

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 676**

51 Int. Cl.:

C07C 59/42 (2006.01)
A61K 31/191 (2006.01)
C07D 303/12 (2006.01)
A61K 31/336 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/202 (2006.01)
A61K 31/232 (2006.01)
C11C 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2009** **E 15196120 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2020** **EP 3037401**

54 Título: **Compuestos del ácido 14-hidroxi-docosaheptaenoico**

30 Prioridad:

16.09.2008 US 97328 P
18.12.2008 US 138652 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.11.2020

73 Titular/es:

THE BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL INC.
(100.0%)
Corporate Sponsored Research and Licensing
101 Huntington Avenue, 4th Floor
Boston, MA 02199-8001, US

72 Inventor/es:

SERHAN, CHARLES y
YANG, RONG

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 792 676 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

Compuestos del ácido 14-hidroxi-docosahexaenoico

5 Referencia cruzada a las solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos núm. 61/138,652, titulada "14-HYDROXY-DOCOSAHEXAENOIC ACID COMPOUNDS", presentada el 18 de diciembre de 2008, y la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos núm. 61/097,328, titulada "14-HYDROXY-DOCOSAHEXANAENOIC ACID COMPOUNDS", presentada el 16 de septiembre de 2008.

Campo de la invención

15 La invención se refiere generalmente a novedosos análogos dihidroxílicos del ácido docosahexaenoico (DHA) que tienen todos un grupo hidroxilo en el C-14 de la cadena de carbono y un segundo grupo hidroxilo en las posiciones C-4, C-7 o C-13 de la cadena de carbono y a análogos trihidroxílicos del DHA que tienen grupos hidroxilo en las posiciones C-4, C-13 y C-14 de la cadena de carbono.

Antecedentes de la invención

20 Dada la contribución de la inflamación descontrolada a muchas enfermedades humanas, la identificación de los mecanismos de control endógeno en la respuesta inflamatoria aguda es de amplio interés (1). Los mediadores lipídicos clásicos, tales como las prostaglandinas y los leucotrienos, son muy apreciados por sus importantes funciones proinflamatorias en la inflamación (2). En años recientes, la resolución de la inflamación ha surgido como un área con un potencial considerable para contener mediadores locales que pueden ser útiles para nuevos enfoques terapéuticos (para revisiones, ver 3, 4). El uso de un enfoque de sistemas no sesgado que emplea la lipidómica, la proteómica y el tráfico celular para estudiar los exudados inflamatorios autorresolutivos reveló que la terminación de la inflamación aguda implica procesos biosintéticos activos que producen nuevos mediadores lipídicos endógenos que son tanto antiinflamatorios como prorrresolutivos (5-8). Ahora es evidente que la resolución de la inflamación aguda es un proceso activo en lugar de pasivo como se entendía anteriormente (9), que genera nuevos mediadores contrarreguladores potentes denominados resolvinas y protectinas (para una revisión reciente, ver Ref. 4).

35 Las resolvinas y las protectinas se biosintetizan por exudados a partir de ácidos grasos omega-3 esenciales (por ejemplo, EPA y DHA), y ya se establecieron las estructuras para los miembros clave de estas familias (4). Las acciones inmunorreguladoras de los ácidos grasos omega-3 y sus funciones en la salud humana y en enfermedades tales como el cáncer y la neuroinflamación se aprecian ampliamente (10-12). Aunque los ácidos grasos omega-3 se usan ampliamente como suplementos dietéticos y productos terapéuticos potenciales en muchas enfermedades, lo que incluye las enfermedades inflamatorias, su(s) mecanismo(s) y su conexión con la inflamación aún es de interés. Las resolvinas y las protectinas muestran potentes acciones antiinflamatorias y prorrresolutivas en múltiples niveles (13) y son miembros de un nuevo género de mediadores endógenos de la resolución (4). Por ejemplo, la resolvina E1 se biosintetiza a partir de EPA e interactúa con receptores específicos para controlar las células inflamatorias (14, 15). Además, los ratones transgénicos *fat-1*, que producen niveles endógenos más altos de omega-3, muestran un estado inflamatorio reducido y niveles elevados de resolvinas y protectinas, que cuando se administran reducen la inflamación y estimulan la resolución (16-18). La vía biosintética principal a partir de DHA para resolvinas y protectinas procede durante la resolución a través de un producto intermedio 17S-hidroperoxidocosahexaenoico producido por un mecanismo de lipoxigenasa. Con la terapia de aspirina, la ciclooxygenasa-2 acetilada produce epímeros 17R de resolvinas y protectinas desencadenados por la aspirina, así como también potencia su formación (6). La deficiencia genética o la sobreexpresión de 12/15-LOX murina regula la producción de resolvinas y protectinas y altera sus respuestas tanto a las lesiones térmicas como a la extensión del aterosclerosis (17, 18).

50 Por otra parte, el ácido docosapentaenoico (C22:5n-6) (DPA_n-6), el ácido docosapentaenoico (C22:5n-3) (DPA_n-3) y el ácido docosatetraenoico (DTA_n-6:C22:4n-6) y oxilipinas derivadas de ellos se describen como compuestos antiinflamatorios (33, 34).

55 Por lo tanto, existe la necesidad de una mayor comprensión, de una exploración y/o identificación de novedosos materiales útiles anteriormente no apreciados como potentes mediadores biológicos de interés.

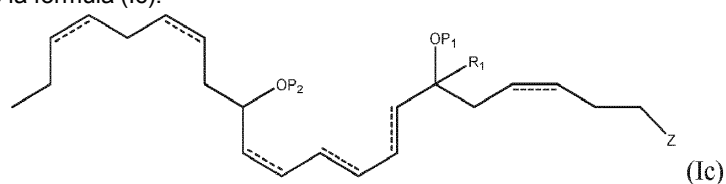
Breve resumen de la invención

60 Se proporciona evidencia de una nueva ruta de mediadores operativos en la resolución de la inflamación aguda que poseen acciones potentes con PMN y MΦ. La identificación de estos nuevos mediadores, denominados maresinas (mediadores *macrófagos* en la *resolución* de la *inflamación*), proporciona evidencia de autacoides producidos a partir de ácidos grasos omega-3 esenciales mediante una nueva ruta que puede relacionarse con la homeostasis, la resolución de la inflamación, la cicatrización de la herida y el cáncer.

Por lo tanto, la presente descripción proporciona evidencia de nuevos mediadores y una ruta operativa durante la resolución de la inflamación aguda que convierte el DHA en una nueva serie de análogos 14S del DHA que poseen potentes acciones duales antiinflamatorias y prorrresolutivas tanto con neutrófilos como con macrófagos. La identificación de esta nueva serie de análogos 14S del DHA proporciona evidencia adicional de mediadores locales producidos a partir de ácidos grasos omega-3 esenciales que pueden vincular las acciones beneficiosas conocidas del DHA en los sistemas de órganos, así como también las acciones que reducen la enfermedad inflamatoria y el cáncer en humanos.

La presente invención sorprendentemente proporciona novedosos compuestos, composiciones y métodos de uso pertenecientes a análogos dihidroxílicos del ácido docosahexaenoico (DHA) que tienen todos un grupo hidroxilo en el C-14 de la cadena de carbono y un segundo grupo hidroxilo ya sea en las posiciones C-4, C-7 o C-14 de la cadena de carbono, y análogos trihidroxílicos del DHA que tienen grupos hidroxilo en las posiciones C-4, C-13 y C-14 de la cadena de carbono. Estos materiales se derivan biogénicamente y se aíslan de los medios.

En un aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto purificado que comprende la fórmula (Ic):



en donde cada uno de P_1 y P_2 es individualmente un grupo protector o un átomo de hidrógeno;

en donde ----- es un doble enlace;

en donde Z es $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)H$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(S)H$, $-C(S)OR^d$, $-C(S)NR^cR^c$ o $-CN$;

cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

cada R^c es, independientemente, un grupo protector o R^a o, alternativamente, cada R^c se toma junto con el átomo de nitrógeno al que se une para formar un cicloheteroalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que puede sustituirse opcionalmente con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^a o R^b adecuados;

cada R^b se selecciona independientemente de $=O$, $-OR^d$, haloalquilo (C1-C3), $-OCF_3$, $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ o $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

• R_1 se selecciona de alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

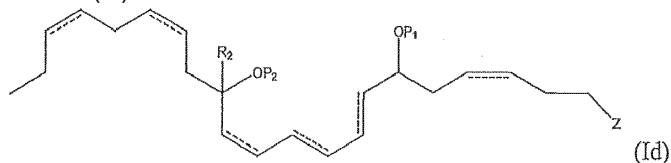
cada n es, independientemente, un número entero de 0 a 3; y

cada R^d es, independientemente, un grupo protector o R^a .

En un aspecto, R_1 es un grupo metilo.

En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z. En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S. En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S.

En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto purificado que comprende la fórmula (Id):



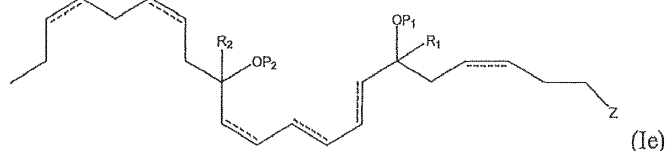
en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d y n son como se definió anteriormente. R_2 se selecciona de alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros,

cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros. En un aspecto, R_2 es un grupo metilo.

En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z. En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S. En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S.

En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto purificado que comprende la fórmula (Ie):

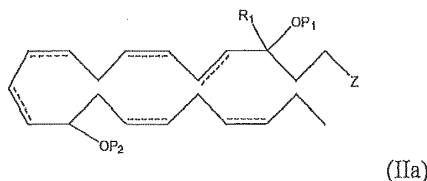


en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_1 , R_2 y n son como se definió anteriormente.

En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, R_1 y R_2 son ambos grupos metilo. En aún otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z. En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S. En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S.

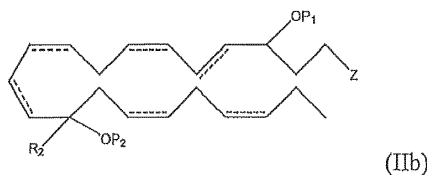
En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (IIa):



en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_1 y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En aún otro aspecto, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z. En aún otro aspecto, R_1 es un grupo metilo.

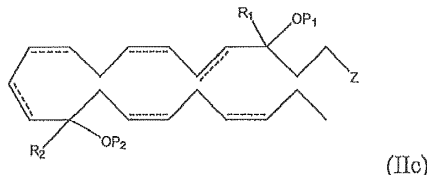
En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (IIb):



en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_2 y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En aún otro aspecto, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z. En aún otro aspecto, R_2 es un grupo metilo.

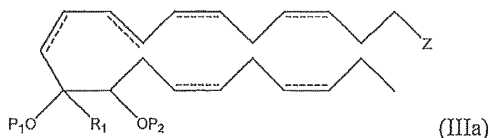
En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (IIc):



en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_1 , R_2 y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En aún otro aspecto, los dobles enlaces en las

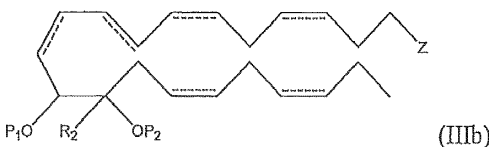
En aún otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (IIIa):



en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_1 y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En aún otro aspecto, R_1 es un grupo metilo. En otra

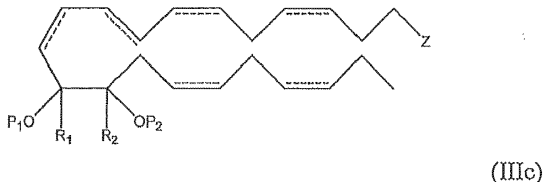
En aún otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (IIIb):



en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_2 y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En aún otro aspecto, R_2 es un grupo metilo. En otra

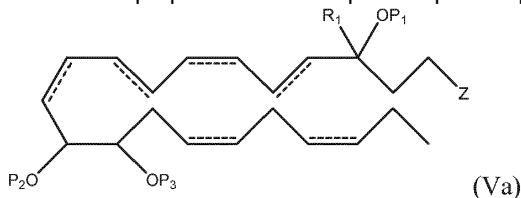
En aún otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (IIIc):



en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_1 , R_2 y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En aún otro aspecto, R_1 y R_2 son ambos grupos metilo. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z .

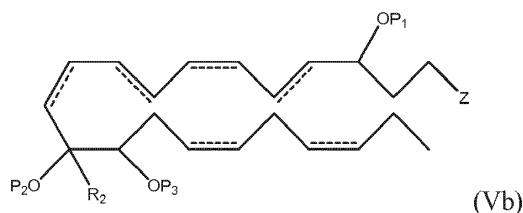
En aún otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Va):



en donde cada uno de P_1 , P_2 y P_3 es individualmente un grupo protector o un átomo de hidrógeno, y

Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_1 y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1 , P_2 y P_3 son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las

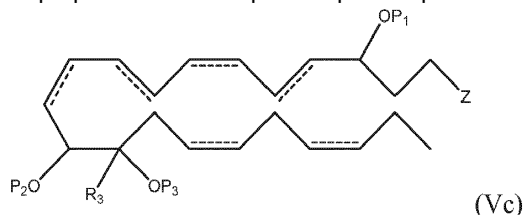
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Vb):



en donde P_1, P_2, P_3

, $Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R_2$ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1, P_2 y P_3 son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z . En aún otro aspecto, R_2 es un grupo metilo.

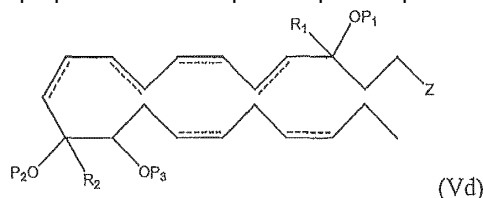
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Vc):



en donde P_1, P_2, P_3

, Z, R^a, R^b, R^c, R^d y n son como se definió anteriormente, y R_3 se selecciona de alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros. En un aspecto, P_1, P_2 y P_3 son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z . En aún otro aspecto, R_3 es un grupo metilo.

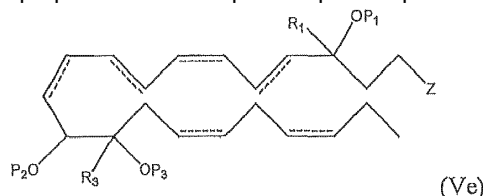
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Vd):



en donde P_1, P_2, P_3

, $Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R_1, R_2$ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1, P_2 y P_3 son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z . En aún otro aspecto, R_1 y R_2 son grupos metilo.

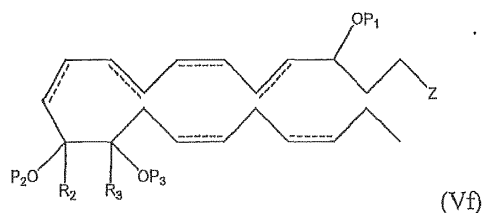
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Ve):



en donde P_1, P_2, P_3

, $Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R_1, R_3$ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1, P_2 y P_3 son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z . En aún otro aspecto, R_1 y R_3 son grupos metilo.

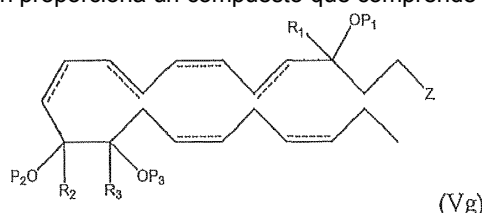
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Vf):



en donde P_1 , P_2 , P_3

, Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_2 , R_3 y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1 , P_2 y P_3 son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z . En aún otro aspecto, R_2 y R_3 son grupos metilo.

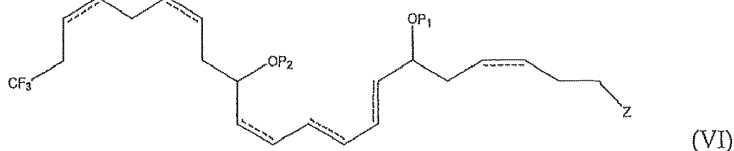
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Vg):



en donde P_1 , P_2 , P_3

, Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_1 , R_2 , R_3 y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1 , P_2 y P_3 son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z . En aún otro aspecto, R_1 , R_2 y R_3 son todos grupos metilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto purificado que comprende la fórmula (VI):

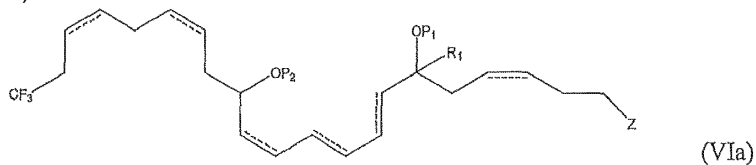


en donde P_1 , P_2 ,

, Z , R^a , R^b , R^c , R^d y n son como se definió anteriormente.

En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z . En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S . En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S .

En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles, tales como un compuesto que comprende la fórmula (VIa):

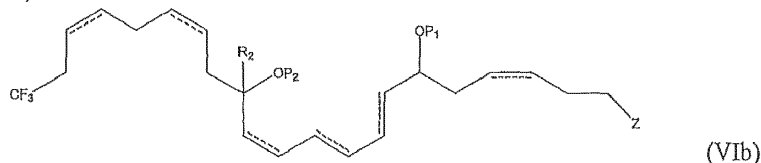


en donde P_1 , P_2 ,

, Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_1 y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, R_1 es un grupo metilo.

En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z . En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S . En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S .

En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como el compuesto que comprende la fórmula (VIb):

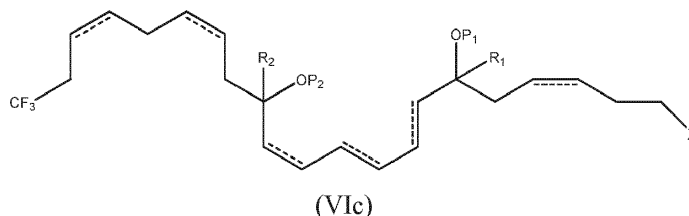


en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_2 y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, R_2 es un grupo metilo.

En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z . En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S . En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S .

En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (VIc):



en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_1 , R_2 y n son como se definió anteriormente.

En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, R_1 y R_2 son ambos grupos metilo. En aún otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z . En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S . En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S .

En otro aspecto, el alcohol C-14 tiene una configuración S para los compuestos señalados a lo largo de la solicitud.

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención, con o sin otros ingredientes farmacéuticos activos, mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Tal preparación puede administrarse de acuerdo con los métodos descritos en la presente descripción.

En aún otro aspecto, la presente invención se dirige a compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o prevención de la inflamación o la enfermedad inflamatoria en un mamífero. El tratamiento o prevención implica administrar una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención, o una composición farmacéutica de este. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir la inflamación, el cáncer, la neurodegeneración, la pérdida de memoria, las arrugas, la psoriasis, la caspa o dermatitis mediante la administración a un individuo que lo necesita, de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción.

Adicionalmente, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar el desarrollo neural, el desarrollo fetal, la homeostasis, la remodelación de tejidos o la reparación de heridas mediante la administración a una persona que lo necesita, de una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en la presente descripción.

Características y ventajas adicionales de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones. Si bien se describen múltiples modalidades, aún se harán evidentes otras modalidades de la presente invención para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada. Como será evidente, la invención es capaz de modificaciones en diversos aspectos obvios, todo sin apartarse del alcance de la presente invención como se define en las reivindicaciones. En consecuencia, las descripciones detalladas deben considerarse de naturaleza ilustrativa y no restrictivas.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Exudados inflamatorios agudos autorresolutivos. Figura 1A. Curso temporal de la acumulación de PMN (línea de puntos), resolución y formación de HDHA durante la peritonitis iniciada por zimosano. Se extrajeron los exudados para lipidómica dirigida mediante el uso de LC/MS/MS. Los ácidos hidroxidocosahexaenoicos, 17-HDHA (línea discontinua) y 14S-HDHA (recta) identificados mediante el uso de resultados de MRM son representativos (n=3) y PMN n=4. Figuras 1B y 1C. Espectro de masas representativo de 17-HDHA (Panel B) y 14S-HDHA (Panel C), n=3.

Figura 2. Los macrófagos generan nuevos productos. Figura 2A. MΦ residentes murinos (5×10^6 células/ml) incubados con DHA o 14S-HpDHA: lipidómica dirigida del mediador basada en LC/MS/MS. Cromatograma de ión seleccionado (m/z 359/250) del ácido 7,14-dihidroxidocosahexaenoico (II) y su isómero conjugado trans (I). El cromatograma de ión seleccionado (superposición discontinua; m/z 359/250) muestra el producto de doble dioxigenación 7S,14S-diHDHA. Recuadro: FACS de MΦ residentes aislados. Figura 2 Panel B. Lipidómica de mediador lipídico. Espectro de masas para el ácido 7,14-dihidroxidocosahexaenoico (m/z 359) y el isómero correspondiente (Panel C). Ver recuadro y texto para iones de diagnóstico n=3.

Figura 3. Nuevos productos de macrófagos antiinflamatorios. Figura 3A. Reducción de PMN en peritonitis murina. Actividad en fracciones de formiato de metilo a partir de la extracción con C18 de MΦ aislados (negro), producto de MΦ (20 ng/ratón) aislado con RP-HPLC, PD1 (20 ng/ratón) o RvE1 (20 ng/ratón). Los resultados se expresan como media $\pm$ SEM de PMN en exudado (n=3, *, p <0,5, en comparación con zimosano más vehículo). Figura 3B Acciones diferenciales sobre PMN frente a monocitos. Los ratones se inyectaron con el producto de doble dioxigenación (0,1 ng/ratón), aislado de MΦ (0,1 ng/ratón) o vehículo solo (como en el Panel A), seguido de inyección i.p. de zimosano (1 mg) para provocar peritonitis. Después de 2 h, se enumeraron los leucocitos, *Barra negra*, PMN; *barra sombreada*, células mononucleares. Los resultados son la media $\pm$ SEM (n=3, *, p <0,05, en comparación con zimosano más vehículo; †, p <0,05, doble dioxigenación frente al aislado de MΦ). Figura 3C. Reducción de la peritonitis: Respuesta a la dosis. El producto de MΦ aislado después del aislamiento por HPLC se inyectó i.v. ~ 2 minutos antes de zimosano i.p., los resultados son la media $\pm$ SEM (n=3, *, p <0,05, en comparación con zimosano más vehículo).

Figura 3D. MaR1 potencia la fagocitosis, los MΦ (placa de 24 pocillos, 10^5 células/pocillo) se expusieron a las concentraciones indicadas durante 15 minutos seguido de zimosano marcado con FITC (30 minutos, 37 °C). Los resultados son la media $\pm$ SEM expresada como % de aumento por encima del vehículo (n=3, *, p <0,05 en comparación con el vehículo; †, p <0,05, doble dioxigenación frente a MaR1). *Diamante negro*, MaR1. *Cuadrado negro*, producto de doble dioxigenación 7S,14S-diHDHA. *Recuadro*, Comparación de MaR1 con otros mediadores [1 nM].

Figura 4. Identificación del producto de captura de metoxilo a partir de MΦ. Espectro MS/MS del producto m/z 373 a los 10,2 min. *Recuadro*: Cromatograma de ion extraído de m/z 373-263 y estructura deducida.

Figura 5. Esquema biosintético propuesto para la maresina 1 y productos relacionados. Las estereoquímicas y geometrías de doble enlace de los nuevos mediadores que contienen dihidroxilo son asignaciones provisionales y se representan en configuraciones probables basadas en síntesis biogénica, captura y marcaje.

La Figura 6 muestra el espectro MS-MS del producto novedoso obtenido con incubaciones con $H_2^{18}O$ y MΦ.

La Figura 7 es el espectro GC-MS obtenido para el diol vecinal 13,14-dihidroxilo a partir de DHA y MΦ. Este derivado del producto se obtuvo después del tratamiento con diazometano y BSTFA para dar el éster metílico, derivado OTMS. La Figura 8 es un esquema sintético general para preparar un tipo de análogo que es aplicable a los análogos di y trihidroxílicos.

La Figura 9 es un esquema sintético general para preparar un análogo fluorado terminal.

La Figura 10 representa las estructuras, fragmentación por LC-MS y GC-MS para compuestos novedosos de la serie 14 identificados mediante el uso de lipidómica basada en mediador. ^aEl análisis LC-MS/MS se realizó con un HPLC Agilent serie 1100 acoplado a un espectrómetro de masas cuadrupolo de captura de ion lineal ABI Sciex Instruments 3200 Qtrap equipado con una columna Agilent Eclipse Plus C18 (4,6 mm x 50 mm x 1,8 μ m). La fase móvil consistió en metanol/agua/ácido acético (60/40/0,01; v/v/v) y se escalonó hasta 80/20/0,1 (v/v/v) durante 7,5 minutos y hasta 95/5/0,01 (v/v/v) durante los siguientes 4,5 minutos a una tasa de flujo de 400 μ l/min. La tasa de flujo se disminuyó a 200 μ l/min durante 3 minutos, después volvió a 400 μ l/min y la fase móvil se escalonó durante los siguientes 6 minutos hasta 100/0/0,01 (v/v/v) antes de volver a 60/40/0,01 (v/v/v). ^bEl análisis GC-MS se realizó con un Agilent HP6890 equipado con un detector de masa HP5973N. Se empleó una columna HP-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m) con un programa de temperatura; la temperatura inicial fue de 150 °C, seguida de 230 °C (8 min) y 280 °C (10 min) con una tasa de flujo de helio de 1,0 ml/min. Se prepararon derivados de trimetilsililo después del tratamiento con diazometano.

^cLos espectros se registraron en metanol mediante el uso de un espectrofotómetro Agilent 4682 UV-Vis o un Agilent 1100 serie DAD. ^dLas estereoquímicas que se muestran son asignaciones tentativas. Las geometrías de doble enlace se muestran en las configuraciones probables basadas en las rutas biosintéticas propuestas.

55 Descripción detallada

Los mecanismos celulares y moleculares endógenos que controlan la inflamación aguda y su resolución son de gran interés. Mediante el uso de exudados inflamatorios autorresolutivos y de la lipidómica, se identificó una nueva ruta que implica la biosíntesis de potentes mediadores antiinflamatorios y prorresolutivos a partir del ácido docosahexaenoico (DHA) de ácidos grasos esenciales por macrófagos. Durante la resolución de la peritonitis murina, los exudados acumularon tanto 17-HDHA, un marcador conocido de la biosíntesis de resolvinas y protectinas de la serie 17S-D, como 14S-HDHA de DHA endógeno. La adición de ya sea DHA o ácido 14S-hidroperoxidocosa-4Z,7Z,10Z,12E,16Z,19Z-hexaenoico (14S-HpDHA) a macrófagos activados convirtieron estos sustratos en novedosos productos que contienen dihidroxilo que poseen una potente actividad antiinflamatoria y prorresolutiva con una potencia similar a la resolvina E1 y la protectina D1. La incorporación de un isótopo estable, la captura de productos intermedios y la caracterización de las propiedades físicas y biológicas de los productos demostraron una nueva ruta de la 14-lipoxigenasa, que genera el ácido

7,14-dihidroxi-docosa-4Z,10,12,16Z,19Z-hexaenoico bioactivo, denominado maresina (mediador de *macrófago* en la resolución de la inflamación: MaR), que potencia la resolución. Estos hallazgos establecen que las maresinas y este nuevo metaboloma se involucran en algunas de las acciones beneficiosas del DHA y los macrófagos en la homeostasis tisular, la resolución de la inflamación, la cicatrización de la herida y la defensa del huésped.

5

Abreviaturas usadas en toda la descripción;

- 10 7S,14S-diHDHA (doble dioxigenación), ácido 7S,14S-dihidroxi-docosa-4Z,8E,10Z,12E,16Z,19Z-hexaenoico
14S-HDHA, ácido 14S-hidroxi-docosa-4Z,7Z,10Z,12E,16Z,19Z-hexaenoico
14S-HpDHA, ácido 14S-hidroperoxi-docosa-4Z,7Z,10Z,12E,16Z,19Z-hexaenoico
17S-HDHA, ácido 17S-hidroxi-docosa-4Z,7Z,10Z,13Z,15E,19Z-hexaenoico
DHA, ácido docosahexaenoico
GC-MS, cromatografía de gas-espectrometría de masas
LC/MS/MS, cromatografía líquida-espectrometría de masas en tandem
15 LOX, lipoxigenasa
MaR, Maresina, mediador de *macrófago* en la resolución de la inflamación
MΦ, macrófago
PD1, Protectina D1, ácido 10R,17S-dihidroxi-docosa-4Z,7Z,11E,13E,15Z,19Z-hexaenoico
PGE₂, prostaglandina E₂
20 PMN, polimorfonucleares neutrófilos
Rv, resolvina
RvD1, Resolvina D1, ácido 7S,8R,17S-trihidroxi-docosa-4Z,9E,11E,13Z,15E,19Z-hexaenoico
RvE1, Resolvina E1, ácido 5S,12R,18R-trihidroxi-eicosa-6Z,8E,10E,14Z,16E-pentaenoico

- 25 En la descripción y en las reivindicaciones, los términos "que incluye" y "que comprende" son términos de extremo abierto y deben interpretarse en el sentido de "que incluye, pero no se limita a...." Estos términos abarcan los términos más restrictivos "que consiste esencialmente en" y "que consiste de".

- 30 Debe señalarse que, como se usa en la presente descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas del singular "uno", "una y el/la" incluyen referencias del plural a menos que el contexto claramente lo establezca de cualquier otra manera. También, los términos "un" (o "una"), "uno o más", y "al menos uno" pueden usarse indistintamente en la presente descripción. Debe señalarse, además, que los términos "que comprende", "que incluye", "caracterizado por" y "que tiene" pueden usarse indistintamente.

- 35 A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el conocido comúnmente por el experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Todas las publicaciones y patentes pueden referirse para todos los propósitos, lo que incluye la representación y descripción de los productos químicos, instrumentos, análisis estadísticos y metodologías que se informan en las publicaciones que podrían usarse en relación con la invención. Todas las referencias citadas en esta descripción se
40 deben tomar como indicativas del nivel de experiencia en la técnica. Nada debe interpretarse en la presente descripción como una admisión de que la invención no tiene derecho a preceder dicha descripción en virtud de una invención anterior.

- "Compuestos de la invención" se refiere a los análogos y compuestos de DHA dihidroxílico y trihidroxílicos comprendidos por las fórmulas genéricas descritas en la presente descripción e incluye cualesquiera compuestos específicos dentro de aquellas fórmulas cuya estructura se describe en la presente descripción. Los compuestos de la invención pueden identificarse ya sea por su estructura química y/o por su nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química determina la identidad del compuesto. Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. En consecuencia,
50 las estructuras químicas representadas en la presente descripción abarcan todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, lo que incluye la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes mediante el uso de técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por los expertos. Los compuestos de la invención incluyen, además, compuestos marcados isotópicamente donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza.

- Los compuestos representados a lo largo de la descripción contienen sitios etilénicamente insaturados. Cuando existen dobles enlaces carbono-carbono, la química configuracional puede ser o bien cis (Z) o trans (E) y las representaciones a lo largo de la descripción no pretenden ser limitantes. Las representaciones se presentan, en general, basadas en la química configuracional de los compuestos DHA o EPA relacionados, y aunque no para limitarse por la teoría, se cree que poseen una configuración química similar. El uso de
60

refleja esto a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, de modo que se contemplan tanto los isómeros cis como los trans. En ciertas modalidades, la configuración del enlace etilénico se conoce y se describe particularmente.

65

En un aspecto de la invención, el(los) compuesto(s) de la invención se purifica(n) y/o aísla(n) sustancialmente mediante técnicas conocidas en la técnica. La pureza de los compuestos purificados es generalmente al menos aproximadamente 90 %, preferentemente, al menos aproximadamente 95 %, y con la máxima preferencia, al menos aproximadamente 99 % en peso.

Por lo tanto, el término "purificado" como se usa en la presente descripción no requiere pureza absoluta; más bien, se pretende como un término relativo. Por ejemplo, un análogo del DHA purificado puede ser uno en el que el análogo del DHA objeto está en una concentración más alta que el análogo en su entorno natural dentro de un organismo. Por ejemplo, un análogo del DHA de la invención puede considerarse purificado si el contenido de análogo en la preparación representa al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 98 % o 99 % del contenido de análogo total de la preparación.

"Actividad biológica" y sus equivalentes contextuales "actividad" y "bioactividad" significan que un compuesto produce un efecto estadísticamente válido en uno cualquiera de los ensayos de pruebas biológicas. Preferentemente, el umbral para definir un compuesto "activo" será reproducible y tendrá efectos estadísticamente válidos de al menos un 25 % de desviación del control no tratado a concentraciones iguales o menores que 1 µM.

"Ensayo de prueba biológica" significa un procedimiento experimental específico. Los ejemplos no limitantes de ensayos de pruebas biológicas incluyen: 1) unión del ligando, ya sea directa o indirecta, a un objetivo purificado, fracción subcelular, célula intacta o extracto de células o tejidos; 2) protección metabólica con vida media mejorada cuando se expone a un objetivo purificado, fracción subcelular, célula intacta, extracto de células o tejidos, o se administra al organismo intacto por cualquier vía; 3) prevención, reversión o mejora de las respuestas funcionales basadas en células y tejidos reconocidas por los expertos para representar sustitutos de la acción antiinflamatoria (por ejemplo, producción y liberación de citocinas alteradas); y 4) prevención, reversión o mejora de los síntomas y/o procesos de la enfermedad en modelos animales de inflamación y enfermedad inflamatoria,

"Marcador detectable" significa cualquier modalidad química o biológica que puede usarse para seguir, rastrear, localizar, cuantificar, inmovilizar, purificar o identificar compuestos a través de medios de detección apropiados conocidos en la técnica. Los ejemplos no limitantes de marcadores detectables incluyen marcadores de fluorescencia, fosforescencia, luminiscencia, radioactivos o captura por afinidad bioespecífica.

"Grupo electronegativo" es un grupo químico que tiende a adquirir electrones en lugar de perder electrones en sus interacciones químicas. Los ejemplos de grupos electronegativos incluyen, pero no se limitan a, -NO₂, sales de amonio, grupos sulfonilo, grupos carbonilo, halógenos, ésteres, ácidos carboxílicos, nitrilos, etcétera.

"In situ" se refiere e incluye los términos "in vivo", "ex vivo" e "in vitro" ya que estos términos se reconocen y entienden comúnmente por el experto. Además, la frase "in situ" se emplea en la presente descripción en su contexto connotativo y denotativo más amplio para identificar una entidad, célula o tejido tal como se encuentra o en su lugar, sin tener en cuenta su fuente u origen, su condición o estado o su duración o longevidad en esa ubicación o posición.

"Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia regulatoria del gobierno Federal o Estatal o enumerado en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en humanos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales formadas cuando un protón básico se presenta en el compuesto original tales como sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbicio[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido está presente en el compuesto original y se reemplaza ya sea por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o por un ión aluminio; o coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, trietilamina, propilamina, diazabicycloundecano y similares.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el cual se administra un compuesto de la invención.

La frase "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente descripción, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación, implicado en portar o transportar un(os) compuesto(s) de la presente invención dentro de o al sujeto de manera que pueda realizar su función prevista. Típicamente, tales compuestos son portados o transportados

desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañino para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorio; aceites, tales como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como etil oleato y etil laurato; agar; agentes tampones, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógeno; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tampón de fosfato; y otras sustancias no tóxicas compatibles empleadas en formulaciones farmacéuticas.

"Profármaco" se refiere a un derivado de una molécula de fármaco que requiere una transformación dentro del cuerpo para liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente (aunque no necesariamente) farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco original. Un fármaco que contiene hidroxilo puede convertirse, por ejemplo, en un profármaco de sulfonato, éster o carbonato, que puede hidrolizarse in vivo para proporcionar el compuesto hidroxilo. Un fármaco que contiene amino puede convertirse, por ejemplo, en un profármaco de carbamato, amida, imina, fosfonilo, fosforilo o sulfenilo, que puede hidrolizarse in vivo para proporcionar el compuesto amino. Un fármaco de ácido carboxílico puede convertirse en un profármaco éster (lo que incluye ésteres de sililo y tioésteres), amida o hidrazida, que se hidroliza in vivo para proporcionar el compuesto de ácido carboxílico. Los profármacos para fármacos que contienen diferentes grupos funcionales distintos de los enumerados anteriormente se conocen bien por los expertos.

"Prorresto" se refiere a una forma de grupo protector que, cuando se usa para enmascarar un grupo funcional dentro de una molécula de fármaco, convierte el fármaco en un profármaco. Típicamente, el prorresto se unirá al fármaco mediante enlace(s) que se escinden mediante medios enzimáticos o no enzimáticos in vivo.

"Grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que, cuando se une a un grupo reactivo funcional en una molécula, enmascara, reduce o impide la reactividad del grupo funcional. Los ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Green y otros, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2da ed. 1991) y Harrison y otros, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), terc-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo o bien se acila (por ejemplo, ésteres de metilo y etilo, grupos acetato o propionato o ésteres de glicol) o se alquila tales como bencil y tritil éteres, así como también, alquil éteres, tetrahidropiranyl éteres, trialkylsilyl éteres (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y alil éteres.

"Sujeto" significa organismos vivos susceptibles a afecciones o enfermedades provocadas o contribuidas por inflamación, respuestas inflamatorias, vasoconstricción y supresión mieloide. Los ejemplos de sujetos incluyen humanos, perros, gatos, vacas, carneros y ratones. El término sujeto también pretende incluir especies transgénicas tales como, por ejemplo, ratones transgénicos.

"Alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente ramificado, de cadena lineal o cíclico saturado o insaturado que tiene el número indicado de átomos de carbono (*es decir*, C1-C6 significa de uno a seis átomos de carbono) que se deriva de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino original. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-es-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etcétera; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etcétera; y similares. Cuando se pretenden niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura "alcanilo", "alquenilo" y/o "alquinilo", como se define más abajo. En modalidades preferidas, los grupos alquilo son alquilo (C1-C6).

"Alcanilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un alquilo ramificado, de cadena lineal o cíclico saturado derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano original. Los grupos alcanilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etcétera; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etcétera; y similares. En modalidades preferidas, los grupos alcanilo son alcanilo (C1-C6).

"Alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un alquilo ramificado, de cadena lineal o cíclico, insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquilo original. El grupo puede estar ya sea en la conformación *cis* o *trans* respecto al(los) doble(s) enlace(s). Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-

1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo, prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etcétera; y similares. En modalidades preferidas, el grupo alquenilo es alquenilo (C2-C6).

"Alquinilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un alquilo ramificado, de cadena lineal o cíclico insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino original. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etcétera; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etcétera; y similares. En modalidades preferidas, el grupo alquinilo es alquinilo (C2-C6).

"Alquildiilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo divalente ramificado, de cadena lineal o cíclico saturado o insaturado que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C1-C6 significa de uno a seis átomos de carbono) derivados de la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino original, o mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino original. Los dos centros radicales monovalentes o cada valencia del centro radical divalente pueden formar enlaces con los mismos o diferentes átomos. Los grupos alquildiilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metandiilo; etildiilos tales como etan-1,1-diilo, etan-1,2-diilo, eten-1,1-diilo, eten-1,2-diilo; propildiilos tales como propan-1,1-diilo, propan-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, propan-1,3-diilo, ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-2-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, cicloprop-1-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,1-diilo, prop-1-in-1,3-diilo, etcétera; butildiilos tales como butan-1,1-diilo, butan-1,2-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, butan-2,2-diilo, 2-metil-propan-1,1-diilo, 2-metil-propan-1,2-diilo, ciclobutan-1,1-diilo; ciclobutan-1,2-diilo, ciclobutan-1,3-diilo, but-1-en-1,1-diilo, but-1-en-1,2-diilo, but-1-en-1,3-diilo, but-1-en-1,4-diilo, 2-metil-prop-1-en-1,1-diilo, 2-metanilideno-propan-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,2-diilo, buta-1,3-dien-1,3-diilo, buta-1,3-dien-1,4-diilo, ciclobut-1-en-1,2-diilo, ciclobut-1-en-1,3-diilo, ciclobut-2-en-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,3-diilo, but-1-in-1,3-diilo, but-1-in-1,4-diilo, buta-1,3-diin-1,4-diilo, etcétera; y similares. Cuando se pretenden niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura alcanildiilo, alquendiilo y/o alquindiilo. Cuando se pretende específicamente que las dos valencias estén en el mismo átomo de carbono, se usa la nomenclatura "alquilideno". En modalidades preferidas, el grupo alquildiilo es alquildiilo (C1-C6). Además, se prefieren los grupos alcanildiilo acíclicos saturados en los que los centros radicales están en los carbonos terminales, por ejemplo, metandiilo (metano); etan-1,2-diilo (etano); propan-1,3-diilo (propano); butan-1,4-diilo (butano); y similares (también denominados como alquilenos, definidos *infra*).

"Alquildiilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo divalente ramificado, de cadena lineal o cíclico saturado o insaturado que tiene el número indicado de átomos de carbono (es decir, C1-C6 significa de uno a seis átomos de carbono) derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono diferentes de un alcano, alqueno o alquino original, o mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino original. Los dos centros radicales monovalentes o cada valencia del centro radical divalente pueden formar enlaces con los mismos o diferentes átomos. Los grupos alquildiilo típicos incluyen, pero no se limitan a metandiilo; etildiilos tales como etan-1,1-diilo, etan-1,2-diilo, eten-1,1-diilo, eten-1,2-diilo; propildiilos tales como propan-1,1-diilo, propan-1,2-diilo, propan-2,2-diilo, propan-1,3-diilo, ciclopropan-1,1-diilo, ciclopropan-1,2-diilo, prop-1-en-1,1-diilo, prop-1-en-1,2-diilo, prop-2-en-1,2-diilo, prop-1-en-1,3-diilo, cicloprop-1-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,2-diilo, cicloprop-2-en-1,1-diilo, prop-1-in-1,3-diilo, etcétera; butildiilos tales como butan-1,1-diilo, butan-1,2-diilo, butan-1,3-diilo, butan-1,4-diilo, butan-2,2-diilo, 2-metil-propan-1,1-diilo, 2-metil-propan-1,2-diilo, ciclobutan-1,1-diilo; ciclobutan-1,2-diilo, ciclobutan-1,3-diilo, but-1-en-1,1-diilo, but-1-en-1,2-diilo, but-1-en-1,3-diilo, but-1-en-1,4-diilo, 2-metil-prop-1-en-1,1-diilo, 2-metaniliden-propan-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,1-diilo, buta-1,3-dien-1,2-diilo, buta-1,3-dien-1,3-diilo, buta-1,3-dien-1,4-diilo, ciclobut-1-en-1,2-diilo, ciclobut-1-en-1,3-diilo, ciclobut-2-en-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,2-diilo, ciclobuta-1,3-dien-1,3-diilo, but-1-in-1,3-diilo, but-1-in-1,4-diilo, buta-1,3-diin-1,4-diilo, etcétera; y similares. Cuando se pretenden niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura alcanildiilo, alquendiilo y/o alquindiilo. En una modalidad preferida, el grupo alquildiilo es alquildiilo (C1-C6). Además, se prefieren los grupos alcanildiilo acíclicos saturados en los que los centros radicales están en los carbonos terminales, por ejemplo, metandiilo (metano); etan-1,2-diilo (etano); propan-1,3-diilo (propano); butan-1,4-diilo (butano); y similares (también conocidos como alquilenos, definidos *infra*).

"Alquileo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquildiilo de cadena lineal saturado o insaturado que tiene dos centros radicales monovalentes terminales derivados de la eliminación de un átomo de hidrógeno de cada uno de los dos átomos de carbono terminales del alcano, alqueno o alquino original de cadena lineal. La ubicación de un doble enlace o triple enlace, si está presente, en un alquileo particular se indica entre corchetes. Los grupos alquileo típicos incluyen, pero no se limitan a, metano; etilenos tales como etano, eteno, etino; propilenos tales como propano, prop[1]eno, propa[1,2]dieno, prop[1]ino, etcétera; butilenos tales como butano, but[1]eno, but[2]eno, buta[1,3]dieno, but[1]ino, but[2]ino, buta[1,3]diino, etcétera; y similares. Cuando se pretenden niveles específicos de saturación, se usa la nomenclatura alcano, alqueno y/o alquino. En modalidades preferidas, el grupo alquileo es alquileo (C1-C6) o (C1-C3). Además, se prefieren los grupos alcano de cadena lineal saturados, *por ejemplo*, metano, etano, propano, butano y similares.

- "Heteroalquilo", "Heteroalcanilo", "Heteroalquenilo", "Heteroalquinilo", "Heteroalquildiilo" y "Heteroalquilenilo", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren a grupos alquilo, alcano, alquenilo, alquinilo, alquildiilo y alquilenilo, respectivamente, en los cuales uno o más de los átomos de carbono se reemplazan cada uno independientemente con los mismos o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los heteroátomos y/o grupos heteroatómicos típicos que pueden reemplazar los átomos de carbono incluyen, entre otros, -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR'-, -S(O)₂NR'-, y similares, lo que incluye sus combinaciones, donde cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo (C1-C6).
- "Cicloalquilo" y "Heterocicloalquilo", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren a versiones cíclicas de grupos "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Para los grupos heteroalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición que se une al resto de la molécula. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo; ciclobutilos tales como ciclobutanilo y ciclobutenilo; ciclopentilos tales como ciclopentanilo y ciclopentenilo; ciclohexilos tales como ciclohexanilo y ciclohexenilo; y similares. Los grupos heterocicloalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofuranilo (*por ejemplo*, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, etcétera), piperidinilo (*por ejemplo*, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, etcétera), morfolinilo (*por ejemplo*, morfolin-3-ilo, morfolin-4-ilo, etcétera), piperazinilo (*por ejemplo*, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, etcétera) y similares.
- "Puente heteroatómico acíclico" se refiere a un puente divalente en el que los átomos del esqueleto son exclusivamente heteroátomos y/o grupos heteroatómicos. Los puentes heteroatómicos acíclicos típicos incluyen, entre otros, -O-, -S-, -S-O-, -NR'-, -PH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NR'-, -S(O)₂NR'-, y similares, lo que incluye sus combinaciones, donde cada R' es independientemente hidrógeno o alquilo (C1-C6).
- "Sistema de anillo aromático original" se refiere a un sistema de anillo cíclico o policíclico insaturado que tiene un sistema de electrones π conjugado. Específicamente incluidos en la definición de "sistema de anillo aromático original" se encuentran los sistemas de anillo condensado en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como, *por ejemplo*, fluoreno, indano, indeno, fenileno, tetrahidronaftaleno, etcétera. Los sistemas de anillos aromáticos originales incluyen, pero no se limitan a, aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenio, pireno, pirantreno, rubiceno, tetrahidronaftaleno, trifenileno, trinaftaleno, y similares, así como también los diversos hidroisómeros de estos.
- "Ariilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente que tiene el número indicado de átomos de carbono (*es decir*, C5-C15 significa de 5 a 15 átomos de carbono) derivados de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero no se limitan a, aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenio, pireno, pirantreno, rubiceno, tetrahidronaftaleno, trifenileno, trinaftaleno, y similares, así como también los diversos hidroisómeros de estos. En modalidades preferidas, el grupo ariilo es ariilo (C5-C15), donde el que más se prefiere es (C5-C10). Los ariilos particularmente preferidos son ciclopentadienilo, fenilo y naftilo.
- "Arlarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo en el que se unen directamente dos o más sistemas de anillos aromáticos originales idénticos o no idénticos entre sí por un simple enlace, donde el número de tales uniones de anillo directo es uno menos que el número de sistemas de anillos aromáticos originales involucrados. Los grupos arilarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bifenilo, trifenilo, fenilnaftilo, binaftilo, bifenilnaftilo y similares. Cuando se especifica el número de átomos de carbono en un grupo arilarilo, los números se refieren a los átomos de carbono que comprenden cada anillo aromático original. *Por ejemplo*, arilarilo (C5-C15) es un grupo arilarilo en el que cada anillo aromático comprende de 5 a 15 carbonos, *por ejemplo*, bifenilo, trifenilo, binaftilo, fenilnaftilo, etcétera. Preferentemente, cada sistema de anillo aromático original de un grupo arilarilo es independientemente un aromático (C5-C15), con mayor preferencia, un aromático (C5-C10). También se prefieren los grupos arilarilo en los que todos los sistemas de anillos aromáticos originales son idénticos, *porejemplo*, bifenilo, trifenilo, binaftilo, trinaftilo, etcétera.
- "Biarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo arilarilo que tiene dos sistemas aromáticos originales idénticos unidos directamente entre sí por un simple enlace. Los grupos biarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bifenilo, binaftilo, biantracilo y similares. Preferentemente, los sistemas de anillos aromáticos son anillos aromáticos (C5-C15), con mayor preferencia, anillos aromáticos (C5-C10). Un grupo biarilo particularmente preferido es el bifenilo.
- "Arlalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno se une a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un grupo ariilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilaquenilo y/o arilalquinilo. En modalidades preferidas, el grupo arilalquilo es arilalquilo (C6-C21), *porejemplo*, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C1-C6) y el

resto arilo es (C5-C15). En modalidades particularmente preferidas, el grupo arilalquilo es (C6-C13), *por ejemplo*, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es (C1-C3) y el resto arilo es (C5-C10).

"Sistema de anillo heteroaromático original" se refiere a un sistema de anillo aromático original en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan cada uno independientemente con los mismos o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos típicos para reemplazar los átomos de carbono incluyen, entre otros, N, NH, P, O, S, S(O), S(O)₂, Si, etcétera. Se incluyen específicamente dentro de la definición de "sistemas de anillos heteroaromáticos originales" los sistemas de anillos fusionados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como, *por ejemplo*, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, etcétera. También se incluyen en la definición de "sistema de anillo heteroaromático original" aquellos anillos reconocidos que incluyen sustituyentes comunes, tales como, *por ejemplo*, benzopirona y 1-metil-1,2,3,4-tetrazol. Los sistemas de anillos heteroaromáticos parentales típicos incluyen, pero no se limitan a, acridina, bencimidazol, benzisoxazol, benzodioxano, benzodioxol, benzofurano, benzopirona, benzotiadiazol, benzotiazol, benzotriazol, benzoxaxina, benzoxazol, benzoxazolino, carbazol, β-carbolino, cromano, cromeno, cinolino, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares.

"Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo heteroaromático monovalente que tiene el número indicado de átomos en el anillo (*por ejemplo*, "5-14 miembros" significa de 5 a 14 átomos en el anillo) derivados de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema de anillo heteroaromático original. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, bencimidazol, benzisoxazol, benzodioxano, benzodioxol, benzofurano, benzopirona, benzotiadiazol, benzotiazol, benzotriazol, benzoxaxina, benzoxazol, benzoxazolino, carbazol, β-carbolino, cromano, cromeno, cinolino, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares, así como también los diversos hidroisómeros de estos. En modalidades preferidas, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-14 miembros, donde se prefiere particularmente el heteroarilo de 5-10 miembros.

"Heteroaril-Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo heteroaromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema de anillo en el que dos o más sistemas de anillo heteroaromáticos originales idénticos o no idénticos se unen directamente por un simple enlace, donde el número de tales uniones de anillo directas es uno menos que el número de sistemas de anillos heteroaromáticos originales involucrados. Los grupos heteroaril-heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bipiridilo, tripiridilo, piridilpurinilo, bipurinilo, etcétera. Cuando se especifica el número de átomos, los números se refieren al número de átomos que comprende cada sistema de anillos heteroaromáticos originales. *Por ejemplo*, heteroaril-heteroarilo de 5-15 miembros es un grupo heteroaril-heteroarilo en el que cada sistema de anillo heteroaromático original comprende de 5 a 15 átomos, *por ejemplo*, bipiridilo, tripiridilo, etcétera. Preferentemente, cada sistema de anillo heteroaromático original es independientemente un heteroaromático de 5-15 miembros, con mayor preferencia, un heteroaromático de 5-10 miembros. También se prefieren los grupos heteroaril-heteroarilo en los que todos los sistemas de anillos heteroaromáticos originales son idénticos.

"Biheteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo heteroaril-heteroarilo que tiene dos sistemas de anillos heteroaromáticos originales idénticos unidos directamente entre sí por un simple enlace. Los grupos biheteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bipiridilo, bipurinilo, biquinolinilo y similares. Preferentemente, los sistemas de anillos heteroaromáticos son anillos heteroaromáticos de 5-15 miembros, con mayor preferencia, anillos heteroaromáticos de 5-10 miembros.

"Heteroarilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o *sp*³, se reemplaza con un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En modalidades preferidas, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, *por ejemplo*, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es alquilo (C1-C6) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-15 miembros. En modalidades particularmente preferidas, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 miembros, *por ejemplo*, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo es alquilo (C1-C3) y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

"Halógeno" o "halo", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, a menos que se indique de cualquier otra manera, se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un halógeno. Por lo tanto, el término "haloalquilo" incluye monohaloalquilos, dihaloalquilos, trihaloalquilos, etcétera, hasta perhaloalquilos. *Por ejemplo*, la expresión "haloalquilo (C1-C2)" incluye

fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, perfluoroetilo, etcétera.

- 5 Los grupos definidos anteriormente pueden incluir prefijos y/o sufijos que se usan comúnmente en la técnica para crear grupos sustituyentes adicionales bien reconocidos. Como ejemplos, "alquiloxi" o "alcoxi" se refieren a un grupo de la fórmula -OR", "alquilamina" se refiere a un grupo de la fórmula -NHR" y "dialquilamina" se refiere a un grupo de la fórmula -NR²R", donde cada R" es independientemente un alquilo. Como otro ejemplo, "haloalcoxi" o "haloalquiloxi" se refiere a un grupo de la fórmula -OR'", donde R'" es un haloalquilo.
- 10 La presente descripción se dirige, además, a métodos para tratar la inflamación arterial, artritis, psoriasis, urticaria, vasculitis, asma, inflamación ocular, inflamación pulmonar, fibrosis pulmonar, dermatitis seborreica, dermatosis pustular o enfermedades cardiovasculares en un sujeto mediante la administración de uno o más de los análogos del DHA descritos en la presente descripción. Los estados o condiciones de enfermedad asociadas con la inflamación, tales como el reclutamiento de neutrófilos, leucocitos y/o citocinas, se incluyen dentro del alcance general de la inflamación e incluyen,
- 15 por ejemplo, adicción, SIDA, trastornos relacionados con el alcohol, alergia, enfermedad de Alzheimer, anestesiología, antiinfecciosos, agentes antiinflamatorios, artritis, asma, aterosclerosis, enfermedades óseas, cáncer de mama, cáncer, enfermedades cardiovasculares, salud infantil, cáncer de colon, defectos congénitos, análisis de decisiones, trastornos neurológicos degenerativos, demencia, dermatología, diabetes mellitus, diagnóstico, suministro de fármacos, descubrimiento/detección de fármacos, trastornos endocrinos, otorrinolaringología, epidemiología, enfermedades
- 20 oculares, medicina fetal y materna, trastornos gastrointestinales, terapia génica, diagnóstico genético, genética, trastornos genitourinarios, medicina geriátrica, crecimiento y desarrollo, audición, trastornos hematológicos, trastornos hepatobiliares, hipertensión, imagenología, inmunología, enfermedades infecciosas, leucemia/linfoma, cáncer de pulmón, trastornos metabólicos, neonatología, trastornos neurológicos, trastornos neuromusculares, medicina nuclear, trastornos de obesidad/alimentación, ortopedia, otros, enfermedades parasitarias, trastornos perinatales, embarazo, medicina
- 25 preventiva, cáncer de próstata, trastornos psiquiátricos, trastornos pulmonares, radiología, trastornos renales, reproducción, enfermedades reumáticas, accidente cerebrovascular, quirúrgico, trasplante, vacunas, medicina vascular, cicatrización de heridas, infecciones orales, enfermedad periodontal, lesión cerebral, trauma e inflamación neuronal y salud de la mujer.
- 30 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen una "cantidad terapéuticamente eficaz" o una "cantidad profilácticamente eficaz" de uno o más de los análogos del DHA de la invención. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en dosificaciones y por períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado, por ejemplo, una disminución o prevención de los efectos asociados con diversos estados o condiciones de enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz del análogo del DHA puede variar de acuerdo con factores tales como
- 35 el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del compuesto terapéutico para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente eficaz también es una en la que cualquiera de los efectos tóxicos o perjudiciales del agente terapéutico se compensa por los efectos terapéuticamente beneficiosos.
- 40 Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en dosis y durante períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico conveniente. Típicamente, dado que una dosis profiláctica se usa en los sujetos antes o en una fase más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente eficaz será menor que la cantidad con eficacia terapéutica.
- 45 Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta óptima deseada (*por ejemplo*, una respuesta terapéutica o profiláctica). Por ejemplo, un único bolo puede administrarse, varias dosis divididas pueden administrarse en el tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente como se indica por las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria como se usa en
- 50 la presente descripción se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Las descripciones para las formas de dosificación unitarias de la invención se dictan por y dependen directamente de (a) las características únicas del análogo del DHA y el efecto terapéutico particular a alcanzarse, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de componer tal
- 55 compuesto activo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.
- Un intervalo ilustrativo no-limitante para una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un análogo del DHA de la invención es 0,1-20 mg/kg, con mayor preferencia, 1-10 mg/kg. Es de señalar que los valores de dosificación pueden variar con el tipo y gravedad de la afección a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio
- 60 profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los intervalos de dosificación expuestos en la presente descripción son únicamente ilustrativos y no se destinan a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada.
- 65 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a humanos y mamíferos, pueden administrarse per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1 a 99,5 % (con mayor

preferencia, 0,5 a 90 %) de ingrediente activo, es decir, al menos un análogo del DHA, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término "sales, ésteres, amidas y profármacos farmacéuticamente aceptables", como se usa en la presente descripción, se refiere a aquellas sales de carboxilato, sales de adición de aminoácidos, ésteres, amidas y profármacos de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y similares, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable, y eficaz para su uso pretendido de los compuestos de la invención. El término "sales" se refiere a las sales de adición de ácido relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas de compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos o al hacer reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislar la sal así formada. Estos pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como también cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina lo que incluye, pero no se limita a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. (Ver, por ejemplo, Berge S. M., y otros, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm, Sci., 1977;66:1 19).

El término "ésteres farmacéuticamente aceptables" se refiere a los productos esterificados relativamente no tóxicos de los compuestos de la presente invención. Estos ésteres pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos, o al hacer reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente esterificante adecuado. Los ácidos carboxílicos pueden convertirse en ésteres a través del tratamiento con un alcohol en presencia de un catalizador. El término pretende, además, incluir grupos de hidrocarburos inferiores capaces de solvatar en condiciones fisiológicas, por ejemplo, ésteres de alquilo, ésteres de metilo, etilo y propilo.

Además, pueden presentarse en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol, y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico, y similares.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para la administración intravenosa, oral, nasal, tópica, transdérmica, bucal, sublingual, rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosis unitarias y se puede preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la materia de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única generalmente será aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, fuera del uno por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferentemente, de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, con la máxima preferencia, de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. Generalmente, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación un compuesto de la presente invención con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (mediante el uso de una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (mediante el uso de una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, donde cada uno contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención puede administrarse, además, como un bolo, electuario, o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares) el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o cualquiera de los siguientes: rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, algunos silicatos y carbonato de sodio; agentes retardadores en solución tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato

- de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de estos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden comprender, además, agentes tampones. Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras mediante el uso de excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.
- Un comprimido puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes complementarios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse mediante el uso de aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetil celulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, almidón glicolato de sodio o carboximetil celulosa de sodio reticulada), agente dispersante o de superficie activa. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse por moldeo de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un líquido diluyente inerte en una máquina adecuada.
- Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden opcionalmente ranurarse o prepararse con recubrimientos y capas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden formularse además para proporcionar liberación lenta o controlada del ingrediente activo en la misma mediante el uso de, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímero, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse por, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de las bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio estéril inyectable inmediatamente antes del uso. Estas composiciones pueden contener, opcionalmente además agentes opacificadores y pueden ser de una composición que libere el(los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, en una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo puede estar además en forma micro-encapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.
- Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurfurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de estos.
- Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir además adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsificantes y de suspensión, edulcorante, saborizante, colorante, perfumantes y agentes conservantes.
- Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes de isostearilo etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de estos.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para la administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse por mezcla de uno más compuestos de la invención con uno o más excipientes o portadores no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.
- Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para la administración vaginal incluyen, además, formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosol que contienen dichos portadores que se conocen en la técnica como adecuados.
- Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, tampones, o propelentes que puedan requerirse.
- Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.
- Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

- Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden elaborarse al disolver o dispensar el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción pueden usarse, además, para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse ya sea al proporcionar una membrana que controla la velocidad o mediante la dispersión del compuesto activo en una matriz polimérica o gel.
- Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, soluciones y similares, se contemplan, además, como dentro del alcance de esta invención. Dichas soluciones son útiles para el tratamiento de la conjuntivitis.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos en combinación con uno o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles isotónicas acuosas o no acuosas farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en las soluciones o dispersiones estériles inyectables justo antes del uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos, solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido o agentes de suspensión o espesantes.
- Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de surfactantes.
- Estas composiciones pueden contener además adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionante y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse por la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabén, clorobutanol, ácido fenol sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede efectuarse por la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.
- En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es conveniente ralentizar la absorción del fármaco a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede llevar a cabo por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene pobre solubilidad en agua. Por tanto, la velocidad de absorción del fármaco depende de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma farmacéutica administrada parenteralmente se logra mediante la disolución o suspensión del fármaco en un vehículo oleoso.
- Las formas de depósito inyectables se elaboran al formar matrices de microencapsulación del compuesto objeto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. En dependencia de la relación del fármaco con respecto al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan al capturar el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.
- Las preparaciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, se proporcionan mediante formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, por inyección, inhalación, loción ocular, ungüento, supositorio, etcétera, administración por inyección, infusión o inhalación; tópica por loción o ungüento; y rectal mediante supositorios. Se prefiere la administración por inyección intravenosa.
- Las frases "administración parenteral" y "administrado parenteralmente", como se usan en la presente descripción, significan modos de administración distintos a la administración enteral y tópica, generalmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.
- Las frases "administración sistémica", "administrado sistemáticamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente", como se usan en la presente descripción, significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material que no sea directamente en el sistema nervioso central, de manera que ingresa al sistema del paciente y, por lo tanto, experimenta metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.
- Estos compuestos pueden administrarse a humanos y a otros animales para terapia mediante cualquier vía de administración adecuada, lo que incluye por vía oral, nasal, como, por ejemplo, un aerosol, rectal, intravaginal, parenteral, intracisternal y tópica, como polvos, pomadas o gotas, lo que incluye bucal y sublingualmente.
- Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la

técnica. Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular, composición, y modo de administración, sin ser tóxico para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores, lo que incluye la actividad del compuesto en particular de la presente invención, o el éster, sal o amida de este, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto en particular que se emplea, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con las composiciones particulares empleadas, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historia médica anterior del paciente a tratar, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario con experiencia ordinaria en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar las dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles inferiores al requerido para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se logre el efecto deseado.

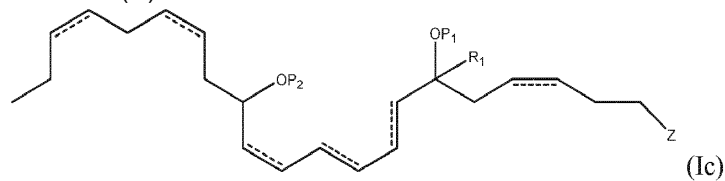
Generalmente, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que es la dosis eficaz más baja para producir un efecto terapéutico. Tal dosis efectiva dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se usan para los efectos analgésicos indicados, variarán de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, con mayor preferencia, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg por kg por día, y aún con mayor preferencia, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40 mg por kg por día. Por ejemplo, se administran entre aproximadamente 0,01 microgramos y 20 microgramos, entre aproximadamente 20 microgramos y 100 microgramos y entre aproximadamente 10 microgramos y 200 microgramos de los compuestos de la invención por 20 gramos de peso del sujeto.

Si se desea, la dosis diaria eficaz de la composición terapéutica puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas separadas en intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria.

La invención presenta un artículo de fabricación que contiene material de empaque y formulación de análogo del DHA de la invención contenida dentro del material de empaque. Esta formulación contiene al menos un análogo del DHA y el material de empaque contiene una etiqueta o un prospecto que indica que la formulación puede administrarse al sujeto para tratar una o más afecciones como se describe en la presente descripción, en una cantidad, a una frecuencia y para una duración eficaz para tratar o prevenir tal(es) afección(es). Dichas afecciones se mencionan a lo largo de la descripción. Los análogos del DHA adecuados se describen en la presente descripción.

La presente invención sorprendentemente proporciona novedosos compuestos, composiciones y métodos de uso pertenecientes a análogos dihidroxílicos del ácido docosahexaenoico (DHA) que tienen todos un grupo hidroxilo en el C-14 de la cadena de carbono y un segundo grupo hidroxilo ya sea en las posiciones C-4, C-7 o C-14 de la cadena de carbono, y análogos trihidroxílicos del DHA que tienen grupos hidroxilo en las posiciones C-4, C-13 y C-14 de la cadena de carbono. Estos materiales se derivan biogénicamente y se aíslan de los medios.

En un aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto purificado que comprende la fórmula (Ic):

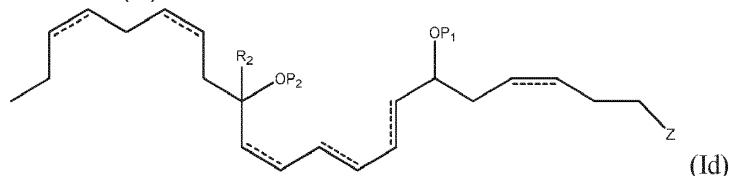


en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d y n son como se definió anteriormente. R_1 se selecciona de alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros. En un aspecto, R_1 es un grupo metilo.

En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z . En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S . En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S .

En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto purificado que comprende la fórmula (Id):

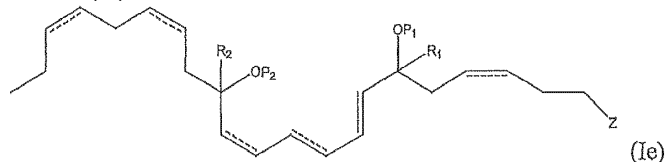


en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d y n son como se definió anteriormente. R_2 se selecciona de alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros. En un aspecto, R_2 es un grupo metilo.

En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z . En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S . En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S .

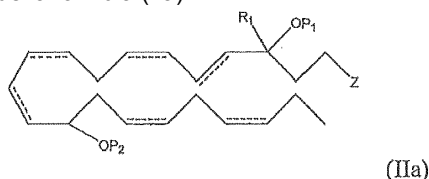
En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto purificado que comprende la fórmula (Ie):



en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_1 , R_2 y n son como se definió anteriormente.

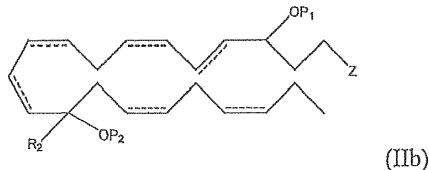
En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, R_1 y R_2 son ambos grupos metilo. En aún otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z . En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S . En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S . En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (IIa):



en donde P_1 , P_2 ,

Z , R^a , R^b , R^c , R^d , R_1 y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En aún otro aspecto, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z . En aún otro aspecto, R_1 es un grupo metilo.

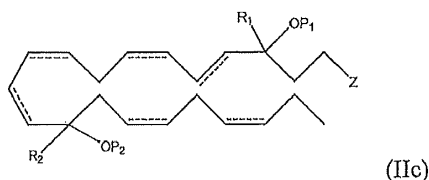
En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (IIb):



en donde P_1 , P_2 ,

, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R₂ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P₁ y P₂ son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es -C(O)OR^d y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En aún otro aspecto, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z. En aún otro aspecto, R₂ es un grupo metilo.

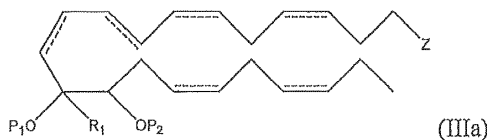
5 En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (IIc):



en donde P₁, P₂,

, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R₁, R₂ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P₁ y P₂ son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es -C(O)OR^d y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En aún otro aspecto, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z. En aún otro aspecto, R₁ y R₂ son ambos grupos metilo.

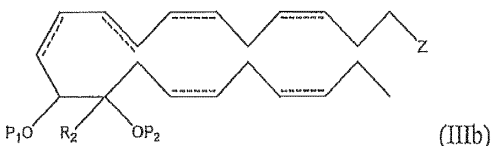
20 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (IIIa):



en donde P₁, P₂,

30 , Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R₁ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P₁ y P₂ son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es -C(O)OR^d y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En aún otro aspecto, R₁ es un grupo metilo. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z.

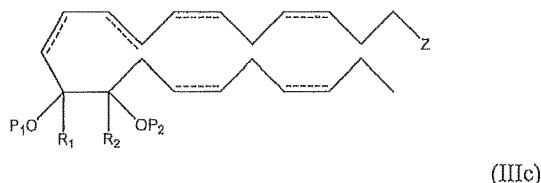
35 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (IIIb):



en donde P₁, P₂,

45 , Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R₂ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P₁ y P₂ son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es -C(O)OR^d y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En aún otro aspecto, R₂ es un grupo metilo. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z.

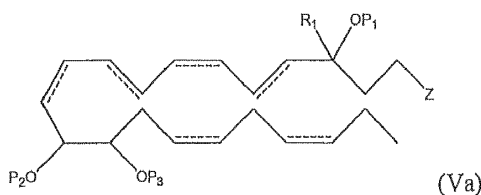
50 En aún otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (IIIc):



en donde P₁, P₂,

60 , Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R₁, R₂ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P₁ y P₂ son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es -C(O)OR^d y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En aún otro aspecto, R₁ y R₂ son ambos grupos metilo. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z.

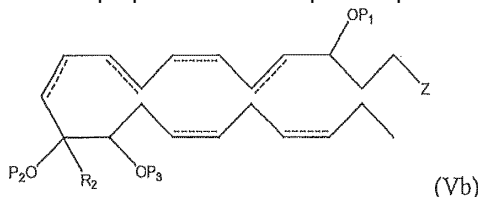
En aún otro aspecto más, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Va):



en donde P₁, P₂, P₃

, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R₁ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P₁, P₂ y P₃ son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es -C(O)OR^d y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z. En aún otro aspecto, R₁ es un grupo metilo.

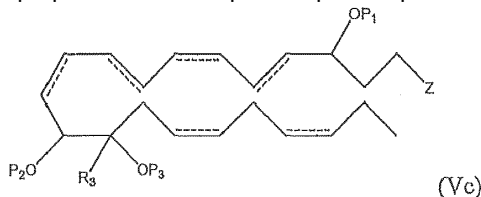
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Vb):



en donde P₁, P₂, P₃

, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R₂ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P₁, P₂ y P₃ son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es -C(O)OR^d y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z. En aún otro aspecto, R₂ es un grupo metilo.

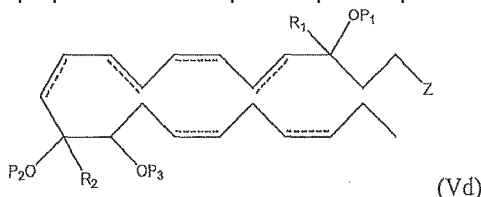
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Vc):



en donde P₁, P₂, P₃

, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R₃ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P₁, P₂ y P₃ son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es -C(O)OR^d y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z. En aún otro aspecto, R₃ es un grupo metilo.

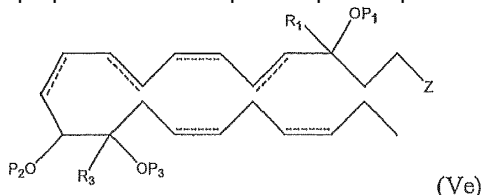
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Vd):



en donde P₁, P₂, P₃

, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R₁, R₂ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P₁, P₂ y P₃ son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es -C(O)OR^d y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z. En aún otro aspecto, R₁ y R₂ son grupos metilo.

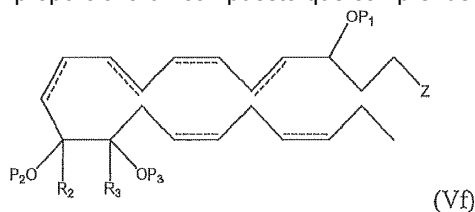
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Ve):



en donde P_1, P_2, P_3

, $Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R_1, R_3$ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1, P_2 y P_3 son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z . En aún otro aspecto, R_1 y R_3 son grupos metilo.

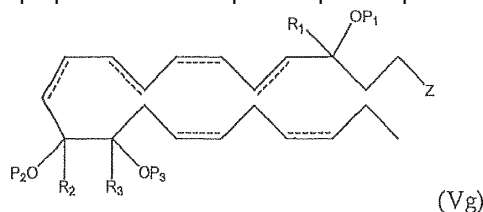
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Vf):



en donde P_1, P_2, P_3

, $Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R_2, R_3$ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1, P_2 y P_3 son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z . En aún otro aspecto, R_2 y R_3 son grupos metilo.

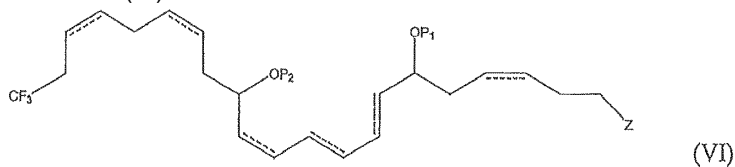
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que comprende la fórmula (Vg):



en donde P_1, P_2, P_3

, $Z, R^3, R^b, R^c, R^d, R_1, R_2, R_3$ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1, P_2 y P_3 son todos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z . En aún otro aspecto, R_1, R_2 y R_3 son todos grupos metilo.

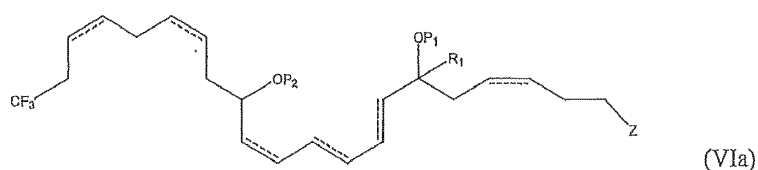
En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto purificado que comprende la fórmula (VI):



en donde P_1, P_2 ,

, Z, R^a, R^b, R^c, R^d y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, P_1 y P_2 son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es $-C(O)OR^d$ y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z . En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S . En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S .

En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles, tales como un compuesto que comprende la fórmula (VIa):

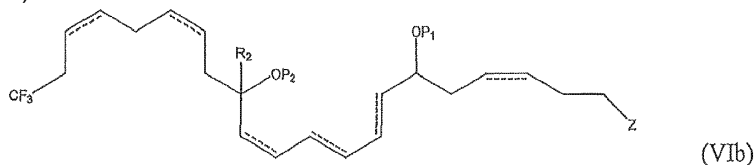


en donde P_1, P_2 ,

, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R₁ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, R₁ es un grupo metilo.

En un aspecto, P₁ y P₂ son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es -C(O)OR^d y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z. En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S. En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S.

En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (VIb):

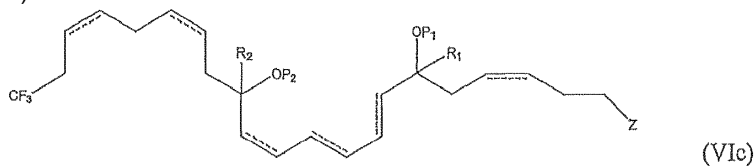


en donde P₁, P₂,

, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R₂ y n son como se definió anteriormente. En un aspecto, R₂ es un grupo metilo.

En un aspecto, P₁ y P₂ son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, Z es -C(O)OR^d y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z. En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S. En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S.

En otro aspecto, la presente invención proporciona análogos del DHA novedosos y útiles tales como un compuesto que comprende la fórmula (VIc):



en donde P₁, P₂,

, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R₁, R₂ y n son como se definió anteriormente.

En un aspecto, P₁ y P₂ son ambos átomos de hidrógeno. En otro aspecto, R₁ y R₂ son ambos grupos metilo. En otro aspecto, Z es -C(O)OR^d y R^d de Z es un átomo de hidrógeno. En otra modalidad, los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z o los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de la configuración Z. En aún otra modalidad, el hidroxilo 7 tiene una configuración S. En aún otra modalidad más, el hidroxilo 14 tiene una configuración S.

En otro aspecto, el alcohol C-14 tiene una configuración S para los compuestos señalados a lo largo de la solicitud.

Debe entenderse que los productos intermedios descritos en la presente descripción también se incluyen como parte de la invención y también pueden considerarse agentes activos. Por ejemplo, los productos intermedios que contienen cetona están dentro del alcance de los agentes activos así como también los productos intermedios alquino como se describe en la presente descripción.

Resultados y discusión

Lipidómica dirigida de exudados inflamatorios resolutivos. En vista de las acciones de mediadores químicos especializados en la resolución (6, 7), se monitoreó el 17-HDHA como un biomarcador de activación y conversión del DHA endógeno, así como también se empleó lipidómica dirigida para consultar si otras rutas estaban operativas (ver Figura 1). Durante este curso de peritonitis, los PMN entraron rápidamente, y se alcanzó el máximo en 12 h. En este sistema autorresolutivo (19), los PMN disminuyeron y se perdieron de los exudados, lo que define por lo tanto la resolución (Figura 1). Con estos exudados se llevaron a cabo lipidómicas dirigidas de mediador no sesgadas mediante el empleo de análisis basados en LC/MS/MS. Además de 17S-HDHA, un marcador de la biosíntesis de resolvin y protectina (6), el DHA endógeno se convirtió en ácido 14S-hidroxidocosahexaenoico (14S-HDHA). Ningún producto se identificó en exudados obtenidos con el inhibidor de lipoxigenasa (LOX) esculetina (n=3), y ambos se redujeron sustancialmente en lavados de peritonitis de ratones con deficiencia de 12/15-LOX (n=2, d=4). La aparición de 14S-HDHA en este sistema acompañó a 17-HDHA durante el curso de 72 horas, lo que indica que el 14S-HDHA se acumuló dentro de la fase de resolución.

Estos dos productos de LOX se identificaron por iones de diagnóstico característicos en sus respectivos espectros de masas. La Figura 1B muestra un espectro representativo de 17-HDHA formado en el transcurso del tiempo, y 1C el espectro de 14S-HDHA, así como también iones de diagnóstico para la identificación. Estos incluyeron m/z 205, 138 y 233 específicos para 14S-HDHA. Los iones m/z 343 [MH], m/z 325, 299 y 281 se comparten entre el ácido 14-hidroxi y el 17-hidroxidocosahexaenoico (ver los recuadros en las Figuras 1 B y C). Tanto 14S-HDHA como 17-HDHA también se generaron a partir del DHA endógeno con MΦ murinos aislados activados con ionóforo A²³¹⁸⁷ Ca₂₊ (5,0 μM, pH 7,45, n=4; valores representativos: 14S-HDHA, 325 pg/10⁶ células; 17-HDHA, 439 pg/10⁶ células). Estos resultados demuestran que, durante el transcurso del tiempo de la inflamación aguda y su resolución, una producción sostenida de productos de LOX endógenos estuvo presente en la fase aguda inicial a las 2-4 h que se acumularon durante la resolución con los niveles más altos de 14S-HDHA > 17-HDHA a las 72 h.

Se determinó que 14S-HDHA podría ser un marcador que refleja la activación de una nueva ruta de lipoxigenación del carbono 14 del DHA (C22:6). Esto podría conducir a la producción de mediadores bioactivos a través de DHA, ya que los productos monohidroxicos de ácidos grasos poliinsaturados son biomarcadores de rutas que conducen a moléculas bioactivas potentes, como en el caso de 17-HDHA y 17-HpDHA, precursores de resolvinas y protectinas (6,20,21). Además, 5-HETE es un marcador muy apreciado de la conversión de ácido araquidónico a leucotrienos (2). Con este fin, se aislaron MΦ peritoneales residentes (ver Figura 2A, recuadro FACS), que contenían ~85-90 % de MΦ y 10-15 % de linfocitos, y se preparó 14S-HpDHA mediante síntesis biogénica y se incubó con estas células para determinar si era un precursor de nuevos productos bioactivos. Se aisló 14S-HpDHA a partir de 12-LOX incubada con DHA purificado por HPLC (n=7) y se determinó que la configuración era >98 % S por LC/MS/MS quiral. Tanto 14S-HpDHA (10 μM) como DHA (10 μM) se convirtieron por los MΦ residentes en nuevos productos identificados a través de la lipidómica de mediador basada en LC/MS/MS (Figura 2A) etiquetados como I y II. Cada uno tenía cromóforos UV que contenían trieno conjugado, comportamiento cromatográfico y espectros de masas consistentes con productos que contienen 7,14-dihidroxi con un esqueleto C22 originado a partir de DHA. Ambos dieron esencialmente el mismo espectro de masas, pero diferentes tiempos de retención, lo que indica que eran muy probablemente isómeros (Figuras 2B y 2C). Estos se aislaron y se sometieron a cromatografía de gases-espectrometría de masas para identificar y confirmar aún más las asignaciones de fragmentos y los sitios posicionales de oxigenación, porejemplo, posiciones de carbono de grupos alcohol. Los análisis de GC-MS confirmaron los iones asignados a partir de LC/MS/MS y fueron consistentes con productos que contienen 7,14-dihidroxi biosintetizados a partir del DHA (Figura 10). MΦ humanos aislados incubados con 14S-HpDHA también dieron el nuevo producto que contiene 7,14-dihidroxi y coincidió con el compuesto a partir de MΦ murinos (n=3).

Novedosos mediadores antiinflamatorios y proresolutivos. Paralelamente a estas determinaciones, los materiales obtenidos a partir de MΦ murinos se evaluaron para determinar su bioactividad potencial después de la extracción y la cromatografía en fase sólida C18. El material derivado de MΦ mostró notables propiedades antiinflamatorias (Figura 3A) al regular la entrada de los PMN en la peritonitis inducida por zimosano cuando se compara directamente con otros mediadores derivados de ácidos grasos ω-3 neuroprotectina/protectina D1 (20) y RvE1 (5, 6, 14). Por lo tanto, estos hallazgos sugieren que dentro de los aislamientos de MΦ, obtenidos de células incubadas con ácido 14S-hidroperoxidocosa-4Z, 7Z, 10Z, 12E, 16Z, 19Z-hexaenoico, se biosintetizaron potentes materiales bioactivos a partir de este precursor que regularon los PMN, lo que evitó su infiltración. Es probable que estas sustancias sean muy potentes porque solo cantidades en nanogramos administradas por ratón provocaron acciones antiinflamatorias.

Dada la capacidad del DHA de servir como sustrato para que LOX forme tanto productos de doble dioxigenación relacionados con la protectina D1, así como también el precursor que contiene carbono 17-hidroperóxido del epóxido (20), se determinó que 14S-HpDHA también podría ser un sustrato para la doble dioxigenación. Las acciones secuenciales de 12-LOX y 5-LOX con DHA generaron ácido 7S14S-dihidroxidocosa-4Z8E, 10Z12E, 16Z, 19Z-hexaenoico (n=5; Figura 2, perfil punteado y Figura 10). Probablemente este es un isómero del material aislado en MΦ (Figuras 2 y 3), porque este compuesto de referencia (curva punteada en la Figura 2A) no eluyó junto con los productos derivados de MΦ debajo de las etiquetas I y II. Este producto de doble dioxigenación a una dosis de 0,1 ng por ratón redujo la infiltración de PMN en la peritonitis inducida por zimosano, pero parecía ser menos potente que el material aislado a partir de MΦ (Figura 3B). Por lo tanto, los resultados en la Figura 3 demuestran claramente bioacciones potentes del nuevo producto que contiene 7,14-dihidroxi purificado por HPLC a partir de incubaciones de MΦ residentes con zimosano y ácido 14S-hidroperoxidocosa-4Z, 7Z, 10Z, 12E, 16Z, 19Z-hexaenoico.

Se llevaron a cabo experimentos adicionales para aislar el material debajo de los picos I y II (Figura 2A) y determinar si el compuesto I es un isómero de II. Someter los compuestos aislados a condiciones de isomerización (22) demostró que el compuesto II probablemente contenía una estructura de trieno que contenía un doble enlace *cis* sensible a la conversión en un isómero I de trieno conjugado que contenía todo *trans* (es decir, 8E, 10E, 12E) en condiciones de trabajo y procesamiento. En vista de la incorporación en ¹⁸O y captura de epóxido (*vide infra*), es probable que el pico del isómero I también contenga racematos R/S en el carbono 7. Se llevó a cabo una purificación adicional por RP-HPLC del producto que contiene 7,14-dihidroxi a partir de MΦ para evaluar sus acciones. Los resultados en la Figura 3C demuestran que a dosis tan bajas como 0,2 ng/ratón, el nuevo compuesto redujo potentemente la infiltración de PMN en los sitios de inflamación.

Fagocitosis potenciada por macrófagos. Una característica clave de un mediador promotor de la resolución, además de limitar la entrada de PMN, es la doble acción de estimular la absorción por MΦ de PMN apoptóticos y/o zimosano para estimular la resolución y el aclaramiento microbiano (4,13,23). A continuación, se determinó si el nuevo compuesto

derivado de MΦ mejoraba la fagocitosis y se comparó con RvE1, PD1 y un eicosanoide, PGE₂ (Figura 3D, recuadro). RvE1 y PD1 son potenciadores potentes de la fagocitosis de los MΦ a concentraciones tan bajas como 1 nM (13). Para comparación directa, el producto de doble dioxigenación (7S14S-diHDHA) fue activo, pero menos potente que el nuevo producto aislado de los MΦ. Por lo tanto, dada sus potentes acciones y estructura novedosa, el producto de MΦ se denominó maresina 1 (MaR1).

Ruta biosintética de la maresina. La Figura 5 ilustra un esquema hipotético para la ruta de la maresina. El DHA se convierte en ácido 14-hidroperoxidocosahexaenoico, probablemente a través de 12-LOX en humanos, como se muestra en las incubaciones de DHA y 12-LOX, seguido de ya sea una reducción a 14S-HDHA y/o mediante doble dioxigenación, por ejemplo, 12-LOX-5-LOX secuencial, para generar 7S14S-diHDHA. En ratones deficientes de 12/15-LOX, la generación de 14S-HDHA en peritonitis se redujo >95 %. El producto intermedio clave 14S-hidroperóxido se convierte enzimáticamente en un producto intermedio que contiene 13(14)-epóxido que después se hidroliza enzimáticamente a través de un catión carbonio a ácido 7,14S-dihidroxidocosahexaenoico bioactivo al crear un trieno conjugado dentro de tres de los seis dobles enlaces. Los resultados de la incorporación de isótopos de oxígeno-18 mediante el uso de H₂¹⁸O demostró que > 75 % del oxígeno en la posición del carbono 7 se derivaba de H₂O (ver Figura 6) y no a partir de oxígeno molecular, como habría sido el caso si este grupo alcohol en la posición 7 se generara por un mecanismo de doble lipoxigenación (cf. 20). Paralelamente, se llevó a cabo la captura de alcohol con exceso de metanol ácido con los MΦ aislados que dieron el producto ácido 7-metoxi-14-hidroxidocosa-4Z8,10,12,16Z19Z-hexaenoico capturador de metoxilo identificado mediante el uso de análisis dirigido por LC/MS/MS. Su espectro MS² mostró iones consistentes con el ataque asistido por ácido en la posición del carbono 7 y la adición de metoxilo, lo que dio el espectro MS² de m/z 373 a los 10,2 min (Figura 4, recuadro para asignaciones de iones, y Figura 5). También es posible que se haya producido una adición de metoxi en la posición del carbono 13 que podría dar esencialmente los mismos iones en MS². Es más probable que la adición de metoxi fuera en el carbono 7, porque es el extremo menos impedido estéricamente del catión carbonio conjugado.

Para proporcionar una confirmación adicional de la ruta de maresina y el esquema biosintético, se incubaron MΦ murinos aislados (15,5 × 10⁶ células/3 ml, 37 °C, 30 min) con zimosano y DHA-d₅ marcado con deuterio (10 μM) que contenía cinco átomos de deuterio en las posiciones de los carbonos 21, 21, 22, 22 y 22. Los MΦ convirtieron DHA-d₅ en 14S-HDHA-d₅, con los iones de diagnóstico en su espectro de masas en m/z 348, 330, 304, 286 y 205, así como también evidencia adicional del producto que contiene 7,14S-dihidroxilo. La estructura dihidroxilo portó d₅, del precursor, y se confirmó con iones en m/z 364, 346, 320 y 302, y las posiciones 7 y 14 de los grupos hidroxílicos soportadas por m/z 251, 223 y 250, 221 respectivamente (no se muestra). Juntos, estos resultados proporcionan soporte para la biosíntesis de un producto intermedio de epóxido 13(14) por los MΦ a partir de ácido 14S-hidroperoxidocosa-4Z,7Z,10Z,12E,16Z,19Z-hexaenoico (14S-HpDHA) que se convierte enzimáticamente en el potente bioactivo ácido 7,14-dihidroxidocosa-4Z,8,10,12,16Z,19Z-hexaenoico MaR1 en la Figura 5.

DHA (C22:6) es un ácido graso esencial y miembro de la familia n-3 de ácidos grasos, que se encuentran en altos niveles en aceites marinos. Es esencial para los sistemas de mamíferos ya que no se biosintetiza *de novo* y por lo tanto es un requerimiento nutricional (10, 11, 21). Se proporciona una nueva ruta en la presente descripción de manera que durante la resolución DHA se convierte en productos bioactivos nuevos y potentes. Esta nueva ruta se identificó mediante el uso de lipidómica dirigida de mediador de exudados a partir de peritonitis murina y se demostró tanto con MΦ murinos como humanos. La biofunción paralela y los análisis espectrales confirmaron las nuevas estructuras como productos que contienen 7,14-dihidroxilo biosintetizados a partir de DHA. Uno de los nuevos productos caracterizados, la maresina 1, demostró ser un mediador potente, al detener la infiltración de PMN y estimular la fagocitosis de MΦ. Un isómero de maresina 1, 7S14S-diHDHA, fue menos potente, lo que indica acciones estereoselectivas *in vitro* e *in vivo*. Estas acciones antiinflamatorias y prorrresolutivas fueron evidentes en el intervalo de nanogramos tanto *in vitro* como *in vivo*, lo que sugiere que esta nueva ruta mediadora podría desempeñar un papel clave en la regulación de la catabasis o el retorno de los tejidos del estado inflamatorio a la homeostasis (8, 13).

Los nuevos compuestos aislados a partir de MΦ mostraron acciones distintas y separadas sobre los PMN en comparación con las células mononucleares, como los recientemente identificados para mediadores multifuncionales. Específicamente, para acelerar la resolución, los miembros de este nuevo género de mediadores endógenos llevan a cabo acciones a múltiples niveles que limitan la acumulación adicional de PMN en los sitios de tejido y estimulan la eliminación al potenciar la fagocitosis no flogística de los MΦ (4, 23). Este tipo de selectividad coloca una separación espacial y temporal, así como también funcional entre estos nuevos mediadores de, por ejemplo, los leucotrienos, que estimulan las respuestas proinflamatorias.

En comparación con RvE1 derivada de EPA y PD1/NPD1 del DHA que porta grupos alcohol en el carbono 10 y 17 (6, 7, 20, 21), MaR1 demostró ser de potencia comparable (Figura 3). Por el contrario, PGE₂ no mejoró la fagocitosis, un hallazgo consistente con que PGE₂ y PGD₂ reducen específicamente la fagocitosis por MΦ de las células apoptóticas (24). Aunque las resolvinas de las series D y E, así como también PD1, comparten acciones antiinflamatorias y prorrresolutivas para el género, cada miembro actúa en receptores específicos (4, 14) y, por lo tanto, dadas las acciones estereoespecíficas de los mediadores de la nueva ruta, es probable que actúen en sus propios receptores separados de los de las Rv. Estos hallazgos con nuevos mediadores químicos sugieren que mejorar la capacidad de MΦ para eliminar las células apoptóticas y necróticas en los sitios de inflamación y mejorar la contención de partículas microbianas junto con la regulación negativa de la entrada de nuevos PMN en el sitio puede no solo acortar el intervalo de resolución (8, 13) sino

también puede proteger los tejidos del daño no deseado en las lesiones tisulares y del estrés oxidativo que puede acompañar a la inflamación y la infección.

Además, se determinó que el producto intermedio de epóxido puede experimentar hidrólisis no enzimática para dar productos que contienen 7*R*/S14*S*-dihidroxilo (que parecen coeluir en este sistema LC) y el diol vecinal correspondiente, a saber, ácido 13,14-dihidroxidocosahexaenoico (que se aisló e identificó: ver Figura 5, Figura 10 y Figura 7). La secuencia biosintética propuesta también se soporta por los resultados de incorporación de ^{18}O y seguimiento marcado con deuterio (d_5) de d_5 -DHA a productos de la vía de la maresina marcados con d_5 . Juntos, estos resultados proporcionan evidencia de una vía altamente eficiente en MΦ residentes aislados para la biosíntesis de nuevos mediadores químicos potentes a través de 14-lipoxigenación del DHA y etapas enzimáticas posteriores (Figura 5). Además, se identificó 4,14-di-HDHA (Figura 10), como un producto probable de las interacciones de 5-LOX y 12-LOX, así como también otros dos nuevos productos del DHA generados por MΦ, un docosanoide que contiene 13(14)-epoxi-alcohol y ácido 4,5,13,14*S*-trihidroxidocosahexaenoico.

Se identificó por primera vez 14*S*-HDHA a través de araquidonato 12-LOX en branquias de peces (25) y en plaquetas humanas (26), sistemas neuronales (27) y muchos otros organismos marinos de mamíferos e invertebrados (28). Por lo tanto, aunque 14*S*-HDHA se identificó en muchos sistemas, quedaba por determinar que puede servir como un marcador de conversión del DHA a nuevos mediadores bioactivos. Se debe señalar que, además de la producción de 14*S*-HDHA por las células con 12-LOX, la 15-LOX humana también puede contribuir a esta vía de 14-LOX porque los MΦ y otras células humanas poseen unas prominentes 12-LOX y 15-LOX (2, 10, 18), y 14*S*-HDHA estaba esencialmente ausente en ratones con deficiencia de LOX 12/15. Dada la importancia de 12-LOX de plaquetas en la biosíntesis transcelular de mediadores lipídicos (4), es probable que las interacciones célula-célula también puedan contribuir a la biosíntesis de maresinas y productos relacionados.

Aunque los suplementos de ácidos grasos n-3 marinos se usan ampliamente en animales y humanos porque se cree que poseen acciones terapéuticas, la evidencia convincente de los ensayos clínicos que respaldan sus acciones en el tratamiento de trastornos inflamatorios y la reducción del riesgo de cáncer no carece de críticas (29-31). Las posibles fuentes de variación en sus acciones en los estudios clínicos son a) las dosis muy altas usadas (dosis de miligramos a gramos), b) ausencia de biomarcadores apropiados de la utilización de ácidos grasos ω -3 y c) funciones mediadoras específicas provocadas en el intervalo de pico a nanogramos. Por lo tanto, las nuevas rutas y maresinas bioactivas aquí documentadas, junto con las resolvinas, las proteínas y el metaboloma funcional relacionado, podrían proporcionar un nuevo medio para marcar el impacto de los ácidos grasos esenciales ω -3 en la salud y la enfermedad, así como también ofrecer nuevos enfoques terapéuticos.

35 Materiales y Métodos

DHA, 12-LOX (porcina), 5-LOX (humana), 17-HDHA- d_5 y PGE₂- d_4 se adquirieron de Cayman Chemicals (Ann Arbor, MI). El Zimosano A era de Sigma (St. Louis, MO). Se obtuvieron los materiales de extracción en fase sólida, y solventes y reactivos de GC-MS y LC/MS/MS (32). Se prepararon RvE1 y PD1 sintéticos mediante síntesis orgánica total de acuerdo con los criterios de coincidencia publicados (32) del NIH Specialized Research Center P50-DE016191 (para C.N.S.; Nicos A. Petasis, USC).

El 14*S*-HpDHA se preparó a partir de DHA ($\sim 150 \mu\text{M}$) y se incubó con 12-LOX aislada (porcina) 5,4 U/ml (tampón fosfato 0,05 M, Tween 20 al 0,02 %, pH 7,4). El 14*S*-HpDHA se aisló por RP-HPLC (serie Agilent 1100) mediante el uso de una columna C18 (Beckman 250 mm x 10 mm x 5 μm) y una fase móvil que consiste en metanol/agua (80/20; v/v) a 4 ml/min durante 20 min y era > 98 % configuración (S). La reducción con NaBH_4 produjo el 14*S*-HDHA usado para estándar de espectrometría de masa. La síntesis biogénica del producto de doble dioxigenación (7*S*14*S*-diHDHA) se realizó con la enzima 5-LOX incubada con 14*S*-HDHA. El 7*S*14*S*-diHDHA se escaló para la comparación directa de propiedades biológicas y físicas con otros compuestos nuevos aislados a partir de MΦ.

50 Incubaciones de macrófagos.

Se recolectaron MΦ peritoneales residentes por lavado a partir de ratones no infectados (20-25 g, ratones FVB de 6-8 semanas de edad; Charles River Labs, Wilmington, MA) con acceso ilimitado a la dieta para roedores 5001 (Lab Diet, St. Louis, MO) que contiene EPA 1,5 % y DHA 1,9 % de ácidos grasos totales (19). Todos los estudios en animales se aprobaron y realizaron de acuerdo con las directrices proporcionadas por el Harvard Medical Standing Committee on Animals (Protocolo núm. 02570).

Después de la centrifugación (2000 rpm) y la adición de DPBS^{+/+}, los MΦ ($15,5 \times 10^6$ células/3 ml) se incubaron con zimosano A y DHA o 14*S*-HpDHA $10 \mu\text{M}$ (pH 7,45, 37 °C durante 30 min). Para evaluar la incorporación de ^{18}O , se añadió 0,45 ml de H_2^{18}O (Cambridge Isotopes, Andover, MA) a 50 μl de DPBS^{+/+} 10X, y se mezcló y ajustó a $\sim$ pH 7,3 con HCl 1 N. Los MΦ peritoneales aislados (5×10^6 células) se suspendieron en tampón que contiene H_2^{18}O . Después de una rápida congelación-descongelación en nitrógeno líquido, se añadió 14*S*-HpDHA purificado ($5 \mu\text{M}$) con A_{23187} ($2,5 \mu\text{M}$) durante 30 min, 37 °C. Para la captura de alcohol, se incubaron MΦ aislados ($5,0 \times 10^6$ células/100 μl) (37 °C, 5 min) con 14*S*-HpDHA ($100 \mu\text{M}$) y A_{23187} ($5 \mu\text{M}$), y las incubaciones se detuvieron con 10X vol. de metanol frío, el pH aparente se ajustó a $\sim$ pH

3 (20). Todas las demás incubaciones se detuvieron con 2 vol. de metanol frío y se mantuvieron a -80 °C antes de la extracción.

Lipidómica de mediador: Aislamiento de producto y extracciones.

5 Se añadió estándar interno deuterado (17-HDHA-d₅, PGE₂-d₄; ~3 ng) a cada incubación después de la precipitación de proteínas de >30 min. Se extrajeron muestras (32) y se tomaron fracciones de formiato de metilo para lipidómica de mediador basada en LC/MS/MS. Los espectros UV se registraron en metanol mediante el uso de un Agilent 4682 para cuantificar y evaluar la integridad estructural de mediadores conocidos mediante el uso de coeficientes de extinción apropiados (32).

10 El análisis basado en LC/MS/MS se realizó con un HPLC Agilent serie 1100 con un espectrómetro de masas cuadrupolo de captura de iones lineal ABI Sciex Instruments 3200 Qtrap equipado con una columna Agilent Eclipse Plus C18 (4,6 mm x 50 mm x 1,8 µm). El instrumento se ejecutó en modo de ionización negativa, y para el modo de ión de producto potenciado (EPI), la fase móvil consistió en metanol/agua/ácido acético (60/40/0,01; v/v/v) y se escalonó a 80/20/0,1 (v/v/v) durante 7,5 min y hasta 95/5/0,01 (v/v/v) en los siguientes 4,5 min a una tasa de flujo 400 µl/min. La tasa de flujo se disminuyó a 200 µl/min durante 3 minutos, después se devolvió a 400 µl/min y la fase móvil se escalonó durante los siguientes 6 minutos hasta 100/0/0,01 (v/v/v). Para la adquisición de datos de monitoreo de reacciones múltiples (MRM), la fase móvil fue metanol/agua/ácido acético (60/40/0,01; v/v/v) escalonado a 80/20/0,01 (v/v/v) después de 5 min, 95/5/0,01 (v/v/v) después de 8 min, y 100/0/0,01 después de 14 min para lavar la columna.

20 Los novedosos productos que contienen dihidroxilo del DHA se monitorearon en modo de ión de producto potenciado (EPI, 359,2). Los pares de iones de los métodos de MRM informados se usaron para el análisis y la cuantificación de 17-HDHA, 14S-HDHA, y estándares internos. Se usó el par iónico 359,2/250,2 para identificar productos que contienen 7,14-dihidroxilo. Se usaron para la identificación los criterios de concordancia del tiempo de retención y ≥ 6 iones de diagnóstico con respecto a los de las referencias sintéticas (32). La cuantificación se llevó a cabo mediante el uso de curvas de calibración construidas para cada compuesto y las recuperaciones se monitorearon mediante el uso de estándares internos deuterados adicionados.

25 Peritonitis murina y fagocitosis.

30 Los productos que contienen 7,14-dihidroxi se aislaron a partir de fracciones de formiato de metilo obtenidas de MΦ murinos por RP-HPLC (serie Agilent 1100) mediante el uso de una columna Beckman C18 (250 mm x 10 mm x 5 µm) y metanol/agua (65/35; v/v) escalonado hasta 85/15 (v/v) durante 30 min. Sus acciones se evaluaron en peritonitis murina inducida por zimosano A (19). La peritonitis se inició mediante la administración por vía intraperitoneal (*i.p.*) de 1 mg de zimosano A en 1 ml de solución salina estéril, y cada compuesto se administró *i.v.* 5 min antes del zimosano. A las 2 h, se sacrificaron los ratones y los exudados peritoneales se recolectaron (5 ml de DPBS⁻ sin calcio y magnesio), identificaron y enumeraron por microscopía óptica y FACS. Los MΦ residentes se identificaron por FACS (8). Para evaluar las acciones prorresolutivas, se incubaron MΦ peritoneales (placa de 24 pocillos, 10⁵ células/pocillo) de ratones no infectados con cada compuesto (15 min, pH 7,45) seguido de la adición de zimosano A marcado con FITC (30 min, 37 °C). Se usó azul tripán para extinguir las partículas extracelulares de zimosano (1 min, 37 °C) seguido de DPBS^{+/+} (pH 7,45), y la fagocitosis se cuantificó mediante el uso de un Perkin-Elmer Victor³.

45 *Incubaciones de macrófagos humanos.* Se aislaron monocitos de sangre periférica humana de donantes sanos por selección positiva mediante el uso de micropérlas CD14 y una columna MACS (Miltenyi Biotec). Después del aislamiento, las células se sembraron en placa con FBS RPMI al 10 % en presencia de GM-CSF (10 ng/ml) durante 7 días para permitir la diferenciación a macrófagos maduros. Los macrófagos se incubaron con 14-HpDHA (5 µg) o DHA (5 µg) en presencia de zimosano (100 µg) durante 30 minutos a 37 °C en DPBS^{+/+}. Las incubaciones se terminaron mediante la adición de 2 vol. de metanol frío y las muestras se tomaron para extracción en fase sólida.

50 *Análisis por GC-MS.* El análisis GC-MS se realizó con un HP 6890 de Agilent equipado con detector selectivo de masas HP5973. Se prepararon derivados de trimetilsililo individuales después de que los compuestos aislados se trataran con diazometano. El voltaje de ionización fue de 70 eV y la temperatura de la fuente de iones fue de 230 °C. Se empleó una columna capilar HP-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm, Agilent Technologies, Wilmington, DE) con un programa de temperatura; la temperatura inicial fue de 150 °C durante 2 min, se escalonó hasta 230 °C (8 min) y 280 °C (10 min), y se mantuvo a 280 °C durante 10 min con una tasa de flujo de helio de 1,0 ml/min.

60 *Análisis por HPLC-MS/MS quiral.* Se conectó un Chiralpak AD-RH (150 x 2 x 5 µm, Chiral Technologies, Inc., West Chester, PA) a un Qtrap 3200 (Applied Biosystems), bombeado por un sistema de HPLC Agilent 1100. La fase móvil de acetonitrilo: agua:ácido acético (70:30:0,01 v/v/v) se eluyó a una tasa de flujo de 200 µl/min durante 7 minutos, seguido de un gradiente hasta 100:0:0,01 (v/v/v), que se aplicó durante los siguientes 5 minutos.

Análisis estadístico.

65 Todos los resultados se expresan como la media ± SEM. La significación estadística se determinó mediante el uso de una prueba T de Student de dos colas.

Preparaciones sintéticas de análogos

Sin pretender ser limitantes, las Figuras 8 y 9 proporcionan métodos sintéticos para preparar diversos análogos descritos en la presente descripción. Los productos intermedios y los productos pueden purificarse o aislarse mediante métodos conocidos en la técnica, tales como recristalización, destilación, cromatografía en columna, etcétera.

Con referencia a la Figura 8, un análogo di o trihidroxilado puede someterse a condiciones oxidativas y esterificarse para proporcionar funcionalidad cetona dentro de la cadena alquílica. La funcionalización con un agente alquilante adecuado, tal como un reactivo de Grignard, proporciona uno o varios productos alquilados, en dependencia del número de cetonas presentes y la cantidad relativa de agente alquilante proporcionado. El éster puede desesterificarse para proporcionar un ácido carboxílico.

La Figura 9 proporciona un esquema sintético para preparar análogos de maresina terminados en trifluorometilo. El acoplamiento del alquino protegido con trifluorometilhidroxilo con un trieno yodado proporciona un pentadieno terminado en trifluorometilo/alquino después de la desprotección de los grupos hidroxilo. El producto intermedio puede oxidarse en esta etapa, como se describió anteriormente para proporcionar productos intermedios de mono o dicetona que pueden alquilarse para proporcionar funcionalidades hidroxílicas terciarias. Alternativamente, el pentadieno terminado con trifluorometilo/alquino puede desprotegerse y someterse a condiciones reductoras para proporcionar 22-trifluoro-maresina 1 que puede oxidarse y tratarse posteriormente en condiciones de alquilación como se describió anteriormente para proporcionar los compuestos VIa a VIc, por ejemplo.

Referencias

1. Nathan, C. 2002. Points of control in inflammation. *Nature* 420:846-852.
2. Samuelsson, B. 1983. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science* 220:568-575.
3. Gilroy, D.W., T. Lawrence, M. Perretti, y A.G. Rossi. 2004. Inflammatory resolution: new opportunities for drug discovery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 3:401-416.
4. Serhan, C.N., N. Chiang, y T.E. Van Dyke. 2008. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat. Rev. Immunol.* 8:249-261.
5. Serhan, C.N., C.B. Clish, J. Brannon, S.P. Colgan, N. Chiang, y K. Gronert. 2000. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J. Exp. Med.* 192:1197-1204.
6. Serhan, C.N., S. Hong, K. Gronert, S.P. Colgan, P.R. Devchand, G. Mirick, y R.-L. Moussignac. 2002. Resolvins: a family of bioactive products of omega-3 fatty acid transformation circuits initiated by aspirin treatment that counter pro-inflammation signals. *J. Exp. Med.* 196:1025-1037.
7. Hong, S., K. Gronert, P. Devchand, R.-L. Moussignac, y C.N. Serhan. 2003. Novel docosatrienes and 17S-resolvins generated from docosahexaenoic acid in murine brain, human blood and glial cells: autacoids in anti-inflammation. *J. Biol. Chem.* 278:14677-14687.
8. Bannenberg, G.L., N. Chiang, A. Ariel, M. Arita, E. Tjonahen, K.H. Gotlinger, S. Hong, y C.N. Serhan. 2005. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J. Immunol.* 174:4345-4355.
9. Cotran, R.S., V. Kumar, y T. Collins, editors. 1999. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. W.B. Saunders Co., Philadelphia. 1425 pp.
10. Calder, P.C. 2007. Immunomodulation by omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 77:327-335.
11. Simopoulos, A.P. 2002. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *J. Am. Coll. Nutr.* 21:495-505.
12. Orr, S.K., y R.P. Bazinet. 2008. The emerging role of docosahexaenoic acid in neuroinflammation. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 9:735-743.
13. Schwab, J.M., N. Chiang, M. Arita, y C.N. Serhan. 2007. Resolvin E1 and protectin D1 activate inflammation-resolution programmes. *Nature* 447:869-874.
14. Arita, M., F. Bianchini, J. Aliberti, A. Sher, N. Chiang, S. Hong, R. Yang, N.A. Petasis, y C.N. Serhan. 2005. Stereochemical assignment, anti-inflammatory properties, and receptor for the omega-3 lipid mediator resolvin E1. *J. Exp. Med.* 201:713-722.
15. Cash, J.L., R. Hart, A. Russ, J.P.C. Dixon, W.H. Colledge, J. Doran, A.G. Hendrick, M.B.L. Carlton, y D.R. Greaves. 2008. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. *J. Exp. Med.* 205:767-775.
16. Hudert, C.A., K.H. Weylandt, J. Wang, Y. Lu, S. Hong, A. Dignass, C.N. Serhan, y J.X. Kang. 2006. Transgenic mice rich in endogenous n-3 fatty acids are protected from colitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 103:11276-11281.
17. Gronert, K., N. Maheshwari, N. Khan, I.R. Hassan, M. Dunn, y M.L. Schwartzman. 2005. A role for the mouse 12/15-lipoxygenase pathway in promoting epithelial wound healing and host defense. *J. Biol. Chem.* 280:15267-15278.
18. Merched, A., K. Ko, K.H. Gotlinger, C.N. Serhan, y L. Chan. 2008. Atherosclerosis: Evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J.* 22:3595-3606.
19. Winyard, P.G., y D.A. Willoughby, editores. 2003. *Inflammation Protocols*. Humana, Totowa, NJ. pág. 378.
20. Serhan, C.N., K. Gotlinger, S. Hong, Y. Lu, J. Siegelman, T. Baer, R. Yang, S.P. Colgan, y N.A. Petasis. 2006. Anti-inflammatory actions of neuroprotectin D1/protectin D1 and its natural stereoisomers: assignments of dihydroxy-containing docosatrienes. *J. Immunol.* 176:1848-1859.

21. Mukherjee, P.K., V.L. Marcheselli, C.N. Serhan, y N.G. Bazan. 2004, Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 101:8491-8496.

22. Fox, M.A., y J.K. Whitesell. 1997. *Organic Chemistry*. Jones y Bartlett, Boston. pág.1248.

23. Godson, C., S. Mitchell, K. Harvey, N.A. Petasis, N. Hogg, y H.R. Brady. 2000. Cutting edge: Lipoxins rapidly stimulate nonphlogistic phagocytosis of apoptotic neutrophils by monocyte-derived macrophages, *J. Immunol.* 164:1663-1667.

24. Rossi, A.G., J.C. McCutcheon, N. Roy, E.R. Chilvers, C. Haslett, y I. Dransfield. 1998, Regulation of macrophage phagocytosis of apoptotic cells by cAMP. *J. Immunol.* 160:3562-3568.

25. German, J.B., G.G. Bruckner, y J.E. Kinsella. 1986. Lipoxygenase in trout gill tissue acting on arachidonic, eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *Biochim. Biophys. Acta* 875:12-20.

26. Lagarde, M., M. Croset, M. Guichardant, y M. Dechavanne. 1985. Role of lipoxygenase products in platelet function: relation to fatty acid modified phospholipids. *Adv. Exp. Med. Biol.* 192:327-335.

27. Kim, H.Y., J.W. Karanian, T. Shingu, y N. Salem, Jr. 1990. Stereochemical analysis of hydroxylated docosahexaenoates produced by human platelets and rat brain homogenate. *Prostaglandins* 40:473.

28. Rowley, A.F., H. Kühn, y T. Schewe, editores. 1998. *Eicosanoids and Related Compounds in Plants and Animals*. Portland Press, London.

29. MacLean, C.H., S.J. Newberry, W.A. Mojica, P. Khanna, A.M. Issa, M.J. Suttrop, Y.W. Lim, S.B. Traina, L. Hilton, R. Garland, y S.C. Morton. 2006. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA.* 295:403-415.

30. Dwyer, J.H., H. Allayee, K.M. Dwyer, J. Fan, H. Wu, R. Mar, A.J. Lusi, y M. Mehrabian. 2004. Arachidonate 5-lipoxygenase promoter genotype, dietary arachidonic acid, and atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 350:29-37.

31. Colomer, R., J.M. Moreno-Nogueira, P.P. Garcia-Luna, P. Garcia-Peris, A. Garcia-de-Lorenzo, A. Zarazaga, L. Quecedo, J. del Llano, L. Usán, y C. Casimiro. 2007. N-3 fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature. *Br. J. Nutr.* 97:823-831.

32. Serhan, C.N., Y. Lu, S. Hong, y R. Yang. 2007. Mediator lipidomics: search algorithms for eicosanoids, resolvins and protectins. *Meth. Enzymol.* 432:275-317.

33. Documento WO 2006/055965 A2.

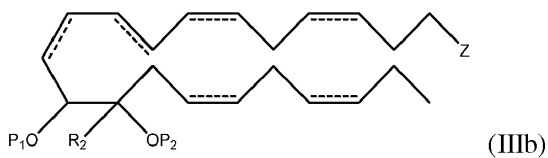
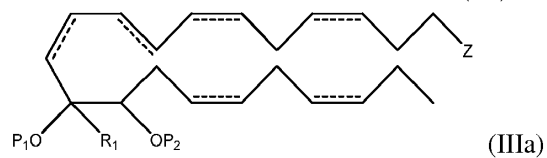
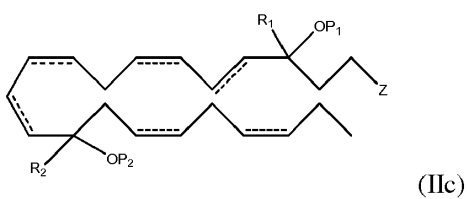
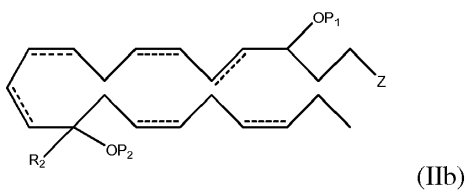
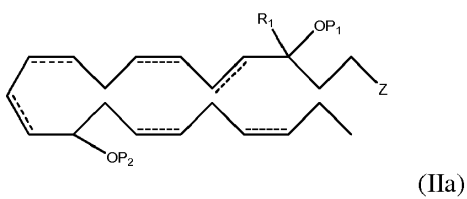
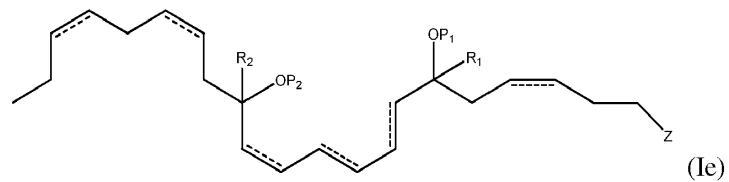
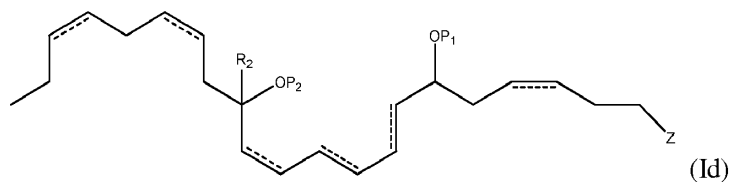
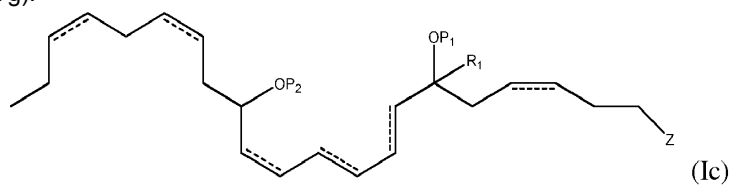
34. Documento WO 2008/070129 A2.

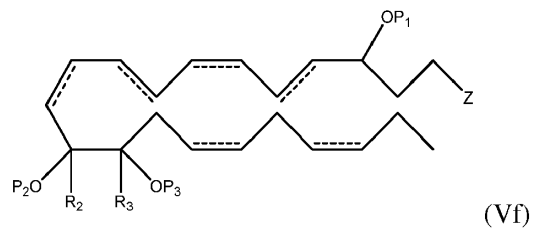
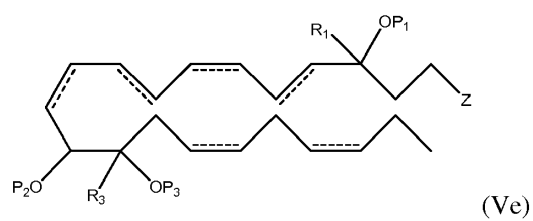
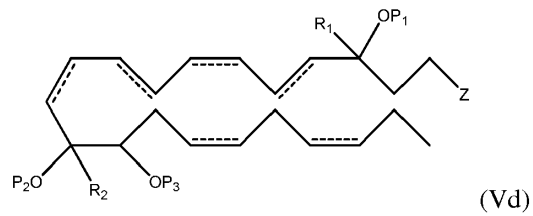
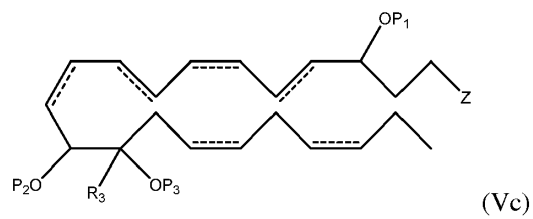
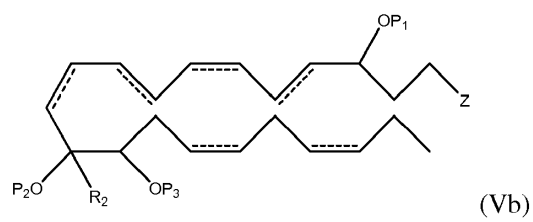
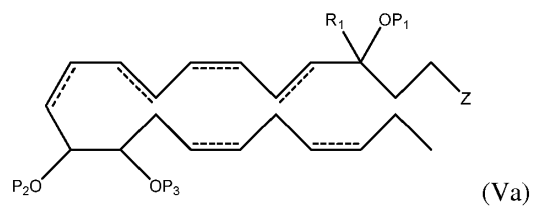
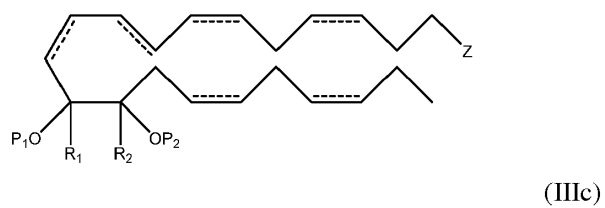
Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a modalidades preferidas, los expertos en la técnica reconocerán que pueden hacerse cambios en forma y detalle sin apartarse del alcance de la invención tal como se define mediante las siguientes reivindicaciones.

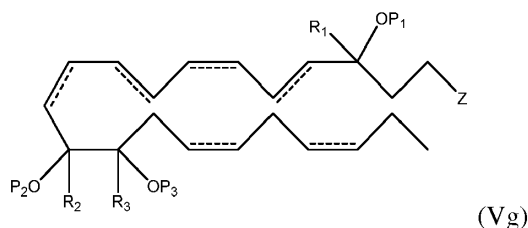
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende una de las fórmulas (Ic), (Id), (Ie), (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (IIIc), (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf) o (Vg):

5







en donde cada uno de P_1 , P_2 y P_3 es individualmente un grupo protector o un átomo de hidrógeno;
en donde

es un doble enlace;

en donde Z es $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{S})\text{H}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^c\text{R}^c$ o $-\text{CN}$;

cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

cada R^c es, independientemente, un grupo protector o R^a o, alternativamente, cada R^c se toma junto con el átomo de nitrógeno al que se une para formar un cicloheteroalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que puede sustituirse opcionalmente con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^a o R^b adecuados;

cada R^b se selecciona independientemente de $=\text{O}$, $-\text{OR}^d$, haloalquilo (C1-C3), $-\text{OCF}_3$, $=\text{S}$, $-\text{SR}^d$, $=\text{NR}^d$, $=\text{NOR}^d$, $-\text{NR}^c\text{R}^c$, halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^d$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^d$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{NOH})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{NOH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^d$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{NH})\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{OC}(\text{NR}^a)\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{[NHC}(\text{O})]_n\text{R}^d$, $-\text{[NR}^a\text{C}(\text{O})]_n\text{R}^d$, $-\text{[NHC}(\text{O})]_n\text{OR}^d$, $-\text{[NR}^a\text{C}(\text{O})]_n\text{OR}^d$, $-\text{[NHC}(\text{O})]_n\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{[NR}^a\text{C}(\text{O})]_n\text{NR}^c\text{R}^c$, $-\text{[NHC}(\text{NH})]_n\text{NR}^c\text{R}^c$ o $-\text{[NR}^a\text{C}(\text{NR}^a)]_n\text{NR}^c\text{R}^c$;

R_1 , R_2 y R_3 , si está(n) presente(s), se selecciona(n) cada uno independientemente de alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

cada n es, independientemente, un número entero de 0 a 3; y

cada R^d es, independientemente, un grupo protector o R^a ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde:

(i) Z es COOH ; y/o

(ii) R_1 , R_2 y R_3 , si está(n) presente(s), es(son) cada uno un grupo metilo.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto comprende una de las fórmulas (Ic), (Id) o (Ie), y:

(i) los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z; y/o

(ii) los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de configuración Z; y/o

(iii) el 7-hidroxilo tiene una configuración S.

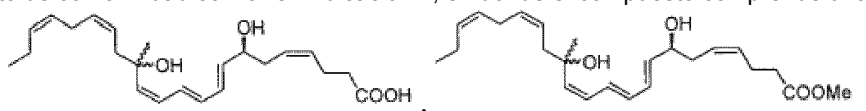
4. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto comprende una de las fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf) o (Vg), y los dobles enlaces en las posiciones 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z.

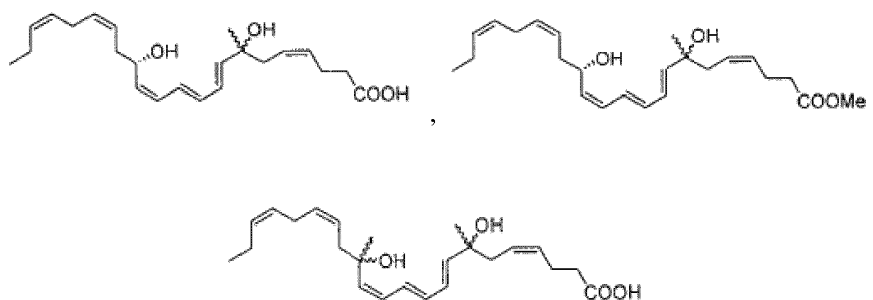
5. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto comprende una de las fórmulas (IIIa), (IIIb), (IIIc), (Va), (Vb), (Vc), (Vd), (Ve), (Vf) o (Vg), y los dobles enlaces en las posiciones 4, 7, 16 y 19 son cada uno de configuración Z.

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el 14-hidroxilo tiene una configuración S.

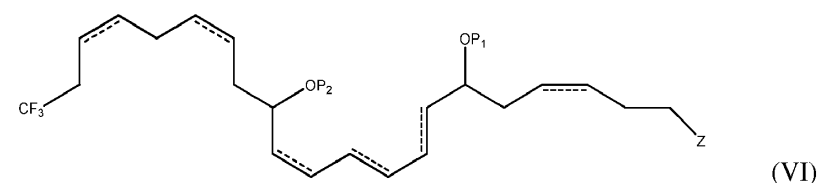
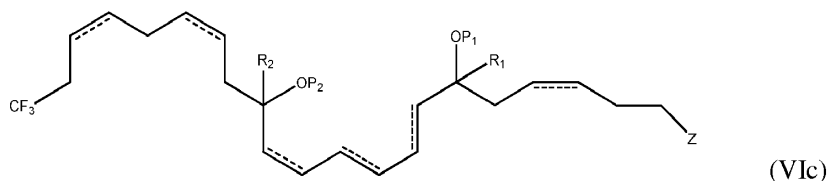
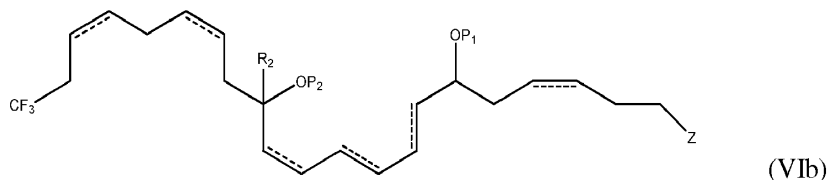
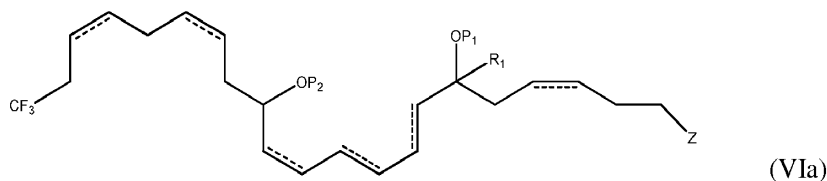
7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde P_1 , P_2 y P_3 , si están presentes, son todos átomos de hidrógeno.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto comprende una de las fórmulas:





9. Un compuesto que comprende una de las fórmulas (VIa), (VIb) o (VIc), o un compuesto purificado que comprende la fórmula (VI):



en donde cada uno de P_1 y P_2 es individualmente un grupo protector o un átomo de hidrógeno;
en donde

es un doble enlace;

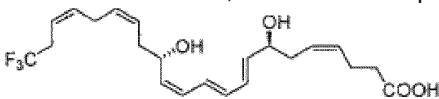
en donde Z es $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(O)H$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(S)H$, $-C(S)OR^d$, $-C(S)NR^cR^c$ o $-CN$;
cada R^a se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

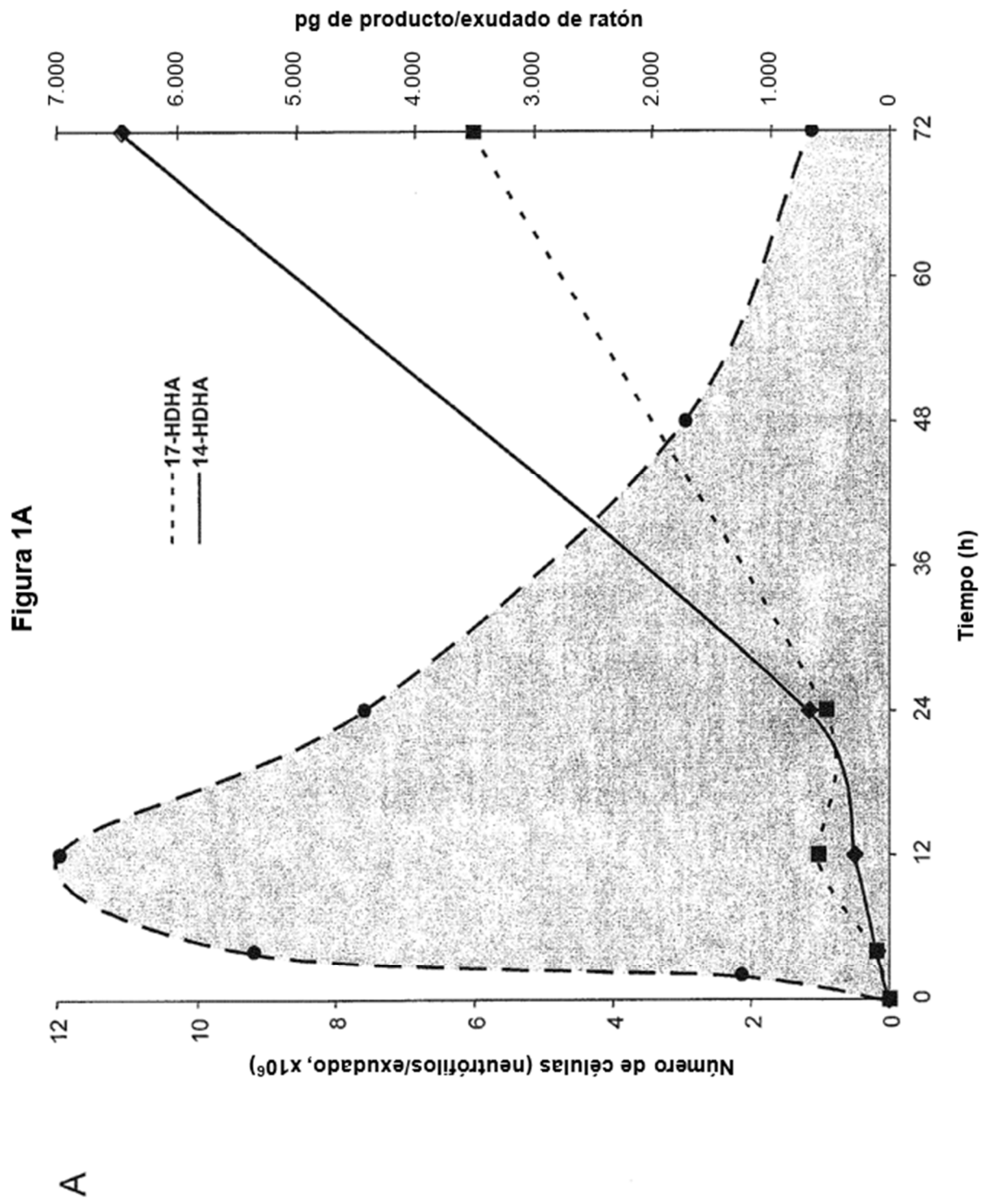
cada R^c es, independientemente, un grupo protector o R^a o, alternativamente, cada R^c se toma junto con el átomo de nitrógeno al que se une para formar un cicloheteroalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales y que puede sustituirse opcionalmente con uno o más de los mismos o diferentes grupos R^a o R^b adecuados;

cada R^b se selecciona independientemente de $=O$, $-OR^d$, haloalquilo (C1-C3), $-OCF_3$, $=S$, $-SR^d$, $=NR^d$, $=NOR^d$, $-NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^d$, $-S(O)_2R^d$, $-S(O)_2OR^d$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^d$, $-OS(O)_2R^d$, $-OS(O)_2OR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^d$, $-C(O)OR^d$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^d$, $-OC(O)OR^d$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^d$, $-[NR^aC(O)]_nR^d$, $-[NHC(O)]_nOR^d$, $-[NR^aC(O)]_nOR^d$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ o $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$;

R_1 y R_2 , si está(n) presente(s), se selecciona(n) cada uno independientemente de alquilo (C1-C6), cicloalquilo (C3-C8), ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C4-C11), arilo (C5-C10), fenilo, arilalquilo (C6-C16), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, cicloheteroalquilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, cicloheteroalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o heteroarilalquilo de 6-16 miembros;

cada n es, independientemente, un número entero de 0 a 3; y
cada R^d es, independientemente, un grupo protector o R^a;
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

- 5 10. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 9, en donde:
(i) Z es COOH; y/o
(ii) R₁ y R₂, si está(n) presente(s), es(son) cada uno un grupo metilo.
- 10 11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en donde:
(i) los dobles enlaces en las posiciones 4, 10, 16 y 19 son cada uno de configuración Z; y/o
(ii) los dobles enlaces en las posiciones 4, 16 y 19 son cada uno de configuración Z; y/o
(iii) el 7-hidroxilo tiene una configuración S; y/o
(iv) el 14-hidroxilo tiene una configuración S.
- 15 12. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde P₁ y P₂ son ambos átomos de hidrógeno.
13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, en donde el compuesto comprende la fórmula:
- 20
- 
14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 7, 8, 12 o 13, para su uso en:
(i) medicina; o
25 (ii) el tratamiento o prevención de inflamación, cáncer, neurodegeneración, pérdida de memoria, arrugas, psoriasis, caspa o dermatitis; o
(iii) el tratamiento de desarrollo neural, desarrollo fetal, homeostasis, remodelación de tejidos o reparación de heridas.
- 30 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7, 8, 12, 13 o 14, y que comprende, además, un portador farmacéuticamente aceptable.
16. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7, 8, 12 o 13, para la fabricación de un medicamento para:
35 (i) el tratamiento o prevención de inflamación, cáncer, neurodegeneración, pérdida de memoria, arrugas, psoriasis, caspa o dermatitis; o
(ii) el tratamiento de desarrollo neuronal, desarrollo fetal, homeostasis, remodelación de tejidos o reparación de heridas.



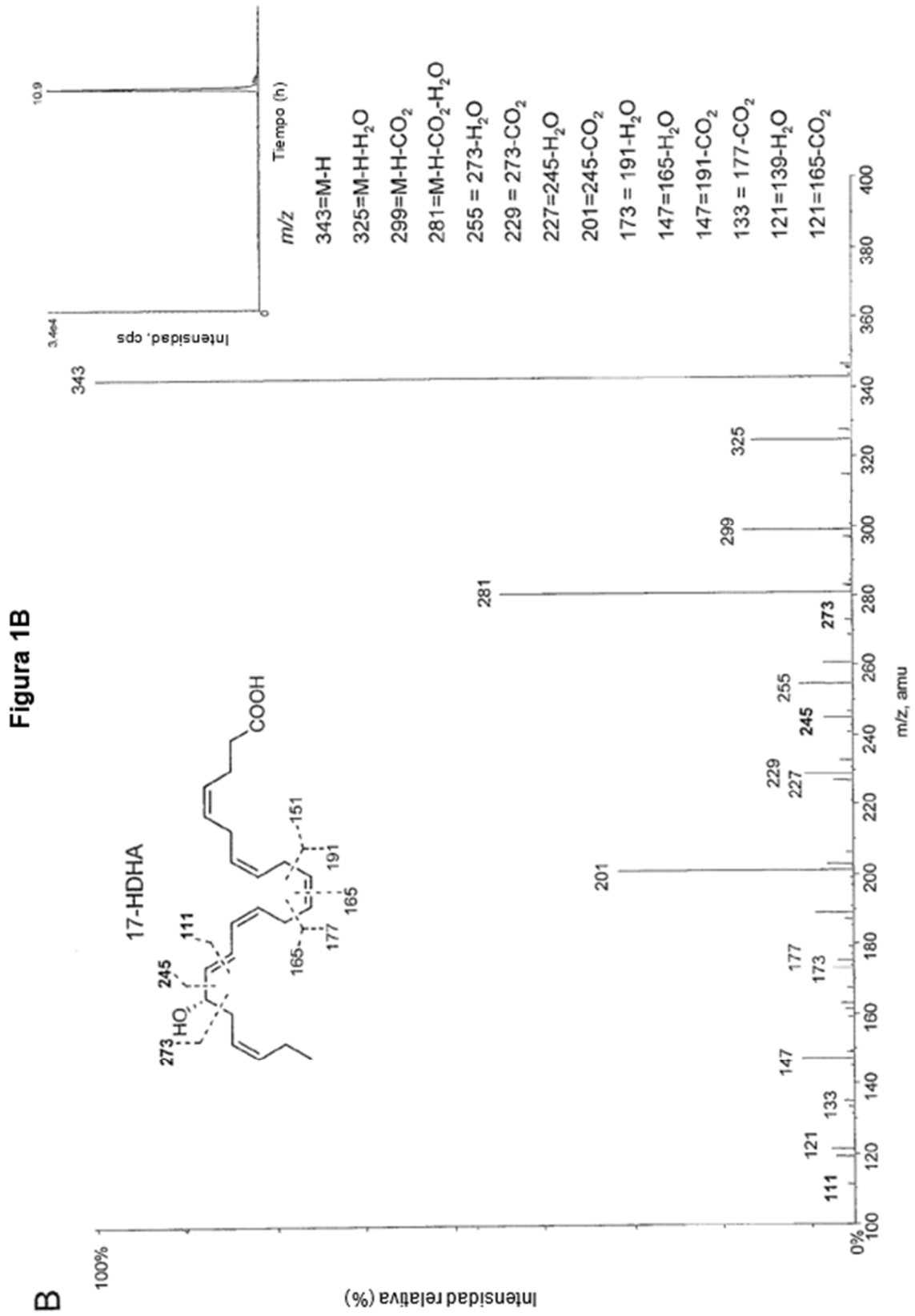


Figura 1B

Figura 1C

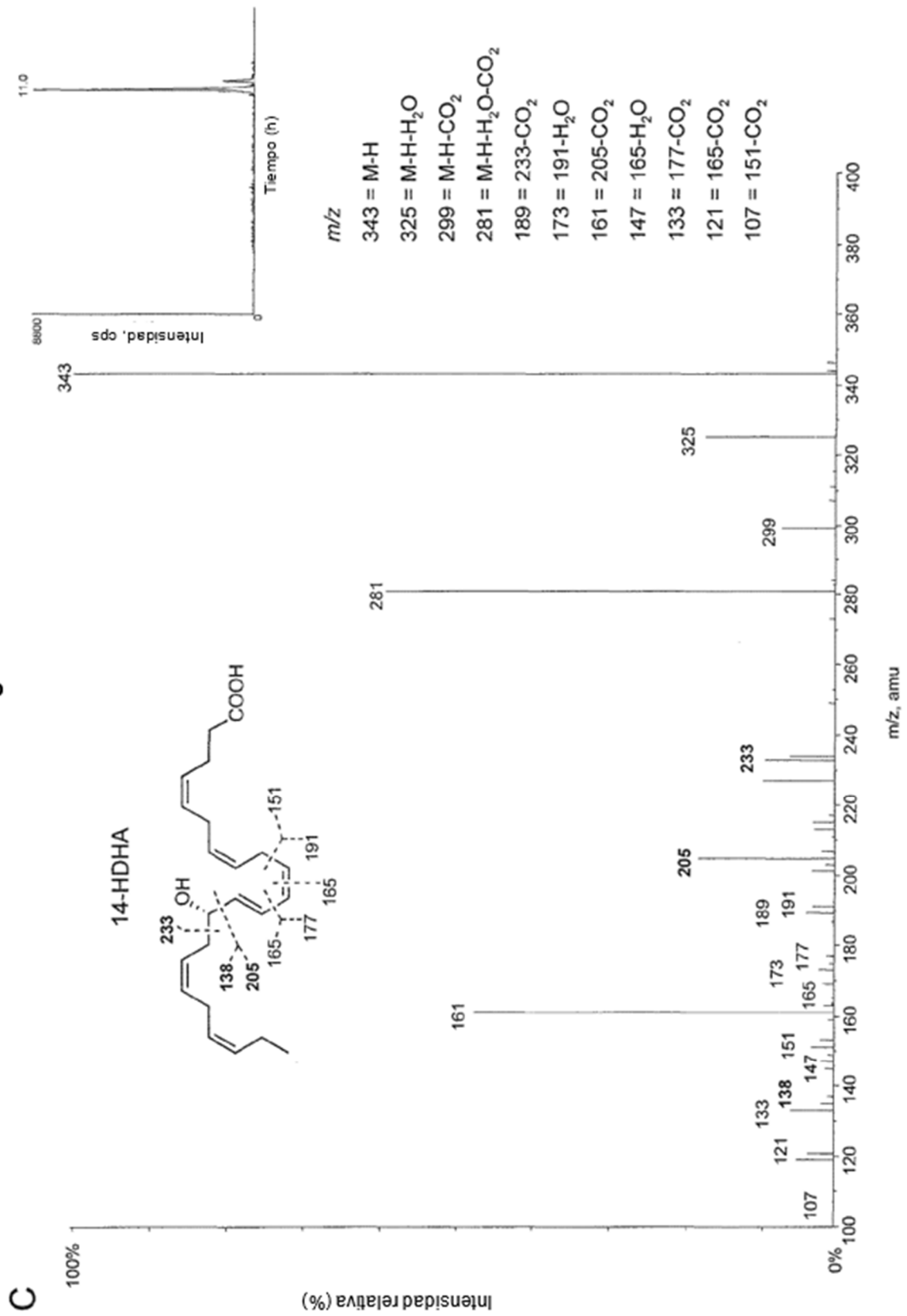
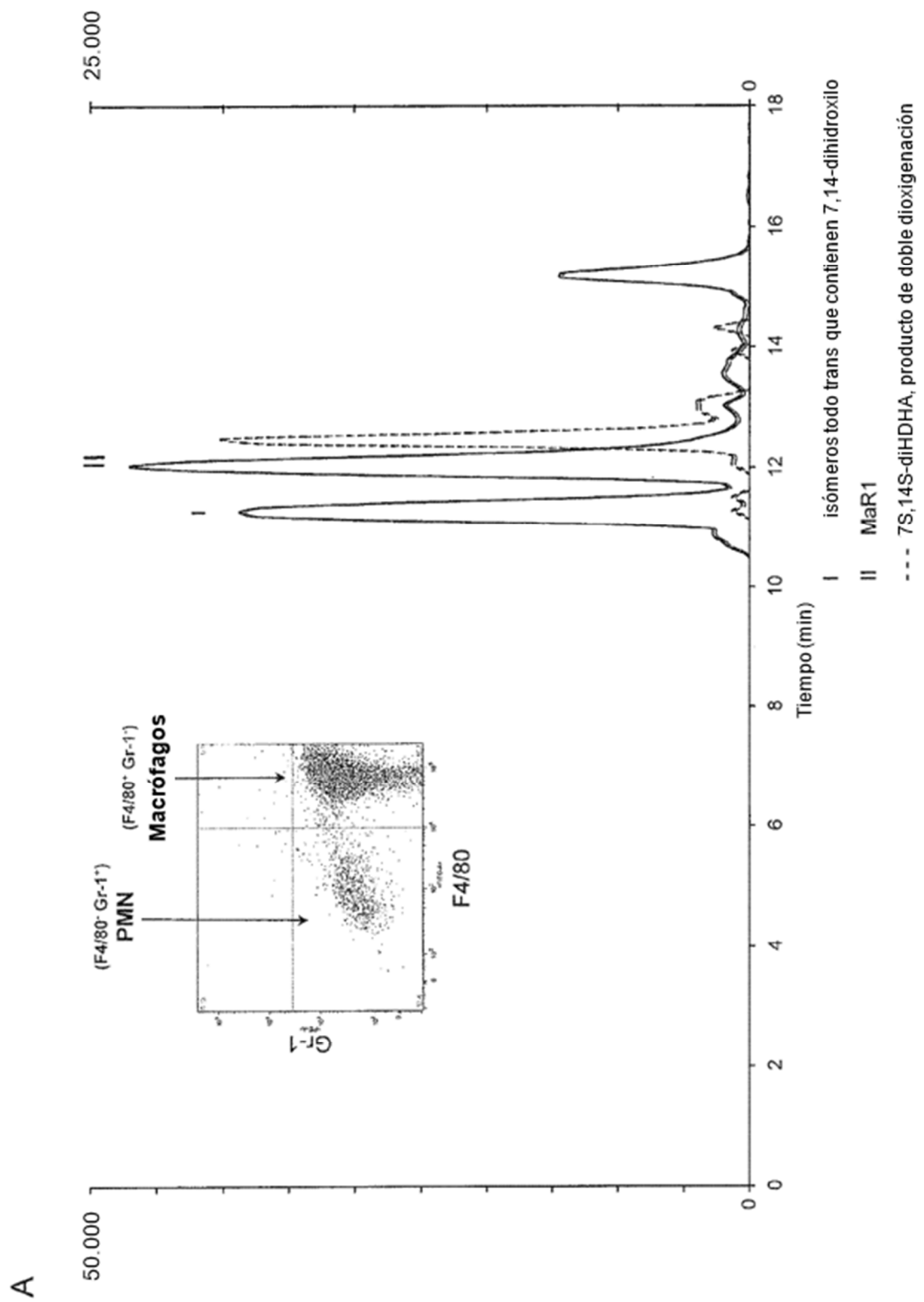
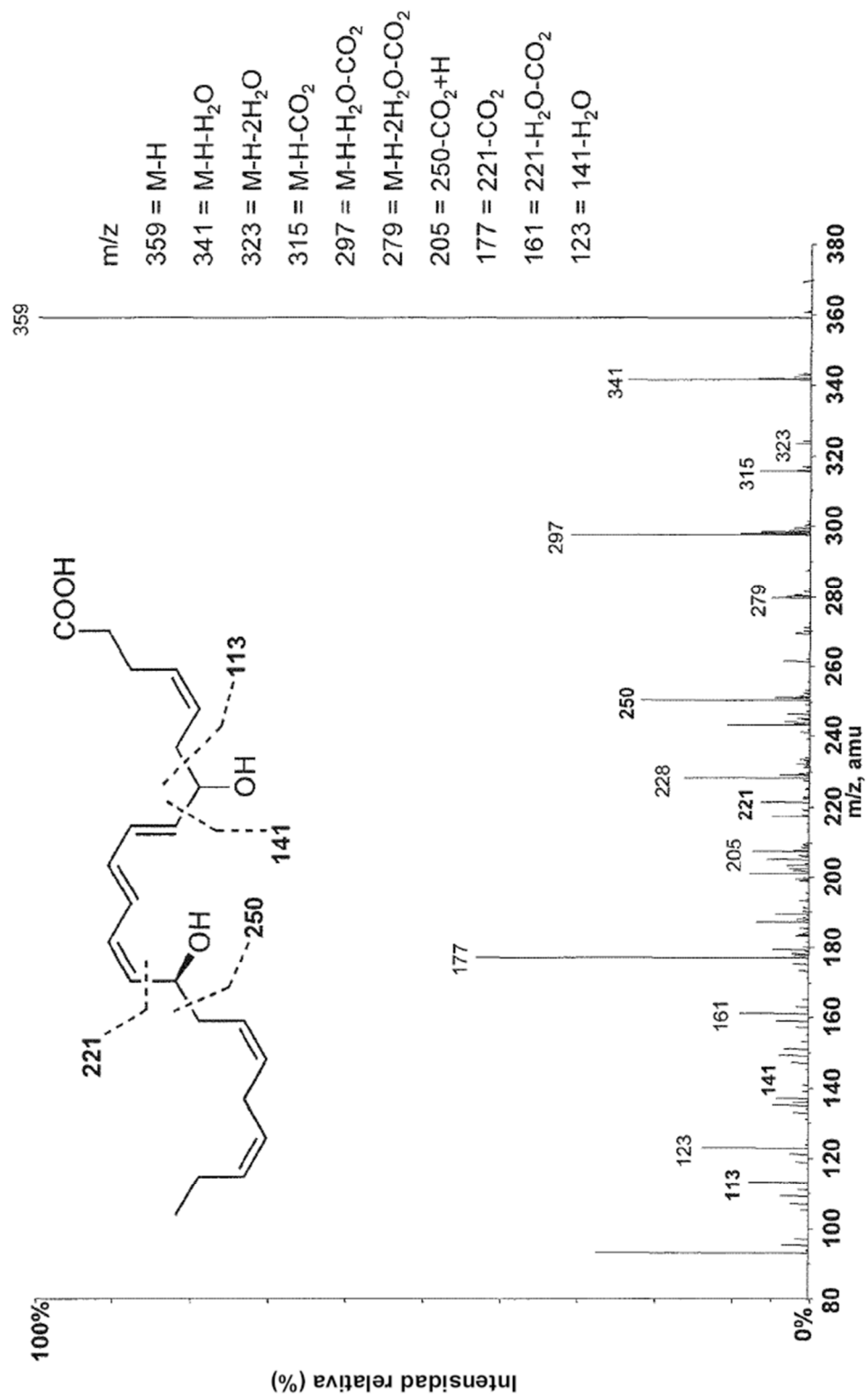


Figura 2A



B

Figura 2B



C

Figura 2C

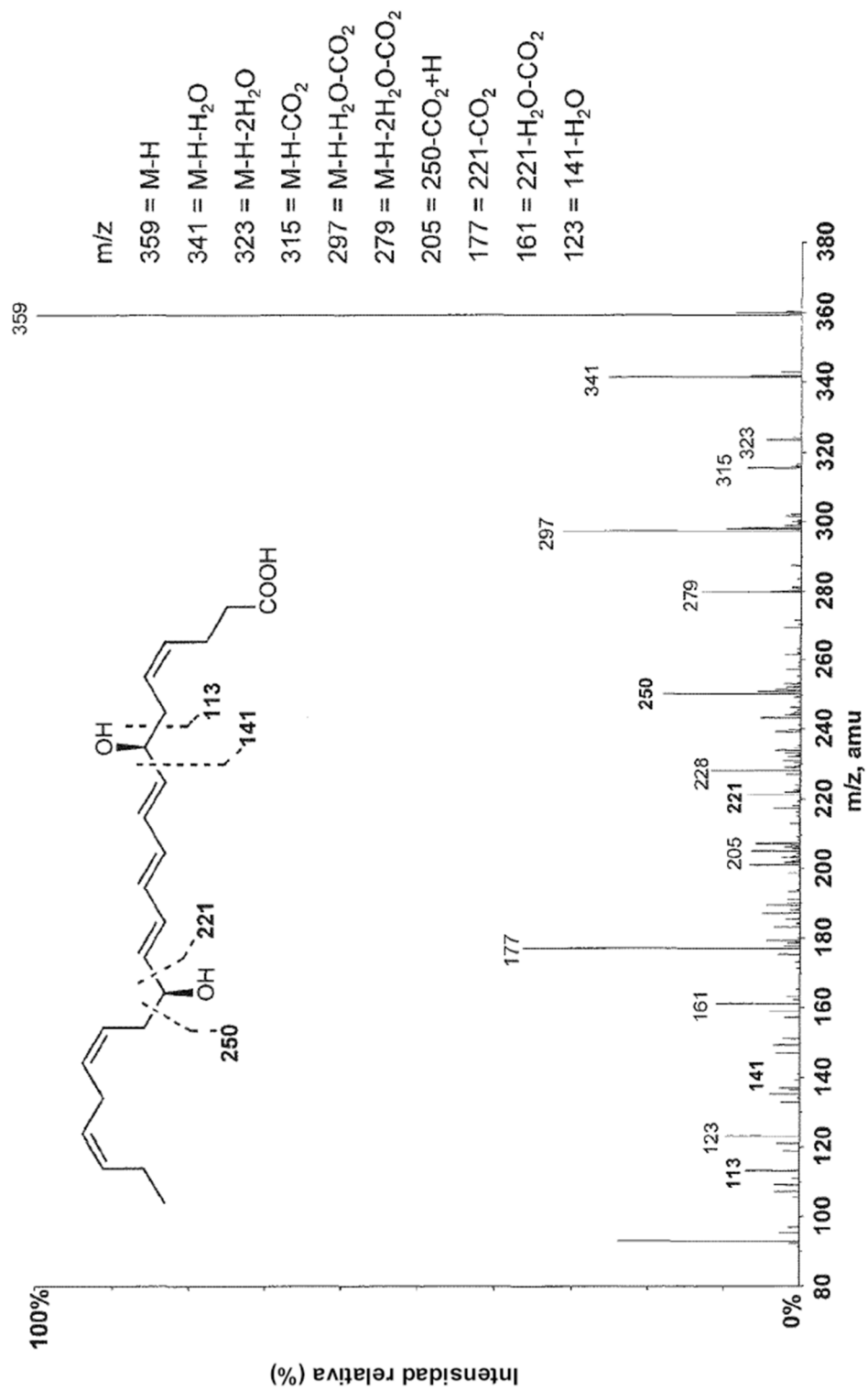


Figura 3A

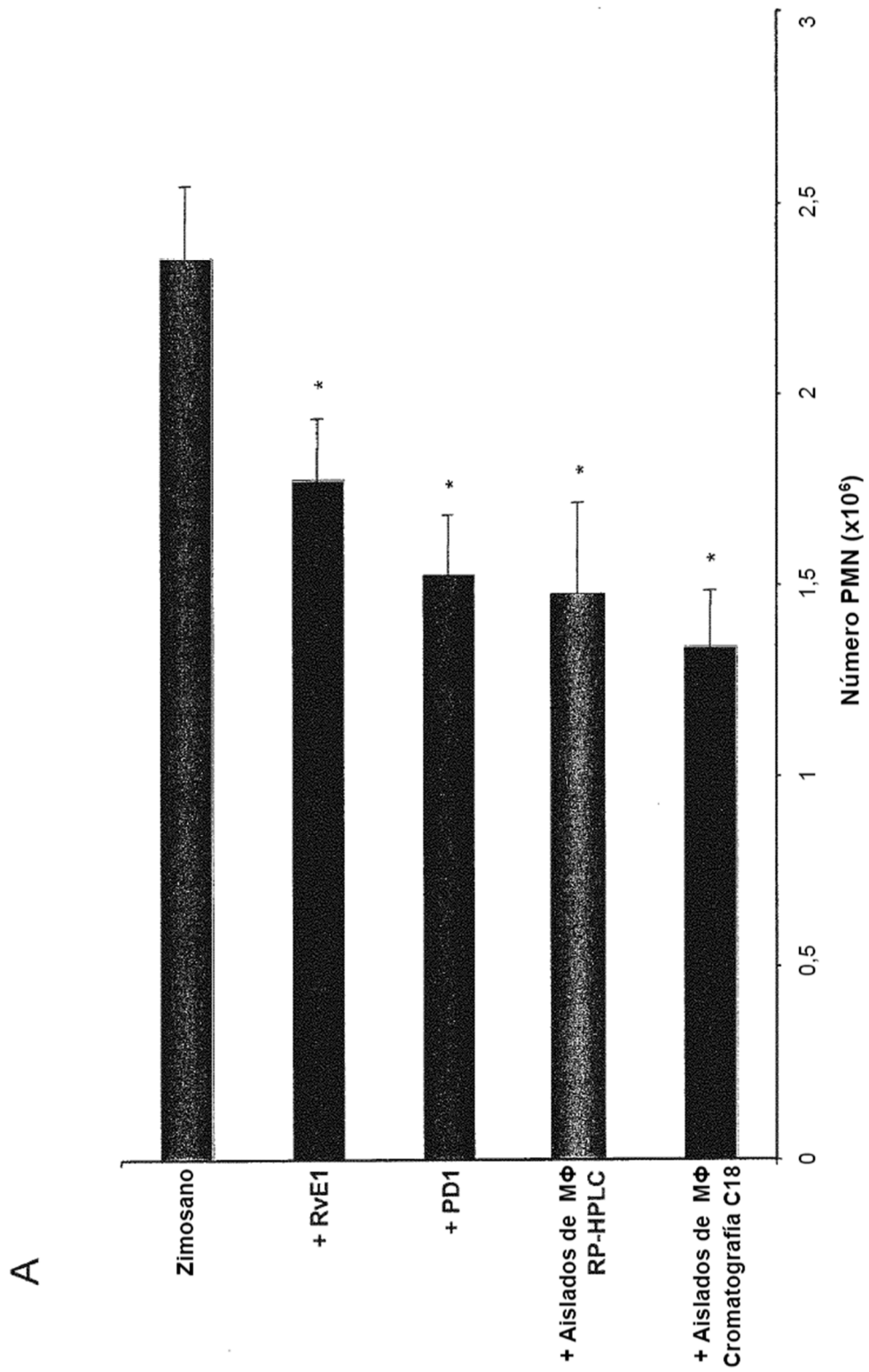


Figura 3B y 3C

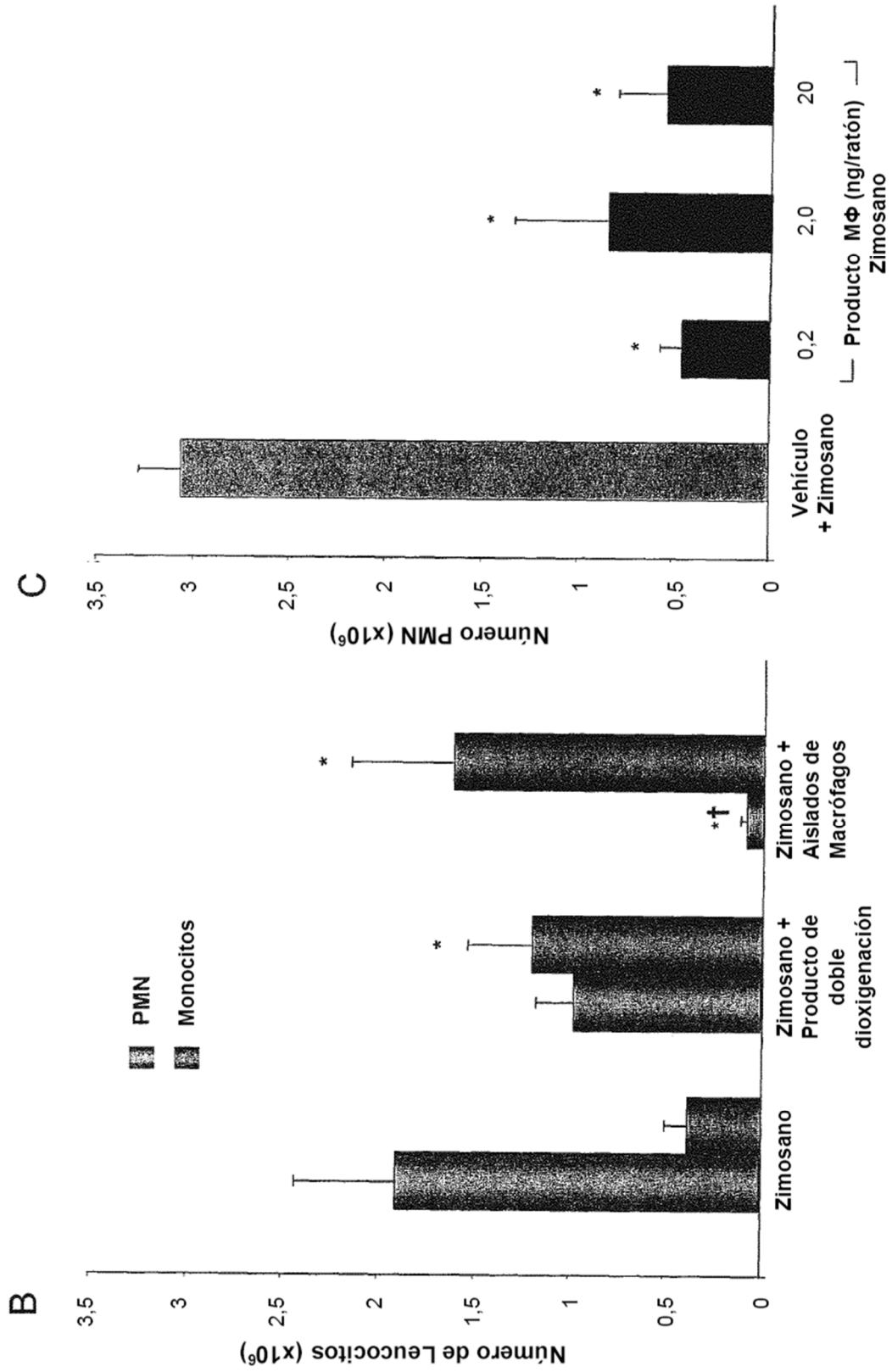


Figura 3D

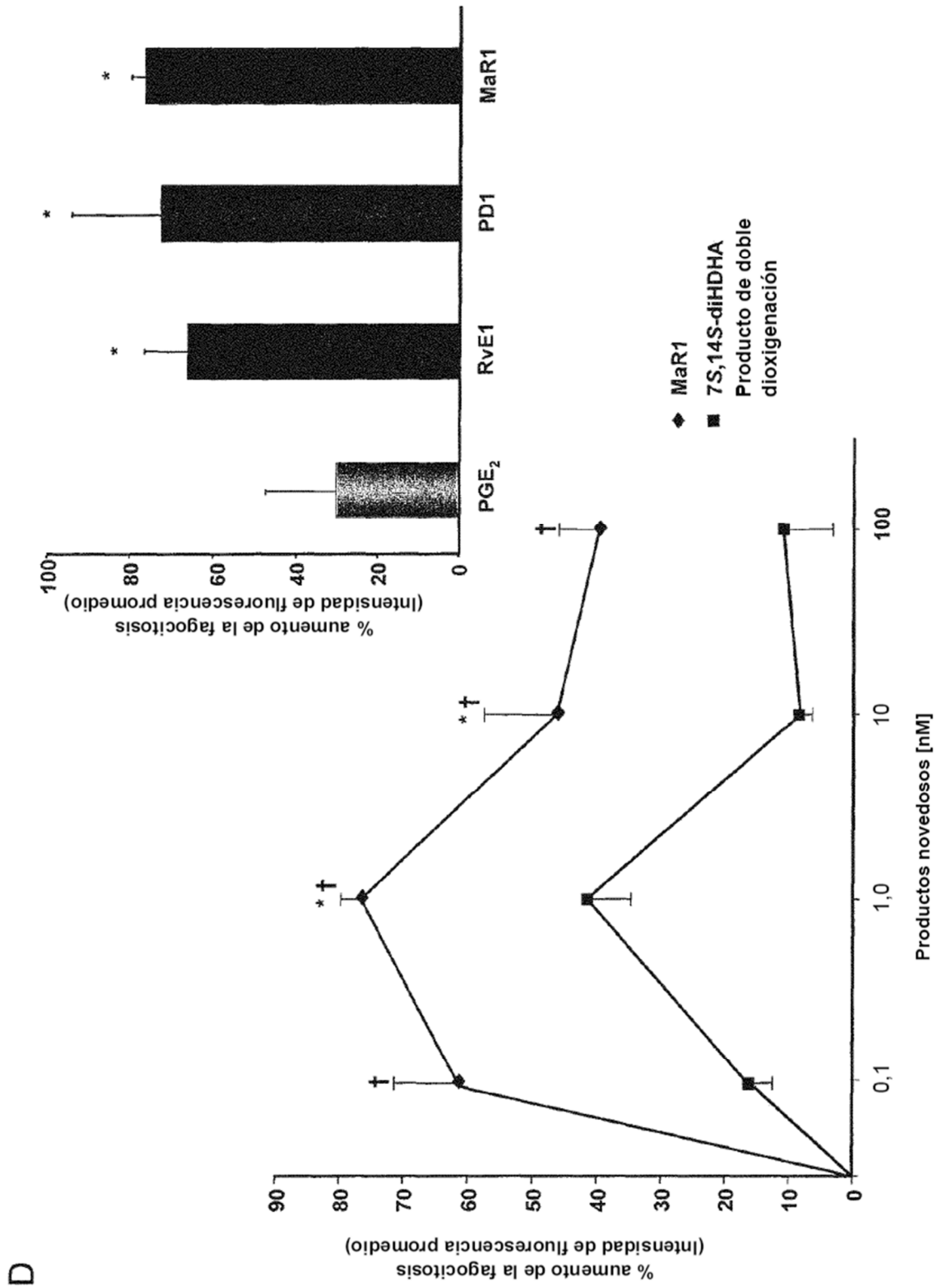
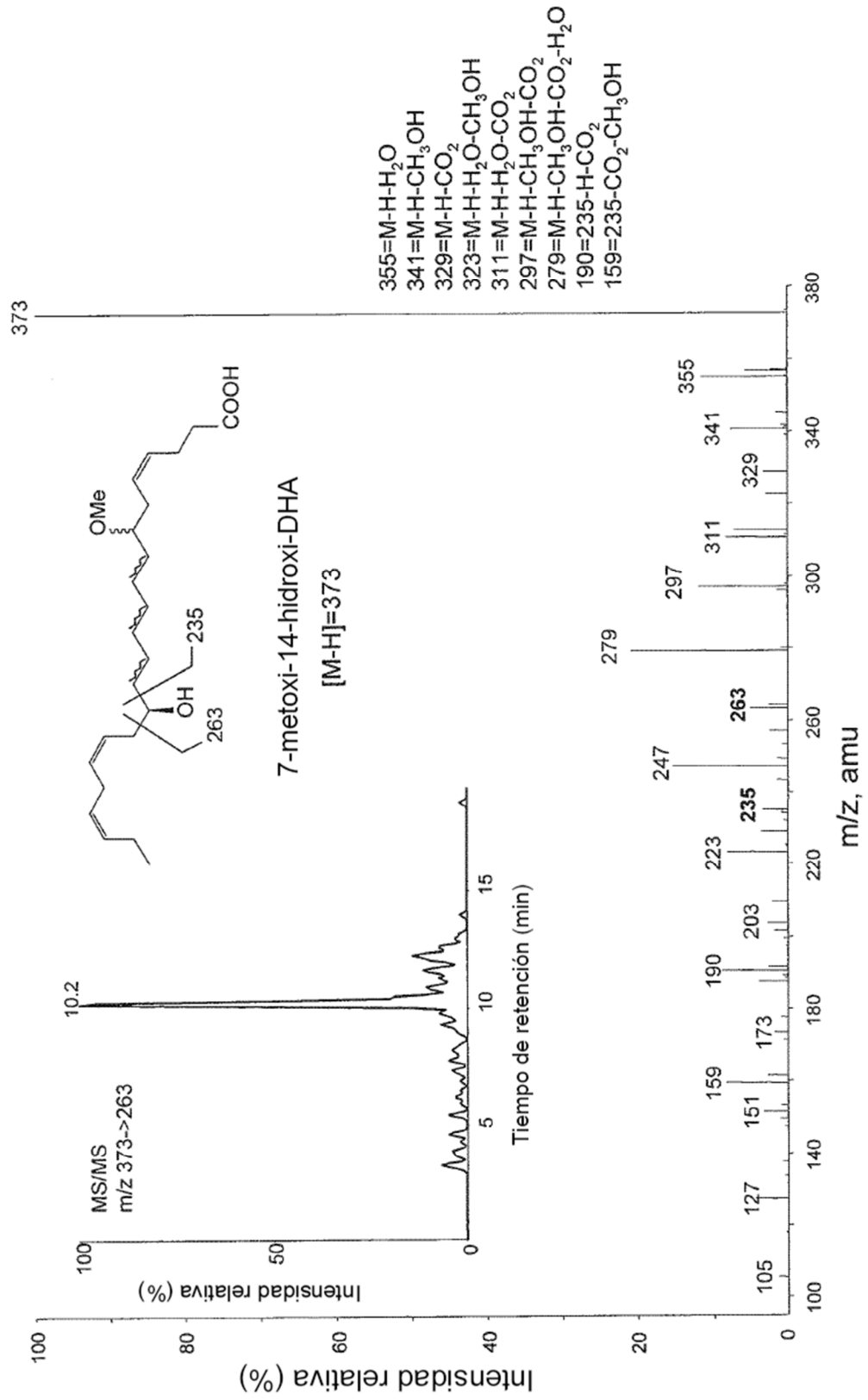


Figura 4



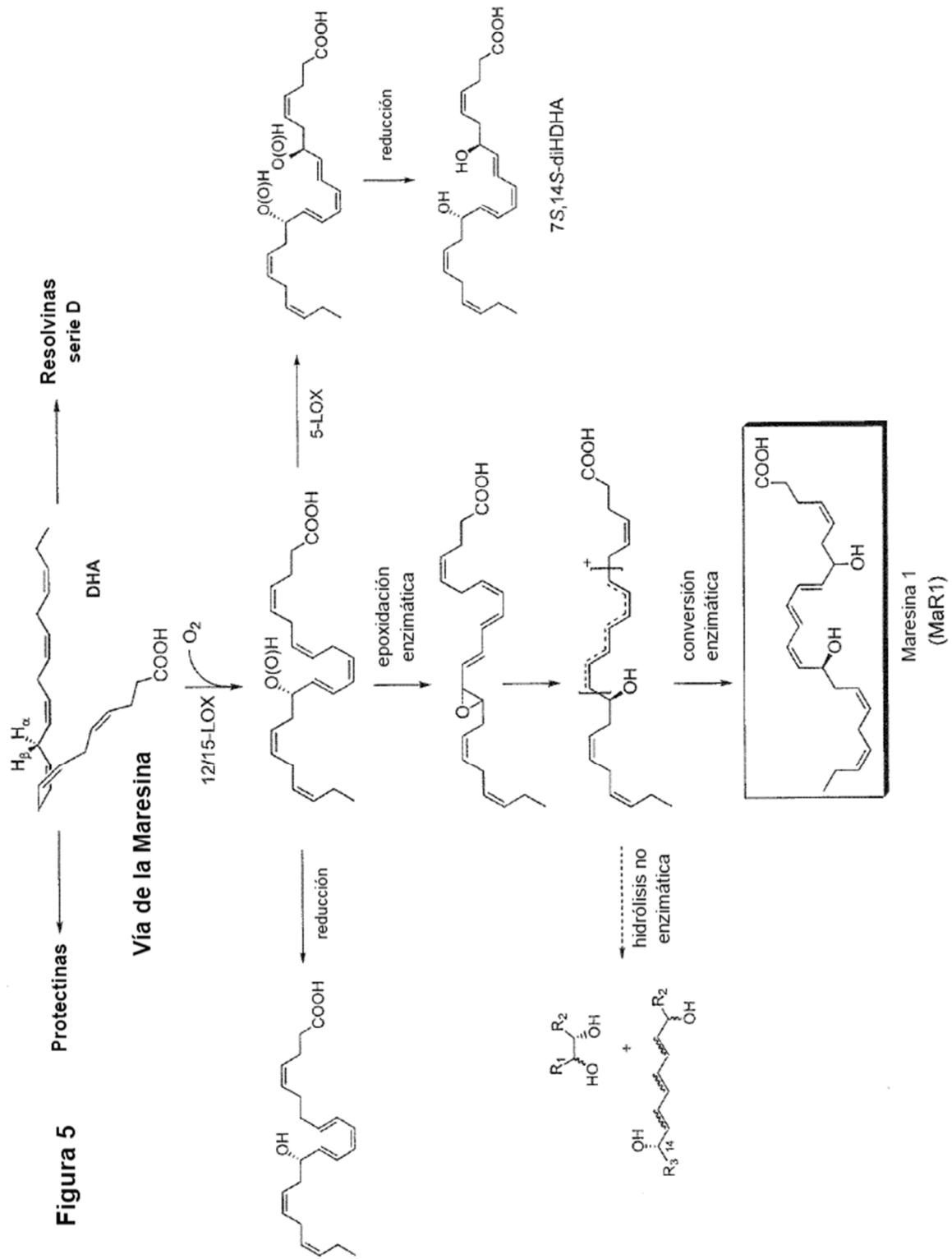


Figura 6

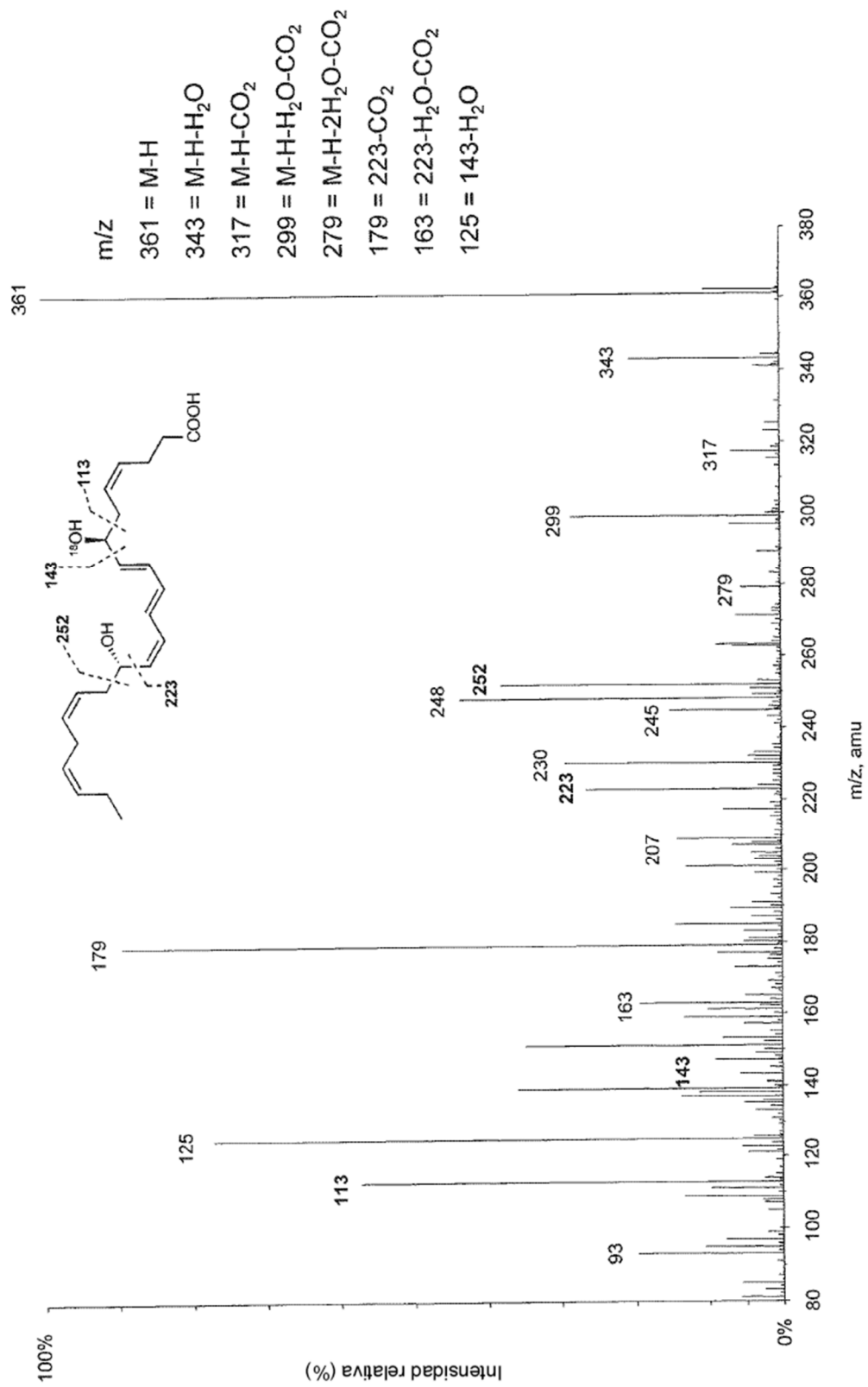


Figura 7

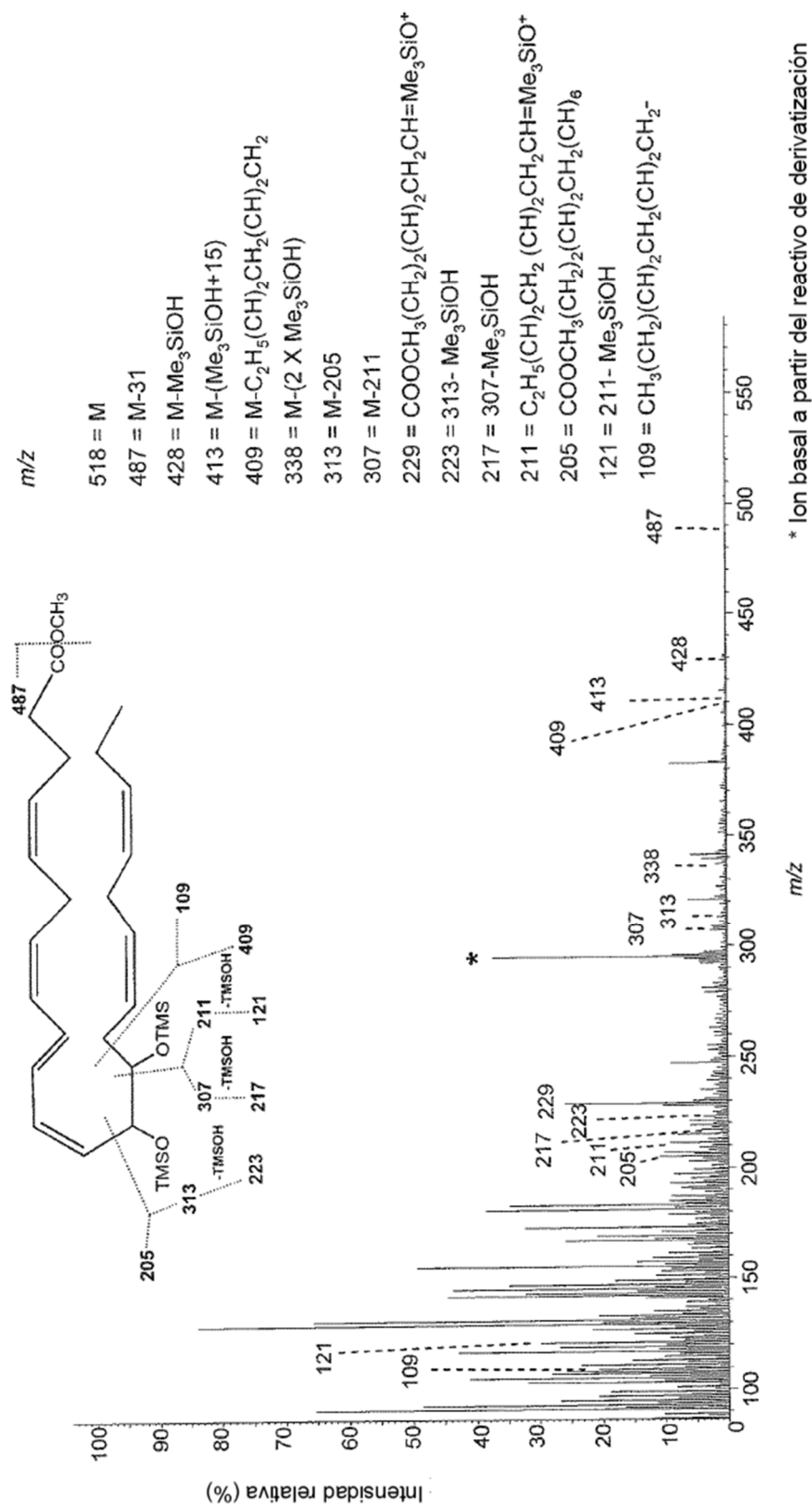


Figura 8
Preparación del análogo metil maresina 1

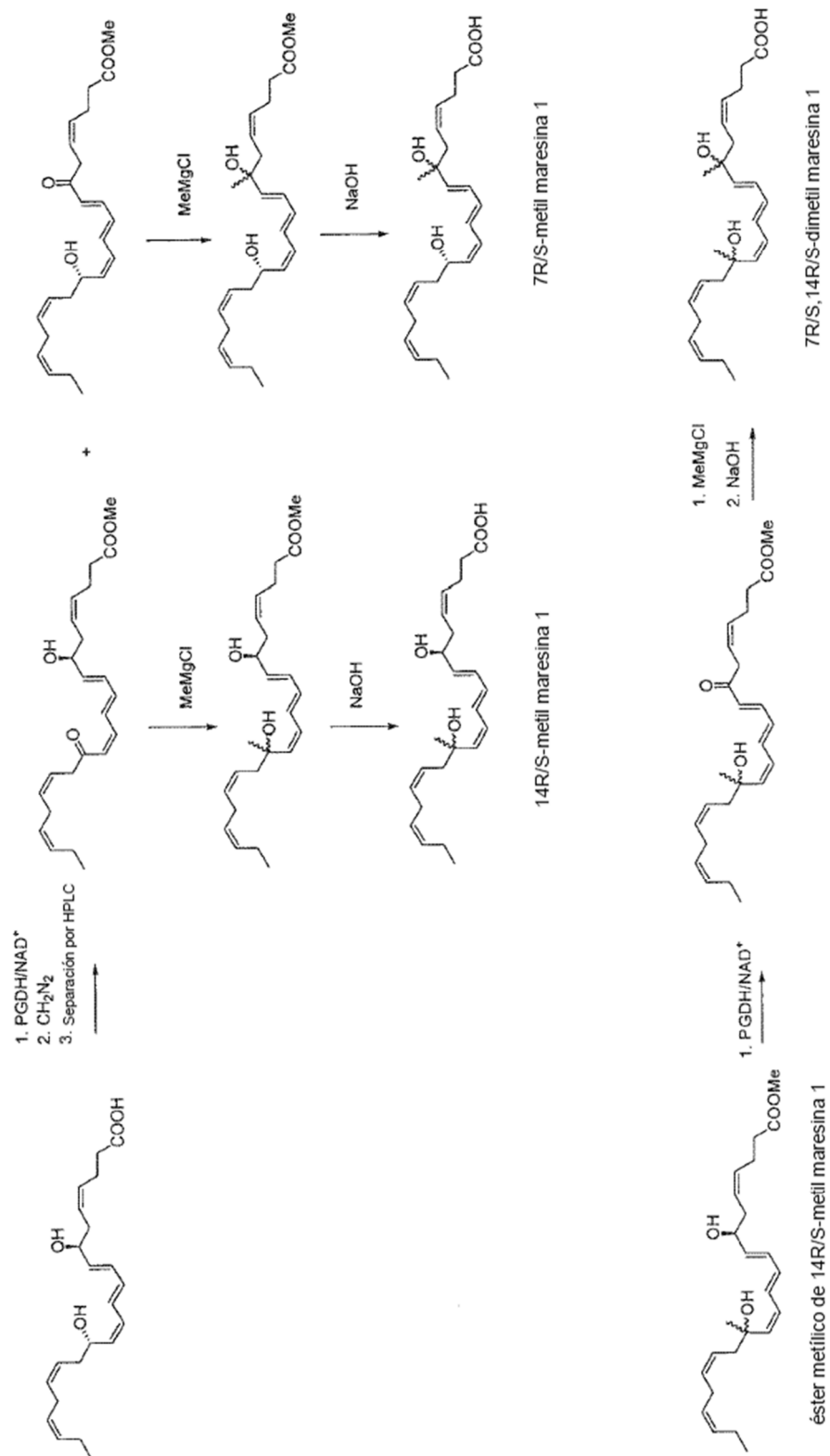


Figura 9

Preparación del análogo 22-trifluoro-maresina

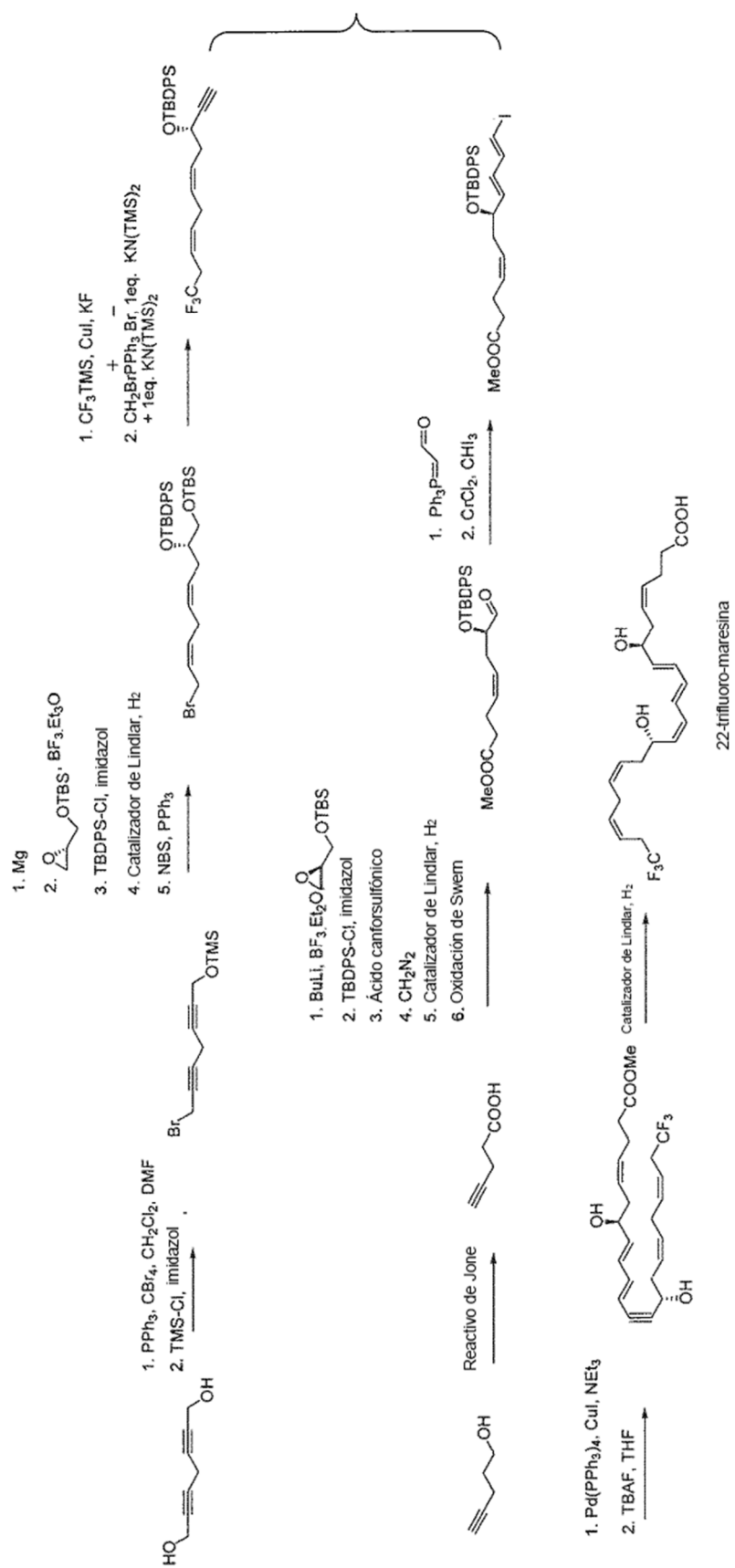
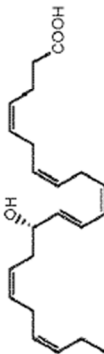
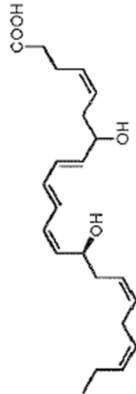
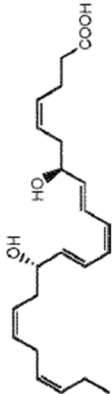
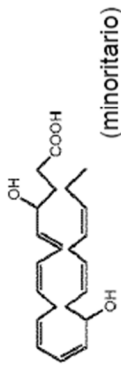
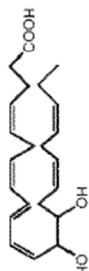


Figura 10. Estructuras, fragmentación por LC-MS y GC-MS de compuestos novedosos de la serie 14 identificados mediante el uso de la lipidómica basada en mediador.

Compuesto	Tiempo de retención LC (min)	LC-MS Iones fragmento principal ^a	GC-MS Iones fragmento principal ^b	Valor de C	UV λ_{max} ^c
 14S-HDHA	17,1	343(M-H), 325, 299, 281, 233, 205, 189, 161	430(M), 321, 219, 211, 129, 121, 109	24,2	237
 MaR1	12,2	359(M-H), 341, 323, 315, 297, 279, 250, 221, 177, 161, 141, 123, 113	487(M-31), 428, 413, 409, 338, 307, 229, 217, 211, 139, 127, 121, 109	24,2, 26,0	270
 7S,14S-dihidroxi (producto de doble dioxigenación)	12,6	359(M-H), 341, 323, 315, 297, 279, 250, 221, 177, 161, 141, 123, 113	409, 229 217, 211, 139, 127, 121, 109	24,1	270
 4,14-dihidroxi (minoritario)	13,6	359(M-H), 341, 323, 315, 297, 279, 249, 221, 203, 177, 101	487(M-31), 428, 413, 409, 338, 307, 217, 211, 121, 109	24,2	~ 245
 13,14-dihidroxi	-	-	487(M-31), 428, 413, 409, 338, 313, 307, 223, 217, 211, 205, 121, 109	24,2, 25,0	~ 270