líquidos contienen a menudo disolventes, emulsionantes, humectantes, emolientes, fragancias, tintes/colorantes, conservantes, y otros ingredientes activos que incrementan o potencian la eficacia del producto final.

Los emulsionantes adecuados para uso en formulaciones tópicas incluyen, pero no se limitan a, emulsionantes iónicos, alcohol cetearílico, emulsionantes no iónicos similares a polioxietileno oleil éter, estearato de PEG-40, cetareth-12, cetareth-20, cetareth-30, alcohol de cetareth, estearato de PEG-100, y estearato de glicerilo. Los agentes adecuados que ajustan la viscosidad incluyen, pero no se limitan a, coloides protectores o gomas no iónicas, tales como hidroxietilcelulosa, goma de xantano, silicato de aluminio y magnesio, sílice, cera microcristalina, cera de abejas, parafina, y palmitato de cetilo. Una composición de gel se puede formar por adición de un agente gelificante, tal como quitosán, metilcelulosa, etilcelulosa, alcohol polivinílico, policuaternios, hidroxietilcelulosa,

5 hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero, o glicirricinato amoniacal. Los tensoactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, tensoactivos no iónicos, anfotéricos, iónicos y aniónicos. Por ejemplo, dentro de las formulaciones tópicas puede usarse uno o más de copoliol de dimeticona, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, lauramida DEA, cocamida DEA, y cocamida MEA, oleil betaína, cloruro de cocamidopropil fosfatidil PG-dimonio, y laureth sulfato de amonio.

Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, antimicrobianos tales como metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, ácido benzoico, y formaldehído, además de estabilizantes físicos y antioxidantes, tales como vitamina E, ascorbato sódico/ácido ascórbico y galato de propilo.

10 Los humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido láctico y otros hidroxiácidos y sus sales, glicerina, propilenglicol y butilenglicol. Los emolientes adecuados incluyen alcohol lanolínico, lanolina, derivados de lanolina, colesterol, vaselina, neopentanoato de isoestearilo, y aceites minerales. Las fragancias y colores adecuados incluyen, pero no se limitan a, FD&C Rojo No. 40 y FD&C Amarillo No. 5. Otros ingredientes adicionales adecuados que se pueden incluir en una formulación tópica incluyen, pero no se limitan a, abrasivos, absorbentes, agentes antitorta, agentes antiespumantes, agentes antiestáticos, astringentes, tales como, por ejemplo, agua de hamamelis, alcohol y extractos herbales, tales como extracto de manzanilla, aglutinantes/excipientes, agentes amortiguadores, agentes quelantes, agentes formadores de película, agentes acondicionadores, propelentes, agentes opacificantes, agentes que ajustan el pH, y protectores.

20 Un ejemplo de un vehículo tópico adecuado para formulación de un gel es: hidroxipropilcelulosa (2,1%); 70/30 alcohol isopropílico/agua (90,9%); propilenglicol (5,1%); y Polisorbato 80 (1,9%). Un ejemplo de un vehículo tópico adecuado para formulación como espuma es: alcohol cetílico (1,1%); alcohol estearílico (0,5%); Quaternium 52 (1,0%); propilenglicol (2,0%); Etanol 95 PGF3 (61,05%); agua desionizada (30,05%); propelente hidrocarbonado P75 (4,30%). Todos los porcentajes están en peso.

25 Los modos típicos de administración para composiciones tópicas incluyen la aplicación usando los dedos; la aplicación usando un aplicador físico tal como un paño, tisú, hisopo, varilla o pincel; la pulverización que incluye pulverización de rocío, aerosol o espuma; la aplicación con gotero; la rociadura; el empapamiento; y el enjuague. También pueden utilizarse vehículos de liberación controlada, y las composiciones se pueden formular para la administración transdérmica como un parche transdérmico.

30 Una composición farmacéutica se puede formular como formulaciones inhaladas, incluidas pulverizaciones, rocíos o aerosoles. Dichas formulaciones son particularmente útiles para el tratamiento del asma u otras afecciones respiratorias. Para formulaciones de inhalación, los compuestos proporcionados en la presente se pueden administrar mediante cualquier método de inhalación conocido por los expertos en la técnica. Dichos métodos y dispositivos de inhalación incluyen, pero no se limitan a, inhaladores dosificadores, con propelentes tales como CFC o HFA, o propelentes que son fisiológica y ambientalmente aceptables. Otros dispositivos adecuados son inhaladores operados por la respiración, inhaladores de polvo seco de múltiples dosis, y nebulizadores de aerosol. Las formulaciones en aerosol para uso en el método de la presente invención incluyen habitualmente propelentes, tensoactivos y codisolventes, y se pueden rellenar en recipientes de aerosol convencionales que se cierran con una válvula dosificadora adecuada.

40 Las composiciones inhalantes pueden comprender composiciones líquidas o en polvo que contienen el ingrediente activo que son adecuadas para nebulización y uso intrabronquial, o composiciones en aerosol administradas por medio de una unidad de aerosol que dispensa dosis medidas. Las composiciones líquidas adecuadas comprenden el ingrediente activo en un disolvente inhalante acuoso farmacéuticamente aceptable, por ejemplo disolución salina isotónica o agua bacteriostática. Las disoluciones se administran por medio de un dispensador de rocío nebulizado accionado por presión manual o por bomba, o por cualquier otro medio convencional para provocar o permitir que la cantidad de dosificación requerida de la composición líquida sea inhalada en los pulmones del paciente. Las formulaciones adecuadas, en el que el portador es un líquido, para administración, como por ejemplo, una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen disoluciones oleosas o acuosas del ingrediente activo.

50 Las formulaciones o composiciones adecuadas para administración nasal, en las que el portador es un sólido, incluyen un polvo grueso que tienen un tamaño de partículas, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de la forma en la cual se administra una aspiración, es decir, por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Las composiciones en polvo adecuadas incluyen, a título ilustrativo, preparaciones en polvo del ingrediente activo completamente mezclado con lactosa u otros polvos inertes aceptables para la administración intrabronquial. Las composiciones en polvo se pueden administrar por medio de un dispensador de aerosol, o se pueden encerrar en una cápsula rompible, la cual puede insertarse por el paciente en un dispositivo que perfora la cápsula y sopla el polvo en una corriente estable adecuada para inhalación.

55 Las composiciones farmacéuticas también se pueden preparar en forma de supositorios, tales como, por ejemplo, para administración rectal. Tales composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como formulaciones de liberación sostenida, es decir, tales como una formulación, tal como una cápsula que crea una liberación lenta del modulador después de la administración. Tales formulaciones se pueden preparar generalmente usando tecnología bien conocida, y se pueden administrar, por ejemplo, mediante implante oral, rectal o subcutáneo, o por implante en el sitio diana deseado. Los portadores para uso en tales formulaciones son biocompatibles, y también pueden ser biodegradables; preferiblemente, la formulación proporciona un nivel relativamente constante de liberación del modulador. La cantidad del modulador contenida en la formulación de liberación sostenida depende, por ejemplo, del sitio de implante, de la tasa y duración esperada de liberación, y de la naturaleza de la afección a tratar o prevenir.

Para el tratamiento de daño cardíaco, especialmente arritmias cardíacas, la dosis del compuesto biológicamente activo según la invención puede variar dentro de límites amplios y se puede ajustar a los requisitos individuales. Los compuestos activos según la presente invención se administran generalmente en una cantidad eficaz, por ejemplo, en una cantidad terapéuticamente eficaz. El intervalo de dosis preferido de alrededor de 0,1 mg a alrededor de 140 mg por kilogramo de peso corporal por día, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 7 g por paciente por día. La dosis diaria se puede administrar como una dosis individual, o en una pluralidad de dosis. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedante tratado, y del modo particular de administración. Las formas de dosificación unitaria generalmente contendrán entre alrededor de 1 mg a alrededor de 500 mg de un ingrediente activo.

Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción, combinación de fármacos, es decir, otros fármacos que se están usando para tratar al paciente, y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia.

Los compuestos preferidos de la invención tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, biodisponibilidad oral, de manera que las formas de dosificación orales preferidas discutidas anteriormente pueden proporcionar niveles terapéuticamente eficaces del compuesto *in vivo*.

Los derivados de PUFA n-3 proporcionados en la presente se administran preferiblemente a un paciente, tal como por ejemplo un ser humano, oral o parenteralmente, y están presentes en al menos un fluido corporal o tejido del paciente. En consecuencia, la presente descripción proporciona además métodos para tratar pacientes que sufren afecciones y enfermedades asociadas con inflamación, proliferación, hipertensión, coagulación, función inmunitaria, angiogénesis patológica, o enfermedad cardíaca, incluyendo arritmias cardíacas. Como se usa en la presente, el término "tratamiento" abarca cualquier tipo de tratamiento que modifica la enfermedad, incluyendo tratamiento sintomático, es decir, un tratamiento después del comienzo de los síntomas. Sin embargo, el tratamiento que modifica la enfermedad puede implicar la administración antes del comienzo de los síntomas, con objeto de al menos retrasar o reducir la gravedad de los síntomas después del comienzo. Un tratamiento que modifica la enfermedad también puede ser terapéutico, es decir, después del comienzo de los síntomas, con objeto de reducir la gravedad y/o duración de los síntomas. Un tratamiento después del comienzo de los síntomas también puede implicar simplemente la detención del progreso de la enfermedad (enfermedad estable). En cierta realización, los derivados de PUFA n-3 proporcionados en la presente se administran profilácticamente, es decir, antes del comienzo de la enfermedad y/o de los síntomas, idealmente, pero no necesariamente, para prevenir actualmente las enfermedades y/o síntomas. Se ha de entender que el término profilaxis y profiláctico, en el contexto de la presente invención, describe simplemente que el compuesto o compuestos de la presente invención se administran antes del comienzo de los síntomas. Una administración profiláctica puede ser una administración antes del comienzo de los síntomas que están claramente asociados con una enfermedad discutida en la presente: los derivados de PUFA n-3 proporcionados en la presente, por ejemplo, se pueden administrar a un sujeto profilácticamente cuando él o ella exhiben ciertas afecciones que pueden indicar una propensión a desarrollar una de las afecciones o enfermedades que pueden tratarse con uno de los derivados de PUFA n-3 de la presente invención. Tales afecciones indicativas son, por ejemplo, tensión arterial elevada o diabetes. Tal tratamiento profiláctico se denomina profilaxis primaria. En otra realización, los derivados de PUFA n-3 proporcionados en la presente se pueden administrar a un sujeto profilácticamente cuando él o ella ha sufrido previamente una afección o enfermedad que puede tratarse con los derivados de PUFA n-3 de la presente invención, pero actualmente no exhibe ningún síntoma. Tal tratamiento profiláctico se denomina profilaxis secundaria. Se considera que los pacientes que reciben los derivados de PUFA n-3 con el fin de una profilaxis primaria o secundaria necesitan tal tratamiento. Los pacientes pueden incluir, pero no se limitan a, primates, especialmente seres humanos, animales de compañía domésticos, tales como perros, gatos, caballos, y ganado tal como vacas, cerdos, ovejas, con dosis como se describen en la presente.

Como apreciará la persona experta en la técnica, una amplia variedad de afecciones y enfermedades se beneficiarán de la administración de los derivados de PUFA n-3 de la presente invención, de las cuales las más prominente son las enfermedades cardíacas.

En un ejemplo, un paciente que sufre arritmias cardíacas recibe oralmente dos dosis diarias de 10 mg de un derivado de PUFA n-3 descrito en la presente. Durante un periodo de tratamiento de 6 meses la enfermedad del paciente no progresa.

En otro ejemplo, un paciente que sufre previamente arritmias cardíacas recibe oralmente una única dosis diaria de 5 mg de un derivado de PUFA n-3 descrito en la presente. Durante un periodo de tratamiento de 6 meses el paciente permanece libre de enfermedad.

5 Los ejemplos de afecciones y enfermedades asociadas con proliferación incluyen tumores o neoplasias, en los que la proliferación de las células está controlada y es progresiva. Algunas de tales células proliferantes descontroladas son benignas, pero otras se denominan “malignas”, y pueden llevar a la muerte del organismo. Las neoplasias malignas o “cánceres” se distinguen de crecimientos benignos por que, además de exhibir la proliferación celular agresiva, pueden invadir tejidos circundantes y metastatizarse. Además, las neoplasias malignas se caracterizan por que muestran una mayor pérdida de diferenciación (mayor “desdiferenciación”), y mayor pérdida de su organización, unas con respecto a las otras y sus tejidos circundantes. Esta propiedad también se denomina “anaplasia”. Las neoplasias tratables por la presente invención también incluyen tumores de fase sólida/malignidades, es decir, carcinomas, tumores localmente avanzados, y sarcomas humanos de tejidos blandos. Los carcinomas incluyen aquellas neoplasias malignas derivadas de células epiteliales que infiltran (invaden) los tejidos circundantes y dan lugar a cánceres metastásicos, incluyendo metástasis linfática. Los adenocarcinomas son carcinomas derivados del tejido glandular, o que forman estructuras glandulares reconocibles. Otra categoría amplia de cánceres incluyen sarcomas, que son tumores cuyas células se incrustan en una sustancia fibrilar u homogénea similar a tejido conjuntivo embrionario. La invención también permite el tratamiento de cánceres de los sistemas de mieloide o linfoide, incluyendo leucemias, linfomas y otros cánceres que típicamente no se presentan como una masa tumoral, sino que se distribuyen en los sistemas vascular o linforreticular. El tipo de cáncer o células tumorales que pueden ser susceptibles a tratamiento según la invención incluyen, por ejemplo, cánceres de mama, colon, pulmón, y próstata, cánceres gastrointestinales, incluyendo cáncer esofágico, cáncer de estómago, cáncer colorrectal, pólipos asociados con neoplasmas colorrectales, cáncer pancreático y cáncer de vesícula biliar, cáncer de la corteza adrenal, tumor que produce ACTH, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, incluyendo tumores intrínsecos del cerebro, neuroblastomas, tumores del cerebro astrocíticos, gliomas, e invasión metastásica del sistema nervioso central por células tumorales, sarcoma de Ewing, cáncer de cabeza y cuello, incluyendo cáncer de boca y cáncer de laringe, cáncer de riñón, incluyendo carcinoma de células renales, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, incluyendo cánceres de pulmón microcíticos y no microcíticos, efusión peritoneal maligna, efusión pleural maligna, cánceres de piel, incluyendo melanoma maligno, progreso tumoral de queratinocitos de piel humana, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, y hemangiopericitoma, mesotelioma, sarcoma de Kaposi, cáncer de huesos, incluyendo osteomas y sarcomas tales como fibrosarcoma y osteosarcoma, cánceres del aparato reproductor femenino, incluyendo cáncer uterino, cáncer endometrial, cáncer de ovarios, cáncer de ovarios (célula germinal) y tumores sólidos en el folículo de los ovarios, cáncer vaginal, cáncer de la vulva, y cáncer del cuello uterino; cáncer de mama (células pequeñas y ductales), cáncer de pene, retinoblastoma, cáncer testicular, cáncer de tiroides, neoplasias trofoblásticas, y tumor de Wilms.

35 Los ejemplos de afecciones y enfermedades asociadas con inflamación y función inmunitaria incluyen trastornos inflamatorios tales como reacción de fase aguda, inflamación local y sistémica, e inflamación provocada por otras enfermedades de cualquier tipo, etiología o patogénesis, y provocada por enfermedades inflamatorias ejemplificadas a continuación, y trastornos inmunológicos tales como hiperestesia, trastornos autoinmunitarios, rechazo de injerto en trasplante, toxicidad por trasplante, inflamación granulomatosa/remodelación tisular, miastenia grave, inmunosupresión, enfermedades del complejo inmunitario, sobre- y subproducción de anticuerpos, y vasculitis. En particular, los ejemplos de tales afecciones y enfermedades incluyen enfermedad inflamatoria del intestino, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (Stadnicki et al., *Am. J. Physiol. Gastrointest Liver Physiol.* 2005, 289(2), G361-6; Devani et al., *Am. J. Gastroenterol* 2002, 97(8), 2026-32; Devani et al., *Dig. Liv. Disease* 2005, 37(9), 665-73), síndrome del intestino irritable, enterocolitis, enfermedades del hígado, pancreatitis, nefritis, cistitis (cistitis intersticial), uveítis, retinitis, glaucoma, otitis media, peridontitis, trastornos inflamatorios de la piel tales como psoriasis, eccema, enfermedades atópicas, dermatitis, prurito, artritis reumatoide de comienzo en edad joven o adulta, y artritis gotosa (Cassim et al., *Pharmacol. Ther.* 2002, 94, 1-34; Sharma et al., *Exp. Toxic Pathol.* 1994, 46, 421-433; Brechter et al., *Arthr. Rheum.* 2007, 56(3), 910-923), espondilitis anquilosante, enfermedad de Still pediátrica o de comienzo en edad adulta (artritis idiopática juvenil de comienzo sistémico), artritis psoriásica, osteoartritis y edema asociado con quemaduras, esguinces o fractura, edema cerebral, lesión craneal cerrada, angioedema, vasculitis, vasculopatía diabética, diabetes tipo I, nefropatía diabética, neuropatía diabética, retinopatía diabética, resistencia postcapilar o síndromes diabéticos asociados con insulinitis (por ejemplo hiperglucemia, diuresis, proteinuria y excreción urinaria incrementada de nitrito y caliceína), enfermedades de la vesícula biliar, relajantes del músculo liso para el tratamiento de espasmos del tubo digestivo o del útero, esclerosis múltiple, epilepsia, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Alzheimer, apoplejía, enfermedad de Parkinson, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), lesión por isquemia-reperusión y aterosclerosis (Raidoo et al., *Immunopharmacol* 1997, 36(2-3), 153-60; McLean et al., *Cardiovasc. Res.* 2000, 48, 194-210), choque séptico, agentes antihipovolémicos y/o anti-hipotensivos, cefalea, incluyendo cefalea en racimos, migraña, incluyendo uso profiláctico y agudo, trauma craneal cerrado, cáncer, septicemia, gingivitis, osteoporosis, hiperplasia prostática benigna, vejiga hiperactiva, enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis hepática, esclerosis progresiva y formación recurrente de estenosis en enfermedad de Crohn (Goldstein et al., *J. Biol. Chem.* 1984, 259(14), 9263-8; Ricupero et al., *J. Biol. Chem.* 2000, 275(17), 12475-80; Romero et al., *J. Biol. Chem.* 2005, 15, 14378-14384), trastornos de las vías respiratorias en asma, asma atópica o no atópica, asma ocupacional, broncoconstricción inducida por ejercicio, bronquitis, neumoconiosis, incluyendo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis y bisinosis, enfermedad

5 pulmonar obstructiva crónica, incluyendo enfisema, síndrome disneico agudo del adulto, neumonía, rinitis alérgica, rinitis vasomotora y pleuresía, enfermedades autoinflamatorias tales como fiebre mediterránea familiar (FMF), síndrome periódico asociado con el receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), enfermedad inflamatoria multisistémica de comienzo neonatal (NOMID), síndrome autoinflamatorio familiar inducido por frío (FCAS), incluyendo urticaria familiar por frío (FCU), síndrome de artritis piógena, pioderma gangrenoso y acné (PAPA), y enfermedad de Muckle-Wells.

Los ejemplos de afecciones y enfermedades asociadas con angiogenesis patológica incluyen desarrollo y metástasis tumorales como se describe arriba, degeneración macular relacionada con la edad, y retinopatía diabética.

10 Los ejemplos de afecciones y enfermedades asociadas con enfermedad cardíaca incluyen insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, infarto de miocardio, daño cardíaco inflamatorio agudo y crónico, hipertrofia cardíaca de mala adaptación, y arritmias cardíacas, incluyendo taquicardia ventricular, taquicardia ventricular maligna y fibrilación auricular, cardiomiopatía dilatativa, miocarditis, enfermedad cardíaca hipertensiva, cardiomiopatía inflamatoria.

15 Preferiblemente, el método de prevenir y/o tratar una cualquiera de las afecciones o enfermedades anteriores comprende administrar a un sujeto que lo necesita al menos una cantidad eficaz de un análogo de PUFA n-3 inventivo, o de una composición farmacéutica según la invención. El método para prevenir o tratar dichas afecciones o trastornos puede caracterizarse, además, por que la composición o análogo de PUFA n-3 inventivo está destinado a ser administrado por una de las vías de administración anteriores, preferiblemente de forma oral o por inyección.

20 El análogo de PUFA n-3 según la invención también se puede usar como una herramienta de búsqueda. Por ejemplo, el conjugado de muteína según la invención se puede usar como un agente de diagnóstico o teranóstico, por lo cual tal agente de diagnóstico se puede usar para el diagnóstico de las enfermedades y afecciones que pueden abordarse mediante los análogos de PUFA n-3 de la presente invención para fines terapéuticos como se describe en la presente. Por ejemplo, para uso como una herramienta de búsqueda, el análogo de PUFA n-3 de la invención puede marcarse por isótopos, marcadores de fluorescencia o luminiscencia, o cualquier otro marcador de afinidad. Los compuestos marcados de la invención son, por ejemplo, útiles para cartografiar la ubicación de receptores *in vivo*, *in vitro* e *in situ* (por ejemplo en las secciones tisulares por medio de autorradiografía) y como radiotrazadores para formación de imágenes de tomografía de emisión positrónica (PET), tomografía computerizada de emisión de fotones individuales (SPECT), y similares, para caracterizar aquellos receptores en sujetos vivos u otros materiales, por ejemplo muestras de tejidos. Tales usos y sus afecciones respectivas son conocidos por los expertos en la técnica.

25 La actividad de los análogos de PUFA n-3 según la invención se puede determinar, por ejemplo, en ensayos *in vitro* y/o *in vivo* apropiados. Por ejemplo, la actividad biológica de los análogos de PUFA n-3 según la presente invención se puede determinar usando el modelo celular establecido de Kang y Leaf (Proc Natl Acad Sci UAS, 1994. 91(21): p. 9886-90.) conocido por los expertos en la técnica.

Breve descripción de la figura

35 Fig. 1: Ejemplos de los análogos de PUFA n-3 según la presente invención y su efecto en un modelo de arritmia cardíaca *in vitro* establecido, usando cardiomiocitos de rata neonatal que laten espontáneamente (NRCMs), comparados con ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido 17,18-epoxieicosatetraenoico (17,18-EEQ). Como se demuestra, el latido espontáneo de las células bajo condiciones básicas se redujo por la aplicación de los análogos ejemplares.

40 Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de usar la invención descrita anteriormente, así como para exponer los mejores modos contemplados para llevar a cabo diversos aspectos de la invención. Se entiende que estos ejemplos de ninguna manera sirven para limitar el alcance verdadero de esta invención, sino que más bien se presentan con fines ilustrativos.

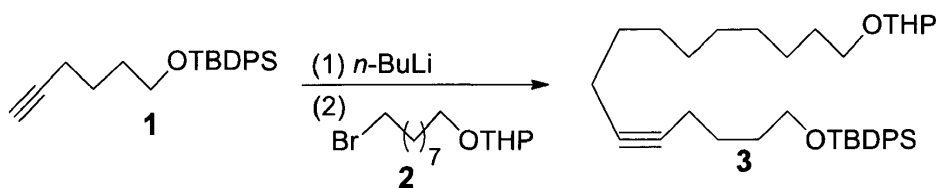
Ejemplos

45 Los ejemplos específicos para la preparación de los compuestos de fórmula (I) se proporcionan en los siguientes ejemplos. A menos que se especifique de otra manera, todos los materiales de partida y reactivos son de grado comercial estándar, y se usan sin purificación adicional, o se preparan fácilmente a partir de tales materiales por métodos normales. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica reconocerán que los materiales de partida y condiciones de reacción pueden variar, incluyendo etapas adicionales empleadas para producir compuestos abarcados por la presente invención. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los métodos descritos a continuación.

Ejemplo 1

Preparación del Intermedio 10

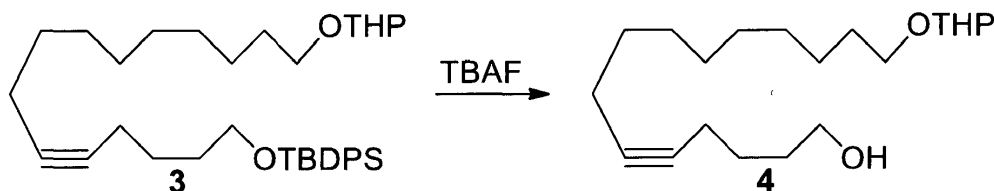
Etapa A. Síntesis de *tert*-butildifenil((15-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)pentadec-5-in-1-il)oxi)silano (3):



Se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 1 equiv.) a una disolución de **1** (1 equiv.) a -78°C en THF anhidro y HMPA recientemente destilado (3:1). La reacción se agitó a -78°C durante 30 min. y a 0°C durante 2 h. La reacción se volvió a enfriar hasta -78°C , y se añadió lentamente **2** (1,2 equiv.) en THF seco. Tras 40 min. a -78°C y a rt toda la noche (14 h), la reacción se paralizó con disolución sat. de NH_4Cl , se añadió agua, y la reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación vía cromatografía en columna en SiO_2 usando 2% de EtOAc/hexanos produjo **3** (89%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,70 - 7,63 (m, 4H), 7,47 - 7,30 (m, 6H), 4,61 - 4,54 (m, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 3,67 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 2,22 - 2,07 (m, 2H), 1,90 - 1,39 (m, 10H), 1,39 - 1,23 (m, 9H), 1,04 (s, 9H), 0,92 - 0,81 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 135,80 (4), 134,26 (2), 129,76 (2), 127,84 (4), 99,08, 80,67, 80,22, 67,90, 63,73, 62,57, 31,99, 31,05, 30,01, 29,75, 29,73, 29,41, 29,39, 29,13, 27,12 (3), 26,48, 25,82, 25,77, 19,97, 19,47, 19,02, 18,81.

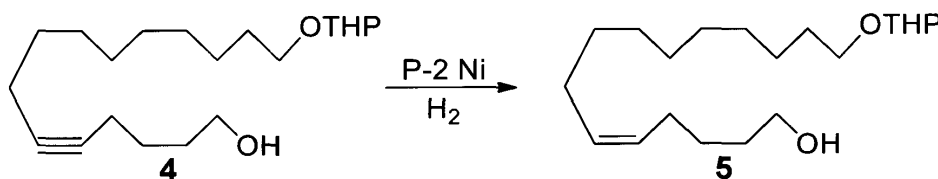
Etapla B. Síntesis de 15-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)pentadec-5-in-1-ol (**4**):



A una disolución de **3** en THF seco se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF, disolución 1,0 M en THF, 1,3 equiv.). Tras 39 h, el THF se evaporó, el residuo se suspendió en agua, y se extrajo dos veces con Et_2O . Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó usando un sistema cromatográfico Teledine Isco Combiflash® RF para dar el alcohol **4** (61%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 4,57 (dd, $J = 4,5, 2,8$ Hz, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,72 (dt, $J = 9,5, 6,9$ Hz, 1H), 3,67 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 3,37 (dt, $J = 9,5, 6,7$ Hz, 1H), 2,19 (tt, $J = 6,9, 2,4$ Hz, 2H), 2,13 (tt, $J = 7,1, 2,4$ Hz, 2H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,77 - 1,40 (m, 13H), 1,40 - 1,24 (m, 10H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 98,98, 80,75, 79,96, 67,86, 62,50 (2), 32,03, 30,93, 29,90, 29,61, 29,26 (2), 29,01, 26,39, 25,67, 25,60 (2), 19,83, 18,90, 18,73.

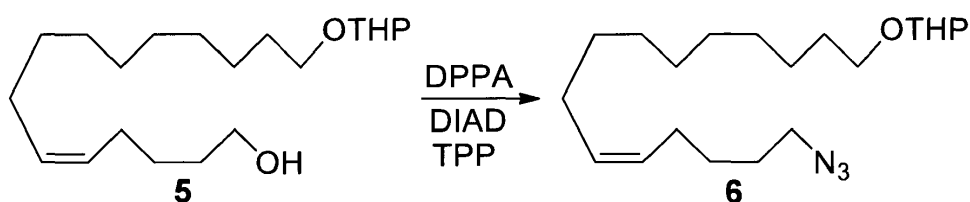
Etapla C. Síntesis de 15-((tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)pentadec-5(*Z*)-en-1-ol (**5**):



A una suspensión de $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (0,6 equiv.) en etanol absoluto en un matraz de dos bocas en H_2 (1 atm) se añadió NaBH_4 (0,8 equiv.) en una porción. Tras 25 min., se añadió etilendiamina destilada pura (EDA, 3 equiv.), seguido de una disolución de **4** en EtOH absoluto. Tras 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La almohadilla se lavó con EtOAc. Los filtrados orgánicos combinados se concentraron para dar olefina **5** (98%), obtenida como un aceite incoloro.

TLC: 20% de EtOAc/hexanos, $R_f \sim 0,35$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5,41 - 5,31 (m, 2H), 4,59 - 4,56 (m, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 1H), 3,73 (dt, $J = 9,7, 6,9$ Hz, 1H), 3,65 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,53 - 3,47 (m, 1H), 3,38 (dt, $J = 9,7, 6,9$ Hz, 1H), 2,06 (dt, $J = 7,0, 6,5$ Hz, 2H), 2,01 (dt, $J = 7,0, 6,5$ Hz, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 1H), 1,75 - 1,68 (m, 1H), 1,64 - 1,48 (m, 9H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,24 (m, 11H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 130,5, 129,6, 99,0, 67,9, 62,8 (2), 62,5, 32,6, 30,9, 29,9, 29,8(2), 29,7, 29,5, 27,4, 27,2, 26,4, 26,1, 25,6, 19,8.

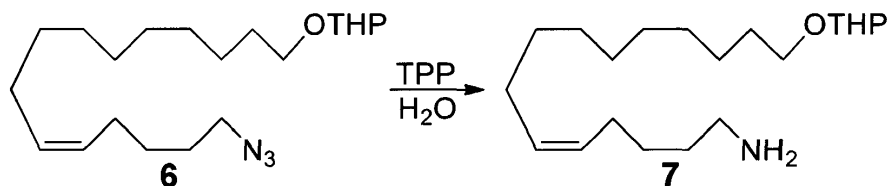
Etapla D. Síntesis de 2-(15-azidopentadec-10(*Z*)-eniloxi)tetrahidro-2*H*-pirano (**6**):



5 A una disolución de trifenilfosfina (TPP, 1,2 equiv.) a -25°C en THF seco se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 1,2 equiv.). Diez minutos después, se añadió gota a gota a la misma temperatura una disolución de alcohol **5** en THF seco para formar una suspensión amarilla. Tras 30 min., la mezcla de reacción se calentó hasta 0°C , y después se añadió gota a gota difenilfosforil azida (DPPA, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó hasta rt y se agitó. Tras 16 h, la mezcla de reacción se paralizó con H_2O y se extrajo con Et_2O tres veces. Los extractos etéreos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó vía cromatografía en columna en SiO_2 usando 2% de EtOAc/hexanos como eluyente para dar **6** (>97%) como un aceite amarillo claro. Una muestra analítica se purificó adicionalmente usando TLC preparativa para dar **6** como un aceite incoloro.

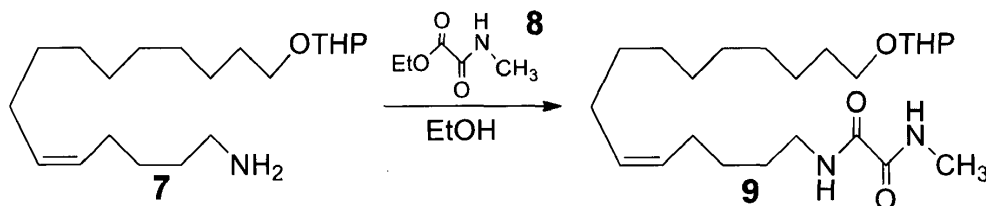
10 TLC: 20% de EtOAc/hexanos, $R_f \sim 0,8$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,43 - 5,28 (m, 2H), 4,59 - 4,56 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,41 - 3,35 (m, 1H), 3,27 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 4H), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,48 (m, 6H), 1,46 - 1,38 (m, 2H), 1,38 - 1,24 (m, 14H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 130,9, 129,0, 99,0, 67,8, 62,4, 51,5, 31,0, 29,9, 29,8, 29,7, 29,6 (2), 29,5, 28,6, 27,4, 26,9, 26,8, 26,4, 25,7, 19,9.

Etapa E. Síntesis de 15-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pentadec-5(Z)-en-1-amina (**7**):



20 A una disolución a rt de la azida **6** bruta anterior en THF se añadió trifenilfosfina (TPP, 1,3 equiv.) en una porción. Tras 2 h, se añadió H_2O , y la reacción se agitó a rt. Tras 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc seguido de salmuera, y la mezcla bifásica se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a vacío. El producto bruto se trituró en Et_2O y se filtró a través de un embudo fritado. El filtrado se concentró a vacío, y la **7** bruta se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. TLC: 5% de MeOH/ CH_2Cl_2 , $R_f \sim 0,1$.

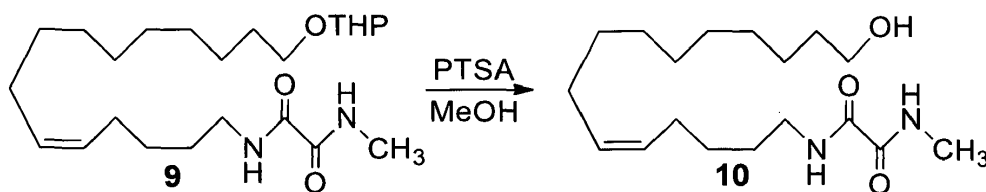
25 Etapa F. Síntesis de N^1 -metil- N^2 -(15-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)pentadec-5(Z)-enil)oxalamida (**9**):



30 Siguiendo la bibliografía precedente,¹ se calentaron a 85°C en un tubo cerrado herméticamente las aminas **7** y **8** brutas anteriores (1,2 equiv.) en etanol absoluto anhidro. Tras 15 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y el producto bruto se purificó vía cromatografía en columna en SiO_2 usando 25% de EtOAc/hexanos para dar **9** (70%) como un sólido blanco, p.f. 69,9-70,2 $^{\circ}\text{C}$.

35 TLC: 50% de EtOAc/hexanos, $R_f \sim 0,65$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,56 - 7,46 (s a, 2H), 5,42 - 5,28 (m, 2H), 4,59 - 4,56 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,72 (dt, $J = 9,6, 6,9$ Hz, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,37 (dt, $J = 9,6, 6,7$ Hz, 1H), 3,30 (ap c, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,91 (d, $J = 5,5$ Hz, 3H), 2,04 (dt, $J = 7,5, 7,0$ Hz, 2H), 1,98 (ap c, $J = 7,0, 2\text{H}$), 1,88 - 1,78 (m, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,64 - 1,47 (m, 7H), 1,44 - 1,22 (m, 15H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 160,8, 159,9, 130,9, 129,1, 99,1, 67,9, 62,6, 39,8, 31,0, 29,9(2), 29,8, 29,7(2), 29,5, 29,0, 27,5, 27,1, 26,9, 26,5, 26,4, 25,7, 19,9.

Etapa G. Síntesis de N^1 -(15-hidroxipentadec-5(Z)-enil)- N^2 -metiloxalamida (**10**):



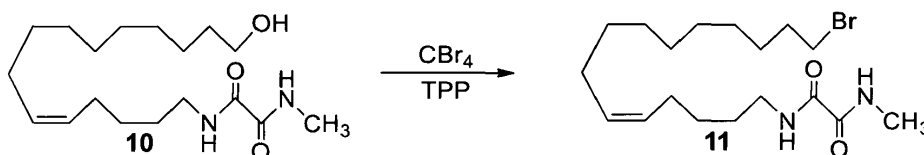
A una disolución de **9** en metanol se añadió ácido p-toluenosulfónico (PTSA, 0,07 equiv.). Tras 2 h, el disolvente se evaporó *a vacío*, y el residuo se volvió a disolver en EtOAc. El paso del producto bruto a través de una almohadilla corta de gel de sílice usando EtOAc como eluyente dio **10** (>95%) como un sólido blanco, p.f. 115,4-115,7°C.

- 5 TLC: 50% de EtOAc/hexanos, $R_f \sim 0,25$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (s a, 2H), 5,42 - 5,28 (m, 2H), 3,71 - 3,55 (m, 2H), 3,31 (ap c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,91 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H), 2,12 - 1,91 (m, 4H), 1,61 - 1,52 (m, 6H), 1,44 - 1,23 (m, 12H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 160,8, 159,9, 130,9, 129,1, 63,3, 39,8, 33,0, 29,8, 29,7, 29,6(2), 29,4, 29,0, 27,4, 27,1, 26,9, 26,4, 25,9.

Ejemplo 2

10 Preparación del Compuesto del Ejemplo C41

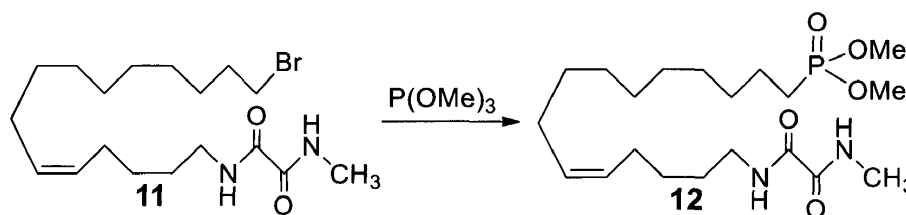
EtapA. Síntesis de N^1 -(15-bromopentadec-5(Z)-enil)- N^2 -metiloxalamida (**11**):



- 15 A una disolución de TPP (745 mg, 1,2 equiv.) en CH_2Cl_2 (80 ml) en una atmósfera de argón se añadió una disolución de intermedio **10** común (740 mg, 2,37 mmoles, 1 equiv.) en CH_2Cl_2 (40 ml), seguido de tetrabromuro de carbono (CBr_4 , 1,2 equiv, 942 mg) en una porción. Tras 24 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se purificó vía cromatografía en columna en gel de sílice usando 20-25% de EtOAc/hexanos para dar **11** (597 mg, 67%) como un sólido blanco, p.f. 77,5-77,6°C.

- 20 TLC: 50% de EtOAc/hexanos, $R_f \sim 0,7$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (s a, 2H), 5,42 - 5,27 (m, 2H), 3,41 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,31 (ap c, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,91 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 2,09 - 1,96 (m, 4H), 1,85 (ap quintuplete, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,62 - 1,52 (m, 2H), 1,47 - 1,37 (m, 4H), 1,37 - 1,23 (m, 10H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 160,8, 159,9, 130,9, 129,1, 39,8, 34,3, 33,0, 29,9, 29,6(2), 29,5, 29,0, 28,9, 28,4, 27,4, 27,1, 26,9, 26,4.

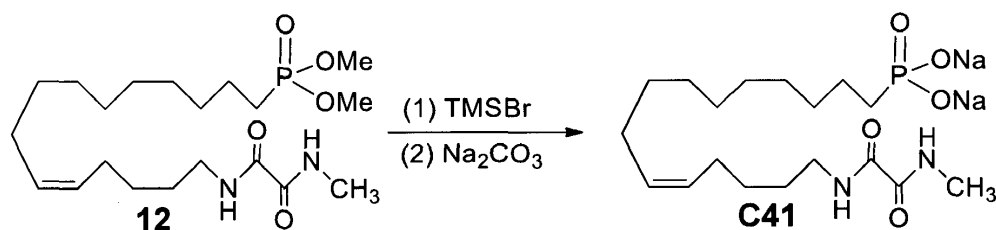
EtapA. Síntesis de 15-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)pentadec-10(Z)-enilfosfonato de dimetilo (**12**):



- 25 Una disolución de **11** (375 mg, 1,1 mmoles) y fosfito de trimetilo $[\text{P}(\text{OMe})_3]$ (16 ml) en THF seco (16 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 120°C. Tras 3 d, el THF se evaporó *a vacío*, y el $\text{P}(\text{OMe})_3$ se separó por destilación a presión reducida. El **12** bruto (240 mg, 54%) se sometió a la reacción siguiente sin purificación adicional. Una muestra analítica se purificó mediante TLC preparativa.

- 30 TLC: 50% de EtOAc/hexanos, $R_f \sim 0,2$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (s a, 2H), 5,39 - 5,26 (m, 2H), 3,72 (d, $J_{P,H} = 10,5$ Hz, 6H), 3,30 (ap c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,90 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 2,04 (ap c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,98 (ap c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,81 - 1,67 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 4H), 1,43 - 1,21 (m, 14H); ^{31}P RMN (202 MHz, CD_3OD ; rel 85% H_3PO_4) δ 36,48 (s).

EtapA. Síntesis de 15-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)pentadec-10(Z)-enilfosfonato de disodio (C41):



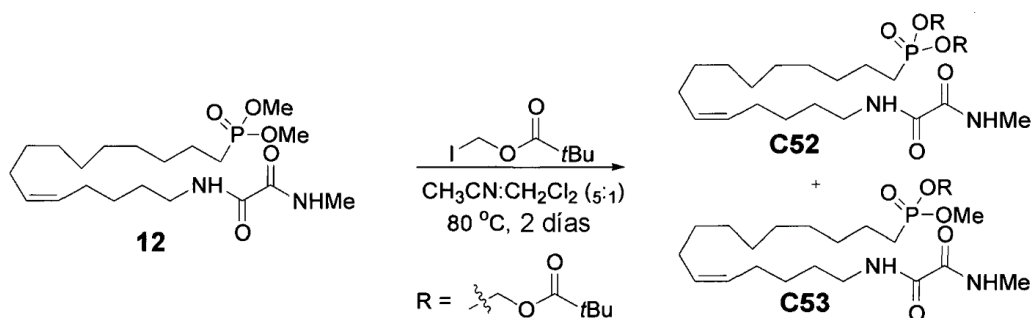
5 Siguiendo la bibliografía precedente², se añadió TMSBr (10 equiv, 0,5 ml) gota a gota a una disolución a 0°C de **12** (150 mg, 0,371 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (10 ml). Tras 75 min., la reacción se paralizó con metanol (5 ml), se concentró *a vacío*, y el residuo se trituró con CH₂Cl₂ (2 x 10 ml). El residuo, p.f. 130,6-130,7°C, se disolvió en disolución ac. de Na₂CO₃ (0,01 M, pH 10). se añadieron Bio-Rad™ SM-2 Bio-Beads (malla 20-50, 5 g) a la disolución. Tras agitación suave durante 30 min., las perlas se recogieron en un embudo fritado y se lavaron con agua (20 ml). El metanol se usó entonces para separar **C41** de las Bio-Beads. La evaporación del metanol produjo **C41** (48 mg, 30%) como un polvo blanco, p.f. 240°C (desc.).

10 Ácido libre de **C41**: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 8,58 (s a, 3H), 5,44 - 5,24 (m, 2H), 3,26 (ap c, *J* = 6,5 Hz, 2H), 2,82 (s, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,12 - 1,98 (m, 4H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,71 - 1,50 (m, 4H), 1,47 - 1,24 (m, 14H); ³¹P RMN (202 MHz, CD₃OD; rel 85% H₃PO₄) δ 31,37 (s).

C41: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 5,43 - 5,28 (m, 2H), 3,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,14 - 1,95 (m, 4H), 1,88 - 1,71 (m, 2H), 1,69 - 1,42 (m, 4H), 1,42 - 1,24 (m, 14H).

Ejemplo 2A

15 Preparación de los Compuestos de los Ejemplos C52 y C53



20 A una disolución agitada a rt de fosfonato de dimetilo **12** (1,0 mmoles, 0,418 g) en CH₃CN seco (10 ml) y CH₂Cl₂ (2 ml) en una atmósfera de argón se añadió yoduro de pivaloiloximetilo (POM-I; adquirido de Enamina LLC, Princeton Corporate Plaza, 7 Deer Park Drive, Ste. M-3, Monmouth Jct., NJ 08852 USA) (5,0 mmoles, 0,76 ml). Tras 2 días, la mayoría del fosfonato de partida se había consumido (análisis mediante TLC: 5% de MeOH/CH₂Cl₂). Los volátiles se evaporaron a vacío, y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en SiO₂ usando un gradiente de 1-2% de MeOH en CH₂Cl₂ para dar éster mono-POM **C53** puro (20 mg, 4%) como un aceite y éster di-POM **C52** con algunas impurezas. Una segunda purificación usando TLC preparativa (5% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó éster di-POM **C52** puro (21 mg, 3%) como un aceite.

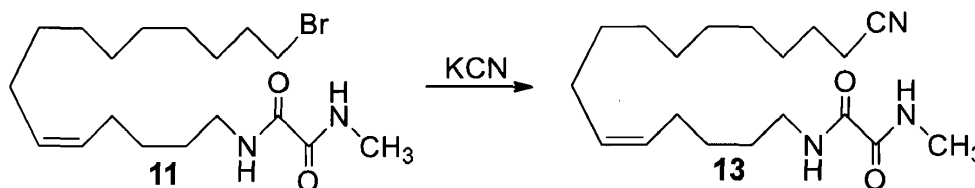
25 **C52**. TLC: R_f ~ 0,5, 5% de MeOH/CH₂Cl₂; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (s a, 2H), 5,64 (d, *J*_{H-P} = 13,1 Hz, 4H), 5,40-5,23 (m, 2H), 3,28 (ap c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,88 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 2,02 (ap c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,97 (ap c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 4H), 1,40-1,17 (m, 14H), 1,21 (s, 18H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 176,86, 160,53, 159,64, 130,57, 128,83, 81,24 (d, ²*J*_{C-O-P} = 6,2 Hz), 39,52, 38,70, 30,40 (d, ²*J*_{C-C-P} = 18,0 Hz), 29,64, 29,40, 29,27, 29,21, 29,02 (⁴*J*_{C-P} = 1,4 Hz), 28,78, 27,20, 26,84, 26,82, 26,65, 26,23 (d, ¹*J*_{C-P} = 84,0 Hz), 26,12, 21,91 (d, ³*J*_{C-P} = 5,4 Hz).

30 **C53**. TLC: R_f ~ 0,4, 5% de MeOH/CH₂Cl₂; ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (s a, 2H), 5,68 (d, *J*_{H-P} = 13,2 Hz, 2H), 5,43-5,27 (m, 2H), 3,74 (d, *J*_{H-P} = 11,2 Hz, 3H), 3,32 (ap c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,92 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 2,06 (ap c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,00 (ap c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 4H), 1,44-1,20 (m, 14H), 1,21 (s, 9H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 177,00, 160,55, 159,67, 130,59, 128,84, 81,66 (d, ²*J*_{C-O-P} = 6,0 Hz), 51,81 (d, ²*J*_{C-O-P} = 7,2 Hz), 39,53, 38,72, 30,49 (d, ²*J*_{C-C-P} = 17,5 Hz), 29,66, 29,42, 29,28, 29,22, 29,04 (d, ⁴*J*_{C-P} = 1,3 Hz), 28,79, 27,20, 26,90, 26,83, 26,66, 25,83 (d, ¹*J*_{C-P} = 139,4 Hz), 26,14, 22,10 (d, ³*J*_{C-P} = 5,4 Hz).

Ejemplo 3

Preparación del Compuesto del Ejemplo C38

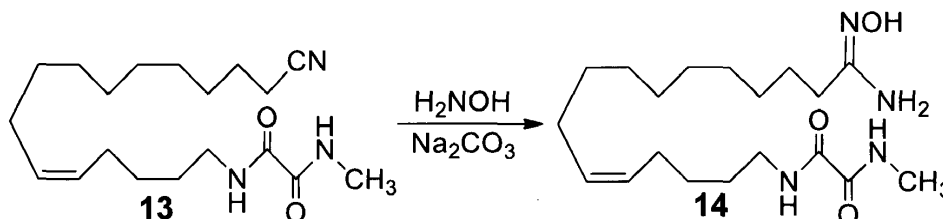
Etapa A. Síntesis de N¹-(15-cianopentadec-5(Z)-enil)-N²-metiloxalamida (13):



A una disolución de bromuro de **11** (550 mg, 1,47 mmoles) en DMSO (30 ml) se añadió KCN (500 mg, 5 equiv.) en una porción. Tras 24 h a rt, la mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml × 2) y después con salmuera (30 ml). Los extractos se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y después se concentraron *a vacío*. El residuo se purificó vía cromatografía en columna en SiO₂ usando 20-25% de EtOAc/hexanos para dar **13** (490 mg, 99%) como un polvo blanco, p.f. 88,8-88,9°C.

TLC: 50% de EtOAc/hexanos, R_f ~0,55. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (s a, 2H), 5,44-5,23 (m, 2H), 3,31 (ap c, J = 6,8 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,34 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,09 - 1,96 (m, 4H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,61 - 1,49 (m, 4H), 1,49 - 1,36 (m, 4H), 1,36 - 1,22 (m, 8H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 160,8, 159,9, 130,8, 129,1, 120,1, 39,8, 29,8, 29,6, 29,5, 29,4, 29,0, 28,9, 28,8, 27,4, 27,1, 26,9, 26,4, 25,6, 17,3.

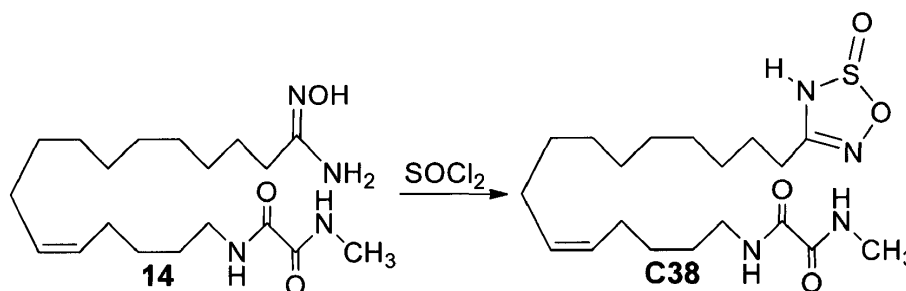
Etapa B. Síntesis de N¹-16-amino-16-(hidroxiimino)hexadec-5(Z)-enil-N²-metiloxalamida (14):



Si siguiendo la bibliografía precedente³, una disolución de nitrilo **13** (100 mg, 0,311 mmoles), NH₂OH·HCl (108 mg, 5 equiv.), y Na₂CO₃ (181 mg, 5,5 equiv.) en metanol anhidro (2 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 84°C. Tras 2 d, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se filtró, y se concentró *a vacío*. El residuo se trituró con EtOAc (60 ml × 3) y después con agua (70 ml). El residuo sólido blanco (76 mg, 69%) se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional. Una muestra analítica se purificó mediante TLC preparativa (5% de MeOH/CH₂Cl₂, R_f ~ 0,35), p.f. 118,1-118,5°C.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5,35 (td, J = 5,9, 4,6 Hz, 2H), 3,25 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,12 - 1,98 (m, 6H), 1,90 (s, 1H), 1,56 (ap quintuplete, J = 7,3 Hz, 4H), 1,44 - 1,26 (m, 16H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 161,2, 160,4, 156,5, 130,1, 129,1, 39,19, 30,61, 29,63, 29,43, 29,38, 29,25, 29,12, 28,97, 28,67, 27,14, 26,94, 26,85, 26,58, 25,08.

Etapa C. Síntesis de N¹-metil-N²-(15-(2-oxido-3H-1,2,3,5-oxatiazol-4-il)pentadec-5(Z)-en-1-il)oxalamida (C38):

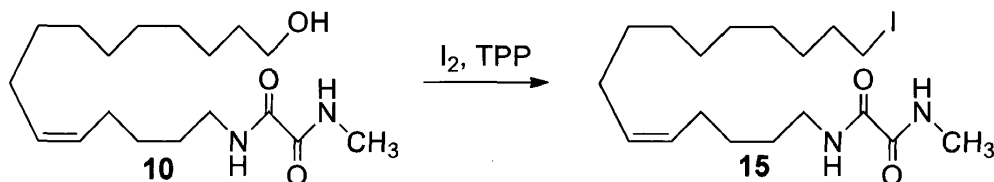


Si siguiendo la bibliografía precedente³, se añadieron piridina (43,6 μl, 2,6 equiv.) seguido de una disolución de SOCl₂ (20 μl, 1,3 equiv.) en CH₂Cl₂ (1 ml) a una disolución a 0°C de **14** (74 mg, 0,21 mmoles) en THF (4 ml). Tras 1 h 40 min., todos los volátiles se eliminaron *a vacío*, y el residuo se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (15 ml × 5). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante TLC preparativa (10% de MeOH/CH₂Cl₂) para dar C38 (55 mg, 63%) como un sólido blanco, p.f. 92,7-92,9°C.

TLC: 5% de MeOH/CH₂Cl₂, R_f ~ 0,6. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,38 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 5,41 - 5,28 (m, 2H), 3,41 - 3,21 (m, 2H), 2,91 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,62 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,06 (ap c, J = 7,0 Hz, 4H), 2,01 (ap c, J = 7,0 Hz, 4H), 1,69 (ap quintuplete, J = 7,7 Hz, 2H), 1,63 - 1,55 (m, 3H), 1,46 - 1,13 (m, 9H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 160,72, 159,91, 152,89, 130,89, 129,19, 39,95, 29,43, 29,32, 29,21, 29,12, 29,04, 28,97, 28,88, 27,08 (2), 26,88, 26,58, 26,53, 23,95.

Ejemplo 4

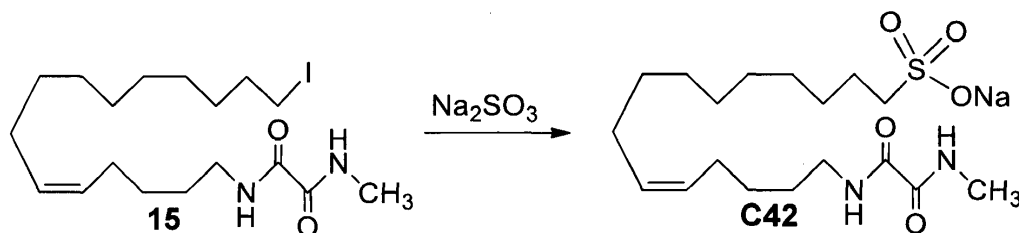
Preparación del Compuesto del Ejemplo C42

Etapa A. Síntesis de N¹-(15-yodopentadec-5(Z)-en-1-il)-N²-metiloxalamida (15):

- 5 A una disolución de **10** (1,80 g, 5,76 mmoles), TPP (1,66 g, 1,1 equiv.) e imidazol (784 mg, 2 equiv.) en THF seco (180 ml) a 0°C se añadió I₂ (1,75 g, 1,2 equiv.). La reacción se dejó calentar hasta rt y se agitó. Tras 15 h, la reacción se paralizó con disolución sat. de NaHSO₃ y se lavó dos veces con agua. La fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (20 ml × 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó vía cromatografía en columna en SiO₂ usando 20-25% de EtOAc/hexanos para dar **15** (1,77 g, 70%) como un sólido blanco, p.f. 81,7°C.

10 TLC: 50 % de EtOAc/hexanos, R_f ~ 0,65. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,43 (s a, 2H), 5,42 - 5,27 (m, 2H), 3,31 (ap c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,05 (dt, J = 7,5, 7,0 Hz, 2H), 2,00 (ap c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,82 (ap quintuplete, J = 7,2 Hz, 2H), 1,63 - 1,48 (m, 2H), 1,44 - 1,22 (m, 14H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 160,81, 159,94, 130,87, 129,12, 39,82, 33,80, 30,75, 29,93, 29,67, 29,63, 29,50, 29,06, 28,78, 27,48, 27,11, 26,94, 26,44, 7,68.

- 15 Etapa B. Síntesis de 15-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)pentadec-10(Z)-en-1-sulfonato de sodio (C42):

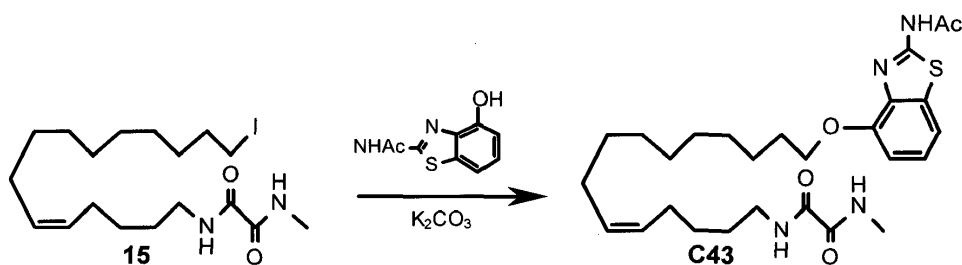


- 20 Se calentaron a 85°C en un tubo cerrado herméticamente yoduro de **15** (200 mg, 0,46 mmoles), Na₂SO₃ (231 mg, 4 equiv.), etanol (95%, 3 ml), ciclohexeno (0,93 ml, 20 equiv.) y agua (1,5 ml). Tras 4 d, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se concentró a vacío, se disolvió en H₂O, y se aisló mediante adsorción en Bio-Rad SM-2 Bio-Beads como se describe para **C41** para dar **C42** (51 mg, 27%) como un sólido blancuzco, p.f. 202-210°C (desc.).

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,86 - 8,55 (m, 2H), 5,45 - 5,18 (m, 2H), 3,18 - 2,99 (m, 2H), 2,65 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 2,34 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,05 - 1,87 (m, 4H), 1,60 - 1,35 (m, 4H), 1,35 - 1,10 (m, 14H); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆) δ 161,26, 160,51, 130,34, 129,85, 52,20 (2), 39,23, 29,81, 29,70, 29,58, 29,59, 29,32, 29,10, 28,98, 27,28, 27,07, 26,94, 25,78.

Ejemplo 5

Preparación del Compuesto del Ejemplo C43

Síntesis de N¹-(15-((2-acetamidobenzo[d]tiazol-7-il)oxi)pentadec-5(Z)-en-1-il)-N²-metiloxalamida (C43):

- 30 Un tubo cerrado herméticamente que contiene yoduro de **15** (200 mg, 0,458 mmoles), N-(4-hidroxibenzo[d]tiazol-2-il)acetamida⁴ (122 mg, 1 equiv.), y K₂CO₃ (95 mg, 1,5 equiv.) se calentó a 85°C. Tras 6 h, la reacción se enfrió hasta rt, se diluyó con EtOAc (15 ml) y agua (15 ml), y se extrajo con EtOAc (15 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en un sistema cromatográfico Teledine Isco Combiflash® RF (columna de SiO₂ de 1,2 g eluida con 50-60% de

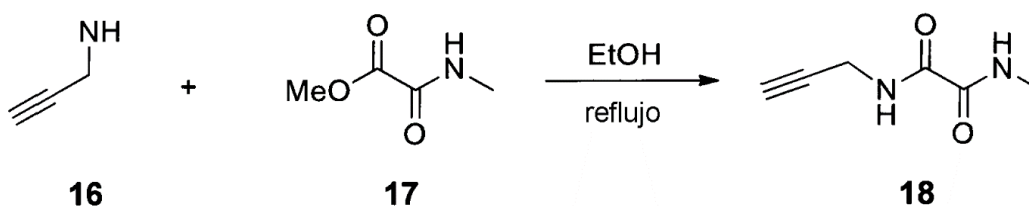
EtOAc/hexano) para dar **C43** (68 mg, 29%) como un sólido marrón. El sólido marrón se disolvió en EtOH (1 ml) y se sometió a ultrasonidos a rt durante 5 min. El análogo **C43** precipitó como un sólido blanco, al dejar reposar y secar a alto vacío.

5 TLC: 50% de EtOAc/hexanos, $R_f \sim 0,2$. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ 11,33 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 7,59 (s a, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 (ap t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,40 - 5,26 (m, 2H), 4,13 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,32 (ap c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,89 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (ap c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,97 (ap c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 2H), 1,49 - 1,34 (m, 4H), 1,34 - 1,17 (m, 10H); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 169,20, 160,87, 160,15, 158,24, 151,58, 138,33, 133,73, 130,96, 129,07, 125,00, 113,63, 108,24, 69,00, 39,85, 29,83, 29,80, 29,70, 29,65, 29,50, 29,48, 29,02, 27,44, 27,07, 26,90, 26,53, 26,35, 23,59.

10 Ejemplo 6

Preparación del Compuesto del Ejemplo C48

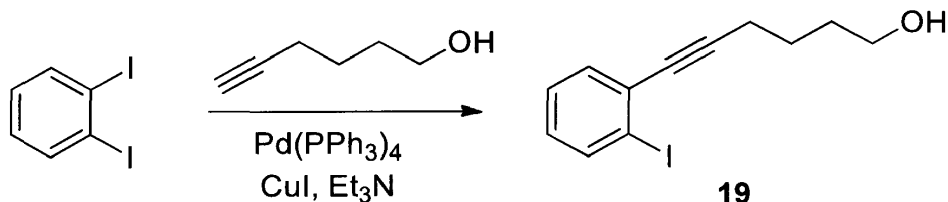
Etapa A.



15 Una disolución de **16** (12 mmoles) y **17** (10 mmoles) en EtOH absoluto (100 ml) se calentó a reflujo. Tras 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se concentró a vacío hasta aproximadamente 20% del volumen original, cuando **18** comenzó a precipitar como un sólido blancuzco. El sólido se recogió mediante filtración, y se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

TLC: EtOAc/hexanos (2:1), $R_f \sim 0,5$; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,26 (s, 1H), 2,90 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H), 4,06 - 4,13 (m, 2H), 7,44 (s a, 1H), 7,68 (s a, 1H).

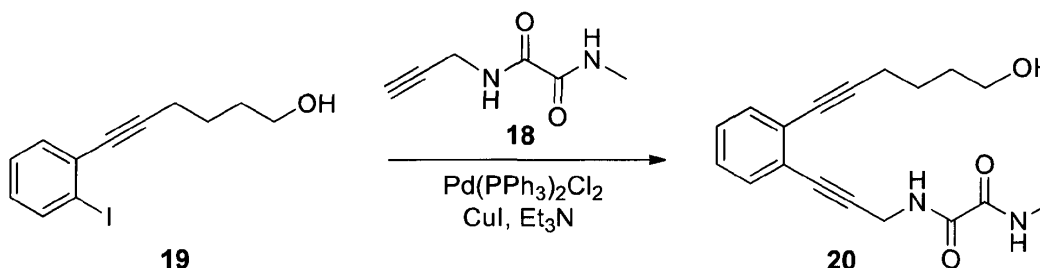
20 Etapa B.



25 A una disolución de $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (3% en moles, 350 mg) y CuI (5% en moles, 100 mg) en Et_3N (40 ml) en una atmósfera de argón se añadió una disolución de 1,2-diyodobenceno (10 mmoles, 3,3 g) y 5-hexin-1-ol (10 mmoles, 980 mg) en Et_3N (10 ml). La reacción se calentó hasta 60°C durante 12 h, después se enfrió hasta rt y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró a vacío, y el residuo se purificó usando un sistema cromatográfico Teledine Isco Combiflash® RF [columna de SiO_2 de 40 g eluida con EtOAc/hexanos (1:2)] para dar **19** (1,5 g, 50%) como un aceite amarillo pálido.

30 TLC: EtOAc/hexanos (1:2), $R_f \sim 0,2$. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1,73 - 1,81 (m, 2H), 1,82 - 1,88 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,76 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 6,98 (dd, $J = 7,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 7,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

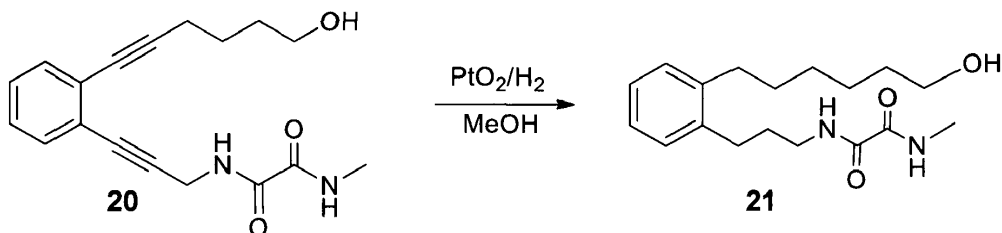
Etapa C.



Se añadieron secuencialmente Et₃N (16,6 mmoles, 2,3 ml) y alcohol **19** (1,66 mmoles, 500 mg) a una disolución de **18** (1,66 mmoles, 232 mg), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3% en moles, 35 mg) y CuI (5% en moles, 16 mg) en CH₃CN seco (15 ml) en una atmósfera de argón. Tras calentar a 50°C durante 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró *a vacío*, y el residuo se purificó usando un sistema cromatográfico Teledine Isco Combiflash® RF [columna de SiO₂ de 40 g eluida con EtOAc/hexanos (2:1)] para producir **20** (362 mg, 70%) como un aceite amarillo pálido.

TLC: EtOAc/hexanos (2:1), R_f ~ 0,15. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 1,68 - 1,78 (m, 2H), 1,80 - 1,88 (m, 2H), 2,53 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,92 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 3,76 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,62 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H).

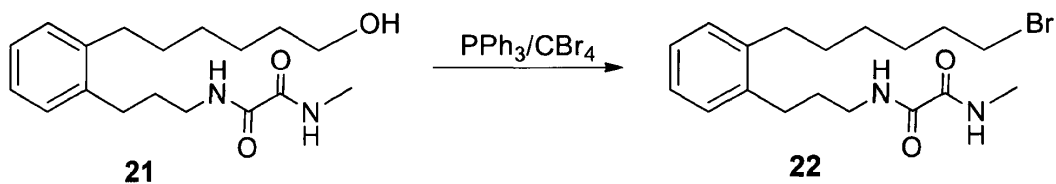
10 Etapa D.



Una mezcla de dieno **20** (100 mg) y PtO₂ (10 mg) en MeOH seco (10 ml) se agitó en un aparato de hidrogenación Parr en una atmósfera de H₂ (50 psi). Tras 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y el filtrado se concentró *a vacío* para dar **21** bruto como un sólido blanco, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

15

Etapa E.



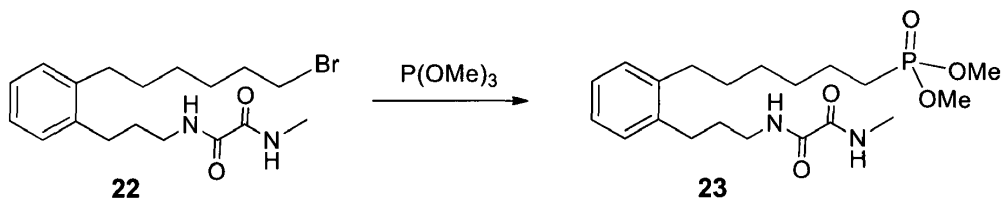
Se añadió PPh₃ (0,38 mmoles, 100 mg) en una porción a una disolución a 0°C de **21** (0,32 mmoles, 100 mg) y CBr₄ (0,48 mmoles, 160 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml). Tras agitar a rt durante 12 h, el disolvente se evaporó *a vacío*, y el residuo se purificó usando sistema cromatográfico un Teledine Isco Combiflash® RF [columna de SiO₂ de 24 g eluida con EtOAc/hexanos (2:1)] para dar bromuro de **22** (98 mg, 80%) como un sólido blanco.

20

TLC: EtOAc/hexanos (4:1), R_f ~ 0,7. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,35 - 1,50 (m, 4H), 1,54 - 1,62 (m, 2H), 1,80 - 1,90 (m, 4H), 2,58 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 2H), 2,65 (dd, J = 8,0, 8,0 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 3,38 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 2H), 3,40 (J = 7,2, 7,2 Hz, 2H), 7,10 - 7,16 (m, 4H), 7,42 (s a, 1H), 7,47 (s a, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 26,4, 28,3, 29,0, 30,0, 30,8, 31,2, 32,7, 32,9, 34,2, 39,7, 126,3, 126,5, 129,3, 129,5, 138,8, 140,4, 160,0, 160,7.

25

Etapa F.

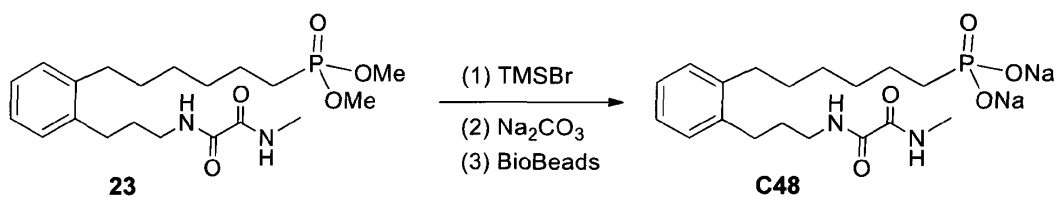


Una mezcla de bromuro de **22** (0,54 mmoles, 200 mg) y P(OMe)₃ (16,2 mmoles, 1,9 ml) se calentó a reflujo en un tubo cerrado herméticamente durante 48 h, después se enfrió hasta rt, y el P(OMe)₃ en exceso se eliminó *a vacío*. El residuo se purificó mediante PTLC usando EtOAc/hexanos/MeOH (2:1:0,3) para dar fosfonato de dimetilo **23** (195 mg, 88%) como un sólido blanco.

30

TLC: EtOAc/hexanos/MeOH (2:1:0,3), R_f ~ 0,3. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,32 - 1,42 (m, 4H), 1,50 - 1,76 (m, 6H), 1,78 - 1,88 (m, 2H), 2,53 - 2,58 (m, 2H), 2,60 - 2,65 (m, 2H), 2,89 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 3,36 (dd, J = 6,8, 6,8 Hz, 2H), 3,71 (d, J_{P-H} = 10,4 Hz, 6H), 7,08 - 7,12 (m, 4H), 7,56 (s a, 2H).

35 Etapa G.



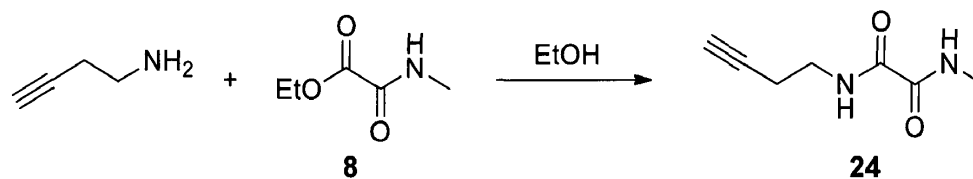
Se añadió TMSBr (2 mmoles, 260 μ l) gota a gota a una disolución de diéster **23** bruto (0,19 mmoles, 80 mg) en CH_2Cl_2 seco (3 ml) en una atmósfera de argón. Tras 3 h, la reacción se paralizó con MeOH (2 ml). Tras agitar durante otra 1 h, todos los volátiles se eliminaron *a vacío*, y se añadió disolución ac. de Na_2CO_3 (0,5 M) para alcanzar pH~10. Se añadieron Bio-Rad™ SM-2 Bio-Beads (malla 20-50, 5 g) a la disolución. Tras agitación suave durante 30 min., las perlas se recogieron en un embudo fritado y se lavaron con agua (20 ml). Después se usaron metanol y EtOAc para separar el compuesto de las Bio-Beads. La evaporación de los lavados orgánicos dio **C48** (37 mg, 45%) como un sólido blancuzco, p.f. $>300^\circ\text{C}$ (desc.).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,34 - 1,66 (m, 10H), 1,74 - 1,84 (m, 2H), 2,58 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 2H), 2,63 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 2H), 2,81 (s, 3H), 3,26 - 3,34 (m, 2H), 7,02 - 7,12 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 24,4 (d, $J_{\text{C-P}} = 4,0$ Hz), 24,9, 29,3, 29,5, 30,5, 30,6, 31,3, 31,6 (d, $J_{\text{C-P}} = 17,4$ Hz), 32,4, 39,1, 125,4, 125,6, 128,7, 129,0, 138,9, 140,3, 160,3, 161,0; ^{31}P RMN (162 MHz, CD_3OD ; ref 85% H_3PO_4) δ 24,4.

Ejemplo 7

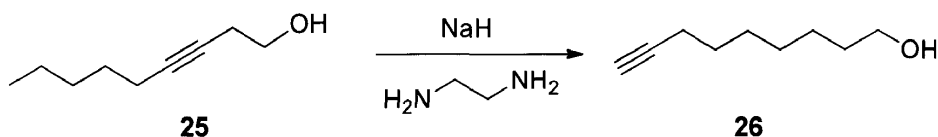
Preparación del Compuesto del Ejemplo C49

Etapa A.



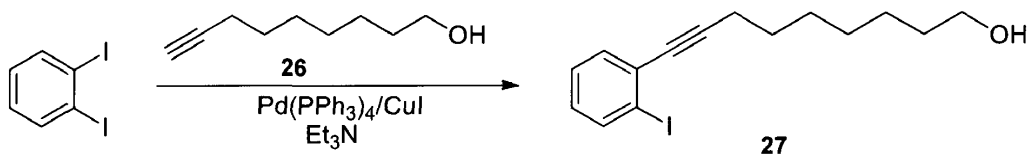
Se preparó **24** bruto siguiendo cuidadosamente el procedimiento usado anteriormente para generar el homólogo **18**, y se usó sin purificación adicional.

Etapa B.



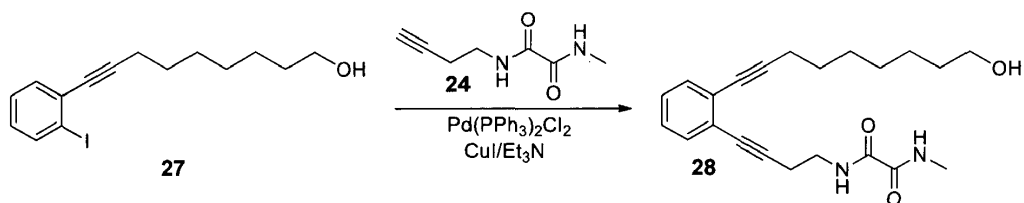
Se añadió en una porción NaH (60% en peso en aceite mineral, 714 mmoles, 2,85 g) a etilendiamina (35 ml) a 0°C en una atmósfera de argón. La reacción se agitó a rt durante 1 h, después a 60°C durante 1 h. Tras enfriar hasta rt, se añadió alcohol **25** (17,85 mmoles, 2,84 ml) gota a gota. Con la terminación de la adición, la mezcla de reacción se volvió a calentar hasta 60°C . Tras 1 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se paralizó con HCl 1 N. La capa orgánica se extrajo con éter (3×100 ml). Los extractos etéreos combinados se concentraron *a vacío*, y el residuo se purificó usando un sistema cromatográfico Teledine Isco Combiflash® RF [columna de SiO_2 de 40 g eluida con EtOAc/hexanos (1:5)] para dar **26** (1,4 g, 56%) como un aceite amarillo claro.

Etapa C.



El acoplamiento cruzado para generar **27** se realizó como se describe para la síntesis de **19**.

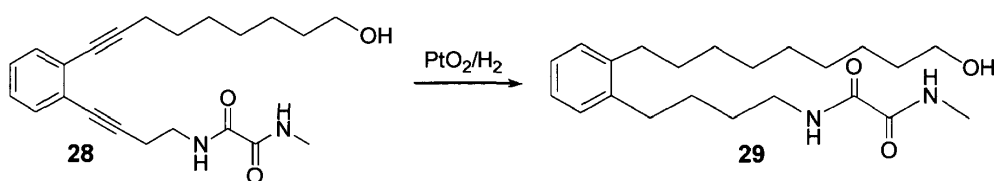
Etapa D.



Seguendo el procedimiento usado para preparar **20**, el yoduro de **27** y el acetileno **24** se transformaron en **28**, obtenido como un sólido amarillo pálido.

- 5 TLC: EtOAc/hexanos (2:1), $R_f \sim 0,1$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32 - 1,42 (m, 4H), 1,46 - 1,66 (m, 6H), 2,46 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,72 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,90 (d, $J = 5,2$ Hz, 3 H), 3,58 (dd, $J = 5,2, 13,2$ Hz, 2 H), 3,64 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 7,15 - 7,22 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,46 (s a, 1H), 7,90 (s a, 1H).

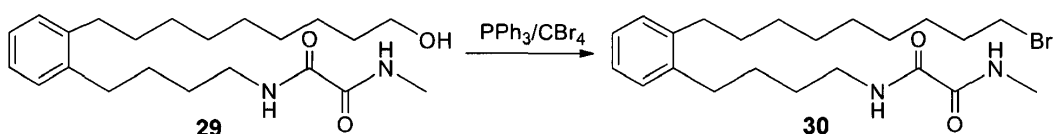
Etapa E.



Seguendo el procedimiento usado para preparar **21**, el diino **28** se transformó en **29**, obtenido como un sólido blanco.

- 10 TLC: EtOAc/hexanos (2:1), $R_f \sim 0,15$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,25 - 1,40 (m, 10H), 1,50 - 1,65 (m, 8H), 2,54 - 2,59 (m, 2H), 2,60 - 2,65 (m, 2H), 2,90 (d, $J = 5,2$ Hz, 3 H), 3,30 - 3,38 (m, 2H), 3,60 - 3,68 (m, 2H), 7,08 - 7,14 (m, 4H), 7,45 (s a, 2H).

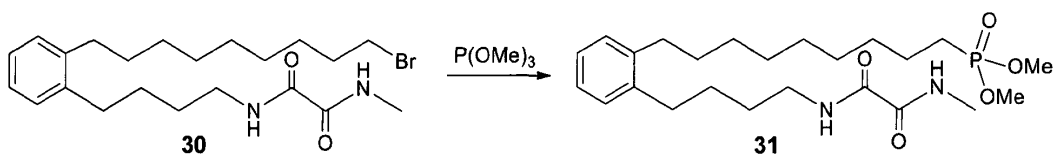
Etapa F.



- 15 Seguendo el procedimiento usado para preparar **22**, el alcohol **29** se transformó en **30**, obtenido como un sólido blanco.

- 20 TLC: EtOAc/hexanos (2:1), $R_f \sim 0,75$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 - 1,48 (m, 12 H), 1,50 - 1,70 (m, 6H), 1,80 - 1,90 (m, 2H), 2,52 - 2,68 (m, 4H), 2,89 (d, $J = 4,8$ Hz, 3 H), 3,26 - 3,46 (m, 4H), 7,08 - 7,16 (m, 4H), 7,53 (s a, 2 H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 26,4, 28,4, 28,6, 29,0, 29,5, 29,6, 29,7, 29,9, 31,5, 32,3, 32,9, 33,0, 34,3, 39,8, 126,0, 126,2, 129,3, 129,4, 139,7, 140,7, 159,9, 160,8.

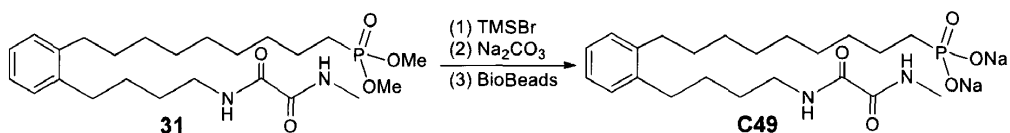
Etapa G.



Seguendo el procedimiento usado para preparar **23**, el bromuro de **30** se transformó en **31**, obtenido como un sólido blanco.

- 25 TLC: EtOAc/hexanos/MeOH (1:1:0,2), $R_f \sim 0,2$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,20 - 1,80 (m, 20H), 2,56 - 2,70 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 3,30 - 3,42 (m, 2H), 3,76 (d, $J_{\text{P-H}} = 10,0$ Hz, 6H), 7,08 - 7,18 (m, 4H), 7,52 (s a, 2H).

Etapa H.



Seguendo el procedimiento usado para preparar **C48**, el fosfonato de dimetilo **31** se convirtió en la sal disódica de **C49**,

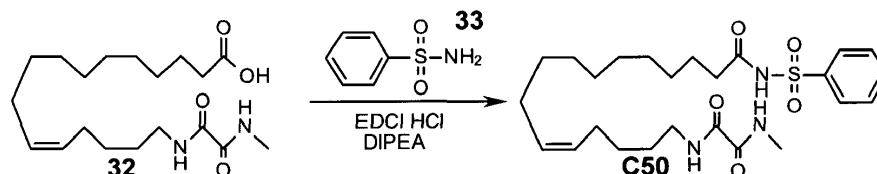
obtenida como un sólido blanco, p.f. >300°C (desc.).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,25 - 1,40 (m, 10H), 1,45 - 1,65 (m, 10H), 2,56 - 2,66 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 3,25 - 3,30 (m, 2H), 7,02 - 7,12 (m, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 24,1 (d, J_{C-P} = 4,2 Hz), 24,8, 28,4, 28,7, 28,8, 29,2, 29,3, 29,4, 30,1, 31,3, 31,4 (d, J_{C-P} = 17,4 Hz), 31,8, 32,2, 38,9, 125,4, 125,5, 128,8, 128,9, 139,5, 140,1, 160,2, 161,0; ³¹P RMN (162 MHz, CD₃OD) d 24,6.

Ejemplo 8

Preparación del Compuesto del Ejemplo C50

Síntesis de N¹-(16-fenilsulfonamido-16-oxohexadec-5(Z)-en-1-il)-N²-metiloxalamida C50:



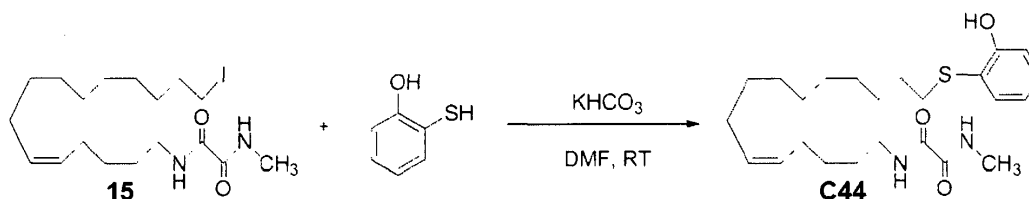
El ácido 16-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)hexadec-11(Z)-enoico **32** se preparó siguiendo la bibliografía precedente⁵. Se colocaron ácido (Z)-16-(2-(metilamino)-2-oxoacetamido)hexadec-11-enoico **32** (30 mg, 0,091 mmoles) y benzenosulfonamida **33** (13 mg, 0,091 mmoles) en un matraz de fondo redondo seco en 5 ml de DMF anhidra en una atmósfera de argón. Se añadieron dimetilaminopiridina (DMAP, 13 mg, 0,12, 1,2 equiv.) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (16 mg, 0,12 mmoles; EDCI. HCl) como un sólido. Tras agitar durante 12 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), y las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 × 20 ml), las capas orgánicas se lavaron con agua (2 X 10 ml) y salmuera (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó mediante PTLC usando 100% de EtOAc como eluyente para dar amida (35 mg, 84%) como un sólido blanco.

TLC: 100% de EtOAc, R_f: 0,30. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 8,05 (d, J=7,5 Hz, 2H), 7,85 (s a, 1H, NH), 7,65 (s a, 1H, NH), 7,60 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,5 Hz, 2H), 5,26-5,42 (m, 2H), 3,28_3,35 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,36 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 1,97-2,08 (m, 4H), 1,51-1,64 (m, 4H), 1,22-1,42 (m, 14H). p.f.: 72 °C-73 °C.

Ejemplo 9

Preparación del Compuesto del Ejemplo C44

Síntesis de (Z)-N¹-(15-((2-hidroxifenil)tio)pentadec-5-en-1-il)-N²-metiloxalamida C44:



A una suspensión de (Z)-N¹-(15-yodopentadec-5-en-1-il)-N²-metiloxalamida (**15**) (400 mg, 0,92 mmoles) y KHCO₃ (1,2 equiv., 1,10 mmoles, 111 mg) en DMF anhidra (3,5 ml) se añadió 2-mercaptofenol (1 equiv., 116 mg) gota a gota. La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. **Nota:** La reacción pasó de una suspensión blanca a una disolución transparente durante el día siguiente. Después de que se juzgó que la reacción estaba terminada mediante análisis mediante TLC, la reacción se paralizó con agua, se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó usando un sistema cromatográfico Teledine Isco Combiflash® RF (columna de SiO₂ de 12 g eluida con 15-20% de EtOAc/hexano) para dar el fenol del título (317 mg, 79%) como un sólido amarillo pálido.

TLC: 50% de EtOAc/hexanos, R_f ≈ 0,65. ¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,46 (dd, J = 7,5, 1,5 Hz, 2H), 7,45-7,39 (s a, 1H), 7,29-7,22 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,42-5,26 (m, 2H), 3,31 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 2,91 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,10-1,91 (m, 5H), 1,62-1,49 (m, 5H), 1,44-1,23 (m, 12H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 160,69, 159,81, 156,99, 135,93, 130,95, 130,72, 128,96, 120,74, 119,37, 114,78, 39,68, 36,85, 29,77, 29,73, 29,52, 29,51, 29,34, 29,19, 28,91, 28,67, 27,32, 26,96, 26,79, 26,28. p.f.: 62,4-62,7 °C.

Referencias

1. Meddad-Belhabich, N.; Aoun, D.; Djimé, A.; Redeuilh, C.; Dive, G.; Massicot, F.; Chau, F.; Heymans, F.; Lamouri, A. Design of new potent and selective secretory phospholipase A₂ inhibitors. 6-Synthesis, structure-activity relationships and molecular modeling of

1-substituted-4-[4,5-dihydro-1,2,4-(4*H*)-oxadiazol-5-one-3-yl(methyl)]-functionalized aryl piperazin/one/dione derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18, 3588-3600.

2. Borbas, K. E.; Ling Kee, H.; Holten, D.; Lindsey, S. J. A compact water-soluble porphyrin bearing an iodoacetamido bioconjugatable site. *Org. Biomol. Chem.*, 2008, 6, 187-194.

5 3. Ellingboe, J. W.; Lombardo, L. J.; Alessi, T. R.; Nguyen, T. T.; Guzzo, F.; Guinosso, C. J.; Bullington, J.; Browne, E. N. C.; Bagli, J. F. Antihyperglycemic activity of novel naphthalenylmethyl-3*H*-1,2,3,5-oxathiadiazole 2-oxides. *J. Med. Chem.* 1993, 36, 2485-2493.

4. Thiel, O. R.; Bernard, C.; King, T.; Dilmeghani-Seran, M.; Bostick, T.; Larsen, R. D.; Margaret M. Faul, M. M. J. *Org. Chem.* 2008, 73, 3508-3515.

10 5. Falck, J.R.; Wallukat, G.; Puli, N.; Goli, M.; Arnold, C.; Konkel, A.; Rothe, M.; Fischer, R.; Müller, D.N.; Schunck, W.H. 17(R),18(S)-epoxyeicosatetraenoic acid, a potent eicosapentaenoic acid (EPA) derived regulator of cardiomyocyte contraction: structure-activity relationships and stable analogues. *J. Med. Chem.* 2011, 54, 4109-4118.

6. Y. Hamada et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18: 1649-1653, 2008.

15 Ejemplo 10

Determinación de las actividades biológicas de los Compuestos de los Ejemplos seleccionados de la presente invención

Materiales y Métodos:

20 Las estructuras de todos los compuestos ensayados se dan en la Fig. 1. Los compuestos incluyen análogos sintetizados como se describe en los Ejemplos 2-9. Se usaron EPA y 17,18-EEQ (adquiridos de Cayman Chemical) como controles. Antes de usar los compuestos a ensayar, se prepararon como disoluciones madre de 1000 veces en etanol.

25 A fin de medir las actividades biológicas de los nuevos compuestos, se usó un modelo celular establecido (Kang, J.X. y A. Leaf, Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids on the contraction of neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(21): p. 9886-90.). Los cardiomiocitos de rata neonatal que laten espontáneamente (NRCMs) son un sistema de modelo para investigar los efectos anti-arrítmicos de los compuestos de ensayo. Los latidos irregulares y asíncronos de las células en respuesta a las sustancias arrítmicas sirven como un equivalente in vitro para fibrilación cardíaca in vivo, que puede invertirse mediante análogos de 17,18-EEQ/compuestos de ensayo sintéticos.

30 El aislamiento y cultivo de NRCMs se llevaron a cabo como se describe previamente (Wallukat, G; Wollenberger, A. *Biomed Biochim Acta.* 1987;78:634-639; Wallukat G, Homuth V, Fischer T, Lindschau C, Horstkamp B, Jupner A, Baur E, Nissen E, Vetter K, Neichel D, Dudenhausen JW, Haller H, Luft FC.. *J Clin Invest.* 1999;103: 945-952). De manera breve, ratas Wistar neonatales (1-2 días de vida) se sacrificaron de acuerdo con las recomendaciones de la Comunidad del Servicio de Salud de la Ciudad de Berlín. y los cardiomiocitos se disociaron de los ventrículos picados con una disolución al 0,2% de tripsina bruta. Las células aisladas se cultivaron entonces como monocapas en el fondo (12,5 cm²) de matraces Falcon en 2,5 ml de medio Halle SM 20-1 equilibrado con aire humidificado. El medio contenía FCS inactivado con calor al 10% y 2 μ moles/l de fluoro-desoxiuridina (Serva, Heidelberg, Alemania), este último para prevenir la proliferación de células no musculares. Los NRCMs (2,4 x 10⁶ células/matraz) se cultivaron a 37°C en una incubadora. Tras 5 a 7 días, los NRCMs forman grupos celulares que laten espontáneamente. Las células en cada grupo muestran contracción sincronizada, con una frecuencia de latido de 120 a 140 latidos por minuto. En el día del experimento, el medio de cultivo se reemplazó por 2,0 ml de medio que contenía suero reciente. Dos horas más tarde, las frecuencias de los latidos se monitorizaron a 37°C usando un microscopio invertido equipado con una pletina de calentamiento. Para determinar el índice basal, se seleccionaron 6 a 8 grupos individuales, y se contó el número de contracciones durante 15 s. Después de eso, el compuesto a ensayar se añadió al cultivo, y se monitorizó nuevamente la frecuencia de los latidos de los mismos grupos 5 min después. En función de la diferencia entre la frecuencia de los latidos basal y la inducida por el compuesto de los grupos individuales, se calcularon los efectos cronotrópicos (Δ latidos / min) y se dan como valores de media \pm SE. N se refiere al número de grupos monitorizados que se originó, en general, a partir de al menos tres cultivos de NRCM independientes.

Resultados

50 Los resultados de estos experimentos se presentan en la Fig. 1. Todos los compuestos ensayados se añadieron a los NRCMs a una concentración final de 30 nM, y la medida se llevó a cabo tras 5 min de incubación; excepto EPA, que se usó a una concentración final de 3,3 μ M, y el efecto se monitorizó tras 30 min de incubación. En las mismas condiciones, el control de vehículo (etanol al 0,1%) no mostró ningún efecto en la frecuencia de los latidos espontáneos.

5 Como se resume en la Fig. 1, los análogos sintéticos ensayados mostraron un efecto cronotrópico negativo similar al de EPA y 17,18-EEQ. Por lo tanto, el grupo carboxi puede reemplazarse por diferentes bioisómeros de ácido carboxílico (C38, C41, C42, C43, C44, C49, C50, C52) sin un cambio en el efecto cronotrópico negativo de estos análogos sintéticos. Puesto que C44 mostró la actividad más baja ($-7,5 \pm 4,5$; $n=12$), parece abrigar el bioisómero de ácido carboxílico menos eficaz.

10 C38, C41, C42, C43, C44, C50 y C52 proporcionan ejemplos para compuestos de acuerdo con la fórmula general (IV) en la reivindicación 1. La ubicación del doble enlace en estos compuestos está de acuerdo con los estudios de la relación estructura-actividad previos, que muestran que el doble enlace 11,12 es esencial para la actividad biológica de 17,18-EEQ y sus agonistas (Falck JR, Wallukat G, Puli N, Goli M, Arnold C, Konkel A, Rothe M, Fischer R, Müller DN, Schunck WH. 17(R),18(S)-epoxyeicosatetraenoic acid, a potent eicosapentaenoic acid (EPA) derived regulator of cardiomyocyte contraction: structure-activity relationships and stable analogues. J Med Chem. 23 de junio de 2011; 54(12):4109-18). C48 y C49 contienen la estructura anular aromática en aquella parte de la molécula que de otra manera porta el doble enlace 11,12. Los efectos cronotrópicos negativos de C48 y C49 demuestran que también los compuestos según la fórmula general (III) en la reivindicación 1 son bioactivos.

15

REIVINDICACIONES

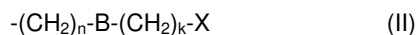
1. Un compuesto de la fórmula general (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en la que

P es un grupo representado por la fórmula general (II):



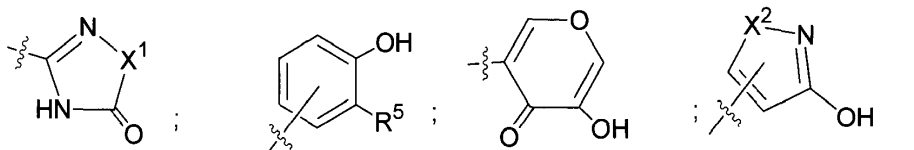
en la que

B representa un enlace carbono-carbono; -O-; o -S-;

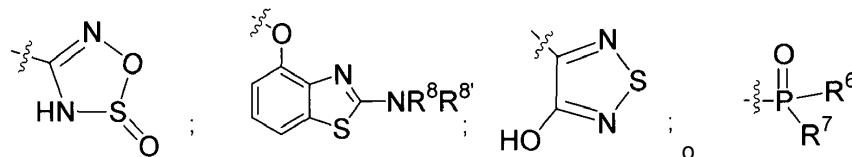
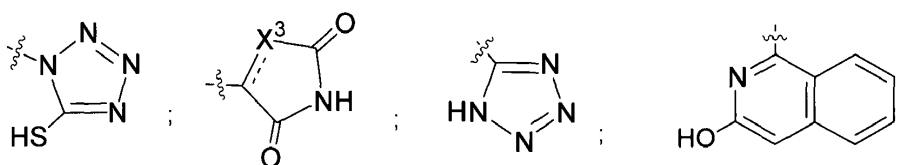
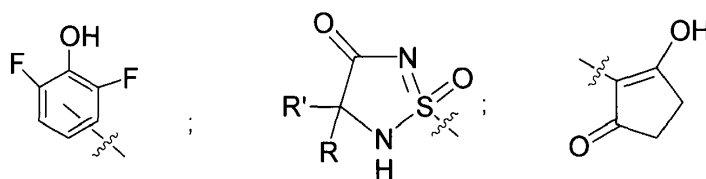
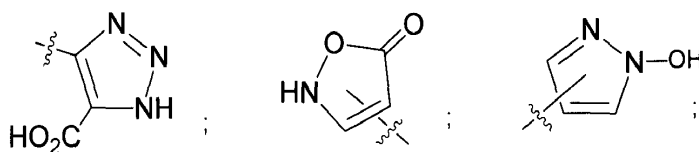
10 n es 0 o un número entero de 3 a 8; y

k es 0 o 1; con la condición de que, cuando n es 0, k sea 1;

X representa un grupo:



15



en los que

20

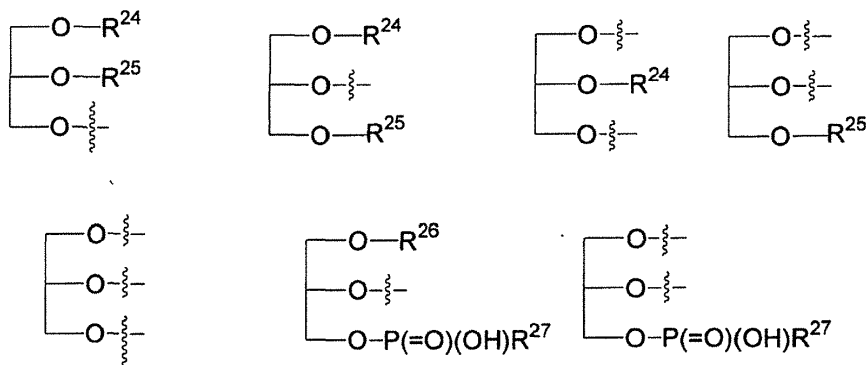
R y R' representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno; o un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno o más átomo de flúor o de cloro, o con grupo o grupos hidroxilo;

R¹ representa un grupo hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, -NHCN, -NH(alquilo de C₁-C₆), -NH(cicloalquilo de C₃-C₆), -NH(arilo), o -O(alquildiólo de C₁-C₆)-O(C=O)R¹¹; R¹¹ es un grupo alquilo de C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro; o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro o con grupo o grupos hidroxilo;

5

R² representa -NHR³; -NR²⁰R²¹; -OR²²; -(OCH₂-CH₂)_i-R²³; un mono-, o disacárido, que está unido a -C(O) mediante un enlace de éster vía la posición 1-O-, 3-O-, o 6-O del sacárido;

o se selecciona del grupo que consiste en:



10

en los que

R³ representa (SO₂R³⁰); (OR³¹); -alcanodiílo de C₁-C₆(SO₂R³²); o -alcanodiílo de C₁-C₆(CO₂H);

R³⁰ es un alquilo de C₁-C₆, o un grupo arilo, en el que el grupo alquilo de C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -NH₂, -NH-alquilo (C₁-C₆), -N-dialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltío-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo-, uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro, o un grupo hidroxilo; y en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltío de C₁-C₆, átomo de flúor o de cloro, grupo hidroxilo, grupo amino, -NH(alquilo de C₁-C₆), y -Ndialquilo (C₁-C₆);

15

20

R³¹ es un grupo alquilo de C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro, o con grupo o grupos hidroxilo; o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro, o con grupo o grupos hidroxilo;

25

R³² es un grupo alquilo de C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro, o con grupo o grupos hidroxilo; o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro, o con grupo o grupos hidroxilo;

30

R²⁰ y R²¹ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C₁-C₆ que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro o con grupo o grupos hidroxilo; un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que puede estar sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro o con grupo o grupos hidroxilo; o -alquildiólo de C₁-C₆(CO₂H);

35

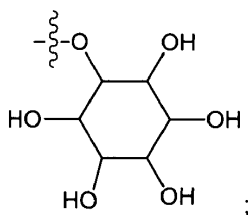
R²² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆; o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆; en el que el grupo alquilo de C₁-C₆ o el grupo cicloalquilo de C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con -NH₂, -NHalquilo de (C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆) -NHalquildiólo(C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro, hidroxilo, o alcoxi de C₁-C₆;

R²³ es -OH, -Oalquilo (C₁-C₃), o -Ndialquilo (C₁-C₃); i es un número entero de 1 a 10;

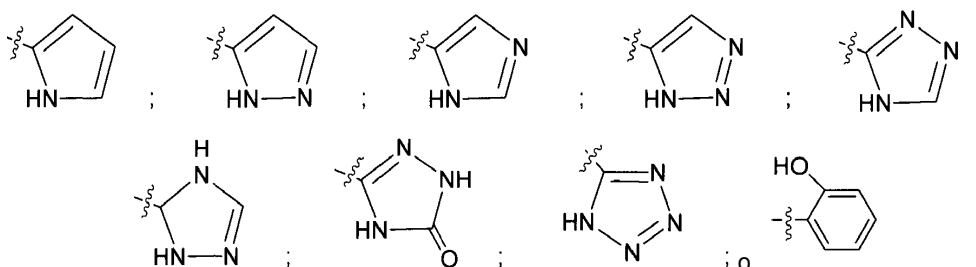
R²⁴, R²⁵, y R²⁶ representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno; -C(=O)alquilo de C₁₁-C₂₁; o -C(=O)alqueno de C₁₁-C₂₁;

40

R²⁷ representa -OH; -O(CH₂)₂NH₂, -OCH₂-[CH(NH₂)(CO₂H)], -O(CH₂)₂N(CH₃)₃; o



R⁴ representa



5 h es 0, 1, o 2;

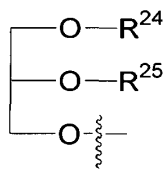
R⁵ representa un átomo de hidrógeno; un átomo de flúor o de cloro; -CF₃; -C(=O)OR⁵¹; -NHC(=O)R⁵²; -C(=O)NR⁵³R⁵⁴; o -S(O₂)OH;

10 R⁵¹ representa un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C₁-C₆; o un grupo cicloalquilo de C₃-C₆; en el que el grupo alquilo de C₁-C₆ o el grupo cicloalquilo de C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆) -NHalquildiil (C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro, hidroxilo, o alcoxi de C₁-C₆;

15 R⁵², R⁵³ y R⁵⁴ representan, cada uno independientemente, un grupo alquilo de C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro; un grupo cicloalquilo de C₃-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor o de cloro; o un grupo arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, haloalquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltío de C₁-C₆, átomo de flúor o de cloro, grupo hidroxilo, grupo amino, -NH(alquilo de C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), y un sustituyente oxo;

20 R⁶ y R⁷ representan cada uno independientemente un grupo hidroxilo; un grupo -Oalquilo (C₁-C₆), un grupo -Oalquenoilo (C₂-C₆), un grupo -Oalquildiil (C₁-C₆)-O(C=O)alquilo (C₁-C₆), o un grupo -Oalquildiil (C₁-C₆)-O(C=O)alquenoilo(C₂-C₆); en los que el grupo alquilo de C₁-C₆ y el grupo alquenoilo de C₂-C₆ pueden estar sustituidos con NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -N-dialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltío-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, o uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro; o

R⁶ representa un grupo hidroxilo y R⁷ representa un grupo:



30 R⁸ y R^{8'} representan, cada uno independientemente, un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo de C₁-C₆; -C(=O)alquilo de C₁-C₆; -C(=O)cicloalquilo de C₃-C₆; -C(=O)arilo; o -C(=O)heteroarilo; en los que el alquilo de C₁-C₆, el cicloalquilo de C₃-C₆, el arilo, o el grupo heteroarilo pueden estar sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en átomo de flúor o de cloro, hidroxilo, -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), -NHalcanodiil (C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, y alcoxi de C₁-C₆;

35 R⁹ representa alquilo de C₁-C₆, o arilo; en el que el alquilo de C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆) -NHalquildiil (C₁-C₆)-alcoxi de C₁-C₆, uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro, hidroxilo, alcoxi de C₁-C₆, arilo, ariloxi, -C(=O)-arilo, -C(=O)alcoxi de C₁-C₆; y en el que el grupo arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes

seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltío de C₁-C₆, átomo de flúor o de cloro, grupo hidroxilo, grupo amino, -NH(alquilo de C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), y un sustituyente oxo;

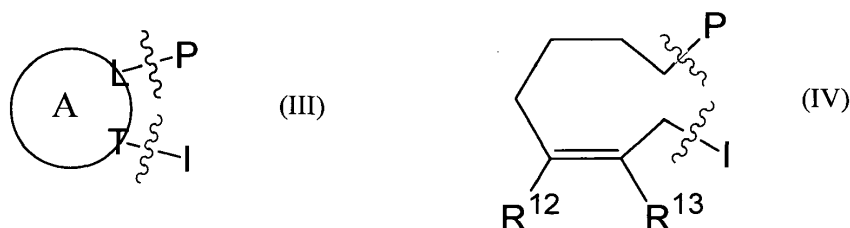
g es 1 o 2;

5 X¹ representa un átomo de oxígeno; átomo de azufre; o NH;

X² representa un átomo de oxígeno; átomo de azufre; NH; o N(CH₃);

X³ representa un átomo de oxígeno; átomo de azufre; átomo de nitrógeno; átomo de carbono; o C-OH; y la línea discontinua representa un enlace carbono-carbono o un doble enlace carbono-carbono;

10 E es un grupo representado por la fórmula general (III) o (IV):



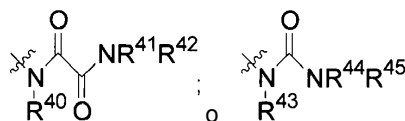
en las que

15 el anillo A representa un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 miembros o de 6 miembros que contiene al menos un doble enlace; y L y T representan, cada uno independientemente, un átomo anular, en el que L y T están adyacentes entre sí;

20 R¹² y R¹³ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, hidroxilo, -NH₂, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, -C(=O)-arilo, -C(=O)alquilo de C₁-C₆, o -SO₂(alquilo de C₁-C₆); o -SO₂arilo; en los que cualquiera de los alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, o arilo anteriores están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -N-dialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltío-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o de cloro, e hidroxilo; o R¹² y R¹³ se toman juntos para formar un anillo de 5 miembros o de 6 miembros, anillo el cual está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -N-dialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltío-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o de cloro, e hidroxilo;

I es -(CH₂)_m-Y, en el que

Y representa un grupo:



30 en el que

R⁴⁰, R⁴¹, R⁴³ y R⁴⁴ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno; R⁴² es un grupo metilo, y R⁴⁵ es un grupo etilo;

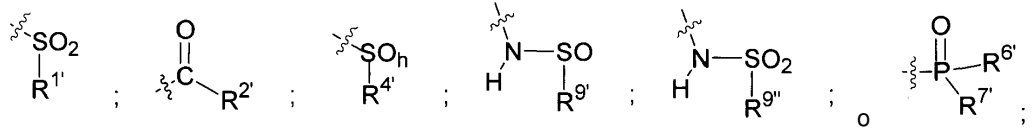
35 m es 3 o 4, con la condición de que m es 3 cuando E es un grupo según la fórmula general (IV); con la condición de que cuando n es 3, B es O o S, k es 1, E es un grupo según la fórmula general (IV), y cada uno de R¹² y R¹³ es un átomo de hidrógeno; o cuando n es 5, 6, 7, o 8, B y k son como se definen anteriormente, E es un grupo según la fórmula general (IV), y cada uno de R¹² y R¹³ es un átomo de hidrógeno;

P representa un grupo:

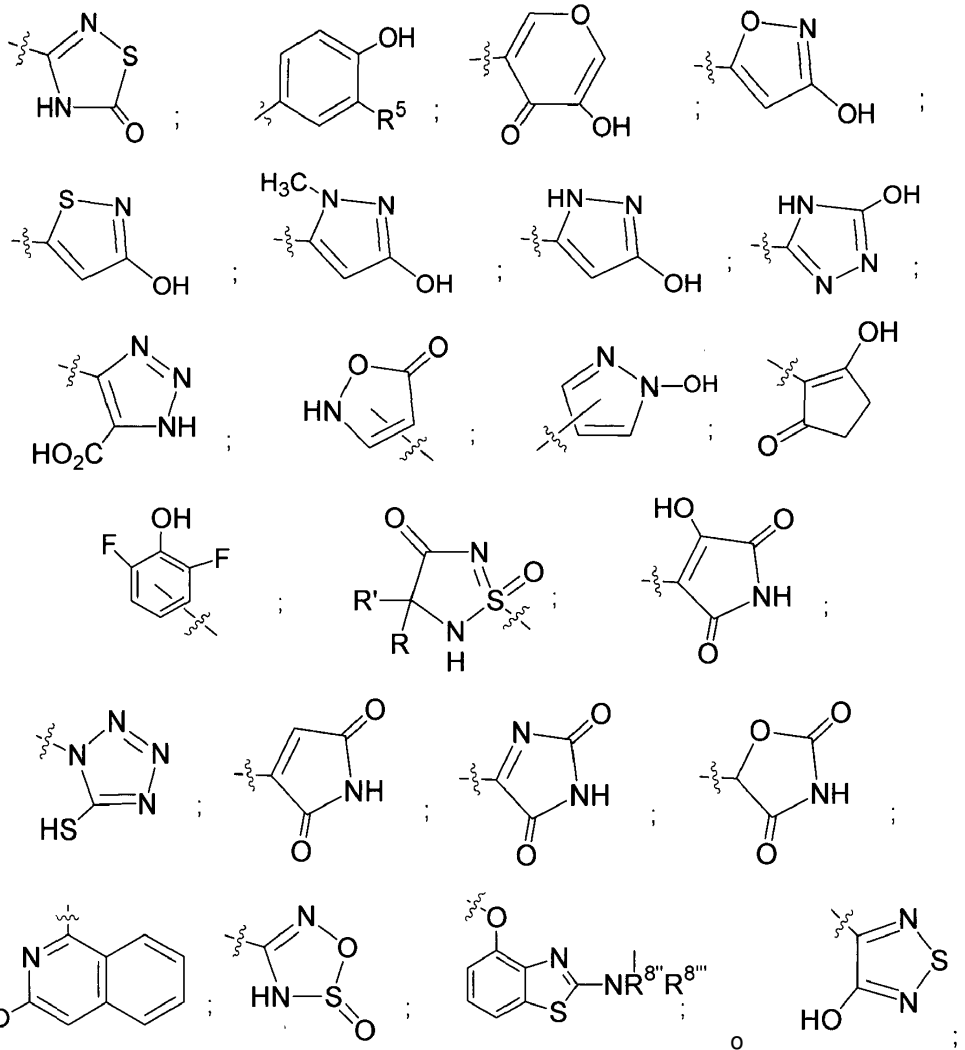
40 -(CH₂)₃-O-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₅-O-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₃-S-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₅-S-(CH₂)-X⁸¹ ; -(CH₂)₅-O-X⁸²; -(CH₂)₇-O-X⁸²; -S-X⁸²; -O-X⁸²; -(CH₂)₅-X⁸³ o -(CH₂)₇-X⁸³;

en los que

X⁸¹ representa un grupo:



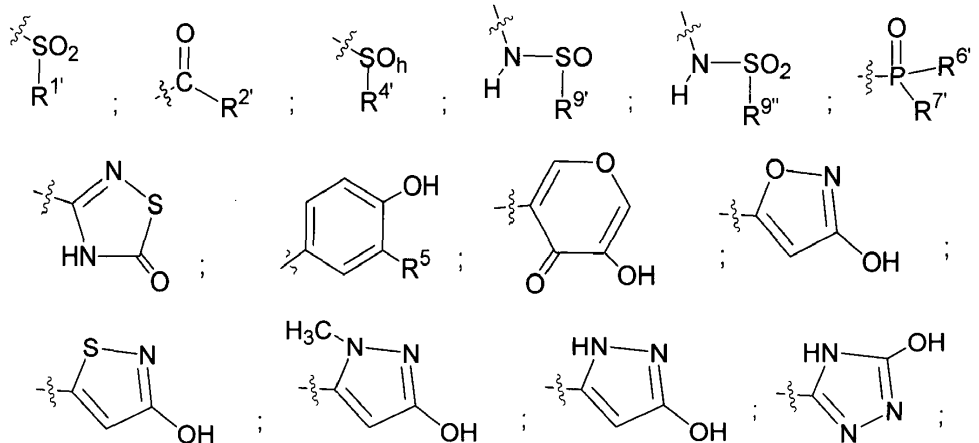
X⁸² representa un grupo:

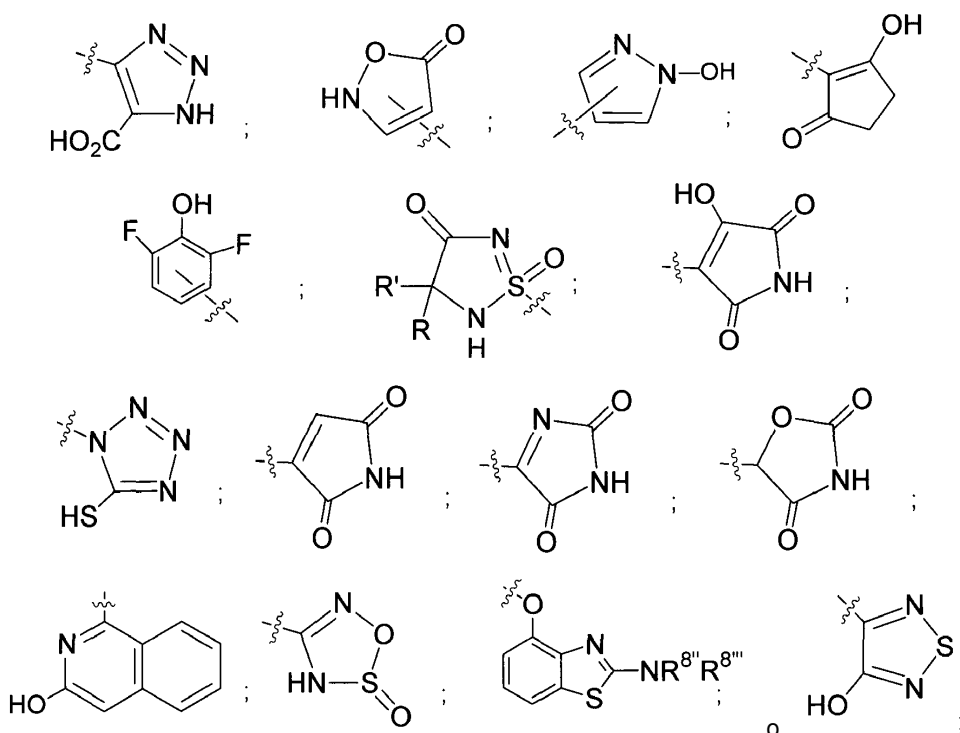


5

10

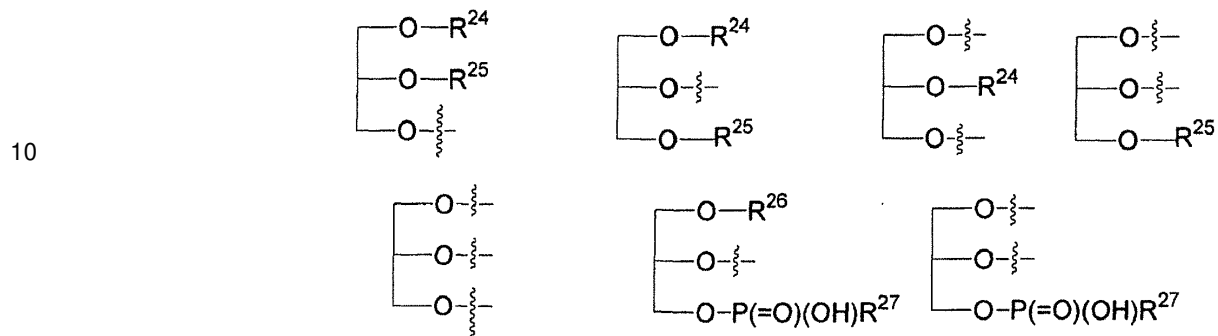
X⁸³ representa un grupo:





5 R y R' se definen como anteriormente;
 R¹ se define como R¹ anteriormente;
 R² representa -NHR³; -OR²²; -(OCH₂-CH₂)_i-R²³; un mono-, o disacárido, que está unido a -C(O) mediante un enlace de éster vía la posición 1-O-, 3-O-, o 6-O del sacárido; o

se selecciona del grupo que consiste en:



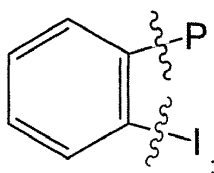
en los que

15 R³ representa (SO₂R³⁰); (OR³¹); -alcanodiilo de C₁-C₆(SO₂R³²); o -alcanodiilo de C₂-C₆(CO₂H);
 R²² es un grupo cicloalquilo de C₃-C₆, que está opcionalmente sustituido con -NH₂, -NHalquilo (C₁-C₆), -Nalquilo (C₁-C₆), -Nalquildil (C₁-C₆), -alcoxi de C₁-C₆, uno, dos o tres átomos de flúor o de cloro, hidroxilo, o alcoxi de C₁-C₆;
 R²³ e i son como se definen anteriormente, con la condición de que cuando i = 3, R²³ no es -OH;
 R²⁴, R²⁵, R²⁶, y R²⁷ son como se definen anteriormente;
 R⁴ se define como R⁴ anteriormente; y h se define como anteriormente;
 20 R⁶ y R⁷ se definen como R⁶ y R⁷ anteriormente;
 R⁸ y R^{8m} se definen como R⁸ y R⁸ anteriormente;
 R⁹ se define como R⁹ anteriormente;

R^{9'} representa arilo que está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, alquiltio de C₁-C₆, átomo de flúor o de cloro, grupo hidroxilo, grupo amino, -NH(alquilo de C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆) y un sustituyente oxo.

5 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que E es un grupo representado por la fórmula general (III); y P e I se definen como en la reivindicación 1.

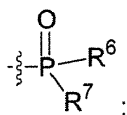
3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que E es



y P e I se definen como en la reivindicación 1.

10 4. El compuesto según la reivindicación 2 o 3, en el que P representa un grupo -(CH₂)₆-X, -(CH₂)₇-X, -(CH₂)₈-X, o -(CH₂)₉-X; en el que X se definen como en la reivindicación 1.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que X es



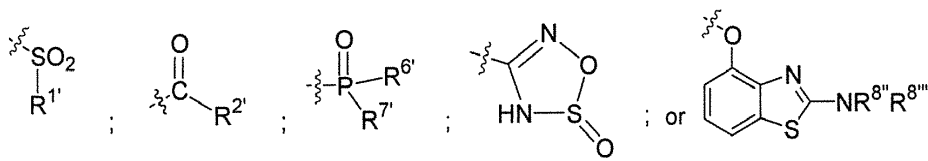
y R⁶ y R⁷ se definen como en la reivindicación 1.

15 6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que E es un grupo representado por la fórmula general (IV), uno de R¹² y R¹³ representa un átomo de hidrógeno y el otro representa un átomo de flúor, hidroxilo, -NH₂, alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, -C(=O)-arilo, -C(=O)alquilo de C₁-C₆, o -SO₂(alquilo de C₁-C₆); o -SO₂arilo; en el que cualquiera de los anteriores alquilo de C₁-C₆, alcoxi de C₁-C₆, o arilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo(C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltio-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o cloro, e hidroxilo; o R¹² y R¹³ se toman juntos para formar un anillo de 5 miembros o 6 miembros, anillo el cual está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en -NH₂, -NHalquilo(C₁-C₆), -Ndialquilo (C₁-C₆), alquil C₁-C₆carboniloxi-, alcoxi C₁-C₆carboniloxi-, alquil C₁-C₆carboniltio-, alquil C₁-C₆aminocarbonilo-, dialquil (C₁-C₆)aminocarbonilo-, átomo de flúor o cloro, e hidroxilo; y P e I se definen como en la reivindicación 1.

25 7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que E es un grupo representado por la fórmula general (IV); I se define como en la reivindicación 1; y P representa un grupo: -(CH₂)₃-O-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₅-O-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₃-S-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₅-S-(CH₂)-X⁸¹; -(CH₂)₅-O-X⁸²; -(CH₂)₇-O-X⁸²; -S-X⁸²; -O-X⁸²; -(CH₂)₅-X⁸³ o -(CH₂)₇-X⁸³; en el que X⁸¹, X⁸² y X⁸³ se definen como en la reivindicación 1.

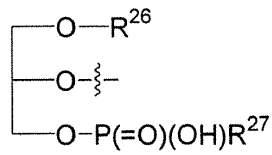
30 8. El compuesto según la reivindicación 6 o reivindicación 7, en el que P representa un grupo -(CH₂)₅-X⁸³ o -(CH₂)₇-X⁸³, en el que X⁸³ se define como en la reivindicación 1.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, y 6 a 8, en el que X⁸³ representa un grupo seleccionado de los grupos que consisten en:



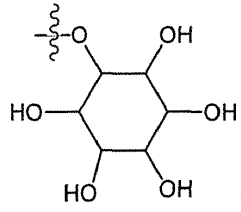
35 en los que R¹, R², R⁶, R⁷, R^{8''}, y R^{8'''} se definen como en la reivindicación 1.

10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, y 6 a 9, en el que R¹ es un grupo hidroxilo; y R² representa -NHR³ o el grupo



en el que

$R^{3'}$ es (SO_2R^{30}) , R^{30} es -alquilo de C_1-C_6 o fenilo; R^{26} se define como en la reivindicación 1; R^{27} es $-OCH_2-[CH(NH_2)(CO_2H)]$, $-O(CH_2)_2N(CH_3)_3$; o

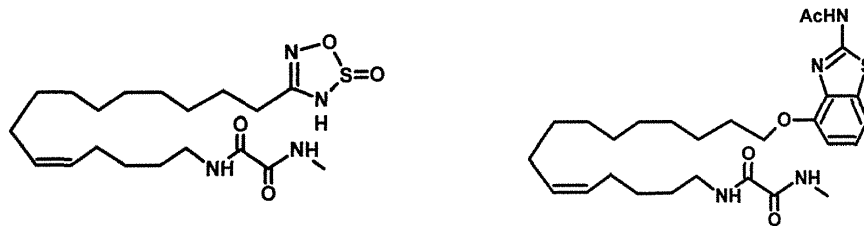
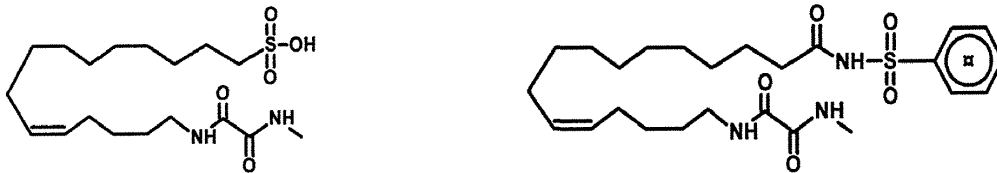


5

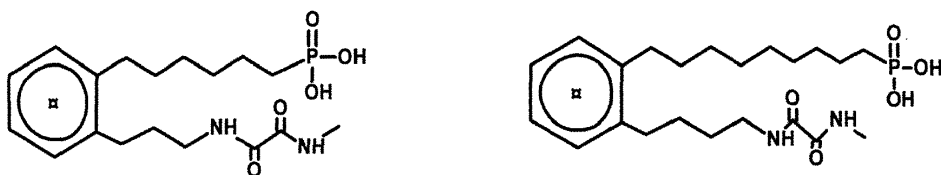
R^6 y R^7 representan, cada uno independientemente, un grupo hidroxilo; un grupo -Oalquilo(C_1-C_6); o un grupo $-O(CH_2)O(C=O)$ alquilo(C_1-C_6);

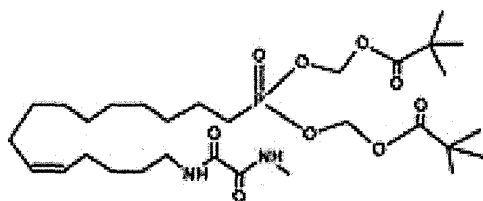
$R^{8'}$ es un átomo de hidrógeno; y $R^{8''}$ es $-C(=O)$ alquilo de C_1-C_6 .

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



15





12. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y, opcionalmente, una sustancia portadora y/o adyuvante.

5 13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o la composición farmacéutica según la reivindicación 12, para uso como un medicamento.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o la composición farmacéutica según la reivindicación 12, para uso en el tratamiento o prevención de una afección o enfermedad asociada con inflamación, proliferación, hipertensión, coagulación, función inmunitaria, angiogénesis patológica, o enfermedad cardíaca.

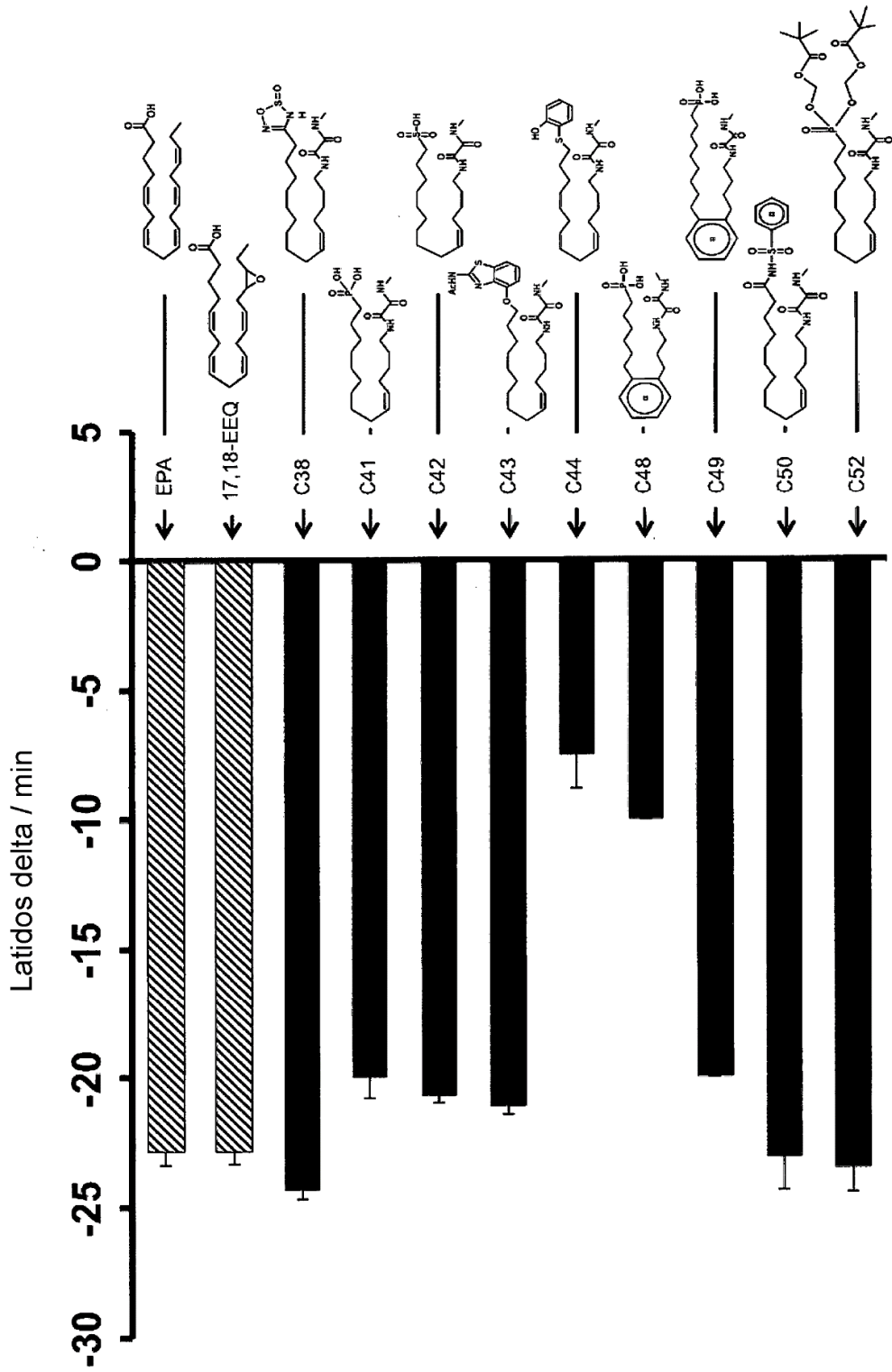


Fig. 1