

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 846 824**

21 Número de solicitud: 202030070

51 Int. Cl.:

C07C 59/42 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

29.01.2020

43 Fecha de publicación de la solicitud:

29.07.2021

71 Solicitantes:

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS (100.0%)
Ctra. Valldemossa Km 7,5
07122 Palma (Illes Balears) ES

72 Inventor/es:

ESCRIBÁ RUIZ, Pablo Vicente;
TORRES CANALEJO, Manuel;
BUSQUETS XAUBET, Xavier;
LLADÓ CAÑELLAS, Victoria;
FERNÁNDEZ GARCÍA, Paula;
ROSSELLÓ CASTILLO, Catalina Ana;
PARETS BARRIOS, Sebastià;
BETETA GOBEL, Roberto y
CANO URREGO, Emilce

74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

54 Título: **PROFÁRMACOS DE ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS Y USOS MÉDICOS DE LOS MISMOS**

57 Resumen:

Profármacos de ácidos grasos poliinsaturados y usos médicos de los mismos.

Se describen profármacos de ácidos grasos poliinsaturados, así como a las composiciones que comprenden dichos profármacos y sus usos médicos. Por otro lado, también se describen los ácidos grasos poliinsaturados producto de la metabolización de dichos profármacos, así como a sus composiciones farmacéuticas y sus usos médicos.

ES 2 846 824 A1

DESCRIPCIÓN
PROFÁRMACOS DE ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS Y USOS MÉDICOS DE
LOS MISMOS

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a profármacos de ácidos grasos poliinsaturados, así como a las composiciones que comprenden dichos profármacos y sus usos médicos. Por otro lado, la presente invención también se refiere a los ácidos grasos poliinsaturados producto de la metabolización de dichos profármacos de la invención, así como a sus composiciones farmacéuticas y sus usos médicos.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los lípidos, incluidos los ácidos grasos, que se ingieren en la dieta pueden regular la composición de lípidos y ácidos grasos de las membranas celulares. Asimismo, estos cambios en la composición lipídica de las membranas influyen sobre la señalización celular, pudiendo
15 dar lugar al desarrollo de enfermedades o bien, a revertirlas, así como también, a prevenirlas. De forma análoga, intervenciones terapéuticas, nutracéuticas o cosméticas enfocadas a regular los niveles de lípidos de membrana pueden prevenir y revertir (curar) procesos patológicos.

En la actualidad, es conocido que las membranas celulares están relacionadas con múltiples
20 procesos celulares. Por una parte, sirven de soporte a proteínas implicadas en la señalización celular que regula importantes parámetros orgánicos. Dicha señalización, mediada por numerosas hormonas, neurotransmisores, citoquinas, factores de crecimiento, etc., activa proteínas de membrana (receptores), que propagan la señal recibida al interior celular a través de otras proteínas (proteínas periféricas de membrana), algunas de las cuales también se
25 ubican en la membrana. Dado que (1) estos sistemas funcionan como cascadas de amplificación y (2) los lípidos de membrana pueden regular la localización y función de dichas proteínas periféricas, la composición lipídica de las membranas puede tener un impacto importante en la funcionalidad celular. En concreto, la interacción de ciertas proteínas periféricas, como las proteínas G, la proteína quinasa C, la proteína Ras, etc., con la membrana
30 celular depende de la composición lipídica de la misma. Por otro lado, la composición lipídica de las membranas celulares está influenciada por el tipo y la cantidad de los lípidos ingeridos. De esto se deduce, que la ingesta de lípidos puede regular la composición lipídica de las membranas, que a su vez puede controlar la interacción (y por ello la actividad) de importantes proteínas de señalización celular.

El uso de ácidos grasos poliinsaturados omega-3, provenientes principalmente de peces o productos derivados de organismos marinos, ha sido propuesto para terapia en humanos en numerosas ocasiones. Los ácidos grasos investigados van desde mezclas complejas como aceites de pescado o algas, hasta la administración de ácidos grasos aislados o en combinaciones con ratios muy específicos.

En general, los ácidos grasos cuya estructura química presenta un número impar de átomos de carbono, no han sido considerados de relevancia, dado que, en los seres humanos, y en general en los mamíferos, la inmensa mayoría de los ácidos grasos presentes son de cadena par, normalmente entre 14 y 24 átomos de carbono, siendo la presencia de ácidos grasos de cadena impar muy poco común, limitándose a trazas. Por el contrario, la presencia de ácidos grasos insaturados con un número impar de átomos de carbono es más frecuente en microorganismos.

Aparentemente, todos los ácidos grasos poliinsaturados son estructuralmente similares y un estudio ligero y superficial de sus propiedades concluiría que todos deberían presentar características terapéuticas similares. Sin embargo, los datos disponibles en la literatura científica indican que, pequeñas diferencias estructurales tienen importantes efectos a nivel de actividad biológica y, por lo tanto, en actividad terapéutica.

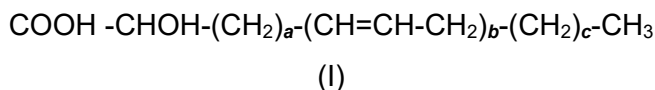
Por otro lado, es bien conocido que muchos fármacos proporcionan efectos adversos conocidos o son tóxicos para diversas células o tejidos. Las prodrogas o profármacos son compuestos que al ser ingeridos sufren reacciones metabólicas y dan lugar a un fármaco o medicamento, que es el compuesto o sustancia activa que proporciona un efecto en la salud de un paciente o sujeto. La administración de profármacos permite, así, modular la distribución y absorción de un fármaco, dado que su metabolismo permite generar el fármaco correspondiente solamente en aquellas células o tejidos en los que ocurren las reacciones metabólicas que transforman dicho profármaco obteniéndose el compuesto activo. En este sentido, las prodrogas presentan otras ventajas como permitir una administración retardada o controlada del fármaco, evitando acumulaciones del fármaco o compuesto activo, que pudieran producir efectos nocivos sobre el organismo.

En conclusión, es un objetivo de la presente invención proporcionar profármacos, así como los fármacos que deriven de dichos profármacos (metabolitos), siendo estos últimos ácidos grasos poliinsaturados de cadena impar, para el tratamiento de patologías relacionadas con alteraciones lipídicas de la membrana celular. La presente invención introduce el uso de los profármacos para permitir la administración dichos fármacos de manera controlada, evitando

posibles efectos adversos en casos de administración prolongada o en dosis elevadas en ciertas patologías.

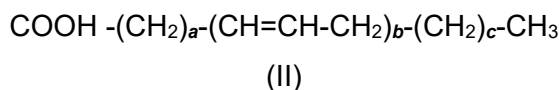
BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a uso de un compuesto de formula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



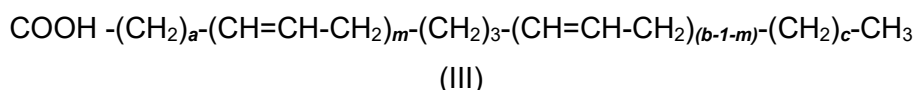
como profármaco:

- 10 - de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



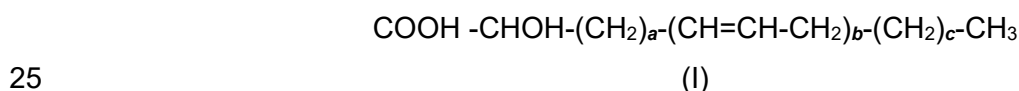
o

- 15 - de un compuesto de formula (III) o de una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



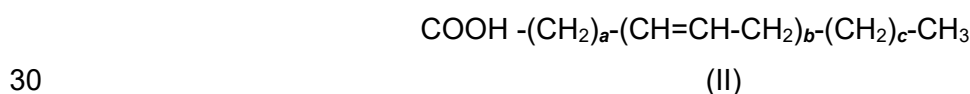
- 20 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

La presente invención también se refiere a un profármaco de fórmula (I), o una sal éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



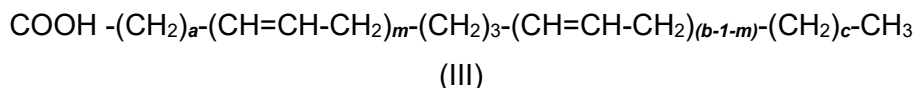
en el que dicho profármaco es un profármaco:

- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



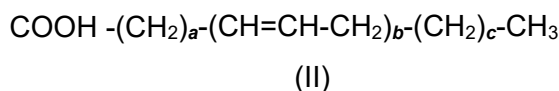
o

- de un compuesto de fórmula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



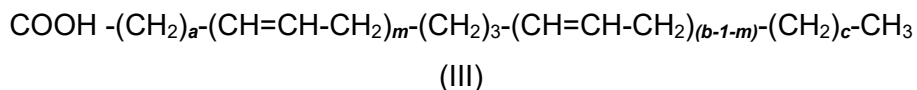
- 5 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; y a las composiciones farmacéuticas que lo comprenden, para uso como medicamento, en la inducción de neuroregeneración y en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una
- 10 enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una sal o éster farmacéuticamente aceptable de compuesto de fórmula (II):



15

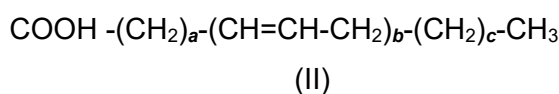
o a una sal o éster farmacéuticamente aceptable de compuesto de fórmula (III):



- 20 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y en el que **a+3b+c+3** es un número entero par.

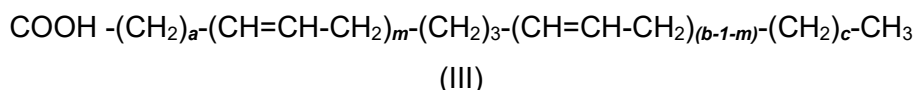
- La presente invención también se refiere a la sal o éster farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos de fórmula (II) o de fórmula (III), para uso como medicamento, en la inducción de neuroregeneración y en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o
- 25 condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica.

La presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



30

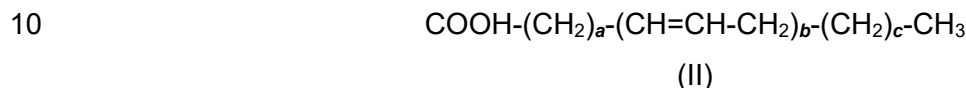
o a un compuesto de fórmula (III), o a una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



para uso en la inducción de neuroregeneración y en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

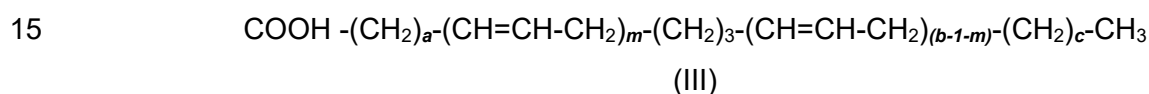
5 Adicionalmente, la presente invención se refiere a una composición, farmacéutica o nutracéutica, que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente o nutracéuticamente aceptable del mismo:

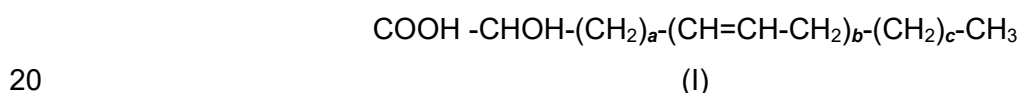


y

- un compuesto de fórmula (III) o una sal o éster farmacéuticamente o nutracéuticamente aceptable del mismo:



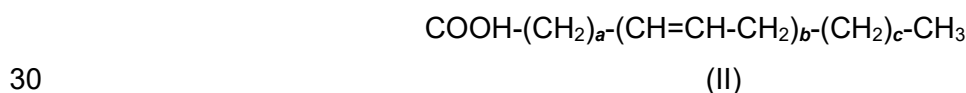
caracterizada porque comprende además un segundo compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente o nutracéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente, o nutracéuticamente, aceptable.

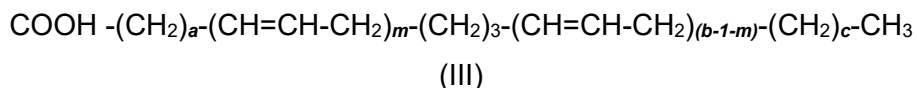
25 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica, o nutracéutica, que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- una sal o éster farmacéuticamente o nutracéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II):



y

- una sal o éster farmacéuticamente nutracéuticamente aceptable de un compuesto de formula (III):



- 5 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; y **m** es un número entero entre 0 y (**b** - 1); en el que **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente, o nutracéuticamente, aceptable.

- 10 Otro aspecto adicional de la invención se refiere a ambos tipos de composiciones farmacéuticas anteriormente mencionadas, para uso como medicamento, en la inducción de neuroregeneración y en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1.

- 20 **A.** Esquema ilustrativo del metabolismo celular del ácido 2-hidroxidocosahexaenoico (DHA-H) dando lugar a ácido (6Z,9Z,12Z,15Z,18Z)-heneicosa-6,9,12,15,18-pentaenoico (HPA) mediante α -oxidación. DHA-H requiere la activación mediante una Acil-CoA sintetasa, en un proceso dependiente de ATP (adenosina trifosfato) y magnesio (Mg^{2+}). El DHA-H-CoA estaría sujeto a la actividad de la 2-hidroxifitanoil-CoA liasa (2-hidroxiacil-CoA liasa 1, HACL1), lo que llevaría a la formación de un aldehído poliinsaturado intermedio que debería contener 5 o 6 enlaces dobles. La actividad de la HACL1 depende de tiamina pirofosfato (TPP) y Mg^{2+} ,
25 y puede ser inhibida por un antagonista competitivo (p. ej. oxitiamina). La enzima aldehído deshidrogenasa sería responsable de la conversión del aldehído intermedio en HPA en un proceso dependiente de NAD^+ (Nicotinamida Adenina Dinucleótido).

- 30 **B.** DHA-H se transforma metabólicamente en HPA mediante α -oxidación en células HEK293T. Se representan los niveles intracelulares de DHA-H (B1 y B3) y HPA (B2 y B4) en el eje de ordenadas (nmoles /mg de proteína), frente a concentración de tratamiento con la sal sódica de DHA-H (μM) durante 24 horas (B1 y B2) o tiempo de incubación (h) con una concentración constante de la sal sódica de DHA-H de 30 μM (B3 y B4), incluyendo controles sin tratamiento (C), en el eje de abscisas. Las barras negras representan el resultado en células sin estímulo adicional, las barras en blanco representan el resultado tras tratamiento simultáneo con

oxitiamina 1 mM y las barras en rayas representan el resultado tras tratamiento con oxitiamina 10 mM. Tanto DHA-H como HPA aumentaron en función de la concentración y del tiempo de incubación, con niveles de HPA significativamente más altos que los de DHA-H en exposición a 30 μ M de la sal sódica de DHA-H a partir de 24 horas. Este aumento en el HPA está inhibido en presencia de 10 mM de oxitiamina, lo que demuestra la implicación de la α -oxidación en esta conversión metabólica. Las barras representan la media $\pm$ error estándar, y el análisis estadístico fue realizado mediante ANOVA unidireccional y el test de evaluación múltiple Tukey: * $p < 0,05$ cuando se comparan los niveles de HPA con los de DHA-H bajo la misma condición; #, $p < 0,05$ cuando se comparan los valores en presencia y ausencia de 10 mM de oxitiamina.

C. Los niveles endógenos de DHA (forma nativa no hidroxilada del ácido docosahexaenoico) en HEK293T no se ven alterados tras tratamiento con la sal sódica de DHA-H. Se representan los niveles intracelulares de DHA en el eje de ordenadas (nmoles/mg de proteína), frente a concentración de tratamiento con la sal sódica de DHA-H (μ M) durante 24 horas (C1) o tiempo de incubación (h) con una concentración constante de la sal sódica de DHA-H de 30 μ M (C2), incluyendo controles sin tratamiento (C), en el eje de abscisas. El tratamiento con la sal sódica de DHA-H no tuvo ningún efecto significativo en los niveles de DHA ni en función de la concentración ni del tiempo de incubación. Las barras representan la media $\pm$ error estándar, y el análisis estadístico se hizo mediante ANOVA unidireccional y test de evaluación múltiple Tukey.

Figura 2.

A. Los ratones tratados con la sal sódica de DHA-H presentan acumulación cerebral de HPA dependiente de la dosis, siendo DHA-H indetectable en cerebro. Se representan los niveles cerebrales de HPA (**A1**) o DHA (**A2**) en el eje de ordenadas (nmoles/mg de proteína), frente a dosis de tratamiento con la sal sódica de DHA-H (A1) y la sal sódica de DHA (A1 y A2) (mg/kg). A1: ● animales WT; ○ 5xFAD. A2: las barras negras hacen referencia a animales WT y las barras en blanco a 5xFAD. Los niveles de HPA y DHA se determinaron en el cerebro de ratones WT y 5xFAD después de la administración crónica de la sal sódica de DHA-H (4 meses; 5 dosis/semana L-V; entre los 3 y 7 meses de edad; sacrificio a los 7 meses). HPA se acumula en el cerebro de ambas cepas de ratón se forma similar, en función de la dosis de la sal sódica de DHA-H administrada (A1: ● $r^2 = 0.9292$, $p = 0.0002$; ○ $r^2 = 0.9704$, $p < 0.0001$). Los niveles de DHA no variaron significativamente entre las condiciones experimentales (A2). Los datos se muestran como la media $\pm$ error estándar, y el análisis estadístico se hizo

mediante ANOVA unidireccional y test de evaluación múltiple Tukey: * $p < 0,05$ comparado con el control (ratones tratados con vehículo).

B. Los ratones 5xFAD tratados con la sal sódica de DHA-H presentan regulación lipídica de las membranas cerebrales. Se representan los niveles del lípido en estudio normalizados con respecto a la media en animales sin modificar (WT=sin modificar; porcentaje de los controles WT) frente a la condición de patología/tratamiento: WT tratado con vehículo (barras negras), 5xFAD tratado con vehículo (barras en blanco) y 5xFAD tratado con la sal sódica de DHA-H (20 mg/kg) bajo las mismas condiciones detalladas en el apartado 2A (barras a rayas). **B1**: fosfatidiletanolamina (PE), **B2**: lípidos polinsaturados (5 o más insaturaciones), **B3**: lípidos saturados, **B4**: fosfatidilcolina (PC), **B5**: fosfatidilinositol (PI), **B6**: fosfatidilserina (PS), **B7**: colesterol, **B8**: esfingomielina (incluyendo dihidro-esfingomielina) y **B9**: ceramidas (incluyendo hexosil- y lactosil-ceramida). Los animales bajo tratamiento con la sal sódica de DHA-H presentan un aumento estadísticamente significativo en los niveles de PE, PI y lípidos polinsaturados, con respecto a los animales que solo reciben vehículo. Las barras representan la media $\pm$ error estándar, y el análisis estadístico fue realizado mediante ANOVA unidireccional y el test de evaluación múltiple Tukey: * $p < 0.05$.

C. Los ratones 5xFAD tratados con la sal sódica de DHA-H presentan una mejora cognitiva que correlaciona directamente con los niveles cerebrales de HPA. Se representa el número de errores totales (**C1**), errores en la memoria de referencia (*Reference Memory Errors*, RME) – (**C2**) o errores en la memoria de trabajo (*Working Memory Errors*, WME) – (**C3**), cometidos, en el eje de ordenadas frente a los niveles cerebrales de HPA (nmol/mg de proteína) en el eje de abscisas. La evaluación cognitiva se hizo mediante el test del laberinto radial de 8 brazos durante el último mes de tratamiento de los mismos animales que se muestran en la figura 2A. Se graficaron los puntos experimentales individuales de la población animal completa en estudio y los datos de los animales 5xFAD se ajustaron a una regresión polinómica inversa $f(x)=y_0+(a/x)$. A continuación, se muestran los valores de r^2 y p correspondientes a la regresión de cada parámetro: errores totales, RME y WME; frente a la concentración cerebral de HPA: C1: $r^2=0.9146$ y $p=0.0311$; C2: $r^2=0.9252$ y $p=0.0243$; C3: $r^2=0.7785$ y $p=0.0346$. Los datos obtenidos sugieren que incrementos mínimos en los niveles cerebrales de HPA están asociados con una mejora en la cognición espacial. Cada punto en los gráficos representa la media $\pm$ error estándar para cada condición de patología/tratamiento: ● WT + vehículo, ▼ WT + DHA-H 20 mg/kg; ◆ WT + DHA-H 200 mg/kg; ○ 5xFAD + vehículo; △ 5xFAD + DHA-H 5mg/kg; ▽ 5xFAD + DHA-H 20mg/kg; □ 5xFAD + DHA-H 50 mg/kg; ◇ 5xFAD + DHA-H 200mg/kg.

Figura 3.

A. Los ratones tratados con la sal sódica de DHA-H presentan acumulación tumoral de HPA, siendo DHA-H indetectable, en tumores xenográficos de células U118. Se representan los niveles de DHA (barras en negro) y HPA (barras en blanco) (pmoles/mg de tejido) en el tumor, en el eje de ordenadas, frente a la condición de tratamiento (vehículo y DHA-H 200 mg/kg) en el eje de abscisas. Los ratones NUDE (inmunodeprimidos) con 3 meses de edad se inyectaron a nivel subcutáneo con $7.5 \cdot 10^6$ células U118 (glioblastoma humano multiforme grado IV). Se permitió el crecimiento del tumor a nivel subcutáneo durante 10 días antes del comienzo de los tratamientos por vía oral (vehículo o sal sódica de DHA-H 200 mg/kg), que se mantuvieron 42 días hasta el sacrificio. El análisis lipídico de los tumores xenográficos reveló la ausencia (niveles no detectables) de DHA-H. Las barras representan la media $\pm$ error estándar para cada condición de tratamiento.

B. Los niveles de HPA en tumor correlacionan inversamente con el tamaño del mismo en modelos xenográficos. Se representa el tamaño del tumor (cm^3), en el eje de ordenadas, frente a los niveles de HPA (pmoles/mg de tejido) en el tumor, en el eje de abscisas, para dos condiciones de tratamiento: $\circ$ vehículo y $\bullet$ sal sódica de DHA-H 200 mg/kg. La presencia de HPA en el tumor de los animales bajo tratamiento con la sal sódica de DHA-H guarda una relación lineal estadísticamente significativa con el volumen del tumor (A_2), donde: $r^2 = 0.4296$ y $p = 0.0029$.

Figura 4.

A. DHA-H es un profármaco que se transforma metabólicamente en HPA mediante α -oxidación en células U118. Se representan los niveles intracelulares de DHA (barras negras), DHA-H (barras blancas) y HPA (barras en rayas) en el eje de ordenadas (nmoles /mg de proteína), frente a las condiciones de tratamiento: Control (C) y sal sódica de DHA-H 150 μM (48 h), en presencia o ausencia de un tratamiento simultáneo con oxitiamina 1 y 10 mM, en el eje de abscisas. Tanto DHA-H como HPA aumentaron en las células tratadas con la sal sódica de DHA-H. Este aumento en el HPA está inhibido en presencia de 1 y 10 mM de oxitiamina, lo que demuestra la implicación de la α -oxidación en esta conversión metabólica. Las barras representan la media $\pm$ error estándar, y el análisis estadístico fue realizado mediante ANOVA unidireccional y el test de evaluación múltiple Tukey: * $p < 0,05$ cuando se comparan solo los niveles de HPA.

B. La conversión metabólica de DHA-H en HPA es necesaria para que exista efecto anti-tumoral. Se representan, la viabilidad celular (% del control -C- sin oxitiamina) en el eje de

ordenadas, frente a las condiciones de tratamiento: Control (C- barras negras) y la sal sódica de DHA-H 150 μ M, 48 h (barras blancas) en presencia y ausencia de tratamiento simultaneo con oxitiamina 1 mM, en el eje de abscisas. El tratamiento con DHA-H sobre las células U118 reduce la viabilidad del cultivo de forma significativa, mientras que, el tratamiento con oxitiamina (por si sola) no presenta efecto alguno sobre la viabilidad celular. Sin embargo, cuando el tratamiento con la sal sódica de DHA-H se hace simultáneamente con oxitiamina, el efecto anti-proliferativo de este compuesto disminuye significativamente en comparación con el efecto sin oxitiamina. Las barras representan la media $\pm$ error estándar, y el análisis estadístico fue realizado mediante ANOVA unidireccional y el test de evaluación múltiple Tukey: * $p < 0,05$ cuando se comparan con el control (C); # $p < 0,05$ cuando se compara el efecto de DHA-H en presencia y ausencia de oxitiamina.

Figura 5.

A. Viabilidad de células U118 en cultivo tras tratamiento con la sal sódica de DHA-H, la sal sódica del DHA y HPA. Se representan, la viabilidad celular (% del control sin tratamiento), en el eje de ordenadas, frente a las diferentes condiciones de tratamiento, en el eje de abscisas: Control (barra negra), sal sódica de DHA-H (150 μ M, 48h -barra blanca), DHA (150 μ M, 48 h - barra rayada) y HPA (150 μ M, 48 h - barra en cuadrícula). El tratamiento con HPA bajo las mismas condiciones induce un grado de mortalidad sobre el cultivo mucho más evidente que el que induce DHA-H (profármaco) o DHA (análogo natural). Este efecto podría ser debido a una mezcla de efecto anti-proliferativo y efectos tóxicos propios del HPA, que no serían achacables a DHA-H o DHA bajo las mismas condiciones experimentales. Las barras representan la media $\pm$ error estándar, y el análisis estadístico fue realizado mediante ANOVA unidireccional y el test de evaluación múltiple Tukey: * $p < 0,05$ cuando se comparan con el control.

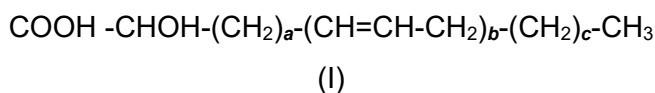
B. Niveles intracelulares de HPA en células U118 en cultivo, tratadas con la sal sódica de DHA-H y HPA. Se representan, los niveles de HPA (nmoles/mg de proteína), en el eje de ordenadas, frente a las condiciones de tratamiento, en el eje de abscisas: sal sódica de DHA-H (150 μ M, 48 h – barra negra) y HPA (5-150 μ M, 48 h – barras en gris). La administración de 150 μ M de la sal sódica de DHA-H da lugar a niveles de HPA equivalentes a los que genera el propio tratamiento con HPA a 5 μ M. El tratamiento con HPA 150 μ M da lugar a niveles intracelulares de HPA notablemente mayores a los que genera la misma concentración de la administración del profármaco. Las barras representan la media $\pm$ error estándar.

C. Niveles de DHA-H y DHA en células HEK293T en presencia (C1) o ausencia (C2) de medio de cultivo. Se representan, los niveles de DHA-H (●) y DHA (○) en el medio de cultivo (% de

los niveles iniciales a tiempo 0), en el eje de ordenadas, frente al tiempo de incubación (h), en el eje de abscisas. La concentración del lípido en el medio de cultivo es de 30 μ M y las placas de cultivo se incubaron hasta 72 h. En presencia de cultivo celular (C1), los niveles de DHA en el medio, disminuyeron significativamente a 48 y 72 h, como consecuencia de la captación de DHA por las células, mientras que los niveles de DHA-H permanecieron inalterables hasta 72 h. En ausencia de cultivo celular (C2), los niveles de ambos, DHA y DHA-H permanecieron constantes a lo largo del tiempo. Las barras representan la media $\pm$ error estándar, y el análisis estadístico fue realizado mediante ANOVA unidireccional y el test de evaluación múltiple Tukey: * $p < 0,05$ cuando se comparan con el control.

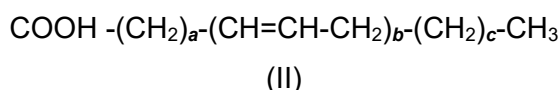
DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al uso de un compuesto de formula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



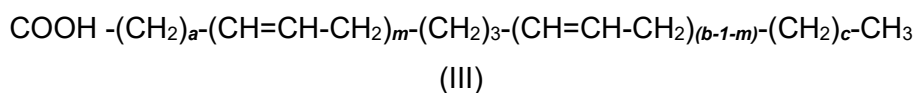
como profármaco:

- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



o

- de un compuesto de formula (III) o de una sal éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y en donde **a+3b+c+3** es un número entero par.

A efectos de la presente invención, cuando no se indica una fórmula o composición en concreto, los valores de **a**, **b**, **c** y **m** son aplicables a todas las fórmulas y composiciones descritas en el presente documento.

A efectos de la presente invención, el término “profármaco” se refiere a un compuesto que al ser administrado a un sujeto se transforma, mediante un proceso metabólico, en un segundo compuesto que es el que tiene actividad biológica.

5 Por otro lado, el término “sujeto” se refiere, a efectos de la presente invención, a un humano o a un animal.

El término “farmacéuticamente aceptable” se refiere, a efectos de la presente invención, a aquel autorizado o autorizable por una agencia reguladora del gobierno federal o un gobierno estatal o enumerado en la farmacopea europea, estadounidense u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

10 Así, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental del cual deriva. Preferentemente, la sal farmacéuticamente aceptable es la sal de sodio.

Así, en una realización de la presente invención la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) es una sal de sodio.

15 Para efectos de la presente invención, el término “éster” se refiere a todo compuesto en el que el grupo hidroxilo perteneciente a un resto de ácido carboxílico ha sido reemplazado por un grupo alcóxido. En una realización preferente de la invención, el éster es un éster metílico o etílico. Más preferentemente el éster es un éster etílico.

20 A efectos de la presente invención, el término “estereoisómero” se refiere a aquellos compuestos que tienen la misma fórmula química y la misma secuencia de átomos, pero tienen una diferente orientación tridimensional en el espacio, e incluye a los estereoisómeros R y S (que también utilizan la nomenclatura (+) y (-)) resultado de la presencia de un carbono quiral, así como a los estereoisómeros E y Z (que también utilizan la nomenclatura cis/trans) resultado de la disposición de los sustituyentes de los carbonos que constituyen un doble
25 enlace. Así, dado que los profármacos de fórmula (I) comprenden un carbono quiral (carbono alfa al grupo carboxílico), la invención también incluye los dos estereoisómeros R y S, así como cualquier mezcla de ambos, respecto a la configuración de dicho carbono quiral. Por otro lado, dado que tanto los profármacos de fórmula (I) como sus metabolitos de fórmula (II) o (III) comprenden dobles enlaces C=C, la invención también incluye todos los
30 estereoisómeros E y Z para cada uno de sus dobles enlaces. En una realización preferente, todos los dobles enlaces del profármaco de fórmula (I), del compuesto de fórmula (II) y del compuesto de fórmula (III) presentan una configuración todo-cis. Así, si el profármaco de fórmula (I) tiene una configuración estereoquímica cis/trans (o E/Z) determinada de sus dobles

enlaces, el metabolito de fórmula (II) o de fórmula (III) también tendrá dicha configuración para los dobles enlaces que contenga.

Así, de acuerdo con el esquema de metabolismo de la Figura 1A, los compuestos de fórmula (I) son ácidos grasos alfa-hidroxiados poliinsaturados con un número de átomos de carbono par ($a+3b+c+3$ es un número entero par). Dichos ácidos grasos son profármacos de los correspondientes ácidos grasos poliinsaturados con un número de átomos de carbono $n-1$ con respecto al precursor de fórmula (I) y que, por tanto, presentan un número de átomos de carbono impar. Por ello, la presente invención hace referencia al uso farmacéutico, nutracéutico y cosmético de lípidos que dan lugar a especies lipídicas necesarias, pero poco abundantes en la dieta humana. Estos metabolitos de cadena impar pueden tener, o bien la fórmula (II), o bien la fórmula (III), dependiendo de si durante el metabolismo del compuesto de fórmula (I) se produce o no la hidrogenación de uno de los dobles enlaces. Así, en el caso en el que se produzca una descarboxilación, pero no se produzca la hidrogenación de uno de los dobles enlaces del compuesto de fórmula (I), el compuesto derivado del profármaco de fórmula (I) será un compuesto de fórmula (II). Mientras que, en caso en el que se produzca la hidrogenación de uno de los dobles enlaces y una descarboxilación del compuesto de fórmula (I), el compuesto derivado del profármaco de fórmula (I) será un compuesto de fórmula (III), en el que el doble enlace hidrogenado puede estar en diferente posición dependiendo del valor de m .

Por tanto, el HPA, de acuerdo con la invención, es un compuesto de fórmula (III), en el que $m=0$, si HPA es el metabolito de un profármaco de fórmula (I) en el que $a=1$, $b=6$, $c=0$, que es un ácido graso alfa-hidroxiado poliinsaturado omega-3 de 22 átomos de carbono y 6 dobles enlaces conjugados (DHA-H). Además, HPA puede ser un compuesto de fórmula (II), para los casos en los que HPA sea el metabolito de un profármaco de fórmula (I), en el que $a=4$, $b=5$ y $c=0$, que es un ácido graso alfa-hidroxiado poliinsaturado omega-3 de 22 átomos de carbono y 5 dobles enlaces (ácido 2-hidroxi-docosapentaenoico).

Una realización de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I), como profármaco de un compuesto de fórmula (III), en el que $a=1$, $b=6$, $c=0$ y $m=0$.

De manera preferente, la presente invención se refiere al uso del ácido 2-hidroxi-docosahexaenoico (DHA-H) o, en particular de su sal sódica, como profármaco del HPA, y de sus sales farmacéuticamente aceptables.

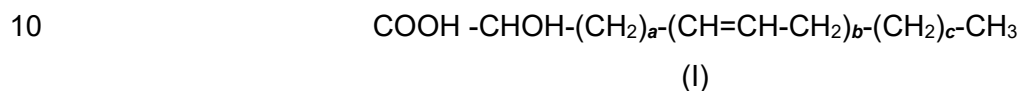
Por lo tanto, una realización muy preferente se refiere al uso del compuesto de fórmula (I) como un profármaco de un compuesto de fórmula (III) en el que $a=1$, $b=6$ y $c=0$; y $m=0$, en

donde dicho compuesto de fórmula (III) es el HPA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y en el que el compuesto de formula (I) o sal farmacéuticamente aceptable, es el DHA-H.

Una realización más preferente de la invención se refiere, por tanto, al uso de la sal sódica del profármaco de fórmula (I) DHA-H como profármaco del HPA.

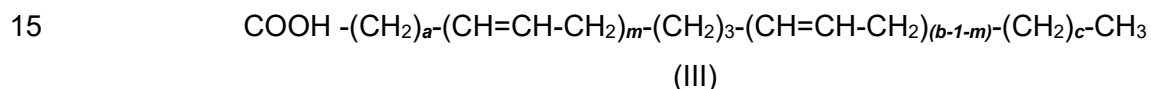
En una realización preferente de dicha realización muy preferente, la sal farmacéuticamente aceptable del DHA-H es la sal sódica.

Una realización muy preferente de la invención se refiere al uso de un compuesto de formula (I) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



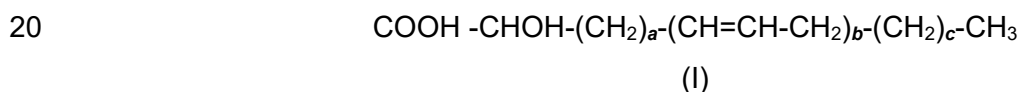
como profármaco:

de un compuesto de formula (III) o de una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

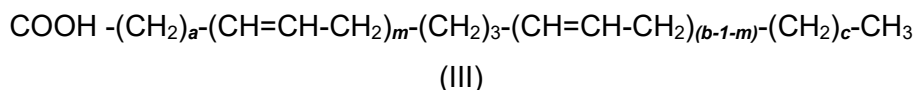


en el que $a=1$, $b=6$, $c=0$ y $m=0$.

Una realización aún más preferente de dicha realización muy preferente de la invención se refiere al uso de la sal sódica de un compuesto de formula (I):



como profármaco de un compuesto de formula (III):



en el que $a=1$, $b=6$, $c=0$ y $m=0$.

Así, la presente invención pone de manifiesto que los ácidos grasos 2-hidroxipoliinsaturados son profármacos de otros ácidos grasos poliinsaturados, al sufrir dichos profármacos un proceso de descarboxilación y, opcionalmente, un proceso de hidrogenación de uno de sus dobles enlaces.

Como ejemplo de la acción de estos profármacos, en la figura 1A se muestra un esquema del metabolismo mediante α -oxidación de DHA-H a nivel celular dando lugar a HPA. Según esta ruta, el profármaco DHA-H es un ácido graso polinsaturado 2-hidroxiado, que es convertido en HPA mediante una secuencia de pasos metabólicos: (1) activación de DHA-H mediante conjugación con coenzima A; (2) escisión mediada por la 2-hidroxitanoil-CoA liasa, que da lugar a un aldehído con un número impar de átomos de carbono; (3) acción de la aldehído deshidrogenasa sobre el aldehído para transformarlo en un ácido (HPA).

El Ejemplo 1, describe asimismo el método para la obtención de un compuesto de fórmula (II) o de fórmula (III), o de sus sales descritos en la presente invención, representado por la síntesis de HPA y de su sal sódica. Por otro lado, la solicitud de patente australiana 2019226257 describe el método para la obtención de los profármacos de fórmula (I) y de sus sales en su Ejemplo 1.

Para describir la conversión metabólica de un profármaco de fórmula (I), representado por el ácido graso DHA-H, en un compuesto de fórmula (II) o en un compuesto de fórmula (III), en este caso HPA, se emplearon cultivos de células HEK293T (*Human Embryonic Kidney Cells 293T*). Por otro lado, la presente descripción proporciona soporte de la actuación de los profármacos de fórmula (I), representados por la sal sódica de DHA-H (sal sódica del ácido 2-hidroxidocosahexanoico), así como del efecto de sus metabolitos de fórmula (II) o fórmula (III), representados por el compuesto HPA (ácido heneicosapentaenoico).

El tratamiento con la sal sódica del profármaco DHA-H como compuesto representativo de un profármaco de fórmula (I), da lugar a altos niveles celulares de HPA, en comparación con los niveles del profármaco, no solo en cultivos celulares (figura 1B), sino también en ratones (figura 2A). En la figura 1B, se muestran los niveles intracelulares de DHA-H y HPA en células HEK293T bajo tratamiento con la sal sódica del DHA-H. La acumulación de ambos compuestos es evidente en función de la concentración de tratamiento o del tiempo de incubación, pero los niveles de HPA son significativamente mayores que los del profármaco a partir de 24 horas de incubación y 30 μ M de tratamiento. El incremento en los niveles de HPA se ve inhibido en presencia de un tratamiento concomitante de oxitiamina (inhibición parcial con 1 mM y casi total con 10 mM), un antagonista competitivo de la 2-hidroxitanoil-CoA liasa (ver figura 1A). En este sentido, debe destacarse también que los niveles endógenos de DHA (la forma nativa no hidroxilada del ácido docosahexanoico) no se ven alterados por este tratamiento con la sal sódica del DHA-H (figura 1C). Así, se puede concluir que la administración de DHA-H, o su sal sódica en este caso, no altera los niveles endógenos de DHA (ácido docosahexaenoico), ni de otros ácidos grasos celulares estudiados, sino que el

tratamiento con DHA-H conlleva a un incremento exclusivamente en HPA, sugiriendo que el efecto terapéutico obtenido a través del tratamiento con DHA-H, y en particular con su sal sódica, debe estar mediado por HPA y no por una modulación de los niveles de otros ácidos grasos de origen endógeno.

- 5 Cuando el profármaco DHA-H, en particular su sal sódica, es administrado en ratones sanos y en modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer, se produce una acumulación significativa de HPA a nivel cerebral, sin que se detecte la presencia del profármaco (DHA-H), ni cambios en los niveles endógenos de DHA (figura 2A). El aumento en los niveles cerebrales de HPA se relacionan también con multitud de cambios lipídicos en el cerebro de estos
- 10 animales (figura 2B); siendo los niveles de fosfatidiletanolamina y de ácidos grasos poliinsaturados con cinco insaturaciones o más, los que más aumentan y, en particular, aquellas fosfatidiletanolaminas de cadena larga y polinsaturadas (ver tabla 4 en los ejemplos). Esta tendencia puede ser explicada por la incorporación directa (o tras un procesamiento celular adicional) de HPA a las especies de fosfatidiletanolamina cerebrales. Un aumento en
- 15 los niveles de fosfatidiletanolamina y cadenas acíclicas polinsaturadas podría relacionarse con cambios en las estructuras de las membranas hacia una tendencia líquido-desordenada, que parece tener efectos neuroprotectores contra la patología.

Por otro lado, los niveles de HPA a nivel cerebral en los ratones modelos de Alzheimer guardan una relación inversa estadísticamente significativa con los parámetros de

20 comportamiento en un test de evaluación de la memoria espacial y asociativa (test del laberinto radial) (figura 2C). Estos resultados sugieren que incrementos moderados en los niveles de HPA cerebrales se relacionan significativamente con una mejora en la cognición espacial, que es una de las capacidades cognitivas más afectadas en la enfermedad de Alzheimer.

- 25 Del mismo modo, estudios de estos compuestos en tumores xenogénicos de células U-118 MG (línea celular de glioblastoma multiforme humano grado IV), insertados a nivel subcutáneo en animales sanos inmunodeprimidos (NUDE), demostraron que el tratamiento con la sal sódica de DHA-H da lugar a altos niveles de HPA en los tumores implantados, sin presencia aparente de la molécula madre (DHA-H) y sin que se observen cambios en los niveles
- 30 endógenos de DHA (forma nativa no hidroxilada) (figura 3A). Los resultados demostraron que los niveles de HPA en los tumores xenogénicos guardan una relación lineal inversa estadísticamente significativa con respecto al tamaño del tumor (figura 3B). En ausencia de la molécula madre DHA-H en el órgano diana, estas evidencias sugieren que la presencia de HPA en el órgano diana presenta un efecto terapéutico in vivo.

Asimismo, se estudiaron los niveles de HPA generados a partir del profármaco DHA-H en células U-118 MG en cultivo, en presencia o ausencia de oxitiamina (inhibidor competitivo de la α -oxidación) (figura 4A). Los resultados mostraron que la adición de la sal sódica de DHA-H a un cultivo de células U-118 MG da lugar a un incremento significativo de los niveles de HPA. Este incremento se ve inhibido en presencia de un tratamiento simultáneo con oxitiamina 1 o 10 mM, lo que demuestra que la transformación de DHA-H en HPA está mediada por la α -oxidación. El tratamiento con la sal sódica de DHA-H sobre células U-118 MG en cultivo no tuvo ningún efecto sobre los niveles endógenos de DHA (forma nativa no hidroxilada). Sobre las mismas células en cultivo, se llevaron a cabo ensayos de viabilidad con la sal sódica de DHA-H en presencia o ausencia de oxitiamina 1 mM (figura 4B). En primer lugar, se comprobó que la oxitiamina 1 mM no presenta efecto alguno sobre la viabilidad celular. Por otro lado, la adición de la sal sódica de DHA-H (150 μ M, 48 h) presenta un efecto anti-proliferativo significativo sobre las células U118-MG. Sin embargo, este efecto se revierte parcialmente (de forma estadísticamente significativa) en presencia de oxitiamina 1 mM. Esta concentración de oxitiamina es suficiente para inhibir por completo el incremento en los niveles de HPA a partir de DHA-H (ver figura 4A). Así, estos resultados muestran que el efecto anti-proliferativo mediado por DHA-H sobre células U-118 MG está mediado, al menos en parte, por HPA, ya que la inhibición de la formación de este compuesto a partir de DHA-H, se traduce en un menor efecto anti-proliferativo del DHA-H (figura 4B).

La administración de los profármacos de fórmula (I), es decir, el uso de los compuestos de fórmula (I) como profármacos, permite una administración regulada en el tiempo de sus metabolitos de cadena impar. Esto permite evitar posibles efectos adversos cuando es requerida una administración prolongada, o en cantidades mayores, debido a la situación del paciente o a la enfermedad tratada, del metabolito de cadena impar, que es el compuesto que lleva a cabo la acción terapéutica. En concreto, los ácidos grasos de cadena impar se metabolizan por β -oxidación, dando lugar a propionil-CoA. A diferencia de los ácidos grasos de cadena par, cuyo metabolismo acaba en la producción de acetil-CoA que, a su vez, se metaboliza vía ciclo de Krebs. El propionil-CoA se puede transformar en ácido propiónico, que origina acidosis metabólica si se acumula. El propionil-CoA se puede transformar metabólicamente en succinil-CoA (que se metaboliza via ciclo de Krebs), en un proceso dependiente de biotina y vitamina B12. Este proceso no es una ruta metabólica habitual de los ácidos grasos, porque en el organismo de los mamíferos, la inmensa mayoría de los ácidos grasos son de cadena par. En consecuencia, esta ruta metabólica afecta selectivamente a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena impar, tales como los metabolitos de fórmula (II) y fórmula (III), y puede saturarse en caso de que existan concentraciones intracelulares

demasiado altas de dichos metabolitos de cadena impar o situaciones patológicas concretas que cursen con déficit de biotina o vitamina B12, llevando a acidosis propiónica.

Así, si de manera general, el uso de los compuestos de fórmula (II) y (III), y de sus sales farmacéuticamente o nutracéuticamente aceptables, es beneficioso para el organismo tal como se ha mostrado en los ejemplos de la presente solicitud. La acción de estos compuestos de fórmula (II) y (III), mediante la administración de su correspondiente profármaco de fórmula (I), permite evitar efectos adversos derivados de su metabolismo y acumulación, cuando se requiere una administración prolongada o de dosis elevadas, al administrar de manera controlada, como resultado de su metabolismo, dichos compuestos de fórmula (II) y (III). De esta manera, los profármacos que tiene fórmula (I) proporcionan una manera de administrar los metabolitos de fórmula (II) o de fórmula (III) con menor riesgo de aparición de efectos secundarios adversos y proporcionando una cantidad terapéuticamente efectiva de dichos metabolitos de manera sostenida en el tiempo, a medida que el profármaco que tiene fórmula (I), una vez administrado, se metaboliza.

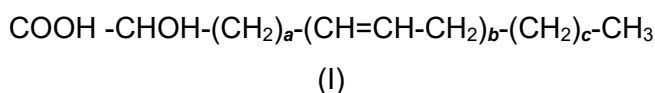
En esta solicitud se ha estudiado el efecto anti-proliferativo que presenta HPA sobre un cultivo de células U-118 MG, en comparación con la administración del profármaco DHA-H y de la forma nativa de DHA. Estos experimentos mostraron que, bajo las mismas condiciones experimentales, la administración de HPA disminuye drásticamente la viabilidad del cultivo de células U118-MG frente al efecto de DHA-H o DHA (figura 5A). Aun cuando ya ha sido ampliamente demostrado que DHA-H, y en concreto mediante la administración de su sal sódica, es un profármaco de HPA, el efecto anti-proliferativo de DHA-H es menor que el que supone la administración de HPA per sé (ver figura 5A). Para explicar este efecto, se debe atender a los niveles intracelulares de HPA existentes después de estimular el cultivo con la misma concentración de DHA-H o HPA (figura 5B). Curiosamente, la administración de HPA bajo las mismas condiciones experimentales que DHA-H, da lugar a niveles de HPA un orden de magnitud superiores que los originados por DHA-H. Entonces, la administración de la misma concentración en cultivo de DHA-H y HPA, bajo las mismas condiciones, dan lugar a diferentes niveles intracelulares de HPA. Este efecto debe ser debido a las diferencias estructurales entre DHA-H y HPA. De hecho, en el presente trabajo, hemos demostrado que la captación de la forma alfa-hidroxilada de DHA (DHA-H) está impedida en comparación con la del análogo no hidroxilado (figura 5C). Si la captación de DHA-H está impedida en comparación con los ácidos grasos no hidroxilados, entonces, los diferentes niveles intracelulares de HPA observados tras estimulación en U118-MG con DHA-H y HPA, debe ser

debidos a la diferente captación de estos compuestos por las células desde el medio extracelular.

Por otro lado, el efecto anti-proliferativo sobre U-118 MG es muy superior para HPA con respecto a DHA-H y DHA (ver figura 5A). Cuando se compara con DHA-H, este efecto se puede explicar por las diferencias en los niveles intracelulares de HPA, inducidos por DHA-H y HPA (ver figura 5B). Sin embargo, la forma no hidroxilada de DHA se debería captar del medio extracelular con una eficiencia similar a la de captación de HPA (o cualquier ácido graso polinsaturado no hidroxilado). En consecuencia, los niveles intracelulares de DHA y HPA no deberían ser demasiado diferentes en U-118 MG tras tratamiento con DHA y HPA, respectivamente, bajo las mismas condiciones. Si asumimos que DHA y HPA (análogos estructurales) presentan un efecto anti-proliferativo similar sobre U-118 MG, entonces, las diferencias en la viabilidad celular observadas entre estos dos compuestos deberían explicarse, al menos en parte, por efecto tóxico de HPA sobre U-118 MG. Un efecto tóxico que sería selectivo para HPA, y no aparecería con DHA. Entonces, este efecto podría explicarse por la toxicidad mediada selectivamente por ácidos grasos de cadena impar, dando lugar a acidosis propiónica. Esta toxicidad es consecuencia, en parte, de la facilidad de captación de HPA del medio extracelular por las células. En este sentido, la captación más lenta del profármaco DHA-H en comparación con los ácidos grasos no hidroxilados, podría ser útil a la hora de evitar concentraciones intracelulares de HPA excesivamente altas y, en consecuencia, una posible acumulación de ácido propiónico.

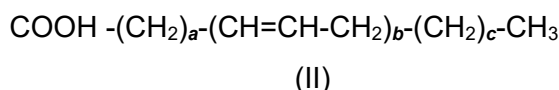
Así, dependiendo de la condición metabólica, del régimen de administración y de la condición a tratar, puede ser conveniente el uso de HPA o de otro metabolito de fórmula (II) o de fórmula (III), o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos o bien puede ser conveniente una administración controlada en el tiempo, mediante el uso del profármaco de fórmula (I), o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como la sal sódica del DHA-H.

Por tanto, una realización de la invención se refiere al profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



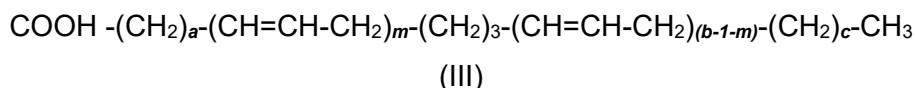
en el que dicho profármaco, es un profármaco:

- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



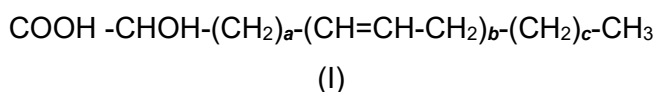
o

- de un compuesto de fórmula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



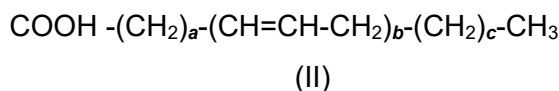
en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso como medicamento; en particular, para uso en la inducción de la neuroregeneración o para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica.

De la misma manera, la presente invención se refiere al uso de un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



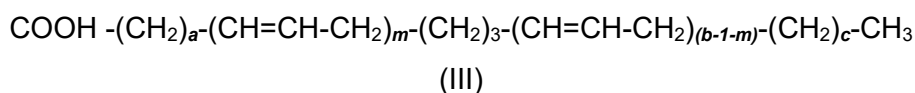
en el que dicho profármaco es un profármaco:

- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



o

- de un compuesto de fórmula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad

neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica, o para la inducción de la neuroregeneración.

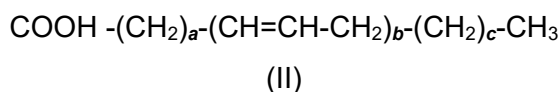
La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para proporcionar en un paciente un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; o un compuesto de fórmula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica, o para la inducción de la neuroregeneración.

Adicionalmente, es parte de la invención el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento como profármaco de un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; o un compuesto de fórmula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica, o para la inducción de la neuroregeneración.

La presente invención se refiere además a un método para obtener/preparar/fabricar un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; o un compuesto de fórmula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; donde dicho método comprende proporcionar un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, como profármacos de dicho compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; o de dicho compuesto de fórmula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

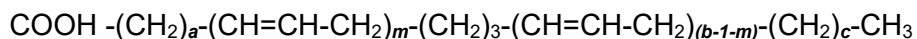
Adicionalmente, la presente invención se refiere a un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica, en un sujeto que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un profármaco:

- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



o

- de un compuesto de formula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 (III)

en el que dicho profármaco tiene formula (I):

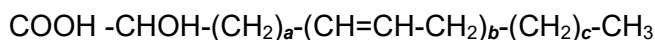


(I)

10 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par.

Otra realización se refiere a un método de inducción de la neuroregeneración en un sujeto que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del

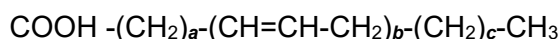
15 mismo:



(I)

en el que dicho profármaco, es un profármaco:

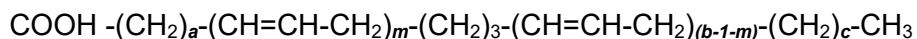
- 20
- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

o

- 25
- de un compuesto de formula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



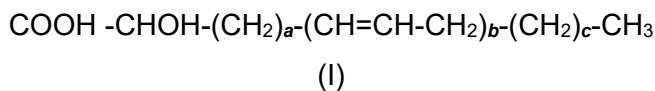
(III)

30 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a un método para administrar una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; o de un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica, o para la inducción de la neuroregeneración; en el que dicho compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; o un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; es administrado como profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

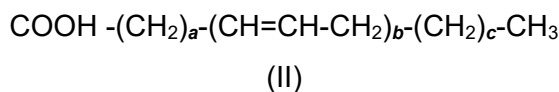
La invención se refiere además a un método para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica, o para la inducción de la neuroregeneración; en donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva de un profármaco de un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; o un compuesto de fórmula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo; en donde dicho profármaco tiene fórmula (I) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente la presente invención se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica, o para la inducción de la neuroregeneración; en donde dicho método comprende administrar una cantidad efectiva, a un paciente que lo necesita, de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



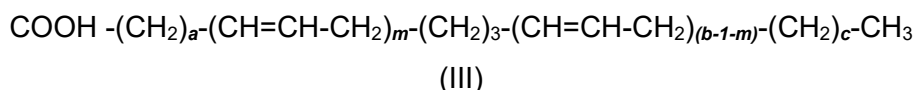
en el que el compuesto de fórmula (I) es metabolizado en el organismo de dicho paciente para producir una cantidad terapéuticamente efectiva de un metabolito:

- que tiene fórmula (II):



o

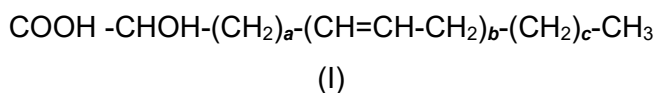
- que tiene fórmula (III):



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par, en el que dicho metabolito es el responsable de la prevención y/o tratamiento de dichas enfermedades o condiciones y de la inducción de la neuroregeneración en el paciente. Preferentemente, al ser administrada una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), el metabolito que tiene fórmula (II) o que tiene fórmula (III) se encuentra presente en el organismo de dicho paciente.

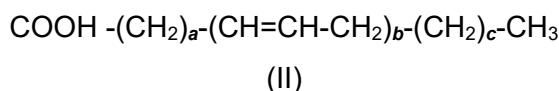
- 10 En una realización preferente, dicho compuesto de fórmula (I) se metaboliza en más de un 10%, en más de un 40%, más de 50%, y hasta un 99% en un metabolito de fórmula (II) o de fórmula (III) al ser administrado.

Otra realización se refiere a un método para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica, y para la inducción de la neuroregeneración; en donde dicho método comprende administrar a un paciente un profármaco con la estructura de fórmula (I):



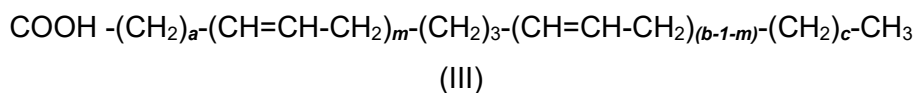
- 20 en donde dicho profármaco es convertido in vivo para liberar un compuesto activo en células de dicho paciente; donde dicho compuesto activo tiene una estructura:

- de fórmula (II):



- 25 o

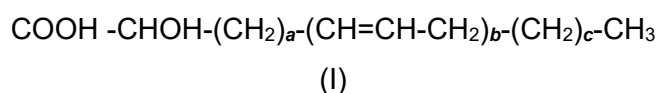
- de fórmula (III):



- 30 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par,

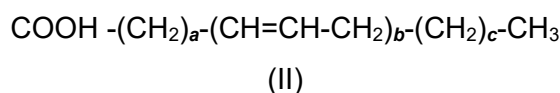
Preferentemente dicha conversión es un proceso químico o fisiológico. A efectos de la presente invención el término “proceso químico” se refiere a la conversión del profármaco in vivo para liberar el compuesto activo mediante una reacción química, en el que el profármaco es un reactivo y el compuesto activo es un producto de reacción. Además, a efectos de la presente invención el término “proceso fisiológico” se refiere a una conversión debida a un evento o proceso que ocurre en un organismo de manera natural, por ejemplo, con actividad de enzimas.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



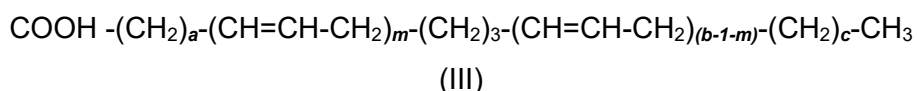
en el que dicho profármaco, es un profármaco:

- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



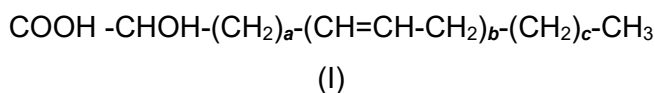
o

- de un compuesto de fórmula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



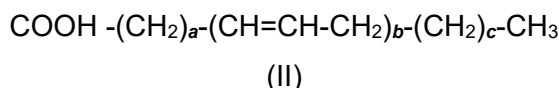
en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; para uso como medicamento; en particular para uso en la inducción de la neuroregeneración y para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica.

Adicionalmente, la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende al menos un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



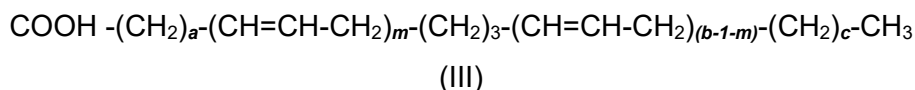
en el que dicho profármaco, es un profármaco:

- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



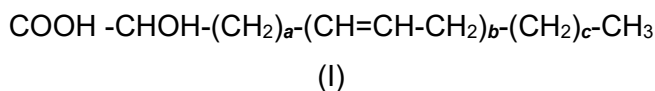
o

- de un compuesto de formula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



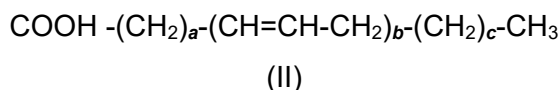
en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria y una enfermedad metabólica; o para la inducción de neuroregeneración.

Alternativamente, la invención se refiere a un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica, en un sujeto que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que al menos un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



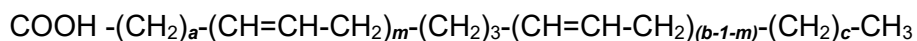
en el que dicho profármaco, es un profármaco:

- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



o

- de un compuesto de formula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

(III)

en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; y **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

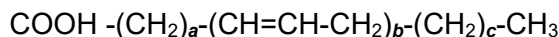
- La invención se refiere, además, a un método de inducción de neuroregeneración en un sujeto que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende al menos un profármaco de fórmula (I), o una sal éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

- 15 en el que dicho profármaco, es un profármaco:

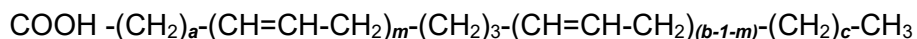
- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

20 o

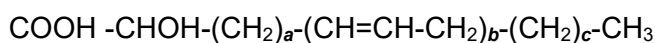
- de un compuesto de formula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(III)

- 25 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; y **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

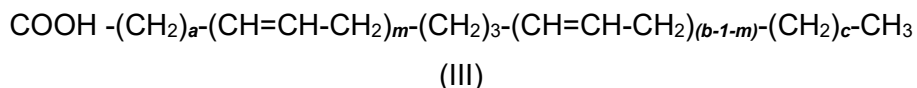
En una realización muy preferente, el profármaco de formula (I) o la sal de sodio del mismo:



30

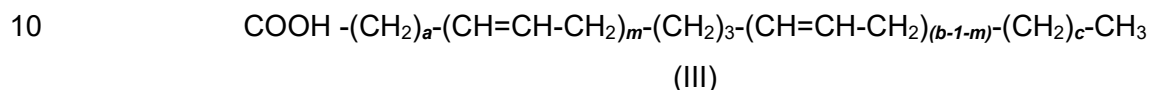
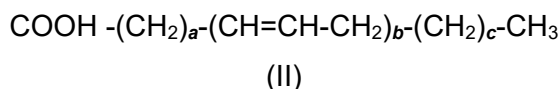
(I)

es un profármaco de un compuesto de fórmula (III) o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



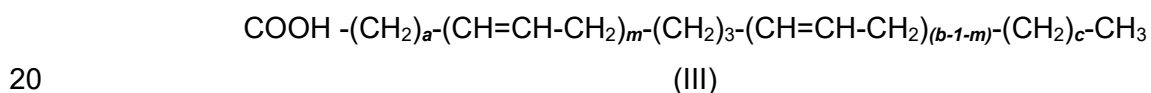
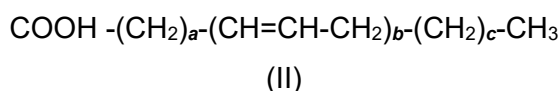
5 en el que $a=1$, $b=6$, $c=0$ y $m=0$.

La presente invención también se refiere a una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II) o de un compuesto de fórmula (III):



en donde a es un número entero entre 1 y 7; b es un número entero entre 2 y 7; c es un número entero entre 0 y 7; m es un número entero entre 0 y $(b-1)$; y $a+3b+c+3$ es un número entero par.

15 Adicionalmente, la presente invención se refiere a una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II), o a un compuesto de fórmula (III):



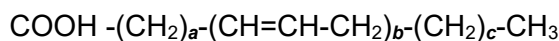
en donde a es un número entero entre 1 y 7; b es un número entero entre 2 y 7; c es un número entero entre 0 y 7; m es un número entero entre 0 y $(b-1)$; y $a+3b+c+3$ es un número entero par; para uso como medicamento; en particular, para uso en la inducción de la neuroregeneración; o para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o

25 condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria y una enfermedad metabólica.

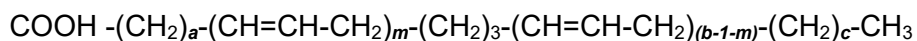
En una realización preferente, dicha sal o éster de un compuesto de fórmula (II) o de fórmula (III), para uso como medicamento o en las indicaciones anteriormente mencionadas; es administrada como profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable

30 del mismo.

En particular, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II), o de un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos:



(II)



(III)

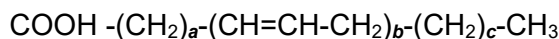
en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** - 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso en la inducción de neuroregeneración, y en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, en particular una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; demencia senil; esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la esclerosis focal; la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; dolor de cabeza, incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático, otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el síndrome de Guillan-Barré, neuropatía diabética, degeneración Walleriana, demencia por cuerpos de Levy, demencia fronto-temporal, enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración cortico-basaly los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos.

En una realización preferente, dicho compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para uso; o dicho compuesto de formula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para uso, en las indicaciones anteriormente mencionadas; es administrado como profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

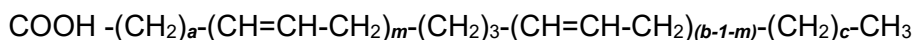
Preferentemente, **a**=4, **b**=5 y **c**=0 y el compuesto para uso es un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

También preferentemente, **a**=1, **b**=6, **c**=0 y **m**=0, y el compuesto para uso es un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere al uso de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II), o de un compuesto de fórmula (III):



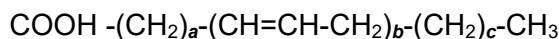
(II)



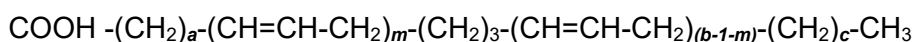
(III)

5 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria y una enfermedad
10 metabólica; o para la inducción de neuroregeneración.

En particular, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (II), o de un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos:



(II)



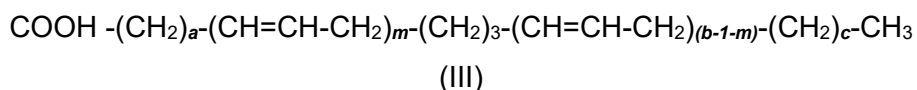
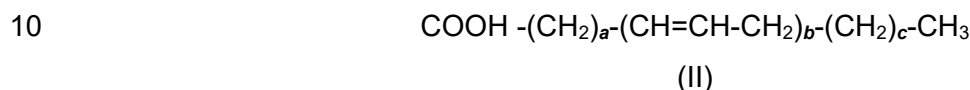
(III)

15 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; en la elaboración de un medicamento para la inducción de neuroregeneración, y para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, en particular una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; demencia senil; esclerosis múltiple y esclerosis lateral
20 amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la esclerosis focal; la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; dolor de cabeza, incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático, otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el síndrome de Guillan-Barré, neuropatía diabética, degeneración Walleriana, demencia por cuerpos de Levy,
25 demencia fronto-temporal, enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración cortico-basal y los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos.
30

Preferentemente, $a=4$, $b=5$ y $c=0$ y el compuesto es un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

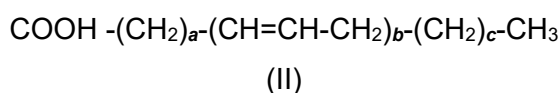
También preferentemente, $a=1$, $b=6$, $c=0$ y $m=0$, y el compuesto es un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

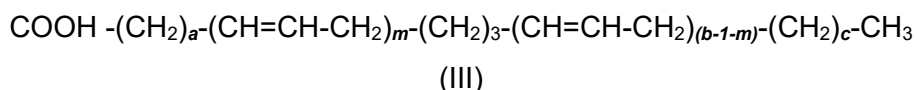
- 5 También es parte de la presente invención un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica, en un sujeto que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II) o de un compuesto de fórmula (III):



- 15 en donde a es un número entero entre 1 y 7; b es un número entero entre 2 y 7; c es un número entero entre 0 y 7; m es un número entero entre 0 y $(b-1)$; y $a+3b+c+3$ es un número entero par.

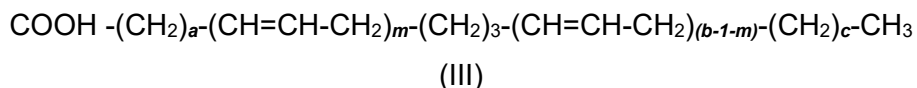
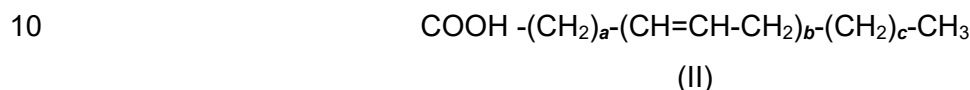
- En particular, la presente invención se refiere a un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, en particular una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; 20 demencia senil; esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la esclerosis focal; la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; dolor de cabeza, incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático, otros trastornos neurodegenerativos del sistema 25 nervioso periférico como el síndrome de Guillan-Barré, neuropatía diabética, degeneración Walleriana, demencia por cuerpos de Levy, demencia fronto-temporal, enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración cortico-basaly los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos, en un sujeto que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una 30 cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (II), o de un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos:





en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** - 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par.

La invención se refiere además a un método de inducción de neuroregeneración en un sujeto que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (II), o de un compuesto de fórmula (III), o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos:



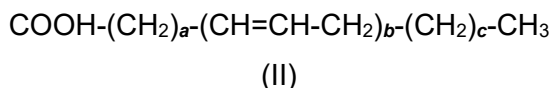
en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** - 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par.

Preferentemente, **a**=4, **b**=5 y **c**=0 y el compuesto es un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

También preferentemente, **a**=1, **b**=6, **c**=0 y **m**=0, y el compuesto es un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

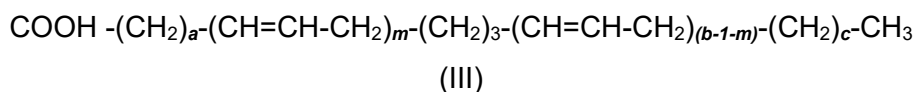
La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II):



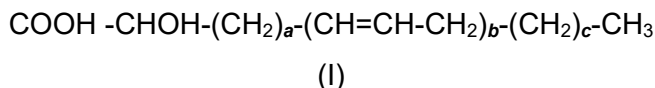
y

- una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (III):



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

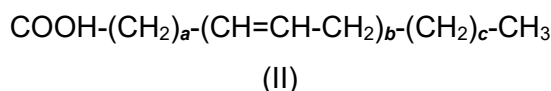
En una realización preferente de la invención, dicha composición farmacéutica, está
5 caracterizada porque comprende además un segundo compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a**, **b** y **c** tienen los mismos valores que para el primer compuesto.

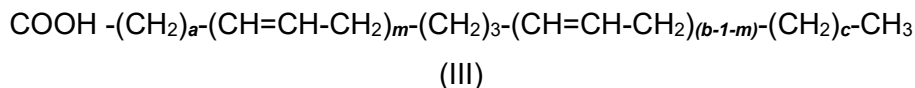
10 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

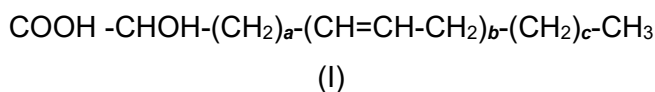


15 y

- un compuesto de formula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



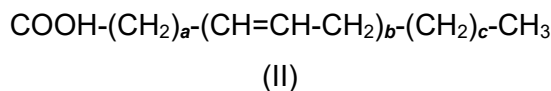
caracterizada porque comprende además un segundo compuesto de fórmula (I), o una sal o
20 éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número
25 entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

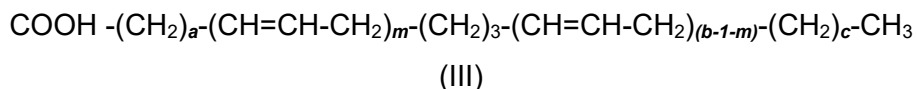
- una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II):



30

y

- una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de formula (III):

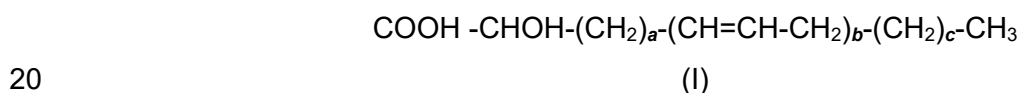


- 5 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso como medicamento; en particular para uso en la inducción de la neuroregeneración y para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo
- 10 que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica.

En una realización preferente de dicha composición para uso como medicamento o en las indicaciones anteriormente mencionadas; la sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de formula (II) o de fórmula (III) es administrada como profármaco de fórmula (I),

15 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

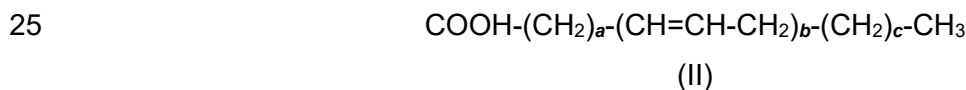
En una realización preferente de la invención, dicha composición farmacéutica para uso está caracterizada porque comprende además un segundo compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a**, **b** y **c** tienen los mismos valores que para el primer compuesto.

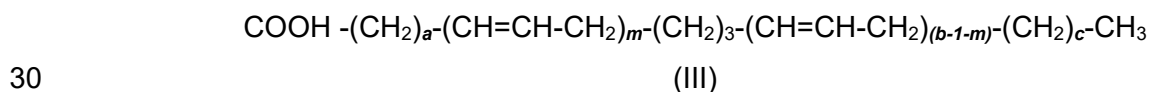
En particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



y

- un compuesto de formula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** - 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en la inducción de la neuroregeneración; y para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que consiste en: : enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; demencia senil; esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la esclerosis focal; la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; dolor de cabeza, incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático, otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el síndrome de Guillan-Barré, neuropatía diabética, degeneración Walleriana, demencia por cuerpos de Levy, demencia fronto-temporal, enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración cortico-basal y los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos.

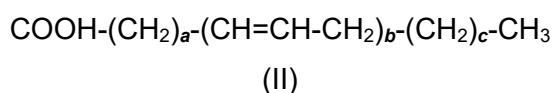
En una realización preferente de dicha composición para uso en las indicaciones anteriormente mencionadas; el compuesto de fórmula (II) o de fórmula (III), o la sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado como profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

Preferentemente, la composición comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que **a=4**, **b=5** y **c=0**.

También preferentemente, la composición comprende un compuesto de fórmula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que **a=1**, **b=6**, **c=0** y **m=0**.

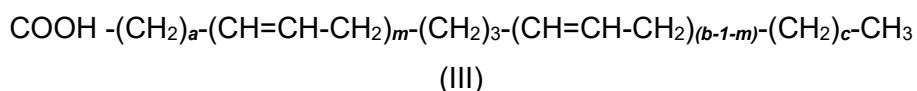
Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

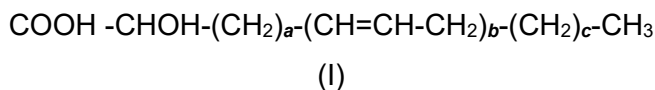


y

- un compuesto de fórmula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



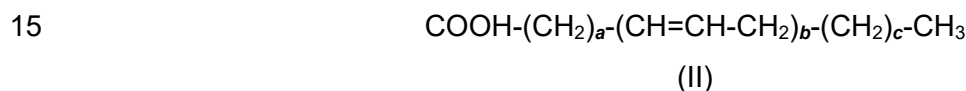
caracterizada porque comprende además un segundo compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



- 5 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso como medicamento; en particular para uso en la inducción de la neuroregeneración y para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo
- 10 que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica.

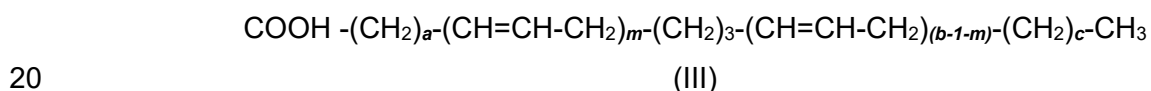
Una realización de la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II):



y

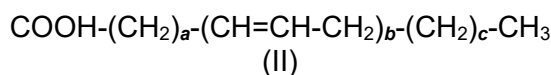
- una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (III):



- en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en la elaboración de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición
- 25 seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria y una enfermedad metabólica; o para la inducción de neuroregeneración.

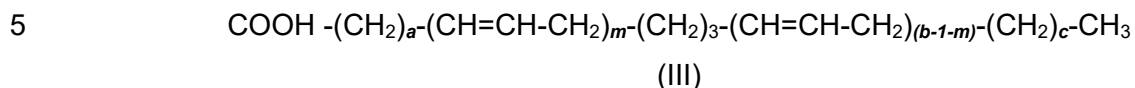
En particular la invención se refiere al uso de una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 30 - un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



y

- un compuesto de fórmula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



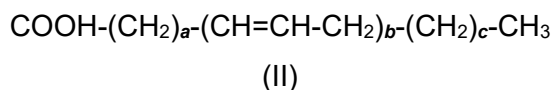
en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en la elaboración de un medicamento para la inducción de la neuroregeneración, o de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que consiste en: : enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; demencia senil; esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la esclerosis focal; la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; dolor de cabeza, incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático, otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el síndrome de Guillan-Barré, neuropatía diabética, degeneración Walleriana, demencia por cuerpos de Levy, demencia fronto-temporal, enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración cortico-basal y los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos.

Preferentemente, la composición comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que **a**=4, **b**=5 y **c**=0.

También preferentemente, la composición comprende un compuesto de fórmula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que **a**=1, **b**=6, **c**=0 y **m**=0.

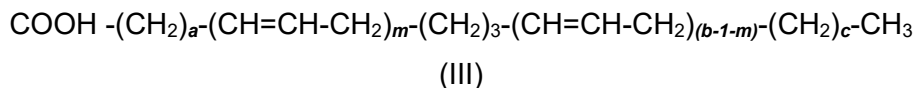
Otra realización se refiere a un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica, en un sujeto que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II):



y

- una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de formula (III):



- 5 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

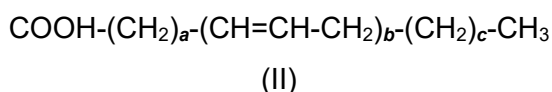
En particular, la invención se a un método de prevención y/o tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que consiste en: : enfermedad de Alzheimer;

10 enfermedad de Parkinson; demencia senil; esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la esclerosis focal; la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; dolor de cabeza, incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático, otros

15 trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el síndrome de Guillan-Barré, neuropatía diabética, degeneración Walleriana, demencia por cuerpos de Levy, demencia fronto-temporal, enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración cortico-basaly los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos, en un sujeto que lo necesita, donde dicho método

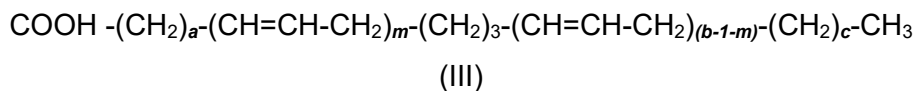
20 comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



25 y

- un compuesto de formula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



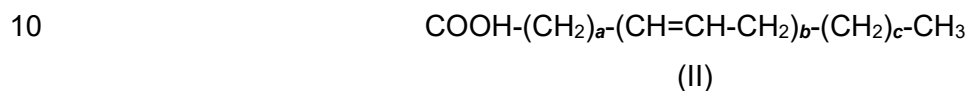
- 30 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Preferentemente, la composición comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que $a=4$, $b=5$ y $c=0$.

También preferentemente, la composición comprende un compuesto de fórmula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que $a=1$, $b=6$, $c=0$ y $m=0$.

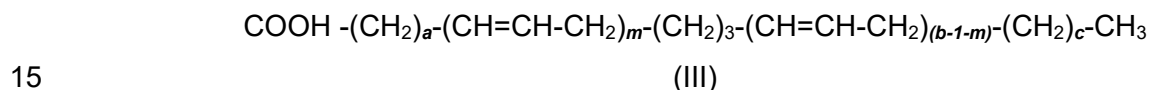
- 5 Otra realización se refiere a un método de inducción de neuroregeneración en un sujeto que lo necesita, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

-- un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



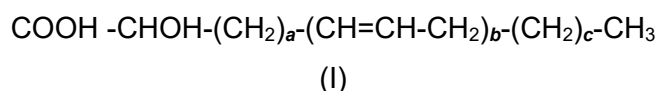
y

- un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde a es un número entero entre 1 y 7; b es un número entero entre 2 y 7; c es un número entero entre 0 y 7; m es un número entero entre 0 y $(b-1)$; y $a+3b+c+3$ es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; en el que dicha composición para uso opcionalmente, comprende, además, un segundo compuesto de

20 fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde a , b y c tienen los mismos valores que para el primer compuesto.

- Las realizaciones indicadas a continuación se refieren a las realizaciones de compuestos, usos, métodos y composiciones descritas anteriormente. En el caso de que se defina un valor de m , la realización preferente se refiere a cualquier realización anterior de la invención que comprende un compuesto de fórmula (III) y a su profármaco de fórmula (I) correspondiente, mientras que, si el valor de m no se encuentra mencionado, la realización preferente se refiere a cualquier realización anterior de la invención que comprende un compuesto de fórmula (II) y a su profármaco de fórmula (I) correspondiente.
- 25
- 30

En una realización, o el compuesto de fórmula (I), o su metabolito de fórmula (II) o de fórmula (III), o todos ellos, es una sal. Más preferentemente, la sal es una sal de sodio.

En una realización preferente **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es 0; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par.

En otra realización preferente **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es 3; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par.

5 En una realización aún más preferente de la presente invención:

a=6, b=2, c=3 y **m** es 0 o 1; o

a=6, b=3, c=0 y **m** se selecciona entre 0, 1 o 2, y aún más preferentemente **m** es 0 o 1; o

a=3, b=3, c=3 y **m** se selecciona entre 0, 1 o 2, y aún más preferentemente **m** es 0 o 1; o

a=2, b=4, c=3 y **m** se selecciona entre 0, 1, 2, o 3, y aún más preferentemente **m** es 0 o 1; o

10 **a=2, b=5, c=0** y **m** se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4, y aún más preferentemente **m** es 0 o 1;
o

a=1, b=6, c=0 y **m=0**.

En una realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a=6, b=2, c=3** y **m** es 0 o 1.

15 En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a=6, b=3, c=0** y **m** se selecciona entre 0, 1 o 2; y aún más preferentemente **m** es 0 o 1.

En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a=3, b=3, c=3** y **m** se selecciona entre 0, 1 o 2; y aún más preferentemente **m** es

20 0 o 1.

En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a=2, b=4, c=3** y **m** se selecciona entre 0, 1, 2, o 3; y aún más preferentemente **m** es 0 o 1.

En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a=2, b=5, c=0** y **m** se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4; y aún más preferentemente **m** es 0 o 1.

25 **m** es 0 o 1.

En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a=1, b=6, c=0** y **m=0**.

En una realización más preferente de dichas realizaciones preferentes, más preferentes y aún

30 más preferentes, **m** es 0.

En una realización aún más preferente de dichas realizaciones preferentes, más preferentes y aún más preferentes, la sal es una sal de sodio.

En una realización preferente **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es 0; y $a+3b+c+3$ es un número entero par.

- 5 En otra realización preferente **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es 3; y $a+3b+c+3$ es un número entero par.

En una realización aún más preferente de la presente invención:

a=6, **b**=2, **c**=3; o

a=5, **b**=2 y **c**=3; o

- 10 **a**=6, **b**=3, **c**=0; o

a=5, **b**=3 y **c**=0; o

a=3, **b**=3, **c**=3; o

a=2, **b**=3 y **c**=3; o

a=2, **b**=4, **c**=3; o

- 15 **a**=1, **b**=4 y **c**=3;

a=2, **b**=5, **c**=0; o

a=1, **b**=5 y **c**=0; o

a=4, **b**=5 y **c**=0.

- 20 En una realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a**=6, **b**=2 y **c**=3.

En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a**=6, **b**=3 y **c**=0.

En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a**=3, **b**=3 y **c**=3.

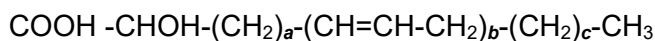
- 25 En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a**=2, **b**=4 y **c**=3.

En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a**=2, **b**=5 y **c**=0.

- 30 En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a**=4, **b**=5 y **c**=0.

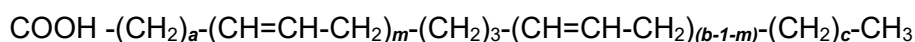
En una realización aún más preferente de dichas realizaciones preferentes, más preferentes y aún más preferentes, la sal es una sal de sodio.

En una realización muy preferente, el profármaco de fórmula (I) o la sal de sodio del mismo:



5 (I)

es un profármaco de un compuesto de fórmula (III):



(III)

en el que $a=1$, $b=6$, $c=0$ y $m=0$.

10 En una realización aún más preferente de dichas realizaciones preferentes, más preferentes y aún más preferentes, la sal farmacéuticamente aceptable de alguno de los compuestos de fórmula (II) o de alguno de los compuestos de fórmula (III), o de todos los compuestos de fórmula (II) y de fórmula (III), es una sal de sodio.

En otra realización aún más preferente de dichas realizaciones preferentes, más preferentes y aún más preferentes, el éster es un éster metílico o un éster etílico.

15

En aún otra realización más preferente de dichas realizaciones preferentes, más preferentes y aún más preferentes, el compuesto es un estereoisómero con todos los dobles enlaces de configuración *cis*.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender otro agente terapéuticamente activo, adicional.

20

A efectos de la presente invención el término “agente terapéuticamente activo” se refiere a aquella sustancia, compuesto o ingrediente que provoca un efecto biológico al ser administrado en un sujeto, siendo dicho efecto biológico un efecto que permite el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición patológica, o que produce una mejora del estado de salud general de dicho sujeto.

25

Dentro de los agentes activos se encuentran compuestos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, agentes anticancerígenos, compuestos reguladores del metabolismo, agentes cardiovasculares, y agentes reguladores de la obesidad y el sobrepeso.

Entre los agentes quimioterapéuticos que pueden encontrarse en la composición con HPA se pueden seleccionar del grupo que consiste en: temozolomida, ciclofosfamida; melfalan,

30

docetaxel, paclitaxel, carboplatino, cisplatino, oxaliplatino, metotrexato, pemetrexed, azatiopireno, capecitabina, fluoracil, mercaptopurina, gemcitabina, bleomicina, actinomicina, vincristina, vinblastina, vinorelbina, ácido retinoico, daunorubicina, doxorubicina, irinotecan y topotecan.

- 5 En una realización preferida de la invención, dicho excipiente es albúmina, por ejemplo: ovoalbúmina, lactoalbúmina, albúmina nativa, o recombinante de origen humano, bovino, murino, o de conejo, más preferiblemente, albúmina sérica humana o albúmina sérica bovina.

El experto en la materia podrá seleccionar uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables que conocidos en el estado del arte, de tal forma que las
10 composiciones farmacéuticas sean aptas para ser administradas tanto a un sujeto humano como a un sujeto animal.

Se entiende como cantidad efectiva, o como cantidad terapéuticamente efectiva, a efectos de la presente invención, como aquella que proporciona un efecto terapéutico sin proporcionar efectos tóxicos inaceptables en el paciente. La cantidad o dosis efectiva del medicamento
15 depende del compuesto y de la condición o enfermedad tratada y de, por ejemplo, la edad, peso y condición clínica del paciente tratado, la forma de administración, el historial clínico del paciente, la gravedad de la enfermedad y la potencia del compuesto administrado.

A efectos de la presente invención, las enfermedades neurológicas son todas aquellas enfermedades que afectan al sistema nervioso (central y periférico). Dentro de dicho grupo,
20 se encuentran las enfermedades neurodegenerativas que, a efectos de la presente invención son un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la degeneración progresiva de la estructura y la función del sistema nervioso central o del sistema nervioso periférico.

Preferentemente, dicha enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; demencia senil; esclerosis múltiple
25 y esclerosis lateral amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la esclerosis focal; la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; dolor de cabeza, incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático, otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el
30 síndrome de Guillan-Barré, neuropatía diabética, degeneración Walleriana, demencia por cuerpos de Levy, demencia fronto-temporal, enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración cortico-basal los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos.

Preferentemente, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en lesión medular y dolor de origen neurológico.

Preferentemente, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer de mama, leucemia, cáncer hepático y cáncer de páncreas.

- 5 Preferentemente, la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: inflamación cardiovascular; inflamación causada por tumores; inflamación de origen reumatoide; inflamación causada por infección; inflamación respiratoria; inflamación aguda y crónica; hiperalgesia de enteroeza inflamatoria; y edema e inflamación causados por traumas o quemaduras.
- 10 Preferentemente, la enfermedad metabólica se selecciona del grupo que consiste en obesidad, sobrepeso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes y resistencia a la insulina.

A este respecto, el hecho de que los lípidos cuando integran la membrana celular puedan controlar la señalización celular, supone que también puedan regular el estado fisiológico de las células y, por ende, del estado general de salud.

Por otro lado, a efectos de la presente invención, los procesos neurodegenerativos son un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por la degeneración progresiva de la estructura y la función del sistema nervioso central o del sistema nervioso periférico. Dentro de estos procesos neurodegenerativos se incluye la inducción de la neuroregeneración, la prevención y/o el tratamiento de lesiones medulares y/o la prevención y/o el tratamiento del dolor.

Algunos de estos procesos neurodegenerativos suponen una disminución importante de la capacidad cognitiva de los pacientes o alteraciones motoras. Los procesos neurodegenerativos, desórdenes neurológicos y neuropsiquiátricos tienen una base común de degeneración neuronal o alteraciones de sus componentes, como lípidos (por ejemplo, la mielina) o proteínas de membrana (por ejemplo, los receptores adrenérgicos, receptores serotoninérgicos, etc.). Preferentemente, estas patologías del sistema nervioso central incluyen: la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia, la esclerosis focal, la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia, la demencia vascular, los dolores de cabeza incluida la migraña, traumatismo del sistema nervioso central, desórdenes del sueño, vértigo, dolor, accidentes cerebrovasculares, la depresión, dolor neuropático, otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el

síndrome de Guillan-Barré, neuropatía diabética, degeneración Walleriana, demencia por cuerpos de Levy, demencia fronto-temporal, enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva, degeneración cortico-basal la ansiedad, las adicciones, etc.

- 5 En particular, las enfermedades neurodegenerativas seleccionan del grupo que consiste en:

Enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central tales como meningitis bacteriana, meningitis no bacteriana, encefalopatía necrosante hemorrágica aguda, otras encefalitis, mielitis y encefalomielitis, ventriculitis cerebral no especificada de otro modo NEOM, absceso y granuloma intracraneal e intrarraquídeo, absceso extradural y subdural, flebitis, tromboflebitis intracraneal en intrarraquídea y secuelas de enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central.

- 15 Atrofias sistémicas que afectan principalmente al sistema nervioso central tales como corea de Huntington, demencia de Huntington, ataxia hereditaria; atrofia muscular espinal y síndromes relacionados como Werdnig-Hoffman; atrofias sistémicas que afectan principalmente al sistema nervioso central, síndrome pospolio; enfermedades de las neuronas motoras como la esclerosis lateral amiotrófica y la parálisis bulbar progresiva.

- 20 Trastornos extrapiramidales y del movimiento tales como la enfermedad de Parkinson, Parkinsonismo secundario, síndrome neuroléptico maligno, Parkinsonismo secundario inducido por fármacos Parkinsonismo posencefalítico, Parkinsonismo vascular, enfermedades degenerativas de los núcleos de la base, Hallervorden-Spatz, oftalmoplejia supranuclear progresiva, degeneración estriatonigra, distonía temblor esencial, temblor inducido por fármacos, miclonía, corea inducido por medicamentos, tics inducidos por fármacos, tics de origen orgánico, trastornos del movimiento inducidos por fármacos, acatisia, síndrome de pierna inquietas, síndrome de hombre rígido y ataques benignos de escalofríos.

- 25 Otras enfermedades degenerativas del sistema nervioso tales como enfermedad de Alzheimer, Alzheimer de comienzo temprano o tardío, demencia fronto temporal como la enfermedad de Pick, degeneración del sistema nervioso debido al alcohol, enfermedad de Alpers, Enfermedad de Leigh, demencia de cuerpos de Lewy, deterioro cognitivo leve, degeneración corticobasal, demencia degenerativa primaria incluye demencia de Alzheimer, formas seniles y preseniles.

- 30 Enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central tales como esclerosis múltiple de la médula, tronco cerebral, diseminada, generalizada o no especificada de otro modo

(NEOM); desmielinizaciones diseminadas agudas, esclerosis difusa del sistema nervioso central;

Trastornos episódicos y paroxísticos tales como epilepsia y crisis epilépticas recurrentes, epilepsia y crisis epilépticas idiopáticas, crisis de gran mal, epilepsia atónica o clónica
5 inespecífica, síndrome de Lennox-Gastaut, espasmos epilépticos, epilepsia de tipo no especificado, migraña, cefalea, accidentes isquémicos cerebrales transitorios y síndromes relacionados, trastornos del sueño y vértigo.

Trastornos de los nervios, de las raíces y de los plexos nerviosos tales como trastornos del nervio trigémino, trastornos del nervio facial, trastornos de nervios craneales, trastornos de
10 raíces y de plexos nerviosos, mononeuropatías de extremidad superior o inferior y degeneración Walleriana.

Polineuropatías y otros trastornos del sistema nervioso periférico entre las que se encuentran la neuropatía hereditaria e idiopática como Síndrome de Roussy-Levy, enfermedad de Refsum; polineuropatía inflamatoria; secuelas de polineuropatía como secuelas de Guillán-
15 Barré, neuropatía por suero; otras polineuropatías como la neuropatía por fármacos, alcohólica, por agente tóxico, por radiación; secuelas de poli neuropatías inflamatorias y tóxicas.

Enfermedades musculares y de la unión neuromuscular tales como miastenia gravis y otros trastornos mioneurales, trastornos del músculo y de la unión neuromuscular.

20 Parálisis cerebral y otros síndromes paralíticos entre las que se encuentra la hemiplejía, paraplejía, tetraplejía.

Otros trastornos del sistema nervioso como el síndrome de dolor regional complejo, trastornos del sistema nervioso autónomo, neuropatía autonómica periférica, hidrocefalia, quistes cerebrales, síndrome de Riley-Day, degeneración multisistémica de sistema nervioso
25 autónomo, esclerosis de hipocampo, esclerosis mesial, neuropatía diabética o el Síndrome de Wolfram, adrenoleucodistrofia, leucodistrofia y lesión medular.

Trastornos mentales y del comportamiento debidos a afecciones fisiológicas como la demencia vascular, demencia no especificada; trastornos del comportamiento relacionados con el consumo de sustancias psicoactivas; esquizofrenia, trastorno esquizotípico, trastorno
30 delirante y otros trastornos psicóticos no relacionados con el estado del ánimo; trastornos del estado de ánimo (afectivos) como episodio maniaco, trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor, trastorno ciclotímico, trastorno distímico; trastorno de ansiedad, disociativo,

relacionado con estrés y otros trastornos mentales somatomorfos no psicóticos; síndromes de comportamiento asociados a trastornos fisiológicos y factores físicos como trastornos de la conducta alimentaria, trastornos del sueño; trastorno de personalidad, trastorno de los impulsos, ludopatía; discapacidad intelectual; trastornos del habla, escritura, trastorno de aprendizaje.

Ciertas enfermedades neurodegenerativas pueden derivar en procesos en los que se desarrolla ceguera, problemas de audición, desorientación, alteraciones en el estado de ánimo, etc. Un ejemplo de desorden neurodegenerativo bien caracterizado lo constituye la enfermedad de Alzheimer, en la que se ha observado la formación de placas, formadas principalmente por el péptido β -amiloide que procede de un procesamiento proteico alterado, seguido de una acumulación en el exterior de las células. Por otro lado, los ovillos de neurofilamentos de proteína tau hiperfosforilada aparecen en el interior celular. Este proceso se ha asociado a alteraciones en el metabolismo del colesterol y la consecuente alteración de los niveles de ciertos lípidos de membrana, como el ácido docosahexaenóico. Por otro lado, varias patologías neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la demencia senil (o de cuerpos de Lewy), se han relacionado con la acumulación patológica de agregados fibrilares de la proteína α -sinucleína, que dan lugar a una alteración importante en el metabolismo de los triglicéridos celulares. De hecho, el desarrollo de estas y otras enfermedades neurodegenerativas está relacionado con alteraciones de los niveles séricos o celulares de lípidos, como el colesterol, los triglicéridos, la esfingomielina, la fosfatidiletanolamina, etc. Esto, de nuevo, sugiere que los lípidos tienen un papel crucial en el correcto funcionamiento de las neuronas, células de la glía, nervios, cerebro, cerebelo y médula espinal, lo cual resulta lógico teniendo en cuenta la gran abundancia de lípidos en el sistema nervioso central

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa que a la fecha no cuenta con una terapia o tratamiento efectivo cuya fisiopatología aún es, en gran medida, desconocida. Se han diseñado y desarrollado múltiples fármacos y terapias en la última década con el ánimo de detener o ralentizar el proceso neurodegenerativo característico de esta enfermedad. Sin embargo, aún no se conoce ningún tratamiento que haya terminado con éxito un ensayo clínico de fase III en humanos. La mayoría de las terapias se han inspirado en la hipótesis de la cascada amiloide, que actualmente es cuestionada, debido al fracaso casi completo de los ensayos clínicos de las terapias antiamiloides/tau.

Por otro lado, diferentes tipos de esclerosis y otros procesos neurodegenerativos se relacionan con la "desmielinización", cuyo resultado neto es la pérdida de lípidos en la cubierta

de los axones neuronales, con las consiguientes alteraciones en el proceso de propagación de señales eléctricas que ello supone. La mielina es una capa lipídica que rodea los axones de muchas neuronas y que está formada por una sucesión de repliegues en espiral de la membrana plasmática de células de la glía (células de Schwann y oligodendrocitos, a nivel

5 periférico y central, respectivamente). Por todo ello, está demostrado que los lípidos juegan un papel importante en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas. Es más, se ha comprobado que los ácidos grasos poliinsaturados naturales tienen un moderado efecto preventivo sobre el desarrollo de procesos neurodegenerativos. De hecho, el lípido más abundante del sistema nervioso central es el ácido docosahexaenoico (DHA), cuya

10 abundancia está alterada en muchos procesos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer.

Las enfermedades metabólicas forman un conjunto de patologías caracterizadas por la acumulación o el déficit de ciertas moléculas. Un ejemplo típico lo constituye la acumulación de glucosa, colesterol y/o de triglicéridos por encima de los niveles normales. El aumento en

15 los niveles de glucosa, colesterol y/o triglicéridos, tanto a nivel sistémico (p.ej., aumento en los niveles plasmáticos) como a nivel celular (p.ej., en las membranas celulares) se asocia a alteraciones en la señalización celular que desembocan en disfunciones a varios niveles, y que se deben normalmente a errores en la actividad de ciertos enzimas o el control de dichas proteínas. Entre las metabolopatías más importantes se encuentran la hipercolesterolemia

20 (elevados niveles de colesterol) y la hipertrigliceridemia (elevados niveles de triglicéridos). Estas enfermedades tienen tasas de incidencia, de morbilidad y mortalidad elevadas, por lo que su tratamiento es una necesidad de primer orden. Otras metabolopatías importantes son la diabetes y la resistencia a la insulina, caracterizada por problemas en el control de los niveles de glucosa. Estas metabolopatías están implicadas en la aparición de otros procesos

25 patológicos, como el cáncer, la hipertensión, la obesidad, la arterioesclerosis, etc.

Se ha identificado otro proceso patológico relacionado con las metabolopatías anteriormente descritas y que podría constituir per se una nueva metabolopatía, que es el síndrome metabólico.

El cáncer es un tipo de enfermedad hiperproliferativa que se presenta en diversos órganos.

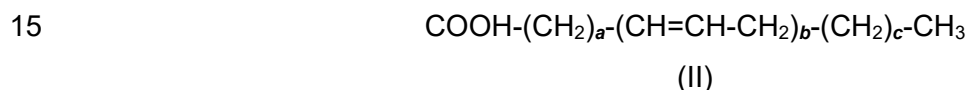
30 Existen múltiples tipos de cáncer entre los que se encuentra, por ejemplo, cáncer pancreático, carcinoma de vías biliares, neuroblastoma, cáncer de colon, cáncer de mama, mieloma, cáncer gástrico, cáncer de hígado, glioblastoma, cáncer de ovarios, cáncer colorrectal, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células grandes, cáncer de riñón, cáncer de esófago, cáncer de

estómago, cáncer cervical o tumores de linfoma. La modificación lipídica de la membrana celular puede ser utilizada como estrategia para la prevención o tratamiento de múltiples tipos de cáncer.

La obesidad se produce por una alteración entre el balance de ingesta y gasto energético que se debe, en parte, a alteraciones en los mecanismos que regulan estos procesos. Por otro lado, esta patología se caracteriza por la hiperplasia (aumento en el número de células) o hipertrofia (aumento en el tamaño) de las células del tejido adiposo, los adipocitos. Numerosos estudios demuestran que los ácidos grasos, tanto libres o como aquellos que forman parte de otras moléculas, pueden influir sobre una serie de parámetros relacionados con la homeostasis energética, tales como la masa de grasa corporal, el metabolismo lipídico, la termogénesis o la ingesta, entre otros.

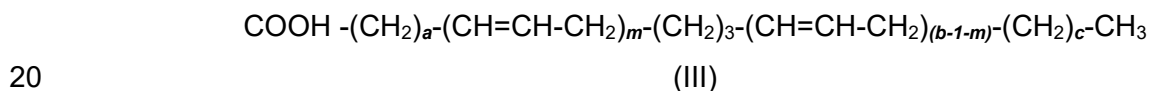
Otra realización de la invención se refiere a una composición nutracéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



y

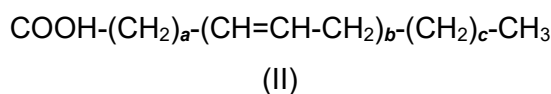
- un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** - 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente nutracéuticamente aceptable.

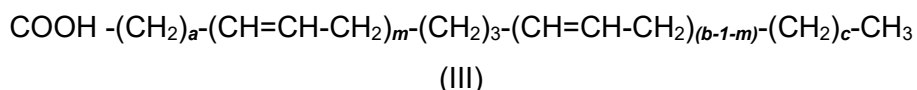
La presente invención también se refiere a una composición nutracéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- una sal o éster nutracéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II):



y

- una sal o éster nutracéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (III):



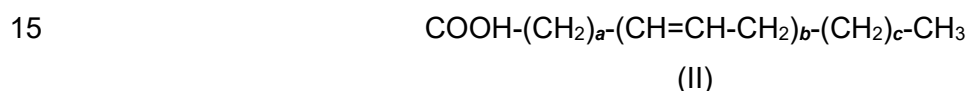
en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente nutracéuticamente aceptable.

El término “nutracéuticamente aceptable” se refiere, a efectos de la presente invención, a todo aquello que es de utilización en productos nutracéuticos.

A efectos de la presente invención el término “nutraceútico” o “composición nutraceútica” se refiere a un suplemento dietético, para ser tomado por sí solo, o en combinación con otros alimentos, y que produce un efecto beneficioso para la salud del sujeto que lo ingiere, en especial en la prevención de enfermedades.

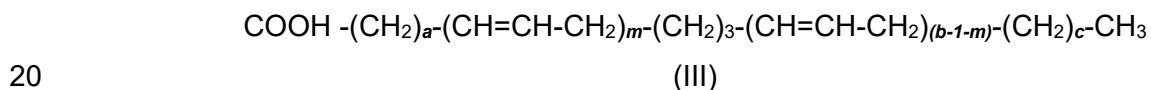
Otro aspecto de la invención se refiere a una composición nutracéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:

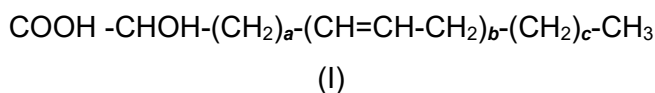


y

- un compuesto de formula (III) o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



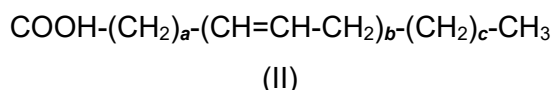
caracterizada porque comprende además un segundo compuesto de fórmula (I), o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente nutracéuticamente aceptable.

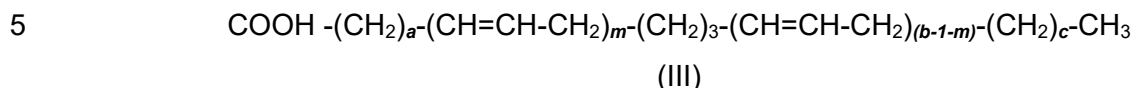
Otra realización se refiere al uso de una composición nutraceútica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



y

- un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



10 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente nutracéuticamente aceptable; para la prevención de una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria y una enfermedad metabólica; o para la inducción de neuroregeneración.

En una realización, el uso de dicha composición nutracéutica es, preferentemente, para la inducción de la neuroregeneración, y para la prevención de una enfermedad neurodegenerativa seleccionada del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; demencia senil; esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la esclerosis focal; la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; dolor de cabeza, incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático; otros

15 trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el síndrome de Guillan-Barré; neuropatía diabética; degeneración Walleriana; demencia por cuerpos de Levy; demencia fronto-temporal; enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica; parálisis supranuclear progresiva; degeneración cortico-basal y los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos.

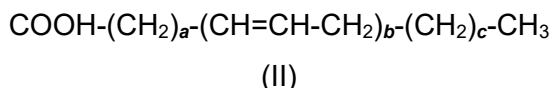
25 Más preferentemente, la composición comprende un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que **a**=4, **b**=5 y **c**=0.

También más preferentemente, la composición comprende un compuesto de fórmula (III) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que **a**=1, **b**=6, **c**=0 y **m**=0.

Otra realización se refiere a una composición nutracéutica que comprende al menos un primer

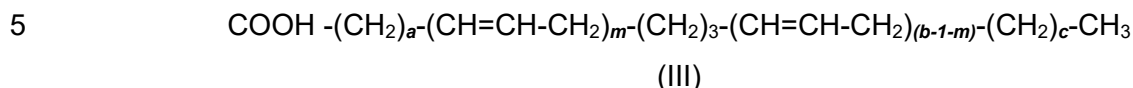
30 compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- una sal o éster nutracéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II):



y

- una sal o éster nutracéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (III):



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** - 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente nutracéuticamente aceptable; para la prevención de una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria y una enfermedad metabólica; o para la inducción de neuroregeneración.

En una realización preferente **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es 0; **m** es un número entero entre 0 y (**b** - 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par.

En otra realización preferente **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es 3; **m** es un número entero entre 0 y (**b** - 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par.

En una realización aún más preferente de la presente invención:

a=6, **b**=2, **c**=3 y **m** es 0 o 1; o

a=6, **b**=3, **c**=0 y **m** se selecciona entre 0, 1 o 2, y aún más preferentemente **m** es 0 o 1; o

a=3, **b**=3, **c**=3 y **m** se selecciona entre 0, 1 o 2, y aún más preferentemente **m** es 0 o 1; o

20 **a**=2, **b**=4, **c**=3 y **m** se selecciona entre 0, 1, 2, o 3, y aún más preferentemente **m** es 0 o 1; o

a=2, **b**=5, **c**=0 y **m** se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4, y aún más preferentemente **m** es 0 o 1;

o

a=1, **b**=6, **c**=0 y **m**=0.

En una realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a**=6, **b**=2, **c**=3 y **m** es 0 o 1.

En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a**=6, **b**=3, **c**=0 y **m** se selecciona entre 0, 1 o 2 y aún más preferentemente **m** es 0 o 1.

En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, **a**=3, **b**=3, **c**=3 y **m** se selecciona entre 0, 1 o 2 y aún más preferentemente **m** es 0 o 1.

En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, $a=2$, $b=4$, $c=3$ y m se selecciona entre 0, 1, 2, o 3 y aún más preferentemente m es 0 o 1.

5 En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, $a=2$, $b=5$, $c=0$ y m se selecciona entre 0, 1, 2, 3 o 4 y aún más preferentemente m es 0 o 1.

En otra realización preferente de dicha realización aún más preferente de la presente invención, $a=1$, $b=6$, $c=0$ y $m=0$.

10 En una realización más preferente de dichas realizaciones preferentes, más preferentes y aún más preferentes, m es 0.

Más preferentemente, la sal nutracéuticamente aceptable de alguno de los compuestos de fórmula (II) o de alguno de los compuestos de fórmula (III), o de alguno de los compuestos de fórmula (I), o de todos los compuestos de fórmula (II), de fórmula (III) y de fórmula (I), es una sal de sodio.

15 En otra realización más preferente, el éster es un éster metílico o un éster etílico.

En aún otra realización más preferente, el compuesto es un estereoisómero con todos los dobles enlaces de configuración *cis*.

20 En una realización de la invención, las composiciones descritas en la presente solicitud comprenden un compuesto de fórmula (I) junto con un compuesto de fórmula (II), o un compuesto de fórmula (III), en una concentración entre 0,01% a 99,99% p/p, de manera preferida la composición comprende 10% a 80% p/p, o de manera aún más preferida en una concentración entre 20% a 50% p/p.

25 En otra realización de la invención, las composiciones descritas en la presente solicitud comprenden un profármaco de fórmula (I) junto con un compuesto de fórmula (II), o un compuesto de fórmula (III), en el que dicha combinación encuentra en una relación en el rango entre 0.01:100 a 100:0,01, de manera preferida 1:5 a 5:1 y de manera aún más preferida 1:2 a 2:1.

30 En un aspecto adicional, las composiciones farmacéuticas o nutracéuticas de la invención pueden presentarse en viales, ampollas, polvos, cápsulas, tabletas, sachet, soluciones, jarabes, ungüento, cremas, emulsiones, geles, parches, formulaciones de liberación controladas, supositorios, óvulos, etc. Las formulaciones son útiles para ser administradas

entre otras por vía oral, sublingual, gastroentérica, rectal, parenteral (intravenosa, intraarterial, intramuscular y subcutánea), respiratoria, tópica (oftálmica, ótica, transdérmica). La vía de administración puede ser determinada de manera sencilla por el experto en la materia.

Es conocida en la literatura formulaciones estables con altos contenidos de ácidos grasos omega 3, como excipientes o coadyuvantes pueden contener triglicéridos de cadena media, que son triglicéridos cuya molécula de glicerol está unida a ácidos grasos saturados de cadena lineal con 6-12 átomos de carbono y pueden estar presentes en una cantidad de entre 10% y 30%, típicamente de 22% a 28%, por ejemplo, alrededor de 25.5% en peso con respecto al peso de la composición total. Otro ingrediente conocido que logra estabilizar estas formulaciones es cualquier enzima que pertenezca a la familia de la superóxido dismutasa (SOD). Estas enzimas pertenecen a la clase de oxidoreductasas y transforma el superóxido en moléculas menos dañinas como el oxígeno y el peróxido de hidrógeno. En ciertas realizaciones, las composiciones de la invención comprenden SOD en una cantidad entre 0,2% y 2%, típicamente de 0,5% a 1,6%, por ejemplo, alrededor de 1,1% en peso de la composición total.

Las composiciones de la presente invención pueden estar en forma de una composición gastro-resistente para evitar la degradación de sus componentes por el bajo pH del entorno gástrico.

En ciertas realizaciones, la composición de la invención incluye además uno o más componentes adicionales, tales como aromas, cargas y espesantes como sílice coloidal anhidra y monoestearato de glicerilo.

EJEMPLOS

Los ejemplos descritos a continuación tienen carácter ilustrativo y no pretenden limitar el ámbito de la presente invención.

Ejemplo 1: Ácidos grasos, reactivos y solventes orgánicos

DHA (sal sódica del ácido docosahexaenoico; C22:6 n-3) y DHA-H (sal sódica del ácido 2-hidroxi-docosahexaenoico; 2OH-C22:6 n-3) se obtuvieron de Lipopharma Therapeutics (España). El ácido margárico (C17:0) se compró de Sigma-Aldrich y el ácido heneicosapentanoico (HPA; C21:5 n-3) fue adquirido de Cayman Chemicals (Michigan, Estados Unidos). La D(+)-Glucosa (cultivo celular probado), piruvato de sodio, L-Gln (cultivo

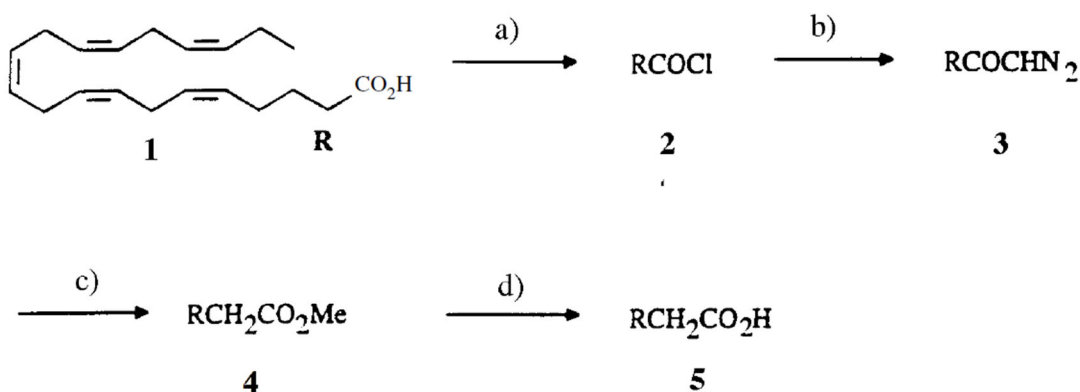
celular probado), cloruro de acetilo y N,O-bis (trimetilsilil) acetamida, cloruro de sodio, fosfato de sodio, EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y tris-base fueron adquiridos de Sigma-Aldrich. Por el contrario, cloroformo, etanol, metanol, ácido clorhídrico y hexano fueron obtenidos de Scharlab (España). La heparina (5000 unidades/ml) fue comprada a Hospira

5 Invicta S.A. (España), la quetamina (Anesketin 100 mg/ml) a Eurovet Animal Health BV (Países Bajos), la xilacina (Xilagesic 20 mg/ml) a Laboratorios Calier S.A. (España), y el clorhidrato de oxitiamina de Santa Cruz Biotechnology (Alemania).

Para la producción de este compuesto, se puede partir del DHA-H, tanto in vitro como in vivo (como profármaco del HPA). La síntesis química del HPA se encuentra divulgada en el estado

10 de la técnica (Larsen et al., 1997, Lipids 32(7), 707-714. doi: 10.1007/s11745-997-0090-4). las reacciones fueron llevadas a cabo en ausencia de luz y bajo atmósfera de nitrógeno. La síntesis se realiza a partir del ácido (5Z, 8Z, 11Z, 14Z, 17Z)-eicosa-5, 8, 11, 14, 17-pentaenoico (1), según el esquema de reacción 1. Para los ensayos realizados en la presente solicitud se utilizó el HPA producido por Cayma Chemical, referencia 10670.

Esquema 1.



Reactivos y condiciones: a) $(\text{COCl})_2/\text{PhH}$ 1.5h rt., b) $\text{CH}_2\text{N}_2/\text{éter}$ 20 min. 0°C , c) $\text{AgOBz}(\text{cat.})$, $\text{Et}_3\text{N}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$

La síntesis de la sal sódica del HPA de la presente invención ha sido realizada a partir del compuesto designado con el número 5 cuando R es $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-(CH=CH-CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, que corresponde a HPA (C_{21}). La sal se obtiene bajo una reacción ácido base, se realiza una extracción líquido-líquido con MTBE/HCl y se ajusta el pH con NaOMe para obtener la sal sódica de HPA con buenos rendimientos.

Ejemplo 2: Composiciones

A continuación, se describen de manera general algunos ejemplos de composición que no limitan el alcance de la invención.

Tabla 1. Ejemplo formulación de uso tópico:

Componente	Composición %p/P	Composición %p/P	Composición %p/P
DHA-H	3,6	0	1,3
HPA	0	3,6	1,3
DMSO	80,0	80,0	80,0
Agua	16,4	16,4	16,4
Total	100	100	100

5

Tabla 2. Ejemplo formulación oral:

Componente	Composición %p/P	Composición %p/P	Composición %p/P
DHA-H	5	0	2,5
HPA	0	5	2,5
Etanol (96%v/v)	5	5	5
agua	90	90	90
Total	100	100	100

Tabla 3. Ejemplo formulación oral cápsula blanda:

Componente	Composición %p/P
HPA	63,3
Triglicéridos	25,5
Gliceril monoestearato	6,66
aroma	2,22
Superóxido dismutasa	1,11
Silica coloidal	1,11
Total	100

10

Ejemplo 3: Ensayos celulares

Para describir la conversión metabólica de DHA-H en HPA, se emplearon cultivos de células HEK293T (*Human Embryonic Kidney Cells 293T*), que es una línea celular embrionaria, no tumoral, ampliamente utilizadas en estudios de metabolismo humano bajo condiciones fisiológicas.

Las células HEK293T se cultivaron en el Medio de Águila Modificado de Dulbecco (DMEM; Biowest, Francia), complementadas con un 10% de FBS (Fetal Bovine Serum; Gibco, Thermo-Fisher), 2 mM L-Gln, 25 mM D(+)-glucosa, 1 mM piruvato sódico y penicilina/estreptomicina. Las células N2a del neuroblastoma del ratón se mantuvieron en una mezcla 1:1 (v:v) de DMEM y Opti-Mem (Gibco, Thermo-Fisher), complementada con 5% FBS y penicilina/estreptomicina. Ambas líneas celulares fueron incubadas en una atmósfera de 5% de CO₂ a 37°C.

Las células HEK293T se incubaron con DHA-H y DHA a 10, 30 y 100 µM durante 24 horas, y a 30 µM durante 6, 48 y 72 horas. Las células N2a se incubaron con DHA-H en 30 µM durante 6, 24, 48 y 72 horas, y las células HEK293T también se incubaron con oxitiamina (soluble en agua) en presencia de DHA-H en las mismas condiciones, a concentraciones finales de oxitiamina de 1 y 10 mM. Las células HEK293T se separaron de las placas por medio de pipetas con solución salina tampón fosfato (PBS) fría, mientras que las células N2a se recolectaron por tripsinización (3-5 min, 37°C). Las células fueron recuperadas por centrifugación (1000 xg, 10 min a 4°C) y lavadas dos veces con PBS frío antes de ser congeladas a -80°C.

Para analizar los niveles de DHA-H y DHA en el medio de cultivo celular, se llenaron cápsulas de 90 mm de diámetro con 11 ml de medio de cultivo celular completo que contenían 30 µM DHA-H o DHA en presencia o ausencia de células HEK293T recubiertas (5.10⁵ células/placa). Las placas se incubaron como se describió anteriormente y se recogieron alícuotas de 1 ml de las placas a las 0, 6, 24, 48 y 72 horas. Las alícuotas del medio de cultivo de la célula se centrifugaron inmediatamente a 1000 xg por 10 min a 4°C para eliminar cualquier suspensión de células y las alícuotas libres de células se almacenaron a -20°C.

La línea celular U-118 MG se adquirió en la Colección Europea de Cultivos Celulares (ECACC) a través de Sigma-Aldrich Co (St Louis, MO) y se cultivó en medio de cultivo RPMI (Roswell Park Memorial Institute) suplementado con un 10%

FBS (Gibco, Thermo-Fisher), en una atmósfera de 5% de CO₂ a 37°C. Las células U-118 MG se trataron con 150 µM de DHA-H, 150 µM de DHA y 150 µM de HPA durante 48 horas, en

presencia o ausencia de oxitimina (1 o 10 mM). La supervivencia celular se analizó en una cámara Bürker usando la tinción de exclusión vital con azul tripán (Scharlab).

El tratamiento con DHA-H da lugar a altos niveles celulares de HPA, en comparación con los niveles del profármaco en cultivos celulares (figura 1B). En la figura 1B, se muestran los niveles intracelulares de DHA-H y HPA en células HEK293T bajo tratamiento con DHA-H. El incremento en los niveles de HPA se ve inhibido en presencia de un tratamiento concomitante de oxitamina (inhibición parcial con 1 mM y casi total con 10 mM), un antagonista competitivo de la 2-hidroxitrianoil-CoA liasa (ver figura 1A). En este sentido, se ha podido comprobar también que los niveles endógenos de DHA (la forma nativa no hidroxilada) no se ven alterados por este tratamiento con DHA-H (figura 1C).

Ejemplo 4: Ensayos in vivo.

El modelo 5xFAD de la enfermedad de Alzheimer es un ratón PS1/APP transgénico doble que alberga cinco mutaciones humanas asociadas con la EA familiar (línea Tg6799): *Swedish* (K670N/M671L), Florida 151(I716V) y London (V717I) en APP; y las mutaciones clínicas M146L y L286V en PS1 humano. Ambos transgenes se expresan bajo el control del promotor Thy-1 y los ratones muestran un declive cognitivo a partir de los 4 meses de edad (Oackley et al., 2006, *Neurosci* 26(40), 10129-10140. doi: 10.1523/jneurosci.1202-06.2006). Los animales transgénico 5xFAD y el tipo salvaje (WT) fueron obtenidos de Jackson Laboratories (USA) y se mantuvieron en un fondo genético B6/SJL cruzando ratones transgénicos heterocigotos con reproductores B6/SJL WT (F1). Los animales fueron alojados a una temperatura controlada de 22 °C (± 2 °C) y una humedad del 70%, en un ciclo de 12h-12h de luz-oscuridad, con acceso libre a una dieta de laboratorio estándar (Panlab A03, Barcelona, España).

Los ratones macho transgénicos WT y 5xFAD recibieron DHA-H (o DHA) por vía oral, disuelto en 5% de etanol, a una dosis diaria de 5, 20, 50 y 200 mg/kg, o solo el vehículo. Estos tratamientos se iniciaron cuando los ratones alcanzaron los 3 meses de edad (dosificados 5 días/semana) y se continuaron hasta los 7 meses de edad. Durante el último mes de tratamiento, todos los animales se mantuvieron en una dieta hipocalórica para realizar el aprendizaje espacial conductual seleccionado y pruebas de memoria (laberinto radial de brazos). Un total de 46 animales fueron usados para este estudio: WT tratados con vehículo (n=3), WT tratados con DHA-H (20 mg/kg, n=3; y 200 mg/kg, n=3), WT tratados con DHA (20 mg/kg, n=3); 5xFAD (n=5) tratados con DHA-H (5 mg/kg, n=6; 20 mg/kg, n=5; 50 mg/kg, n=6; y 200 mg/kg, n=7), y 5xFAD (20 mg/kg, n=5) tratados con DHA. Después de la prueba de comportamiento, los ratones se mantuvieron en una dieta (y tratamiento) normal durante una

semana más, después de lo cual fueron anestesiados con una inyección intraperitoneal de quetamina/xilacina (100/10mg/kg) y perfundidos por vía intracardíaca con 50 ml de solución salina heparinizada. Los cerebros de los animales fueron removidos inmediatamente y diseccionados por la línea media sobre una superficie fría. Una vez retirado el cerebelo, cada
 5 mitad libre de cerebelo se congeló en nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C.

Los ratones NUDE (Swiss) Crl:NU (Ico)-Foxn1^{nu} (8-12 semanas de edad, 30-35 g, Laboratorios Charles River, París, Francia) se mantuvieron en un armario termostático (28°C, EHRET, Labor-U-Pharmatechnik) con un flujo de aire estéril a una humedad relativa del 40-60% y con ciclos de 12 horas de oscuridad/luz. Su dieta consistió en una dieta estándar con pienso (Labdiet 22% rata-ratón cría, Sodispan) *ad libitum*. Para provocar tumores xenográficos, se inocularon $7,5 \times 10^6$ células U-118 MG de forma subcutánea en ambos lados del flanco dorsal del animal y al cabo de una semana los tumores se hicieron visibles con un volumen aproximado de 100 mm³. Los animales se dividieron aleatoriamente en grupos con un volumen medio de tumor similar y recibieron tratamientos diarios por vía oral durante 42
 10 días: vehículo y DHA-H (200 mg/kg). Los volúmenes de los tumores (v) se calcularon como $v = A^2 \times L/2$, donde A es el ancho del tumor y L es su longitud. Una vez finalizado el tratamiento, los ratones se sacrificaron mediante dislocación cervical y los tumores xenográficos se diseccionaron y congelaron en nitrógeno líquido y a -80°C.

Todos los protocolos empleados fueron aprobados por el Comité de Bioética de la Universidad de las Islas Baleares, y se ajustan a las directrices nacionales e internacionales sobre
 20 bienestar animal.

En el uso de ratones sanos y transgénicos modelos de la enfermedad de Alzheimer (5xFAD), se pudo constatar que se produjo una acumulación significativa de HPA a nivel cerebral, mientras que no se pudo detectar la molécula madre (DHA-H), ni cambios en los niveles endógenos de DHA (forma nativa no hidroxilada) (**figura 2A**). Por otro lado, se midieron los cambios en los niveles de varios lípidos (figura 2B) al tratar los ratones con DHA-H: B1 - fosfatidiletanolamina (PE), B2 - lípidos polinsaturados con 5 o más insaturaciones (PI), B3 - lípidos saturados, B4 - fosfatidilcolina (PC), B5 - fosfatidilinositol (PI), B6 - fosfatidilserina (PS), B7 - colesterol, B8 - esfingomielina (incluyendo dihidro-esfingomielina) y B9 - ceramidas
 25 (incluyendo hexosil- y lactosil-ceramida). Los resultados se presentan en la tabla 4:

Tabla 4. Caracterización de especies de diacil-PE en el cerebro de ratones 5xFAD tratados con DHA-H.

diacil-PE	WT		5xFAD					5xFAD + DHA-H			
subespecies	Media ¹ SEM ¹		Media ¹ SEM ¹		% cambio ²			Media ¹ SEM ¹		% cambio ²	
32:0	112	3	105	3	-6.3	± 3.0	NS	134	3	19.6	± 3.0 **
<i>Cadenas</i> 32:1	168	4	205	39	22.2	± 22.9	NS	240	13	42.5	± 7.7 NS
<i>Cortas</i> 34:1	2197	148	1817	71	-17.3	± 3.2	NS	3030	188	37.9	± 8.5 **
34:2	326	25	372	71	14.4	± 21.7	NS	402	17	23.5	± 5.4 NS
Subtotal	2803	154	2500	85	-10.7	± 3.0	NS	3805	216	35.7	± 7.7 **
36:1	3862	477	3332	185	-13.7	± 4.8	NS	5426	204	40.5	± 5.3 **
36:2	3108	195	2584	98	-16.9	± 3.2	NS	4319	210	39.0	± 6.8 **
36:3	274	30	254	27	-7.2	± 9.9	NS	303	22	10.4	± 8.2 NS
36:4	3184	454	3416	465	7.3	± 14.6	NS	5390	352	69.3	± 11.0 *
<i>Cadenas</i> 36:5	201	16	318	69	58.8	± 34.6	NS	295	11	46.9	± 5.5 *
<i>Medias</i> 38:1	588	12	441	50	-24.9	± 8.5	NS	713	53	21.4	± 9.0 *
38:2	547	18	389	6	-28.8	± 1.0	*	593	57	8.5	± 10.4 NS
38:4	16804	2171	16670	1969	-0.8	± 11.7	NS	24716	1072	47.1	± 6.4 *
38:5	2799	135	2903	143	3.7	± 5.1	NS	4579	90	63.6	± 3.2 ***
38:6	13444	2330	12244	821	-8.9	± 6.1	NS	16532	1412	23.0	± 10.5 NS
38:7	244	30	340	100	38.9	± 40.8	NS	425	19	73.7	± 7.6 NS
Subtotal	45054	5749	42891	3716	-4.8	± 8.2	NS	63290	3171	40.4	± 7.0 *
40:1	174	13	106	17	-38.9	± 9.7	NS	160	23	-8.0	± 13.0 NS
<i>Cadenas</i> 40:3	2768	369	2764	315	-0.2	± 11.4	NS	4121	257	48.9	± 9.3 NS
<i>Largas</i> 40:5	26517	3064	26194	2062	-1.2	± 7.8	NS	38945	2170	46.9	± 8.2 *
40:6	3289	896	3901	785	18.6	± 23.9	NS	6089	286	85.2	± 8.7 *
Subtotal	32747	4196	32964	3137	0.7	± 9.6	NS	49314	2633	50.5	8.0 *
Total	80605	10036	78356	6833	-2.8	± 8.5	NS	116411	10334	44.4	± 7.4 *

¹La medida de las subespecies de diacil-fosfatidiletanolamina (PE) (media ± error estándar - SEM-) se muestra como pmol de lípido/mg de proteína

- 5 ²El cambio relativo en los cerebros de 5xFAD o de 5xFAD tratados con DHA-H en relación con el valor medio de WT se muestra como la media ± error estándar (SEM). Se realizó un análisis estadístico mediante ANOVA y el test de comparación múltiple Tukey: NS: no significativo, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$, con respecto al control 5xFAD.

Los animales bajo tratamiento con DHA-H presentan un aumento estadísticamente significativo en los niveles de PE, PI y lípidos polinsaturados, con respecto a los animales que solo reciben vehículo. Los cambios más significativos son un aumento en los niveles de fosfatidiletanolamina (PE) y en los niveles de especies lipídicas polinsaturadas (5 insaturaciones o más). Un estudio más en detalle de los niveles de fosfatidiletanolamina muestra que las especies de cadena larga y polinsaturada de PE son las que más aumentan.

Prueba de laberinto de brazo radial.

La prueba de comportamiento espacial se realizó como se describió anteriormente, con algunas modificaciones (Fiol-Deroque et al., 2013, *Biogerontology* 14(6), 763-775. doi: 10.1007/s10522-013-9461-4). Todos los animales fueron aislados y sometidos a restricción calórica hasta alcanzar el 80-85 % del peso corporal normal, y se mantuvieron en estas condiciones una semana antes de comenzar el ensayo y hasta el final del mismo. Después de la restricción alimentaria y 3 días antes del inicio de los ensayos, los animales fueron adiestrados dos veces al día en la prueba del laberinto radial de los ocho brazos (LE766/8, Panlab SL, España) durante 3 días. Cada ratón fue colocado en el centro del laberinto y se le permitió buscar la recompensa, un gránulo de comida de 45 mg (Dustless Precision Pellets, Bio-Serv, EE.UU.), ubicado en el extremo de cada brazo. Cada sesión terminaba cuando el animal lograba encontrar los ocho brazos cebados o fallaba en completar todos los brazos en 10 minutos. El movimiento de cada animal fue grabado con un sistema de seguimiento de vídeo digital (LE 8300 con el software Sedacomv1.3, Panlab, SL, España) y después del entrenamiento, comenzó el paradigma experimental. En todas las sesiones experimentales (1 sesión por día), sólo se cebaron cuatro brazos en comparación con el protocolo de entrenamiento, y cada sesión terminó cuando los animales lograron encontrar los cuatro brazos cebados o fallaron después de 10 minutos. El rendimiento se evaluó teniendo en cuenta: (1) el tiempo para realizar la prueba; (2) el número de errores de memoria de trabajo (*Working Memory Errors*, WME, reingreso en un brazo cebado visitado anteriormente); (3) el número de errores de memoria de referencia (*Reference Memory Errors*, RME, ingreso en un brazo no cebado); y (4) el número total de errores (WME+RME). La prueba se repitió 5 días/semana durante 3 semanas. Una vez terminada la prueba, los animales fueron alimentados *ad libitum* durante una semana extra antes del sacrificio.

En este sentido se puede observar que los niveles de HPA a nivel cerebral en los ratones modelos de Alzheimer guardan una relación inversa estadísticamente significativa con los parámetros de comportamiento en un test de evaluación de la memoria espacial y asociativa (test del laberinto radial) (figura 2C). Estos resultados sugieren que incrementos moderados

en los niveles de HPA cerebrales se relacionan significativamente con una mejora en la cognición espacial.

Ejemplo 5: Extracción de lípidos y transmetilación de ácidos grasos

- 5 Las células HEK293T o U-118 MG utilizadas en los ejemplos anteriores se lisaron con un tampón hipotónico frío (1 mM EDTA, 20 mM Tris-HCl [pH 7.4]) mediante pipeteo hacia arriba y hacia abajo. Los lisados celulares fueron sometidos a pulsos de ultrasonido (4 ciclos, 10 s/ciclo, 10W) antes de la extracción de lípidos. Para el análisis cerebral, el tejido de cada animal fue homogeneizado en PBS frío a 1:10 (p:v) en presencia de inhibidores de proteasa
- 10 (Roche), utilizando un homogeneizador de cuchillas (Polytron PT3100). Los homogenizados se sometieron a ultrasonidos, se hicieron alícuotas y se almacenaron a -80 °C. Sólo una alícuota de cada muestra, que contiene unos 8 mg de proteínas/alícuota, se sometió a la extracción de lípidos. El contenido de proteínas antes de la extracción de lípidos se determinó por un método de Lowry modificado (Bio-rad DC Protein Assay).
- 15 Se añadió ácido margarico (C17:0) a las muestras sometidas a extracción de lípidos como patrón interno y los lípidos se extrajeron con cloroformo: metanol (Eggers and Schwudke, 2016). Brevemente, se mezclaron 0,75 volúmenes de la fase acuosa (que ya contenía la muestra biológica) con 2 volúmenes de cloroformo y 1 volumen de metanol. Esta mezcla se agitó en vórtex durante 1 minuto y se centrifugó a 1000 xg durante 10 minutos. La fase
- 20 orgánica inferior se recogió y lavó con 1 ml de PBS:metanol (1:1,v:v), y la fase orgánica resultante se secó bajo flujo de argón. La película que contiene los lípidos extraídos fue transmetilada por incubación de la mezcla de lípidos durante 90 minutos a 100°C en 3 ml de cloruro de metanol:acetilo (10:1, v:v), bajo una atmósfera de argón (Christie, 1993). Los ésteres metílicos de ácidos grasos (*Fatty Acid Methyl Esters*, FAMES) resultantes se
- 25 extrajeron con hexano, añadiendo 3 ml de H₂O y 1 ml de hexano a la reacción de transmetilación, y vortezizando a fondo la mezcla. Después de la centrifugación a temperatura ambiente (1000 xg durante 10 min), se recogió la fase superior que contenía los FAMES y el volumen restante se lavó dos veces con 1 ml de hexano. Las fases del hexano fueron combinadas, evaporadas bajo flujo de argón y resuspendidas en 60 µl de hexano (para el
- 30 análisis de muestras de células, medio de cultivo celular y plasma sanguíneo) o en 200 µl (para el análisis de muestras de cerebro). Para comprobar si un compuesto de ácidos grasos está hidroxilado, las FAME aisladas fueron sometidas a una segunda derivatización con trimetilsilil (Alderson et al., 2004, J Biol Chem 279(47), 48562-48568. doi: 10.1074/jbc.M406649200). Brevemente, los FAMES se secaron bajo flujo de argón y la

película de lípidos se disolvió en acetamida N,O-bis (trimetilsililil) (0,1 -5,0 mg de lípidos para 200-400 µl reactivo de trimetilsililación), que a su vez se calentó en un vial tapado a 70°C durante 30 min. El disolvente se evaporó y la película de lípidos se resuspendió en hexano para su análisis. Cuando el ácido graso bajo estudio está hidroxilado, el tiempo de retención del FAME cambia como resultado de esta segunda derivatización. Sin embargo, si el ácido graso bajo estudio no está hidroxilado, el FAME resultante muestra el mismo tiempo de retención independientemente de la segunda derivatización.

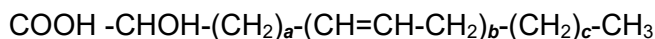
Se evaluaron los niveles de HPA generados a partir del tratamiento con el profármaco DHA-H en estas células, en presencia o ausencia de oxitiamina (inhibidor competitivo de la α -oxidación) (figura 4A). Los resultados mostraron que la adición de DHA-H a un cultivo de células U-118 MG da lugar a un incremento significativo de los niveles de HPA. Este incremento se ve inhibido en presencia de un tratamiento simultáneo con oxitiamina 1 o 10 mM, lo que demuestra que la transformación de DHA-H en HPA está mediada por la α -oxidación. El tratamiento con DHA-H sobre células U-118 MG en cultivo no tuvo ningún efecto sobre los niveles endógenos de DHA (forma nativa no hidroxilada). Sobre las mismas células en cultivo, se llevaron a cabo ensayos de viabilidad con DHA-H en presencia o ausencia de oxitiamina 1 mM (figura 4B) comprobándose que la oxitiamina 1 mM no presenta efecto alguno sobre la viabilidad celular.

Por otro lado, la adición de DHA-H (150 µM, 48 h) presenta un efecto anti-proliferativo significativo sobre las células U118-MG. Sin embargo, este efecto se revierte parcialmente (de forma estadísticamente significativa) en presencia de oxitiamina 1 mM. En este momento, debe recordarse que esta concentración de oxitiamina es suficiente para inhibir por completo el incremento en los niveles de HPA a partir de DHA-H. Entonces, estos resultados muestran que el efecto anti-proliferativo mediado por DHA-H sobre células U-118 MG está mediado, al menos en parte, por HPA, ya que la inhibición de la formación de este compuesto a partir de DHA-H, se traduce en un menor efecto anti-proliferativo del DHA-H (figura 4B).

También se procedió a estudiar el efecto anti-proliferativo que presenta HPA sobre un cultivo de células U-118 MG, en comparación con la administración del profármaco DHA-H y de la forma nativa de DHA. El efecto anti-proliferativo sobre U-118 MG es muy superior para HPA con respecto a DHA-H y DHA (ver figura 5A). Cuando se compara con DHA-H, este efecto se puede explicar por las diferencias en los niveles intracelulares de HPA, inducidos por DHA-H y HPA (ver figura 5B). De hecho, la figura 5C muestra que la captación de la forma hidroxilada de DHA está impedida en comparación con la del análogo no hidroxilado.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

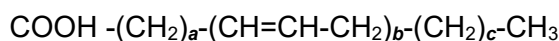


5

(I)

como profármaco:

- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

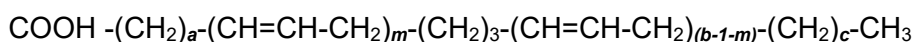


10

(II)

o

- de un compuesto de fórmula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



15

(III)

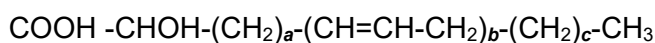
en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par.

- 20 2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de fórmula (I) es un profármaco de un compuesto de fórmula (III), en el que **m**=0.

3. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que **a**=1, **b**=6, **c**=0.

- 25 4. Uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en el que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) es una sal de sodio.

5. Profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

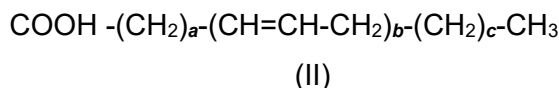


30

(I)

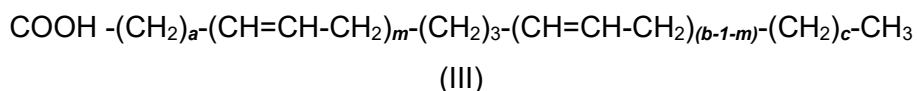
en el que dicho profármaco, es un profármaco:

- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 o

- de un compuesto de fórmula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



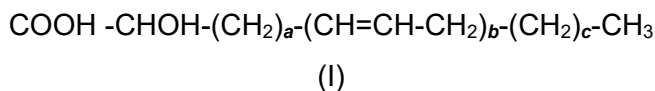
10 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso como medicamento.

15 6. El profármaco para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho profármaco de fórmula (I) es un profármaco de un compuesto de fórmula (III), en el que **m=0**.

7. El profármaco para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, en el que **a=1**, **b=6** y **c=0**.

20 8. El profármaco para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en el que la sal farmacéuticamente aceptable del profármaco de fórmula (I) es una sal de sodio.

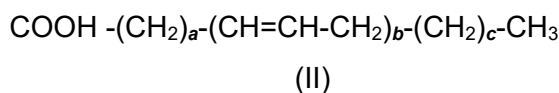
9. Profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



25

en el que dicho profármaco, es un profármaco:

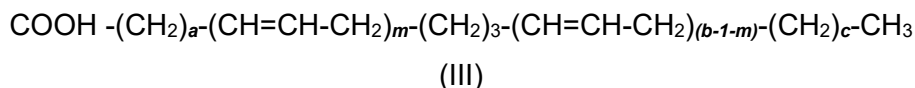
- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



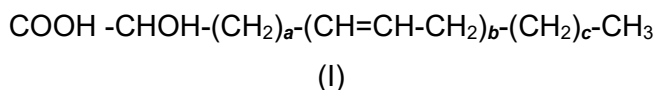
30

o

- de un compuesto de fórmula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

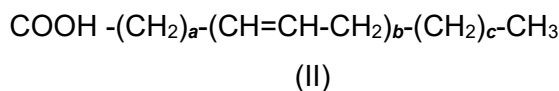


- 5 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** - 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso en la inducción de la neuroregeneración.
10. El profármaco para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicho profármaco de fórmula (I) es un profármaco de un compuesto de fórmula (III), en el que **m**=0.
11. El profármaco para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en el que **a**=1, **b**=6 y **c**=0.
12. El profármaco para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 o 11, en el que dicho profármaco de fórmula (I) es un profármaco de un compuesto de fórmula (III), en el que la sal farmacéuticamente aceptable del profármaco de fórmula (I) es una sal de sodio.
13. Profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



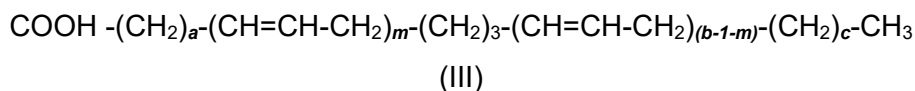
en el que dicho profármaco, es un profármaco:

- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



o

- de un compuesto de fórmula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica.

14. El profármaco para uso de acuerdo la reivindicación 13, en el que dicha enfermedad neurológica o enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; demencia senil; esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la esclerosis focal; la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; dolor de cabeza, incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático, otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el síndrome de Guillan-Barré, neuropatía diabética, degeneración Walleriana, demencia por cuerpos de Levy, demencia fronto-temporal, enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración cortico-basal y y los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos.

15. El profármaco para uso de acuerdo la reivindicación 13, en el que la enfermedad neurológica o neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en lesión medular y dolor de origen neurológico.

16. El profármaco para uso de acuerdo la reivindicación 13, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer de mama, leucemia, cáncer hepático y cáncer de páncreas.

17. El profármaco para uso de acuerdo la reivindicación 13, en el que la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: inflamación cardiovascular; inflamación causada por tumores; inflamación de origen reumatoide; inflamación causada por infección; inflamación respiratoria; inflamación aguda y crónica; hiperalgesia de naturaleza inflamatoria; y edema e inflamación causados por traumas o quemaduras.

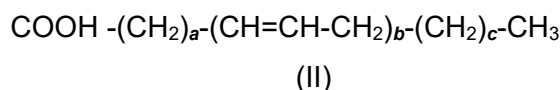
18. El profármaco para uso de acuerdo la reivindicación 13, en el que la enfermedad metabólica se selecciona del grupo que consiste en obesidad, sobrepeso, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes y resistencia a la insulina.

5 19. El profármaco para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, en el que dicho profármaco de fórmula (I) es un profármaco de un compuesto de fórmula (III) en el que $m=0$.

10 20. El profármaco para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, en el que $a=1$, $b=6$ y $c=0$.

21. El profármaco para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19 o 20, en el que la sal farmacéuticamente aceptable del profármaco de fórmula (I) es una sal de sodio.

15 22. Una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II):



en donde a es un número entero entre 1 y 7; b es un número entero entre 2 y 7; c es un número entero entre 0 y 7; y $a+3b+c+3$ es un número entero par.

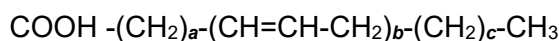
20 23. La sal de acuerdo con la reivindicación 22, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio.

25 24. La sal o el éster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 o 23, para uso como medicamento.

25. La sal o el éster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 o 23, para uso en la inducción de la neuroregeneración.

30 26. La sal o el éster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22 o 23, para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria y una enfermedad metabólica.

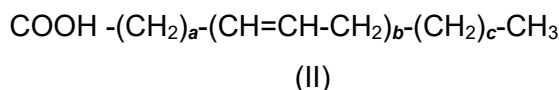
27. La sal o el éster para uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicha enfermedad neurológica o enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; demencia senil; esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la esclerosis focal; la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; dolor de cabeza incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático; otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el síndrome de Guillan-Barré; neuropatía diabética; degeneración Walleriana; demencia por cuerpos de Levy; demencia fronto-temporal; enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica; parálisis supranuclear progresiva; degeneración cortico-basal y los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos.
28. La sal o el éster para uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que la enfermedad neurológica o neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en lesión medular y dolor de origen neurológico.
29. La sal o el éster para uso de acuerdo la reivindicación 26, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer de mama, leucemia, cáncer hepático y cáncer de páncreas.
30. La sal o el éster para uso de acuerdo la reivindicación 26, en el que la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: inflamación cardiovascular; inflamación causada por tumores; inflamación de origen reumatoide; inflamación causada por infección; inflamación respiratoria; inflamación aguda y crónica; hiperalgesia de naturaleza inflamatoria; y edema e inflamación causados por traumas o quemaduras.
31. La sal o el éster para uso de acuerdo la reivindicación 26, en el que la enfermedad metabólica se selecciona del grupo que consiste en obesidad, sobrepeso hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes y resistencia a la insulina.
32. Un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; y **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

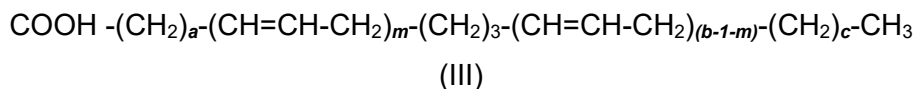
- 5 33. Un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; y **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso en la inducción de la neuroregeneración.

34. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 32 o 33, en el que **a**=1, **b**=5 y **c**=0.

- 15 35. Una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (III):



20 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** - 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par.

36. La sal o el éster, de acuerdo con la reivindicación 35, en el que **m**=0.

37. La sal o el éster, de acuerdo con la reivindicación 35, en el que **a**=1, **b**=6 y **c**=0.

- 25 38. La sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 37, en el que la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (III) es una sal de sodio.

39. La sal o el éster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 38, para uso como medicamento.

40. La sal o el éster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 38, para uso en la inducción de la neuroregeneración.

41. La sal o el éster de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 35 a 38, para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica.

5

42. La sal o el éster, para uso de acuerdo la reivindicación 41, en el que dicha enfermedad neurológica o enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; demencia senil; esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la
10 adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; I; dolor de cabeza incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático; otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el síndrome de Guillan-Barré; neuropatía diabética; degeneración Walleriana; demencia por
15 cuerpos de Levy; demencia fronto-temporal; enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica; parálisis supranuclear progresiva; degeneración cortico-basal y los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos.

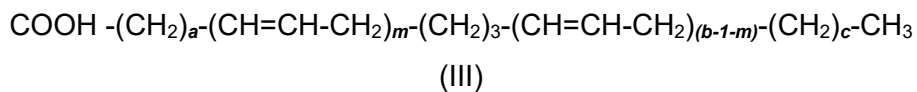
43. La sal o el éster, para uso de acuerdo la reivindicación 41, en el que la enfermedad
20 neurológica o neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en lesión medular y dolor de origen neurológico.

44. La sal o el éster, para uso de acuerdo la reivindicación 41, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer de
25 mama, leucemia, cáncer hepático y cáncer de páncreas.

45. La sal o el éster, para uso de acuerdo la reivindicación 41, en el que la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: inflamación cardiovascular; inflamación causada por tumores; inflamación de origen reumatoide; inflamación causada
30 por infección; inflamación respiratoria; inflamación aguda y crónica; hiperalgesia de naturaleza inflamatoria; y edema e inflamación causados por traumas o quemaduras.

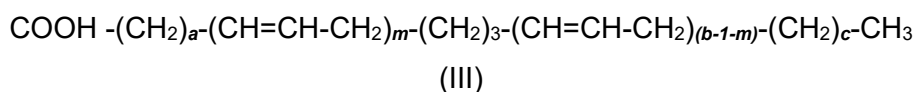
46. La sal o el éster, para uso de acuerdo la reivindicación 41, en el que la enfermedad metabólica se selecciona del grupo que consiste en obesidad, sobrepeso
35 hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes y resistencia a la insulina.

47. Un compuesto de de fórmula (III):



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

48. Un compuesto de de fórmula (III):

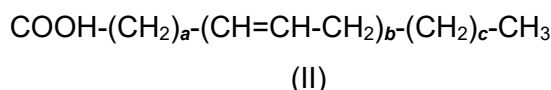


en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; para uso en la inducción de la neuroregeneración.

49. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47 o 48, en el que **a**=1, **b**=6, **c**=0 y **m**=0.

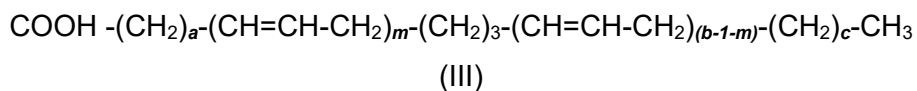
50. Una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (II):



y

- una sal o éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (III):

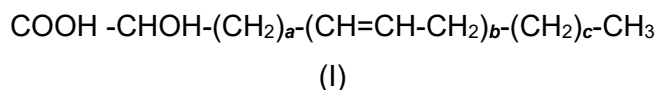


en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

51. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 50, en el que el primer compuesto es: un compuesto de fórmula (III) en donde $a=1$, $b=6$, $c=0$, $m=0$; o un compuesto de fórmula (II) en donde $a=4$, $b=5$ y $c=0$.

5 52. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50 o 51, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de alguno de los compuestos de fórmula (II) o de alguno de los compuestos de fórmula (III), o de todos los compuestos de fórmula (II) y de fórmula (III), es una sal de sodio.

10 53. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50 a 52, caracterizada porque comprende además un segundo compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



15 en donde a , b y c tienen los mismos valores que para el primer compuesto de fórmula (II) o de fórmula (III).

20 54. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 53, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de alguno de los compuestos de fórmula (II) o de alguno de los compuestos de fórmula (III), o de alguno de los compuestos de fórmula (I), o de todos los compuestos de fórmula (II), de fórmula (III) y de fórmula (I), es una sal de sodio.

25 55. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50 a 54, para uso como medicamento.

56. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50 a 54, para uso en la inducción de la neuroregeneración.

30 57. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 50 a 54, para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica.

35 58. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 57, en el que dicha enfermedad neurológica o enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que

consiste en: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; demencia senil; esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la esclerosis focal; la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; dolor de cabeza incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático; otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el síndrome de Guillan-Barré; neuropatía diabética; degeneración Walleriana; demencia por cuerpos de Levy; demencia fronto-temporal; enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica; parálisis supranuclear progresiva; degeneración cortico-basal y los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos.

59. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 57, en el que la enfermedad neurológica o enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en lesión medular y dolor de origen neurológico.

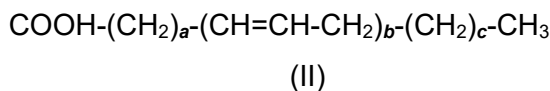
60. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 57, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer de mama, leucemia, cáncer hepático y cáncer de páncreas.

61. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 57 en el que la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: inflamación cardiovascular; inflamación causada por tumores; inflamación de origen reumatoide; inflamación causada por infección; inflamación respiratoria; inflamación aguda y crónica; hiperalgesia de naturaleza inflamatoria; y edema e inflamación causados por traumas o quemaduras.

62. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 57, en el que la enfermedad metabólica se selecciona del grupo que consiste en obesidad, sobrepeso hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes y resistencia a la insulina.

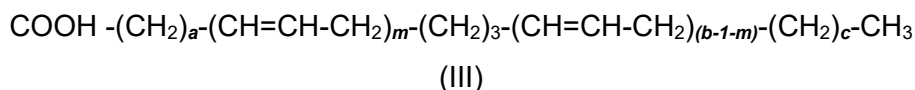
63. Una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



y

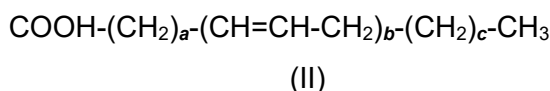
- un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

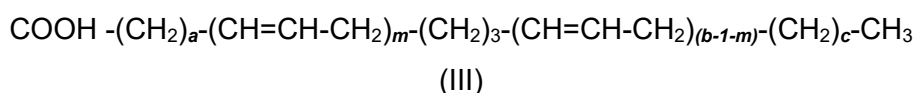
64. Una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



y

- un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

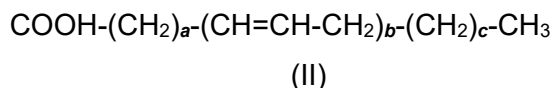


en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; para uso en la inducción de la neuroregeneración.

65. La composición para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 63 o 64, en el que el primer compuesto es un compuesto de fórmula (II) en el que **a=4**, **b=5** y **c=0**, o un compuesto de fórmula (III) en el que **a=1**, **b=6**, **c=0** y **m=0**.

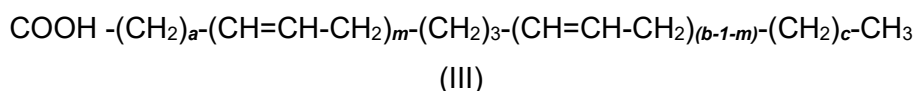
66. Una composición farmacéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

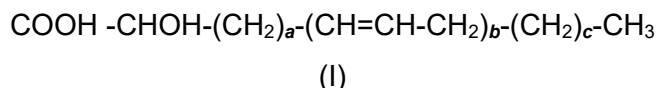


5 y

- un compuesto de fórmula (III), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 caracterizada porque comprende además un segundo compuesto de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



15 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

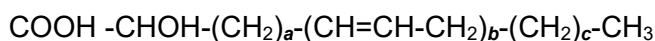
20 67. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 66, en el que la sal farmacéuticamente aceptable de alguno de los compuestos de fórmula (II) o de alguno de los compuestos de fórmula (III), o de alguno de los compuestos de fórmula (I), o de todos los compuestos de fórmula (II), de fórmula (III) y de fórmula (I), es una sal de sodio.

25 68. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66 o 67, para uso como medicamento.

69. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66 o 67, para uso en la inducción de la neuroregeneración.

30 70. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 66 o 67, para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica.

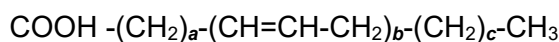
71. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 70, en el que dicha enfermedad neurológica o enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; demencia senil; esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la esclerosis focal; la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; la; dolor de cabeza incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático; otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el síndrome de Guillan-Barré; neuropatía diabética; degeneración Walleriana; demencia por cuerpos de Levy; demencia fronto-temporal; enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica; parálisis supranuclear progresiva; degeneración cortico-basal y los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos.
72. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 70, en el que la enfermedad neurológica o enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en lesión medular y dolor de origen neurológico.
73. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 70, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer de mama, leucemia, cáncer hepático y cáncer de páncreas.
74. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 70 en el que la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: inflamación cardiovascular; inflamación causada por tumores; inflamación de origen reumatoide; inflamación causada por infección; inflamación respiratoria; inflamación aguda y crónica; hiperalgesia de naturaleza inflamatoria; y edema e inflamación causados por traumas o quemaduras.
75. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 70, en el que la enfermedad metabólica se selecciona del grupo que consiste en obesidad, sobrepeso hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes y resistencia a la insulina.
76. Composición farmacéutica que comprende al menos un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en el que dicho profármaco, es un profármaco:

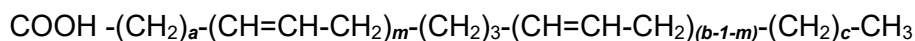
- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(II)

o

- de un compuesto de fórmula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(III)

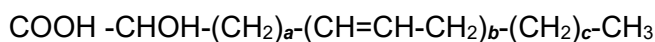
en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; para uso como medicamento.

77. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 76, en el que dicho compuesto de fórmula (I) es un profármaco de un compuesto de fórmula (III), en el que **m=0**.

78. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76 o 77, en el que **a=1**, **b=6** y **c=0**.

79. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 76 a 78, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del profármaco de fórmula (I) es una sal de sodio.

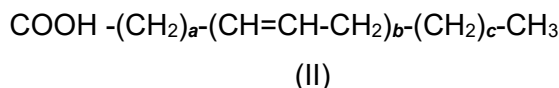
80. Composición farmacéutica que comprende al menos un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

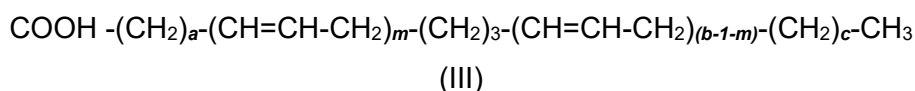
en el que dicho profármaco, es un profármaco:

- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 o

- de un compuesto de fórmula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



10 en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable; para uso en la inducción de la neuroregeneración.

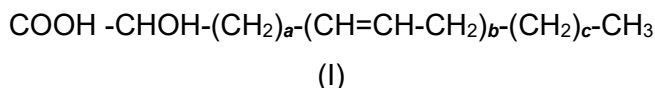
15 81. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 80, en el que dicho profármaco de fórmula (I) es un profármaco de un compuesto de fórmula (III), en el que **m=0**.

20 82. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 80 o 81, en el que **a=1**, **b=6** y **c=0**.

83. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 80 a 82, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del profármaco de fórmula (I) es una sal de sodio.

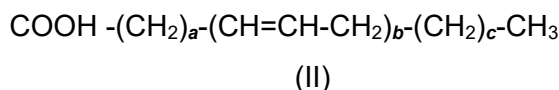
25

84. Composición farmacéutica que comprende al menos un profármaco de fórmula (I), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



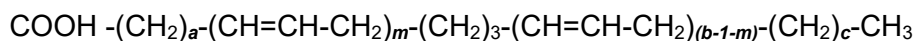
30 en el que dicho profármaco, es un profármaco:

- de un compuesto de fórmula (II) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



o

- de un compuesto de fórmula (III) o de una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

(III)

en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de entre el grupo que consiste en: una enfermedad neurológica o neurodegenerativa; un cáncer; una enfermedad inflamatoria; y una enfermedad metabólica.

10

85. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 84, en el que dicha enfermedad neurológica o enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en: enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Parkinson; demencia senil; esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; la esclerosis del hipocampo y otros tipos de epilepsia; la esclerosis focal; la adrenoleucodistrofia y otros tipos de leucodistrofia; la demencia vascular; dolor de cabeza incluida la migraña; traumatismo del sistema nervioso central; desórdenes del sueño; vértigo; dolor; accidentes cerebrovasculares; la depresión; la ansiedad; dolor neuropático, otros trastornos neurodegenerativos del sistema nervioso periférico como el síndrome de Guillan-Barré, neuropatía diabética, degeneración Walleriana, demencia por cuerpos de Levy, demencia fronto-temporal, enfermedad de Huntington, atrofia multisistémica, parálisis supranuclear progresiva y degeneración cortico-basal y y los trastornos debidos al consumo de sustancias o comportamientos adictivos.

20

25

86. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 84, en el que la enfermedad neurológica o enfermedad neurodegenerativa se selecciona del grupo que consiste en lesión medular y dolor de origen neurológico.

30

87. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 84, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer cerebral, cáncer de mama, leucemia, cáncer hepático y cáncer de páncreas.

88. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 84 en el que la enfermedad inflamatoria se selecciona del grupo que consiste en: inflamación cardiovascular; inflamación causada por tumores; inflamación de origen reumatoide; inflamación causada por infección; inflamación respiratoria; inflamación aguda y crónica; hiperalgesia de naturaleza inflamatoria; y edema e inflamación causados por traumas o quemaduras.

89. La composición farmacéutica para uso de acuerdo la reivindicación 84, en el que la enfermedad metabólica se selecciona del grupo que consiste en obesidad, sobrepeso hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, diabetes y resistencia a la insulina.

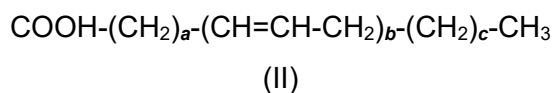
90. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 84 a 89, en el que dicho profármaco de fórmula (I) es un profármaco de un compuesto de fórmula (III), en el que $m=0$.

91. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 84 a 90, en el que $a=1$, $b=6$ y $c=0$.

92. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 84 a 91, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del profármaco de fórmula (I) es una sal de sodio.

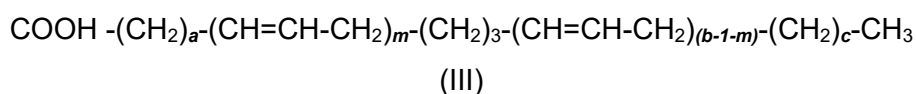
93. Composición nutracéutica que comprende al menos un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto de fórmula (II) o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



y

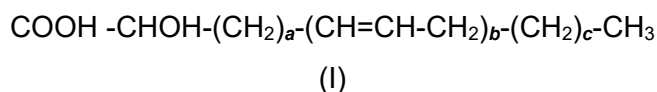
- un compuesto de fórmula (III) o una sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a** es un número entero entre 1 y 7; **b** es un número entero entre 2 y 7; **c** es un número entero entre 0 y 7; **m** es un número entero entre 0 y (**b** – 1); y **a+3b+c+3** es un número entero par; y al menos un excipiente nutracéuticamente aceptable.

5 94. La composición nutracéutica de acuerdo con la reivindicación 93, en la que el primer compuesto es un compuesto de fórmula (III) y en donde **a**=1, **b**=6, **c**=0, **m**=0.

95. La composición nutracéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 93 o 94, caracterizada porque comprende además un segundo compuesto de fórmula (I), o una
10 sal o éster nutracéuticamente aceptable del mismo:



en donde **a**, **b** y **c** tienen los mismos valores que para el primer compuesto de fórmula (II) o de fórmula (III).

15

96. La composición nutracéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 93 a 95, en la que la sal nutracéuticamente aceptable de alguno de los compuestos de fórmula (II) o de alguno de los compuestos de fórmula (III), o de alguno de los compuestos de fórmula (I), o de todos los compuestos de fórmula (II), de fórmula (III) y de fórmula (I), es una sal
20 de sodio.

Figura 1A

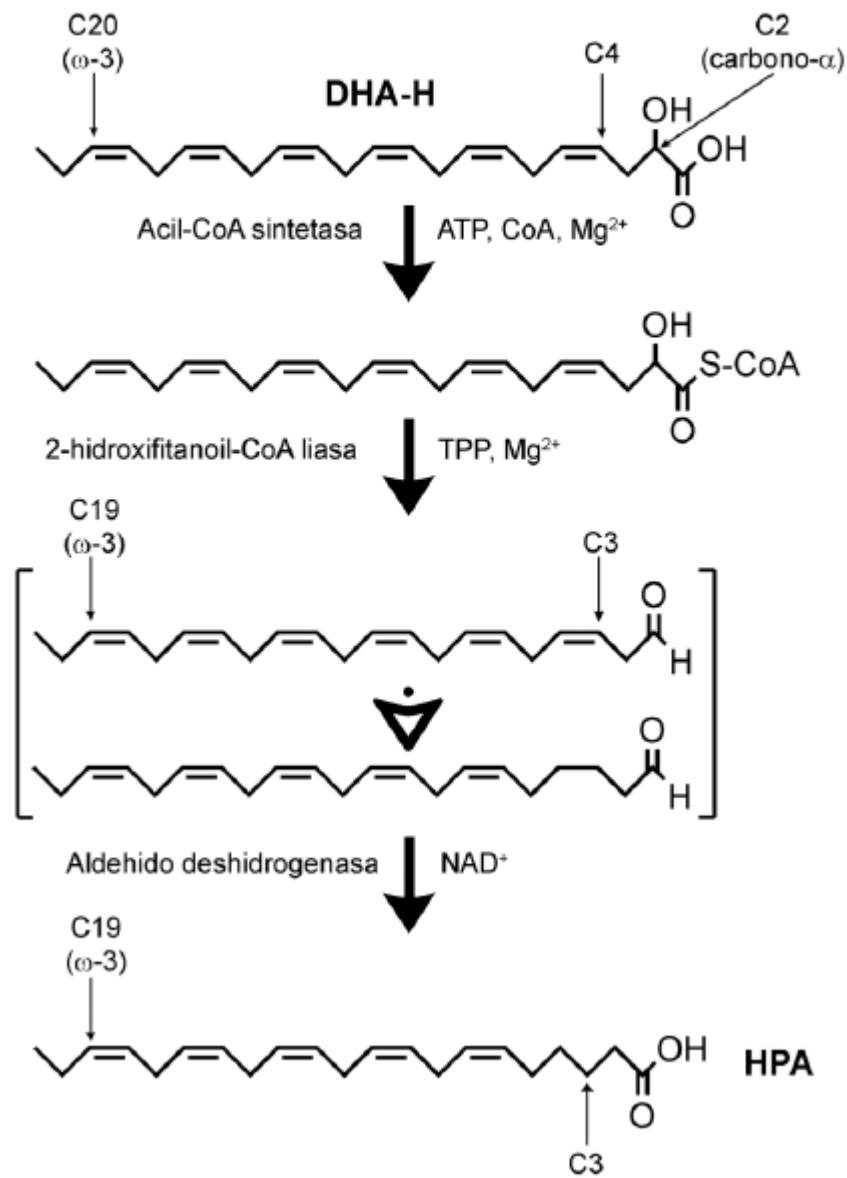


Figura 1B

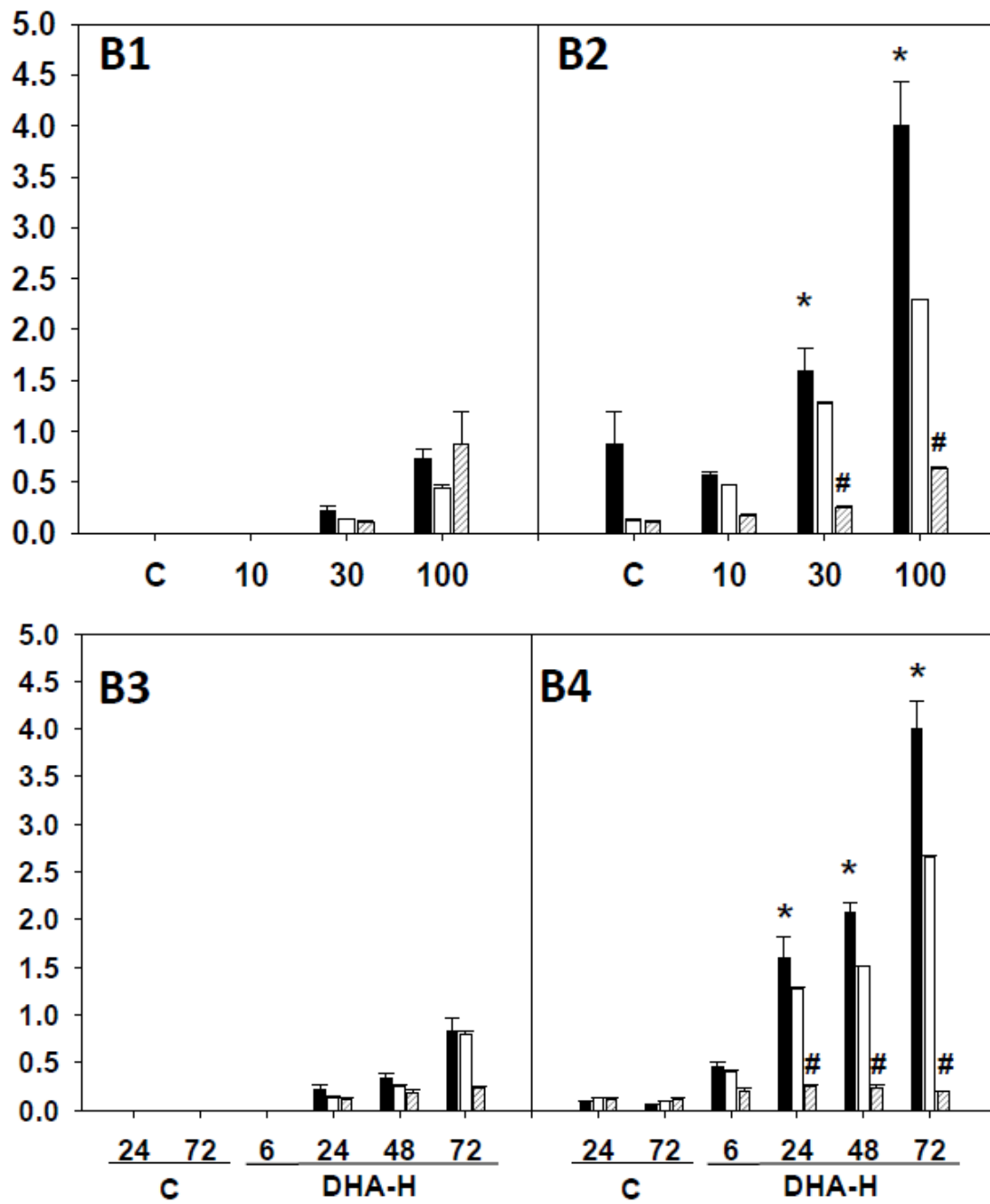


Figura 1C

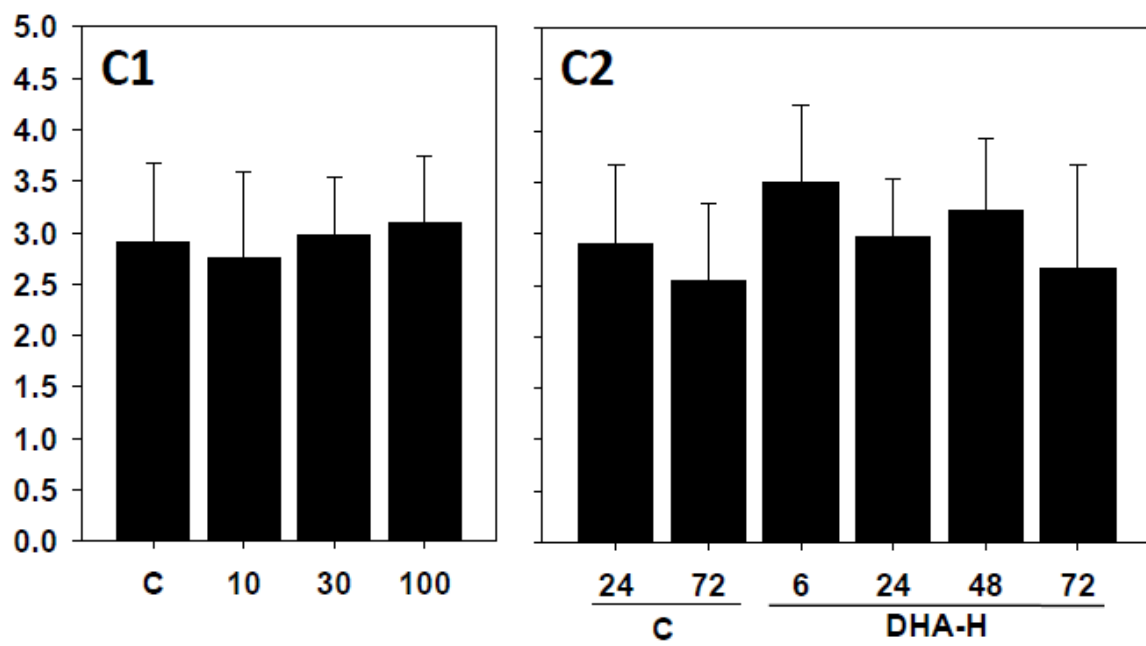


Figura 2A

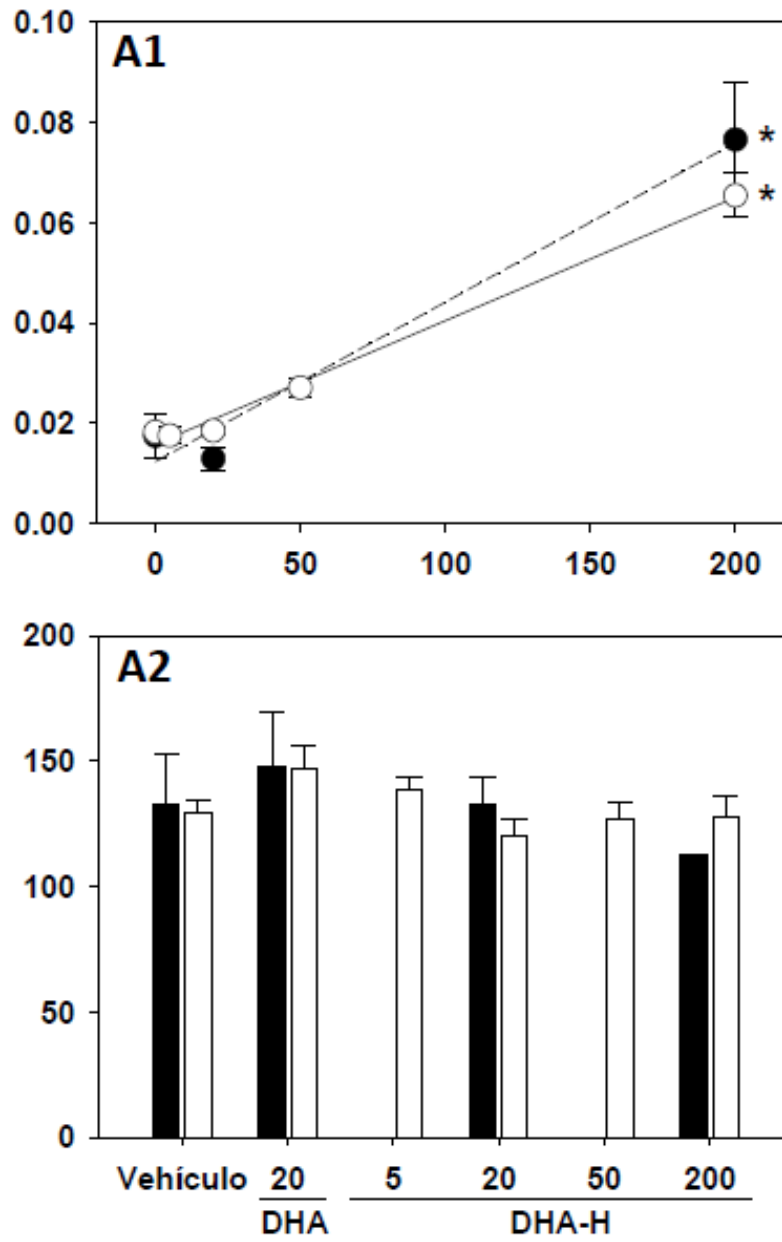


Figura 2B

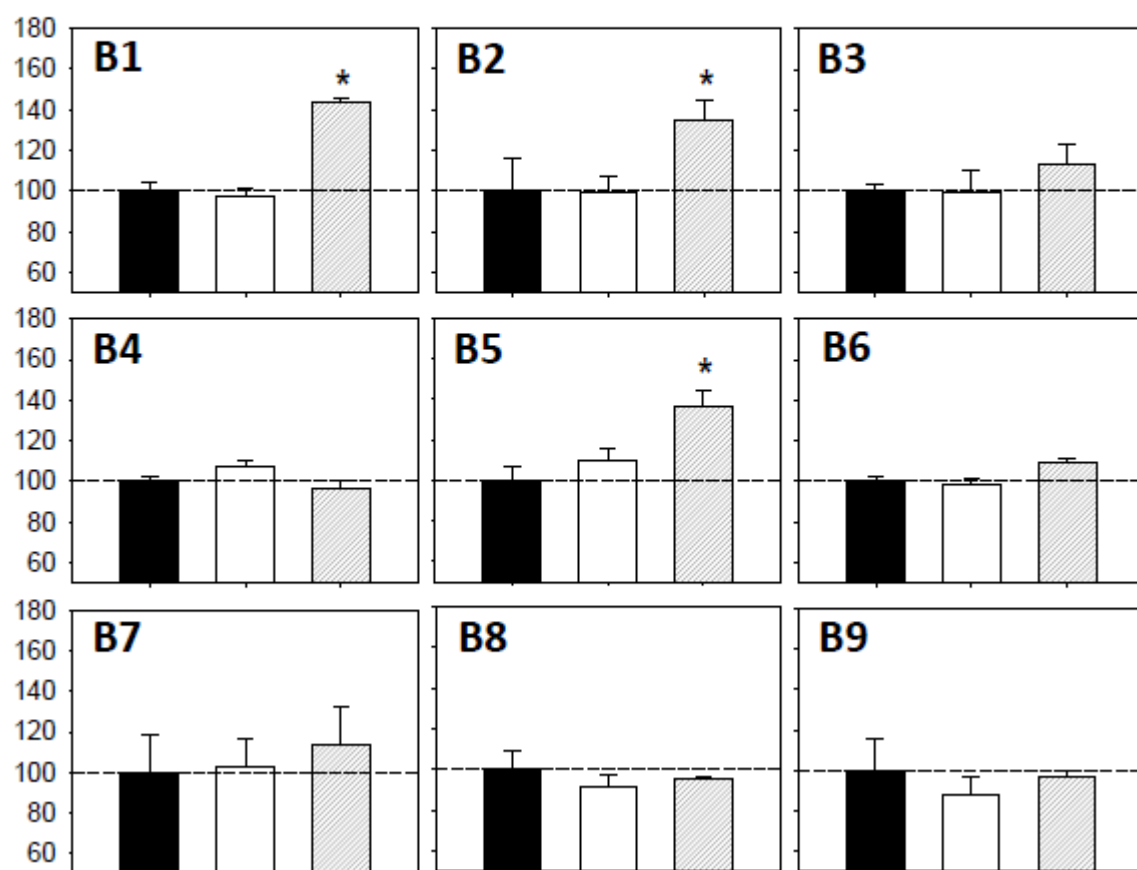


Figura 2C

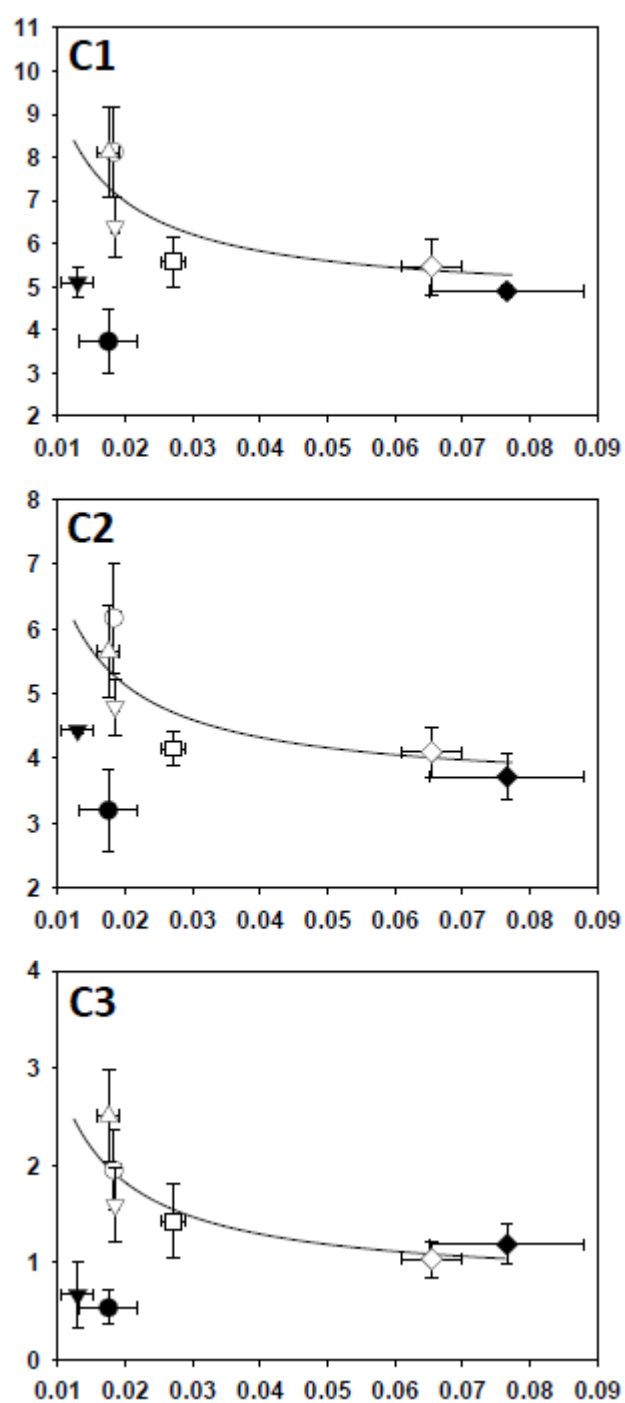


Figura 3

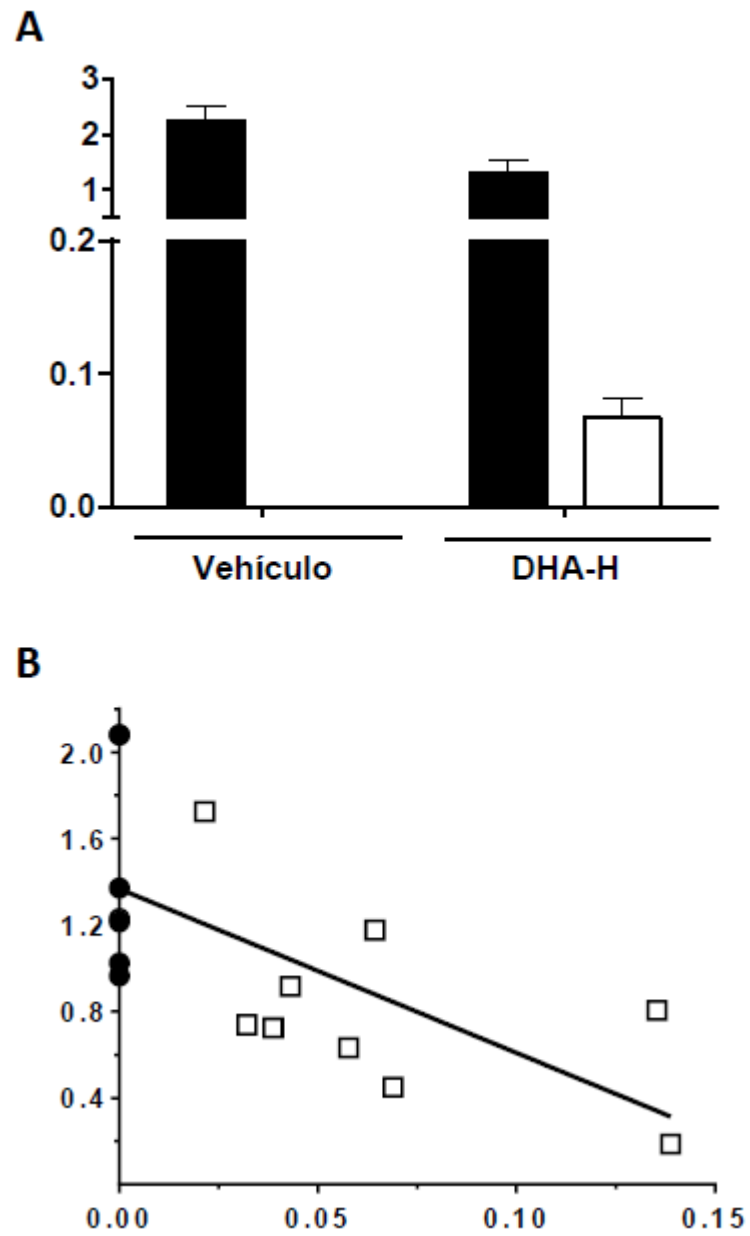


Figura 4

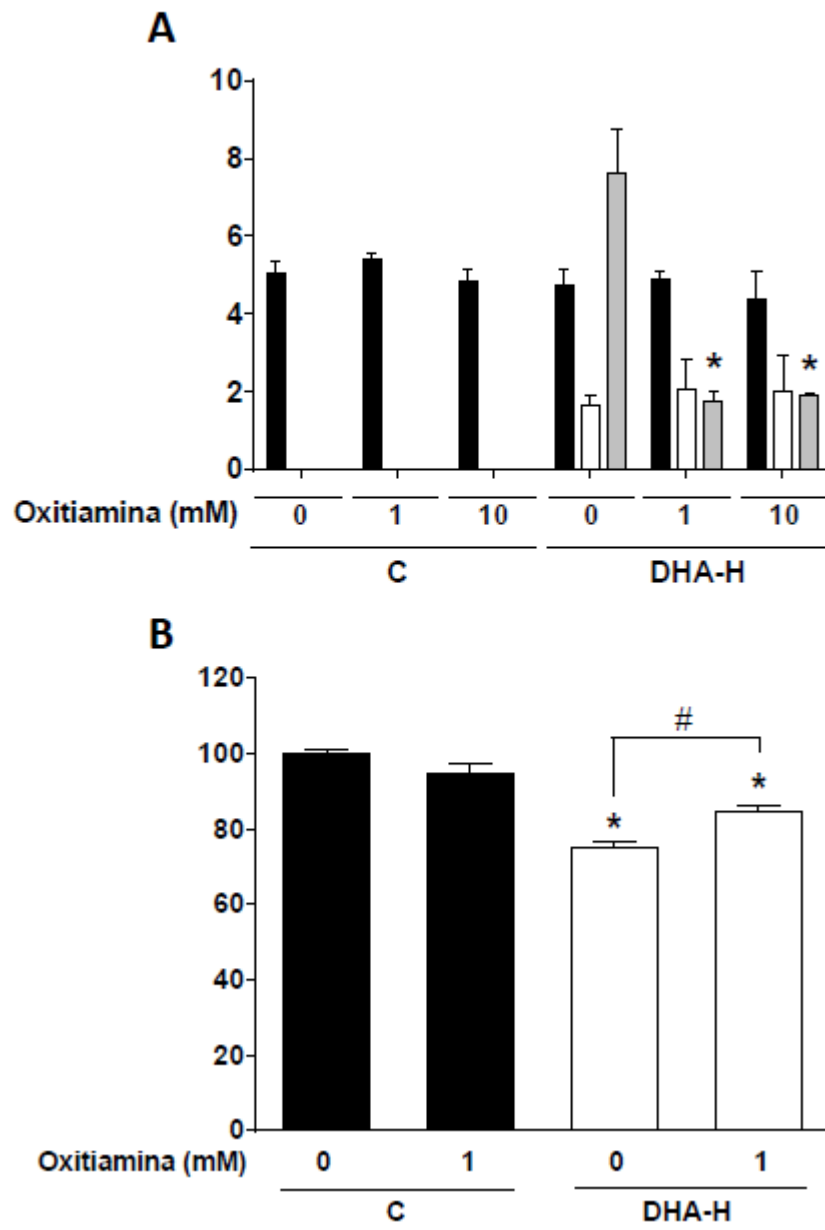
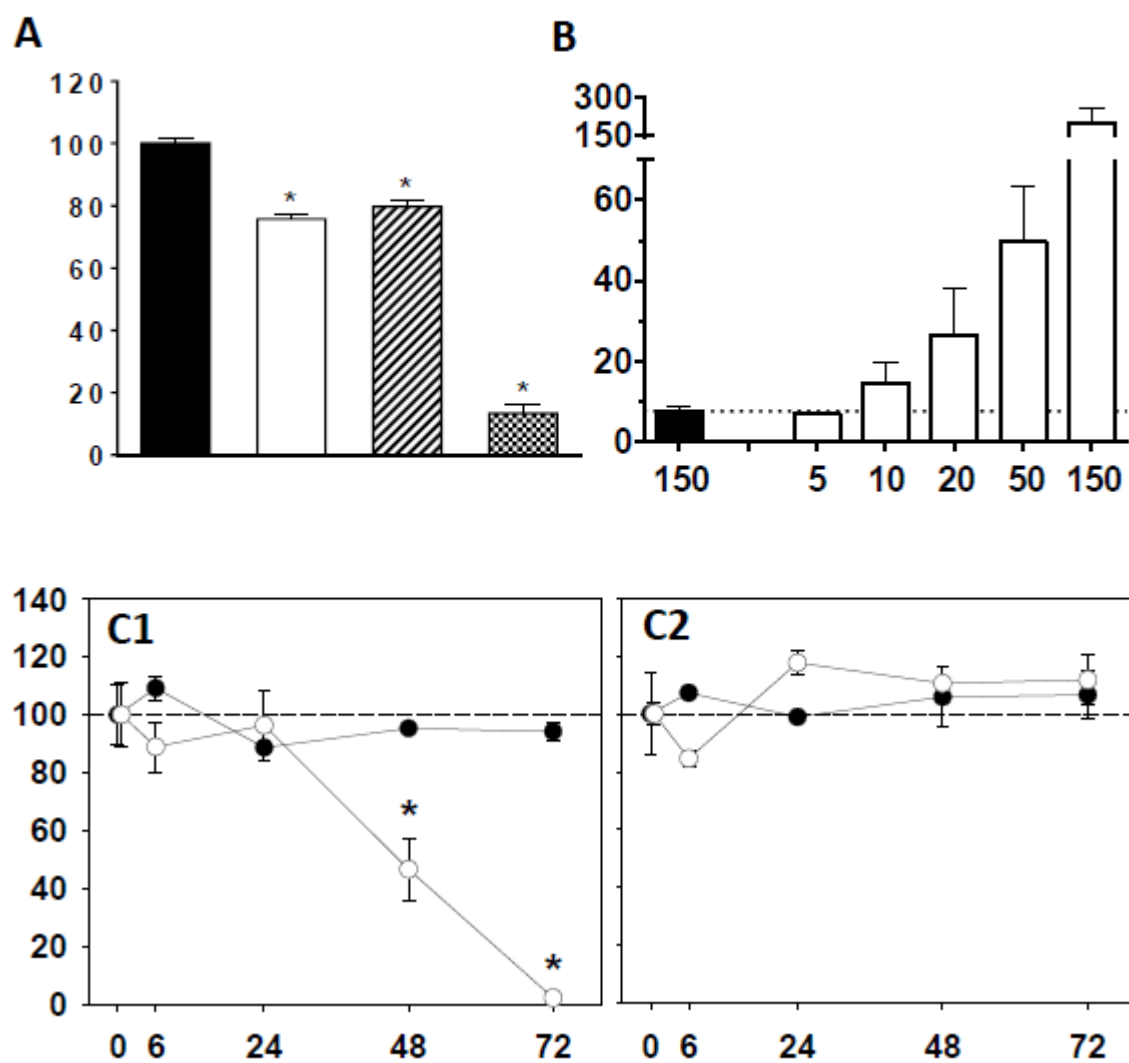


Figura 5





OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 202030070

22 Fecha de presentación de la solicitud: 29.01.2020

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: **C07C59/42** (2006.01)
A61K31/202 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 2409963 A1 (LIOPHARMA THERAPEUTICS S L) 25/01/2012, página 5, tabla 2	1-96
X	EP 2774910 A1 (UNIV ILLES BALEARS) 10/09/2014, párrafos 30-32, 36-38	1-96
X	FIOL-DEROQUE MARIA A et al. Cognitive recovery and restoration of cell proliferation in the dentate gyrus in the 5XFAD transgenic mice model of Alzheimer's disease following 2-hydroxy-DHA treatment. Biogerontology DEC 2013. , 30/11/2013, Vol. 14, Páginas 763-775, ISSN 1389-5729(print) ISSN 1573-6768(electronic), <DOI: doi:10.1007/s10522-013-9461-4>. resumen, resultados	1-96
X	TORRES MANUEL et al. Membrane lipid modifications and therapeutic effects mediated by hydroxydocosahexaenoic acid on Alzheimer's disease. Biochimica et Biophysica Acta JUN 2014. , 31/05/2014, Vol. 1838, Páginas 1680-1692, ISSN 0005-2736(print) ISSN 1879-2642(electronic), <DOI: doi:10.1016/j.bbamem.2013.12.016>. resumen, resultados	1-96
X	TORRES MANUEL et al. Brain Lipids in the Pathophysiology and Treatment of Alzheimer's Disease. Update on Dementia 2016 INTECH EUROPE, JANEZA TRDINE9, RIJEKA, 51000, CROATIA. Moretti DV, 30/11/2015, Páginas 127-167, ISSN ISBN 978-953-51-2654-6(H) ISBN 978-953-51-2655-3(P), <DOI: doi: 10.5772/64757>. resumen, resultados	1-96

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
13.11.2020

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/3



- ②① N.º solicitud: 202030070
②② Fecha de presentación de la solicitud: 29.01.2020
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: **C07C59/42** (2006.01)
A61K31/202 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	MOHAIBES RAHEEM J et al. The hydroxylated form of docosahexaenoic acid (DHA-H) modifies the brain lipid composition in a model of Alzheimer's disease, improving behavioral motor function and survival. BBA - Biomembranes, 20170309 ELSEVIER, AMSTERDAM, NL. Thompson Lynmarie; Maduke Merritt, 09/03/2017, Vol. 1859, Páginas 1596 - 1603, ISSN 0005-2736, <DOI: doi:10.1016/j.bbamem.2017.02.020>. resultados	1-96
A	DANGI BINDI et al. Metabolism and biological production of resolvins derived from docosapentaenoic acid (DPA-6). Biochemical Pharmacology Elsevier, US. Poirot Marc; Silvente-Poirot Sandrine, 30/11/0002, Vol. 79, Páginas 251 - 260, ISSN 0006-2952, <DOI: doi:10.1016/j.bcp.2009.08.001>. figura 1	1-96

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
13.11.2020

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
2/3

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, PATENW, NPL, EMBASE, MEDLINE, NPL, XPESP